

Πρόγραμμα 3

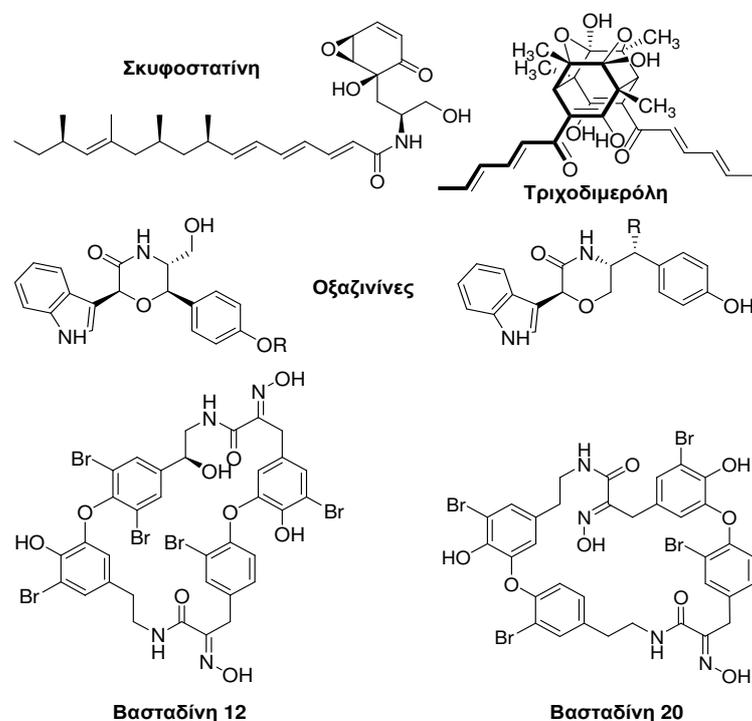
Χημική Βιολογία

3.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Αντικείμενο Έργου

Τα φυσικά προϊόντα, με την ποικιλία και την πολυπλοκότητα των δομών τους αλλά και την πολυσχιδή βιολογική τους δράση, εξακολουθούν να αποτελούν πρόκληση για την οργανική χημεία αλλά και πηγή έμπνευσης για το σχεδιασμό και μελέτη νέων ενώσεων με πιθανές εφαρμογές στη βιολογία και την ιατρική. Ο σχεδιασμός, η σύνθεση, ο καθαρισμός και ο χαρακτηρισμός νέων οργανικών ενώσεων, ως επί το πλείστον φυσικά προϊόντα ή ανάλογά τους, αποτελούν το κύριο αντικείμενο του έργου.

Απώτερος ερευνητικός στόχος είναι η Παρασκευή νέων ενώσεων με ενδιαφέρουσα και/ή βελτιωμένη βιολογική δράση και πιθανές φαρμακευτικές εφαρμογές. Η αξιολόγηση της βιολογικής δραστηριότητας των νέων ενώσεων γίνεται σε συνεργασία με ειδικευμένα εργαστήρια. Παράλληλα, η εμπειρία της ομάδας στο σχεδιασμό και τη σύνθεση πολύπλοκων οργανικών ενώσεων χρησιμοποιείται για την Παρασκευή οργανικών μορίων με τεχνολογικές εφαρμογές (π.χ. βελτιωτικών προσθέτων για τη μικρολιθογραφική ενχάραξη ηλεκτρονικών κυκλωμάτων, μορίων-συνδέσμων για την Παρασκευή πολυμερών) ή μορίων για τη μελέτη υπερμοριακών φαινομένων.



Το εργαστήριο δραστηριοποιείται επίσης στον τομέα της συνδυαστικής χημείας (combinatorial chemistry). Άλλες τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες περιλαμβάνουν την ολική σύνθεση των φυσικών προϊόντων Βασταδίνες, Ραδισκόλη και Adociasulfate-2 καθώς και την Παρασκευή αναλόγων της Σκυφοστατίνης και της Αλκανίνης.

Προσωπικό

Ερευνητές: Δρ. Εμμανουήλ Πιτσινός, Ερευνητής Β', υπεύθυνος του έργου

ΙΔΑΧ: Δρ. Βερονίκη Βιδάλη

Μεταπτυχιακοί Υπότροφοι «Δ»: Όλγα Βαγγέλη (μέχρι 31-5-2007).

