



UNIVERSITY *of* NICOSIA

«Θαλάσσια Δεψιπεπτίδια ως ελπιδοφόρα θεραπευτικά μέσα»

Δεληγιαννάκη Μιχαέλα

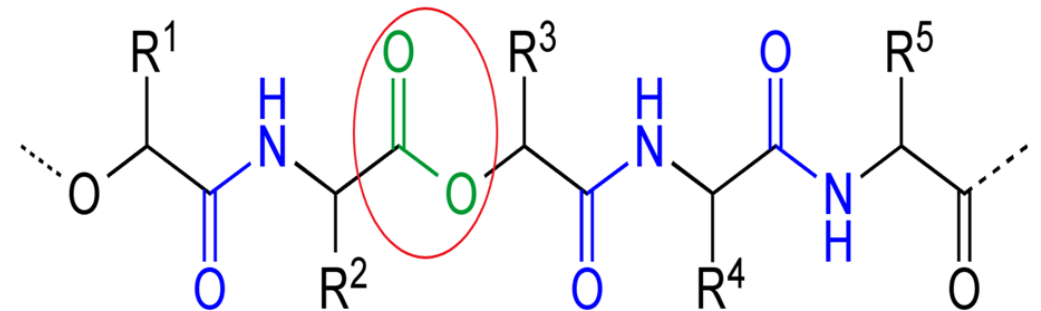
Τμήμα Επιστημών Ζωής & Υγείας
Πρόγραμμα Φαρμακευτικής

ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ

- ▼ Τι είναι τα Θαλάσσια Δεψιπεπτίδια
- ▼ Πηγές Προέλευσης
- ▼ Μεθόδοι Απομόνωσης
- ▼ Σύνθεση Δεψιπεπτιδίων σε εργαστηριακή κλίμακα
- ▼ Θαλάσσια Βιοδραστικά Δεψιπεπτίδια
 - ▼ Σε προκλινικές μελέτες
 - ▼ Σε κλινικές μελέτες
- ▼ Παράδειγμα Romidepsin

Τι είναι τα Θαλάσσια Δεψιπεπτίδια

- ▼ Φυσικώς απαντώμενα μόρια
- ▼ Ένας ή περισσότεροι αμιδικοί δεσμοί του σκελετού των πεπτιδίων αντικαθίστανται από εστερικούς δεσμούς.
- ▼ Είτε γραμμικά είτε κυκλικά.
- ▼ Θαλάσσια → Απομονώνονται από θαλάσσιους οργανισμούς
- ▼ Δευτερογενείς μεταβολίτες θαλάσσιων οργανισμών



Δομή Δεψιπεπτιδίου

Πηγές Προέλευσης

Προϊόντα του μεταβολισμού των ακόλουθων οργανισμών :



