

Synteza analogów antyangiogennego peptydu z kanawaniną w pozycji C-końcowej argininy

Magdalena Kapuścińska

Kierownik: **prof. dr hab. Aleksandra Misicka-Kęsik**

Opiekun: **dr Dagmara Tymecka**

Patologiczna angiogeneza nowotworowa to proces wytwarzania nowych naczyń krwionośnych w obrębie powstającego guza nowotworowego. Większość guzów nie może osiągnąć wielkości powyżej 2–3 mm bez wytworzenia sieci nowych naczyń włosowatych, które umożliwiają dostarczenie do guza tlenu i składników odżywczych. Najważniejszym czynnikiem proangiogennym jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF₁₆₅. Wiele badań wskazuje, że neuropilina (NRP-1) występująca na powierzchni błon komórkowych różnych typów nowotworów może być niezależnym receptorem dla VEGF₁₆₅. Utworzony kompleks VEGF₁₆₅/NRP-1 powoduje zwiększoną angiogenezę w obrębie guza i w rezultacie zwiększa jego agresywność. Dlatego poszukuje się substancji blokujących powstanie tego kompleksu ponieważ mogą być one potencjalnymi lekami przeciwnowotworowymi.

Do tej pory zsyntezowano m.in. szereg peptydów antyangiogennych zdolnych do blokowania wiązania VEGF₁₆₅ do NRP-1, przykładem może być heptapeptyd A7R, jak i jego krótsze analogi, dla których aktywności kluczowe znaczenie ma C-końcowa arginina. Dopasowuje się ona do płytkiej szczeliny NRP-1, gdzie formuje mostek solny z kwasem asparaginowym (Asp320), a także wiązania wodorowe z seryną (Ser346) oraz treoniną (Thr349), przez co jest kluczowa dla aktywności biologicznej peptydu. Dalszy rozwój peptydów antyangiogennych obejmuje optymalizację struktury w celu otrzymania związków o jak najwyższej aktywności biologicznej, ale także charakteryzujących się wydłużonym czasem półtrwania w organizmie, z uwagi na narażenie tej grupy związków (peptydy) na degradację enzymatyczną, zwłaszcza szybkie odszczepienie terminalnej reszty argininy [1,2].

Celem pracy była synteza dwóch analogów peptydu H-Lys(Har)-Dab/Dap-Oic-Arg-OH gdzie znajdująca się na C-końcu arginina została zastąpiona niebiałkowym aminokwasem – kanawaniną, która jest mimetykiem argininy. Syntezy zostały wykonane za pomocą metody syntezy peptydów na podłożu stałym (SPPS) na żywicy 2-chlorotrytylowej w strategii Fmoc/Boc. Odczepienie peptydów od podłoża stałego zostało wykonane mieszaniną kwas trifluorooctowy/fenol/woda/triizopropyllosilan (88:5:5:2 v/v). Surowe peptydy zostały oczyszczone za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej w odwróconym układzie faz (RP-HPLC) z 0,1 % TFA w H₂O oraz 0,1 % TFA w acetonitrylu jako fazami ruchomymi. Otrzymane analogi zostaną poddane badaniom stabilności w surowicy krwi ludzkiej.

Literatura:

- [1] Tymecka D., Puszko A. K., Lipiński P. J., Fedorczyk B., Wilenska B., Sura K., Perret G. Y., Misicka A, Eur J Med Chem. 2018,158, 453–462.
- [2] Tymecka D., Redkiewicz P., Lipiński P. F. J., Misicka A., 36th European Peptide Symposium, European Peptide Society, 2022, 109-112.