

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΜΕΛΟΥΣ

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ.— Προόδοι τῆς Βιοθεραπείας κατὰ τὴν πρώτην δεκαετίαν ἀπὸ τοῦ θανάτου τοῦ **Alexander Fleming**, ὑπὸ **Γεωργ. Ἰωακείμογλου** *.

Τὴν 11ην Μαρτίου ἐ.ἔ. συμπληροῦται δεκαετία ἀπὸ τοῦ θανάτου τοῦ Ἀλεξάνδρου Φλέμινγκ, ξένου ἐτέρου τῆς ἡμετέρας Ἀκαδημίας.

Κατὰ τὸ ἐπιστημονικὸν μνημόσυνον¹ τοῦ μεγάλου ἐπιστήμονος εἶχον τὴν τιμὴν νὰ ὀμιλήσω, κατ' ἐντολὴν τῆς Ἀκαδημαϊκῆς Συγκλήτου, ἀπὸ τοῦ βήματος τούτου. Ἀνέπτυξα τότε τὰ κυριώτερα σημεῖα τοῦ ἐπιστημονικοῦ του ἔργου.

Ἡ ἀνακάλυψις τῆς πενικιλίνης ἦτο βεβαίως μία σπουδαιοτάτη συμβολὴ εἰς τὴν θεραπείαν λοιμώξεων τοῦ ἀνθρώπου καὶ τῶν ζώων, ἐν τούτοις ἡ σημασία της δὲν ἐξαντλεῖται μὲ τὴν θεραπευτικὴν ἐφαρμογὴν τῆς πενικιλίνης. Ὁ Fleming δὲν εἶναι ὁ πατὴρ μόνον τῆς πενικιλίνης, ἀλλὰ καὶ ὅλων τῶν βιοθεραπευτικῶν φαρμάκων. Ἀπέδειξεν ὅτι οἱ μύκητες καὶ ἄλλοι μικροοργανισμοὶ ἀποτελοῦν ἀνεξάντλητον πηγὴν σπουδαιοτάτων φαρμάκων.

Πρὸ τοῦ Fleming ἐχρησιμοποιοῦντο ἐν τῇ λαϊκῇ Ἰατρικῇ μύκητες ὑπὸ μορφὴν μούχλας, π.χ. εὐρωτιῶντος ἄρτου, διὰ τὴν θεραπείαν τραυμάτων. Ἡ θεραπεία αὕτη στερεῖται οἰασδήποτε ἐπιστημονικῆς βάσεως. Θὰ ἔπρεπε ὁ εὐρώς ἐπὶ τοῦ ἄρτου νὰ ὀφείλεται εἰς τὸ *Penicillium notatum* ἢ εἰς συγγενεῖς αὐτοῦ μύκητας διὰ νὰ περιέχῃ πενικιλίνην.

Ἐξ ἄλλου, διὰ νὰ ἐφαρμοσθῇ ἡ πενικιλίνη κατὰ τρόπον ἐπιστημονικόν, πρέπει νὰ ἐμπλουτισθῇ καὶ νὰ ἀπομονωθῇ, οὕτως ὥστε νὰ ληφθοῦν δραστικὰ σκευάσματα, δυνάμενα νὰ δοθοῦν εἰς ἀσθενεῖς. Πρέπει ἐπίσης νὰ ληφθῇ ὑπ' ὄψιν ὅτι ὁ εὐρωτιῶν ἄρτος δυνατὸν νὰ περιέχῃ παθογόνους μικροοργανισμοὺς μὲ τὸν κίνδυνον σοβαρῶν ἐπιμολύνσεων.

