

Modyfikowane nukleotydy jako narzędzia do otrzymywania terapeutycznych mRNA: synteza, właściwości oraz przykładowe zastosowania

Nowoczesne terapie oparte o mRNA, takie jak immunoterapia przeciwnowotworowa czy terapia genowa, budzą coraz większe zainteresowanie jako możliwe opcje terapeutyczne. Wciąż jednak jedną z głównych przeszkód stojących na drodze skutecznego zastosowania terapeutycznego mRNA *in vivo* jest jego niewystarczająca stabilność oraz zbyt niski poziom translacji w warunkach komórkowych. W związku z tym, istnieje potrzeba opracowywania nowych skutecznych metod poprawiających właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne mRNA.

Celem zrealizowanego przeze mnie projektu była synteza i wykorzystanie niehydrolizowalnych pochodnych nukleotydów do stabilizacji cząsteczki mRNA oraz zwiększenia jej potencjału translacyjnego w warunkach komórkowych. Cząsteczki mRNA zbudowane są z kilku elementów strukturalnych takich jak 5' kap, region nieulegający translacji 5' UTR, region kodujący, region nieulegający translacji 3' UTR oraz ogon poli A. W pracy podjęto zagadnienie odpowiedniego projektowania i modyfikowania tych elementów za pomocą metod chemicznych jako jednej z potencjalnych metod optymalizacji stabilności i potencjału translacyjnego mRNA.

Przeprowadzone badania skupiają się na syntezie i ocenie właściwości biologicznych nowych analogów 5' kapu oraz prekursorów ogona poli A zaprojektowanych pod kątem zwiększenia odporności na dekaping i deadenylację oraz zwiększenia potencjału translacyjnego mRNA *in vivo*. W ramach pracy udało się otrzymać szereg oryginalnych związków (nukleotydów zawierających odpowiednie modyfikacje łańcucha oligofosforanowego) łączących się w cztery odrębne typy molekularnych narzędzi przydatnych do stabilizacji mRNA. Opracowano również nową metodę syntezy modyfikowanych nukleotydów umożliwiającą otrzymanie wielu cennych biologicznie związków zawierających modyfikacje tio-, borano-, selenofosforanowe, imidodifosforanowe i metylenobisfosfonianowe oraz ich kombinacje. Ponadto, przeprowadzono eksperymenty pozwalające na zbadanie wpływu nowych związków na zachowanie mRNA *in vitro* oraz w ludzkich niedojrzałych komórkach dendrytycznych (hiDC) oraz wyselekcjonowano najbardziej obiecujące związki odporne na degradację enzymatyczną oraz stymulujące translację mRNA. Jako że podwyższona stabilność i wydajna translacja mRNA w hiDC są pożądanym efektem w immunoterapiach antynowotworowych, otrzymane związki stanowią cenne potencjalne narzędzie do produkcji użytecznego terapeutycznie mRNA.