

## Σχεδιασμός και Σύνθεση Αιθερικών Φωσφολιπιδίων με Αντικαρκινική και Αντιλειψμανιακή Δράση

Αυλωνίτης Ν.,<sup>1</sup> Λέκκα Ε.,<sup>1</sup> Δέτση Α.,<sup>1</sup> Κουφάκη Μ.,<sup>1</sup> Καλογεροπούλου Θ.,<sup>1\*</sup> Σκούλικα Ε.,<sup>2</sup> Παπαζαφείρη Π.,<sup>3</sup> Σιάπη Ε.,<sup>1</sup> Κυρίκου Ι.,<sup>1</sup> Μαυρομούστακος Θ.,<sup>1</sup> Τσοτίνης Α.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 11635 Αθήνα.

<sup>2</sup> Τμήμα Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ταχ. Θυρίδα 1393, 71409 Ηράκλειο

<sup>3</sup> Τομέας Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Βιολογικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 15784 Αθήνα. <sup>4</sup> Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 15784 Αθήνα.

Τα αλκυλολυσωφωσφολιπίδια (ALP) είναι μια νέα τάξη αιθερικών φωσφολιπιδίων, η οποία έχει δείξει σημαντική αντικαρκινική και πρόσφατα, αντιλειψμανιακή δράση.

Έχει βρεθεί ότι τα ALP δεν επιδρούν με το DNA και δεν είναι γενοτοξικά. Οι πρόσφατες έρευνες για την αποσαφήνιση του μηχανισμού της αντικαρκινικής δράσης των ALPs επικεντρώθηκαν στην επίδρασή τους σε διάφορους οδούς επαγωγής σημάτων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Σχέσεις δομής - δράσης, σε ποικιλία ALP, έδειξαν ότι τα ελάχιστα απαιτούμενα δομικά χαρακτηριστικά, για την εμφάνιση βιολογικής δράσης, είναι η μακριά αλειφατική αλυσίδα και η φωσφοχολίνη. Η δεκαεξυλοφωσφοχολίνη (μιλτεφοσίνη, MiltexR) εκπροσωπεί τον πρώτο αντικαρκινικό παράγοντα για την τοπική θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού στο δέρμα. Το φάρμακο αυτό υποβάλλεται επίσης σε κλινικές δοκιμασίες φάσης I και II για την θεραπεία της σπλαχνικής λειψμανίας.

Με βάση τα ανωτέρω, σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν σειρές αναλόγων με τροποποιήσεις τόσο στο λιπιδικό όσο και στο πολικό τμήμα των φωσφολιπιδίων. Το πολικό τμήμα περιέχει διάφορες υποκατεστημένες αμίνες ενώ το λιπιδικό περιλαμβάνει αρωματικούς και αλειφατικούς δακτυλίους. Τα νέα αιθερικά φωσφολιπίδια αξιολογήθηκαν ως προς την αντικαρκινική και αντιλειψμανιακή τους δράση και μελετήθηκε η αλληλεπίδρασή τους με τεχνητές μεμβράνες, με χρήση Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (DSC).