

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΙΣ ΜΕΛΟΥΣ

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.— Περαιτέρω ἔρευνα ἐπὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν ἀρωματικῶν ἀμινοξέων κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετὸν καὶ ἐτέρας νόσους τοῦ κολλαγόνου, ὑπὸ *Κ. Β. Χωρέμη, Ν. Σ. Κωνσταντσα, Ἄ. Ἀγαθοπούλου καὶ Κ. Δανελάτου - Ἀθανασιάδου**.

Ἡ παροῦσα ἐργασία ἀφορῶσα εἰς τὸν ποσοτικὸν προσδιορισμὸν τῶν μετακατεχολαμινῶν (μεταδρεναλίνης καὶ νορμεταδρεναλίνης) τῶν ἀποβαλλομένων διὰ τῶν οὔρων ἀσθενῶν πασχόντων ἐκ ρευματικοῦ πυρετοῦ καὶ ἐτέρων νοσημάτων τοῦ κολλαγόνου, ἀποτελεῖ συνέχειαν προγενεστέρων ἐρευνῶν, ἐπὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν ἀρωματικῶν ἀμινοξέων εἰς τὴν ὁμάδα ταύτην τῶν νόσων τοῦ συνδετικοῦ ἰστοῦ, ἀποτελέσματα τῶν ὁποίων ἔχομεν ἤδη ἀνακοινῶσαι εἰς τὴν Ἀκαδημίαν καὶ δημοσιεύσει (1,2,3,4).

Αἱ μετακατεχολαμῖναι σχηματίζονται, ὡς γνωστόν, τῇ δράσει τῶν κατεχόλο - Ο - μεθυλότρανσφερασῶν ἐπὶ τῶν κατεχολαμινῶν, ἀποτελοῦν δὲ δείκτην τοῦ ἐνδογενοῦς καταβολισμοῦ καὶ τῆς ἀπενεργοποιήσεως τῶν βιολογικῶς δραστηκῶν τούτων οὐσιῶν (5).

ΥΛΙΚΟΝ

Ἠλέγχθησαν δείγματα οὔρων 24ώρου ἐκ 10 φυσιολογικῶν παιδίων ληφθέντων ὡς μαρτύρων, 13 παιδίων πασχόντων ἐκ ρευματικοῦ πυρετοῦ καὶ 7 ἐξ ἐτέρων κολλαγονώσεων.

Εἰς πάσας τὰς περιπτώσεις πρὸ καὶ κατὰ τὴν συλλογὴν τῶν οὔρων ἐφηρμόζετο δίαιτα ἀνάλογος τῆς ἀναφερομένης εἰς προγενεστέραν ἡμῶν ἀνακοίνωσιν. Τὰ οὔρα ἐφυλάσσοντο εἰς θερμοκρασίαν -25° C μέχρι τῆς χρησιμοποίησέως των.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ἐχρησιμοποιήθη ἡ τεχνικὴ τῶν Pisano καὶ Crout (6,7). Κατ' αὐτὴν τὰ οὔρα ὀξινίζονται δι' ὑδροχλωρικοῦ ὀξέος 6N μέχρι PH 0.9 καὶ θερμαίνονται εἰς ζέον ὕδατόλουτρον ἐπὶ 20' πρὸς ὑδρόλυσιν τῶν συνεζευγμένων μετακατεχολαμινῶν. Ἐν συνεχείᾳ ψύχονται καὶ ρυθμίζονται εἰς PH 6,3 διὰ διαλύματος καυστικοῦ νατρίου 2,5N. Μετὰ ταῦτα ἀφίενται νὰ διέλθουν ἐλευθέρως διὰ ἰοντοανταλλακτικῆς στήλης περιεχοῦσης ρητίνην Amberlite C.G. 50 (100-200 MESH), ἣτις ἔχει προηγουμένως ὑποστῆ ἐπεξεργασίαν καὶ ρυθμισθῆ διὰ ρυθμιστικοῦ διαλύματος ὀξικοῦ ὀξέος καὶ καυ-

* C. B. CHOREMIS, N. S. CONSTANTSAS, A. AGATHOPOULOS and C. DANELATOS - ATHANASSIADIS, **Further studies on aromatic acid metabolism in rheumatic fever and other collagen diseases.**

στικού νατρίου εις ΡΗ 6.3. Ἡ ἔκλουσις τελεῖται διὰ διαλύματος ἀμμωνίας 4 N ἢν ἐπακολουθεῖ φωτομέτρησις εις μῆκος κύματος 350 mμ.

