

«Με αυτή την τέχνη μπορείς να στοχαστείς τις παραλλαγές των 23 γραμμάτων...»

ΧΟΡΧΕ ΛΟΥΙΣ ΜΠΟΡΧΕΣ  
*Η Βιβλιοθήκη της Βαβέλ*

Στα σκοτεινά βάθη της προϊστορίας, οι πάντες ήταν κυνηγοί φαρμάκων. Οι γεμάτοι παράσιτα, ταλαιπωρημένοι από τις αρρώστιες πρόγονοί μας μασούσαν κάθε καινούργια ρίζα και φύλλο που συναντούσαν στον δρόμο τους, ελπίζοντας ότι θα προξενούσε τυχαία κάποιο όφελος που θα απάλυνε τα βάσανά τους – ενώ ταυτόχρονα προσεύχονταν να μην πεθάνουν από τους τυφλούς πειραματισμούς τους. Από καθαρή τύχη, κάποιες νεολιθικές υπάρξεις ανακάλυψαν μερικές ουσίες με φαρμακευτικές ιδιότητες, όπως το όπιο, το αλκοόλ, η εχινάκεια, ο γιουνίπερος, το λιβάνι, το κύμινο και –απ’ ό,τι φαίνεται– το μανιτάρι της σημύδας (τσάγκα).

Κάπου γύρω στο 3300 π.Χ., ένας μοναχικός άντρας, ταλαιπωρημένος από το κρύο, άρρωστος, και πληγωμένος θανάσιμα, παλεύοντας να διασχίσει τις ψηλές κορυφές των Άλπεων Έτσταλ στην Ιταλία κατέρρευσε τελικά σε μια ρωγμή των βράχων. Παρέμεινε εκεί παγωμένος για πάνω από πέντε χιλιάδες χρόνια, μέχρι που κάποιοι πεζοπόροι ανακάλυψαν τυχαία το μουμιοποιημένο από τον πάγο σώμα του το 1991. Τον ονόμασαν Ότζι. Όταν οι Αυστριακοί επιστήμονες ξεπάγωσαν αυτό τον κυνηγό της Εποχής των Παγετώνων, ανακάλυψαν ότι τα έντερά του είχαν μολυνθεί από τρίχουρους (παράσιτα *Trichuris trichiura*). Αρχικά οι ερευνητές υπέθεσαν ότι μάλλον ο Ότζι και οι σύγχρονοί του θα υπέφεραν τα βάσανα που προκαλούσε αυτό το οδυνηρό παράσιτο χωρίς καμία ελπίδα ανακούφισης. Αλλά μια δεύτερη ανακάλυψη τους έκανε να αναθεωρήσουν την άποψή τους.

Στο παντελόνι από αρκουδοτόμαρο του Ότζι ήταν δεμένες δύο λωρίδες προβιάς που η κάθε μια τους ήταν τυλιγμένη σφιχτά γύρω από έναν λευκό λαστι-

χωτό σβώλο. Αυτοί οι παράξενοι βολβοί αποδείχτηκε ότι ήταν ώριμοι πολυποροι της σημύδας, ένα είδος μύκητα που διαθέτει αντιβιοτικές και αντιαιμορραγικές ιδιότητες. Περιέχει επίσης κάποια έλαια που είναι τοξικά για τους τρίχουρους. Τα τυλιγμένα στις λωρίδες προβιάςμανιτάρια του Ότζι αποτελούν μάλλον το αρχαιότερο κουτί πρώτων βοηθειών που έχει ανακαλυφθεί ποτέ. Τα φάρμακα του Ανθρώπου του Πάγου δεν ήταν ιδιαίτερα ισχυρά ή αποτελεσματικά – αλλά λειτουργούσαν. Η ύπαρξη ενός αντιπαρασιτικού φαρμάκου (που οι σύγχρονοι φαρμακολόγοι θα αποκαλούσαν ανθελμινθικό) ηλικίας πέντε χιλιάδων ετών μου θυμίζει κάτι που συνήθιζε να λέει ο επιβλέπων καθηγητής στο διδακτορικό μου: «Όταν βλέπεις έναν σκύλο να περπατάει όρθιος στα πίσω πόδια του, δεν εντυπωσιάζεσαι από τη χάρη ή την ευκινησία του, αλλά από το γεγονός και μόνο ότι μπορεί να κάνει κάτι τέτοιο».

Το αξιοθαύμαστομανιτάρι του Ότζι ενσαρκώνει μια απλή αλήθεια για την αναζήτηση φαρμάκων από την ανθρωπότητα. Αυτό το νεολιθικό γιατρικό δεν προέκυψε από ευφυή εφευρετικότητα ή ορθολογική έρευνα. Κανένας Στηβ Τζομπς της Λιθικής Εποχής δεν κατασκεύασε το συγκεκριμένο ανθελμινθικό βασιζόμενος στις οραματικές διεργασίες του μυαλού του. Όχι, το φάρμακο του Ότζι ήταν αποτέλεσμα σκέτης και καθαρής τύχης. Όλο το προ-επιστημονικό κυνήγι φαρμάκων εξελίχθηκε μέσω απλής δοκιμής και σφάλματος.

Και σήμερα; Δεδομένου ότι η Pfizer, η Novartis, η Merck και οι άλλοι όμιλοι των μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών δαπανούν δισεκατομμύρια δολάρια σε υπερσύγχρονα εργαστήρια αναζήτησης φαρμάκων, θα υπέθετε μάλλον κανείς ότι τα περισσότερα από τα πιο κερδοφόρα φάρμακα αποτελούν καρπό κάποιων προσεκτικά σχεδιασμένων προγραμμάτων σύνθεσης φαρμάκων όπου ο ρόλος «της δοκιμής και του σφάλματος» έχει αντικατασταθεί από την εμπειριστατωμένη επιστημονική δράση. Αυτό όμως δεν ισχύει. Παρά τις επίμονες προσπάθειες των μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών, η κύρια τεχνική της αναζήτησης φαρμάκων του εικοστού πρώτου αιώνα παραμένει η ίδια όπως και πριν από πέντε χιλιετίες: ενδελεχής δειγματοληψία μιας αδιάνοκτης ποικιλίας χημικών ενώσεων με την ελπίδα ότι μία από αυτές, *μόνο μία*, θα αποδώσει.

Κατά τη διάρκεια της σχεδόν σαραντάχρονης καριέρας μου ως κυνηγού φαρμάκων, έμαθα από πρώτο χέρι ότι τα καινούργια φάρμακα συχνά ανακαλύπτονται μέσω οδών που είναι εξαιρετικά ελικοειδείς ή εντελώς τυχαίες – ή και τα δύο. Ο επαγγελματίας κυνηγός φαρμάκων μοιάζει με τον επαγγελματία παίκτη του πόκερ: διαθέτει αρκετή γνώση και ικανότητα για να στρίψει το παιχνίδι προς όφελός του στις κρίσιμες στιγμές, αλλά βρίσκεται πάντα στο έλεος της τυχαίας σειράς των τραπουλόχαρτων.

Ας δούμε φέρ' ειπείν τη ραπαμυκίνη. Στη δεκαετία του 1970, ο βιολόγος Σουρέν Σήγκαλ που εργαζόταν στην Ayerst Pharmaceuticals αναζητούσε ένα

νέο φάρμακο για την αντιμετώπιση των συνηθισμένων μυκητιάσεων όπως η μυκητιασική κολπίτιδα και το «πόδι του αθλητή». Αφού δοκίμασε δεκάδες χιλιάδες ενώσεις, ο Σήγκαλ ανακάλυψε μια καινούργια αντιμυκητιασική ένωση που προερχόταν από έναν μικροοργανισμό του εδάφους ο οποίος είχε βρεθεί στη Νήσο του Πάσχα. Ονόμασε το φάρμακο ραπαμυκίνη από το Ράπα Νούι, το όνομα που είχαν δώσει στο απομονωμένο νησί του Ειρηνικού οι κάτοικοί του.

Ο Σήγκαλ δοκίμασε τη ραπαμυκίνη σε ζώα και διαπίστωσε ότι εξόντωνε κάθε επιβλαβή μύκητα. Δυστυχώς, όμως, προκαλούσε επίσης καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Όταν προσπαθεί κανείς να εξαλείψει μια μόλυνση, ειδικά μια μυκητιακή μόλυνση, είναι σημαντικό το ανοσοποιητικό σύστημα να λειτουργεί αποτελεσματικά και σε συνεργασία με το αντιμυκητιασικό φάρμακο. Η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια αποδείχτηκε αζεπέραστη, και τα διευθυντικά στελέχη της Ayerst αποφάσισαν να παρατήσουν τη ραπαμυκίνη και να πάνε παρακάτω.

Αλλά ο Σήγκαλ δεν ήταν διατεθειμένος να παραδώσει τα όπλα. Ήξερε ότι υπήρχε μια άλλη αντιμυκητιασική ένωση, η κυκλοσπορίνη, η οποία αναπτυσσόταν για μια εντελώς διαφορετική χρήση – ως αγωγή σε μεταμοσχεύσεις οργάνων. Όπως και το φάρμακο της Νήσου του Πάσχα, η κυκλοσπορίνη προκαλούσε επίσης ανοσοκαταστολή, η οποία όμως ήταν μια επιθυμητή ιδιότητα για ένα μετα-μεταμοσχευτικό φάρμακο καθώς εμπόδιζε το σώμα να απορρίψει το καινούργιο όργανο. Ο Σήγκαλ σκέφτηκε ότι και η ραπαμυκίνη θα μπορούσε ίσως να φανεί χρήσιμη ως αντι-απορριπτική αγωγή.

