

Synteza peptydów i peptydomimetyków o aktywności antyangiogennej

Bartłomiej Fedorczyk, Anna Puszko, Dagmara Tymecka, Aleksandra Misicka

Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, Pracownia Peptydów

Peptydy biologicznie czynne wykazują aktywność *in vivo* już w bardzo niskich stężeniach, jednak ich okres półtrwania w organizmie jest krótki. Wynika to z szybkiej hydrolizy wiązań peptydowych pod wpływem enzymów proteolitycznych. Dlatego też w celu przekształcenia peptydów w związki o dłuższym działaniu tworzy się tzw. mimetyki. Pochodne te powinny zachować (lub mieć wyższą) aktywność biologiczną i jednocześnie, na skutek zmian w cząsteczce peptydu, nie ulegać szybkiej degradacji.

Angiogeneza to proces wytwarzania nowych naczyń krwionośnych, niezbędny dla wzrostu i regeneracji organizmu. Patologiczne zaburzenia w równowadze między czynnikami proangiogennymi, a ich inhibitorami mają istotny wpływ na rozrost tkanki nowotworowej i rozwój choroby [1]. Jednym z czynników aktywujących proces angiogenezy jest naczyniowo śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF₁₆₅ - Vascular Endothelial Growth Factor), który oddziałuje z receptorami VEGFR zlokalizowanymi w dużej mierze na powierzchni komórek śródbłonka naczyń krwionośnych. Do prawidłowego zachodzenia procesu angiogenezy niezbędne jest oddziaływanie czynnika proangiogenego z koreceptorem VEGFR - neuropiliną (NRP-1). Związki o właściwościach antyangiogennych wykazują powinowactwo do neuropiliny. Wiążą się do centrum aktywnego NRP-1 blokując chemiczny sygnał do intensywnej proliferacji komórek śródbłonka naczyń, co w konsekwencji uniemożliwia zajście angiogenezy. Ponieważ obserwuje się nadekspresję neuropiliny na powierzchni komórek nowotworowych to związki antyangiogenne mogą znaleźć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej.

Celem projektu jest przeprowadzenie badań zależności aktywności biologicznej od struktury (SAR - Structure Activity Relationship) peptydu A7R o udowodnionym działaniu antyangiogennym *in vivo* [2] oraz otrzymanie peptydomimetyków o potencjalnie wydłużonym czasie biologicznego półtrwania. W wystąpieniu zostaną przedstawione wyniki dotychczasowych badań SAR, przykłady otrzymanych związków mimetycznych oraz techniki wykorzystywane w pracy badawczej.

Literatura:

[1] Folkman J. The New England Journal of Medicine. **1971**, 285(21): 1182-1186

[2] Starzec A. Life Sciences, **2006**, 79: 2370-2381