

V. RECENZII/REVIEWS**BIOLOGIA CELULARĂ A MEDICAMENTULUI, PROF.UNIV.DR.
AUREL ARDELEAN, „Vasile Goldiș” University Press Arad, 2009****THE MOLECULAR BIOLOGY OF MEDICINES - PROFESSOR
AUREL ARDELEAN PHD,
“Vasile Goldiș” University Press Arad, 2009****Dumitru LUPULIASA**

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Abstract

A member of the Academy of Medical Sciences of Romania, of Academies in Vienna, Salzburg, New York, Sao Paulo, Professor Aurel Ardelean PhD culminates his prodigious scientific and editorial activity in the volume “The Molecular Biology of Medicines”.

A sole author or collaborator of over 150 publication and more than 240 scientific articles in the country and abroad, Professor Aurel Ardelean based the theme of his latest volume on the enormous progress recorded by Molecular Biology in the last decades and the numerous innovative research methods with an implicit impact on the discovery and development of new pharmacological agents.

Key words: genetic modifications, postgenomic phase, pharmacological agents, molecular biology, the target of medicines

Cuvinte cheie: modificări genetice, etapa postgenomică, agenți farmacologici, biologie moleculară, ținta medicamentelor



Membru al Academiei de Științe Medicale din România, al unor Academii din Viena, Salzburg, New York, Varșovia, Sao Paolo, domnul Profesor Universitar Doctor Aurel Ardelean își încununează o activitate științifică și editorială de referință cu volumul "Biologia moleculara a medicamentului.

Autor unic sau colaborator a peste 150 de publicații și peste 240 articole științifice în țară și în străinătate, domnul profesor Aurel Ardelean și-a argumentat tematica noului volum prin progresul uriaș înregistrat de *Biologia Moleculara* în ultimele decenii și numeroasele metode de cercetare inovatoare cu impact implicit asupra descoperirii și dezvoltării de noi agenți farmacologici.

Autorul își structurează lucrarea pe patru părți:

1. Caracterizarea moleculară a interacțiunii medicament-ținta
2. Sinteza medicamentelor pe baza enzimelor și

acizilor nucleici

3. Metode analitice implicate în producerea și utilizarea medicamentelor
4. Cinetica, metabolism, toxicologie și dezvoltarea agenților farmacologici.

Cel dintâi capitol al primei părți prezintă contextul biologic oferind o descriere la zi a testelor celulare care ne sunt la îndemână, aplicabilitatea și impactul lor asupra descoperirii agenților farmacologici. Se analizează testele implicate în studiul proteinelor membranare, a răspunsurilor celulare rapide, testările pentru cercetarea expresiei proteice și genice celulare, analiza spațio-temporală și a subpopulațiilor celulare și nu în ultimul rând determinarea fenotipului. În capitolul doi al primei părți, se descriu elemente referitoare la șoareci "knock-out" (șoareci transgenici obținuți prin recombinare omologă, cu modificări genetice care pot conduce la eliminarea funcției unei gene) și la tehnicile necesare unor asemenea animale.

Receptorii cuplați cu proteina G fac obiectul capitolelor trei și patru. În primul dintre ele accentul este pus pe caracterizarea receptorilor cuplați cu proteina G și aplicabilitatea genelor "reporter" ca sisteme de transcriere, în timp ce capitolul următor făcând referire la etapa postgenomică oferă strategii de identificare a liganzilor pentru receptorii "orfani" cuplați cu proteina G.

Partea a doua a cărții se ocupă de diferite aspecte ale sintezei medicamentelor. Se oferă o combinație clasică între elemente de sinteză organică și biotehnologie realizând tabloul sintezei stereoselective a medicamentelor cu ajutorul enzimelor recombinante. Prima parte a acestui capitol ne prezintă o imagine în ansamblu asupra acestor elemente și oferă numeroase exemple evaluând rezultatele unor asemenea strategii.

În perspectivă vor fi utilizați agenți farmacologici care interacționează cu acizii nucleici. Atractivitatea lor ca și liganzi cu specificitate mare a intrat mereu în conflict cu numeroase probleme de farmacocinetică. Cu toate acestea, numeroase concepte cu privire la stabilizarea acestor molecule, potențialul fascinant de a interacționa ARN-ul (RNAi) au făcut ca primele medicamente aprobate să fie extrem de similare acestor molecule, spre exemplu manipulatorii semnalizării celulare. Capitolul 6 discută mai multe aspecte, incluzând sinteza și aplicabilitatea unor asemenea tipuri de compuși, incluzând tehnica interacțiunii cu ARN (RNAi).

