

## Radioizotopowo znakowane peptydomimetyczne inhibitory kompleksu VEGF/NRP-1 do obrazowania patologicznej angiogenezy związanej z wczesnymi stadiami formowania się nowotworów złośliwych

Nowotwory są jednym z najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Według WHO w roku 2015 nawet 8.8 milionów ludzi na świecie zmarło z przyczyn związanych z chorobami nowotworowymi. Metody lecznicze, którymi dysponujemy, w wielu wypadkach umożliwiają przedłużenie życia pacjenta chorego na raka (a czasami nawet całkowite wyleczenie). Niestety, w wielu innych przypadkach ich skuteczność jest niewystarczająca, a stosowanie wiąże się z efektami niepożądanymi, które obniżają jakość życia pacjentów (np. wypadanie włosów, wymioty itp.) lub nawet zagrażają ich życiu (np. upośledzenie pracy szpiku kostnego, obniżenie odporności). Dlatego też naukowcy ciągle poszukują nowych strategii leczenia raka.

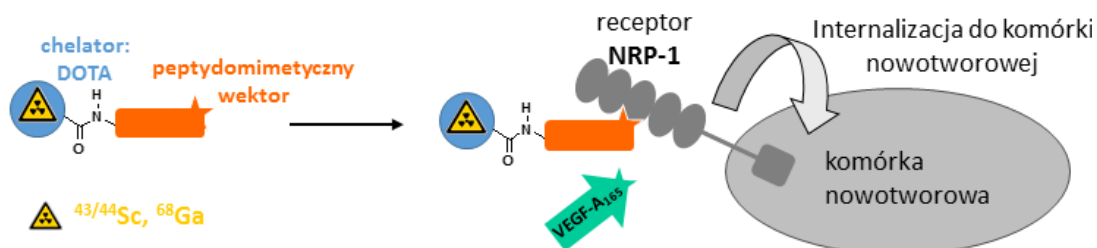
Wśród obiecujących pomysłów, które są w ostatnich latach intensywnie badane, wyróżnia się *celowana terapia radioizotopowa* (ang. Targeted RadioNuclide Therapy, TRNT). Ideą TRNT jest próba selektywnego dostarczenia promieniotwórczego ładunku (radioizotopu) do tkanek nowotworowych, dzięki czemu szkodliwe działanie promieniowania jonizującego zabija komórki rakowe, a komórki zdrowe pozostają nietknięte. Aby osiągnąć ten cel należy zaprojektować i otrzymać odpowiednie związki chemiczne. Przykładowo do cząsteczki wykazującej bardzo silne powinowactwo do pewnych *celów molekularnych* (białek), znajdujących się na powierzchni komórek tzw. *wektora*, przyłącza się ligand zdolny do chelatowania (czyli przyłączenia) radioizotopu. Dany *cel molekularny* wybiera się tak, żeby na powierzchni komórek rakowych było go dużo więcej (*nadekspresja*) niż na powierzchni komórek zdrowych. Dzięki temu, *wektor* rozpoznający wybrany *cel molekularny* dostarcza radioizotop głównie do komórek nowotworowych.

Niektóre radionuklidy mogą być użyte do leczenia nowotworów, a inne do ich obrazowania. Możliwe to jest także w podejściu celowanym, gdzie diagnostyczny radioizotop podłącza się do *wektora*. Podobnie jak w TRNT, wektor wybiórczo dostarcza izotop do chorych tkanek, co umożliwi wizualizację nowotworu za pomocą stosownego detektora, a następnie podjęcie odpowiednich decyzji leczniczych, bądź monitorowanie postępów choroby/leczenia. W idealnej sytuacji jeden i ten sam *wektor* może przenosić raz radionuklid diagnostyczny, a raz terapeutyczny. Taka **tera-nostyczna** (od **terapia** i **diagnoza**) para umożliwia bardzo precyzyjne dopasowanie leczenia do pacjenta i konkretnej postaci (fenotypu) raka.

Dla *celowanej terapii* (i diagnozy) nowotworów kluczowym problemem jest jak najszerszy zasób dostępnych *celów molekularnych* oraz *wektorów*. W naszym projekcie chcemy pokazać, że do tego zasobu można dołączyć neuropilinę-1 (NRP-1, *cel*) oraz jej peptydomimetyczne inhibitory (*wektory*). Wielu badaczy pokazało, że NRP-1 występuje w dużych stężeniach na powierzchni niektórych nowotworów, w tym w ich najbardziej złośliwych postaciach. Przypuszczamy, że celowanie w to białko może pozwolić na precyzyjne dostarczenie promieniotwórczego ładunku w celach diagnostycznych i terapeutycznych.

Aby udowodnić poprawność naszego przypuszczenia, chcemy:

- 1) zaprojektować i zsyntetyzować nowe cząsteczki celujące w NRP-1 (nowe *wektory*),
- 2) zbadać, które z nich będą najsilniej wiązały *cel molekularny* (w badaniach *in vitro*),
- 3) dla najlepszych *wektorów*: oznakować je diagnostycznymi izotopami  $^{43/44}\text{Sc}$  oraz  $^{68}\text{Ga}$
- 4) podać otrzymane związki (kompleksy *wektor-izotop*) myszom, którym przeszczepiono komórki ludzkich nowotworów,
- 5) sprawdzić, czy nasze kompleksy zostały dostarczone do tkanki nowotworowej – w tym celu spróbujemy zobrazować nowotwór za pomocą techniki pozytonowej tomografii komputerowej (PET-CT).



Jeśli nasze założenie jest poprawne, rozszerzymy potencjalny zbiór *celów molekularnych* o neuropilinę-1. Co więcej, dostarczymy nowe *wektory* celujące w to białko. Bezpośrednim wynikiem projektu będą też nowe narzędzia diagnostyczne dla lekarzy onkologów. W przypadku sukcesu projektu, następnym krokiem będzie próba terapeutycznego wykorzystania nowych wektorów.