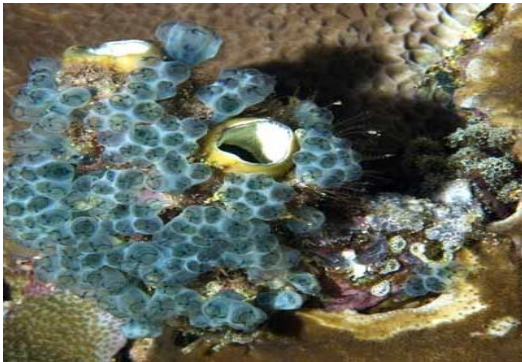
Θαλάσσιοι Σπόγγοι



Algae - Φύκη



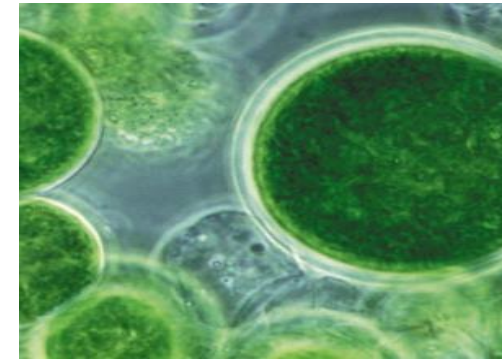
Ascidians - Ασκιδιοειδή



Tunicates - Χιτωνοφόρα



Mollusks - Μαλάκια



Συμβιωτικοί Μικροοργανισμοί

ΘΑΛΑΣΣΙΟΙ ΣΠΟΓΓΟΙ

- ▼ Πορώδης Δομή → Μεγάλο πλήθος παραγόμενων χημικών ενώσεων
- ▼ Μόρια με φαρμακολογικό ενδιαφέρον:
 - ▼ Πεπτίδια
 - ▼ Αλκαλοειδή
 - ▼ Τερπένια
- ▼ Προϊόντα δευτερογενούς μεταβολισμού
- ▼ Μηχανισμοί Αυτοπροστασίας Σπόγγων έναντι άλλων συμβιοτικών μικροοργανισμών
- ▼ Πλούσιοι σε πεπτίδια, δεψιπεπτίδια & πεπτιδικές λακτόνες



