

TIIVISTELMÄ

TURUN YLIOPISTO

Kemian laitos/Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta

JADHAV, SATISH GANPAT: Terapeuttisten oligonukleotidien kohdentaminen *in vivo* kovalenttisiidoksin liitettyjen rakenteiden avulla

Väitöskirja, 116 P.

Orgaanisen kemian ja kemiallisen biologian laboratorio

Syyskuu 2016

Oligonukleotidit ovat lyhyitä, 20-30 nukleinihappoemästä käsittäviä, rakenteeltaan muokattuja DNA:n tai RNA:n analogeja. Niiden lääkinällinen käyttö perinnöllisten, virusperäisten ja syöpäsairauksien hoitoon on hitaasti voittamassa alaa. Keskeisimmät ongelmat lääkekehityksessä ovat soluun vienti ja kohdentaminen tiettyyn elimeen tai solutyyppeihin. Väitöskirjassa on pyritty selvittämään, missä määrin oligonukleotidi voidaan kohdentaa haluttuun elimeen liittämällä siihen rakenne, jonka kyseisen solun pinnalla sijaitsevat proteiini reseptorit tunnistavat. Työssä on kehitetty menetelmiä tällaisten oligonukleotidi konjugaattien valmistamiseksi. Solutunnistukseen käytettävän rakenteen lisäksi konjugaattiin on liitetty kelatoiva ryhmä, joka sitoo itseensä lujasti Gallium-68 ionin. Kyseinen ioni on positroniemittori, jonka mahdollistaa positroniemissio tomografian (PET) käytön kuvantamismenetelmänä, jolla oligonukleotidin kulkeutumista ja rikastumista koe-eläimenä käytetyn rotan elimiin voidaan seurata ajan funktiona.

Solutunnistukseen käytettyjä rakenteita työssä ovat olleet maksahakuinen 7 galaktoosimolekyyliä sisältävä klusteri, sydäninfarktin seurauksena ja syöpäkasvaimissa ilmentyvän CD44 reseptorin tunnistava hyaluronihappoheksameeri sekä luuhakuinen bisfosfonaatti (aldendronaatti). Gallium-68 ionin sitovanaryhmänä on käytetty sykliisiä N-hydroksimetyyli atsakruunuja. Synteesit on pääosin tehty kiinteään kantajaan sidottuna. Hyaluronihappokonjugaatin valmistuksessa liuossynteesillä on kuitenkin ollut merkittävä osuus. Kuvantamismittaukset on tehty Turun PET-keskuksessa yhteistyössä prof Anne Roivaisen ja prof Tiina Laitala-Leinosen työryhmien kanssa. Kaikissa tapauksissa konjugaation on havaittu parantavan rikastumista haluttuun elimeen. Selkeintä vaikutus on maksahakuisella galaktoosiklusterilla. Lisäksi työssä on valmistettu kupari-64 leimattu porfyriinikonjugaatti, jonka odotetaan rikastuvan syöpäkasvaimiin.

Työ on osa Turun yliopiston kemian laitoksella bio-orgaanisen kemian tutkijaryhmässä yli 20 vuoden ajan tehtyä biokonjugaattien syntetiikan kehitystyötä.