Δυστυχώς, η εταιρεία του (που είχε πλέον συγχωνευτεί με μια άλλη – μια ενοχλητικά συνηθισμένη πρακτική στον τομέα μου) δεν διέθετε ερευνητικό πρόγραμμα για την ανοσοκαταστολή, και δεδομένου ότι η καινούργια διοικητική ομάδα δεν ενδιαφερόταν για τις μεταμοσχεύσεις οργάνων απέρριψε την πρόταση του Σήγκαλ χωρίς δεύτερη σκέψη. Αλλά ο Σήγκαλ, ένας έμπειρος κυνηγός φαρμάκων, γνώριζε πολύ καλά ένα από τα πιο αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με τις μεγάλες φαρμακευτικές: τη γρήγορη αλλαγή διοικητικών στελεχών. Και περίμενε να έρθει η κατάλληλη στιγμή. Κάθε φορά που μια καινούργια διευθυντική ομάδα αναλάμβανε τον έλεγχο της φαρμακευτικής έρευνας, εκείνος υπέβαλλε ξανά την πρότασή του να δοκιμάσουν τη ραπαμυκίνη ως αγωγή σε μεταμοσχεύσεις οργάνων.

Στην τρίτη ή τέταρτη προσπάθεια, ο προϊστάμενος του Σήγκαλ ενοχλήθηκε από την επιμονή του, την οποία θεωρούσε απλώς ως μια διαρκή γκρίνια με αντικείμενο μια μάταιη προσωπική επιδίωξη. Τον διέταξε να πάρει την καλλιέργεια των βακτηρίων του Νησιού του Πάσχα, να τη ρίξει στον αυτόκαυστο κλίβανο και να πατήσει το κουμπί αποστείρωσης. Έτσι θα καταστρεφόταν διαπαντός ο μικροοργανισμός, μαζί με τα όνειρα του Σήγκαλ για ένα φάρμακο

μεταμόσχευσης – ή τουλάχιστον αυτό έλπιζε ο προϊστάμενός του. Ο Σήγκαλ υπάκουσε στη διαταγή του προϊσταμένου του... αλλά μόνο αφού πήρε μια καλλιέργεια ραπαμυκίνης στο σπίτι του και την αποθήκευσε στην κατάψυξη, στριμώχνοντάς την ίσως ανάμεσα στις μοσχαρίσιες μπριζόλες και τον κατεψυγμένο αρακά του.

Η επιμονή του Σήγκαλ ανταμείφθηκε. Όπως ακριβώς έλπιζε, ο προϊστάμενός του μετακινήθηκε σύντομα σε άλλη δουλειά και ανέλαβε τα ηνία μια άλλη διευθυντική ομάδα. Ακόμα μία φορά, ο Σήγκαλ προώθησε τη ραπαμυκίνη ως αντι-απορριπτικό φάρμακο. Αυτή τη φορά η προσπάθειά του πέτυχε. Οι καινούργιοι διευθυντές έδωσαν το πράσινο φως στο σχέδιο που είχε μπει τόσο καιρό στη ναφθαλίνη. Ο Σήγκαλ έβγαλε την καλλιέργεια από την κατάψυξη της κουζίνας του, ανασυνέθεσε το φάρμακο και το δοκίμασε σε μεταμοσχεύσεις σε ζώα... επιτυχία! Τελικά το δοκίμασε και σε πραγματικούς μεταμοσχευμένους ασθενείς... θρίαμβος! Το 1999 –είκοσι πέντε περίπου χρόνια από τότε που το ανακάλυψε ο Σήγκαλ– το αντιμυκητιασικό φάρμακο της Νήσου του Πάσχα εγκρίθηκε επιτέλους από τον FDA ως ανοσοκατασταλτικός παράγοντας. Σήμερα είναι μία από τις πιο καθιερωμένες αγωγές κατά της απόρριψης μοσχεύματος. Χρησιμοποιείται, επίσης, ως επίστρωση σε στεντ των στεφανιαίων αρτηριών για να αυξάνει τη μακροβιότητά τους, μια κατάληξη μάλλον απρόσμενη για ένα φάρμακο που αρχικά προοριζόταν για τη θεραπεία των μυκητιακών λοιμώξεων και του «ποδιού του αθλητή».

Η ίσως όχι και τόσο απρόσμενη. Έχοντας αφιερώσει ολόκληρη την καριέρα μου στην αναζήτηση καινούργιων φαρμάκων, έχω μάθει ότι το μόνο σίγουρο στο κυνήγι φαρμάκων είναι ότι σχεδόν ποτέ δεν καταλήγεις να έχεις το ακριβές φάρμακο που ξεκίνησες να αναζητάς. Στη συντριπτική τους πλειονότητα οι συνάδελφοί μου, οι οποίοι έχουν σπουδάσει σε κορυφαία ερευνητικά πανεπιστήμια και εργάζονται σε πολυτελή εργαστήρια φορτωμένα με υπερσύγχρονο εξοπλισμό, έχουν περάσει όλη τους την καριέρα ψαχουλώντας μέσα στον λαβύρινθο των βιοενεργών μορίων χωρίς να βρουν ποτέ κάποια νέα χημική ένωση που να βελτιώνει με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα την ανθρώπινη υγεία.

Ο καθηγητής μου στη φαρμακολογία, που ήταν γιατρός, μου είπε κάποτε ότι στο 95 τοις εκατό των περιπτώσεων που ένας ασθενής θα επισκεφτεί τον γιατρό δεν πρόκειται να βοηθηθεί καθόλου από αυτόν. Στις περισσότερες περιπτώσεις, είτε ο οργανισμός του ασθενούς θα αυτοϊαθεί χωρίς να χρειαστεί την παρέμβαση του γιατρού είτε η ασθένεια θα είναι ανίατη, οπότε ο γιατρός θα είναι ανίσχυρος. Κατά την άποψή του, ο γιατρός μπορεί να κάνει κάτι ουσιαστικό για τον ασθενή μόνο στο 5 τοις εκατό των περιπτώσεων. Και παρόλο που αυτό το ποσοστό μπορεί να φαίνεται χαμηλό, είναι εντυπωσιακό σε σχέση με τις πιθανότητες που έχει ένας κυνηγός φαρμάκων.

Μόνο το 5 τοις εκατό των προτάσεων ενός επιστήμονα για προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων θα χρηματοδοτηθεί από τη διεύθυνση της εταιρείας. Και από αυτά τα προγράμματα, μόνο το 2 τοις εκατό θα φτάσει να παραγάγει ένα φάρμακο που θα εγκριθεί από τον FDA. Αυτό σημαίνει ότι ένας επιστήμονας κυνηγός φαρμάκων μπορεί να περιμένει να φέρει κάποιο αποτέλεσμα στο ένα δέκατο του 1 τοις εκατό των περιπτώσεων. Μάλιστα, η ανακάλυψη καινούργιων φαρμάκων είναι τόσο δύσκολη που έχει οδηγήσει σε κρίση της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Οι μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες απογοητεύονται όλο και περισσότερο από τις συντριπτικές ερευνητικές δαπάνες που απαιτούνται για να ανακαλυφθεί ένα καινούργιο φάρμακο –κατά μέσο όρο γύρω στα 1,5 δισεκατομμύρια δολάρια και δεκατέσσερα χρόνια για κάθε φάρμακο που εγκρίνεται από τον FDA– και από το εξοργιστικό γεγονός ότι η συντριπτική πλειονότητα των προσπαθειών τους δεν παράγει κάποιο χρήσιμο φάρμακο. Κάποια διευθυντικά στελέχη της Pfizer μου έλεγαν πρόσφατα ότι σκέφτονται να εγκαταλείψουν παντελώς τη βιομηχανία της ανακάλυψης φαρμάκων. Και αντί γι' αυτό, θέλουν να μπουν στη βιομηχανία της εξαγοράς φαρμάκων (drug acquisition): θα προτιμούσαν, δηλαδή, απλώς να αγοράζουν φάρμακα που έχουν εφεύρει άλλοι. Για σκεφτείτε το. Η ανακάλυψη καινούργιων φαρμάκων είναι τόσο τρομερά δύσκολη που ένας από τους παλαιότερους, ικανότερους και πλουσιότερους κατασκευαστές –για την ακρίβεια, ο μεγαλύτερος κατασκευαστής φαρμάκων στον κόσμο– θα προτιμούσε να αφήσει άλλους να ασχοληθούν με το πρόβλημα.

Γιατί όμως ο «βαθμός δυσκολίας» της ανακάλυψης ενός νέου φαρμάκου είναι τόσο μεγαλύτερος από το να στείλουμε, για παράδειγμα, έναν άνθρωπο στη Σελήνη ή από το να σχεδιάσουμε μια ατομική βόμβα; Η επανδρωμένη αποστολή στη Σελήνη και το Σχέδιο Μανχάτταν απαιτούσαν καλά εδραιωμένες επιστημονικές εξισώσεις, μηχανολογικές αρχές και μαθηματικούς τύπους. Ήταν, χωρίς αμφιβολία, τρομακτικά και εξουθενωτικά εγχειρήματα, αλλά τουλάχιστον οι ερευνητές διέθεταν σαφείς επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές και μαθηματικές πυξίδες που τους καθοδηγούσαν. Οι μηχανικοί της αποστολής στη Σελήνη γνώριζαν με βεβαιότητα ποια ήταν η απόσταση από τη Γη μέχρι τη Σελήνη και πόσα καύσιμα χρειαζόνταν για να φτάσει κανείς εκεί. Οι επιστήμονες του Σχεδίου Μανχάτταν γνώριζαν ότι η ύλη μπορεί να μετατραπεί σε ενέργεια ικανή να καταστρέψει ολόκληρη πόλη σύμφωνα με τον τύπο  $E = mc^2$ .