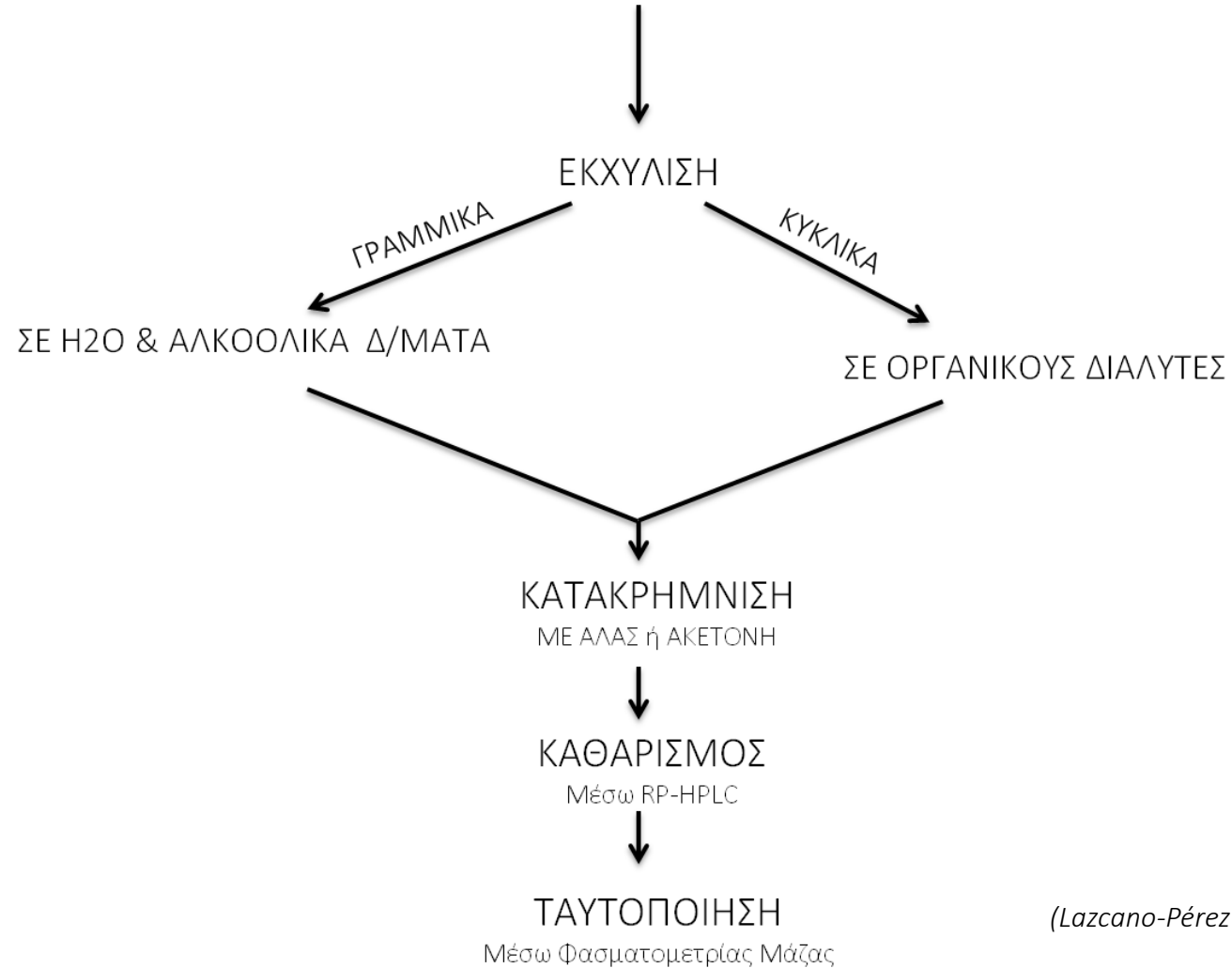


ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ



ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΘΑΛΑΣΣΙΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΑΠΟ ΘΑΛΑΣΣΙΕΣ ΠΗΓΕΣ



(Lazcano-Pérez et al., 2012), (Berg, Tymoczko and Stryer, 2012).



ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΨΙΠΕΠΤΙΔΙΟΥ

