

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. „Biokoniugaty radioaktywnych nanocząstek złota z przyłączonym chemioterapeutycznym dla celowanej terapii przeciwnowotworowej”

Streszczenie

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było zsyntezowanie, charakterystyka fizykochemiczna oraz badania biologiczne dwóch potencjalnych radiofarmaceutyków opartych na radioaktywnych nanocząstkach złota. Multimodalne związki miały wykazywać synergiczny efekt działania poprzez połączenie radioterapii, chemioterapii oraz immunoterapii dla celowanego leczenia nowotworów HER2+. Do badań wykorzystano 30 nm nanocząstki radioaktywnego złota, które zostały zmodyfikowane poprzez przyłączanie wektora (trastuzumabu) oraz chemioterapeutyku (doksorubicyny) lub koniugatu przeciwciało-lek (trastuzumab-emtanzyna).

W części literaturowej przedstawiono krótki przegląd metod leczenia nowotworów, a następnie opisano wykorzystanie antracyklin, w tym doksorubicyny, w powszechnie stosowanych chemioterapiach. W kolejnym podrozdziale omówiono wybrane aspekty dotyczące celowanej terapii, takie jak koniugaty przeciwciało-lek, przykłady celowanej terapii z zastosowaniem radionuklidów, a także zalety oraz wady alfa i beta radioimmunoterapii. Następnie skupiono się na opisie chemioradioterapii, czyli połączeniu chemioterapii i radioterapii zewnętrznej oraz połączeniu chemioterapii z terapią radionuklidową. Ostatni podrozdział poświęcono nanomedycynie, gdzie omówiono nanocząstki jako nośniki leków i radionuklidów oraz opisano mechanizm biernego i czynnego gromadzenia się nanocząstek.

W rozdziale trzecim opisano wykorzystaną aparaturę, odczynniki oraz stosowane techniki analityczne. W ostatnim podrozdziale przedstawiono metodykę przeprowadzonych badań.

W rozdziale czwartym zaprezentowano wyniki prac eksperymentalnych. Pierwszy podrozdział poświęcono nanocząstkom złota/radioaktywnym nanocząstkom złota z przyłączonym trastuzumabem i doksorubicyną. W kolejnym podrozdziale zebrano wyniki prac dotyczących nanostruktur z przyłączonym trastuzumabem-emtanzyną. Dla zbadanych związków przedstawiono wyniki charakterystyki fizykochemicznej oraz badania stabilności. Główna część badań dotyczyła eksperymentów *in vitro* z wykorzystaniem komórek adherentnych oraz struktur trójwymiarowych (sferoidów). Wykazano powinowactwo receptorowe zsyntezowanych preparatów do komórek HER2+, internalizację, przeprowadzono badania cytotoksyczności oraz analizę cyklu komórkowego. Dla pierwszego omawianego radiobiokoniugatu zaprezentowano wyniki *in vivo*, które wykonano w Narodowym Centrum Badań Naukowych Demokritos w Atenach (National Centre for Scientific Research Demokritos). Na zakończenie rozdziału porównano otrzymane wyniki dla obu radiobiokoniugatów.

Podsumowanie i wnioski stanowią piąty rozdział niniejszej pracy. Zaprezentowano najważniejsze wnioski dotyczące przeprowadzonych badań oraz przedstawiono perspektywy rozwoju i możliwości wykorzystania otrzymanych wyników.

Na końcu dysertacji przedstawiono wykaz prac naukowych opublikowanych lub będących w przygotowaniu, wykonanych w trakcie studiów doktoranckich. Następnie zaprezentowano spis patentów, które zostały przyznane lub zgłoszone do Urzędu Patentowego.

Abstract

The aim of this doctoral dissertation was to synthesize, physicochemically characterize, and conduct biological studies on two potential radiotherapeutics based on radioactive gold nanoparticles. These multimodal compounds were intended to demonstrate a synergistic effect by combining radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy for targeted treatment of HER2+ tumors. Radioactive gold nanoparticles with a diameter of 30 nm were utilized for the research, and they were modified by attaching a vector (trastuzumab) and a chemotherapeutic agent (doxorubicin) or an antibody-drug conjugate (trastuzumab-emtansine).

The literature review provided a brief overview of cancer treatment methods, followed by a description of the use of anthracyclines, including doxorubicin, in commonly used chemotherapies. The subsequent subsection discussed selected aspects of targeted therapy, such as antibody-drug conjugates, examples of targeted therapy using radionuclides, as well as the advantages and disadvantages of alpha and beta radioimmunotherapy. The focus then shifted to the description of chemoradiotherapy, which involves the combination of chemotherapy and external radiotherapy, and the combination of chemotherapy with radionuclide therapy. The final subsection was dedicated to nanomedicine, where nanoparticles were discussed as drug and radionuclide carriers, and the mechanisms of passive and active nanoparticle accumulation were described.

Chapter three was devoted to methodology, providing a description of the apparatus, reagents, and analytical methods used in the experimental part. The last subsection presented the methodology employed in the conducted studies.

Chapter four presented the results of the experimental work. The first subsection focused on gold nanoparticles/radioactive gold nanoparticles with conjugated trastuzumab and doxorubicin. The subsequent subsection compiled the results of studies on compounds with attached trastuzumab-emtansine. For these compounds, the results of physicochemical characterization and stability testing were presented. The main part of the research focused on *in vitro* studies using adherent cells and three-dimensional structures (spheroids). The receptor affinity of the drugs to HER2+ cells, internalization, cytotoxicity study and cell cycle study were demonstrated. For the first discussed radiobiocojugate, *in vivo* results conducted at the National Centre for Scientific Research "Demokritos" in Athens were presented. At the end of the chapter, the obtained results for both radiobiocojugates were compared.

The summary and conclusions constitute the fifth chapter of this work. The most important reflections on the conducted research were presented, along with prospects for development and possibilities of utilizing the obtained results.

As an appendix, following the bibliography, a list of scientific works published or submitted for publication during the doctoral studies was provided. Subsequently, a list of patents granted or submitted to the patent office during the course of the doctoral work was presented.