Διὰ τῆς τεχνικῆς ταύτης προσδιορίζεται τὸ ὀλικὸν ποσὸν τῶν ἀποβαλλομένων μετακατεχολαμινῶν ἐλευθέρων καὶ συνεζευγμένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τὰ ἐκ τοῦ προσδιορισμοῦ ληφθέντα ἀποτελέσματα ἐκπεφρασμένα εις γ μεταδρεναλίνης καὶ νορμεταδρεναλίνης κατὰ γρ κρεατινίνης ἐμφαίνονται εις τὸν πῖνακα 1.

Ὡς καθίσταται ἐμφανές, ἐκ τοῦ συνόλου τῶν 10 φυσιολογικῶν παιδίων τὸ πλεῖστον, ἦτοι τὰ 8, ἀποβάλλουν ποσότητος μετακατεχολαμινῶν ὑπερτέρας τῶν 1000 γ/γρ κρεατινίνης. Ἐκ τῆς ομάδος τῶν παθολογικῶν περιπτώσεων ἀντιθέτως τιμαὶ ἄνω τῶν 1000 γ ἀνευρέθησαν εις 8 ἐκ τῶν 20 περιπτώσεων. Ἐκ τῶν λοιπῶν 12 περιπτώσεων τῆς ομάδος ταύτης εις 8 αἱ τιμαὶ τῶν ἀποβαλλομένων μετακατεχολαμινῶν εἶναι κατώτεροι καὶ τῆς ἐλαχίστης διαπιστωθείσης τιμῆς ἐπὶ τῆς ομάδος τῶν φυσιολογικῶν παιδίων.

Ἡ μέση τιμὴ καὶ ἡ σταθερὰ ἀπόκλισις ἐπὶ τῆς ομάδος τῶν φυσιολογικῶν παιδίων ἦσαν 2.683 ± 1.652 , ἐπὶ δὲ τῆς ομάδος τῶν παθολογικῶν περιπτώσεων $1.346 + 1.259$.

Σύγκρισις τῶν μέσων τιμῶν, ὡς καὶ τῶν σταθερῶν ἀποκλίσεων τῶν δύο ομάδων, τῶν ὁποίων ὁ λόγος ἐπιτρέπει τὴν περαιτέρω στατιστικὴν ἀνάλυσιν (t TEST), ἀποδεικνύει τὴν ὑπαρξίν διαφορῶν στατιστικῶς σημαντικῶν με ὅρια ἐμπιστοσύνης 95 - 98%.

ΣΥΖΗΤΗΣΙΣ

Ὅς εἶχουμεν ἀναφέρει εις προγενεστέραν ἡμῶν ἀνακοίνωσιν, ὁ χρωματογραφικὸς ἔλεγχος τῶν φαινολικῶν ὀξέων τῶν οὔρων εἶχεν ἀποδείξει τὴν ἀποβολὴν ἐπὶ πασχόντων ἐκ ρευματικοῦ πυρετοῦ ἢ ἐτέρων νόσων τοῦ κολλαγόνου μεθυλιωμένου φαινολικοῦ τινος παραγώγου—τοῦ βανιλλογαλακτικοῦ ὀξέος—τὸ ὅποϊον ἐλάχιστα ἢ οὐδὲν διεπιστοῦτο εις τὰ οὔρα τῶν φυσιολογικῶν παιδίων.