Μεταδιδακτορικοί Συνεργάτες σε Προγράμματα: Δρ. Αθανάσιος Καζάντζης (ΠΕΠ), Δρ. Άρης Χιωτέλης (1-1-2007 μέχρι 30-6-2007, INTEL S.A.), Δρ. Αλέξανδρος Στρογγυλός (άμισθος).

Υποψήφιοι Διδάκτορες σε Προγράμματα: Μαριάννα Δακανάλη (1-1-2007 μέχρι 30-6-2007, INTEL S.A.), Κορνηλία Μητσοπούλου (άμισθη), Κατερίνα Τσιλιούκα (άμισθη), Νικόλαος Αθηναίος (από 1-9-2007, άμισθος).

Εξωτερικοί συνεργάτες: Δρ. Ηλίας Κουλαδούρος, Καθηγητής, Γενικό Τμήμα, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Δημοσιεύσεις

1. Pitsinos, E.N.; Cruz, A.; Giannis, A.; Wascholowski, V. "Synthesis of novel scyphostatin analogues and evaluation as neutral sphingomyelinase inhibitors", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2007**, *374*, 322-323.
2. Pitsinos, E.N.; Moutsos, V.I.; Vageli, O. "Synthesis of enantiopure (S)-7-hydroxy-3-amino-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran en route to (+)-schophostatin", *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1523-1526.
3. Ziemińska, E.; Stafiej, A.; Pitsinos, E.N.; Couladouros, E.A.; Moutsos, V.; Kozłowska, H.; Toczyłowska B.; Łazarewicz, J.W. "Synthetic bastadins modify the activity of ryanodine receptors in cultured cerebellar granule cells", *NeuroSignals* **2006-07**, *15*, 283-292.
4. Ziemińska, E.; Stafiej, A.; Pitsinos, E.N.; Couladouros, E.A.; Moutsos, V.; Kozłowska, H.; Toczyłowska B.; Łazarewicz, J.W. "Synthetic bastadins modify the activity of ryanodine receptors in cultured cerebellar granule cells", *Pharmacological Reports* **2007**, *59*, 33-33.
5. Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Grauso, L.; Santelia, F.U.; Tartaglione, L.; Moutsos, V.I.; Pitsinos, E.N.; Couladouros, E.A. "Stereo-structural determination of three novel oxazinins isolated from Adriatic mussels via a synthetic and NMR-based approach", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5434-5439.
6. Stathopoulos, G.T.; Kollintza, A.; Moschos, A.; Psallidas, I.; Sherrill, T.P.; Pitsinos, E.N.; Vassiliou, S.; Karatza, M.; Papis, S.A.; Graf, D.; Orphanidou, D.; Light, R.W.; Roussos, C.; Blackwell, T.S.; Kalomenidis, I. "Tumor necrosis factor- α promotes malignant pleural effusion", *Cancer Res.* **2007**, *67*, 9825-9834.
7. Couladouros, E.A.; Strongilos, A.T.; Neokosmidis, E. "Formal synthesis of the piperidine alkaloid (+/-)-prosophylline using polymer-supported dihydro-2H-pyridin-3-one", *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8227-8229.
8. Michaelakis, A.; Mihou, A.P.; Koliopoulos, G.; Couladouros, E.A. "Attract-and-kill strategy. Laboratory studies on hatched larvae of *Culex pipiens*", *Pest Management Science* **2007**, *63*, 954-959.
9. Couladouros, E.A.; Moutsos, V.I.; Lampropoulou, M.; Little, J.L.; Hyatt, J.A. "A short and convenient chemical route to optically pure 2-methyl chromanmethanols. Total asymmetric synthesis of beta-, gamma-, and delta-tocotrienols", *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6735-6741.
10. Drygiannakis, D.; Patsis, G.P.; Raptis, I.; Niakoula, D.; Vidali, V.; Couladouros, E.; Argitis, P.; Gogolides, E. "Stochastic simulation studies of molecular resists", *Microelectronic Engineering* **2007**, *84*, 1062-1065.
11. Mihou, A.P.; Michaelakis, A.; Krokos, F.D.; Mazomenos, B.E.; Couladouros, E.A. "Prolonged slow release of (Z)-11-hexadecenyl acetate employing polyurea microcapsules", *J. Appl. Entomol.* **2007**, *131*, 128-133.

Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας

1. "Molecular resists based on polycarbocycle derivatives", P. Argitis, E. Gogolides, D. Niakoula, V. Vidali, E. Couladouros, R. Gautam, Greek Patent (OBI) appl. 20050100472/ 16-9-2005, **GR no 1005438/14-2-2007**, PCT International Patent Application PCT/GR06/000050 19/9/2006.

Ανακοινώσεις σε συνέδρια

1. Pitsinos, E.N.; Cruz, A.; Moutsos, V.; Vageli, O.; Giannis, A.; Wascholowski, V.; Stathopoulos, G.; Kalomenidis, J. "From scyphostatin to kotylostatin: chemistry and biology of new inhibitors of neutral sphingomyelinases", 8th Conference Medicinal Chemistry: Drug Discovery and Design, Πάτρα, 15-17 Μαρτίου 2007, Πρακτικά σελ. 24.
2. Couladouros, E.A. "Chemical synthesis of bioactive natural products; Early steps in the discovery of new drugs", 8th Conference Medicinal Chemistry: Drug Discovery and Design, Πάτρα, 15-17 Μαρτίου 2007, Πρακτικά σελ. 23.
3. Dakanali, M.I.; Vidali, V.P.; Couladouros, E.A. "Development of a general method for the synthesis of polyprenylated acylphloroglucinols", 8th Conference Medicinal Chemistry: Drug Discovery and Design, Πάτρα, 15-17 Μαρτίου 2007, Πρακτικά σελ. 73.
4. Maranti, A.G.; Bouzas, E.A.; Couladouros, E.A. "Studies of enone-ene ring closing metathesis. Total synthesis of monocillin II", 8th Conference Medicinal Chemistry: Drug Discovery and Design, Πάτρα, 15-17 Μαρτίου 2007, Πρακτικά σελ. 94.
5. Pratsinis, H.; Kletsas, D.; Bouzas, E.A.; Mechaelakis, A.; Strongilos, A.T.; Couladouros, E.A. "Synthesis and in vitro activity of shikalkin derivatives", 8th Conference Medicinal Chemistry: Drug Discovery and Design, Πάτρα, 15-17 Μαρτίου 2007, Πρακτικά σελ. 107.
6. Pitsinos, E.N.; Cruz, A.; Moutsos, V.; Vageli, O.; Giannis, A.; Wascholowski, V.; Stathopoulos, G.; Kalomenidis, J. "From scyphostatin to kotylostatin: chemistry and biology of new inhibitors of neutral sphingomyelinases", 2nd Hellenic Symposium on Organic Synthesis; From Chemistry to Biology, Medicine and Materials Science, Αθήνα, 19-21 Απριλίου 2007, Πρακτικά σελ. 54.
7. Couladouros, E.A. "New routes towards the synthesis of natural products and designed derivatives", 2nd Hellenic Symposium on Organic Synthesis; From Chemistry to Biology, Medicine and Materials Science, Αθήνα, 19-21 Απριλίου 2007, Πρακτικά σελ. 34.
8. Maranti, A.G.; Bouzas, E.A.; Couladouros, E.A. "Synthetic studies towards monocillins I, II and III", 2nd Hellenic Symposium on Organic Synthesis; From Chemistry to Biology, Medicine and Materials Science, Αθήνα, 19-21 Απριλίου 2007, Πρακτικά σελ. 67.
9. Dakanali, M.I.; Vidali, V.P.; Couladouros, E.A. "Synthesis of the bicyclic common core of hyperforin and related polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols", 2nd Hellenic Symposium on Organic Synthesis; From Chemistry to Biology, Medicine and Materials Science, Αθήνα, 19-21 Απριλίου 2007, Πρακτικά σελ. 68.
10. Bouzas, E.A.; Magos, A.D.; Chiotellis, A.E.; Salama, T.A.; Couladouros, E.A. "Studies towards an improved synthesis of the new anti-MRSA & VRSA polyketide, abyssomicin C", 2nd Hellenic Symposium on Organic Synthesis; From Chemistry to Biology, Medicine and Materials Science, Αθήνα, 19-21 Απριλίου 2007, Πρακτικά σελ. 69.

