

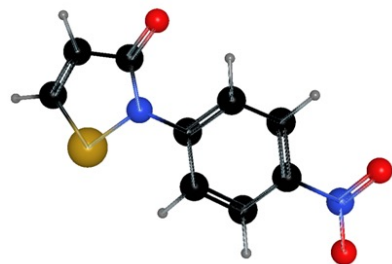
10 Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

## ΝΕΕΣ p-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ-ΙΣΟΘΕΙΑΖΟΛΟΝΕΣ ΩΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

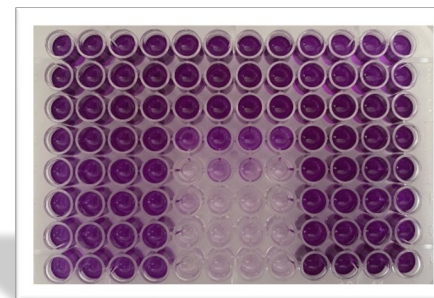
Σοφία Μαρκά<sup>1</sup>, Χριστίνα Κουμάντου<sup>1</sup>, Γεωργία Τσολομίτη<sup>1\*</sup>, Δημήτριος Βλαχάκης<sup>1</sup>, Σπύρος Κίντζιος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Βιοτεχνολογίας, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

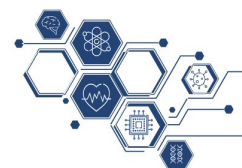
\*Συγγραφέας επικοινωνίας: e-mail: georgia.tsolomiti@aua.gr; Εργαστήριο Κυτταρικής Τεχνολογίας, Ιερά Οδός 75, 11855 Αθήνα



Διοργανωτές



## 1. Εισαγωγή-Σκοπός



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

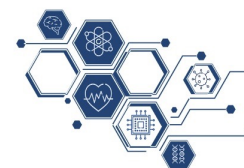
Παρόλο που οι ενώσεις που βασίζονται στη θειαζόλη εμφανίζονται φυσικά, ειδικά σε προκαρυωτικούς και θαλάσσιους οργανισμούς, ο θειαζολικός δακτύλιος έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη σύνθεση ενός αρκετά ποικίλου αριθμού χημικών παραγώγων, συμπεριλαμβανομένων ευρέως αναγνωρισμένων φαρμακευτικών και βιοκτόνων παραγόντων.

Ο δακτύλιος της 1,3-θειαζόλης έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη σύνθεση ενός σημαντικού αριθμού διαφορετικών χημικών παραγώγων, συμπεριλαμβανομένων των ισοθειαζολόνων. Αυτές οι ενώσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει των μοτίβων υποκατάστασης και των λειτουργικών ομάδων που συνδέονται με την κεντρική δομή της ισοθειαζόλης.

Αρκετά παράγωγα και ανάλογα ισοθειαζολών έχουν συντεθεί και διερευνηθεί ως προς το αντικαρκινικό τους δυναμικό.

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε για πρώτη φορά η *in vitro* αντικαρκινική δράση μίας νέας p-νιτροφαινυλο-ισοθειαζολόνης, της 2-(4-nitrophenyl)isothiazol-3(2H)-one που παρασκευάστηκε από ένα N-υποκατεστημένο 3-βενζόυλο προπιοναμίδιο σε 2 απλά πειραματικά στάδια σε ικανοποιητικές αποδόσεις.