Ἡ παρουσία τοῦ μεθυλιωμένου τούτου παραγώγου ὡς καὶ ἡ ἐν συνεχείᾳ διαπιστωθεῖσα ἠύξημένη ἀποβολὴ DOPA διὰ τῶν οὔρων τῶν ἰδίων ἀσθενῶν, ἀπεδόθησαν εις μερικὴν ἀνακοπὴν τῆς μεταβολικῆς ὁδοῦ τῆς τυροσίνης πρὸς ὁμογεντισικὸν ὀξύ, ἔνεκα ἐνδεχομένης ἀδρανοποιήσεως τῆς διαμινάσης τυροσίνης-α-κετογλουταρικοῦ ὀξέος καὶ ἐνίσχυσιν τῶν O-μεθυλοτρανσφερασῶν τῶν ὑπευθύνων διὰ τὴν O-μεθυλίωσιν τῶν κατεχολαμινῶν καὶ τῆς DOPA.

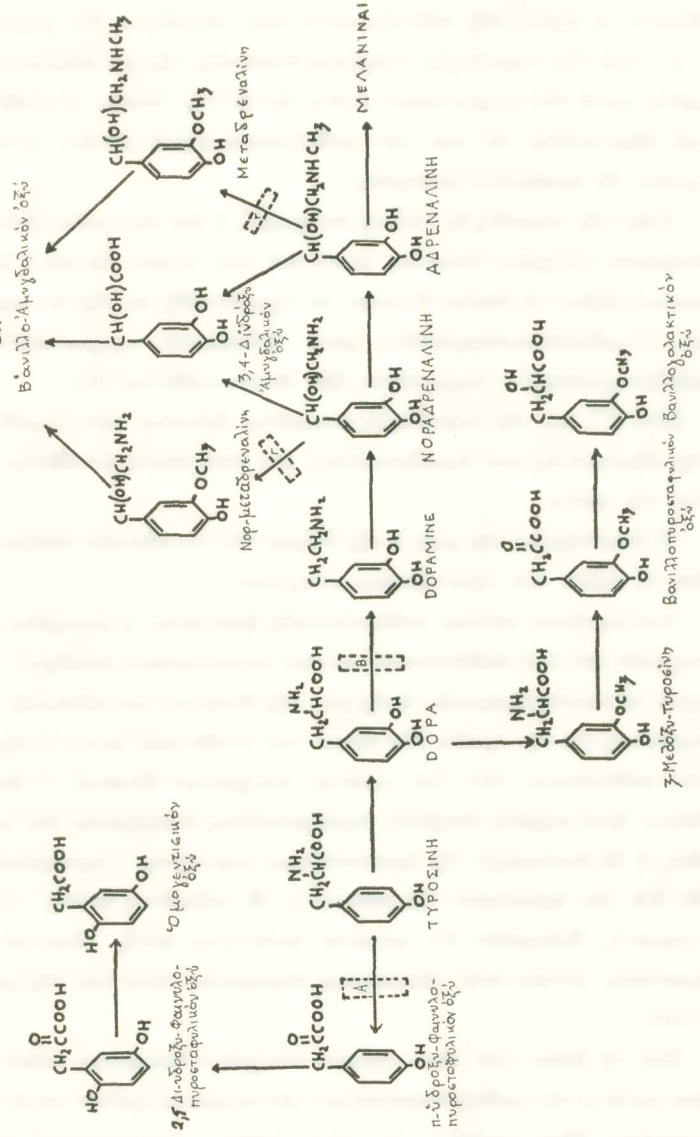
Τὰ ἀποτελέσματα τῆς παρούσης μελέτης ἀποτελοῦν ἐν ἐπὶ πλέον στοιχεῖον,