1. Εργαστηριακή Σύνθεση Δομικών Στοιχείων (π.χ. αμινοξέα, λιπίδια, σάκχαρα κ.ά.)



2. Σχηματισμός Πεπτιδικής Αλυσίδας με την χρήση των δομικών στοιχείων



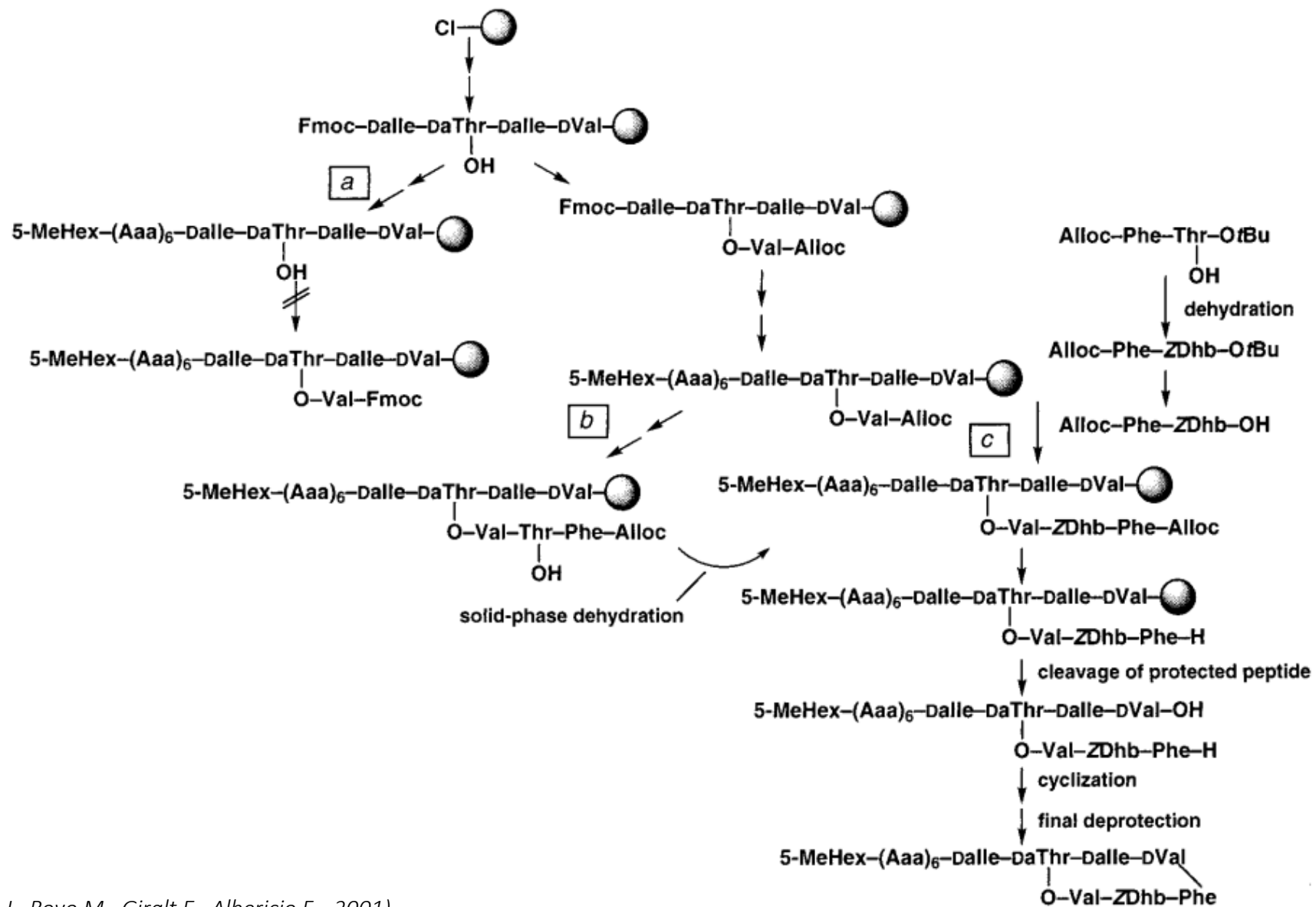
3. Κυκλοποίηση σε διάλυμα ή στερεό υπόστρωμα για τον σχηματισμό αμιδικού (macrolactamization) ή εστερικού δεσμού (macrolactonization)