Διαλέξεις

1. Pitsinos, E.N. "Natural products: Challenges and opportunities for chemistry and biology", Biomedical Sciences Research Center "Alexander Fleming", Greece, 15 May 2007.
2. Pitsinos, E.N. "Natural products: Challenges and opportunities for chemistry and biology", Medical Research Center, Polish Academy of Science, Department of Neurochemistry, Warsaw, Poland, 17 October 2007.
3. Pitsinos, E.N. "Synthesis and biological evaluation of novel N-Smase inhibitors; Effect on TNF- α induced VEGF expression", CM0602 COST Action First Workshop, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Hannover, Germany, 24 November 2007.

Διδακτικό Έργο

Χορήγηση Μεταπτυχιακών Τίτλων

Μεταπτυχιακά Διπλώματα Ειδίκευσης

1. Βαγγέλη, Όλγα. «Σύνθεση εναντιομερικά καθαρού (S)-7-υδροξυ-3-αμινοχρωμανίου», Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ, Ιούνιος 2007.

Ερευνητικά Προγράμματα – Επιχορηγήσεις

1. "Structure-related pharmacological effects of synthetic bastadins in neurons", Κοινά Ερευνητικά και Τεχνολογικά Προγράμματα Ελλάδα-Πολωνίας 2005-2007, 11,74 κ€.
2. "Ανάπτυξη καινοτόμων βιοενεργών μαγνητικών νανοϋλικών για διάγνωση και παρακολούθηση παθολογικών καταστάσεων με Μαγνητική Τομογραφία", ΠΕΠ Αττικής, 10 κ€ (από ποσό 126.000 συνολικά για το ΙΦΧ), 2006-2008.
3. "Inhibitors of angiogenesis: design, synthesis and biological exploitation (AngioKem)", COST Action CM0602, 2007-2011.

Ερευνητική Υποδομή

Πολωσίμετρο, Συσκευή παράλληλης/συνδιαστικής σύνθεσης, HPLC.

Παραμονή-Εργασία-Επισκέψεις μελών της ομάδας στο Εξωτερικό

1. Πιτσινός Ε.Ν. και Αθηναίος Ν., Medical Research Center, Polish Academy of Science, Department of Neurochemistry (Warsaw, Poland), στα πλαίσια του προγράμματος Ελληνο-Πολωνικής συνεργασίας (15-20 Οκτωβρίου 2007).
2. Πιτσινός Ε.Ν. Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine (Hannover, Germany), στα πλαίσια του COST Action CM0602 (22-25 Νοεμβρίου 2007).

Συνεργασίες

Prof. A. Giannis (Universität Leipzig, Fakultät für Chemie und Mineralogie, Institut für Organische Chemie), Prof. E. Fattorusso (Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"), Prof. J.W. Lazarewicz (Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences), Prof. E.-I. Negishi (Purdue University, Purdue University, West Lafayette, Indiana, USA), Καθ. Ν. Χατζηχρηστίδης (Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ), Δρ. Π. Αργείτης (Ινστιτούτο Μικροηλεκτρονικής, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δ»), Δρ. Δ. Κλέτσας (Ινστιτούτο Βιολογίας, Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δ»).

Άλλες Δραστηριότητες

Ο Δρ. Εμμανουήλ Πιτσινός κατά το έτος 2007 διατέλεσε:

1. Υπεύθυνος Εκπαίδευσης του Ινστιτούτου Φυσικοχημείας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.
2. Μέλος του Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου του Ινστιτούτου Φυσικοχημείας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.
3. Μέλος του Management Committee της COST Action CM0602 "Inhibitors of angiogenesis: design, synthesis and biological exploitation (AngioKem)".
4. Μέλος επιστημονικής επιτροπής (scientific board) του "The Sphingolipid Club" (διεθνής επιστημονική οργάνωση με σκοπό την πρόωθηση και ανάδειξη της διακλαδικής έρευνας στον τομέα των σφιγγολιπιδίων).
5. Κριτής στα διεθνή επιστημονικά περιοδικά: Organic Letters, Journal of Organic Chemistry, European Polymer Journal, Letters in Organic Chemistry.

