

Lucja Dziawer

Temat: *Biokoniugaty nanocząstek złota jako nośniki ^{211}At w celowanej alfa terapii*

Promotor: prof. dr hab. Aleksander Bilewicz

Promotor pomocniczy: dr inż. Agnieszka Majkowska-Pilip

Streszczenie

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było znalezienie sposobu na trwałe związanie ^{211}At w biomolekułach, co w dalszej kolejności umożliwiłoby jego wykorzystanie do syntezy radiofarmaceutyków terapeutycznych, opartych na emiterach cząstek α . Współczesna nanotechnologia i nieskończony wachlarz możliwości tej dziedziny sprawiły, że poszukiwałam nośnika dla ^{211}At w grupie nanocząstek nieorganicznych. Po zsyntezowaniu różnego rodzaju nanocząstek metali tj. telluru osadzonego na tlenku tytanu (TeTiO_2), platyny osadzonej na tlenku tytanu (PtTiO_2), Pt, $\text{Au}_2\text{S}/\text{Au}$, Au 5 nm i Au 15 nm, zbadałam wydajność procesu znakowania oraz ich stabilność w roztworach biologicznych. Uzyskane wyniki pozwoliły mi na wybór nośnika, umożliwiającego stworzenie najtrwalszego połączenia z ^{211}At z jednoczesnym zachowaniem rozmiaru „nano”. Pomyślnie zakończenie etapu poszukiwania nośnika w postaci AuNPs spowodowało, że w dalszym etapie zajęłam się modyfikacją powierzchni nanocząstki, umożliwiającą przyłączenie biomolekuł naprowadzających na konkretny rodzaj nowotworu. Rolę biomolekuł naprowadzających pełniły substancja P(5-11), peptyd o wysokim powinowactwie do receptorów NK1 komórek glejaka wielopostaciowego oraz zhumanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 o nazwie trastuzumab łączące się wybiórczo z receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) do leczenia złośliwych nowotworów piersi i jajników. Radiofarmaceutyk składał się z nanocząstki złota, pełniącej funkcję nośnika izotopu połączonej z biomolekułą naprowadzającą za pomocą łącznika zawierającego w swoim składzie mostek disiarczkowy. Ostatecznie otrzymałam radiobiokoniugaty w formie: $^{211}\text{At}\text{-AuNPs-S-PEG-SP(5-11)}$ i $^{211}\text{At}\text{-AuNPs-S-PEG-IgG1}$ o potencjalnym zastosowaniu w terapii promieniowaniem α .

Praca rozpoczyna się od części literaturowej, w której dokonałam ogólnej charakterystyki radiofarmaceutyków diagnostycznych i terapeutycznych. Następnie przesłam do szczegółowego przeglądu opracowanych dotychczas radiofarmaceutyków

terapeutycznych opartych na emiterach cząstek β^- , elektronów Auger oraz cząstek α . Radiofarmaceutyki oparte na emiterach α omówiłam najszerszej, wskazując zarówno na wady jak i zalety poszczególnych radionuklidów stosowanych obecnie w badaniach laboratoryjnych, a także przedklinicznych oraz klinicznych. Szczególny nacisk położyłam na rozpatrzenie właściwości fizykochemicznych radionuklidu ^{211}At oraz jego znaczenia w celowanej α terapii. Następnie przeszłam do omówienia nanocząstek wykorzystywanych w medycynie, główną wagę poświęcając nanocząstkom nieorganicznym, które obecnie wykorzystywane są w radiofarmacji. Pod koniec części literaturowej opisałam mechanizmy kumulowania się nanocząstek w organizmie oraz pojęcie nanobrachyterapii jako nowoczesnego podejścia wykorzystania nanotechnologii w terapii radionuklidowej.

Część eksperymentalną rozpoczęłam od przedstawienia stosowanych metod analitycznych oraz metodyki wykonywanych przeze mnie badań laboratoryjnych. Następnie zaprezentowałam uzyskane w toku badań eksperymentalnych wyniki z przeprowadzeniem dyskusji opartej na dostępnej literaturze naukowej. Charakterystyka otrzymanych nośników i następnie wyniki badań znakowania pozwoliły na wyselekcjonowanie nośników AuNPs o rozmiarze 5 nm i 15 nm, które w dalszej kolejności poddałam modyfikacji, uzyskując biokoniugaty z substancją P(5-11) oraz przeciwciałem monoklonalnym IgG1. Następnie przedstawiłam wyniki znakowania i stabilności radiobiokoniugatów znakowanych ^{211}At i ^{131}I , wyznaczyłam stopień pokrycia powierzchni, przechodząc do kolejnego etapu - badań komórkowych. Wyniki powinowactwa receptorowego i cytotoksyczności zostały opisane dla obu radiobiokoniugatów $^{211}\text{At-AuNPs-S-PEG-SP(5-11)}$ i $^{211}\text{At-AuNPs-S-PEG-IgG1}$. W dalszej części przedstawiłam zdjęcia wykonane techniką mikroskopii konfokalnej oraz ciemnego pola, które pozwoliły na wizualizację gromadzenia się biokoniugatu wewnątrz komórki nowotworowej.

Rozprawę kończy rozdział, w którym przedstawiłam wnioski z przeprowadzonych badań oraz perspektywy wykorzystania uzyskanych wyników w terapii radionuklidowej.