

Wpływ linkera na stabilność proteolityczną i aktywność inhibicyjną molekuł o strukturze: DOTA-linker-Lys(Har)-Dab-Pro/Oic-Har

Kacper Jakubowski

Kierownik: **dr Dagmara Tymecka**

Jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny pozostają choroby nowotworowe. Choć aktualnie stosowane metody terapeutyczne w wielu przypadkach umożliwiają wyleczenie lub polepszenie stanu pacjenta, ich skuteczność bywa nadal niewystarczająca. Ponadto, stosowane terapie często wiążą się z licznymi działaniami niepożądanymi. Z tego względu naukowcy nieustannie poszukują nowych strategii leczenia nowotworów [1]. Jedną z najnowszych, intensywnie rozwijanych terapii, jest celowana terapia radiofarmaceutykami RPT (ang. Radiopharmaceutical Therapy). Radiofarmaceutyki to związki koordynacyjne zawierające w swojej strukturze przede wszystkim wektor rozpoznający określony cel molekularny (np. obecny na powierzchni komórek nowotworowych) połączony z ligandem zdolnym do chelatowania radioizotopu. Dzięki zastosowaniu odpowiednich nuklidów możliwa jest precyzyjna lokalizacja zmian nowotworowych, jak i ich selektywne niszczenie poprzez emisję promieniowania [2]. Istotnym elementem strukturalnym radiofarmaceutyków, obok chelatora i wektora, jest linker łączący oba te komponenty, ponieważ jego charakter może znacząco wpływać na właściwości biologiczne i farmakokinetyczne całej molekuly [3].

Jednym z receptorów wykazujących nadekspresję na powierzchni wielu komórek nowotworowych jest neuropilina-1 (NRP-1). Połączenie czynnika VEGF₁₆₅ z białkiem NRP-1 stymuluje proces angiogenezy. Proces ten jest wykorzystywany przez komórki nowotworowe, którym nowo wytworzone naczynia umożliwiają dostęp do krwi, a tym samym zapewniają tlen oraz składniki odżywcze. Dlatego inhibitory kompleksu VEGF₁₆₅/NRP-1 mogą stanowić wektory kierujące radiofarmaceutyki do NRP-1.

W naszej grupie badawczej, od kilku lat, prowadzone są badania zależności aktywności biologicznej od struktury chemicznej (tzw. badania SAR) nad koniugatami o strukturze DOTA-linker-Lys(Har)-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴, zdolnymi do kompleksowania promieniotwórczych izotopów (np. ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu), opracowanymi na bazie peptydomimetyków będących inhibitorami kompleksu VEGF₁₆₅/NRP-1 [4].

Moja praca dyplomowa jest kontynuacją jednego z wątków tych badań, a dotyczy określenia wpływu rodzaju oraz długości linkera na stabilność proteolityczną całej molekuly, a także aktywności inhibicyjnej części wektorowej. Celem mojej pracy jest otrzymanie związków, które w pozycji 3. posiadają aminokwas Oic lub Pro, a rolę linkera pełni jedna lub dwie cząsteczki D-Ala lub kwasu 8-amino-3,6-dioksaoktanowego, a następnie badanie ich stabilności metabolicznej oraz aktywności biologicznej.

Literatura:

- [1] Sgouros G., Bodei L., McDevitt M.R., Nedrow J.R., Nat. Rev. Drug Discov. 2020, 19, 589.
- [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] Stoddard A., Furey K., Dehlavi G., Mane M.M., Sebastiano J., Zeglis B.M., Bioconjug. Chem., 2026, 37, 4, 630-657
- [4]. Maśłowska K., Redkiewicz P., Halik P.K., Witkowska E., Tymecka D., Walczak R., Choiński J., Misicka A., Gniazdowska E., Biomedicines, 2023, 11(2), 564