

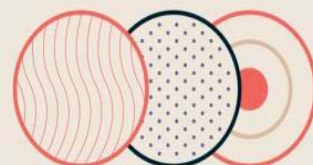
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΝΕΩΝ GnRH ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΩΘΗΚΩΝ

Χ. Μαρκάτος¹, Β. Καραγιώργος¹, 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.eeek-kb.gr



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

12-14
Οκτωβρίου 2023

Royal Olympic Hotel

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΑ



Εισαγωγή

Η εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) είναι ένα υποθαλαμικό δεκαπεπτίδιο, που ελέγχει την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών ορμονών LH και FSH από την υπόφυση. Οι δράσεις της GnRH επιτελούνται μέσω αλληλεπίδρασης της με τον GnRH υποδοχέα (GnRH-R). Οι GnRH-R εκτός των φυσιολογικών κυττάρων, εκφράζονται σε μεγάλο ποσοστό σε διάφορους τύπους ορμονοεξαρτώμενων καρκινικών κυττάρων, αποτελώντας έτσι σημαντικούς στόχους θεραπείας των καρκίνων αυτών. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε δύο νέα GnRH ανάλογα που έχουμε συνδέσει με την αντικαρκινική ουσία μιτοξανδρόνη για να εξετάσουμε τη δράση τους στην καρκινική κυτταρική σειρά ωθηκών SKOV3, που εκφράζουν τον GnRH-R. Τα con3 και con7 αναμένεται να έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες μέσω της απελευθέρωσης της μιτοξανδρόνης μέσα στα καρκινικά κύτταρα, μετά την αλληλεπίδρασή τους με τον GnRH-R που βρίσκεται στη πλασματική μεμβράνη τους

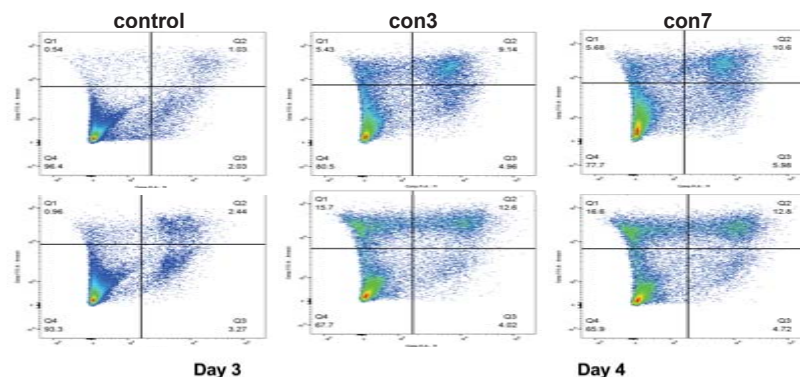
Μεθοδολογία

- 1) Ελέγξαμε την ικανότητά των con3 και con7 να ενδοκυτταρώνονται στα κύτταρα SKOV3, χρησιμοποιώντας το συνεστιακό μικροσκόπιο SP8 (laser διέγερσης 638nm, φίλτρο απορρόφησης 645nm - 690nm).
- 2) Εξετάσαμε την ικανότητα των συζευγμάτων να επάγουν τον κυτταρικό θάνατο, χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία ροής (CF488A Annexin V and PI Apoptosis kit).
- 3) Αξιολογήσαμε τη δράση των συζευγμάτων στον πολλαπλασιασμό των SKOV3 με τη δοκιμασία MTT.

Αποτελέσματα

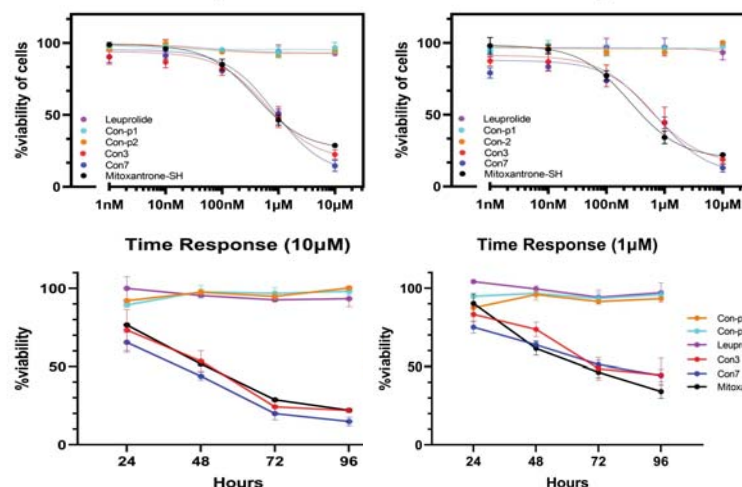


Παρουσία μιτοξανδρόνης στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των κυττάρων SKOV3 μετά από επώασή τους με con3 (αριστερά) & con7 (δεξιά) για 48 ώρες



Επαγωγή απόπτωσης μετά από επώαση των κυττάρων SKOV3 με con3 ή con7 για 48 ώρες

Επαγωγή απόπτωσης μετά από επώαση των κυττάρων SKOV3 με con3 ή con7 για 96 ώρες



Δοσοεξαρτώμενη δράση των con3 & con7 στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων SKOV3 μετά από 3 και 4 μέρες επώασης

Χρονοεξαρτώμενη δράση των con3 & con7 στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων SKOV3 σε συγκέντρωση 10µM και 1µM

Συμπεράσματα

- ✓ Παρουσία της μιτοξανδρόνης στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των κυττάρων SKOV3 μετά από επώασή τους με con3 ή con7.
- ✓ Ο θάνατος των κυττάρων SKOV3 επάγεται κυρίως μέσω απόπτωσης.
- ✓ Τα con3 & con7 μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων SKOV3 με δοσοεξαρτώμενο και χρονοεξαρτώμενο τρόπο.

Βιβλιογραφία

1. Flanagan CA, Manilall A. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Receptor Structure and GnRH Binding. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Oct 24;8:274. doi: 10.3389/fendo.2017.00274. PMID: 29123501; PMCID: PMC5662886.
2. Maggi R, et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 2016 Apr;22(3):358-81. doi: 10.1093/humupd/dmw059. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26715597
3. Tzoupis H, 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. Limonta P, Manea M. Gonadotropin-releasing hormone receptors as molecular therapeutic targets in prostate cancer: Current options and emerging strategies. *Cancer Treat Rev*. 2013 Oct;39(6):647-63. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.12.003. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290320.
5. Li, S, 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>



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

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).

Πληροφορίες επικοινωνίας

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