

STRESZCZENIE

Głównym celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie metody trwałego związania emitera cząstek α - ^{225}Ac ($t_{1/2} = 9,9$ d) oraz powstających w wyniku jego kaskadowego rozpadu, radionuklidów pochodnych (^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi) z wybranymi biomolekułami. Zastosowałam oryginalną metodę polegającą na immobilizacji ^{225}Ac w strukturach tlenków metali o nanometrowym rozmiarze (15–25 nm), które po przyłączeniu do peptydów lub przeciwciał monoklonalnych mogą pełnić rolę potencjalnych radiofarmaceutyków przeznaczonych do stosowania w celowanej terapii radionuklidowej. Jako nośniki dla radionuklidów promieniotwórczych, ze względu na silne właściwości sorpcyjne w stosunku do kationów metali ciężkich, wybrałam nanocząstki tlenku tytanu(IV) (TiO_2) oraz nanocząstki magnetytu (Fe_3O_4), których sposób otrzymywania pozwala na wbudowywanie kationów metali w strukturę krystaliczną. Aby umożliwić dotarcie nośnika znakowanego ^{225}Ac do komórek nowotworowych, zmodyfikowałam powierzchnię nanocząstek poprzez przyłączenie odpowiedniej biomolekuły naprowadzającej. Do nanocząstek tlenku tytanu(IV), w reakcji silanizacji, przyłączałam cząsteczki aktywnego fragmentu peptydu – Substancji P, fragment od 5 do 11 aminokwasu (SP 5-11), który wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów NK-1 zlokalizowanych na komórkach glejaka wielopostaciowego. Natomiast powierzchnię nanocząstek magnetytu modyfikowałam przez przyłączenie cząsteczek zhumanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 (Trastuzumab), które selektywnie łączy się z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) znajdującym się na powierzchni około 30% nowotworów piersi i jajnika. Otrzymane potencjalne radiofarmaceutyki, zbudowane z nanocząstek metali (tytanu i żelaza) znakowanych ^{225}Ac poddałam szczegółowej charakterystyce oraz zbadalam pod kątem stabilności, a następnie przeprowadziłam wstępną ocenę ich cytotoksyczności (badania *in vitro*). W przypadku nanocząstek radiofarmaceutyku z Fe_3O_4 dodatkowo wykonałam badania *in vivo* na modelu mysim.

W pierwszej części rozprawy doktorskiej przedstawiłam przegląd literaturowy dotyczący budowy i mechanizmów gromadzenia się w tkankach radiofarmaceutyków diagnostycznych oraz terapeutycznych, które obecnie są wykorzystywane w praktyce klinicznej. Następnie szczegółowo opisałam podstawy celowanej terapii radionuklidowej (TRT) oraz przedstawiłam opis radionuklidów i biomolekuł wykorzystywanych do syntezy radiofarmaceutyków stosowanych w TRT. W kolejnych podrozdziałach rozprawy opisałam

właściwości ^{225}Ac z uwzględnieniem metod jego produkcji oraz sposobów przyłączania do biomolekuł naprowadzających. Ostatnie dwa podrozdziały tej części poświęciłam tematyce nanomateriałów mogących znaleźć zastosowanie jako nośniki leków oraz przedstawiłam szczegółową charakterystykę nanostruktur stosowanych do związania ^{225}Ac .

Część eksperymentalna rozpoczyna się od opisu metod analitycznych i technik stosowanych w trakcie wykonywania przedłożonej rozprawy doktorskiej. Następnie przedstawiłam wyniki z przeprowadzonych badań. W pierwszej kolejności przeprowadziłam charakterystykę nanocząstek tlenku tytanu(IV). Polegała ona na wyznaczeniu kształtu i wielkości dostępnych nanocząstek przy użyciu transmisyjnej i skaningowej mikroskopii elektronowej (TEM, SEM). Następnie zoptymalizowałam parametry procesu modyfikacji powierzchni nanocząstek TiO_2 cząsteczkami poli(glikolu etylenowego) i otrzymanego wcześniej biokoniugatu z fragmentem Substancji P w reakcji silanizacji. W kolejnych podrozdziałach zostały przedstawione wyniki badań dotyczących poszukiwania optymalnych warunków znakowania nanocząstek TiO_2 z przyłączonymi biokoniugatami oraz wyniki badań stabilności otrzymanego radiobiokoniugatu $^{225}\text{Ac-TiO}_2\text{-SP(5-11)}$ i wstępnych badań *in vitro* (test MTT) na linii komórkowej T98G (komórki gładkiej). Kolejna część tego rozdziału została poświęcona opisowi wyników otrzymanych w badaniach nad syntezą radiofarmaceutyku opartego na nanocząstkach magentytu (Fe_3O_4). Przedstawiłam w niej charakterystykę zsyntezowanych nanocząstek (TEM) i opisałam metodę przyłączania do nich przeciwciał monoklonalnych. Następnie zaprezentowałam wyniki ze znakowań, badań stabilności oraz wstępnych badań cytotoksyczności otrzymanego radiobiokoniugatu opartego na nanocząstkach magentytu na linii komórkowej SKOV-3 (test MTS). W ostatnim podrozdziale umieściłam wyniki z przeprowadzonych badań *in vivo* na modelu mysim.

Pracę kończy rozdział zatytułowany „Podsumowanie i wnioski”, w którym przedstawiłam konkluzje z przeprowadzonych badań oraz perspektywy wykorzystania uzyskanych wyników.