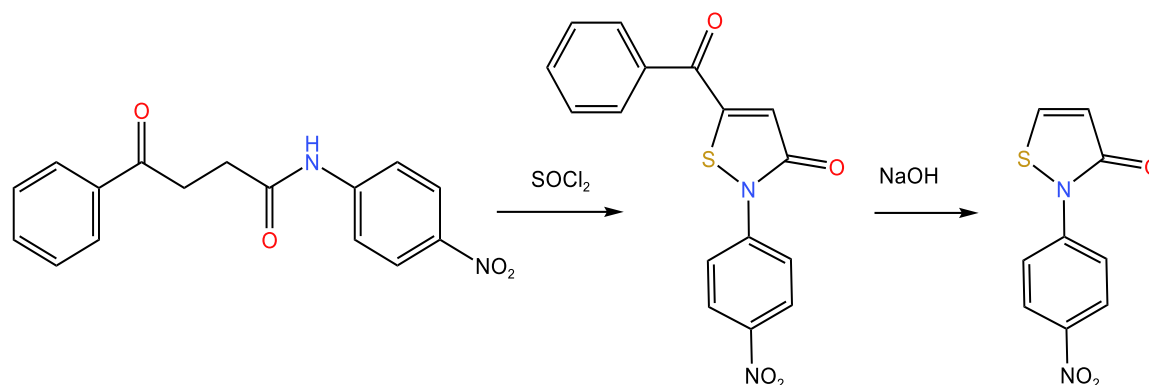
## 2. Μέθοδοι και Υλικά 1/2



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

### Σύνθεση θειαζολών

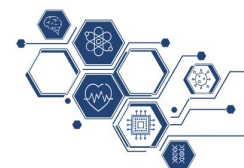
Η 2-(4-νιτροφαινυλο) ισοθειαζολ-3(2H)-όνη παρασκευάστηκε από το N-4-νιτροφαινυλο-3-βενζόυλο προπιοναμίδιο σε 2 απλά πειραματικά στάδια σε ικανοποιητική απόδοση όπως παρουσιάζεται στην παρακάτω σειρά αντιδράσεων σύμφωνα με σχετική γενική μέθοδο. Το προϊόν χαρακτηρίστηκε φασματοσκοπικά (IR, PMR).



### Προσομοίωση Μοριακής Δυναμικής

Οι υπολογισμοί QSAR έγιναν για την πρόβλεψη της βιολογικής δραστηριότητας των ενώσεων με βάση τις φυσικοχημικές ιδιότητες και δομικά χαρακτηριστικά τους. Τα αποτελέσματα και η σημαντικότητα και εγκυρότητα του μοντέλου αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας στατιστικά τεστ για να προσδιοριστεί η συνεισφορά των δεικτών με μετρικές όπως το  $R^2$ . Η μεθοδολογία της μελέτης παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη μοντελοποίηση και την πρόβλεψη της δραστηριότητας της p-νιτροφαινυλο-ισοθειαζολόνης.

