

ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ 3-ΑΡΥΛΟ-ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

A. Κατωπόδη^{1,2}, E. Καβέτσου¹, Φ. Μαρίνου¹, E. Ποντίκη³, Δ. Χατζηπαύλου-Λίτινα³, A. Χρόνη², A. Δέτση^{1*}

¹Σχολή Χημικών Μηχανικών, ΕΜΠ, Αθήνα, Ελλάδα

²Ινστιτούτο Βιοεπιστημών και Εφαρμογών, Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», Αθήνα, Ελλάδα

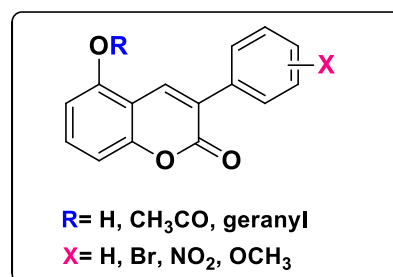
³Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Αθήνα, Ελλάδα

(*adetsi@chemeng.ntua.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κουμαρίνες είναι ετεροκυκλικές ενώσεις που απαντώνται συχνά στη φύση και διακρίνονται για το πλήθος των βιολογικών τους δράσεων, όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιμικροβιακή κ.α. ^[1] Η μελέτη της δομικής τροποποίησης του κουμαρινικού σκελετού αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την ανάπτυξη νέων βιοδραστικών ενώσεων.

Στο πλαίσιο αυτό και σε συνέχεια της έρευνας μας^[2-4], πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός, η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός νέων κουμαρινικών παραγώγων που φέρουν υποκαταστάτες σε διάφορες θέσεις του βενζοπυρανικού συστήματος. Τα νέα 3-αρυλο-κουμαρινικά ανάλογα χαρακτηρίστηκαν μέσω φασματοσκοπίας ¹H και ¹³C NMR, καθώς και φασματομετρίας HR-MS και εξετάστηκαν ως προς τη βιοδραστικότητά τους όσον αφορά στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τη λιπιδική υπεροξειδωση που προκαλείται από τον εκκινητή ελευθέρων ριζών AAPH, καθώς και τη δράση του ενζύμου της λιποξυγονάσης από σόγια ως ένδειξη της αντιφλεγμονώδους δράσης τους. Ακόμη, εξετάστηκε η κυτταροτοξική τους δράση ενάντια σε καρκινικά κύτταρα του νευροβλαστώματος (SK-N-SH), καθώς και του τραχήλου της μήτρας (HeLa).



Τέσσερα από τα νέα κουμαρινικά παράγωγα επέδειξαν αξιόλογη αντιοξειδωτική δράση, ενώ η 5-γερανυλοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-κουμαρίνη αποτελεί την καλύτερο αναστολέα της λιποξυγονάσης (IC₅₀ 10μM). Τα 5-ακετυλοξυ-κουμαρινικά παράγωγα παρουσίασαν τη σημαντικότερη κυτταροτοξικότητα απέναντι και στις δυο κυτταρικές σειρές, ενώ τα βρωμο-υποκατεστημένα ακετυλοξυ-ανάλογα διακρίνονται για τη συνδυασμένη αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και κυτταροτοξική τους δράση. Η παρουσία μιας ομάδας βρωμίου στον κουμαρινικό σκελετό αποτελεί δομικό χαρακτηριστικό-«κλειδί» για την ενίσχυση της βιοδραστικότητας στα εξεταζόμενα μόρια και επομένως μπορεί να αποτελέσει οδηγό για το σχεδιασμό νέων δομικά τροποποιημένων ενώσεων με αξιόλογη θεραπευτική δράση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Detsi A, Kontogiorgis C, Hadjipavlou-Litina D. (2017). *Expert opinion on therapeutic patents*, 27 (11): 1201-1226.
- [2] Kavetsou E, Gkionis L, Galani G, Gkolfinopoulou C, Argyri L., Pontiki E, Chroni A, Hadjipavlou-Litina D, Detsi A. (2017). *Medicinal Chemistry Research*, 26 (4): 856-866.
- [3] Roussaki M, Kontogiorgis C A, Hadjipavlou-Litina D, Hamilakis S, Detsi A. (2010). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20 (13): 3889-3892.
- [4] Roussaki M, Zelianaios K, Kavetsou E, Hamilakis S, Hadjipavlou-Litina D, Kontogiorgis C., Liargkova T, Detsi A. (2014). *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22 (23): 6586-6594.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η A. Κατωπόδη ευχαριστεί για την οικονομική υποστήριξη το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ): «Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)».