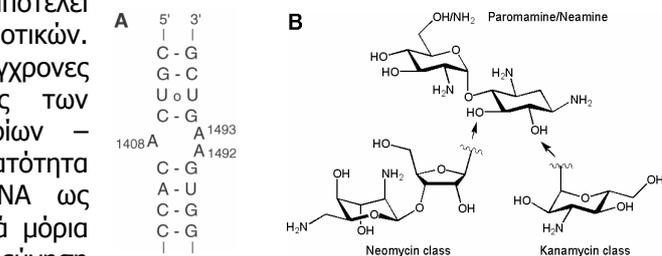
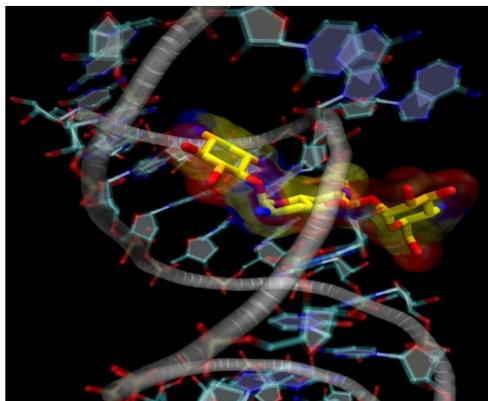
3.2 ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΕΝΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Αντικείμενο Έργου

Το εργαστήριό μας εκπροσωπεί μια νέα θεματική περιοχή του Ινστιτούτου Φυτικοχημείας που ονομάζεται «Χημική Βιολογία Φυσικών Προϊόντων και Σχεδιασμένων Μορίων» και ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2005. Η έρευνά μας επικεντρώνεται στη μελέτη βιολογικών συστημάτων, DNA, RNA και πρωτεϊνών, μέσω των αλληλεπιδράσεών τους με μικρά μόρια φυσικής ή συνθετικής προέλευσης και στοχεύει στην ανάπτυξη νέων, βελτιωμένων, φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, το κύριο αντικείμενο του έργου μας είναι η σύνθεση φυσικών προϊόντων και σχεδιασμένων αναλόγων τους με βελτιωμένη δραστηριότητα και φαρμακολογικές ιδιότητες, καθώς επίσης και η ανάπτυξη νέας συνθετικής μεθοδολογίας σε διάλυμα και στερεή φάση. Επιπροσθέτως, βαρύτητα δίνεται και στην δημιουργία νέων *in vitro* βιολογικών διεργασιών για τη μελέτη των συνθετικών παραγώγων. Ο σχεδιασμός μας βασίζεται στην ύπαρξη κρυσταλλογραφικών πληροφοριών όπως επίσης και στη μελέτη μοριακών μοντέλων υπολογιστικής χημείας. Οι θεματικές περιοχές του άμεσου ενδιαφέροντός μας είναι ο Καρκίνος (τοποϊσομεράση II και απόπτωση), οι βακτηριδιακές μολύνσεις (αλληλεπίδραση αμινοσακχάρων και RNA) και οι ιώσεις (Ηπατίτιδα Γ, HIV).

1. Μελέτη του RNA μέσω της αλληλεπίδρασής του με μικρά συνθετικά μόρια.

Η προτεινόμενη έρευνα αποσκοπεί στην εκμετάλλευση του RNA ως φαρμακευτικού στόχου μέσω της ορθολογικής σύνθεσης μικρών μορίων ως δομές-οδηγούς. Τα μόρια αυτά ενδεχομένως να αποτελέσουν στο μέλλον την νέα γενιά αντιβιοτικών. Η έρευνα αρχικά θα εστιάσει σε υποστρώματα που συνδέονται επιλεκτικά στα ριβοζονουκλεϊνικά (RNA) τμήματα του βακτηριακού ριβοσώματος, το οποίο αποτελεί στόχο μίας πληθώρας γνωστών αντιβιοτικών. Επιπλέον, εκμεταλλευόμενοι τις σύγχρονες τεχνολογίες ανάλυσης της λειτουργίας των πρωτεϊνών, π.χ. σύζευξη μικρών μορίων – βιοτίνης, θα εξερευνηθεί η δυνατότητα αναγνώρισης νέων συστατικών του RNA ως πιθανών στόχων αλληλεπίδρασης με μικρά μόρια θεραπευτικού ενδιαφέροντος. Τέλος, η διερεύνηση της τεταρτοταγούς δομής του RNA θα επιτευχθεί με τη σύνθεση «δυναμικών βιβλιοθηκών», στις οποίες το κάθε τελικό προϊόν θα παράγεται παρουσία του βιολογικού του στόχου, προσομοιάζοντας το αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής. Η προσέγγισή μας θα είναι



