

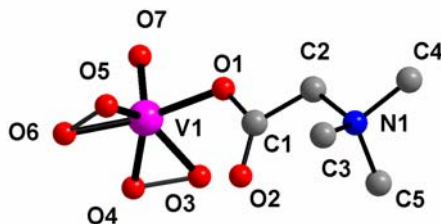
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΒΑΝΑΔΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Αθανάσιος Σαλίφογλου

Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124.

E-mail: salif@auth.gr

Το βανάδιο αποτελεί σημαντικό μεταβατικό μεταλλοϊόν στην αβιοτική ύλη και απαραίτητο ανόργανο συμπράγοντα σε καταλυτικά βιολογικά συστήματα της μείζονος ιεραρχίας των χερσαίων φυτικών και θαλάσσιων οργανισμών. Οι φυσιολογικές διεργασίες στις οποίες εμπλέκεται το βανάδιο ως εξωγενής παράγων, αντικατοπτρίζουν φυσικοχημική δραστηριότητα με βιολογικές επιπτώσεις τόσο σε αυτοάνοσες (ινσουλινο-μιμητική δράση) όσο και σε καρκινογόνες παθολογίες (αντικαρκινική δράση) [1]. Στο πλαίσιο διαπεδικής διαμόρφωσης του μεταλλοπαράγοντα βαναδίου σε εξειδικευμένο και επιλεκτικό μεταλλοφάρμακο κατά του καρκίνου, χρησιμοποιήθηκαν υβριδικές προσεγγίσεις συνθετικής βιοανόργανης χημείας και μοριακής βιολογικής μηχανικής για την ανάπτυξη της σχετικής αντικαρκινικής βιοτεχνολογίας με απτά αποτελέσματα σε *in vitro* επίπεδο. Προς το σκοπό αυτό, ο σχεδιασμός τριαδικών υβριδικών υλικών του βαναδίου V(V) παρουσία αμφοτερικών υποστρωμάτων (βεταϊνών-αμινοξικών παραγώγων) και διακριτού αριθμού υπεροξο- ομάδων ανά μεταλλοκέντρο οδήγησε στην pH-εξαρτώμενη σύνθεση και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό μιας εκτεταμένης οικογένειας ενώσεων ενισχυμένης υδατοδιαλυτότητας και βιοδιαθεσιμότητας [2,3]. Επιλεγμένος αριθμός των τριαδικών αυτών V(V)-H₂O₂-βεταϊνο συστημάτων (Σχήμα 1) εξετάστηκαν ως προς τη βιολογική δραστηριότητα σε βιολογικά μονοπάτια και βιομόρια στόχους (ογκογονίδια και πρωτεΐνες) που ενέχονται στην εκκίνηση, πρόοδο και μεταστατική διεργασία στην καρκινογένεση. Συγκεκριμένα, πειράματα με τα επιλεγμένα υποψήφια βαναδοφάρμακα πραγματοποιήθηκαν με στόχο μεταξύ άλλων τη διερεύνηση της κυτταροτοξικότητας, της απόπτωσης, της παραγωγής ROS, τη σηματοδότηση του ογκογονιδίου H-Ras και την έκφραση της μεταστατικής μεταλλοπρωτεΐνης MMP-2 σε δύο κυτταρικές σειρές: την κυτταρική σειρά ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων καρκίνου του μαστού MCF-7 και την αντίστοιχη σειρά κυττάρων του πνευμονικού αδενοκαρκινώματος A549. Τα πειραματικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι οι καλά φυσικοχημικά καθορισμένες βαναδομορφές έχουν σαφή και εξειδικευμένη δράση επί των καρκινικών κυττάρων, όπως αυτό προκύπτει από τη μείωση της κυτταρικής βιωσιμότητας, της επαγωγής μείωσης της έκφρασης των γονιδίων H-Ras και MMP-2 μέσω ενίσχυσης της απόπτωσης μέσω ROS. Ως προς το στόχο αυτό, η παρατηρούμενη χημική δραστηριότητα του βαναδίου τονίζει εμφατικά τη σημασία της φύσης, της δομής και των ιδιοτήτων των τριαδικών υποστρωμάτων που διαμορφώνουν την αντικαρκινική δράση του βαναδίου [4]. Αναμφίβολα, τα δεδομένα δείχνουν ότι οι υπεροξο και βεταϊνο ομάδες που συναρμολογούνται στο βαναδοκέντρο συνάδουν με την παρουσία δι-υπεροξο δεσμευμένων υποκαταστατών στη σφαίρα συναρμογής του βαναδίου, α) επιφέροντας εξειδικευμένο πλήγμα-αλλοίωση στα καρκινικά κύτταρα, και β) θέτοντας έτσι τα θεμέλια για περαιτέρω διερεύνηση του βαναδίου ως αξιόπιστου μεταλλοφαρμάκου για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου.



Σχήμα 1. Μοριακή δομή τριαδικού V(V)-βεταϊνο-υπεροξο βαναδομορφής σε υδατικό μέσο

Βιβλιογραφία

1. Marzban L, McNeill J (2003) J Trace Elements in Experimental Medicine 16:253
2. Kaliva M, Raptopoulou CP, Terzis A, Salifoglou A (2003) J Inorg Biochem 93:161
3. Kaliva M et al. (2004) Inorg Chem 43:2895
4. Petanidis S, Kioseoglou E, Hadzopoulou-Cladaras M, Salifoglou A (2013) Cancer Lett 335:387