ΠΙΝΑΞ 1

Φ Υ Σ Ι Ο Λ Ο Γ Ι Κ Α		Π Α Θ Ο Λ Ο Γ Ι Κ Α		Μέσος όρος
Αριθμός περιστατικών	γ-μετανεφρίνης και νορμετανεφρίνης κατά gr κρεατινίνης	Αριθμός περιστατικών	γ-μετανεφρίνης και νορμετανεφρίνης κατά gr κρεατινίνης	Μέσος όρος
22	670	8	270	
43	900	25	273	
31	1086	19	382	
35	1130	24	391	
38	2220	40	460	
11	2630	42	530	
14	3990	18	600	
9	4500	34	630	
41	4830	20	920	
13	4980	30	935	1346
		45	980	
		4	990	
		44	1070	
		39	1090	
		2	1160	
		27	1480	
		15	2405	
		10	3970	
		3	4190	
		37	4200	
80% άνω των 1000 γ /gr Gr		40% άνω των 1000 γ /gr Gr		

ΣΧΗΜΑ 1

ΠΙΘΑΝΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑΙ ΟΔΟΙ ΤΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΝ ΠΥΡΕΤΟΝ ΚΑΙ ΤΑΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ



[[[]]] Μερική αναστολή ενζύμων: Α, Διαβινάση Τυροσίνης - α-Κετογλουταρικού οξέος
 Β, Ανοκαρβοξυλάση της DOPA
 Γ, Μεθυλοτρανσφεράση

καταδεικνύον τὴν διάφορον μεταβολικὴν χρησιμοποίησιν τῶν ἀρωματικῶν ἀμινοξέων κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετὸν καὶ τὰ λοιπὰ νοσήματα τοῦ κολλαγόνου.

Ἡ μειωμένη ἀποβολὴ μετακατεχολαμινῶν εἰς τὰς παθολογικὰς περιπτώσεις θὰ ἠδύνατο νὰ ἐρμηνευθῆ πιθανῶς κατὰ τοὺς ἐπομένους δύο μηχανισμούς (Σχ. 1).

α') Διὰ τῆς παραδοχῆς ὑπάρξεως ἀνακοπῆς τῆς μεταβολικῆς ὁδοῦ πρὸς κατεχολαμίνας μετὰ τὸν σχηματισμὸν DOPA, ὡς ἐκ τῆς ὁποίας ἡ σύνθεσις νοραδρεναλίνης καὶ ἀδρεναλίνης ὡς καὶ τῶν μεθόξυπαραγῶγων αὐτῶν, ἦτοι τῶν μετακατεχολαμινῶν, θὰ προέκυπτε μειωμένη.

Ἐπεὶ τῆς παραδοχῆς ταύτης συνηγορεῖ ἡ ἐπὶ τῶν μελετηθεισῶν παθολογικῶν περιπτώσεων ἠϋξημένη ἀποβολὴ DOPA διὰ τῶν οὐρῶν, ὡς καὶ ἡ ἀνεύρεσις βανιλλογαλακτικοῦ ὀξέος τὸ ὁποῖον δύναται νὰ σχηματισθῆ ἐκ τῆς ἐν περισσεΐᾳ DOPA τῆς δράσει O-μεθυλότρανσφερασῶν, μετὰ ἐνδιάμεσον σχηματισμὸν βανιλλαλανίνης (3 μεθοξοτυροσίνης) —παραγῶγου ἤδη διαπιστωθέντος (8).

Εἴτε β') διὰ τῆς παραδοχῆς μειωμένης δράσεως τῶν O-μεθυλότρανσφερασῶν ἐπὶ τῆς ἀδρεναλίνης καὶ νοραδρεναλίνης καὶ ἐνισχύσεως ἀντιθέτως τῆς δράσεως αὐτῶν ἐπὶ τῆς DOPA.

Ἡ ὑποστήριξις τῆς μιᾶς ἢ τῆς ἐτέρας τῶν ἐκτεθεισῶν ἀπόψεων δὲν εἶναι εὐχερῆς ἐπὶ τῇ βάσει τῶν ὑφισταμένων στοιχείων.

