

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο vWF είναι μία πολυμερής γλυκοπρωτεΐνη, η οποία διαμεσολαβεί το σχηματισμό θρόμβου σε σημεία αγγειακού τραυματισμού κυρίως μέσω αλληλεπιδράσεων με συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και υποδοχείς των αιμοπεταλίων. Μέχρι στιγμής έχουν διευκρινιστεί οι βιολογικές ιδιότητες του vWF σε επίπεδο γενετικής ρύθμισης, βιοσύνθεσης και μοριακών αλληλεπιδράσεων. Έχουν προσδιοριστεί οι τρισδιάστατες δομές επιλεγμένων επικρατειών του vWF, αλλά δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί η σχέση δομής-λειτουργίας των εν λόγω επικρατειών, λόγω της πολυπλοκότητας και του μεγέθους του μορίου του vWF. Επίσης, είναι γνωστές οι βιομηχανικές ιδιότητες της αλληλεπίδρασης μεταξύ της A1 επικράτειας του vWF και του υποδοχέα των αιμοπεταλίων GPIIb, δεν έχει όμως πλήρως διευκρινιστεί ο μηχανισμός με τον οποίο αυτή η αλληλεπίδραση αντιτίθεται στη δυναμική του ρέοντος αίματος κι επάγει το σχηματισμό θρόμβου και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Συνεπώς, περαιτέρω μελέτη και κατανόηση των λειτουργιών του vWF και του υποδοχέα GPIIb θα έχει ως αποτέλεσμα καλύτερο προσδιορισμό του ρόλου των αιμοπεταλίων στην αθηροθρόμβωση, καθώς οι αιμοδυναμικές συνθήκες επηρεάζουν σημαντικά την εξέλιξη του αγγειακού τραυματισμού σε στενωμένες ή μερικώς αποφραγμένες αρτηρίες.

Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα αποτελούν το θεμέλιο λίθο της θεραπείας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και άλλων θρομβωτικών καταστάσεων. Η πλειοψηφία των φαρμάκων αυτών στοχεύουν εναντίον υποδοχέων ή ενζύμων των αιμοπεταλίων με σκοπό την παρεμπόδιση σχηματισμού θρόμβου και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο η αλληλεπίδραση μεταξύ της A1 επικράτειας του vWF και του υποδοχέα των αιμοπεταλίων GPIIb αποτελεί έναν πολύ ελκυστικό στόχο. Στην παρούσα διπλωματική εργασία περιγράφονται οι διάφορες κατηγορίες φαρμάκων που στοχεύουν εναντίον αυτής της αλληλεπίδρασης και γίνεται αναφορά στο επίπεδο κλινικής ανάπτυξής τους. Συγκεκριμένα, γίνεται λόγος για τα μονοκλωνικά αντισώματα AJvW-2 και AJW200, για τα νανοσώματα ALX-0081 και ALX-0681 καθώς και για τα απταμερή ARC 1779, ARC 1172 και ARC 15105. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται για την επικράτεια A2 του vWF, η οποία αναστέλλει αποτελεσματικά τη σύνδεση της επικράτειας A1 στον υποδοχέα των αιμοπεταλίων GPIIb κάτω από συνθήκες υψηλής διατμηματικής τάσης.

Το ανθρώπινο γονίδιο που κωδικοποιεί την A1 επικράτεια του vWF κλωνοποιήθηκε κι εκφράστηκε σε βακτηριακό σύστημα, ενώ η ανασυνδυασμένη A1 επικράτεια υπερεκφράστηκε, βιοτινυλιώθηκε και καθαρίστηκε επιτυχώς. Τόσο, λοιπόν, η ανασυνδυασμένη A1 επικράτεια όσο και το βιοτινυλιωμένο παράγωγο αυτής είναι πλέον διαθέσιμα σε μεγάλη ποσότητα και με υψηλή καθαρότητα, έτοιμα να χρησιμοποιηθούν σε πειράματα πρόσδεσης σε νανοεπιφάνειες. Σε δεύτερο χρόνο, θα μπορούσε να μελετηθεί, με τον τρόπο αυτό, η αλληλεπίδραση μεταξύ των επικρατειών A1 και A2 του vWF και να παραχθούν δεδομένα σχετικά με την κατασκευή νέων αντιθρομβωτικών παραγόντων εναντίον του συμπλόκου vWF-GPIIb.