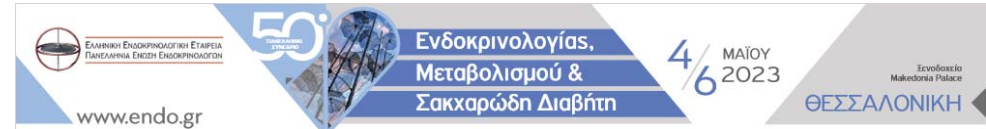


A. Καλαντίδου^{1α}, M. Δεικτάκης^{1α}, E. Δερμιτζάκη¹, B. Καραγιώργος², Γ. Μπινιάρη³, Θ. Τσέλιος³, Γ. Λιαπάκης², M. Βενυχάκη¹

¹Εργαστήριο Κλινικής Χημείας, Τομέας Εργαστηριακής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
²Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τομέας Βασικών Επιστημών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης
³Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πάτρας, Ρίο

α Συνεισφεραν εξίσου



Εισαγωγή

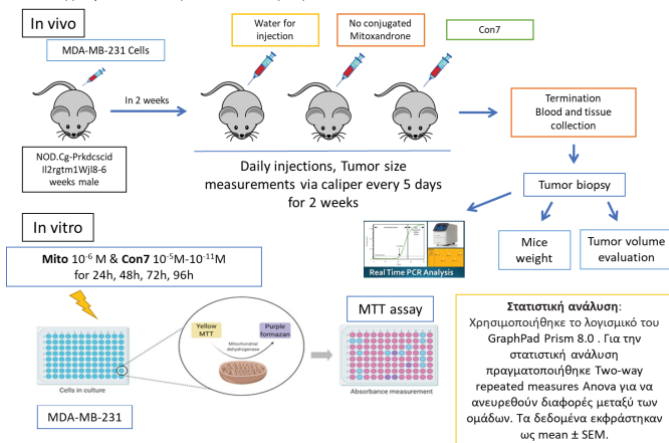
Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί έναν από τους πιο συχνούς τύπους καρκίνου του γυναικείου πληθυσμού. Παρόλο που έχουν αναπτυχθεί πολλές νέες θεραπείες, η συχνότητα εμφάνισης αυτής της νόσου αυξάνεται κάθε χρόνο [1]. Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών, GnRH, είναι ένα δεκαπεπτιδίο που συντονίζει την απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της ωσθαλακιοτρόπου ορμόνης, προκειμένου να ρυθμίζονται τα στεροειδή των φύλων και οι γαμέτες. Επιπλέον, η GnRH αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα GnRH (GnRH-R). Είναι σημαντικό ότι ο GnRH-R εκφράζεται σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων, όπως τα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Σύμφωνα με μελέτες, τα ανάλογα GnRH αποτρέπουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού, μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τον GnRH-R [2].

