

Uus teadusdoktor Allan Tobi

TARKADE NANOOSAKESTE VÄLJATÖÖTAMINE EKSPERIMENTAALSEKS VÄHIRAVIKS

3. detsembril 2024 kaitses Allan Tobi arstiteaduse filosoofiadoktori väitekirja „Tarkade nanoosakeste väljatöötamine eksperimentaalseks vähiraviks“ (*Development of smart nanoparticles for experimental treatment of cancer*).

Doktoritöö juhendaja oli nanomeditsiini professor Tambet Teesalu Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi anatoomia osakonnast. Oponeeris Cornelis F. M. Sier Leideni Ülikooli meditsiinikeskuse kirurgiaosakonnast.

Glioblastoom on kõige sagedasem pahaloomuline ajukasvaja, mis on ebasoodsa prognoosi ja kõrge suremusmääraga. Glioblastoomi standardravi koosneb peamiselt kasvaja kirurgilisest eemaldamisest, millele järgneb kiiritusravi ja samaaegne keemiaravi temosolomiidiga. Üha suuremat tähelepanu pööratakse uude täpselt suunatud nanoosakestel põhinevate ravimeetodite väljatöötamisele, et parandada vähiravi tõhusust ja vähendada kõrvalmõjusid.

Doktoritöös esitatud uuringutes kasutati prekliiniliste vähktõve uuringute tööriistade ja ravimi-

kandjatena kahte nanoosakeste platvormi: hõbeda nanoosakesi (AgNP, ingl *silver nanoparticles*) ja raudoksiid-nanousse (NW, ingl *nanoworms*). Uurimus näitas, et neid saab muuta funktsionaalseks kasvajaspetsiifiliste kullerpeptiididega ning kasutada tsütotoksiliste ja proapoptoetiliste ravimite suunatud kohaletoimetamiseks.

AgNP ja NW platvormid võimendavad ja laiendavad *in vitro* ja *in vivo* analüüsimetodeid, mis hõlbustavad suunamisliigandide uurimist ja valideerimist.

Lisaks nanokandjate väljatöötamisele ja iseloomustamisele tuvastati uuringutega kasvajaspetsiifiline kullerpeptiid PL3 (AGRGLVR), mis seondub valkudega tenastiin-C ja neuropiliin-1. PL3-peptiid suurendas nanoosakeste kogunemist kasvajakoes ja tõhustas eksperimentaalset vähiravi hiiremudelites. PL3-peptiid omab vaba CendR-motiivi, mistõttu kaasneb sellega mõningane kogumine tervetes kudedes, peamiselt kopsudes. Selle probleemi lahendamiseks kasutati töös modifitseeritud faagidisplei meetodit, et tuvastada krüptilised proteolüütiliselt aktivee-



ritavad PL3 derivaatpeptiidid: SKLG (AGRGLVRSKLG) ja PL3uCendR (AGRGLVRSAGGSVA). Krüptiliste derivaatide lõhustamisel kasvajates üleekspressioneeritud urokinaasiga (uPA) aktiveerus neuropiliin-1-st sõltuv penetratsioonimehhanism, kuid kogunemine terves kopsukoes vähenes olulisel määral.

Töö tulemuste põhjal saab edasi arendada tõhusamaid suunatud vähiravimeetodeid glioblastoomile ja vähendada nende meetodite rakendamisel muud ravi.