

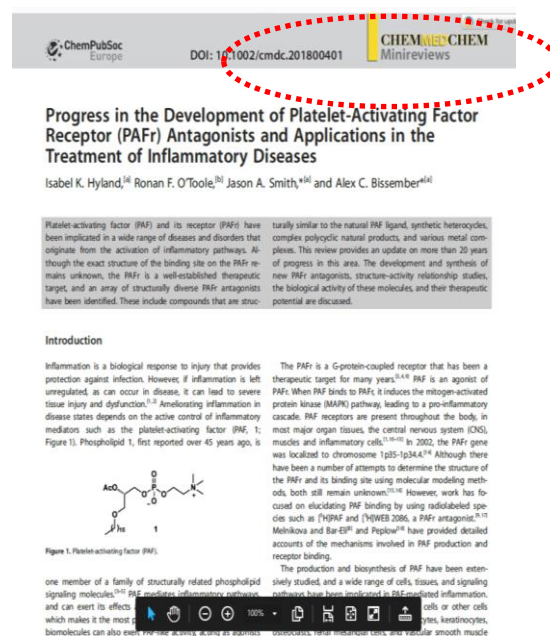
Αναπλ. Καθ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ι. ΦΙΛΙΠΠΟΠΟΥΛΟΣ  
Τμήμα Χημείας ΕΚΠΑ  
Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας

**ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΟΥ:** Πρόοδος στη ανάπτυξη αναστολέων του ειδικού υποδοχέα του Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF) που βασίζεται σε συνδυασμό ανόργανων ιόντων με οργανικές ενώσεις. Θεραπευτική δυναμική τους για την αντιμετώπιση ασθενειών που σχετίζονται με τη φλεγμονή (αντιφλεγμονώδης δράση) και θρόμβωση.

1) Αναφορές της ερευνητικής μας εργασίας σε δύο πολύ σημαντικά διεθνή περιοδικά

A) Recent advances in biological activities of rhodium complexes: Their applications in drug discovery research, Marzieh Sohrabi, Mina Saeedi, Bagher Larijani, Mohammad Mahdavi, *European Journal of Medicinal Chemistry* 216 (2021) 113308; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523421001574?via%3Dihub>.

B) Progress in the Development of Platelet-Activating Factor Receptor (PAFr) Antagonists and Applications in the Treatment of Inflammatory Diseases, Isabel K. Hyland, Ronan F. O'Toole, Jason A. Smith, and Alex C. Bissember, *ChemMedChem* 2018, 13, 1873 – 1884, <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800401>.



complexes towards biological targets [34]. It was not until the accidental discovery of cisplatin in 1965 by Rosenberg, the anti-cancer properties of a rhodium (III) complex,  $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ , was reported in 1953 [34].

In this section, we aim to present recent reported activity of octahedral rhodium (III) metal complex.

### 2.1. Inflammatory mediator inhibitors

**PAF and Thrombin.** Inflammation activation of platelets is a common mechanism of mediators of inflammation such as platelet-activating factor (PAF), thrombin, fibrinogen, tissue factor, and factor X. PAF with the systematic name of 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine is a glycerophospholipid mediator having various potent physiological activities [35]. It participates in the physiological processes such as reproduction, memory formation, vascular tone, apoptosis, and angiogenesis. The biological functions of PAF are generally conducted by binding to a G-protein coupled receptor on intracellular membranes or the plasma membrane of cells [36] which is involved in a diversity of complications including hypotension, mediation of inflammation, and anaphylactic shock, and potent stimulation of platelet aggregation. Excess amounts of PAF can cause inflammation which in turn can induce inflammatory conditions or diseases such as allergy, diabetes, asthma, renal diseases, HIV pathogenesis, and cancer [37]. Therefore, regulating the amount of PAF in the biological organisms is important.

Thrombin is an enzyme encoded by the *F2* gene in humans. It converts soluble fibrinogen into insoluble strands of fibrin in the process of blood clotting and catalyzes many other coagulation-related reactions [38].