επεκτάσιμη και σε άλλες περιοχές του RNA, όπως η GTPase-συσχετιζόμενη περιοχή στο 23S ριβοσωμικό rRNA, η οποία είναι στόχος του αντιβιοτικού θειοστρεπτόνη (thiostrepton), ή όπως οι εσωτερικές ριβοσωμικές περιοχές εισόδου (IRES), οι οποίες είναι σημαντικοί στόχοι στη θεραπεία παθογόνων ιών, όπως η πολιομυελίτιδα και η ηπατίτιδα C. Η έρευνα αυτή αντιπροσωπεύει μια συνισταμένη προσέγγιση διαφορετικών επιστημονικών τομέων, αποτελούμενη από συνθετικές, φασματοσκοπικές, βιολογικές και υπολογιστικές μελέτες, που αναμένεται να διασαφηνίσουν το φαρμακολογικό προφίλ διαφόρων συστατικών

του RNA και να εμπλουτίσουν την κατανόηση των επιμέρους λειτουργιών τους. Σε συνδυασμό με τις προφανείς ευκαιρίες εκπαίδευσης των νέων ερευνητών στα διαφορετικά

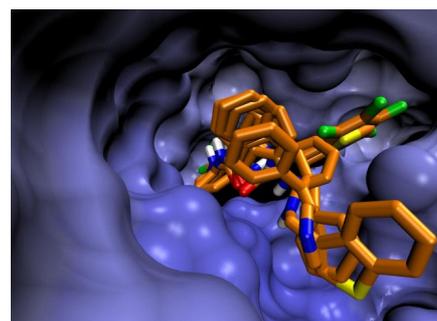
επιστημονικά πεδία που εμπλέκονται, η επιτυχής ολοκλήρωση του έργου θα τοποθετήσει την Ευρωπαϊκή Ένωση επικεφαλής στον τομέα του RNA παγκοσμίως, θα δημιουργήσει νέες ευκαιρίες ανάπτυξης της βιοτεχνολογίας και της φαρμακευτικής, και συνολικά θα καλυτερεύσει την ποιότητα ζωής μας.

2. *Στοχευόμενη μεταφορά βιοφαρμάκων διαμέσου συζυγών νανοδομών.*

Η παρούσα έρευνα στοχεύει στην ανάπτυξη καινοτόμων προσεγγίσεων που περιλαμβάνουν διαφορετικές αρχές για το σχεδιασμό, τη σύνθεση και την αξιολόγηση μοριακών συστημάτων που ανήκουν στην κλίμακα του νάνο- και μικρο-μέτρου, με σκοπό την στοχευόμενη μεταφορά θεραπευτικών πεπτιδίων και πρωτεϊνών (βιοφάρμακα) στον οργανισμό. Καθημερινά ανακαλύπτονται νέα φάρμακα βασισμένα σε πεπτίδια και πρωτεΐνες που παρέχουν νέους τρόπους αντιμετώπισης πολλών ασθενειών. Ωστόσο, η δομή, οι φυσικοχημικές ιδιότητες, η σταθερότητα, η φαρμακοδυναμική και η φαρμακοκινητική των νέων αυτών βιοφαρμάκων (βιολογικών φαρμάκων) θέτουν αυστηρούς περιορισμούς στον τρόπο με τον οποίο μεταφέρονται εντός του οργανισμού. Συστήματα μεταφοράς φαρμάκων που βασίζονται σε κάποιο «μόριο-μεταφορέα» είναι δυνατόν να βελτιώσουν την βιοδιαθεσιμότητα και να ελαχιστοποιήσουν την τοξικότητα των πεπτιδό/πρωτεϊνικών (P/P) φαρμάκων. Επιπροσθέτως, η εκλεκτικότητα του «συστήματος-μεταφορέα» δύναται να ενισχυθεί μέσω κατάλληλης ενεργοποίησης (προσθήκης λειτουργικών μονάδων), καθώς επίσης και να ρυθμιστεί κατά βούληση η απελευθέρωση του θεραπευτικού P/P παράγοντα. Οι τεχνητές νανοδομές που έχουν μέγεθος ανάλογο των βιολογικών μορίων, μπορούν να αλληλεπιδρούν απ' ευθείας με αυτά, είτε στην επιφάνεια, είτε στο εσωτερικό των κυττάρων. Συνεπώς η ανάπτυξη ενεργοποιημένων νανομεταφορέων και μικρομεταφορέων βασισμένων σε νανοσωματίδια για μεταφορά P/P φαρμάκων είναι αφ' ενός μια σημαντική επιστημονική πρόκληση, και αφ' ετέρου μια ενδεχόμενη επαναστατική πρόοδος της φαρμακευτικής βιομηχανίας.

