

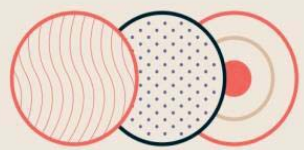
Φαρμακολογικός χαρακτηρισμός νέων GnRH αναλόγων συζευγμένων με ανάλογα ανθρακινόνης

Χ. Μαρκάτος¹, Α. Καλαντίδου³, Μ. Δεικτάκης³, Γ. Μπινιάρη², Μ. Βενυχάκη³, Θ. Τσέλιος², Γ. Λιαπάκης¹

¹Τμήμα Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο ²Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα ³Τμήμα Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο

21^ο
Πανελλήνιο
Συνέδριο
Κλινικής
Χημείας

www.eekx-kb.gr



Ο καθοριστικός ρόλος των εργαστηρίων στη δημόσια υγεία και την κλινική πράξη

12-14
Οκτωβρίου 2023
Royal Olympic Hotel

ΟΡΓΑΝΩΣΗ
ΕΕΚΧ-ΚΒ
ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ
IFCC
EFLM



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH, Gonadotropin-Releasing Hormone), είναι ένα πεπτίδιο που διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπινών ορμονών, δηλαδή της ωχρινοτρόπου (LH) και της ωοθυλακιοτρόπου (FSH)¹. Η GnRH παράγεται στον υποθάλαμο και ασκεί τη δράση του αφού αλληλοεπιδράσει με τους GnRH υποδοχείς (GnRH-R), που βρίσκονται στην επιφάνεια των γοναδοτρόπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης². Οι GnRH-R εκφράζονται επίσης σε μεγάλο βαθμό σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του ωοθηκών και θεωρούνται στόχοι για τη θεραπεία ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων³. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ανάλογα GnRH ασκούν κυτταροτοξική δράση σε καρκινικά κύτταρα^{4,6}.

ΣΚΟΠΟΣ

Αυτά τα ανάλογα αναμένεται να έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες μέσω της απελευθέρωσης της ανθρακινόνης και ιδιαίτερα της μιτοξανδρόνης στα καρκινικά κύτταρα, μετά την αλληλεπίδρασή τους με το GnRH-R που εκφράζεται σε αυτά τα κύτταρα και την επακόλουθη ενδοκυττάρωσή τους. Η ενδοκυττάρωση αυτή επιφέρει την απελευθέρωση της ανθρακινόνης/μιτοξανδρόνης στο κυτταρόπλασμα, η οποία με τη σειρά της ασκεί την κυτταροτοξική της δράση⁵.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Δημιουργήσαμε τα ανάλογα con1,2,3,6,7, και 8 τροποποιώντας ένα ήδη γνωστό ανάλογο της GnRH, τη λευπρολίδη που στη συνέχεια το συζεύξαμε με ανθρακινόνη ή μιτοξανδρόνη (con3 & con7). Για να προσδιορίσαμε τις συγγένειες δέσμευσής τους, πραγματοποιήσαμε πειράματα δέσμευσης όπου εξετάσαμε την ικανότητα των συζευγμάτων να αναστέλλουν την ειδική δέσμευση του [¹²⁵I]-DTyr⁶-His⁵-GnRH στον GnRH-R. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με nonlinear regression analysis και προσδιορίστηκαν οι συγγένειες δέσμευσης (τιμές IC₅₀).