Αντίθετα, το βασικό έργο της σχεδίασης ενός καινούργιου φαρμάκου –η διαλογή (το «ξεδιάλεγμα») τεράστιων αριθμών υποψηφίων ενώσεων μέσω δοκιμής και σφάλματος– είναι κάτι που δεν καθοδηγείται από καμία γνωστή εξίσωση ή μαθηματικό τύπο. Ενώ ένας μηχανικός γνωρίζει αν η γέφυρά του θα αντέξει το βάρος πριν καν στήσει το πρώτο δοκάρι, ένας κυνηγός φαρμάκων

δεν έχει ξεκάθαρη ιδέα για το πώς θα λειτουργήσει ένα συγκεκριμένο φάρμακο μέχρι να χορηγηθεί σε κάποιον άνθρωπο.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990, κάποιοι χημικοί στην Giba-Geigy (που τώρα αποτελεί τμήμα της Novartis) υπολόγισαν τον συνολικό αριθμό των πιθανών φαρμακευτικών ενώσεων στο σύμπαν μας:  $3 \times 10^{62}$ . Όταν χαρακτηρίζουμε το μέγεθος ενός αριθμού, κάποιοι αριθμοί αποκαλούνται μεγάλοι, κάποιοι είναι τεράστιοι, και κάποιοι είναι τόσο ασύλληπτα, αδιανόητα μεγάλοι που θα μπορούσαν να θεωρηθούν άπειροι. Ο αριθμός  $3 \times 10^{62}$  ανήκει σε αυτή την τρίτη κατηγορία. Αν μπορούσαμε να δοκιμάζουμε χίλιες ενώσεις το δευτερόλεπτο αναζητώντας εκείνη που μπορεί να λειτουργήσει ως αποτελεσματική θεραπεία για μια συγκεκριμένη ασθένεια –ας πούμε για τον καρκίνο του μαστού–, μέχρι τη στιγμή που θα έσβηνε ο Ήλιος μας δεν θα είχαμε ακόμα καταφέρει να δοκιμάσουμε ένα αξιόλογο τμήμα του συνολικού αριθμού των πιθανών φαρμάκων καταπολέμησης του καρκίνου του μαστού.

Υπάρχει μια ιστορία του τυφλού Αργεντινού συγγραφέα Χόρχε Λουίς Μπόρχες που πιστεύω ότι αποδίδει τέλεια τη βασική δυσκολία της αναζήτησης φαρμάκων. Στη «Βιβλιοθήκη της Βαβέλ», ο Μπόρχες φαντάζεται ότι το σύμπαν είναι μια βιβλιοθήκη που αποτελείται από άπειρο αριθμό εξάγωνων αιθουσών οι οποίες εκτείνονται ατελείωτα προς κάθε κατεύθυνση. Κάθε αίθουσα είναι γεμάτη βιβλία. Κάθε βιβλίο περιέχει μια τυχαία σύνθεση γραμμάτων, και κανένα βιβλίο δεν είναι ίδιο με κάποιο άλλο. Πού και πού, από καθαρή τύχη, ένα βιβλίο περιέχει μια ολόκληρη αναγνώσιμη πρόταση, όπως για παράδειγμα: «Ο χρυσός είναι στο βουνό». Αλλά, όπως λέει ο Μπόρχες, «για κάθε λογική φράση ή ακέραια πρόταση υπάρχουν στρατιές ολόκληρες παράλογης κακοφωνίας, λεκτικής ανοησίας και ασυναρτησίας».

Ωστόσο, η βιβλιοθήκη *σίγουρα* περιέχει βιβλία που, εντελώς κατά τύχη, είναι γεμάτα με αναγνώσιμη συγκλονιστική σοφία. Αυτά τα βιβλία είναι γνωστά ως «Δικαιώσεις». Στη φαντασία του Μπόρχες, μοναχικοί ερευνητές γνωστοί ως βιβλιοθηκάριοι περιπλανώνται ατέρμονα μέσα στη βιβλιοθήκη, με την ελπίδα να βρουν τις Δικαιώσεις. Οι περισσότεροι βιβλιοθηκάριοι περιπλανώνται μάταια μέσα στα ατελείωτα εξάγωνα, περνώντας όλη τους τη ζωή χωρίς να συναντήσουν τίποτε άλλο παρά ασυναρτησίες. Αλλά ο Μπόρχες τονίζει ότι υπάρχουν βιβλιοθηκάριοι που, με τη βοήθεια της τύχης ή την ανυποχώρητη δύναμη της θέλησης, έχουν καταφέρει να ανακαλύψουν κάποια Δικαίωση.

Αντίστοιχα, κάθε πιθανό φάρμακο περιέχεται κάπου μέσα στην τεράστια θεωρητική βιβλιοθήκη των χημικών ενώσεων. Υπάρχει ένας μοριακός σχηματισμός που θα εξοντώσει με ασφάλεια τον καρκίνο των ωοθηκών, ένας άλλος που θα σταματήσει την εκφυλιστική εξέλιξη της νόσου του Αλτσχάιμερ, ένας άλλος που θα θεραπεύσει το AIDS – ή ίσως και να μην υπάρχουν. Είναι αδύνατον να γνωρίζουμε με σιγουριά. Οι σύγχρονοι κυνηγοί φαρμάκων είναι

σαν τους βιβλιοθηκάρους του Μπόρχες: αναζητούν ακατάπαυστα τις σωτήριες ενώσεις καταπνίγοντας συνέχεια τον μυστικό τους φόβο ότι τα φάρμακα-δικαιώσεις μπορεί να μη βρεθούν ποτέ.

Το πρόβλημα, τελικά, είναι το ανθρώπινο σώμα. Η φυσιολογία μας δεν αποτελεί ένα κλειστό, αυστηρά καθορισμένο σύστημα όπως ένας προωστικός πύραυλος ή μια πυρηνική βόμβα σχάσης. Είναι ένα ανοιχτό και αδιανόητο δυσνόητο μοριακό σύστημα με αναρίθμητες ακαθόριστες συσχετίσεις μεταξύ των στοιχείων του, που γίνεται ακόμα πιο περίπλοκο από το γεγονός ότι ο οργανισμός κάθε ανθρώπου διαθέτει τη δική του ιδιαίτερη δομή και δυναμική. Κατανοούμε μόνο ένα ελάχιστο κλάσμα αυτών των συσχετίσεων της φυσιολογίας, και δεν έχουμε ακόμα αποκωδικοποιήσει την πραγματική λειτουργία των περισσότερων βασικών μοριακών συνιστωσών του σώματός μας. Η κατάσταση περιπλέκεται ακόμα περισσότερο από το γεγονός ότι ο κάθε άνθρωπος διαθέτει τη δική του προσωπική γενετική και φυσιολογική αρχιτεκτονική, οπότε ο οργανισμός του καθενός λειτουργεί λίγο (ή πολύ) διαφορετικά. Και το ακόμα πιο τρομακτικό είναι ότι, παρά τη φοβερή πρόοδο που έχει συντελεστεί στην κατανόηση των κυττάρων και των ιστών και των οργάνων, απλώς δεν μπορούμε να προβλέψουμε με ακρίβεια πώς θα αλληλεπιδράσει μια δεδομένη χημική ένωση με κάποιο συγκεκριμένο μόριο μέσα σε έναν ζωντανό οργανισμό. Για την ακρίβεια, είναι αδύνατον να γνωρίζουμε με σιγουριά αν μια συγκεκριμένη ασθένεια διαθέτει αυτό που οι φαρμακολόγοι αποκαλούν «φαρμακεύσιμη» (druggable) πρωτεΐνη ή «φαρμακεύσιμο» στόχο – μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη που σχετίζεται με μια παθολογική κατάσταση και μπορεί να επηρεαστεί από έναν χημικό παράγοντα.

Η σχεδίαση ενός αποτελεσματικού φαρμάκου απαιτεί δύο πράγματα: τη σωστή χημική ένωση (το φάρμακο) και τον σωστό στόχο (τη φαρμακεύσιμη πρωτεΐνη). Το φάρμακο είναι σαν ένα κλειδί που γυρίζει την πρωτεϊνική κλειδαριά για να ενεργοποιηθεί η μίζα ενός κινητήρα της φυσιολογίας. Αν ένας επιστήμονας θέλει να επηρεάσει με συγκεκριμένο τρόπο την υγεία κάποιου – να καταπολεμήσει την κατάθλιψη, να ανακουφίσει τον κνησμό, να θεραπεύσει την τροφική δηλητηρίαση ή να προκαλέσει κάποιο άλλο όφελος – πρέπει πρώτα να εντοπίσει μια πρωτεΐνη-στόχο που επηρεάζει τις σχετικές φυσιολογικές διεργασίες μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό ή, αντίστροφα, παρεμβαίνει στις φυσιολογικές διεργασίες ενός παθογόνου παράγοντα.

Για παράδειγμα, το Lipitor επιδρά στην HMG-CoA αναγωγή, την πρωτεΐνη που ελέγχει τον ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης μέσα στο σώμα. Η πενικιλίνη, αντίθετα, αδρανοποιεί την τρανσπεπτιδάση και με τον τρόπο αυτό διακόπτει τη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης, μιας πρωτεΐνης απαραίτητης για τη σύνθεση του (ζωτικής σημασίας) κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Αλλά το πώς θα βρεθεί το φάρμακο που θα ταιριάζει σε μια πρωτεϊνική κλειδαριά...

