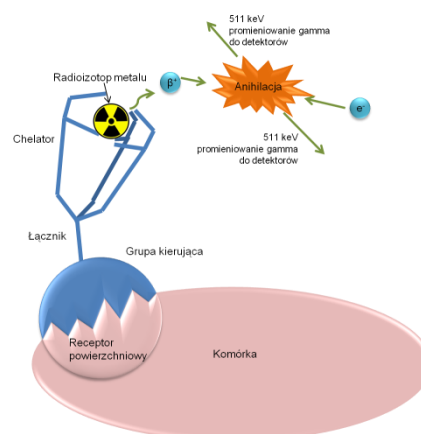


Cel prowadzonych badań/hipoteza badawcza

Obecne kierunki rozwoju radiochemii i medycyny nuklearnej podkreślają ważne znaczenie Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) i optymalnego wykorzystania radioizotopów emitujących promieniowanie β^+ . Metoda PET stanowi technikę obrazowania opartą na pomiarze promieniowania powstającego podczas anihilacji pozytonów (anty-elektronów), polegającej na ich zderzeniu z elektronami komórek ciała, co generuje dwa kwanty promieniowania rozchodzące się w przeciwnych kierunkach. Proces ten rejestrują detektory, ustawione w odpowiedniej pozycji względem pacjenta, co pozwala na zlokalizowanie źródła promieniowania w jego ciele. W celu generowania pozytonów, pacjentowi podaje się środki zawierające radioizotopy promieniotwórcze o odpowiednio krótkim czasie połowicznego rozpadu, aby większość promieniowania wytwarzana była podczas badania (Schemat 1). Połączenie PET z technikami tomografii komputerowej (CT) i rezonansu magnetycznego (MRI) przyczyniło się do rozwoju diagnostyki rozmaitych schorzeń, co skutkuje wzrostem popularności tej metody: liczba badań w latach 2010-2013 wzrosła w Europie o 20%, w samej Polsce zaś aż o 73%. W literaturze można odnaleźć wiele przykładów związków wiążących radioizotopy jonów metali, stanowiących "wystarczająco dobre" czynniki obrazujące, jednak zależności między jodem metalu i czynnikiem wiążącym, a ich biodystrybucją w organizmie stanowią skomplikowany problem, jasno pokazując, że powyższe relacje rozumiane są jedynie powierzchownie.



Schemat 1. Schematyczne przedstawienie zasady działania Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET).

Celem przedstawionego projektu jest opracowanie nowatorskich ligandów wiążących radioizotopy metali, będących podstawą nieinwazyjnych czynników obrazujących. Wykorzystując znajomość preferencji koordynacyjnych jonów metali oraz wieloletnie doświadczenie w projektowaniu skutecznych czynników chelatujących, skoncentrujemy się w szczególności na izotopach $^{64}\text{Cu(II)}$, $^{68}\text{Ga(III)}$ i $^{86}\text{Zr(IV)}$, jako najbardziej obiecujących w rozwoju obrazowania PET.

Zbadamy serię kilkunastu ligandów chelatujących, zawierających efektywne grupy donorowe (np. grupę hydroksamową, fenoloksazolinową, hydroksychinolinową, czy pirydino-hydroksamową) w układzie liniowym, tripodalnym lub tetrapodalnym. Struktury ligandów opracowano tak, by zapewnić (i) silne oddziaływanie z jonami metali i wysoką stabilność termodynamiczną w szerokim zakresie pH (pH = 1–8), (ii) obojętność wobec możliwych w warunkach *in vivo* procesów wymiany jonu centralnego przez endogenne jony metali oraz chelatorów przez endogenne ligandy, oraz (iii) szybkie kompleksowanie radioizotopu w warunkach wysokiego rozcieńczenia oraz łagodnej temperatury.

Synteza proponowanych chelatorów zostanie przeprowadzona we współpracy z trzema wyspecjalizowanymi grupami: grupą prof. A. Shanzera (Instytut Weizmanna, Rehovot, Izrael), grupą prof. O. Varzatskiego (Instytut Chemii Ogólnej i Nieorganicznej NAS Ukrainy, Kijów, Ukraina) i grupą prof. I. Fritskiego (Narodowy Uniwersytet Tarasa Szewczenki w Kijowie, Ukraina). Skuteczne połączenie fizyko-chemicznych metod analizy pozwoli określić stechiometrię, trwałość i strukturę koordynacyjną kompleksów metali oraz ich oddziaływania z wybranymi białkami. Określenie interakcji z biomolekułami (np. albuminą, transferyną) i istotnymi biologicznie jonami metali (np. Ca(II) , Zn(II) , Fe(III)) pozwoli przewidzieć zachowanie kompleksów w warunkach *in vivo*.

Wpływ spodziewanych rezultatów na rozwój nauki, cywilizacji, społeczeństwa

Oczekujemy, że projekt będzie miał wpływ na dyscyplinę badawczą na kilku poziomach: (i) rozwinię ogólną wiedzę w zakresie chemii koordynacyjnej badanych układów oraz (ii) wskaże najlepszych kandydatów do efektywnego wiązania radioizotopów $^{64}\text{Cu(II)}$, $^{68}\text{Ga(III)}$ oraz $^{89}\text{Zr(IV)}$, które będą podstawą do opracowania nieinwazyjnych czynników kontrastowych działających *in vivo*. Ponadto, współpraca naukowa uczestników projektu (iii) zwiększy elastyczność i innowacyjność ich badań oraz (iv) ugruntuje współpracę naukową, istotną dla przyszłych projektów badawczych. Rozwój w dziedzinie środków kontrastowych ma ciągle wpływ na firmy farmaceutyczne, lekarzy i pacjentów, a społeczeństwo jako całość skorzysta na inwestycji w medyczną chemię nieorganiczną, reprezentowaną tutaj przez proponowany projekt.