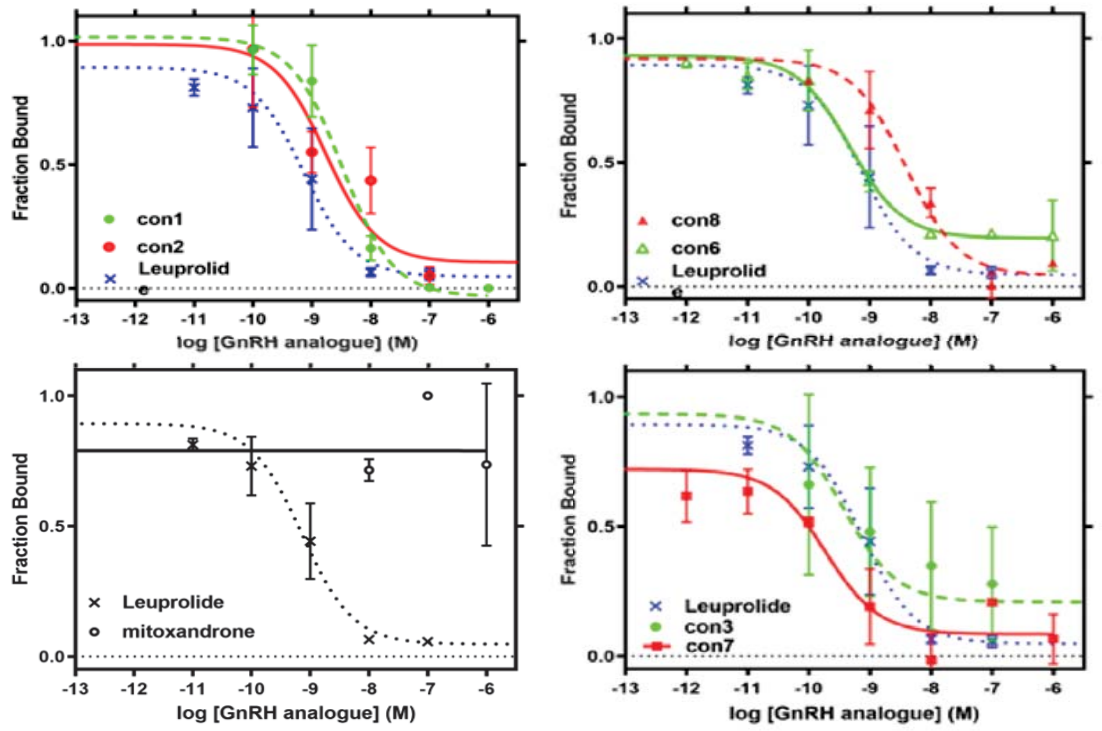
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Τα GnRH ανάλογα των con1,2,3,6,7, και 8 που είναι συζευγμένα με ανθρακινόνες (ή το παράγωγό τους, τη μιτοξανδρόνη), συνδέονται στον GnRH-R με υψηλές συγγένειες δέσμευσης, παρόμοιες ή μεγαλύτερες από εκείνη της λευπρολίδης. Αντίθετα, η μιτοξανδρόνη δεν δεσμεύτηκε στον GnRH-R.
- ✓ Τα Con3 και Con7, τα οποία περιέχουν τον κυτταροτοξικό παράγοντα μιτοξανδρόνη, έχουν υψηλότερες συγγένειες δέσμευσης από τα άλλα ανάλογα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Limonta P., Montagnani M., et al., GnRH in the Human Female Reproductive Axis. Vitamins and Hormones, Volume 107, 2018. ISSN 0083-6729. doi:10.1016/bs.vh.2018.01.003.
2. Millar, R.P., et al., Gonadotropin-releasing hormone receptors. Endocr Rev, 2004; 25(2): p. 235-75.
3. Tzoupiris H, Nteli A, et al., Gonadotropin-Releasing Hormone and GnRH Receptor: Structure, Function and Drug Development. Curr Med Chem. 2020;27(36):6136-6158. doi: 10.2174/0929867326666190712165444. PMID: 31309882.
4. Li, S, Zhao, H, et al. Synthesis, in vitro stability, and antiproliferative effect of d-cysteine modified GnRH-doxorubicin conjugates. J Pep Sci. 2019; 25:e3135. https://doi.org/10.1002/psc.3135
5. Evison BJ, Sleebs BE, et al., Mitoxantrone, More than Just Another Topoisomerase II Poison. Med Res Rev. 2016 Mar;36(2):248-99. doi: 10.1002/med.21364. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26286294.
6. J.B. Engel, J.C. Hahne, et al., Peptidomimetic GnRH Antagonist AEZS-115 Inhibits the Growth of Ovarian and Endometrial Cancer Cells. Anticancer Research May 2012, 32 (5) 2063-2068;

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Σχήμα: Δοκιμασία δέσμευσης της [¹²⁵I]-DTyr⁶-His⁵-GnRH παρουσία ή απουσία αυξανόμενων συγκεντρώσεων λευπρολίδης, μιτοξανδρόνης, ή των con1,2,3,6,7, 8.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση και από Ελληνικούς εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία, στο πλαίσιο της πρόσκλησης ΕΡΕΥΝΩ - ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ (κωδικός έργου: Τ2ΕΔΚ 02056). Authors declare no further conflicts of interest.



Στοιχεία επικοινωνίας
George Liapakis. Department of Pharmacology, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece, liapakig@uoc.gr