Όπως θα έλεγε και ο Άμλετ: *Εδώ είναι ο κόμπος!* Αυτή είναι η τρομακτική πρόκληση για κάθε κυνηγό φαρμάκων. Παρά τις ελάχιστες πιθανότητες, κάποιοι κυνηγοί φαρμάκων, όπως ο Σουρέν Σήγκαλ, χάρις στην ανυποχώρητη αποφασιστικότητα ή την εξωφρενική τύχη τους, χάρις στην προσωπική ευφυΐα ή τις ευρύτερες συνεργασίες τους, έχουν καταφέρει να συναντήσουν τις Δικαιώσεις τους.

Το όνομα που έχουν δώσει οι κυνηγοί φαρμάκων στη διαδικασία της συστηματικής αναζήτησης στη βιβλιοθήκη των χημικών ενώσεων είναι *διαλογή* (screening). Η προϊστορική μέθοδος διαλογής ήταν να κόβει κανείς τον κάθε καινούργιο καρπό ή φύλλο που συναντούσε και να το μυρίζει, να το τρίβει ή να το καταπίνει. Μετά από αμέτρητους αιώνες όπου οι πρόγονοί μας έπαιρναν τυχαία δείγματα από το φυσικό περιβάλλον, το 1847 ανακαλύφθηκε το πρώτο φάρμακο με τη χρήση μιας αρκετά επιστημονικής μεθόδου διαλογής. Εκείνη την εποχή, οι γιατροί χρησιμοποιούσαν ως αναισθητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις τον αιθέρα, πράγμα που τους έκανε να σκεφτούν ότι μπορεί να υπήρχαν κι άλλες χημικές ενώσεις παρόμοιες με τον αιθέρα που θα μπορούσαν να λειτουργούν ακόμα καλύτερα. Ο αιθέρας είχε κάποια εμφανή μειονεκτήματα –ερέθιζε τους πνεύμονες του ασθενούς και είχε τη δυσάρεστη τάση να εκρήγνυται– οπότε οι γιατροί ήξεραν ότι ένα καινούργιο αναισθητικό χωρίς τα συγκεκριμένα προβλήματα θα είχε μεγάλη κλινική αξία.

Δεδομένου ότι ο αιθέρας ήταν ένα πτητικό οργανικό υγρό, ο Σκωτσέζος γιατρός Τζέιμς Γιανγκ Σίμπσον<sup>1</sup> και δύο συνάδελφοί του αποφάσισαν να δοκιμάσουν κάθε πτητικό οργανικό υγρό που μπορούσαν να βρουν. Η διαδικασία διαλογής που ακολούθησαν ήταν απλή: άνοιγαν ένα μπουκάλι από το υπό δοκιμή υγρό και εισέπνεαν τους ατμούς του. Αν δεν συνέβαινε τίποτα, χαρακτήριζαν το δείγμα *αδρανές*. Αν ξυπνούσαν κάποια στιγμή πεσμένοι στο πάτωμα, χαρακτήριζαν το δείγμα *δραστικό*.

Φυσικά, αυτό το πρωτόκολλο διαλογής δεν θα ανταποκρινόταν στις σύγχρονες προϋποθέσεις ασφαλείας ενός εργαστηρίου. Το βενζόλιο, για παράδειγμα, είναι ένα πτητικό οργανικό υγρό που ήταν ευρέως διαθέσιμο εκείνη την εποχή και κατά πάσα πιθανότητα ήταν μία από τις ενώσεις που εξέτασε ο Σίμπσον. Σήμερα γνωρίζουμε ότι το βενζόλιο είναι καρκινογόνο, και η εισπνοή των ατμών του μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια βλάβη στις ωοθήκες ή τους όρχεις.

Παρά την επικινδυνότητα της μεθόδου διαλογής, το βράδυ της 4ης Νοεμβρίου 1847, ο δρ Σίμπσον και οι συνάδελφοί του δοκίμασαν το χλωροφόρμιο. Όταν οι τρεις άντρες εισέπνευσαν τη συγκεκριμένη ουσία, ένωσαν μια ευχάριστη, χαρούμενη διάθεση – που την ακολούθησε η κατάρρευση και η απώλεια αισθήσεων. Όταν ξύπνησαν ώρες αργότερα, ο Σίμπσον ήξερε ότι είχαν εντοπίσει ένα δραστικό δείγμα.



Με την ελπίδα να επιβεβαιώσει τα ευρήματά του, ο Σίμπσον επέμεινε να εισπνεύσει χλωροφόρμιο η ανιψιά του, η δεσποινίς Πέτρι, ενώ εκείνος θα την παρακολουθούσε. Το κορίτσι έχασε τις αισθήσεις του. Και ήταν τυχερή που ζύπνησε ξανά, αφού τώρα ξέρουμε ότι το χλωροφόρμιο επιδρά κατασταλτικά στο καρδιαγγειακό σύστημα, και προκαλούσε υψηλό ποσοστό θανάτων όταν χρησιμοποιούνταν ως αναισθητικό. Παρ' όλους αυτούς τους κινδύνους, σνιφάροντας τη μία ουσία μετά την άλλη μέσα στο σαλόνι του, ο Σίμπσον ανακάλυψε ένα από τα πιο κερδοφόρα φάρμακα του δέκατου ένατου αιώνα – μια ιστορία από τις απαρχές της φαρμακολογίας που είναι μάλλον απίθανο να επαναληφθεί στις μέρες μας. Αλλά ποτέ δεν ξέρεις. Τη δεκαετία του 1980, εγώ προσπάθησα να ανακαλύψω καινούργια φάρμακα στην καρότσα ενός βαν Φόλκσβαγκεν.

Αν σκέφτεστε ότι είχα παρασυρθεί σε χίπικους πειραματισμούς με ψυχεδελικά –στο κάτω-κάτω, για ποιον άλλο λόγο θα διασκέδαζε κανείς με άγνωστα φάρμακα στο πίσω μέρος ενός ανοιχτοπράσινου Φόλκσβαγκεν βαν;– κάνετε λάθος. Μία από τις πρώτες αμειβόμενες δουλειές που έκανα στη ζωή μου ήταν κυνηγός φαρμάκων σε μια ομάδα ανακάλυψης αντιβιοτικών. Μια συνηθισμένη μέθοδος για την αναζήτηση καινούργιων αντιβιοτικών είναι η διαλογή μικροοργανισμών που ζουν στο έδαφος. Και πάντα είχα τον νου μου μήπως συναντήσω κάποιο καινούργιο είδος εδάφους που θα μπορούσε να κρύβει μέσα του μια φαρμακευτική –και εμπορική– ανταμοιβή. Έψαχνα, κυριολεκτικά, να πιάσω χώμα και να γίνει χρυσάφι.

Ένα σαββατοκύριακο, προσφέρθηκα να ταξιδέψω μέχρι τη Χερσόνησο Ντελμάρβα για να ξεδιαλέξω δείγματα εδάφους από την πλευρά της χερσονήσου που είναι το Τσέζαπικ Μπέι. Πήρα το «κινητό εργαστήριό» μας – το βαν, το οποίο είχαμε εξοπλίσει με έναν νεροχύτη και έναν λύχνο Μπούνσεν. Επειδή η ομάδα μου είχε μόλις ανακαλύψει ένα καινούργιο είδος αντιβιοτικών που λεγόταν μονοβακτάμες, βαφτίσαμε το κινητό εργαστήριό μας «Μονοβακβάν».

Με κάποιο τρόπο κατάφερα να πείσω τη γυναίκα μου να με συνοδεύσει με υποσχέσεις για ηλιοθεραπεία στην παραλία, αλλά μετά την υποχρέωση να οδηγήσει το Μονοβακβάν στις απότομες στροφές της ακτογραμμής ενώ εγώ ήμουν καθισμένος οκλαδόν στην καρότσα, διατάζοντάς την απότομα να σταματάει για να βγαίνω έξω και να γεμίζω σακούλες με χώμα. Όταν δεν οδηγούσαμε ή δεν σκάβαμε το υγρό, βρωμερό χώμα του Τσέζαπικ, εγώ αрайάνα τα δείγματα και τα έβαζα σε τρυβλία Πέτρι. Η γυναίκα μου δεν έμεινε ευχαριστημένη. Το σαββατοκύριακο ήταν απογοητευτικό και για τους δυο μας, αφού όταν γύρισα τη Δευτέρα στο εργαστήριο και δοκιμάσαμε τα δείγματά μου, αποδείχτηκαν όλα αδρανή. Η γυναίκα μου με πληροφόρησε ότι αν δεν ήθελα να χαρακτηριστεί και ο γάμος μου αδρανής, στο επόμενο ταξίδι μας θα έπρεπε να έχουμε πολύ περισσότερη ηλιοθεραπεία και καθόλου μα καθόλου σκάψιμο.

Όταν οι άνθρωποι μαθαίνουν ότι είμαι κυνηγός φαρμάκων συνήθως κάνουν μία τουλάχιστον από τις παρακάτω τρεις ερωτήσεις – τις οποίες εκφράζουν με κάποιον δικαιολογημένο κυνισμό:

Γιατί τα φάρμακά μου είναι τόσο ακριβά;

Γιατί τα φάρμακά μου έχουν τόσο δυσάρεστες παρενέργειες;

Γιατί δεν υπάρχει φάρμακο για την αρρώστια που έχω εγώ ή κάποιος αγαπημένος μου;

Ένας λόγος που έγραψα αυτό το βιβλίο ήταν για να απαντήσω στις συγκεκριμένες ερωτήσεις, και η αλήθεια είναι ότι οι απαντήσεις και στις τρεις σχετίζονται με το γεγονός ότι το κυνήγι φαρμάκων –μέχρι τώρα, τουλάχιστον– είναι αδιανόητα δύσκολο επειδή κάθε σύγχρονη μέθοδος ανάπτυξης φαρμάκων βασίζεται, σε κάποιο κρίσιμο σημείο της, σε διαλογή τύπου δοκιμής και σφάλματος, όπως ακριβώς γινόταν και όταν οι Νεότεροι περιπλανιόνταν στους ερημότοπους. Δεν διαθέτουμε ακόμα ικανή γνώση της ανθρώπινης βιολογίας ώστε να διαμορφώσουμε θεωρίες και αρχές που θα μπορούσαν να μας οδηγήσουν ορθολογικά στα θεραπευτικά μόρια που με τόσο πάθος επιθυμούμε.

