

Choroby układu krążenia wraz z nowotworami obwołało plagą XXI wieku. Co więcej, według Światowej Organizacji Zdrowia, choroby te stanowią najczęstszą przyczynę śmierci na całym świecie, powodując dziesiątki milionów zgonów rocznie. Otyłość, zła dieta, brak aktywności fizycznej, a także czynniki genetyczne mogą predysponować do wystąpienia powyższych schorzeń. Sytuacja w Polsce jest równie dramatyczna, a wagę problemu uwidoczniała aktualnie trwająca pandemia COVID-19. Występowanie każdej z powyższych chorób u pacjenta skorelowano ze zwiększonym ryzykiem ostrego przebiegu zakażenia koronawirusem. Jednym z podstawowych komponentów terapii obu powyższych jednostek chorobowych stanowią leki przeciwzakrzepowe, które choć coraz doskonalsze, nadal obarczone są występowaniem szeregu efektów ubocznych takich jak np. krwawienie, trombocytopenia, a także zmiany skórne. W związku z tym istnieje ciągła potrzeba tworzenia coraz to doskonalszych antykoagulantów o bardziej korzystnym profilu działania.

Jednym z intensywnie badanych celów terapii przeciwzakrzepowej jest trombina, ze względu na szeroki wachlarz procesów w jakie jest zaangażowana w ludzkim organizmie. Przede wszystkim odpowiada za przebieg najważniejszej reakcji kaskady krzepnięcia krwi – przekształcanie fibrynogenu w fibrynę. Ponadto bierze udział w angiogenezie oraz stymulacji proliferacji i migracji rozmaitych typów komórek m.in. komórek nabłonkowych oraz fibroblastów. Przedstawicielem kwasów nukleinowych, który odznacza się zdolnością efektywnej inhibicji aktywności trombiny jest aptamer wiążący trombinę (z *ang.* thrombin binding aptamer, TBA). TBA przyjmuje strukturę wewnątrzcząsteczkowego G-kwadrupeksu, a jego właściwości antykoagulacyjne są skutkiem wiązania się z dużym powinowactwem z białkiem docelowym w jego miejscu zewnętrznym I.

Celem niniejszego projektu jest próba poprawy właściwości fizykochemicznych i biologicznych cząsteczki TBA poprzez wprowadzenie do jej szkieletu modyfikowanych reszt nukleotydowych posiadających grupy funkcyjne charakterystyczne dla aminokwasów. Co istotne, w toku realizacji proponowanych badań zostanie stworzona pula całkowicie nowych pochodnych nukleotydów, będących specyficznymi funkcjonalizowanymi kwasami nukleinowymi o zwiększonej labilności pierścienia rybozy (z *ang.* Slow Off-Rate Unlocked Nucleic Acids, SUNAs), zbudowanych z reszty cukrowej o zwiększonej labilności pierścienia rybozy (z *ang.* unlocked nucleic acids, UNA) oraz zasady pirymidynowej zawierającej dodatkowe aminokwasowe grupy funkcyjne. Wprowadzenie powyższych modyfikacji do aptamerów umożliwi w jeszcze większym stopniu naśladowanie składu chemicznego oraz metodyki działania przeciwciał, zapewniając poprawę oddziaływania tych cząsteczek z docelowymi białkami, przy jednoczesnym zachowaniu niebywałych zalet kwasów nukleinowych tj. łatwości syntezy i modyfikacji. Oczekujemy, że proponowany projekt stanie się punktem wyjścia nie tylko do poszerzenia wiedzy z zakresu wpływu modyfikacji na właściwości fizykochemiczne i biologiczne kwasów nukleinowych, ale również do opracowania nowych związków odznaczających się większą skutecznością działania przeciwzakrzepowego i przeciwnowotworowego. Powyższe badania wpisują się idealnie we współczesny trend projektowania i syntezy związków o potencjalnych zastosowaniach terapeutycznych, w oparciu o dogłębne poznanie molekularnych podstaw istotnych procesów i mechanizmów.