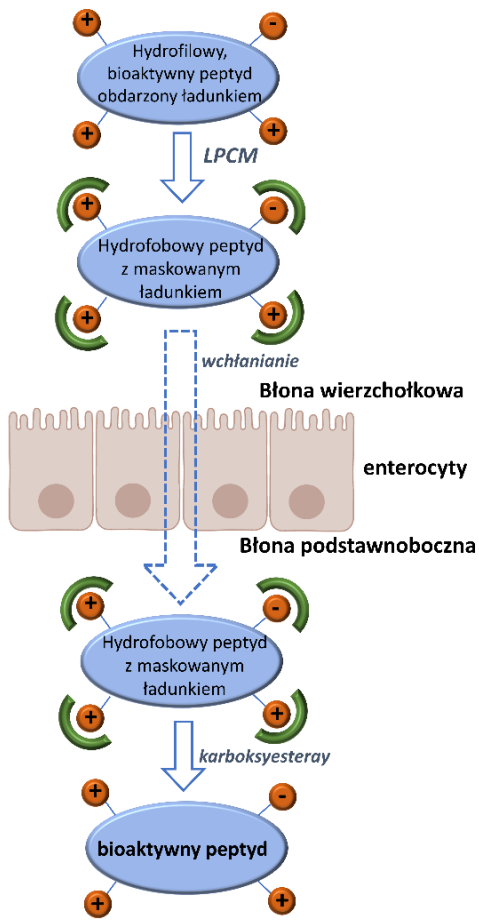


Peptydy są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie i pełnią kluczowe funkcje w różnych procesach fizjologicznych. Wśród nich znajdują się m.in. hormony oraz neuroprzekaźniki. Udział peptydów w procesach biologicznych, wysoka selektywność ich działania oraz fakt, że ulegają degradacji do nietoksycznych aminokwasów, budzi zainteresowanie w kontekście ich użycia jako leki. Niektóre peptydy znalazły już zastosowanie terapeutyczne, są to np. oksytocyna, insulina czy somatostatyna. Istnieją niestety ważne przeszkody ograniczające wykorzystanie peptydów jako leków. Głównym problemem jest hydrofilowość wielu peptydów, utrudniająca penetrację błon komórkowych, co prowadzi do ich słabej przenikalności w jelitach, a tym samym niskiej ustnej biodostępności. Ustna biodostępność jest określana jako ilość leku, która jest wykrywana w krwiobiegu w niezmienionej formie po podaniu doustnym. Mimo tych ograniczeń, prace nad lekami peptydowymi stanowią obecnie jeden z najprężniej rozwijających się kierunków badań prowadzonych przez przemysł farmaceutyczny.



Rysunek 1. Schemat metody LPCM.

Projekt zakłada sprawdzenie użyteczności metody LPCM dla różnych peptydów o dobrze poznanej i zdefiniowanej aktywności biologicznej, takich jak oksytocyna czy oktreotyd. Planujemy syntezę peptydów i ich proleków, które będą się różnić rodzajem i ilością grup maskujących ładunek. Ważne jest, aby określić równowagę między lipofilowością, a rozpuszczalnością proleków. W kolejnym etapie zostanie przebadana przenikalność peptydów i proleków (wykorzystany zostanie model komórkowy *Caco-2*), a następnie sprawdzona zostanie ich stabilność w surowicy. Struktury pierwszorzędowe peptydów o wysokiej podatności na hydrolizę enzymatyczną poddane zostaną modyfikacjom mającym na celu zwiększenie ich odporności. Przewidziane syntezы chemiczne będą prowadzone przez polską grupę z Uniwersytetu Gdańskiego, natomiast badania przenikalności oraz stabilności będą należały do obowiązków współpracującej z nami grupy z Izraela (przy udziale członków polskiego zespołu).

Wyniki badań wstępnych wskazują, że metoda LPCM może być stosowana dla aktywnych biologicznie peptydów i daje mocne podstawy do dalszych badań tej strategii. Należy jednak pamiętać, że jest to nowe podejście i mimo, że wydaje się bardzo obiecujące, to wymaga wielu dalszych badań. Wierzimy jednak, że przedstawiona metoda ma potencjał aby być stosowaną do różnych peptydów, a wyniki naszych badań przyczynią się do znacznego postępu w ciekawej, ale bardzo wymagającej dziedzinie leków peptydowych.

W naszym projekcie chcemy przedstawić nowe rozwiązanie mające na celu poprawę przenikalności hydrofilowych, biologicznie czynnych peptydów, co spowoduje zwiększenie ich ustnej biodostępności. Strategia ta, określana jako tworzenie proleków poprzez lipofilowe maskowanie ich ładunku (*ang. Lipophilic Prodrug Charge Masking, LPCM*), zakłada przejściowe zasłanianie ładunku peptydu poprzez przyłączenie do niego, za pomocą wiązań estrowych, odpowiednio dobranych grup hydrofobowych. Taka modyfikacja, zwiększająca lipofilowość peptydu, ma za zadanie poprawę przenikalności przez warstwę enterocytów obecnych w układzie pokarmowym. Gdy tak zmodyfikowany peptyd dostanie się do krwiobiegu, grupy maskujące ładunek zostaną odcięte przez obecne w organizmie enzymy hydrolizujące wiązania estrowe, esterazy (Rysunek 1). W ten sposób, uwolniony zostanie niezmodyfikowany peptyd, z zachowaną aktywnością biologiczną. Założenia tej strategii zostały potwierdzone w naszych wstępnych, opublikowanych badaniach, które dowiodły że maskowanie ładunku poprawia przenikalność peptydów nawet 70-krotnie. Użyteczność tej metody została potwierdzona również dla oksytocyny (dane nieopublikowane). Pomimo, że nasze wyniki są bardzo obiecujące, LPCM to nowa metoda i wymaga dalszej ewaluacji i optymalizacji. Wierzimy, że w przyszłości LPCM może stać się uniwersalną metodą pozwalającą na zwiększenie biodostępności różnych biologicznie czynnych peptydów.