Αλλά όταν ξεκίνησα να γράφω το βιβλίο, συνειδητοποίησα ότι υπάρχουν μερικά ακόμα πιο βαθιά διδάγματα για να μοιραστούμε σχετικά με την ανθρώπινη υγεία, τα όρια της επιστήμης, και την αξία του κουράγιου, της δημιουργικότητας και της εμπνευσμένης ανάληψης ρίσκου. Στα κεφάλαια που ακολουθούν, θα μοιραστώ μαζί σας την τεράστια διαδρομή που έχει διανύσει το ανθρώπινο είδος αναζητώντας φάρμακα, από τους προγόνους μας στη Λιθική Εποχή μέχρι τις σύγχρονες γιγάντιες φαρμακευτικές εταιρείες, εξιστορώντας την αναζήτηση της ανθρωπότητας για φευγαλέες θεραπείες κρυμμένες κάπου μέσα στη σχεδόν άπειρη βιβλιοθήκη της χημείας. Προσπάθησα να γράψω με τρόπο κατανοητό τον οποίο να μπορούν να παρακολουθήσουν εύκολα οι μη ειδικοί επιστήμονες, βάζοντας περισσότερες τεχνικές παρατηρήσεις στις σημειώσεις στο τέλος του βιβλίου – μαζί με ενδιαφέρουσες λεπτομέρειες και ανεκδοτολογικές πληροφορίες που δεν ταίριαζαν τόσο στη ροή του βιβλίου. Θα διηγηθώ αυτή την επική περιπέτεια περιγράφοντας τις ιστορίες εκείνων των αξιοθαύμαστων ανθρώπων των οποίων η διαίσθηση, η εφευρετικότητα, η επιμονή και η εξαιρετικά καλή τύχη τούς οδήγησε στις Δικαιώσεις τους. Στη διαδρομή αυτή, θα προσπαθήσω να επισημάνω τα διδάγματα που μπορεί να μας προσφέρει το παράδειγμά τους σχετικά με το μέλλον της ευζωίας μας. Τι ήταν αυτό που επέτρεψε στους πιο επιτυχημένους κυνηγούς φαρμάκων της ιστορίας να ανακαλύψουν σωτήρια φάρμακα; Και υπάρχει κάτι που μπορούμε να κάνουμε, ατομικά ή ως κοινωνία, για να αυξήσουμε τις πιθανότητες ανακάλυψης των φαρμάκων που χρειαζόμαστε περισσότερο;

Εκτός από αυτούς τους φιλόδοξους στόχους, ομολογώ ότι έχω και μια πιο προσωπική και ταπεινή επιδίωξη όσον αφορά αυτό το βιβλίο, η οποία αποτέ-

λεσε και το αρχικό έναυσμα που με ενέπνευσε να κάτσω να γράψω. Θέλω να μοιραστώ μαζί σας, σε μια ανεπιτήδευτη εκδοχή, τι σημαίνει να είσαι επαγγελματίας κυνηγός φαρμάκων.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Τόσο εύκολο που κι ένας άνθρωπος  
των σπηλαίων μπορεί να το κάνει

Οι παράδοξες απαρχές της αναζήτησης φαρμάκων



Αγρός με παπαρούνες



«Ανάμεσα στα γιατρικά που ο Παντοδύναμος Θεός ευδόκησε να προσφέρει στον άνθρωπο για να ανακουφίσει τα δεινά του, κανένα δεν είναι τόσο οικουμενικό και αποτελεσματικό όσο το όπιο».

ΤΟΜΑΣ ΣΥΝΤΕΝΧΑΜ (Άγγλος γιατρός του δέκατου έβδομου αιώνα)

Οι προϊστορικοί πρόγονοί μας έτρεφαν μια εξωφρενική ποικιλία από υπερφυσικές πεποιθήσεις. Πίστευαν ότι ήταν δυνατόν να φτιάξουν φίλτρα από λουλούδια που θα τους προστάτευαν από τα δόρατα των εχθρών τους. Πίστευαν ότι αν ρουφούσαν από τη μύτη κονιορτοποιημένα κλαδάκια θα αποκτούσαν τη δύναμη να ακούν τις σκέψεις των γειτόνων τους. Πίστευαν επίσης, κάτι εξίσου απίθανο, ότι δύσσομα αφεψήματα από ανακατωμένες ρίζες θα θέραπευαν τις αρρώστιες.

Σήμερα, θεωρούμε την ιδέα ότι μια χημική ουσία μπορεί να κάνει κάποιον αόρατο ή να του δώσει τηλεπαθητικές δυνάμεις εξωφρενική. Από την άλλη πλευρά, δεν μας κάνει την παραμικρή εντύπωση η προοπτική να ανακαλύψουμε θεραπευτικά βάλσαμα μέσα στη φύση – για την ακρίβεια, θεωρούμε δεδομένη τη γενναιόδωρη φαρμακοποιία της Μητέρας Φύσης. Γιατί όμως θεωρούμε την ιδέα της θεραπείας με βότανα λιγότερο εξωφρενική από την τηλεπάθεια μέσω βοτάνων; Αν το σκεφτείτε λιγάκι, για ποιο λόγο ο χυμός ενός δύσσομου φλοιού που φύεται σε λασπερούς βαλτότοπους να έχει την ικανότητα να ανακουφίζει την αρθρίτιδα, να βοηθά τη χώνεψη ή να ρίχνει την αρτηριακή πίεση του *Homo sapiens*;

Φυσικά, αν πιστεύουμε ότι όλος ο κόσμος δημιουργήθηκε αποκλειστικά για το όφελος της ανθρωπότητας, ότι όλη η γλωρίδα και η πανίδα της Γης έχει σχεδιαστεί από μια γενναιόδωρη θεότητα για να τραφεί το περιούσιο είδος μας, τότε μπορεί να πιστέψουμε ότι ήταν θέλημα Θεού ο χυμός της ιτιάς να καταπραΰνει τους πονοκεφάλους και τα φύλλα του χελιδονόχορτου να ανακουφίζουν τις παθήσεις της καρδιάς. Αν όμως πιστεύουμε στις αρχές της εξελικτικής

βιολογίας, τότε το γεγονός ότι τόσες πολλές χημικές ενώσεις που προέρχονται από άλλα είδη έχουν μια τόσο ευεργετική επίδραση στο δικό μας είδος προκαλεί πολύ μεγαλύτερη έκπληξη – έως και δέος.

Δεν μπορούμε να είμαστε σίγουροι ότι η παρόρμηση που έσπρωξε τους μακρινούς προγόνους μας να αναζητήσουν καινούργια φάρμακα στα φυλλώδη ράφια της Μητέρας Φύσης ήταν η ίδια με εκείνη που τους ώθησε να αναζητήσουν σκόνες για να γίνονται ανίκητοι και φίλτρα για να αποκτούν μαντικές ικανότητες, αλλά εκείνο που ξέρουμε είναι ότι ακόμα και οι πιο πρωτόγονοι άνθρωποι κατάφεραν να ανακαλύψουν αποτελεσματικά φάρμακα, όπως το παρασιτοκτόνο μανιτάρι του Ότzi.

Δεν είναι τόσο δύσκολο να φανταστεί κανείς ότι μια φυτική ουσία ίσως να μπορεί να σκοτώσει ένα παράσιτο ή ακόμα κι ένα βακτήριο. Στο κάτω-κάτω, πολλά πλάσματα παράγουν τοξίνες για να υπερασπίζονται τον εαυτό τους από εισβολείς. Αλλά τι γίνεται με ένα φυτό που απαλύνει τον πόνο μας ή καταπραΰνει την ακμή μας; Ή, κάτι ακόμα πιο παράξενο, ένα φυτό που βελτιώνει τη διάθεσή μας ή διευρύνει τη συνειδητότητά μας; Είναι δύσκολο για τον σύγχρονο νου μας, που έχει συνηθίσει να βλέπει ολόκληρους διαδρόμους με χρωματιστά χαπάκια και σιρόπια στο τοπικό φαρμακείο, να εκτιμήσει πόσο απίθανα και αλλόκοτα είναι στην πραγματικότητα τα φυτικά φάρμακα – αλλά τι θα λέγατε αν ακούγατε ότι υπάρχει ένας θάμνος του οποίου οι καρποί, όταν τους τρώει κανείς, του επιτρέπουν να αναπνέει κάτω από το νερό; Φυσικά, δεν υπάρχει, αλλά ανάλογη δυσπιστία και δέος θα έπρεπε να μας προκαλεί το γεγονός ότι το φυτικό βασίλειο παράγει ουσίες που ωφελούν το ζωικό σώμα μας με τρόπους που δεν έχουν καμία σχέση με τον τρόπο που λειτουργούν αυτές οι ουσίες στα ίδια τα φυτά.

