



**CONCEPEREA ȘI SINTEZA UNOR COMPUȘI NOI AI VANADIULUI PENTRU
TERAPIA DIABETULUI; EVALUAREA PRECLINICĂ ÎNTR-UN MODEL
EXPERIMENTAL DE DIABET [DIAVAN]**

ETAPA 2 (01.01.2021 – 31.12.2021)

**Evaluarea *in vitro* a proprietăților insulino-mimetice și de reversare a rezistenței la insulină
a compușilor vanadiului nou sintetizați**

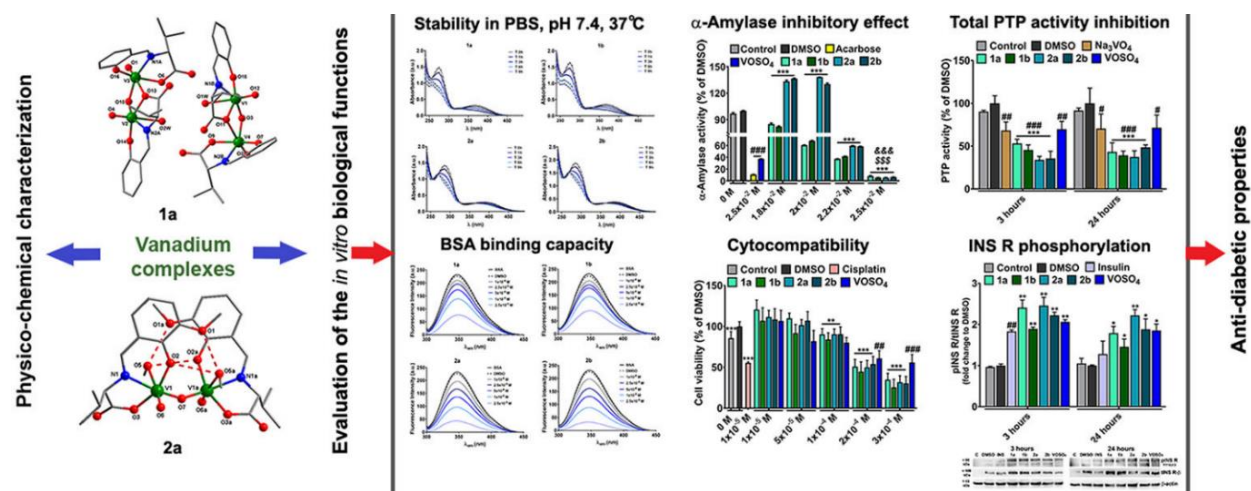
Etapa 2 a proiectului DIAVAN își propune să evidențieze proprietățile insulino-mimetice ale compușilor vanadiului nou sintetizați și să evalueze *in vitro* efectul tratamentului cu insulino-mimeticul cel mai potent asupra rezistenței la insulină (IR). IR a fost indusă în hepatocitele din linia de carcinom hepatic uman (HepG2) prin expunerea lor la niveluri crescute de insulină/glucoză și a fost estimată prin urmărirea moleculelor cheie implicate în calea de semnalizare a insulinei, în glicoliză și metabolismul lipidic.

Indicatorii de realizare a obiectivului corespunzător etapei 2 au fost îndepliniți în totalitate.

Rezultatele etapei 2 a proiectului DIAVAN sunt:

1. combinațiile complexe di/tetranucleare ale oxidovanadiului(V) sintetizate în proiectul DIAVAN, dintre care trei nou dezvoltate, au o capacitate crescută de legare la albumina serică bovină;
2. combinațiile complexe dinucleare ale oxidovanadiului(V) sunt citocompatibile la concentrații de aproximativ 100 μM ;
3. la concentrațiile non-citotoxice, combinațiile complexe dinucleare prezintă efecte insulino-mimetice, evidențiate prin reducerea activității totale a protein tirozin fosfatazelor (PTP) și creșterea fosforilării receptorului pentru insulină (INS R), protein kinazei B (AKT) și protein kinazei reglate de semnalele extracelulare (ERK) în celulele HepG2;
4. modelul de IR *in vitro* a fost dezvoltat cu succes prin expunerea celulelor HepG2 la niveluri crescute de insulină;
5. compusul insulino-mimetic cel mai potent, ($\{VO(R\text{-van-val})(\text{CH}_3\text{OH})\}_2(\mu_2\text{-O})$), a favorizat creșterea răspunsului celulelor IR la hormonul insulină față de medicamentul anti-diabetic metformină, evidențiat prin: creșterea preluării glucozei, amplificarea sintezei glicogenului și reducerea nivelurilor de lipide (trigliceride și colesterol) acumulate în celule;

6. mecanismul prin care $[\{VO(R\text{-van-val})(CH_3OH)\}_2(\mu_2-O)]$ reversează IR în celulele HepG2 implică: inhibarea expresiei PTP-1B, fosforilarea/activarea INS R și a mesagerilor secundari precum AKT, ERK, fosfoinozitol 3 kinaza (PI3K), diminuarea nivelurilor proteinelor implicate în homeostazia glucozei (glucoso-6-fosfataza, G-6-Pase), metabolismul glicogenului (kinaza sintezei glicogenului, GSK3) și sinteza lipidelor (sintaza acizilor grași, FAS; 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductaza, HMGCR) și creșterea nivelurilor proteinei transportoare a glucozei (GLUT4).



Proprietățile anti-diabetice ale complexelor de oxidovanadiu(V) cu baze Schiff derivate de la aminoacidul valină (val) și derivați de benzaldehidă, precum salicilaldehidă (sal) și o-vanilină (van). 1a = $[\{VO(R\text{-salval})(H_2O)\}_2(\mu_2-O)\{VO(R\text{-salval})\}]$, 1b = $[\{VO(S\text{-salval})(H_2O)\}_2(\mu_2-O)\{VO(S\text{-salval})\}]$, 2a = $[\{VO(R\text{-vanval})(CH_3OH)\}_2(\mu_2-O)]$, 2b = $[\{VO(S\text{-vanval})(CH_3OH)\}_2(\mu_2-O)]$, salval = N-salicilidenvalină, vanval = 3-metoxi-N-salicilidenvalină.

Diseminare:

Publicații în reviste ISI

1. Turtoi M, Anghelache M, Patrascu AA, et al. Synthesis, Characterization, and In Vitro Insulin-Mimetic Activity Evaluation of Valine Schiff Base Coordination Compounds of Oxidovanadium(V). *Biomedicines*. 2021; 9(5):562. doi:10.3390/biomedicines9050562. **IF 6,081**.
2. Turtoi M, Anghelache M, Bucatariu SM, Deleanu M, Voicu G, Safciuc F, Manduteanu I, Fundueanu G, Simionescu M, Calin M. A novel platform for drug testing: Biomimetic three-dimensional hyaluronic acid-based scaffold seeded with human hepatocarcinoma cells. *Int J Biol Macromol*. 2021; 185:604-619. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.174. **IF 6,953**.

Participări la conferințe internaționale/ naționale - Postere

1. Turtoi M, Anghelache M, Patrascu A-A, Maxim C, Popescu D-L, Manduteanu I, Calin M. Designing of new biocompatible coordinating compounds of oxidovanadium(V) as insulin mimetics. A 18-a Conferință Internațională de Nanoștiințe și Nanotehnologii (NN21), 6-9 iulie 2021, Salonic, Grecia.
2. Turtoi M, Anghelache M, Popescu D-L, Manduteanu I, Calin M. Design of new oxidovanadium(V) compounds as insulin-mimetics. Al 42-lea Simpozion Aniversar al Institutului de Biologie și Patologie Celulară „Nicolae Simionescu” și a 37-a Sesiune Științifică Anuală a Societății Române de Biologie Celulară, 4-6 noiembrie 2021, sesiune online.