Ἡ ἀνακάλυψις τῆς πενικιλίνης στηρίζεται εἰς μίαν ἀπλῆν παρατήρησιν. Τὸν Σεπτέμβριον τοῦ 1928 ὁ Fleming κατεγίνετο μὲ πειράματα ἀφορῶντα εἰς τὴν μορφολογίαν τῶν ἀποικιῶν τῶν σταφυλοκόκκων. Ἡ καλλιέργεια τῶν σταφυλοκόκκων ἐγίνετο ἐπὶ πλακὸς ἄγαρ ἐντὸς τρυβλίου Petri. Ἐπειδὴ ὁ Fleming, διὰ νὰ ἐξετάσῃ τὰς ἀποικίας μικροσκοπικῶς, ἀφήρει τὸ κάλυμμα τοῦ τρυβλίου, τὸ ἄγαρ ἐμολύνθη

* G. JOACHIMOGLU, *Progress in Biotherapeutics (Treatment with Antibiotics) in the ten years after Alexander Fleming's death.*

1. Ἐκτακτος συνεδρία τῆς Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν τῆς 30 Ἀπριλίου 1955. Βλ. Πρακτικὰ τόμ. 30, σελ. 169, 1955.

ἀπὸ τὸν ἀέρα. Ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας αὐτοῦ εἶχον ἀναπτυχθῆ μύκητες εὐρώτους. Εἰς τοιαύτας περιπτώσεις οἱ μικροβιολόγοι παραδίδουν τὰς μολυνθείσας καλλιέργειάς εἰς τὸν ὑπὲρθετον τοῦ ἐργαστηρίου ὡς ἀχρήστους. Ὁ Fleming ἠκολούθησεν ἄλλην ὁδόν. Ἡ ἀποικία τοῦ μύκητος οὐδὲν τὸ ἰδιαιτέρον παρουσίαζεν. Ἐν τούτοις, περίξ αὐτῆς ἐφαίνετο ὅτι αἱ ἀποικίαι τῶν σταφυλοκόκκων εἶχον γίνεαι διαφανεῖς καὶ διελύοντο. Ὁ Fleming ἀπεμόνωσε τὸν μύκητα, ἔλαβε καθαρὸν καλλιέργημα καὶ ἔφερον αὐτὸ ἐπὶ πλακὸς ἄγαρ μὲ στρεπτοκόκκους καὶ γονοκόκκους. Καὶ ἡ ἀνάπτυξις τῶν κόκκων αὐτῶν ἠμποδίζετο ἀπὸ τὸν μύκητα. Οὕτως ἀπεδεικνύετο ὅτι ὁ μύκης εἶχεν ἀντισηπτικὴν ἐνέργειαν ἔναντι κόκκων, σπουδαιοτάτην διὰ τὸν ἄνθρωπον. Ἄλλα μικρόβια, π.χ. κολοβακτηρίδια ἢ βακτηρίδια τύφου, ἀνεπτύσσοντο ἐπὶ παρουσίᾳ τοῦ μύκητος.

Ἐὰν ἐγίνετο καλλιέργεια τοῦ μύκητος ἐντὸς ζωμοῦ, τότε ὁ ζωμὸς προσελάμβανε τὴν ἄγνωστον ἀντισηπτικὴν οὐσίαν. Εἰς τὰ πρωτόκολλα τῶν πειραμάτων ὁ Fleming τὴν ἐκάλεσε κατ' ἀρχὰς ὀπὸν μύκητος (Mould juice). Ἀργότερον τὴν ἐκάλεσε πενικιλίνην, διότι ὁ μύκης ἀνήκεν εἰς τὸ γένος «πενικίλλιον». Ἡ περαιτέρω ἔρευνα ἀπέδειξεν ὅτι ἐπρόκειτο περὶ τοῦ εἴδους «*Penicillium notatum*». Τὸ ἐπόμενον ἔτος ὁ Fleming διετύπωσε εἰς μελέτην του, δημοσιευθεῖσαν εἰς τὸ *British Journal of experimental Pathology*, ὡς ἑξῆς τὰ συμπεράσματα τῶν παρατηρήσεων του.

«Εἶδος πενικιλίου σχηματίζει ἐντὸς καλλιεργείων ἰσχυρὰν ἀντισηπτικὴν οὐσίαν.