Ἀνεξαρτήτως πάντως παθογενετικῆς ἐρμηνείας, ἡ μειωμένη ἀποβολὴ μετακατεχολαμινῶν ἐπὶ τῶν παθολογικῶν τούτων περιπτώσεων ὑποδηλοῖ τὴν ἐπὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν κατεχολαμινῶν ἀπήχησιν τῆς διαφοροῦ μεταβολικῆς χρησιμοποίησεως τῆς τυροσίνης εἰς τὴν ὁμάδα τῶν νόσων τοῦ συνδετικοῦ ἴστοῦ, ἡ σημασία τῆς ὁποίας διὰ τὴν παθογένειαν τῶν ὑπὸ μελέτην νοσημάτων δύναται ν' ἀποδειχθῆ μεγάλη. Ἐξ ἄλλου ἠλαττωμένη ἀποβολὴ νοραδρεναλίνης ἀναφέρεται ἐπὶ ρευματοειδοῦς ἀρθρίτιδος, ἡ δὲ διαταραχὴ τῆς ὁμοιοστάσεως κορτιζόνης - νοραδρεναλίνης ἔχει ἐνοχοποιηθῆ διὰ τὴν πρόκλησιν τῆς νόσου (9). Ἡ τοξικότης ἐπίσης τῆς νοραδρεναλίνης εἶναι γνωστὴ, δεδομένου ὅτι μεγάλαι ποσότητες αὐτῆς δύναται νὰ προκαλέσουν πειραματικῶς ἱστολογικὰς ἀλλοιώσεις παρομοίας πρὸς τὰς τῆς ρευματικῆς καρδίτιδος (10).

Ἐπὶ τῇ βάσει τῶν νέων τούτων στοιχείων θεωρεῖται πλέον πιθανόν, ὅτι περαιτέρω μελέτη τῶν μεθοξυπαραγῶγων τῶν σχηματιζομένων κατὰ τὸν μεταβολισμὸν τῆς τυροσίνης θέλει συμβάλει εἰς πληρεστέραν κατανόησιν τοῦ πολυπλόκου βιολογικοῦ προβλήματος τῶν νόσων τοῦ συνδετικοῦ ἴστοῦ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. K. B. ΧΩΡΕΜΗΣ, Ν. Σ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΣΑΣ καὶ Κ. ΔΑΝΕΛΑΤΟΥ - ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ. Πρακτ. Ἀκαδ. Ἀθηνῶν **38**, 98, 1963.
2. K. B. ΧΩΡΕΜΗΣ, Ν. Σ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΣΑΣ, Κ. ΔΑΝΕΛΑΤΟΥ - ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ καὶ Α. ΑΓΑΘΟΠΟΥΛΟΣ. Πρακτ. Ἀκαδ. Ἀθηνῶν **39**, 91, 1964.
3. K. B. CHOREMIS, N. S. CONSTANTAS, and K. DANELATOS - ATHANASSIADIS. Clin. Chim. Acta **8**, 814, 1963.
4. K. B. CHOREMIS, N. S. CONSTANTAS, K. DANELATOS - ATHANASSIADIS and A. ΑΓΑΘΟΠΟΥΛΟΣ. Clin. Chim. Acta **10**, 485, 1964.
5. W. K. WEISE et al. Clin. Chim. Acta **6**, 79, 1961.
6. J. J. PISANO. Clin. Chim. Acta **5**, 406, 1960.
7. J. R. CROUT et al. Amer. Heart J. **61**, 375, 1961.
8. W. STUDNITZ. Clin. Chim. Acta **6**, 526, 1961.
9. L. MICHOTTE. Rheumatism **16**, 1, 1960.
10. A. V. JÄRVINEN. Acta Rheum. Scand. **7**, 56, 1961.

S U M M A R Y

In 20 children affected with rheumatic fever and other collagen diseases the excretion of metacatecholamines (metadrenaline plus normetadrenaline) was lower (1346 γ /g Creatinine) as compared to 10 Controls (2683 γ /g Creatinine).

The possible role of either a block in the metabolism of tyrosine to homogentisate or a decrease in Catechol - O - methyltransferase activity is discussed.