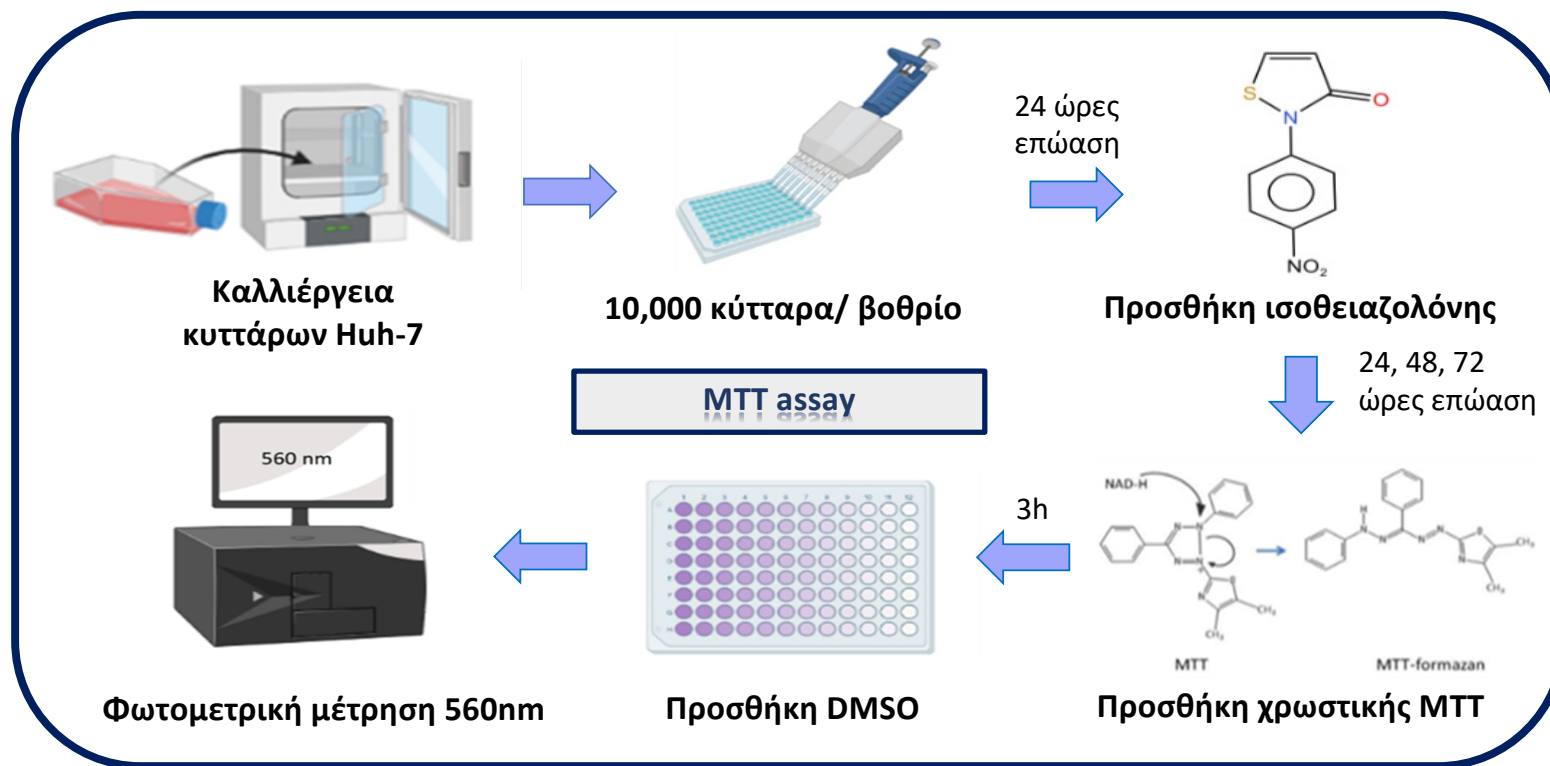
## 2. Μέθοδοι και Υλικά 2/2



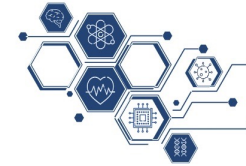
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

### Δοκιμή Βιωσιμότητας με τη μέθοδο MTT

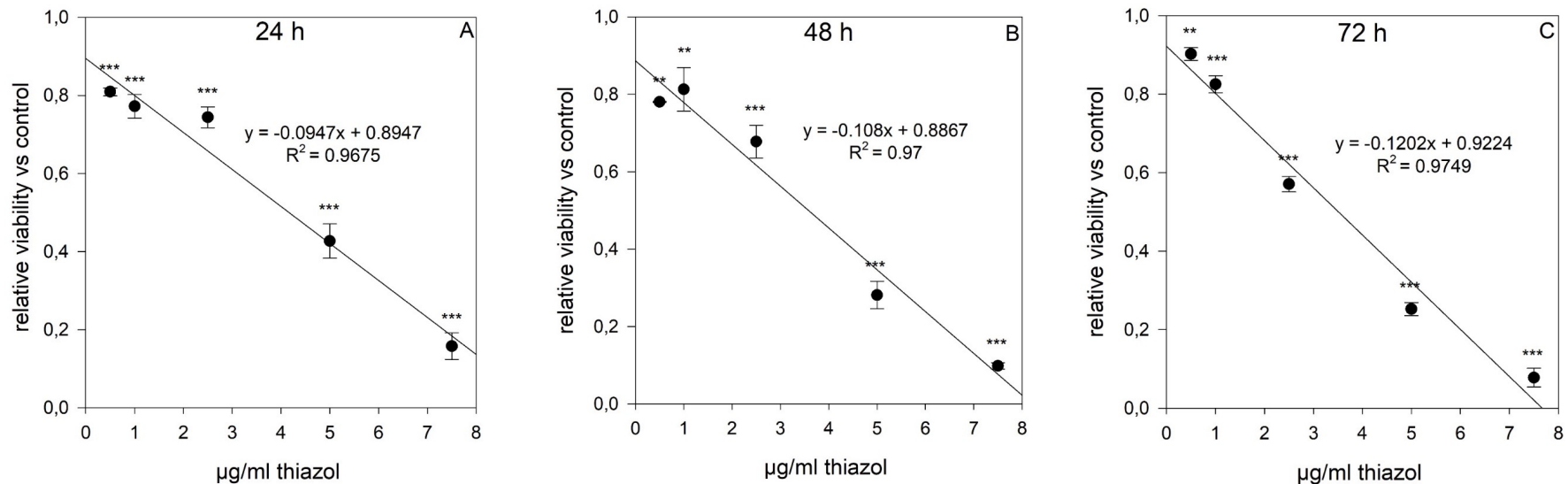
Η ισοθειαζολόνη εφαρμόστηκε για 24-72 ώρες σε καλλιέργειες καρκινικών ηπατικών κυττάρων HuH-7 σε συγκεντρώσεις 0,5-7,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Η κυτταρική βιωσιμότητα προσδιορίστηκε με τη μέθοδο MTT.



