

## ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΕΤΑΛΛΟΚΙΤΡΙΚΑ ΥΛΙΚΑ ΣΤΗΝ ΕΠΑΓΩΓΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

**A. Σαλίφογλου\***

<sup>1</sup>Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

(\*salif@auth.gr)

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο διαβήτης αποτελεί ανερχόμενη ανθρώπινη παθοφυσιολογία στην παγκόσμια κλίμακα, με ποσοστά που αναμένονται να αυξηθούν υπέρμετρα μέχρι το 2030. Διακρίνεται σε Διαβήτη τύπου I και II. Σημαντικό ρόλο στο διαβήτη διαδραματίζει η ορμόνη ινσουλίνη, η οποία φέρεται να ενεργοποιεί ή απέχει από τη διεργασία σηματοδότησης που οδηγεί στην πρόσληψη και καταβολισμό της γλυκόζης (υπεργλυκαιμία). Δεδομένης της σημαντικότητας της ασθένειας αυτής στη σύγχρονη εποχή και της υφισταμένης προσπάθειας αντιμετώπισης σε κλινικό επίπεδο, έχουν αναδυθεί έντονες ερευνητικές δράσεις που στοχεύουν στην ανάπτυξη θεραπευτικών προσεγγίσεων σε μοριακό επίπεδο. Εξέχουσα θέση μεταξύ αυτών έχουν φαρμακευτικά υλικά που περιέχουν βανάδιο και ψευδάργυρο, ενισχύοντας έτσι το ρόλο βιογενών μεταλλοϊόντων στην ανάπτυξη εξειδικευμένης μεταλλοφαρμακευτικής τεχνολογίας <sup>[1]</sup>. Με βάση τη θέση αυτή, ανελήφθη ερευνητική προσπάθεια στο Εργαστήριό μας με στόχο τη α) σύνθεση καλά καθορισμένων, ατοξικών υβριδικών υλικών μεταξύ βιογενών-βιομιμητικών μεταλλοϊόντων και φυσικών οργανικών υποστρωμάτων, και β) διερεύνηση της μοριακής βιολογίας αυτών στην ινσουλινομίμηση και καταπολέμηση της υπεργλυκαιμίας <sup>[2,3]</sup>. Χαρακτηριστικός αντιπρόσωπος είναι η οικογένεια των α-υδροξυκαρβοξυλικών οξέων με έντονη συμμετοχή στη μιτοχονδριακή παραγωγή ενέργειας που σχετίζεται άμεσα με τη δράση της ινσουλίνης και της παρατηρούμενης ινσουλινο-αντίστασης στο διαβήτη τύπου II.

Στο πλαίσιο αυτό, κατευθυνόμενη δομική ειδοκατανομή σε δυαδικά συστήματα βαναδίου(IV) και ψευδαργύρου(II) παρουσία κιτρικού οξέος σε φυσιολογικό pH οδήγησε στη σύνθεση και απομόνωση υβριδικών υλικών με συγκεκριμένη στοιχειομετρία μεταλλοϊόντος-κιτρικού, τα οποία χαρακτηρίστηκαν μέσω αναλυτικών, φασματοσκοπικών-φασματομετρικών (FT-IR, UV-Visible, ESI-MS), θερμοσταθμικών, ηλεκτροχημικών και κρυσταλλογραφικών μεθόδων. Τα υλικά αυτά εξετάστηκαν *in vitro* σε κυτταροκαλλιέργειες ινοβλαστών 3T3-L1 και αποτυπώθηκε το προφίλ τοξικότητας προς επιλογή ατοξικών ειδών (μορφολογία, χημειοτακτικότητα, κ.ά.) για περαιτέρω κυτταρική διερεύνηση του ινσουλινομιμητικού τους δυναμικού. Τα επιλεγμένα είδη εξετάστηκαν στη συνέχεια ως επαγωγείς της κυτταρικής διαφοροποίησης πρώιμων λιποκυττάρων, μιας διεργασίας που οδηγεί σε ώριμα λιποκύτταρα ικανά να προσλάβουν και καταβολίσουν γλυκόζη. Τα δεδομένα καταδεικνύουν με σαφή τρόπο ότι τα διαφορετικά μεταλλο-οργανικά είδη βαναδίου και ψευδαργύρου διαθέτουν ινσουλινομιμητικό δυναμικό ατοξικής κυτταρικής διαφοροποίησης ινοβλαστών, με έντονα χαρακτηριστικά δομικής εξειδίκευσης. Περαιτέρω εντύπωση στη διεργασία διαφοροποίησης-ωρίμανσης των λιποκυττάρων δείχνει ότι η α) παρακολούθηση συγκεκριμένων γονιδιακών δεικτών κατά την έκθεση των ινοβλαστών στα επιλεγμένα μεταλλοϋλικά προσφέρει πλούσια γνώση για τη δράση διαφοροποιητικών παραγόντων (π.χ. PPAR- $\gamma$ ) που μορφοποιούν το γενετικό προφίλ της εξεταζόμενης διεργασίας, και β) στόχευση γονιδιακών παραγόντων που εμπλέκονται σε σηματοδοτικά μονοπάτια κυτταρικής ωρίμανσης, προβάλλει την τελική συμμετοχή του γλυκοζομεταφορέα GLUT4 στην πρόσληψη γλυκόζης από την εξωκυττάρια μήτρα <sup>[4]</sup>.

Η συνολική έρευνα α) αντικατοπτρίζει τη στοχευμένη σύνθεση ατοξικών υβριδικών ινσουλινομιμητικών μεταλλοσυμπλόκων υλικών, β) αναδεικνύει τη σημασία του μεταλλο-επαγόμενου γονιδιακού προφίλ στη διαφοροποίηση ινοβλαστών που οδηγούνται σαφώς στην ωρίμανση για πρόσληψη γλυκόζης, και γ) προβάλλει τη σύγχρονη τάση στην ανάπτυξη ινσουλινομιμητικής μεταλλοφαρμακευτικής τεχνολογίας για την αντιμετώπιση του διαβήτη στον 21<sup>ο</sup> αιώνα.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Sakurai H, Kojima Y, Yoshikawa Y, Kawabe K, Yasui H (2002). *Coord. Chem. Rev.*, 226:187–198.
- [2] Fantus IG, Tsiani E (1998). *Mol. Cell. Biochem.*, 182(1-2):109-119.
- [3] Jansen J, Karges W, Rink L (2009). *Food Nutr. Bull.*, 20(6):399–417.
- [4] Tsavé O, Yavropoulou MP, Kafantari M, Gabriel C, Yovos JG, Salifoglou A (2018). *J. Inorg. Biochem.*, 186:217-227.