

Temos pavadinimas:

Radioaktyviųjų ligandų, nukreiptų į vėžio biožymenį karboanhidrazę IX (CAIX), sintezė

Title of the topic:

Radioactive Conjugated Ligand Synthesis Targeting Carbonic Anhydrase IX Cancer Biomarker

Aprašymas:

Radiofarmacinių preparatų kūrimas yra aktuali tema vėžio diagnostikoje ir terapijoje. Klinikiniuose tyrimuose vis daugiau atsiranda tikslinių radionuklidų terapijos preparatų. Šis susidomėjimas kyla dėl jų unikalių savybių, kai struktūriškai identiški biologiniai ar cheminiai konstruktai gali būti naudojami tiek vėžio diagnostikai, tiek gydymui, įtraukiant įvairius radionuklidus. Diagnostikos ir terapijos sėkmė labai tampriai susijusi su tikslinio taikinio pasirinkimu. Karboanhidrazė IX (CAIX) yra patrauklus vėžio diagnostikos ir gydymo taikinyss dėl šių priežasčių: (1) padidėjusi CAIX ekspresija navikuose yra susijusi su prasta prognoze; (2) CAIX yra stipriai išreikšta įvairiuose kietuosiuose navikuose, (3) CAIX yra siejama su metastazavimo procesu, (4) CAIX ekspresija sveikuose audiniuose yra labai ribota; (5) CAIX yra lengvai pasiekama, nes šio transmembraninio fermento aktyvusis centras yra ląstelės išorėje. Šiuo metu daugelis radioaktyviai pažymėtų konstruktų, nukreiptų į CAIX ir esančių klinikiniuose tyrimuose remiasi antikūniais, peptidais. Tuo tarpu tik keli mažamolekuliniai radioligandai buvo išbandyti klinikiniuose tyrimuose ir dauguma jų išlieka ikiklinikinėje stadijoje. Pagrindinis mažamolekulinių radioligandų kūrimo iššūkis yra siejamas su pakankamu atrankumu CAIX. Šiuo atveju reikia išvengti poveikio gyvybiškai svarbioms CA izoformoms. Aktualios lieka ir kitos mažamolekulinių junginių tobulinimo kryptys, susijusios su stabilumu, specifiskumu taikiniui ir farmakokinetinėmis savybėmis. Mūsų tikslas yra susintetinti radioaktyviai pažymėtus mažamolekulinius junginius- slopiklius ir taip prisidėti prie terapinių radiofarmacinių preparatų kūrimo.

Abstract:

The development of radiopharmaceuticals is an active area in cancer diagnostics and therapy, with an increasing number of targeted radionuclide therapeutics entering clinical trials. Their appeal lies in the versatility of radionuclides used for both imaging and treatment. The effectiveness of these applications strongly depends on selecting an appropriate biological target. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is particularly attractive because its elevated expression in tumors correlates with poor prognosis, it is abundant in many solid tumors, it is linked to metastatic progression, its expression in healthy tissues is minimal, and its extracellular active site ensures good accessibility for targeting agents. Most CAIX-targeting radiolabeled constructs currently in clinical evaluation are

antibodies or peptides. In contrast, only a limited number of small-molecule radioligands have reached clinical testing, with the majority still in preclinical development. A major challenge in designing small-molecule radioligands is achieving high selectivity for CAIX while avoiding interaction with essential carbonic anhydrase isoforms. Additional considerations such as compound stability, target specificity, and favorable pharmacokinetics remain crucial for successful development. Our objective is to synthesize radiolabeled small-molecule inhibitors targeting CAIX and thereby contribute to advancing next-generation therapeutic radiopharmaceuticals.

Mokslinis vadovas / supervisor: Virginija Dudutienė