

# INSTYTUT CHEMII I TECHNIKI JĄDROWEJ

CENTRUM RADIOCHEMII I CHEMII JĄDROWEJ

## **Biokoniugaty ferrytu barowego jako nośniki $^{223}\text{Ra}$ w $\alpha$ -radioimmunoterapii**

Weronika Gawęda

Promotor pracy: prof. dr hab. Aleksander Bilewicz

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było znalezienie nowego trwałego nośnika dla radionuklidu  $^{223}\text{Ra}$ , który umożliwiłby jego zastosowanie w celowanej terapii radionuklidowej. W tym celu zaproponowano zastosowanie magnetycznych nanocząstek ferrytu barowego –  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ . Ponieważ kationy  $\text{Ra}^{2+}$  posiadają właściwości chemiczne podobne do kationów  $\text{Ba}^{2+}$ , bardzo łatwo zaszło ich zastąpienie w strukturze ferrytu barowego.

Część literaturowa opisuje metody leczenia chorób nowotworowych. Następnie przedstawiono szczegółową charakterystykę celowanej terapii radionuklidowej, ze szczególnym uwzględnieniem celowanej alfa terapii. Wskazano również najczęściej stosowane w medycynie nuklearnej emitery cząstek alfa wraz z ich licznymi zaletami, ale również z podkreśleniem potencjalnych problemów w ich powszechnym zastosowaniu. Największy nacisk został położony na radionuklid  $^{223}\text{Ra}$ , jego charakterystykę fizykochemiczną, próby jego kompleksowania oraz jego zastosowanie kliniczne. Dalej w części literaturowej opisano zastosowanie nanostruktur w medycynie nuklearnej, a także scharakteryzowano najczęściej stosowane nanostruktury. Podkreślono również najnowocześniejsze podejście do leczenia nowotworów, oparte na synergicznym stosowaniu kilku metod terapeutycznych jednocześnie ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii i magnetycznej hipertermii.

Część eksperymentalną pracy rozpoczyna opis stosowanych metod badawczych oraz metodologia przeprowadzanych badań laboratoryjnych. Następnie zaprezentowano i omówiono otrzymane wyniki w oparciu o dostępną literaturę naukową. Optymalizacja syntezy metodą hydrotermalną pozwoliła na uzyskanie nośników o rozmiarach poniżej 30 nm. Następnie przedstawiono wyniki znakowania nanocząstek ferrytu barowego

radionuklidem  $^{223}\text{Ra}$ . Opisano również metodę otrzymywania biokoniugatu i radiobiokoniugatu ferrytu barowego z wektorem, przeciwciałem monoklonalnym trastuzumab oraz oszacowano liczbę molekuł trastuzumabu w przeliczeniu na pojedynczą nanocząstkę. Scharakteryzowano otrzymane nanocząstki i koniugat pod kątem właściwości fizykochemicznych oraz magnetycznych. Przedstawiono również wyniki badań stabilności radioaktywnych nanocząstek oraz radiobiokoniugatu pod kątem retencji  $^{223}\text{Ra}$  oraz jego produktów rozpadu. Dalej zaprezentowano rezultaty otrzymane w badaniach *in vitro*, rozpoczynając od badań specyficzności (powinowactwa receptorowego) radiobiokoniugatu nanocząstek z trastuzumabem. Przeprowadzono również badania internalizacji metodą radiometryczną oraz z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej. Ostatnim etapem badań eksperymentalnych były testy toksyczności otrzymanych nanocząstek i ich radiobiokoniugatu metodą kolorymetryczną MTS. Zbadano również wpływ radiobiokoniugatu na wzrost klastrów komórek nowotworowych – sferoidów, które symulują mikroprzerzuty nowotworowe.

Rozprawę kończy podsumowanie, które syntetyzuje najważniejsze wnioski uzyskane w trakcie badań i przedstawia konkluzje dotyczące dalszej perspektywy możliwości wykorzystania uzyskanych wyników.