

1.1 STRESZCZENIE

Nowotwory pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a ich skuteczne leczenie stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne. Peptydowe proleki oraz koniugaty przeciwciało-lek aktywowane przez proteazy są obiecującymi strategiami terapeutycznymi, jednak stosowane dotychczas łączniki, takie jak Val-Cit, wykazują ograniczoną selektywność, co prowadzi do efektów ubocznych. Celem mojej pracy było opracowanie syntezy i analiza cytotoksyczności proleków przeciwnowotworowych nowej generacji selektywnie aktywowanych przez wybrane proteazy, takie jak katepsyny B, L i S, względem komórek raka piersi.

Przeprowadziłam syntezę serii proleków, początkowo wykorzystując doksorubicynę jako ładunek cytotoksyczny. Jednak ze względu na jej degradację w warunkach kwasowych, zastąpiłam ją stabilniejszą monometyloaurystatyną E. Optymalizowałam warunki syntezy oraz oceniłam hydrolizę proleków przez katepsyny, monitorując proces za pomocą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas. Badania cytotoksyczności wykazały, że aktywacja proleku odbywa się poprzez hydrolizę enzymatyczną, w wyniku której uwolniona MMAE bardzo silnie wiąże się z dimerami tubuliny, co zapobiega polimeryzacji mikrotubul. Jednak jeśli aktywacja proteolityczna nie nastąpi, cały peptydowy koniugat również wiąże się z tubuliną, ale znacznie słabiej, co prowadzi do zmniejszonej skuteczności cytotoksyczności, mimo że MMAE nadal wykazuje działanie na mikrotubule.

To odkrycie dotyczące wpływu aktywacji proteolitycznej na skuteczność cytotoksyczności skłoniło mnie do syntezy koniugatów przeciwciało-lek cytostatycznych z klasycznym łącznikiem Val-Cit oraz zaprojektowanymi przeze mnie tetrapeptydowymi łącznikami zawierającymi nienaturalne reszty aminokwasowe. Ich zastosowanie pozwala na zwiększenie selektywności i aktywności proleków, co może prowadzić do zmniejszenia toksyczności wobec zdrowych komórek. Analiza cytotoksyczności potwierdziła, że struktura łącznika ma kluczowe znaczenie dla skuteczności terapii. Uzyskane wyniki wskazują na potencjał opracowanych przeze mnie selektywnych sekwencji peptydowych w rozwoju nowych terapii opartych na peptydowych prolekach przeciwnowotworowych, w tym ADC.