

Celem projektu jest **otrzymanie nowych, silnych i metabolicznie stabilnych kompleksów cynku(II) z agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) i zrozumienie, w jaki sposób modyfikacja retro-inverso GLP-1 RA wpływa na ich zdolność wiązania jonów cynku(II), strukturę, stabilność, właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne.**

Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) jest hormonem peptydowym zdolnym do obniżania poziomu glukozy w surowicy poprzez interakcję ze swoim receptorem, który stymuluje komórki β wysp trzustkowych do wydzielania insuliny, hamuje uwalnianie glukagonu, zwiększa uczucie sytości i opóźnia opróżnianie żołądka. Przedłużone działanie GLP-1 ma istotne znaczenie w leczeniu cukrzycy i jest podstawą działania niedawno wprowadzonego na rynek liraglutynu i semaglutynu (Victoza i Ozempic, skuteczne zarówno w leczeniu cukrzycy, jak i utracie wagi), a GLP-1 RA są uważane za potencjalną „skarbnicę” nowych leków przeciwcukrzycowych.

Dlaczego chcemy ulepszyć i wzmocnić sposób działania GLP-1 RAs? Cukrzyca jest ciężkim, przewlekłym zaburzeniem metabolicznym charakteryzującym się hiperglikemią i zaburzonym metabolizmem węglowodanów, białek i lipidów, które związane jest z brakiem lub niewystarczającym wydzielaniem insuliny z dodatkowo występującą insulinoopornością. Należy do dziesięciu głównych przyczyn śmierci dorosłych i szacuje się, że w 2017 roku była odpowiedzialna za cztery miliony zgonów na całym świecie. Cukrzyca typu 2 stanowi ponad 90% przypadków. W 2019 roku oszacowano, że na całym świecie z cukrzycą żyje ponad 450 mln ludzi, co stanowi ponad 9% dorosłej populacji, a przewiduje się, że do 2045 roku populacja cukrzyków wzrośnie do 700 mln pacjentów (prawie 11% dorosłych). Wzrost rozpowszechniania cukrzycy skutkuje dramatycznym wzrostem kosztów społeczno-ekonomicznych, dlatego pilnie potrzebne jest opracowanie strategii, pozwalających na opanowanie choroby oraz spowolnienie jej rozwoju i progresji.

Chcemy poprawić skuteczność działania leku opartego na GLP-1 poprzez skoordynowanie go z Zn(II), który znany jest z działania insulinomimetycznego i przeciwcukrzycowego; jest wydzielany razem z insuliną, a jego obecność nasila odpowiedź insulinową poprzez hamowanie fosfatazy tyrozynowej 1B specyficznej dla receptora insulinowego (receptor pozostaje ufosforylowany, a zatem „wyczuwa insulinę”, pomimo jej rzeczywistej nieobecności). Planujemy **przewyciężyć główną wadę (peptydowych) kompleksów Zn(II)-GLP-1 RA – ich proteolityczną niestabilność, poprzez wprowadzenie starannie zaprojektowanych modyfikacji retro-inverso**, tym samym zwiększając efektywność leku.

Peptydy retro-inverso mają chiralność odwróconą z L do D (D aminokwasy nie są rozpoznawane przez ludzkie proteazy) i mają odwróconą sekwencję w stosunku do peptydu natywnego, zachowując **identyczny układ łańcuchów bocznych**, oraz często także podobną strukturę. Inaczej mówiąc, modyfikacja retro-inverso skutkuje powstaniem peptydu, którego **łańcuchy boczne nakładają się na łańcuchy boczne natywnego L-peptydu, ale mają „odwrócone” wiązania amidowe oraz grupy N- i C-końcowe.**

Opierając się na ekscytujących wynikach naszego ostatniego projektu Sonata Bis uważamy, że cynk(II) może wzmocniać przeciwcukrzycową skuteczność GLP-1 RA poprzez zmianę ich lokalnego ładunku lub struktury, lub poprzez prosty efekt synergistyczny, który podsumowuje skuteczność obu leków przeciwcukrzycowych.

Chcemy zrozumieć: **(i) Jaki jest wpływ cynku na analogi GLP-1? (ii) Czy główną wadą układu metal-peptyd jest jego niestabilność proteolityczna, którą można przewyciężyć poprzez wprowadzenie modyfikacji retro-inverso? oraz (iii) Jak modyfikacja retro-inverso GLP-1 RA w połączeniu z późniejszym tworzeniem kompleksów cynkowych wpłynie na ich właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne?**

Żeby odpowiedzieć na te pytania, zamierzamy: (i) zaprojektować i zsyntezować **zmodyfikowane (retro-inverso) analogi GLP-1** (Cel 1); (ii) przeanalizować termodynamikę oraz strukturę ich **cynkowych kompleksów** (Cel 2); (iii) zdefiniować ich **stabilność proteolityczną** oraz zdefiniować ich **interakcje z głównymi białkami surowicy** (Cel 3); (iv) ocenić **przeciwcukrzycowe działanie *in vitro*** nowo zaprojektowanych analogów GLP-1 i ich cynkowych kompleksów (Cel 4) i wreszcie (v) ocenić właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne *in vivo* najbardziej obiecujących zmodyfikowanych analogów GLP-1 i ich kompleksów z jonami Zn(II) (Cel 5) i porównać ich skuteczność z właściwościami odpowiednich natywnych ligandów GLP-1 i dostępnych na rynku GLP-1 RA, aby ostatecznie **zrozumieć związek pomiędzy retro-inverso zmodyfikowanymi analogami GLP-1, ich chemią koordynacyjną, stabilnością proteolityczną, strukturą, termodynamiką i mechanizmem działania.**

Ten wysoce interdyscyplinarny projekt przenosi nasz pomysł z laboratorium syntetycznego, poprzez laboratorium analityczne i bionieorganiczne do badań biologicznych na liniach komórkowych i możliwie do badań *in vivo* na gryzoniach. Jesteśmy przekonani, że (nasze) wyniki będą miały wpływ nie tylko na piękną dziedzinę podstawowej chemii bionieorganicznej cynkowych kompleksów z peptydami retro-inverso, ale przede wszystkim wykażą przeciwcukrzycowy potencjał nowo opracowanych kompleksów oraz ich właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne *in vivo*. Podsumowując, wyniki projektu mogą być naprawdę znaczącym krokiem w kierunku znalezienia nowych, bardziej skutecznych i proteolitycznie stabilnych leków przeciwcukrzycowych.