Partea a treia se ocupa de aspecte analitice. Separarea enantiomerilor (enantiomosepararea) medicamentelor chirale și cromatografia de afinitate sunt instrumente ale dezvoltării medicamentelor și elementelor lămuritoare asupra acestor aspecte sunt prevăzute în capitolele 7 și 8.

Metode analitice bazate pe tehnici de biologie moleculară sunt incluse într-o serie de trei capitole. Două dintre acestea se axează pe descrierea tehnicilor RMN care au cunoscut o dezvoltare deosebită în ultimele decenii. Aceasta dezvoltare a condus ulterior la definirea tehnicii RMN ca instrument de baza în determinarea atât a structurilor macromoleculare dar și a detectării și caracterizării interacțiunilor dintre ligand și molecula țintă. Capitolele 9 și 10 descrie tehnici de marcare a proteinelor cu izotopi radioactivi de C13 și N15.

Realizarea unor modele de structuri medicamentoase realiste are la baza cunoștințe exacte obținute prin cristalografie cu raze X. În ciuda îmbunătățirilor evidente pe care le-a suferit metodologia în acest domeniu de cercetare, structurile receptorilor membranari, care reprezintă de fapt țintele cele mai importante ale medicamentelor, sunt încă neelucidate. Un pas uriaș către rezolvarea acestei enigme l-ar putea constitui utilizarea fragmentelor de anticorpi drept elemente de potențare ale cristalizării. Detalii despre aceasta nouă și captivantă tehnică sunt oferite cititorului în capitolul final al părții a treia. Farmacogenomica și toxicogenomica sunt domenii noi cu un considerabil impact asupra viitoarei dezvoltări a agenților farmacologici. Ultima parte a cărții se ocupă de aceste subiecte noi, care vor reuși probabil cu timpul să genereze schimbări, renunțându-se la concepțiile inițiale: aceeași doză este recomandată pentru toți pacienții care au aceeași boală". Discrețiile moderne se vor baza pe ideea „medicamentul adecvat,doza adecvată, persoana adecvată".

Pe de o parte, medicamentele vor acționa de maniera mai țintită și vor antrena mai puține efecte nedorite, iar eficacitatea lor va crește. Pe de altă parte, medicii vor fi în măsură să decidă plecând de la profilul genetic al pacientului, dacă un medicament are șanse să reușească și dacă nu să opteze pentru un alt tratament. Riscurile personale "ascunse" în genele unui anumit pacient vor putea fi identificate de către medic și ținând cont de specificitatea și individualitatea lor se va alege strategia pentru prevenție și tratament. Totalitatea medicamentelor cunoscute sunt dirijate asupra 400 de biomolecule diferite ale organismului nostru, molecule cunoscute sub numele de ținte terapeutice (drug targets) dintre care menționăm: enzime, receptori și alte biomolecule care sunt inhibitate sau asupra cărora acționează într-o manieră sau alta. Datorită deciptajului genomului uman se vor descoperi între 3000-10000 de biomolecule noi care vor fi utilizate ca situsuri de atac molecular.

Terapia genică este o cale nouă de cercetare, care suscită un foarte mare interes. Ea își propune să vindece sau să atenueze efectul unei maladii "reparând" o genă defectă sau activând sute de gene utile.

Strategia introduce în celulele umane (cu excepția celulelor sexuale sau gameți) o genă "corectoare" sau "terapeutică" destinată să reducă defectele genei afectate, în cazul maladiilor genetice sau să acționeze într-un alt mod, de exemplu să ajute sistemul imunitar să elimine cancerul. În aceste cazuri se acționează asupra genomului pentru ca organismul să producă o proteină de interes terapeutic, ceea ce presupune implicarea "ADN-ului ca medicament". Deși sunt puține maladii care pot fi tratate pe baza terapiei genice aceasta strategie ne dă numeroase speranțe, chiar dacă ea nu poate fi utilizată curent având în vedere dificultățile pe care trebuie să le depășească.

Devoțiunea față de învățământ în general, dar față de Științele Medicale - Domeniul Farmaceutic - în special, își găsesc un solid argument în excepționala apariție editorială pe care am prezentat-o astăzi. Consider ca prin ținuta elevată, elementele de noutate științifică în domeniu, fac această lucrare deosebită, o lectură interesantă nu doar în beneficiul academic ci și a practicienilor și viitorilor practicieni din domeniul medico-farmaceutic.