

ABSTRAKT

Název diplomové práce: **In vitro studium ^{99m}Tc -značeného peptidu cíleného na VEGF receptor**

Autor práce: **Amir Mohammad Nazarzadeh**

Školitel: Mgr. Pavel Bárta, Ph.D

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biofyziky a fyzikální chemie

Teorie: Nedávné pokroky v oblasti zobrazování a léčby nádorů zdůraznily potenciál radioaktivně značených biologicky aktivních molekul zaměřených na konkrétní receptory spojené s nádory. Předkládaná studie proto měla za cíl vyvinout a zhodnotit 18-aminokyselinový peptid značený techneciem-99m ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MA}$ peptid) jakožto vhodný nástroj pro zobrazení nádorů exprimujících VEGF receptor typu 2 (VEGFR2), který je důležitým faktorem pro angiogenezi tumorů.

Metody: MA peptid byl syntetizován dle dříve publikované struktury 15-aminokyselinového peptidu s prodloužením o tři další aminokyseliny (lysin, kyselina asparagová a cystein) pro zvýšení jeho rozpustnosti ve vodě a usnadnění radiochemické modifikace. Po značení MA peptidu techneciem-99m a kontrole radiochemické čistoty byla testována jeho stabilita v myší plazmě. V *in vitro* studii byla použita lidská glioblastomová buněčná linie (U-87 MG) pro zjištění internalizace, saturace a kompetice připraveného $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MA}$ peptidu.

Výsledky: Optimalizace radioaktivního značení dosáhla 100% radiochemické čistoty a $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MA}$ peptid prokázal vysokou stabilitu v myší plazmě, s biologickým poločasem přesahujícím 180 minut. Navíc $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MA}$ peptid prokázal dobrou internalizaci, kdy většina receptorem vázaného radioligandu byla internalizována po 90 minutách. Kromě toho byla pozorována i silná afinita $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MA}$ peptidu k VEGFR2, s hodnotami rovnovážné disociační konstanty $K_D = 103,2 \text{ nM}$ a inhibiční koncentrace $IC_{50} = 3,75 \text{ }\mu\text{M}$.

Závěry: Zjištěné výsledky naznačují, že by $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-MA}$ peptid mohl být považován za slibné radiofarmakum pro cílené zobrazování nádorů exprimujících VEGFR2 s potřebou dalších *in vivo* preklinických studií.

Klíčová slova: angiogeneze, peptid, technetium-99m, zobrazování tumorů, SPECT, VEGFR2