

Badanie *in vitro* stabilności metabolicznej koniugatów DOTA z inhibitorami kompleksu VEGF₁₆₅/NRP-1 w ludzkiej surowicy krwi

Kinga Chaniewicz

Kierownik: **dr Dagmara Tymecka**

Jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny są nowotwory. Obecnie dostępne metody lecznicze w wielu przypadkach pozwalają na przedłużenie życia pacjenta chorego na raka, a czasami nawet całkowite jego wyleczenie. Jednakże, w szeregu przypadków ich skuteczność jest niewystracająca i wiąże się z wieloma skutkami ubocznymi, dlatego też naukowcy ciągle poszukują nowych strategii leczenia raka. Jedną z najnowszych terapii przeciwnowotworowych jest celowana terapia radiofarmaceutykami RPT (ang. Radiopharmaceutical Therapy), obecnie intensywnie badana/rozwijana. Radiofarmaceutykami nazywamy związki koordynacyjne, które zawierają w swojej strukturze tzw. wektor, rozpoznający wybrany cel molekularny (zlokalizowany np. na komórkach nowotworowych), połączony z ligandem zdolnym do chelatowania radioizotopu. Dzięki wykorzystaniu różnych nuklidów, radiofarmaceutyki umożliwiają zarówno dokładne zlokalizowanie zmian nowotworowych, jak i ich niszczenie za pomocą wybiórczej emisji promieniowania zastosowanego izotopu [2].

W Pracowni Peptydów, od kilku lat, prowadzone są badania SAR nad koniugatami, zdolnymi do kompleksowania promieniotwórczych izotopów (np. ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu), opracowanymi na bazie peptydomimetyków będących inhibitorami kompleksu VEGF₁₆₅/NRP-1 [3, 4]. Rolę chelatora radionuklidowego pełni DOTA natomiast jako linker wykorzystywana jest pojedyncza lub podwojona cząsteczka kwasu 6-aminoheksanowego (Ahx). Etapem szczególnie istotnym w przypadku potencjalnych radiofarmaceutyków, jest ocena stabilności metabolicznej tychże związków.

Celem mojej pracy była (I) synteza (wg. SPPS) dwóch koniugatów oraz (II) zbadanie stabilności metabolicznej sześciu peptydomimetyków/koniugatów w ludzkiej surowicy krwi przy wykorzystaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) samej lub sprzężonej ze spektrometrią mas (LC/MS). Badane związki zostały podzielone na trzy grupy: pierwsza zawierała peptydomimetyki - inhibitory kompleksu VEGF₁₆₅/NRP-1, drugą stanowiły koniugaty o wzorze ogólnym DOTA-(Ahx)_n-Lys(Har)-Dab-Pro-Xaa⁴, natomiast grupa trzecia to koniugaty o wzorze ogólnym DOTA-(Ahx)_n-Lys(Har)-Dab-Xaa³-Xaa⁴. W ramach badań stabilności przeprowadziłam optymalizację warunków prowadzonych analiz takich jak: dobór składu eluentu oraz gradientu, stężenia analitów czy wzorca wewnętrznego. Następnie opracowałam procedurę badania stabilności metabolicznej: poczynając od wyboru optymalnego układu do dezaktywacji surowicy, poprzez metodykę przygotowania próbek do analiz HPLC kończąc na wykonaniu pomiarów metodą HPLC. Natomiast przeprowadzenie pomiarów LC-MS pozwoli na identyfikację powstałych metabolitów.

Literatura:

- [1] Sgouros, G., Bodei, L., McDevitt, M.R., Nedrow J.R., Nat. Rev. Drug Discov. **2020**, 19, 589–608.
- [2] Tymecka, D.; Puszko, A.K.; Lipiński, P.F.J.; Fedorczyk, B.; Wilenska, B.; Sura, K.; Perret, G.Y.; Misicka, A, Eur. J. Med. Chem, **2018**, 158, 453.

[3] Masłowska, K.; Witkowska, E.; Tymecka, D.; Halik, P.K.; Misicka, A.; Gniazdowska, E.,
2022 *Pharmaceutics* 14, 100