3. *Σχεδιασμός και σύνθεση εκλεκτικών αναστολέων του VEGF-R2.*

Αγγειογένεση είναι η διεργασία με την οποία αναπτύσσονται νέα τριχοειδή αγγεία από ήδη υπάρχοντα, και έχει αναγνωρισθεί ως ένας κυρίαρχος μηχανισμός στην ανάπτυξη όγκων και μεταστάσεων. Η πρόσφατη κλινική επιτυχία του Avastatin® έχει κατοχυρώσει την θεραπεία του καρκίνου με αναστολείς της αγγειογένεσης, που στοχεύουν συγκεκριμένα τον παράγοντα ανάπτυξης των αγγειακών ενδοθηλίων (vascular endothelial growth factor - VEGF). Η διμερική αυτή γλυκοπρωτεΐνη αλληλεπιδρά με δύο διαμεμβρανικούς υποδοχείς υψηλής συγγένειας που ανήκουν στην οικογένεια των τυροσινικών κινασών, τον VEGF-R1 (αρχικά Flt-1) και τον VEGF-R2 (ή KDR), με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και την ανάπτυξή τους σε νέα αγγεία. Συμπερασματικά, αξιοποίηση των αναστολέων των VEGF-R τυροσινικών κινασών, οι οποίοι στοχεύουν στην ενδοκυτταρική μετάδοση του σήματος, θα μπορούσε να αποδειχθεί σωτήρια για την θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου. Εντός των 5 τελευταίων ετών έχει γίνει σημαντική προσπάθεια να παραχθούν εκλεκτικοί αναστολείς των VEGF-R, με σημαντικό αποτέλεσμα για την περίπτωση του VEGF-R2. Η ερευνητική μας προσπάθεια αποσκοπεί στην υπολογιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών για τον σχεδιασμό, τη σύνθεση και την βιολογική αξιοποίηση νέων αναστολέων του VEGF-R2.



Προσωπικό

Ερευνητές: Δρ. Διονύσιος Βουρλούμης, Ερευνητής Α', υπεύθυνος του έργου

Μεταπτυχιακοί Υπότροφοι «Δ»: Ελένη Ευθυμιάδου, Γιάννης Μαυρίδης.

Μεταδιδακτορικοί Συνεργάτες σε Προγράμματα: Δρ. Αλέξανδρος Ζωγράφος (EXT), Δρ. Ιωάννης Κατσούλης (EXT), Δρ. Γεωργία Κυθραιώτη (EXT), Δρ. Αθανάσιος Παπακυριακού (ENTER 2004), Δρ. Μαρία Κατσαρού (άμισθη Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια).

Υποψήφιοι Διδάκτορες σε Προγράμματα: Πανούλα Αναστασοπούλου (EXT), Άννα Παπαδοπούλου (άμισθη).