Στάδιο για
κυκλοδεψιπεπτίδια

Η κυκλοποίηση αποτελεί το σημαντικότερο στάδιο στη διαδικασία σύνθεσης, αφού καθορίζει την επιτυχία της σύνθεσης δεψιπεπτιδίου.

(Stawikowski and Cudic, 2007)

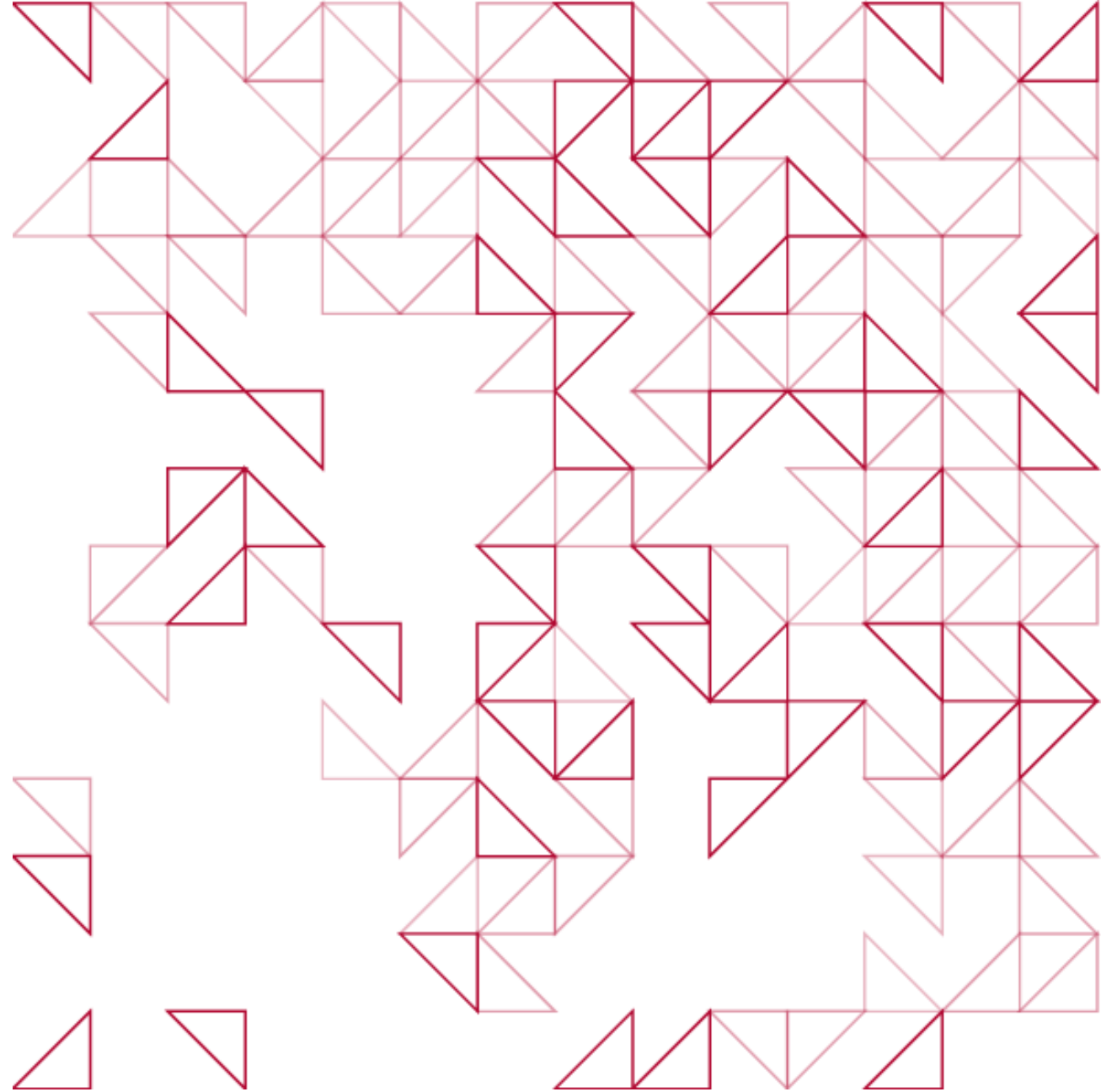
Scheme 1. Solid-Phase Strategies Investigated for the Preparation of Kahalalide F^a