### 3. Αποτελέσματα 1/2

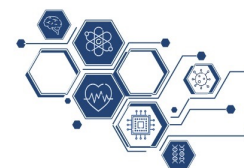


## Δοκιμή Βιωσιμότητας MTT σε ανθρώπινα καρκινικά ηπατοκύτταρα



Δοκιμή βιωσιμότητας σε ανθρώπινα καρκινικά ηπατοκύτταρα Huh-7 έπειτα από επώαση με τη ισοθειαζολόνη 2-(4-nitrophenyl)isothiazol-3(2H)-one. Οι τιμές αποτελούν μέσους όρους 4 βιολογικών επαναλήψεων. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον μάρτυρα έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (\*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ).

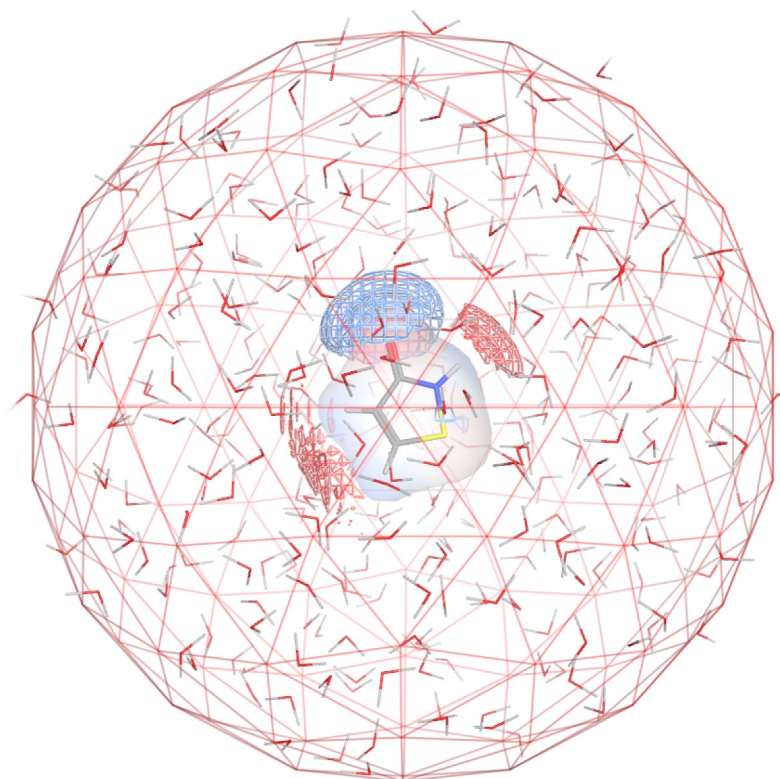
### 3. Αποτελέσματα 2/2



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

#### Προσομοίωση Μοριακής Δυναμικής

Μια σειρά από 200 ανάλογα των *p*-NITΡΟΦΑΙΝΥΛΟ-ΙΣΟΘΕΙΑΖΟΛΟΝΩΝ έχει ήδη υλοποιηθεί σε μια SQLμοριακή βάση με στόχο την αναζήτηση της βέλτιστης σύνθεσης ως αντικαρκινικού παράγοντα. Η ανάλυση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των εν λόγω μορίων έγινε με το MOE (CCG group, Canada) και ανέδειξε χημικούς υποκαταστάτες που θα βελτίωναν την δραστικότητα και βιοδιαθεσιμότητα τους. Οι προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής είναι σε εξέλιξη και θα αναδείξουν τα βέλτιστα σύμπλοκα υποστρώματος – υποδοχέα με στοχευμένη αντικαρκινική δράση στα πλαίσια της ιατρικής ακριβείας.



