

## 17-ΣΠΕΙΡΟ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΗΣ ΔΕΥΔΡΟΕΠΙΑΝΔΡΟΣΤΕΡΟΝΗΣ, ΕΝ ΔΥΝΑΜΕΙ ΜΙΜΗΤΕΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΤΡΟΦΙΝΩΝ

Ο. Κιρκιλέση<sup>1</sup>, Κ. Προυσή<sup>1</sup>, Μ. Γκρόζη<sup>2</sup>, Μ. Ζερβού<sup>1</sup>, Κ. Ποταμίτης<sup>1</sup>, Ι. Πεδιαδιτάκης<sup>2,3</sup>, Ι. Χαραλαμπίδης<sup>2</sup>, Α. Γραβάνης<sup>2,3</sup>, Θ. Καλογεροπούλου<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα,

<sup>2</sup>Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο,

<sup>3</sup>Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο.

Οι νευροτροφίνες αποτελούν μία οικογένεια πρωτεϊνών, η έκκριση των οποίων έχει αποδειχθεί ότι ελέγχει σημαντικές λειτουργίες με σκοπό την επιβίωση, την ανάπτυξη και λειτουργία των νευρώνων, τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Στην οικογένεια των νευροτροφινών ανήκουν ο νευροαξητικός παράγοντας (NGF), ο προερχόμενος από τον εγκέφαλο-αυξητικός παράγοντας (BDNF), η νευροτροφίνη-3 (NT-3) και η νευροτροφίνη-4/5 (NT-4/5). Έχει προταθεί η χρήση των νευροτροφινών, ως πιθανών θεραπευτικών παραγόντων έναντι νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως οι νόσοι Alzheimer's και Parkinson's (AD, PD). Ωστόσο, οι κακές φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες δεν τις καθιστούν κατάλληλα μόρια για χρήση ως φάρμακα.

Στο πλαίσιο αυτό, η προσοχή της ερευνητικής κοινότητας στράφηκε στη σύνθεση μικρών μορίων, μιμητών των νευροτροφινών, τα οποία χαρακτηρίζονται από σταθερότητα και κατάλληλες φαρμακολογικές ιδιότητες.

Στα πλαίσια των ερευνητικών μας δραστηριοτήτων σχεδιάσαμε και συνθέσαμε 17-σπειρο ανάλογα της δευδροεπιανδροστερόνης (DHEA) που εμφανίζουν αντιαποπτωτική και νευροπροστατευτική δράση μέσω της αλληλεπίδρασής τους με τον υποδοχέα TrkA, της νευροτροφίνης NGF ( $IC_{50} = 1.86 \text{ nM}$ ). Τα ανάλογα αυτά, σε αντίθεση με τη DHEA, δεν μεταβολίζονται σε οιστρογόνα ή ανδρογόνα.

Πειράματα φασματοσκοπίας STDNMR έδειξαν αλληλεπίδραση του πιο δραστικού αναλόγου (*R*)-3β,21-διϋδροξυ-17*R*,20-εποξυ-5-πρεγνένιου (BNN27) με τον ανασυνδυασμένο υποδοχέα TrkA, καθώς επίσης μελέτες μοριακής δυναμικής (MD simulations) του συμπλέγματος 2TrkA:2NGF έδειξαν ότι το ανάλογο BNN27 αναπτύσσει σταθερές αλληλεπιδράσεις γεφυρώνοντας το ετεροδιμερές του NGF με τον υποδοχέα TrkA.

Σε συνέχεια των παραπάνω μελετών, με στόχο τη διερεύνηση των στερεοηλεκτρονικών απαιτήσεων για βέλτιστη και επιλεκτική αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς των νευροτροφινών σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν νέα σπειρο ανάλογα της δευδροεπιανδροστερόνης, που φέρουν ως υποκατάσταση στη 17-θέση πενταμελείς ή εξαμελείς ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Η βιολογική απότιμηση των νέων αναλόγων είναι σε εξέλιξη.