Philippopoulos and co-workers synthesized a series of octahedral rhodium (III) complexes with the general formula  $mer-[Rh(L^1)_2Cl_2]Cl$  (2) ( $L^1 = 2-(2'-pyridyl)quinoxaline$ ),  $cis-[Rh(L^2)_2Cl_2]Cl$  (3) ( $L^2 = 4$ -carboxy-2-(2'-pyridyl)quinoxaline), and  $cis-[Rh(L^3)_2Cl_2]Cl$  (4) ( $L^3 = 2,2'$ -bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid) and characterized them by various methods (Fig. 3) [39].

The biological activity of synthesized compounds acting as potential inhibitors of PAF and thrombin, was evaluated towards PAF induced activities in WRP's and rabbit PRP aggregation assays [39]. The inhibitory effect of these compounds was estimated using their  $IC_{50}$  values in  $\mu M$  (Fig. 3). The studied complexes exhibited different inhibitory effects against the PAF/PAF-R and Thrombin/PAF-1 in either WRP or PRP. It was found that rhodium (III) complexes increased dramatically the inhibitory activity towards PAF-induced rabbit PRP and thrombin-induced WRP aggregation compared to

Figure 6. Metal complexes 12-16.

ChemBioChem 2018, 11, 1872–1888  
www.chembiochem.org 1876 © 2018 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

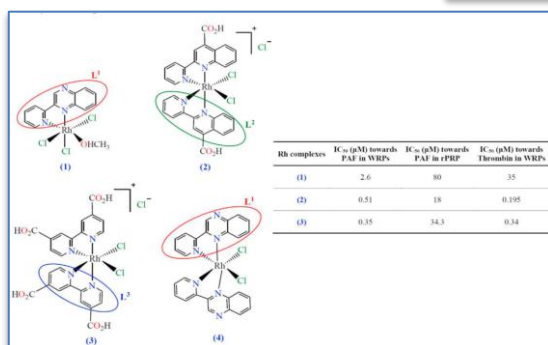
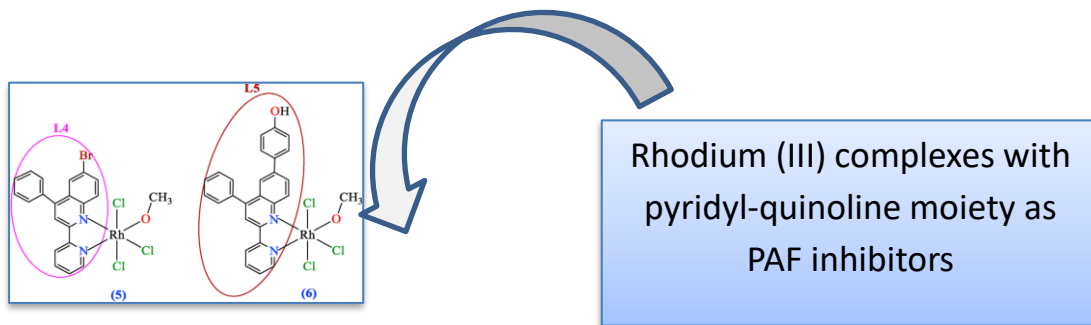
## References