(López-Macià A., Jimenez J., Royo M., Giralt E., Albericio F., 2001)

ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

- Οφείλεται στα μη φυσικά υπολείμματα αμινοξέων που προκύπτουν από τον μεταβολισμό θαλάσσιων πηγών.
- Ποικίλες δράσεις, όπως:
 - Αντιμικροβιακή
 - Αντιφλεγμονώδης
 - Αντική
 - Αντιμυκητιστακή
 - Αντικαρκινική



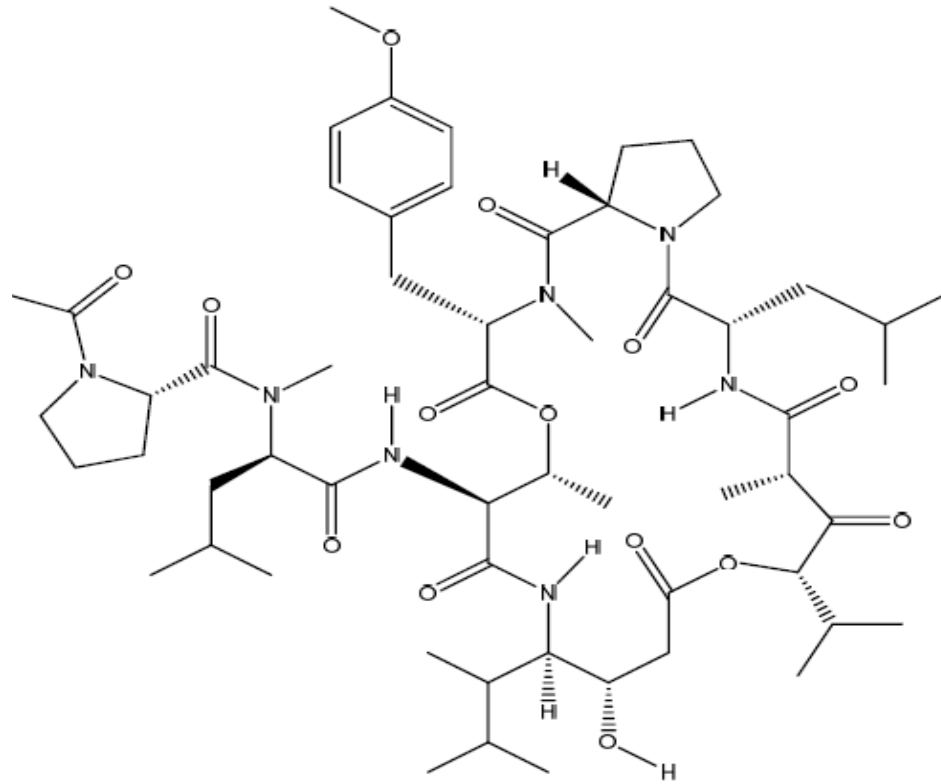


ΘΑΛΑΣΣΙΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΔΕΨΙΠΕΠΤΙΔΙΑ

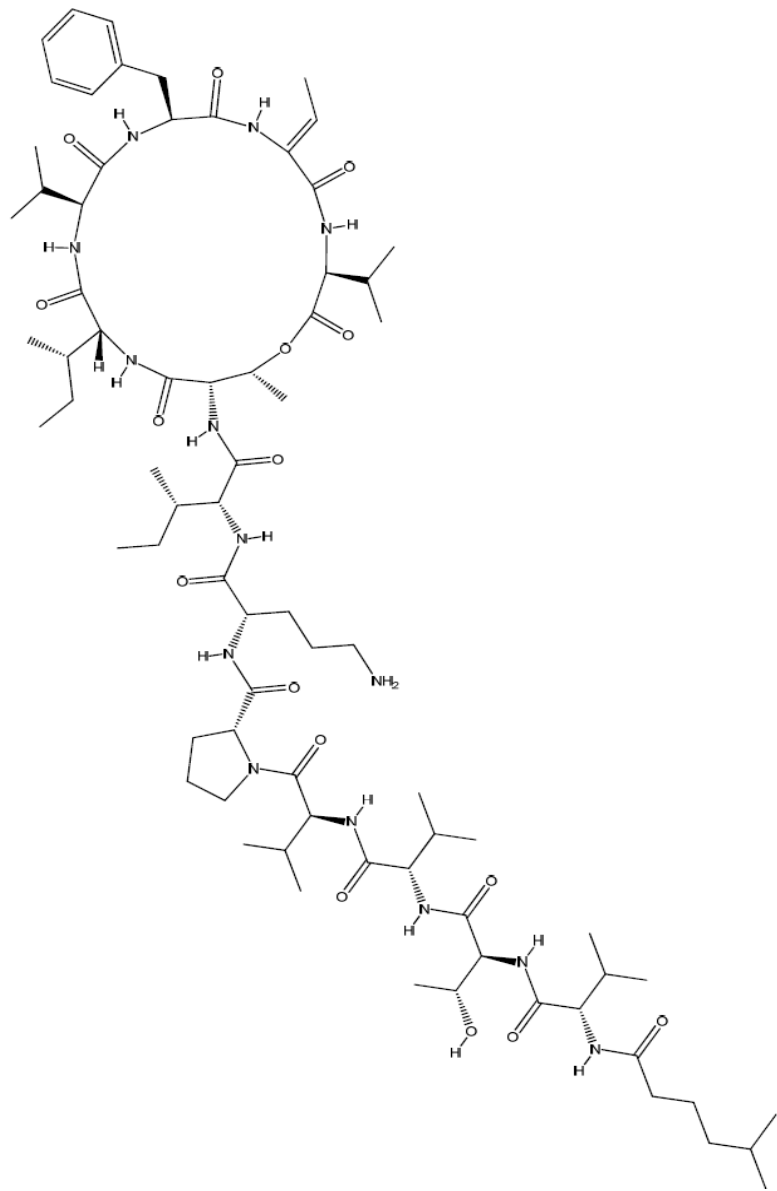
ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



Didemnin B



- Από το χιτωνοφόρο *Trididemnum* sp. της Καραϊβικής θάλασσας
- Αντικαρκινικό
- Αντιπολλαπλασιαστική δράση στον καρκίνο του προστάτη
- Αναστέλλει τη σύνθεση DNA, RNA και πρωτεϊνών σε άλλους καρκίνους.
- Βρίσκεται σε κλινικές μελέτες για τον έλεγχο τοξικότητας.