Δημοσιεύσεις

1. Psomas G., Tarushi A., Efthimiadou E.K., Sanakis Y., Raptopoulou C.P., Katsaros N., "Synthesis, Structure and Biological Activity of Copper(II) Complexes with Oxolinic Acid.", *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1764-1773. (Δεν περιλαμβάνεται δημοσιευμένη στον απολογισμό του **2006**)
2. Efthimiadou E.K, Thomadaki H., Sanakis Y., Raptopoulou C.P., Katsaros N., Scorilas A., Karaliota A., Psomas G., "Structure and biological properties of the copper(II) complex with the quinolone antibacterial drug N-propyl-norfloxacin and 2,2'-bipyridine." *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 64-73.
3. Efthimiadou E.K, Sanakis Y., Katsaros N., Karaliota A., Psomas G., "Transition metal complexes with the quinolone antibacterial agent pipemidic acid: Synthesis, characterization and biological activity." *Polyhedron* **2007**, *26*, 1148-1158.
4. Efthimiadou E.K, Psomas G., Sanakis Y., Katsaros N., Karaliota A., "Metal complexes with the quinolone antibacterial agent N-propyl-norfloxacin: Synthesis, structure and bioactivity.", *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 525-535.
5. Katsarou M.E., Efthimiadou E.K., Psomas G., Karaliota A., Vourloumis D., "Novel Copper(II) Complex of N-Propyl-norfloxacin and 1,10-Phenanthroline with Enhanced Antileukemic and DNA Nuclease Activities", *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 470-478. (Πρώτη ηλεκτρονική δημοσίευση το **2007**).

Διεθνή Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας

1. K.C. Nicolaou, Y. He, S. Ninkovic, J. Pastor, F. Roschangar, F. Sarabia, H. Vallberg, D. Vourloumis, N. Winssinger, Z. Yang, N.P. King, M.R.V. Finlay, «Epothilone Analogs.» *US 7,173,137 B2*, publication date: Feb. 6, 2007.
2. D. Vourloumis, D.E. Murphy, T.J. Prins, F. Ruebsam, C.V. Tran, S.J. Berthel, R.F. Kester, R. "Oxime Glucokinase Activators." U.S. Provisional Patent Application No. **23198 US** (pending).

Διαλέξεις

1. Dionisios Vourloumis, "Targeting RNA with small molecules." EMBO Conference on "Viral RNA: Structure, Function and Targeting", Invited speaker, EMBL Heidelberg, Germany, March 5-7, **2007**.
2. Dionisios Vourloumis, "Targeting RNA with small molecules." 2nd Hellenic Symposium on Organic Synthesis, University of Athens, Invited speaker, Athens, Greece, April 19-21, **2007**.

Διδακτικό Έργο

Dionisios Vourloumis, "RNA as a Drug Target: A Case Study" Nano2life Summer School on Methods in Micro-Nanotechnology and Nanobiotechnology, 2007, Athens, Greece, June 25 - July 6, **2007**.

Ερευνητικά Προγράμματα – Επιχορηγήσεις

1. Marie Curie Excellence Grants, "Study of RNA components by the Synthesis of Small Molecules", Contract No. MEXT-CT-2006-039149, Dr. Dionisios Vourloumis, € 1.620 k€, 2/2007-1/2011).
2. 'NMP' INTEGRATED PROJECT, "Nanoscale Functionalities for Targeted Delivery of Biopharmaceutics", Contract No. NMP4-CT-2006-026723, € 537 k€, 10/2006-9/2010).
3. ENTER2004, GSRT, "Design of Selective Inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGF-R2) Using Structural Methods for the Treatment of Cancer." Contract No. 04EP63, Dr. Dionisios Vourloumis, € 58.5 k€, 2/07-10/08)

4. "Ανάπτυξη καινοτόμων βιοενεργών μαγνητικών νανοϋλικών για διάγνωση και παρακολούθηση παθολογικών καταστάσεων με Μαγνητική Τομογραφία", ΠΕΠ Αττικής, 10 Κ€ (από ποσό 126.000 συνολικά για το ΙΦΧ), 2006-2008.

Συνεργασίες

T. Hermann (UCSD, San Diego USA, βιοχημεία του RNA), E. Theodorakis (UCSD, San Diego USA, Οργανική Σύνθεση), Δ. Γεωργιάδης (UOA, Athens Greece, Οργανική Σύνθεση/Φασματοσκοπία).