Με κάποιο τρόπο, τα φυσικά γιατρικά ανακαλύφθηκαν και τιθασεύτηκαν από τους προϊστορικούς γεννήτορές μας, ακόμα κι αν η αντίληψή τους ήταν δέσμη των μύθων και της μαγείας. Το αξιοσημείωτο είναι ότι μερικά από αυτά τα γιατρικά της Λιθικής Εποχής άντεξαν στη δοκιμασία του χρόνου και παραμένουν σε ευρεία χρήση ακόμα και σήμερα. Ένα από αυτά είναι το όπιο. Διατρέχοντας την ιστορία του οπίου, ενός από τα αρχαιότερα φάρμακα της ανθρώπινης ιστορίας, θα δείξουμε πόσο αινιγματική είναι στην πραγματικότητα η ύπαρξη των φυσικών φαρμάκων, πράγμα που θα αποτελέσει ταυτόχρονα μια χρήσιμη εισαγωγή στη μακραίωνη αναζήτηση του ανθρώπου για γιατρικά.

Αν υποβιβάσουμε το αλκοόλ στην κλάση των ροφημάτων,<sup>1</sup> τότε το πιο γνωστό από την αρχαιότητα φάρμακο είναι κάτι που εσείς κι εγώ, και σχεδόν κάθε άνθρωπος στον Δυτικό πολιτισμό, έχουμε καταναλώσει σε κάποια στιγμή της ζωής μας: το βάμμα παπαρούνας. Το Percocet, η μορφίνη, η κωδεΐνη, η οξυκωδόνη, και (φυσικά) η ηρωίνη προέρχονται όλα από το *Papaver somniferum*, ένα άγριο φυτό με όμορφα χρωματιστά άνθη που ενδημεί στη Μικρά Ασία.



Το όπιο είναι το δραστικό συστατικό της παπαρούνας,<sup>2</sup> και ένας λόγος που το φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα είναι ο εκπληκτικά εύκολος τρόπος παρασκευής του: ο άγουρος καρπός του φυτού χαράσσεται ώστε να τρέξει ο χυμός, μετά ο χυμός συλλέγεται, αποξηραίνεται και τρίβεται σε σκόνη – και ιδού, καθαρό όπιο.

Το όπιο χρησιμοποιούνταν ήδη από το 3400 π.Χ. από τους Σουμέριους, οι οποίοι το αποκαλούσαν *χαλ γκιλ*, «φυτό της χαράς». Οι Σουμέριοι μεταβίβασαν τις γνώσεις τους αναφορικά με την ευφορική επίδραση της παπαρούνας στους Ασσύριους, οι οποίοι τις μεταβίβασαν στους Βαβυλώνιους, οι οποίοι τις μεταβίβασαν στους Αιγύπτιους. Η πρώτη γνωστή αναφορά στον χυμό παπαρούνας εμφανίζεται στα γραπτά του Έλληνα φιλόσοφου Θεόφραστου τον τρίτο αιώνα π.Χ. – η λέξη όπιο προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη *οπός*, που σημαίνει «χυμός». Αργότερα, Άραβες έμποροι εισήγαγαν το όπιο στην Ασία, όπου και χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της δυσεντερίας, μιας συχνά μοιραίας ασθένειας που χαρακτηρίζεται από ακατάσχετη διάρροια, καθώς, εκτός από τη ναρκωτική επίδρασή του, το όπιο προκαλεί επίσης έντονη δυσκοιλιότητα.

Ένα σοβαρό μειονέκτημα των οπιούχων ως φαρμάκων είναι η μικρή διαλυτότητά τους στο νερό. Μετά από τέσσερις χιλιάδες χρόνια επανάληψης της ίδιας απλής παρασκευής του οπίου με βάση το νερό, πολλοί γιατροί του Μεσαίωνα προσπάθησαν να αναπτύξουν έναν πιο αποτελεσματικό τρόπο τυποποίησης. Αυτοί οι άνθρωποι αντιπροσώπευαν έναν από τους πιο πρόωμους τύπους κυνηγών φαρμάκων, τον «μορφοποιητή» – κάποιον που προσπαθούσε να βρει έναν καινούργιο τρόπο να παρασκευάσει ένα γνωστό φάρμακο. Αυτοί οι μορφοποιητές στηρίζονταν σε κάποια ακατέργαστη γνώση της ψευδοεπιστήμης της αλχημείας, που ήταν ένα είδος προεπιστημονικής χημείας, ή στη διεξαγωγή μαζικών πειραμάτων για την ανάπτυξη καινούργιων μειγμάτων που συχνά περιείχαν τόσο δραστικούς παράγοντες όσο και μη δραστικές ουσίες.

Ο Παράκελσος, ένας βοτανολόγος-γιατρός του δέκατου έκτου αιώνα, ήταν ένας από τους πιο ταλαντούχους μορφοποιητές-κυνηγούς φαρμάκων. Επινόησε μια καινοφανή παρασκευή του οπίου διαλύοντάς το σε οινόπνευμα. Το σκεύασμα έγινε γνωστό ως «λάβδανο», αν και ο ίδιος ο Παράκελσος ήταν τόσο ερωτευμένος με τις ιδιότητές του που το αποκαλούσε «λίθο της αθανασίας». Η συγκεκριμένη παραλλαγή του οπίου με βάση το οινόπνευμα πλησίασε αρκετά τη φαρμακευτική αθανασία, καθώς χρησιμοποιούνταν μέχρι και τα μέσα περίπου του εικοστού αιώνα.

Ένα άλλο οπιούχο μείγμα με βάση το οινόπνευμα είναι γνωστό ως *paregoric* («παρηγορητικό»). Αρχικά τυποποιήθηκε τον δέκατο όγδοο αιώνα από τον Λε Μορ, έναν καθηγητή χημείας στο Πανεπιστήμιο του Λέιντεν, και είναι γνωστό στους αναγνώστες της βικτωριανής λογοτεχνίας επειδή οι ηρωίδες της έπαιρναν συχνά μια δόση παρηγορητικού για να ηρεμήσουν τα ταραγμένα

νεύρα τους μετά από κάποιο δράμα κοινωνικής φύσης, όπως η απόρριψη από έναν όμορφο νεαρό βαρόνο. Μάλιστα, η λέξη *paregoric* προέρχεται από την ελληνική λέξη που σημαίνει «ανακούφιση».

Ένα άλλο οπιούχο σκεύασμα του δέκατου όγδοου αιώνα ήταν η σκόνη του Ντόβερ,<sup>3</sup> που φτιάχτηκε από τον Τόμας Ντόβερ το 1732. Παρόλο που οι επιστήμονες γνωρίζουν τον Τόμας Ντόβερ ως έναν από τους πρώτους φαρμακολόγους, έγινε ευρύτερα γνωστός μέσω άλλων περιπετειών του. Αφού σπούδασε ιατρική στο Πανεπιστήμιο του Καίμπριτζ, ο Ντόβερ εγκαταστάθηκε στο λιμάνι του Μπρίστολ και σε ηλικία πενήντα ετών συμμετείχε σε μια αποστολή «εξουσιοδοτημένης πειρατείας» (*privateering*) στις Νότιες Θάλασσες. Το 1709 η αποστολή έφτασε σε ένα έρημο νησί στα ανοιχτά των ακτών της Χιλής – μόνο που ο Ντόβερ και η ομάδα του ανακάλυψαν ότι το νησί δεν ήταν τελικά καθόλου έρημο. Κατοικούνταν από τον Αλεξάντερ Σέλκιρκ, τον μοναδικό επιζώντα ενός ναυαγίου που είχε συμβεί πριν από τέσσερα χρόνια. Όταν ο Σέλκιρκ επέστρεψε στην Αγγλία, έγινε διάσημος, και η δραματική ιστορία του ενέπνευσε τον Ντάνιελ Νταφόε να γράψει τον *Ροβινσώνα Κρούσο*. Όταν όμως επέστρεψε στην Αγγλία ο ίδιος ο Ντόβερ, έφτιαξε τη σκόνη του Ντόβερ, υπόλευκους τραχείς κόκκους που περιείχαν ίση ποσότητα οπίου και ιπεκακουάνας, ενός συστατικού που χρησιμοποιούνταν παλιότερα στα σιρόπια για τον βήχα. Η νεοαποκτηθείσα φήμη του Ντόβερ λόγω της διάσωσης του Σέλκιρκ σίγουρα βοήθησε στην εμπορική προώθηση του καινούργιου γιατρικού του.

Το ίδιο το όπιο είναι στην πραγματικότητα ένα περίπλοκο μείγμα πολλών δραστικών συστατικών, όπως το φαινανθρένιο (παράγωγα του οποίου είναι γνωστά αναλγητικά όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη) και οι βενζυλισοκινολίνες (στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η παπαβερίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του αγγειόσπασμου). Ένα σκεύασμα οπίου που παρασκευάζεται, π.χ., με βάση την αρχαία συνταγή διάλυσης στο νερό περιέχει γύρω στο 10 τοις εκατό μορφίνη, 0,5 τοις εκατό κωδεΐνη και 0,2 τοις εκατό θηβαΐνη (ένα οπιοειδές το οποίο δεν είναι από μόνο του κλινικά χρήσιμο αλλά αποτελεί το σημείο έναρξης για τη σύνθεση άλλων οπιοειδών όπως η οξυκωδόνη). Το 1826, ένας νεαρός Γερμανός φαρμακοποιός ονόματι Φρήντριχ Σερτύνερ έγινε ο πρώτος ερευνητής που απομόνωσε ένα από τα καθαρά δραστικά συστατικά του οπίου. Ονόμασε τη συγκεκριμένη χημική ουσία «μορφίνη» από τον Μορφέα, τον Έλληνα Θεό των ονείρων, εγκαινιάζοντας τη σύγχρονη εποχή των οπιούχων – και τη σύγχρονη εποχή της κατάχρησης των οπιούχων.