[35] C. Demopoulos, R. Pinckard, D. Hanahan, Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators), *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 9355e9358.  
[36] V.D. Papakonstantinou, N. Lagopati, E.C. Tsilibary, C.A. Demopoulos, A.I. Philippopoulos, A review on platelet activating factor inhibitors: could a new class of potent metal-based anti-inflammatory drugs induce anticancer properties?. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2017, p. 187.  
[39] A.B. Tsoupras, A. Papakyriakou, C.A. Demopoulos, A.I. Philippopoulos, Synthesis, biochemical evaluation and molecular modeling studies of novel rhodium complexes with nanomolar activity against Platelet Activating Factor, *J. Inorg. Biochem.* 120 (2013) 63e73.  
[40] A.I. Philippopoulos, N. Tsantila, C.A. Demopoulos, C.P. Raptopoulou, V. Likodimos, P. Falaras, Synthesis, characterization and crystal structure of the  $cis-[RhL_2Cl_2]Cl$  complex with the bifunctional ligand (L) 2-(2o-pyridyl)quinoxaline. Biological activity towards PAF (Platelet Activating Factor) induced platelet aggregation, *Polyhedron* 28 (2009) 3310e3316.  
[41] A. Margariti, V.D. Papakonstantinou, G.M. Stamatakis, C.A. Demopoulos, G. Schnakenburg, A.K. Andreopoulou, P. Giannopoulos, J.K. Kallitsis, A.I. Philippopoulos, Substituted pyridine-quinoxaline ligands as building blocks for neutral rhodium (III) complexes. Synthesis, structural characterization studies and anti-platelet activity towards the Platelet-Activating Factor (PAF), *Polyhedron* 178 (2020), 114336.  
[42] S. Antonopoulou, T. Nomikos, H.C. Karantonis, E. Fragopoulou, C.A. Demopoulos, PAF, a potent lipid mediator, *Bioactive phospholipids. Role in Inflammation and Atherosclerosis*, 2008, pp. 85e134.

## References

[16] V. D. Papakonstantinou, N. Lagopati, E. C. Tsilibary, C. A. Demopoulos, A. I. Philippopoulos, *Bioinorg. Chem. Appl.* 2017, 6947034.  
[24] A. B. Tsoupras, C. Iatrou, C. Frangia, C. A. Demopoulos, *Infect. Disord. Drug Targets* 2009, 9, 390–399.  
[83] A. B. Tsoupras, A. Papakyriakou, C. A. Demopoulos, A. I. Philippopoulos, *J. Inorg. Biochem.* 2013, 120, 63–73.

2) Σχηματική αναφορά της ερευνητικής εργασίας μας από την δημοσίευση στο περιοδικό , *European Journal of Medicinal Chemistry* 216 (2021) 113308



### Κυρίως κείμενο

Πρόσφατα (15/4/2021 και 2018) στα επιστημονικά περιοδικά *European Journal of Medicinal Chemistry* και *ChemMedChem* δημοσιεύτηκαν δυο άρθρα ανασκόπησης από Ερευνητικά κέντρα της Αυστραλίας και του Ιράν που αναφέρονται στη βιολογική δραστικότητα ενώσεων του τρισθενούς ροδίου και άλλων μεταλλικών ιόντων ως αναστολέων φλεγμονωδών καταστάσεων (*Inflammatory mediator inhibitors*) αλλά και θρομβώσεων που σχετίζονται με την αντιμετώπιση πλήθους ασθενειών μεταξύ άλλων και του καρκίνου. Είναι η πρώτη φορά, όπου αναφέρεται διεθνώς ο όρος “*Inflammatory mediator inhibitors*” στη διεθνή βιβλιογραφία και εστιάζει αποκλειστικά στη δική μας προσέγγιση.

Η προσέγγιση μας, χρησιμοποιεί τον Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων ως το βιολογικό μόριο στόχο, αξιολογώντας την μελέτη της επίδρασης σε αυτόν, πλήθους νέων ενώσεων. Ως εκ τούτου έχει δημιουργηθεί μια «μοριακή βάση δεδομένων» η οποία χρησιμοποιείται για την καλύτερη οργάνωση και προγραμματισμό της όλης μελέτης. Περιλαμβάνει τα δεδομένα ανασταλτικής δράσεως νέων μορίων επί του PAF και άλλων θρομβωτικών παραγόντων όπως η θρομβίνη το ADP και το κολλαγόνο.