Σκοπός

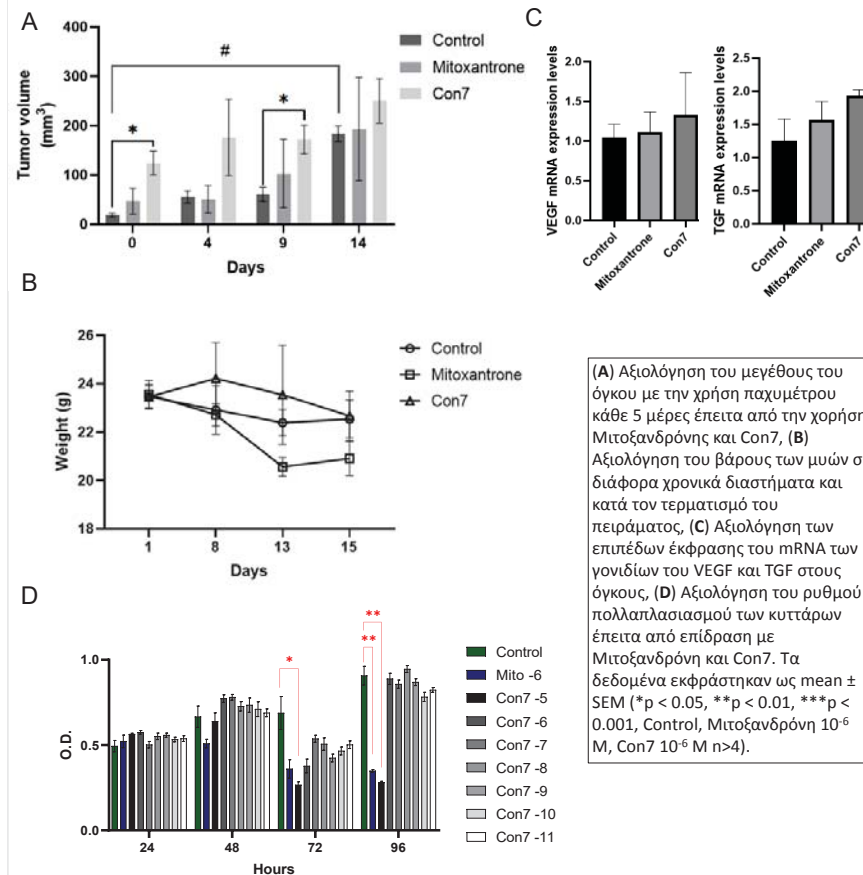
Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύνθεση νέων αναλόγων της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης (GnRH), συζευγμένων με τον κυτταροτοξικό παράγοντα μιτοξανδρόνη και η διερεύνηση της αντικαρκινικής τους ικανότητας σε πειραματικά μοντέλα καρκίνου του μαστού.

Υλικά και Μέθοδοι

Για τη σύνθεση του νέου πεπτιδικού αναλόγου, τροποποιήθηκε χημικά το ανάλογο της GnRH λευπρολιδή, που συζεύχθηκε με τον παράγοντα μιτοξανδρόνη. Το νέο συνθετικό ανάλογο, Con7, αναμένεται να απελευθερώνει μιτοξανδρόνη στα κύτταρα μετά την πρόσδεσή του στους υποδοχείς της GnRH, που έχει βρεθεί από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι εκφράζονται σε καρκινικά κύτταρα μαστού.



Αποτελέσματα



(A) Αξιολόγηση του μεγέθους του όγκου με την χρήση χαχυμέτρου κάθε 5 μέρες έπειτα από την χορήγηση Μιτοξανδρόνης και Con7, (B) Αξιολόγηση του βάρους των μυών σε διάφορα χρονικά διαστήματα και κατά τον τερματισμό του πειράματος, (C) Αξιολόγηση των επιπέδων έκφρασης του mRNA των γονιδίων του VEGF και TGF στους όγκους, (D) Αξιολόγηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων έπειτα από επίδραση με Μιτοξανδρόνη και Con7. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως mean ± SEM (*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, Control, Μιτοξανδρόνη 10⁻⁶ M, Con7 10⁻⁶ M n>4).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το Con7 φαίνεται να αναστέλλει επιτυχώς τον πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων του μαστού *in vitro* με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπλέον η δράση αυτή του πεπτιδίου Con7 είναι συγκρίσιμη με εκείνη της μη συζευγμένης μιτοξανδρόνης, ένα ήδη εγκαθιδρωμένο αντικαρκινικό φάρμακο. Ακόμη, παρατηρείται μικρότερη αύξηση του μεγέθους του όγκου έπειτα από την χορήγηση του Con7 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο βάρος των μυών καθώς και στα επίπεδα έκφρασης του mRNA των γονιδίων του VEGF και του TGF.

Βιβλιογραφία

- [1]: Ghaly, H., & Varamini, P. (2021). New drug delivery strategies targeting the GnRH receptor in breast and other cancers. *Endocrine-related cancer*, 28(11), R251–R269. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0442>
- [2]: Maggi, R., Cariboni, A. M., Marelli, M. M., Moretti, R. M., André V., Marzagalli, M., & Limonta, P. (2016). GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Human reproduction update*, 22(3), 358–381. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv059>

Ευχαριστίες-Χρηματοδοτήσεις

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 ΕΡΕΥΝΑ - ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ - ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ (κωδικός έργου: Τ2ΕΑΚ 02056). Authors declare no further conflicts of interest.



Πληροφορίες επικοινωνίας

Μαρία Βενυχάκη, Τομέας Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Ελλάδα

venycham@uoc.gr