Η εμπορική παραγωγή της μορφίνης του Σερτύνερ ξεκίνησε το 1827 στο Engel-Apotheke (το «Φαρμακείο των Αγγέλων») στο Ντάρμστατ της Γερμανίας. Ιδιοκτήτης του Engel-Apotheke ήταν ο Εμάνουελ Μερκ, απόγονος του Φρήντριχ Γιάκομπ Μερκ, που ίδρυσε το γερμανικό φαρμακείο το 1668. Χάρης στην ώθηση από τις υψηλές πωλήσεις της μορφίνης, το Engel-Apotheke ανα-

πτύχθηκε ταχύτατα, και έγινε τελικά η φαρμακευτική εταιρεία Merck. Αρχικά ο Μερκ λάνσαρε τη μορφίνη στο ευρύ κοινό ως μια καλύτερη εναλλακτική εκδοχή του οπίου, και σύντομα η εξάρτηση από τη μορφίνη έγινε ακόμα πιο συνηθισμένη από την εξάρτηση στο όπιο.

Το 1897, ερευνητές της γερμανικής εταιρείας Bayer χρησιμοποίησαν την καινούργια επιστήμη της συνθετικής χημείας για να δημιουργήσουν μια νέα χημική παραλλαγή της μορφίνης την οποία βάφτισαν «ηρωίνη», διότι αναμενόταν να έχει ηρωικά αποτελέσματα στη θεραπεία ασθενειών. Αν και σήμερα γνωρίζουμε ότι δεν υπάρχει καμία ασθένεια για την οποία η ηρωίνη να αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία, πόσο μάλλον ηρωική, η Bayer αρχικά λάνσαρε την ηρωίνη απευθείας στο κοινό ως αντιβηχικό και, εντελώς παράλογα, ως «μια μη εθιστική θεραπεία για την εξάρτηση από τη μορφίνη». Σε έναν κατάλογο του αμερικανικού πολυκαταστήματος Sears Roebuck τον δέκατο ένατο αιώνα παρουσιαζόταν ένα εύχρηστο σετ ηρωίνης: μια σύριγγα, δύο βελόνες, δύο φιαλίδια ηρωίνης Bayer και μια θήκη μεταφοράς – όλα στην προνομιακή τιμή του 1,5 δολαρίου.

Σταδιακά ανακαλύφθηκε ότι το ανθρώπινο σώμα μεταβολίζει την ηρωίνη σε διάφορες μικρότερες ενώσεις, μεταξύ των οποίων και η μορφίνη, οπότε έγινε φανερό ότι η ηρωίνη δεν αποτελούσε θεραπεία για την εξάρτηση από τη μορφίνη, αλλά λειτουργούσε απλώς ως υποκατάστατο της μορφίνης. Παρόλο, όμως, που η ηρωίνη μεταβολίζεται σε μορφίνη, υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ενώσεις. Η ηρωίνη προκαλεί μεγαλύτερη ψυχολογική διέγερση και πολύ πιο έντονη ευφορία σε σύγκριση με τη μορφίνη, και επομένως είναι πολύ πιο εθιστική. Ο μορφινομανής παίρνει το ναρκωτικό του για να αποφύγει την εμφάνιση των συμπτωμάτων στέρησης. Αντίθετα, ο ηρωινομανής παίρνει το ναρκωτικό του για να πετύχει μια κατάσταση μακάριας αποχαύνωσης που κάνει όλα τα άσχημα να εξαφανίζονται – τουλάχιστον, μέχρι να περάσει η επήρεια του ναρκωτικού, οπότε όλα τα άσχημα επιστρέφουν χειρότερα από ποτέ. Όταν έγινε εμφανές ότι η Bayer είχε στην πραγματικότητα επιδεινώσει την εξάρτηση από τα οπιούχα, η εταιρεία σφραγιάστηκε από τον Τύπο, γεγονός που αποτέλεσε ένα από τα πρώτα περιστατικά μαζικής καταστροφικής δημοσιότητας της σύγχρονης φαρμακευτικής βιομηχανίας.

Για ολόκληρους αιώνες, ο ακριβής τρόπος με τον οποίο τα οπιούχα παρήγαν τα αναλγητικά αποτελέσματά τους παρέμενε ένας μεγάλος επιστημονικός γρίφος. Ήταν προφανές ότι η παπαρούνα δεν είχε καθοδηγηθεί από το χέρι της εξέλιξης προκειμένου να καταπραΐνει τον ανθρώπινο βήχα ή να δημιουργήσει εξαρτημένους. Μέχρι και τη δεκαετία του 1970, οπότε ξεκίνησε η αλματώδης πρόοδος στην έρευνα της νευροεπιστήμης, το γεγονός ότι ένα ποώδες φυτό της Κεντρικής Ασίας προκαλούσε μια τέτοια κατάσταση έκστασης στον ανθρώπινο νου παρέμενε ανεξιχνίαστο μυστήριο. Τελικά, ο νευροχημικός γρίφος

λύθηκε το 1975 από δύο ομάδες επιστημόνων που εργάζονταν ανεξάρτητα στο Πανεπιστήμιο του Αμπερντίν της Σκωτίας και στο Πανεπιστήμιο Τζονς Χόπκινς.

Όπως ανακάλυψαν οι ερευνητές των δύο πανεπιστημίων, τα οπιούχα επιδρούν σε εξειδικευμένους υποδοχείς στους νευρώνες που ονομάζονται υποδοχείς ενδορφίνης. Ο Έρικ Σάιμον, ένας από τους ερευνητές που ανακάλυψαν τους συγκεκριμένους υποδοχείς, επινόησε τον όρο «ενδορφίνη» ως συντομογραφία της «ενδογενούς μορφίνης», δηλαδή της «μορφίνης που παράγεται φυσικά από τον οργανισμό». Οι ενδορφίνες είναι φυσικές ορμόνες που παράγονται από την υπόφυση και τον υποθάλαμο, και οι οποίες προκαλούν αισθήματα ευεξίας και μειώνουν την αίσθηση του πόνου. Αυτές οι ορμόνες παράγουν τα αποτελέσματά τους συναπτόμενες με τους υποδοχείς ενδορφίνης. Οι άνθρωποι διαθέτουν εννέα διαφορετικά είδη υποδοχέων ενδορφίνης, και κάθε συστατικό του οπίου έχει ένα συγκεκριμένο μοτίβο προσκόλλησης σε αυτούς τους εννέα υποδοχείς. Αυτό το μοναδικό μοτίβο ενεργοποίησης του υποδοχέα καθορίζει τη χαρακτηριστική επίδραση του κάθε συστατικού στην ανθρώπινη φυσιολογία – ευφορία, αναλγησία, νάρκωση, δυσκοιλιότητα κ.λπ. Όταν το οπιούχο συστατικό συνάπτεται με έναν συγκεκριμένο υποδοχέα ενδορφίνης, ο υποδοχέας στέλνει ένα σήμα στον νευρώνα διατάζοντάς τον να παραγάγει άλλες μοριακές ενώσεις που με τη σειρά τους ενεργοποιούν κυκλώματα του εγκεφάλου που προκαλούν τα αισθήματα της ευφορίας και της αναλγησίας.

Ακόμα και όταν εξηγήθηκε τελικά η δράση των οπιούχων στο ανθρώπινο νευρικό σύστημα, το προαιώνιο ερώτημα παρέμεινε: για ποιο λόγο παράγονται μέσα σε ένα λουλουδι αυτές οι ενώσεις που επιδρούν στον εγκεφαλο; Οι επιστήμονες διαθέτουν τώρα μια πολύ καλή απάντηση. Στην εξελικτική τους πορεία, τα περισσότερα φυτά έχουν αναπτύξει διάφορες τοξίνες για να προστατευτούν από το να γίνουν τροφή διαφόρων εντόμων και ζώων. Τα ζώα και τα έντομα αποκρίθηκαν σε αυτή την εξέλιξη αναπτύσσοντας σε αντιστάθμισμα τρόπους για να προστατευτούν από τις τοξίνες, για παράδειγμα αποδομώντας τις μέσω ηπατικών ενζύμων ή αναπτύσσοντας έναν αιματοεγκεφαλικό φραγμό για να τις εμποδίζουν να εισέλθουν στο κεντρικό νευρικό τους σύστημα. Οι φυτικές χημικές ενώσεις είναι προϊόν μια ανελέητης κούρσας εξοπλισμών ανάμεσα στο φυτικό και το ζωικό βασίλειο, ενός βιολογικού πολέμου μέχρι θανάτου που συνεχίζεται ακόμα. Οι επιστήμονες υποθέτουν ότι η βιοχημική οδός για την παραγωγή οπιούχων στις παπαρούνες αναπτύχθηκε αρχικά για να δημιουργήσει νευροτοξίνες που θα απωθούσαν τα έντομα.

Ωστόσο, αυτά τα βοτανικά οπιούχα ήταν πάντα δεύτερης διαλογής τοξίνες. Αν και τροποποιούν τη συμπεριφορά του σκαθαριού και της κάμπιας, ωστόσο άλλα φυτά συνθέτουν πολύ πιο αποτελεσματικές τοξίνες, όπως είναι η στρυχνίνη, ένα δηλητήριο που προκαλεί μυϊκούς σπασμούς και, τελικά, θάνατο από

ασφυξία. Εντούτοις, οι οπιούχες «τοξίνες» ήταν αρκετά καλές ώστε να προστατέψουν την παπαρούνα από το ροκάνισμα αδηφάγων εντόμων, επιτρέποντας στο φυτό να επιβιώσει μέχρι τον εικοστό πρώτο αιώνα.