Οι δύο πρόσφατες δημοσιεύσεις αναδεικνύουν με τον καλύτερο τρόπο τη συστηματική εργασία η οποία ξεκίνησε τα τελευταία χρόνια από τη συνεργασία του Εργ. Βιοχημείας (Ερευνητική Ομάδα: ομοτ. Καθ. Κ. Α. Δημόπουλου) και του Εργ. Ανόργανης Χημείας (Ερευνητική Ομάδα: Αναπλ. Καθ. Α. Φιλιππόπουλου) του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ. Η έρευνά μας εστιάζεται, κυρίως στο να διερευνήσει την επίδραση ενώσεων μεταλλικών ιόντων με οργανικές ενώσεις, ως προς την αναστολή της δράσης του PAF. Η ανασταλτική ικανότητα των ενώσεων μετράται με την δόκιμη μέθοδο της αναστολής της επαγόμενης από τον PAF συσσώρευσης των αιμοπεταλίων αλλά και της επαγόμενης και από άλλους θρομβωτικούς παράγοντες. Μελετάται επίσης και η επίδραση των ενώσεων στον μεταβολισμό του PAF. Επισημαίνεται ότι εφαρμόζουμε την παγκοσμίως πρωτότυπη τεχνολογία που έχει αναπτύξει η ομάδα μας για τον PAF.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο παράγοντας PAF εμπλέκεται στην ανάπτυξη και μετάσταση του καρκίνου ενώ ταυτόχρονα έχει διαπιστωθεί ότι οι αναστολείς του PAF, αυξάνουν την αντικαρκινική δράση των φαρμάκων, η σύνθεση και κατ' επέκταση η χορήγηση μιας ουσίας με διττή αντί-PAF και αντί-καρκινική δράση θεωρείται ευεργετική για την αντιμετώπιση της νόσου.

Στις δημοσιεύσεις αυτές αρχικά γίνεται μια αναφορά στον Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF), του οποίου τη δομή έχει ανακαλύψει ο καθ. Κ.Α.Δημόπουλος, και τη συσχέτισή του με τη φλεγμονή και θρόμβωση. Πρόκειται για ένα φωσφολιποειδές που αποτελεί τον ισχυρότερο λιποειδικό μεσολαβητή της φλεγμονής και θρόμβωσης και ο οποίος εμπλέκεται σε πολλές φλεγμονώδους αιτιολογίας παθολογικές καταστάσεις. Ο PAF εκφράζει τη βιολογική του δράση κυρίως μέσω σύνδεσης με τον ειδικό του υποδοχέα τον PAFr (ανήκει στην κατηγορία των G-πρωτεϊνών) που υπάρχει στις μεμβράνες του κυτταροπλάσματος ή στην περικυτταρική μεμβράνη.

Πιο συγκεκριμένα, στις εργασίες στα περιοδικά *European Journal of Medicinal Chemistry* και *ChemMEDChem*, γίνεται εκτενής αναφορά στις περισσότερες από τις δημοσιευμένες εργασίες μας σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά (βλ. 1 σχετικό).

Η έρευνα αυτή έχει πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια πρώην μελών του Εργαστηρίου Ανόργανης Χημείας και του Εργαστηρίου Βιοχημείας, τους οποίους οφείλω να ευχαριστήσω θερμά για την συνεισφορά τους.

Ερευνητική Ομάδα Καθ. Κ.Α.Δημόπουλου    Ερευν. Ομάδα Αναπλ. Καθ.Α.Ι.Φιλιππόπουλου

Δρ. Νεκταρία Τσαντίλα  
Δρ. Βάσια Παπακωνσταντίνου  
Δρ. Αλέξανδρος Τσούπρας  
Δρ. Ιωάννης Ζαμπετάκης  
Δρ. Γεώργιος Σταματάκης

Δρ. Ευγενία Κολοβού  
Δρ. Αλέξανδρος Καλαμπαλίδης  
Δρ. Αντιγόνη Μαργαρίτη  
MSc. Ειρήνη Κοκκάλα  
MSc. Αλεξάνδρα Σιαμπαλή  
MSc. Μαγδαληνή Προκόπη