

# Μικρή ιστορική αναδρομή σε ένα παλιό πρόβλημα

Θανάσης Γ. Λουκέρης (ερευνητής IMBB/ΙΤΕ)



Η ελονοσία είναι από τις αρχαιότερες γνωστές ασθένειες. Χαρακτηριστικές περιγραφές μπορούμε να βρούμε σε αρχαία κινέζικα, ινδικά και αιγυπτιακά κείμενα, ενώ ο **Ιπποκράτης** στο σύγγραμμά του «Από τους ανέμους, τα νερά και τους τόπους» αναφέρει: «Όλα τα μολυσμένα, μη τρεχούμενα, στάσιμα νερά, είναι ζεστά, πυκνά, δυσώδη το καλοκαίρι (...) όποιος τα πίνει έχει την σπλήνα μεγάλη και μυώδη, την κοιλιά σκληρή, λεπτή και ζεστή (...) το καλοκαίρι βλέπουμε περισσότερες περιπτώσεις δυσεντερίας, διάρροιας και τεταρταίων πυρετών μεγάλης διάρκειας».

Ο αγώνας κατά της ελονοσίας με όπλο την γνώση αρχίζει ουσιαστικά το 1640 και συνεχίζεται ως τις μέρες μας



- **1640:** ο **Huan del Vego** χρησιμοποιεί για πρώτη φορά βάμμα από φλούδες του φυτού **κινίνη** (*Cinchona succirubra*) για την θεραπεία της ελονοσίας. Ένα φυτό που χρησιμοποιούσαν από παλιά οι ιθαγενείς του Περού και του Ισημερινού για την θεραπεία των πυρετών
- **1696:** ο **Morton** παρουσιάζει μια αναλυτική περιγραφή της κλινικής εικόνας της ελονοσίας και των αποτελεσμάτων της θεραπείας με κινίνη
- **1717:** ο **Lancisi** συνδέει την ελονοσία με την ύπαρξη ελών σε μια περιοχή, και πιστεύοντας

ότι προκαλείται από τον αέρα των ελών βαφτίζει την ασθένεια με το διεθνώς γνωστό της όνομα, «μαλάρια» (male: κακός aria: αέρας)

- **1816:** Ο **Gize** αρχίζει τις προσπάθειες παραγωγής κρυσταλλικού κινίνου από τις φλούδες του ομώνυμου φυτού και το **1820** οι **Pelletier** και **Caventou** τελικά πετυχαίνουν την εξαγωγή καθαρών αλκαλοειδών κινίνου



- **1880:** Ο **Charles Louis Alphonse Laveran**, γάλλος ιατρός που εργάζεται στην Αλγερία, ανακαλύπτει το παράσιτο της ελονοσίας στο ανθρώπινο αίμα (**πλασμώδιο Laveran**). Για την ανακάλυψη του αυτή τιμάται αρκετά χρόνια αργότερα (1907) με το βραβείο Nobel Ιατρικής



- **1885:** Ο **Golgi** ταυτοποιεί τα *Plasmodium vivax* (καλοήθης τριταίος πυρετός) και *Plasmodium malariae* (τεταρταίος πυρετός), αποδεικνύοντας ότι το πλασμώδιο του Laveran δεν είναι μόνο ένα, αλλά περισσότερα και μπορούν να διακριθούν με βάση την κλινική εικόνα



- **1889** και **1890:** ταυτοποίηση του *Plasmodium falciparum* (κακοήθης τριταίος πυρετός) από τον **Sakharov** και τους **Marchiafava** και **Celli** αντίστοιχα



Patrick Manson (1844-1925)

- **1894:** Ο sir **Patrick Manson**, μέντορας του **Ronald Ross**, αποκαλύπτει το ρόλο των κουνουπιών στην μετάδοση παθογόνων για τον άνθρωπο οργανισμών (*fillaria*), και ενισχύει την υπόθεση ότι τα κουνούπια μεταδίδουν και την ελονοσία. Η υπόθεση έγινε δεκτή με σκεπτικισμό στην επιστημονική κοινότητα και ο Manson απέκτησε το προσωνύμιο «mosquito Manson»



Ronald Ross (1857-1932)

- **1897:** Ο **Ronald Ross**, που εργάζεται σαν στρατιωτικός ιατρός στην Ινδία, ανακαλύπτει ωκύστεις του παρασίτου στο μεσέντερο θηλυκών κουνουπιών, επιβεβαιώνοντας την θεωρία του **Manson**. Οι μελέτες του πάνω στην ελονοσία πτηνών οδηγούν στην πλήρη αποκάλυψη του κύκλου ανάπτυξης του παρασίτου μέσα στο κουνούπι και τον ίδιο στην κατάκτηση του κατά σειράν πρώτου Nobel Ιατρικής που του δόθηκε για την ελονοσία το 1902.



Battista Grassi (1854-1925)



Amico Bignami (1862-1929)



Giuseppe Bastianelli (1862-1959)

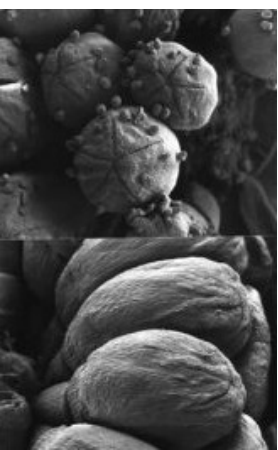
- Παραπονεμένοι μένουν οι ιταλοί επιστήμονες (**Battista Grassi**, **Amico Bignami** και **Giuseppe Bastianelli**), οι οποίοι το καλοκαίρι του **1898** πραγματοποιούν στην κλινική του Αγίου Πνεύματος στην Ρώμη το πρώτο πείραμα μετάδοσης ελονοσίας, χρησιμοποιώντας εθελοντή, και αποδεικνύοντας ότι και η ανθρώπινη ελονοσία μεταδίδεται μέσω των κουνουπιών
- **1928:** Οι **Schuleman**, **Schonhofer** και **Wingler** συνθέτουν την plasmoquine
- **1930:** Οι **Mietzsch**, **Mauss** και **Hecht** απομονώνουν την atebrine και οι **Knunyants** και **Chelintsev** συνθέτουν την acriquine