Τὸ δραστικὸν συστατικὸν διηθεῖται εὐκόλως καὶ ἡ ὀνομασία «πενικιλίνη» ἐδόθη εἰς διηθήματα τοῦ ζωμοῦ, ἐντὸς τοῦ ὁποῦ ἐκαλλιεργήθη ὁ μύκης.

Ἡ ἀντισηπτικὴ ἐνέργεια εἶναι λίαν σαφῆς ἐπὶ πυογόνων κόκκων καὶ ἐπὶ μικροβίων τῆς ὁμάδος τοῦ βακτηριδίου τῆς διφθερίτιδος. Ἡ πενικιλίνη δὲν εἶναι τοξικὴ διὰ πειραματόζωα, ἀκόμη καὶ εἰς τεραστίας δόσεις, καὶ δὲν ἔχει τοπικὴν ἐρεθιστικὴν ἐνέργειαν. Δὲν ἐπηρεάζει τὴν δρᾶσιν τῶν λευκοκυττάρων τοῦ αἵματος εἰς μεγαλύτερον βαθμὸν ἀπὸ κοινὸν ζωμὸν διὰ καλλιέργειαν μικροβίων.

Ἐκφράζεται ἡ γνώμη ὅτι δύναται νὰ εἶναι δραστικὸν ἀντισηπτικὸν διὰ τοπικὴν ἐφαρμογὴν ἢ ἔνεσιν εἰς ἰστοὺς μολυσμένους μὲ μικρόβια εὐπαθῆ ἔναντι τῆς πενικιλίνης».

Εἰς ἄλλας ἐργασίας ὁ Fleming ἔγραψεν :

«Εἶναι πολὺ πιθανὸν ὅτι αὕτη (ἡ πενικιλίνη) ἢ χημικὴ ἔνωση συγγενῆς αὐτῆς θὰ χρησιμοποιηθῆ διὰ τὴν θεραπείαν τραυμάτων.

Αὕτη (ἡ πενικιλίνη) ἐχρησιμοποιήθη ἐπὶ ἀτόνων μολυσμένων τραυμάτων, ἀπεδείχθη δὲ ὅτι πλεονεκτεῖ ἐν συγκρίσει μὲ τὴν τοπικὴν ἐφαρμογὴν ἰσχυρῶν χη-

μικῶν ἀντισηπτικῶν». Ἐκ τούτων σαφῶς προκύπτει, ὅτι ὁ Fleming διέβλεψε τὰς θεραπευτικὰς ιδιότητες τῆς πενικιλίνης.

Διὰ τὴν θεραπευτικὴν ἐφαρμογὴν τῆς πενικιλίνης ἦτο ἀνάγκη νὰ ληφθοῦν σκευάσματα πολὺ δραστικώτερα ἀπὸ τὸν ὀπὸν μύκητος. Τοῦτο ἐπετεύχθη διὰ χημικῶν μεθόδων ὑπὸ τῶν H. W. Florey καὶ E. B. Chain ἐν Ὁξφόρδῃ. Οὗτοι ἔλαβον πενικιλίνην, ἣτις εἰς ἀραιώσεις 1 : 1.000.000 εἶχε τὰς ιδιότητας τὰς ὁποίας περιέγραψεν ὁ Fleming διὰ τὸν «ὀπὸν τοῦ μύκητος».

Θεραστία ὑπῆρξεν ἡ πρόοδος, ὅταν οἱ χημικοὶ διεπίστωσαν ὅτι ὑπάρχουν διάφοροι πενικιλῖναι καὶ ἀπεκάλυψαν τὸν χημικὸν συντακτικὸν τύπον αὐτῶν. Ἡ σπουδαιότερα εἶναι ἡ βενζυλοπενικιλίνη ἢ πενικιλίνη G, ἣτις ἀντικατέστησε τὴν ἄμορφον πενικιλίνην τῶν πρώτων ἐτῶν τῆς ἐφαρμογῆς τοῦ νέου φαρμάκου.

