

## Δομο-εξαρτώμενη βιολογική δραστηριότητα δυαδικών συμπλόκων βαναδομορφών στην ανάπτυξη μοριακής φαρμακευτικής τεχνολογίας στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2.

Όλγα Τσαβέ,<sup>1</sup> Μελανθία Καφαντάρη,<sup>1</sup> Μαρία. Γιαβροπούλου,<sup>2</sup> Αθανάσιος Σαλίφογλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54124. E-mail: [salif@auth.gr](mailto:salif@auth.gr)

<sup>2</sup> Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α' Παθολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη 54124. E-mail: [margia@med.auth.gr](mailto:margia@med.auth.gr)

Ο σακχαρώδης διαβήτης, *Diabetes mellitus*, είναι μια ασθένεια που συναντάται σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα των ασθενών (υπεργλυκαιμία) και σχετίζεται τόσο με γενετική προδιάθεση όσο και με το σύγχρονο τρόπο ζωής. Ο διαβήτης τύπου 1 και 2 είναι οι κύριες μορφές έκφρασης της ασθένειας, με τον τύπο 1 να χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοσο νόσημα και να οφείλεται στην καταστροφή των β-κυττάρων στο πάγκρεας με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή ή ακόμα και την έλλειψη παραγωγής ινσουλίνης. Σε αντίθεση με τον τύπο 1, ο 2 συνδέεται άμεσα με τον τρόπο ζωής των ασθενών και ένας από τους κύριους παράγοντες προδιάθεσης για την ανάπτυξή του είναι η παχυσαρκία. Ο τύπος αυτός χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης και ελαττωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη ή αλλιώς ινσουλινο-αντίσταση.

Το βανάδιο έχει περιγραφεί ως ανόργανος καταλυτικός συμπάραγοντας σε ενζυμικά συστήματα διαφόρων χερσαίων και θαλάσσιων οργανισμών. Η ανακάλυψη της εμπλοκής του στην καταπολέμηση της υπεργλυκαιμίας και κατά συνέπεια στην καταπολέμηση του διαβήτη αποτελεί νέο στοιχείο με εκτεταμένη ερευνητική προοπτική στη φαρμακευτική. Ο μηχανισμός δράσης του βαναδίου στον γλυκαιμικό έλεγχο σχετίζεται αρχικά με αυτόν της ινσουλίνης, αλλά και με την επαναρρύθμιση των υποδοχέων της ινσουλίνης. Πολυάριθμες έρευνες έχουν διεξαχθεί με σκοπό την κατανόηση της σχέσης μεταξύ βαναδίου και σακχαρώδη διαβήτη, καθώς έχει δείχθει ότι το βανάδιο μιμείται την πλειοψηφία των άμεσων επιδράσεων της ινσουλίνης, όπως είναι η πρόσληψη της γλυκόζης και η ενεργοποίηση μονοπατιών καταβολισμού της.

Στόχος της παρούσας εργασίας αποτελεί η ανάπτυξη αποτελεσματικών βαναδοφαρμάκων ως ινσουλινομιμητικών παραγόντων στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2. Η υλοποίηση του στόχου αυτού περιέλαβε αρχικά α) σχεδιασμό των οργανικών υποστρωμάτων που συναρμολογούνται στο βανάδιο V(V) για να το καταστήσουν διαλυτό και βιοδιαθέσιμο, και β) σύνθεση και φυσικοχημικό χαρακτηρισμό (FT-IR, TGA, NMR, X-ray, UV-Visible, ESI-MS) συμπλόκων δυαδικών βαναδομορφών, με το V(V) να συναρμολογείται σε οργανικές βάσεις Schiff, που περιέχουν μεταβλητό αριθμό τερματικών αλκοολών (1-3) με ικανότητα βιομοριακών αλληλεπιδράσεων με μοριακούς στόχους. Για τη μελέτη της ινσουλινομιμητικής τους δράσης διεξήχθη σειρά βιολογικών πειραμάτων σε 3T3-L1 προ-λιποκύτταρα. Μελετήθηκε α) η τοξικότητα των συμπλόκων σε προ- και ώριμα λιποκύτταρα συναρτήσει της συγκέντρωσης και του χρόνου, β) η επίδραση των συμπλόκων V(V) στην μεταναστευτικότητα των κυττάρων γ) η δυνατότητά τους να επάγουν διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα (αδιπογενετικότητα), για την πιστοποίηση της οποίας χρησιμοποιήθηκε RT-PCR προς διερεύνηση της έκφρασης του ιστο-ειδικού βιοδείκτη GLUT4, και δ) η επιτυχής αδιπογενετικότητα κατόπιν χρώσης των παραγόμενων λιπιδίων.

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα καλά αυτά καθορισμένα βαναδο-είδη α) αναδεικνύονται ατοξικά σε εύρος 1-100 μΜ, β) επάγουν τη διαφοροποίηση των προ-λιποκυττάρων σε ώριμα

λιποκύτταρα, γ) αυξάνουν την ιδιοστατική συγκέντρωση του γλυκοζομεταφορέα GLUT4, δ) ενισχύουν τη λιπογενετικότητα ως βασικού χαρακτηριστικού της μορφολογίας των ώριμων λιποκυττάρων, και ε) παρουσιάζουν δομο-εξαρτώμενη βιολογική δραστικότητα συναφή με τη φύση των υποκαταστατών στις δυαδικές σύμπλοκες βαναδομορφές.

Ο συνδυασμός καλά καθορισμένης συνθετικής διαδικασίας δυαδικών συμπλόκων βαναδομορφών με την επακόλουθη διερεύνηση της ατοξικής τους ικανότητας κυτταρικής διαφοροποίησης, θέτει τη βάση ανάπτυξης βιοδραστικών συμπλόκων-βαναδομορφών που στοχεύουν μοριακούς μηχανισμούς άμεσα σχετιζόμενους με το μεταβολισμό της γλυκόζης στην ασθένεια του διαβήτη. Η προσέγγιση αυτή αποτελεί τη σύγχρονη έκφραση της φαρμακευτικής τεχνολογίας στην ανάπτυξη ατοξικών μεταλλοφαρμάκων εξειδικευμένης δομής και λειτουργικότητας στη συγκεκριμένη ασθένεια.