- **1939:** Ο **Paul Muller** ανακαλύπτει την εντομοκτόνο δράση του DDT



Οι πόλεμοι πολλές φορές οδήγησαν στην ανάπτυξη νέας ιατρικής τεχνολογίας και στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων, για τις ανάγκες των εκστρατευτικών σωμάτων. Τα ανθελονοσιακά φάρμακα αποτελούν ένα τυπικό παράδειγμα

- Κατά την διάρκεια του 2<sup>ου</sup> Παγκόσμιου Πολέμου συντίθεται η *chloroquine*, ένα από τα πιο σημαντικά ανθελονοσιακά, ενώ με το ονομα *resochin* μελετάται από Γερμανούς επιστήμονες ήδη από το 1934
- **1944:** Οι **Curd, Davey** και **Rose** συνθέτουν το *proguanil* και το προτείνουν για την θεραπεία της ελονοσίας που προκαλείται από το *Plasmodium falciparum*
- **1950:** Συντίθεται η *primaquine*

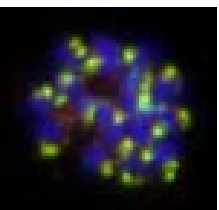


- **1970:** Κατά την διάρκεια του πολέμου του Βιετνάμ ανακαλύπτεται η *mefloquine* από την μεριά των αμερικανών. Παράλληλα, ο **Ho Chi Minh**, προσπαθώντας να λύσει το πρόβλημα που και αυτός αντιμετώπιζε με τους

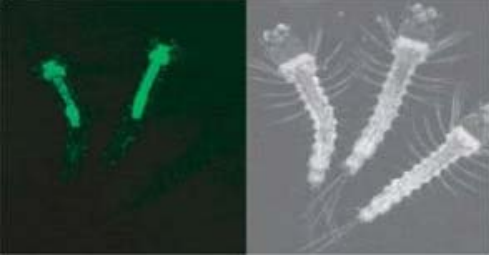
αυξημένους θανάτους των βιετναμέζων στρατιωτών από ελονοσία, καταφεύγει στην βοήθεια της Κίνας. Ο Mao κινητοποιεί κινέζους επιστήμονες από όλη την χώρα, οργανώνοντας μια ευρείας κλίμακας έρευνα για καινούργια και αποτελεσματικά ανθελονοσιακά φάρμακα. Τα αποτελέσματα των ερευνών ήταν απογοητευτικά, μέχρι που κάποιος από τους κινέζους επιστήμονες είχε την ιδέα να χρησιμοποιήσει εξάνιο για να εξαγάγει ουσίες από τα φύλλα του φυτού **Artemisia annua**. Το φυτό αυτό ήταν γνωστό στην παραδοσιακή κινέζικη ιατρική και το χρησιμοποιούσαν για την θεραπεία της ελονοσίας, όπως είχε βρεθεί σε συνταγές που είχε ανακαλύψει η αρχαιολογική έρευνα, αλλά ο ακριβής τρόπος χρήσης του ήταν άγνωστος. Μετά από διαδοχικές κρυσταλλώσεις και εξαγωγές, απομονώθηκε τελικά μια κρυσταλλική ουσία η **Quing gha shu**, γνωστή σήμερα ως **artemisin**. Η ουσία αυτή έχει την μοναδική ιδιότητα να σκοτώνει **schizonts** μια από τις ερυθροκυτταρικές μορφές του παρασίτου, και αυτό γιατί όταν η **artemisin** έρχεται σε επαφή με ιόντα σιδήρου, τα οποία βρίσκονται σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις στο παράσιτο σε σχέση με τα κύτταρα του οργανισμού, δημιουργεί ελεύθερες ρίζες. Σήμερα η **artemisin** και τα παράγωγα της προβάλλουν σαν τα πιο ελπιδοφόρα ανθελονοσιακά φάρμακα, ικανά να σκοτώσουν τόσο chloroquine ευαίσθητα όσο και chloroquine ανθεκτικά στελέχη του παρασίτου.



- **1996:** Μετασχηματίζονται γενετικά το *Plasmodium falciparum* και το *Plasmodium berghei*, παράσιτο της ελονοσίας τρωκτικών και καλά μελετημένο πειραματικό μοντέλο



- **1998:** Ενεργοποιείται το πρόγραμμα Roll Back Malaria. Σκοπός του να συντονίσει τις ενέργειες κρατικών και ιδιωτικών φορέων. Κύριος μοχλός του ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) και άμεσος στόχος του η μείωση στο μισό των θανάτων από ελονοσία μέχρι το 2010



- **2000:** Μετασχηματίζεται γενετικά το κουνούπι *Anopheles stephensi* (κύριος φορέας ελονοσίας στην Ινδία) και το **2001** μετασχηματίζεται γενετικά το κουνούπι *Anopheles gambiae* (κύριος φορέας ελονοσίας στην Αφρική)

- **2002:** Δημοσιεύονται οι πλήρεις γενωμικές αλληλουχίες του παρασίτου *Plasmodium falciparum* και του φορέα του κουνουπιού *Anopheles gambiae*. Η δημοσίευση τους αποτελεί μια σημαντική καμπή στην ιστορία του ανθελονοσιακού αγώνα