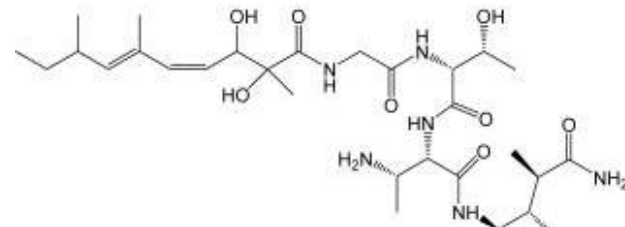
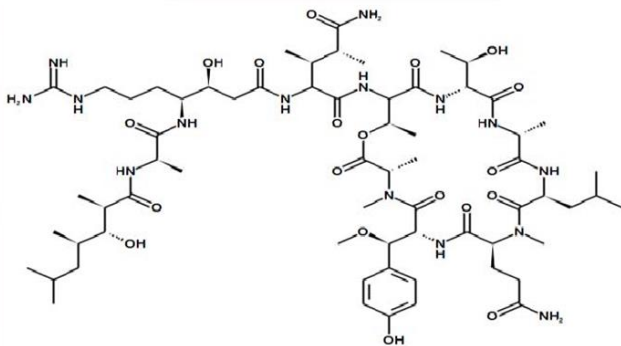


Kahalalide F

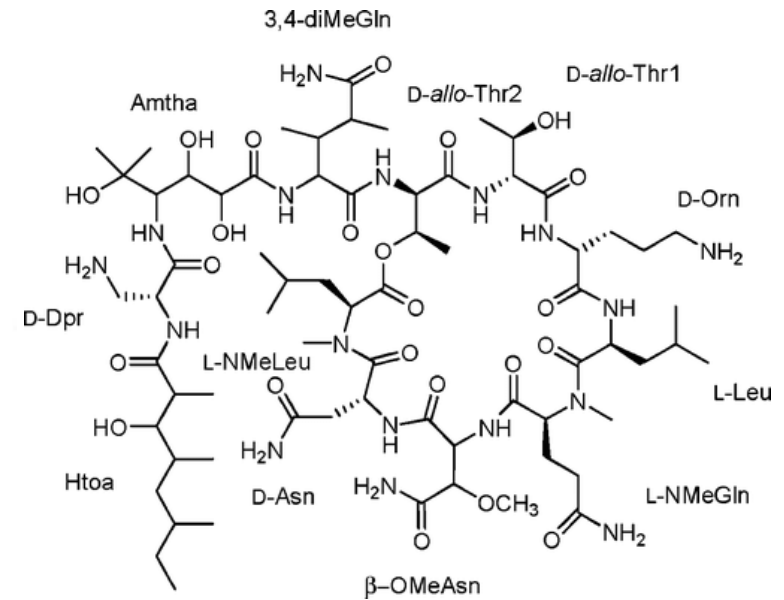
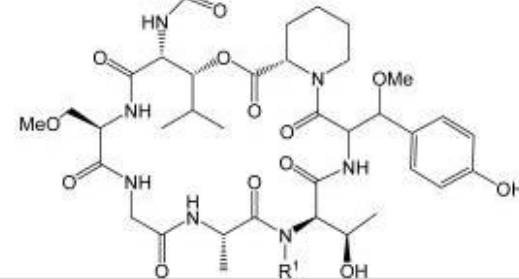
- Από τα μαλάκια:
 - *Elysia Rufescens*
 - *Spisula Polynyma*
- Από το πράσινο φύκη *Bryopsis* sp.
- Συνδυάζει Αντικαρκινική & Αντιμυκητιασική Δράση
- Για μεταστατικό καρκίνο πνεύμονα & προστάτη
- Βρίσκεται σε Φάση III Κλινικών Μελετών
- Διαταράσσει λυσοσωμική δραστηριότητα → κυτταρικός θάνατος
- Έναντι γνωστών μυκήτων, όπως *C. Albicans*, *C. Neoformans* και ο *A. Fumigatus*.

