

POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU (W JĘZYKU POLSKIM)

W ramach projektu wykonane zostaną badania podstawowe pozwalające na opracowanie nowych materiałów medycznych (radiofarmaceutyków). Będą to potencjalne nowe diagnostyczne i/lub terapeutyczne preparaty medyczne do walki z chorobami nowotworowymi. Szybki postęp w naukach służących medycynie (biologia, biochemia, chemia, biofizyka) pozwala na coraz wcześniejsze rozpoznanie i jednocześnie wcześniejsze rozpoczęcie terapii wielu rodzajów nowotworów, zaś rozwój radiochemii stosowanej pozwala na odpowiedni dobór diagnostycznego lub terapeutycznego radionuklidu. Stwierdzenie występowania nadekspresji receptora NK1 na nowotworach glejowych (wielopostaciowym glejaku), rakach tarczycy, raku płuc, raku trzustki czy piersi spowodowało zainteresowanie zastosowaniem Substancji P (endogennej peptyd o charakterze agonisty, posiadający duże powinowactwo do receptora NK1) jako wektora doprowadzającego diagnostyczny lub terapeutyczny radionuklid do komórek nowotworowych.

Celem praktycznym przedkładanego projektu jest opracowanie nowych potencjalnych receptorowych radiofarmaceutyków, opartych na antagonistach receptora NK1, do diagnostyki i terapii wielopostaciowego glejaka. Celem badań podstawowych planowanych do wykonania w pierwszym etapie projektu jest zaprojektowanie i zsyntezowanie nowych mieszanych peptydowych/niepeptydowych antagonistów receptora NK1 (biomolekuł, wektorów). Następnie zostaną zaprojektowane i zoptymalizowane warunki połączenia wytypowanych biomolekuł z wybranymi ligandami makrocyklicznymi, tworzącymi trwałe kompleksy z wybranymi radionuklidami. Syntezy te muszą być tak zaprojektowane, aby przyłączenie liganda do biomolekuły nie powodowało zmniejszenia się powinowactwa biomolekuły do receptora. Jako biomolekuły zostaną tu zastosowane różne związki o charakterze antagonisty względem receptora NK1. Będą to: wybrane nowo zsyntezowane biomolekuły, związki peptydowe – Spantide I(1-11) (pochodna Substancji P(1-11)) i jego krótszy analog Spantide I(5-11) (pochodna Substancji P(5-11)), oraz związek niepeptydowy – lek aprepitant. Jako ligandy makrocykliczne stosowane będą: DOTA, DOTAGA i NODAGA. Następnie otrzymane biokoniugaty 'ligand-antagonista NK1R' wyznakowane zostaną wybranymi radionuklidami (np. diagnostycznym Ga-68, terapeutycznym Lu-177), a dla otrzymanych radiobiokoniugatów wykonane zostaną badania właściwości fizykochemicznych (trwałość, lipofilowość) i biologicznych (parametry IC_{50} , B_{max} , K_D , K_i , biodystrybucja) istotne z punktu widzenia możliwości zastosowania tych radiobiokoniugatów jako nowe materiały w medycynie nuklearnej. Badania biologiczne *in vitro* wykonane zostaną przy użyciu wybranej linii komórkowej, wykazującej nadekspresję receptora NK1, np. T98G, U373. Wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach podstawowych wniosą nowe informacje do chemii radiofarmaceutycznej, a preparat o najlepszych parametrach (spełniający wymagania stawiane radiofarmaceutynom) zostanie przekazany lekarzom onkologom do dalszych prac umożliwiających bezpośrednie zastosowanie (formulacja, ustalenie dawkowania etc.)

Celowość planowanej tematyki badawczej wynika bezpośrednio z aktualnych potrzeb medycyny nuklearnej w walce z nowotworami mózgu – wielopostaciowymi glejakami. Nowotwory te charakteryzują się szybkim wzrostem, intensywną migracją i szybkim szerzeniem się w obrębie otaczającej tkanki nerwowej. Taki typ wzrostu glejaków (naciekanie wzdłuż włókien nerwowych, naczyń krwionośnych, opon miękkich i wokół komórek nerwowych) często utrudnia skuteczną chirurgiczną resekcję guza, co z kolei prowadzi do szybkiej wznowy (przeważnie jeszcze przed upływem przed 52 tygodni od zabiegu chirurgicznego). Stosowany obecnie w eksperymentach medycznych preparat (w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie) to terapeutyczny receptorowy radiofarmaceutyk $^{213}\text{Bi-DOTA-[Thi}^8, \text{Met(O}_2\text{)}^{11}\text{]-Substancja P}$, podawany do łoża pooperacyjnej po chirurgicznym usunięciu guza. Wadą tego preparatu jest, między innymi, jego mało efektywna migracja w tkanki łoża pooperacyjnej, co utrudnia dotarcie do pojedynczych komórek nowotworowych i ich zniszczenie.

Można się spodziewać, że nowy radiofarmaceutyk, oparty na niepeptydowym antagoniście receptora NK1 i zawierający terapeutyczny radionuklid (np. emiter promieniowania α) stanie się, w porównaniu do preparatu stosowanego obecnie, bardziej skutecznym receptorowym radiofarmaceutykiem do terapii nowotworów mózgu. Ze względu na mniejszą masę cząsteczkową i większą lipofilowość powinien lepiej migrować w ściany łoża pooperacyjnej i docierać do pojedynczych (oddalonych czasami od zasadniczej masy guza na odległość nawet 2 cm) komórek nowotworowych, w tym także komórek macierzystych. Otrzymanie takiego nowego materiału medycznego będzie kolejnym krokiem milowym w walce z nowotworem mózgu - wielopostaciowym glejakiem.