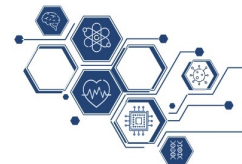
## 4. Συμπεράσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- Τα αποτελέσματα των βιοδοκιμών κατέδειξαν μία σαφή, ισχυρή και επαναλήψιμη *in vitro* τοξική δράση της 2-(4-nitrophenyl)isothiazol-3(2H)-one έναντι των καρκινικών ηπατικών κυττάρων HuH-7.
- Συγκεκριμένα, η 2-(4-nitrophenyl)isothiazol-3(2H)-one παρουσιάζει ήμισυ μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση IC50, 4,17 μg/ml στις 24 ώρες, 3,58 μg/ml στις 48 ώρες και 3,51 μg/ml έπειτα από 72 ώρες επώασης σε ανθρώπινα καρκινικά ηπατοκύτταρα Huh-7.
- Μελλοντικά, θα διερευνηθεί η επίδραση της ουσίας σε φυσιολογικά κύτταρα καθώς και σε μεγαλύτερο εύρος καρκινικών σειρών-στόχων, ενώ η χρήση μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης και μοριακής μοντελοποίησης αναμένεται να αναδείξει νέους μηχανισμούς δράσης της p-νιτροφαινυλο-ισοθειαζολόνης.

## 5. Βιβλιογραφία 1/2

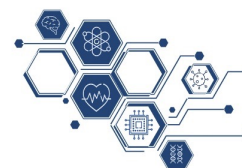


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

1. Kaddouri Y, Abridach F, Yousfi EB, El Kodadi M, Touzani R. New thiazole, pyridine and pyrazole derivatives as antioxidant candidates: synthesis, DFT calculations and molecular docking study. *Heliyon*. 2020 Jan 9;6(1):e03185. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03185.
2. Sultana F, Reddy Bonam S, Reddy VG, Nayak VL, Akunuri R, Rani Routhu S, Alarifi A, Halmuthur MSK, Kamal A. Synthesis of benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole-chalcone conjugates as microtubule targeting and apoptosis inducing agents. *Bioorg Chem*. 2018 Feb;76:1-12. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.10.019.
3. de Santana TI, Barbosa MO, Gomes PATM, da Cruz ACN, da Silva TG, Leite ACL. Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2018 Jan 20;144:874-886. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.12.040.
4. Kumar S, Aggarwal R , Thiazole: A Privileged Motif in Marine Natural Products, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* 2019; 16(1) <https://dx.doi.org/10.2174/1570193X15666180412152743>
5. Bikobo DSN, Vodnar DC, Stana A, Tipericiuc B, Nastasă C, Douchet M, et al. Synthesis of 2-phenylamino-thiazole derivatives as antimicrobial agents. *J Saudi Chem Soc*. 2017;21(7):861-8. doi: 10.1016/j.jscs.2017.04.007.
6. Da Silva MG, Cardoso JF, Perasoli FB, Branquinho RT, Mourao RS, Tavares HD, et al. Nanoemulsion composed of 10-(4, 5-dihydrothiazol2-yl) thio decan-1-ol, a synthetic analog of 3-alkylpyridine marine alkaloid: Development, characterization, and antimalarial activity. *Eur J Pharm Sci*. 2020;151. PMID 105382.
7. Guan ZR, Liu ZM, Wan Q, Ding MW. One-pot four-component synthesis of polysubstituted thiazoles via cascade Ugi/Wittig cyclization starting from odorless isocyanide (triphenylphosphoranylidene)-acetates. *Tetrahedron*. 2020;76(15). doi: 10.1016/j.tet.2020.131101



## 5. Βιβλιογραφία 2/2



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

8. Jacob P J, Manju SL. Identification and development of thiazole leads as COX-2/5-LOX inhibitors through in-vitro and in-vivo biological evaluation for anti-inflammatory activity. *Bioorg Chem.* 2020;100:103882. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103882. PMID 32361295.
9. Hamilakis, S., Kontonassios, D., & Tsolomitis, A. (2002). The synthesis of N-substituted isothiazol-3(2H)-ones from N-substituted 3-benzoylpropionamides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 39(1), 149–155. doi:10.1002/jhet.5570390122
- 10.A. Tsolomitis, C. Sandris. Formation of 5-aryl-3-(2 H )isothiazolones from the reaction of 3-arylpropionamides with thionyl chloride. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1980, 17 (7) , 1645-1646. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570170765>