Papuamides A&B – Callipeltin A –Theopapuamide B

- ▶ Από σπόγγους *Theonella mirabilis* & *swinhoei*, *Callipelta* sp. και *Geodia barretti* αντίστοιχα
- ▶ Κατά του HIV
- ▶ Αντιρετροϊκά → Αναστέλλει λειτουργίες ιού ή ξενιστή



Papuamide A R¹ = CH₃
Papuamide B R¹ = H





ΘΑΛΑΣΣΙΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΔΕΨΙΠΕΠΤΙΔΙΑ

ΣΕ ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



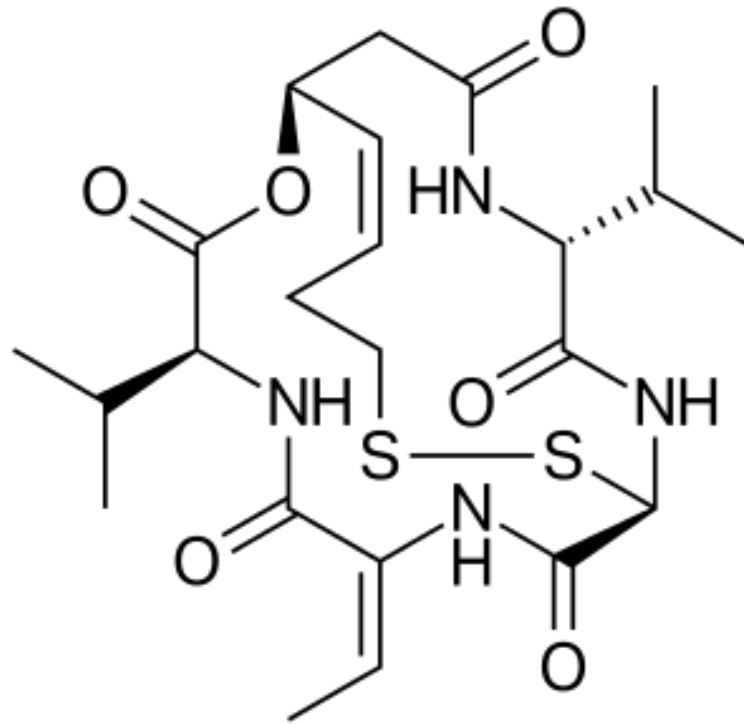


Romidepsin

Δεψιπεπτίδιο στη Φαρμακευτική Αγορά



Romidepsin



❑ Συνθετικό Μόριο

❑ Εγκρίθηκε το 2009 από τον FDA

❑ Στην αγορά ως Istodax®

❑ Από το βακτήριο *Chromobacterium violaceum* , μέσω ζύμωσης του βακτηρίου

❑ Αντικαρκινικό για τα λεμφώματα των T κυττάρων (CTCL & PTCL)

❑ Αναστέλλει τις ιστόνες διακετυλάσης → Απόπτωση

(Bertino and Otterson, 2011)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Το θαλάσσιο περιβάλλον περιέχει πλήθος βιοδραστικών ενώσεων μεταξύ αυτών και δεψιπεπτίδια
- Τα προϊόντα μεταβολισμού των θαλάσσιων οργανισμών απαιτούν ιδιαίτερη φαρμακολογική προσέγγιση



- ❑ Μελέτη ανεξερεύνητων θαλάσσιων εκτάσεων.
- ❑ Εξερεύνηση της Μεσογείου για απομόνωση πεπτιδικών ή άλλων μορίων που μπορεί να έχουν ιδιαίτερες βιολογικές δράσεις
- ❑ Αξιοποίηση των ελληνικών σπόγγων της Μεσογείου, ως πηγή έρευνας για ιατρική και φαρμακευτική χρήση

Πιθανές θεραπευτικές λύσεις σε σοβαρές και μη ιάσιμες μέχρι σήμερα νόσους



UNIVERSITY *of* NICOSIA