Στο μεταξύ, ενώ οι παπαρούνες ανέπτυσαν οπιούχα ως άμυνα απέναντι στα εχθρικά έντομα που ήταν ευαίσθητα στις τοξίνες, τα θηλαστικά ανέπτυσαν ταυτόχρονα υποδοχείς καταστολής του πόνου στους νευρώνες μέσω μιας εντελώς ανεξάρτητης εξελικτικής οδού – υποδοχείς που εντελώς συμπτωματικά ανταποκρίνονταν στις οπιούχες ενώσεις. Κατά συνέπεια, το βοτανικοχημικό σύστημα που παράγει οπιούχα στις παπαρούνες δεν έχει τίποτα κοινό με το σύστημα των θηλαστικών που ανταποκρίνεται στα οπιούχα. Μιλώντας με όρους αποκλειστικά στατιστικών πιθανοτήτων, ήταν εντελώς απίθανο μια μοριακή διάταξη που αναπτύχθηκε εξελικτικά στα φυτά ως υποτυπώδες αρωματικό εντόμων να αναπτυχθεί και στον εκλεπτυσμένο εγκέφαλο των θηλαστικών ως ρυθμιστής της αίσθησης του πόνου – αλλά, με κάποιον τρόπο, η Μητέρα Φύση τράβηξε δύο φορές τον ίδιο χημικό τόμο από τη φαρμακευτική Βιβλιοθήκη της Βαβέλ για δύο ανόμοιες αποστολές.

Όταν οι γλεντζέδες Νεολιθικοί πρόγονοί μας ανακάλυψαν τυχαία τις ευχάριστες επιπτώσεις του γαλακτώδους χυμού της παπαρούνας, άρχισαν να συλλέγουν τους σπόρους από εκείνα τα φυτά που προκαλούσαν την πιο έντονη ευφορία. Και σήμερα, μετά από χιλιάδες χρόνια προσεκτικής επιλογής από τον άνθρωπο, οι σύγχρονες ποικιλίες παπαρούνας παράγουν τρομερά ενισχυμένα οπιούχα σε σχέση με τα αρχικά είδη που ανακάλυψαν οι πρόγονοί μας στις στέπες της Κεντρικής Ασίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και λίγες γενιές επιλεκτικών διασταυρώσεων μπορούν να αυξήσουν εντυπωσιακά την ισχύ των φαρμακευτικά δραστικών ενώσεων των φυτών. Ένα παράδειγμα αποτελεί η μαριχουάνα. Η ψυχοτρόπος επίδραση των σύγχρονων φυτών κάνναβης είναι μέχρι και επτά φορές πιο ισχυρή σε σχέση με εκείνη που κάπνιζαν στο φεστιβάλ του Γούντστοκ το 1969, με βάση τα επίπεδα του δραστικού συστατικού της, της τετραϋδροκανναβινόλης (THC).

Το γεγονός ότι η επίδραση του οπίου στον εγκέφαλό μας είναι καθαρά συμπτωματική υπογραμμίζεται από το ότι ουσιαστικά καμία από τις χημικές ενώσεις που βρίσκονται στα φυτά δεν έχει την παραμικρή ωφέλιμη επίδραση όταν λαμβάνεται από το στόμα από τους ανθρώπους. Αντίθετα, αν καταπιεί κανείς ένα τυχαία επιλεγμένο φύλλο ή ρίζα ή φρούτο του δάσους, το πιθανότερο είναι ότι θα αρρωστήσει. Μόνο το 5 περίπου τοις εκατό των 300.000 γνωστών ειδών χλωρίδας είναι βρώσιμα. Το εβδομήντα πέντε τοις εκατό της τροφής που καταναλώνεται παγκοσμίως προέρχεται από δώδεκα είδη φυτών και πέντε είδη ζώων. Κι όμως, οι προϊστορικοί κυνηγοί φαρμάκων ανακάλυψαν μια Δικαίωση με τη μορφή ενός ψυχοτρόπου φυτικού ναρκωτικού που έγινε το φάρμακο με τις μεγαλύτερες πωλήσεις στην ανθρώπινη ιστορία. Το 2011, μόνο η βικοδίνη,

ένα γενόσημο οπιούχο φάρμακο που παράγεται από την κωδεΐνη, συνταγογραφήθηκε πάνω από 130 εκατομμύρια φορές, περισσότερες από *οποιοδήποτε* φάρμακο εκείνη τη χρονιά.

Παρά την τεράστια εμπορική επιτυχία των οπιούχων, υπάρχει η πιθανότητα για ακόμα μεγαλύτερα κέρδη στην περίπτωση που ένας κυνηγός φαρμάκων ανακαλύψει κάποιο συνθετικό σκεύασμα καλύτερο από τα οπιούχα της Μητέρας Φύσης. Το ιδανικό αναλγητικό θα ήταν: (1) μη εθιστικό, (2) μη κατασταλτικό, και (3) ικανό να ανακουφίσει ακόμα και τον πιο ανυπόφορο πόνο. Παρόλο που τα οπιούχα είναι τα πιο ισχυρά παυσίπονα που κυκλοφορούν, δημιουργούν ψυχολογική και σωματική εξάρτηση, προκαλούν υπνηλία και δυσκοιλιότητα, και σε όχι ιδιαίτερα υψηλές δόσεις μπορούν να σταματήσουν την αναπνοή και να προκαλέσουν τον θάνατο. Συγκριτικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη παυσίπονα, όπως η ασπιρίνη και η ιβουπροφαίνη, δεν είναι ούτε εθιστικά ούτε κατασταλτικά, και έχουν σχεδόν μηδενικό κίνδυνο να προκαλέσουν θάνατο, αλλά δεν βοηθούν με τον σοβαρό ή τον ανυπόφορο πόνο.

Όταν εργαζόμουν στη φαρμακευτική Wyeth, είχαμε μια ερευνητική ομάδα με αντικείμενο την ανάπτυξη καλύτερων παυσίπων, μια αναζήτηση στην οποία συμμετείχαν όλες οι μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες. Τα περισσότερα από αυτά τα προγράμματα αντιμετώπισης του πόνου επικεντρώνονται στον αποκλεισμό κάποιου είδους διαύλου ιόντων στους νευρώνες που συμμετέχουν στη μεταβίβαση επώδυνων ερεθισμάτων. Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες γραμμές έρευνας της Wyeth είχε ως αφετηρία μια ομάδα συναρπαστικών και άτυχων ασθενών που πάσχουν από μια εξαιρετικά σπάνια ασθένεια που λέγεται συγγενής αναισθησία στον πόνο (CIP). Η ασθένεια προκαλείται από μεταλλάξεις ενός γονιδίου που κωδικοποιεί έναν τασεοελεγχόμενο δίαυλο νατρίου στους νευρώνες γνωστό ως Nav1.7. Χωρίς αυτό τον δίαυλο ιόντων, οι άνθρωποι δεν μπορούν να νιώσουν πόνο. Αυτό μπορεί να φαίνεται υπέροχο, αλλά χωρίς το αίσθημα του πόνου οι άνθρωποι μπορεί να τραυματιστούν σε καθημερινές καταστάσεις, όπως βάζοντας τα χέρια τους μέσα σε καυτό νερό ή χτυπώντας το πόδι τους σε ένα έπιπλο – πράγματα που δεν τα αισθάνονται διαφορετικά από το να ακουμπήσουν το κεφάλι τους σε ένα μαξιλάρι. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όσοι πάσχουν από CIP συνήθως δεν επιζούν για μεγάλο χρονικό διάστημα, αν και στη Δύση συχνά φτάνουν στην ενηλικίωση εάν οι οικογένειές τους διαθέτουν τα μέσα για να τους προφυλάσσουν συνεχώς από ακούσιους τραυματισμούς.

Στη Wyeth, συνειδητοποιήσαμε ότι αν με κάποιο τρόπο καταφέραμε να μιμηθούμε την επίδραση του μεταλλαγμένου διαύλου ιόντων Nav1.7, τότε ίσως να μπορούσαμε να κατασκευάσουμε ένα φάρμακο ικανό να υπερνικά κάθε επίπεδο πόνου, όσο ισχυρός κι αν ήταν. Όπως τα πάντα στο κυνήγι φαρμάκων, αυτό εύκολα λέγεται αλλά δύσκολα γίνεται. Η ομάδα αναλγητικών της Wyeth

αφιέρωσε χιλιάδες ανθρωποώρες και εκατομμύρια δολάρια στο πρόγραμμα. Δεκαετίες αργότερα, το πρόγραμμα του διαύλου ιόντων Nav1.7 δεν έχει αποφέρει ακόμα ούτε ένα εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο, και το όνειρο του μη εθιστικού, μη κατασταλτικού, πανίσχυρου παυσίπονου παραμένει πάντα ένα άπιαστο όνειρο. Καθώς γράφω αυτές τις λέξεις, καλύτερο αναλγητικό παραμένει το πιο παλιό αναλγητικό.

Η ύπαρξη υψηλής αποδοτικότητας αναλγητικών μέσα στην παπαρούνα είναι αποτέλεσμα καθαρής, τυφλής τύχης, αλλά ακόμα και οι πιο φλογεροί οπαδοί της επιστήμης δεν μπορούν παρά να νιώσουν ότι υπάρχει κάτι συμπαντικά ταιριαστό στο γεγονός ότι το πιο αποτελεσματικό καταπραϋντικό της ανθρώπινης οδύνης βρίσκεται κρυμμένο μέσα στα βελούδινα πέταλα ενός χαριτωμένου μικρού λουλουδιού.