Αἱ πενικιλῖναι αὗται δίδονται παρεντερικῶς δι' ἐνέσεων. Ἡ διὰ τοῦ στόματος λήψις σημαίνει μεγάλην σπατάλην. Πρέπει, ἐν συγκρίσει μὲ τὴν παρεντερικὴν ἐφαρμογὴν, νὰ δοθοῦν πενταπλάσιαι δόσεις διὰ νὰ ἔχωμεν ἐπαρκῆ πυκνότητα ἐν τῷ αἵματι. Εἶναι μειονέκτημα ὅτι ἡ πενικιλίνη καταστρέφεται ἐν τῷ γαστρεντερικῷ σωλήνι, ἀφ' ἐνὸς τῇ ἐπιδράσει τοῦ ὕδροχλωρικοῦ ὀξέος τοῦ στομάχου καὶ ἀφ' ἑτέρου τῆς πενικιλινάσης, ἣτις σχηματίζεται ἐν τῷ ἐντέρω. Ἡ πενικιλινάση εἶναι ἔνζυμον τὸ ὁποῖον παρεσκευάσθη ἀπὸ τοὺς E. P. Abraham καὶ E. B. Chain. Τὰ κολοβακτηρίδια ἀφθονοῦν ἐν τῷ ἐντέρω καὶ σχηματίζουν ἐκεῖ πενικιλινάσην.

Παρεσκευάσθησαν συνθετικῶς σκευάσματα πενικιλίνης, τὰ ὁποῖα δύνανται νὰ δοθοῦν διὰ τοῦ στόματος. Τοιοῦτον σκευάσμα εἶναι ἡ βενζαθινοπενικιλίνη (Benzathine Penicillin). Εἶναι σύμπλοκον ἄλλας τῆς πενικιλίνης. Δύναται νὰ δοθῇ παρεντερικῶς ἢ διὰ τοῦ στόματος. Ἄλλα τοιαῦτα σκευάσματα, τὰ ὁποῖα εἰσήχθησαν ἀπὸ τοῦ 1955 καὶ ἐντεῦθεν καὶ δίδονται μόνον διὰ τοῦ στόματος, εἶναι ἡ φαινοζυμεθυλοπενικιλίνη καὶ ἡ νατριῶχος φαιναιθυκιλίνη.

Μετὰ τὴν παρατήρησιν τοῦ Fleming ὅτι ὠρισμένα εἶδη πενικιλίνης καταστρέφουν ὠρισμένους παθογόνους μικροοργανισμούς, πλεῖστοι ἐπιστήμονες ἤρχισαν νὰ πειραματίζωνται μὲ μύκητας διαφόρων προελεύσεων.

Ἀπὸ χιλιάδας ἀκτινομυκήτων, τοὺς ὁποίους ἐξήτασεν ὁ P. A. Waksman καὶ οἱ συνεργάται του, σπουδαιότατος ὑπῆρξεν ὁ τεφρὸς ἀκτινομύκης (Actinomyces griseus). Ἀπὸ τὸν μύκητα τοῦτον ἐλήφθη ἡ στρεπτομυκίνη. Ἡ σπουδαιότερα ἐνέργεια τῆς στρεπτομυκίνης ἀφορᾷ εἰς τὰ βακτηρίδια τῆς φυματιώσεως. Ἡ θεραπεία π.χ. τῆς φυματιώδους μηνιγγίτιδος καὶ τῆς κεγχροειδοῦς φυματιώσεως μὲ στρεπτομυκίνην ὑπῆρξεν ἡ μεγαλυτέρα πρόοδος ἀπὸ τῆς ἐποχῆς τοῦ Robert Koch. Ἡ Ἀκαδημία Ἀθηνῶν ἐβράβευσε μονογραφίαν τοῦ συναδέλφου κ. Κ. Χωρέμη περὶ τῆς ἐφαρμογῆς τῆς στρεπτομυκίνης εἰς τὴν θεραπείαν τῆς παιδικῆς φυματιώσεως.

