

Angiogeneza jest podstawowym procesem tworzenia nowych naczyń włosowatych z istniejących naczyń krwionośnych, koniecznym dla szeregu fizjologicznych i patologicznych procesów. Jej kontrola odbywa się dzięki złożonym ścieżkom sygnałowym w komórkach. Istnieje kilka produkowanych przez organizm „przełączników” chemicznych, które regulują ten proces stymulując bądź hamując tworzenie nowych naczyń krwionośnych. W zdrowym organizmie występuje odpowiednia równowaga pomiędzy czynnikami regulatorowymi, a angiogeneza jest konieczna między innymi do naprawy ran oraz tworzenia łożyska podczas ciąży. Rozwój wielu chorób związany jest z nadmiarem lub niedoborem tworzenia naczyń krwionośnych, zatem możliwość modulacji tego procesu stanowi istotne wyzwanie współczesnej medycyny. Jednym z najsilniejszych stymulatorów angiogenezy jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A₁₆₅). Reguluje proliferację i migrację komórek, jak również przepuszczalność naczyniową. Białko to wiąże się z receptorami z rodziny VEGFR oraz neuropilin (NRP), w tym izoformą NRP-1, która może tworzyć zarówno złożony kompleks NRP-1/VEGF-A₁₆₅/VEGFR, jak i działać samodzielnie. Blokowanie szlaku sygnałowego NRP-1 może być jednym ze skutecznych sposobów na walkę z chorobami.

Celem projektu jest synteza, analiza stabilności oraz aktywności biologicznej krótkich peptydomimetyków, opartych na opracowanej w naszym laboratorium sekwencji o wysokim powinowactwie do NRP-1. Przeprowadzone zostaną badania zależności aktywności peptydomimetyków od struktury cząsteczki. Do modyfikacji wykorzystamy nienaturalne aminokwasy oraz jednostki mocznikowe, będące mimetykami wiązania amidowego. Zaprojektowane związki powinny charakteryzować się znacznym wydłużeniem okresu półtrwania w tkankach i surowicy ze względu na nierozpoznawalne przez enzymy fragmenty. W związku z doniesieniami literaturowymi oraz przeprowadzonymi badaniami wstępnymi, które zaowocowały zaprojektowaniem sekwencji o znacznie poprawionej aktywności inhibicyjnej kompleksu VEGF-A₁₆₅/NRP-1, zbadany zostanie również wpływ grupy tiolowej oraz długości łańcucha bocznego zawierającego tiol na powinowactwo do NRP-1. Otrzymane wyniki posłużą nam w kolejnym etapie do zaprojektowania tzw. „super sekwencji”, która będzie peptydomimetykiem zawierającym wszystkie kluczowe dla aktywności i stabilności elementy. Wybrane związki poddamy również testom na selektywność względem innych receptorów sprzężonych z procesem angiogenezy. Najaktywniejsze inhibitory zostaną w przyszłości poddane badaniom *in vitro* oraz *in vivo*.

Wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach podstawowych wniosą nowe informacje na temat oddziaływań ligandów z NRP-1 oraz pozostałymi receptorami biorącymi udział w tworzeniu naczyń krwionośnych. Ponadto, pomimo bardzo dużych postępów w terapiach, jakie miały miejsce w ostatnich dekadach, nadal istnieje głęboka potrzeba nowatorskich farmaceutyków wytaczających nowe ścieżki lub też poprawiające działanie istniejących terapii. Stabilne i aktywne inhibitory peptydomocznikowe mają szansę w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób sprzężonych z angiogenezą.