



**Opracowanie i przygotowanie radiofarmaceutyku HYNIC-Eksendyna-4,
agonisty receptora GLP-1. Badania chemiczne i biologiczne.**

wykonanej przez mgr Barbarę Janota w Ośrodku Radioizotopów POLATOM
Narodowego Centrum Badań Jądrowych,

pod kierunkiem: dr hab. inż. Renaty Mikołajczak, prof. nadzw. w Narodowym Centrum
Badań Jądrowych

Scyntygrafia receptorowa znakowanymi analogami somatostatyny jest powszechnie stosowana w medycynie nuklearnej do wykrywania nowotworów neuroendokrynych wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych. Nie wszystkie nowotwory neuroendokryne wykazują dostateczną ekspresję receptorów somatostatynowych. Niektóre z nich m.in. insulinoma, rak rdzeniasty tarczycy charakteryzują się wysoką ekspresją receptorów glukagonopodobnego peptydu typu 1, GLP-1.

W niniejszej rozprawie doktorskiej podjęłam się zadania opracowania formułacji farmaceutycznej opartej na peptydzie HYNIC-Eksendyna-4, który jest naturalnym ligandem receptorów GLP-1, przeznaczonej do znakowania technetem-99m. Kompleks ^{99m}Tc -HYNIC-Eksendyna-4 będzie otrzymywany z zestawu skonstruowanego w taki sposób, aby gwarantować wygodne i powtarzalne znakowanie technetem-99m pozyskiwanym z generatora radionuklidowego $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ w warunkach pracowni szpitalnej w celu bezpiecznego podania pacjentom.

Naturalna sekwencja peptydowa Eksendyny-4 zawiera w swoim składzie aminokwas metioninę, która może ulegać utlenieniu w trakcie przechowywania lub w warunkach znakowania, co w konsekwencji może powodować utratę powinowactwa receptorowego peptydu. Dlatego do badań wytypowałam dwa analogi Eksendyny-4, z metioniną w pozycji 14 oraz z norleucyną w miejsce metioniny. Ponadto, w celu porównawczym, do badań włączyłam również analogi Eksendyny-4 znakowane ^{68}Ga i ^{111}In , co do których istniały publikowane dane potwierdzające ich powinowactwo do GLP-1. Dodatkowo poddałam

ocenie wpływ dodatku L-metioniny jako przeciwutleniacza na czystość radiochemiczną otrzymywanego kompleksu ^{99m}Tc -HYNIC-Eksendyna-4.

Pracę rozpoczyna część literaturowa, w której dokonałam przeglądu izotopów do diagnostyki wykorzystywanych w medycynie nuklearnej w technikach SPECT oraz PET. Szczególny nacisk położyłam na chemię koordynacyjną technetu-99m oraz sposoby znakowania peptydów tym radionuklidem. Przedstawiłam rolę receptorów sprzężonych z białkiem G w diagnostyce radioizotopowej, ze szczegółowym omówieniem receptorów somatostatynowych oraz receptorów GLP-1. Wstęp teoretyczny zakończyłam przedstawieniem aktualnego stanu wiedzy na temat roli analogów Eksendyny jako ligandów do zastosowania w diagnostyce medycznej, który stanowił wyzwanie dla podjętej przeze mnie tematyki.

W części eksperymentalnej przedstawiłam metodykę poszczególnych badań laboratoryjnych oraz metody analityczne stosowane w niniejszej pracy. Następnie przesłam do opisu otrzymanych wyników moich badań wraz z przeprowadzeniem ich dyskusji, opierając się na dostępnej literaturze naukowej. Przedstawiłam zastosowane przeze mnie metody znakowania ^{99m}Tc , ^{68}Ga oraz ^{111}In pochodnych Eksendyny-4 oraz sposoby doprowadzenia do wysokiej wydajności znakowania. Opracowałam skład i postać zestawów do znakowania oraz przeprowadziłam badania ich trwałości. Następny rozdział poświęcony jest porównaniu właściwości chemicznych oraz biologicznych otrzymanych kompleksów.

Założone cele zostały osiągnięte. Opracowane zestawy pozwalają na otrzymywanie kompleksów ^{99m}Tc -HYNIC-Eksendyna-4 i ^{68}Ga -Nle¹⁴-NODAGA-Eksendyna-4, które charakteryzują się wysoką czystością radiochemiczną oraz są trwałe w trakcie przechowywania. Procedura znakowania pozwala w sposób łatwy i powtarzalny otrzymywać kompleksy w warunkach radiofarmacji szpitalnej. Badania biodystrybucji u szczurów potwierdziły swoistość gromadzenia kompleksów w organach wykazujących obecność receptorów GLP-1. Zastosowanie przeciwutleniacza L-metioniny wpłynęło korzystnie na zwiększenie czystości radiochemicznej otrzymywanego kompleksu ^{99m}Tc -HYNIC-Eksendyna-4.

Wartość diagnostyczna kompleksu ^{99m}Tc -HYNIC-Eksendyna-4 otrzymywanego z zestawów została potwierdzona u chorych w obrazowaniu insulinoma oraz raka rdzeniastego tarczycy. Scyntygrafia receptorowa z wykorzystaniem zestawów HYNIC-Eksendyny-4 do znakowania ^{99m}Tc może stać się metodą diagnostyczną w wykrywaniu nowotworów wykazujących zwiększoną ekspresję receptorów GLP-1.

Bjawota