Ἡ χλωραμφενικόλη ἢ χλωρομυκητίνη ἀπεμονώθη ἀπὸ τὸν στρεπτομύκητα τῆς Βενεζουέλας (*Streptomyces Venezuelae*) ὑπὸ τοῦ P. R. Burkholder. Δύναται νὰ ληφθῇ καὶ συνθετικῶς. Ἔχει εὐρὴ βιοθεραπευτικὸν φάσμα, δρᾷ δηλαδὴ ἐπὶ λοιμώξεων ὀφειλομένων εἰς πολλὰ εἶδη παθογόνων μικροοργανισμῶν. Ἰδιαιτέραν σημασίαν ἔχει διὰ τὴν θεραπείαν τοῦ τυφοειδοῦς πυρετοῦ.

Αἱ τετρακυκλῖναι (χλωροτετρακυκλῖναι ἢ ἀουρεομυκίνη, ὀξυτετρακυκλῖνη ἢ τερραμυκίνη ἢ τετρακυκλῖνη ἢ ἀχρομυκίνη) ἐλήφθησαν ἀπὸ διάφορα εἶδη στρεπτομυκήτων ἢ καὶ διὰ τῆς συνθετικῆς ὁδοῦ. Ἔχουν, ὅπως ἡ χλωραμφενικόλη, εὐρὴ βιοθεραπευτικὸν φάσμα.

Νεώτερον βιοθεραπευτικὸν φάρμακον εἶναι ἡ δεμεθυλοτετρακυκλῖνη ἢ δεχλομυκίνη, ἣτις παρεσκευάσθη ἐπίσης ἀπὸ εἶδος στρεπτομύκητος. Εἰσήχθη εἰς τὴν Θεραπευτικὴν τὸ 1959. Συγγενεῦει χημικῶς καὶ φαρμακολογικῶς μὲ τὰς ἄλλας τετρακυκλῖνας.

Ἑπάρχουν καὶ ἄλλα βιοθεραπευτικὰ φάρμακα παρασκευασθέντα ἀπὸ μύκητας καὶ ἄλλους μικροοργανισμοὺς καὶ χρησιμοποιούμενα ἐπιτυχῶς ἐν τῇ Θεραπευτικῇ. Ἐν τούτοις, νομίζομεν ὅτι τὰ ἄνω λεχθέντα δεικνύουν πόσον γόνιμος ὑπῆρξεν ἡ ἐργασία τοῦ Fleming διὰ τὴν καταπολέμησιν τῶν λοιμωδῶν νόσων. Ὄταν ὁ Fleming τὸ 1928 παρατήρησεν ὅτι οἱ σταφυλόκοκκοι ἐπὶ τῆς ἐπιφανείας τοῦ ἄγαρ ἐντὸς τοῦ τρυβλίου Petri εἶχον διαλυθῆ, ἤρχιζε ἐν νέον κεφάλαιον τῆς Ἱστορίας τῆς Ἱατρικῆς, πλουσιώτερον ἀπὸ κάθε ἄλλο τῶν παρελθόντων αἰώνων. Ἀπὸ τὸν μικρὸν ἐκεῖνον σπόρον ἀνεπτύχθη ἐν τῶν λαμπροτέρων κεφαλαίων τῆς Ἱατρικῆς.

Αἱ ἔρευναι συνεχίζονται καὶ εἶμαι βέβαιος, ὅτι εἰς τὸ τέλος τῆς δευτέρας δεκαετίας ἀπὸ τοῦ θανάτου τοῦ Fleming ἡ Ἱατρικὴ θὰ διαθέτῃ περισσότερα καὶ πολυτιμότερα βιοθεραπευτικὰ φάρμακα.

S U M M A R Y

The author points out the great importance of Alexander Fleming's observations and the discovery of Penicillin. In this opinion with the work done by Alexander Fleming the discovery of other valuable antibiotics have been achieved. Waksman, Burkholder etc. have applied Alexander Fleming's method and introduced Streptomycin and Chloromycin. In the same way other antibiotics were developed. A short account of the progress in the last ten years is given.