

## **Multimodalne nanocząstki złota jako potencjalne radiofarmaceutyki w celowanej terapii radionuklidowej**

Aktualnie, po chorobach układu krążenia jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na świecie są nowotwory. Jak podają statystyki, ogólna liczba zachorowań na nowotwory złośliwe będzie systematycznie rosła stając się w niedalekiej przyszłości pierwszą przyczyną zgonów osób przed 65 rokiem życia. W Europie, najczęściej występującymi postaciami nowotworów, które stanowią połowę wszystkich zgonów są nowotwory płuc, jelita grubego, piersi, gruczołu krokowego oraz rak żołądka. Niestety za dużym rozwojem efektywnej diagnostyki pozwalającej na wczesne rozpoznanie choroby nie podąża skuteczna i jak najmniej toksyczna terapia. Wśród konwencjonalnych metod leczenia chorób nowotworowych, oprócz operacji chirurgicznych stosowane są chemioterapia oraz radioterapia. Niestety, u wielu pacjentów, zwłaszcza w stanach zaawansowania czy też wznowy metody te wydają się być nieskuteczne, ponadto powodują występowanie niepożądanych skutków ubocznych. Jedną z przyczyn niepowodzeń standardowych terapii antynowotworowych staje się oporność lekowa i radiacyjna komórek rakowych.

Ostatnio, duże nadzieje wiąże się terapiami celowanymi, a wśród nich z tzw. „celowaną terapią radionuklidową”. Metoda ta polega na zastosowaniu izotopów promieniotwórczych, które przyłączone do cząstek biologicznie aktywnych (wykazujących powinowactwo do receptorów, których nadekspresję obserwuje się na komórkach nowotworowych), kumulują się selektywnie w chorej tkance i emitując promieniowanie uszkadzają ją, nie niszcząc zdrowych komórek organizmu. W zależności od wielkości guza oraz jego lokalizacji dobór odpowiedniego radionuklidu jest kluczowym parametrem terapii. Wśród niskoenergetycznych emiterów promieniowania korpuskularnego, stosowanych do leczenia małych guzów we wczesnym stadium czy też przerzutów, radionuklid złota  $^{198}\text{Au}$  wykazuje bardzo dobre własności jądrowe ( $t_{1/2} = 2.7$  d,  $\beta_{\text{max}} = 0.96$  MeV). Niestety kationy złota nie tworzą trwałych połączeń kompleksowych przez co nie można ich związać z biomolekułą w konwencjonalny sposób. Dobrą drogą do koniugacji  $^{198}\text{Au}$  z biomolekułą jest zastosowanie nanocząstek złota, przy czym do ich syntezy stosuje się radioaktywny izotop  $^{198}\text{Au}$ . Główną zaletą takiego podejścia jest fakt, że każda nanocząstka zawiera dużą liczbę atomów promieniotwórczych w odróżnieniu od konwencjonalnych radiofarmaceutyków, gdzie naprowadzająca biomolekuła jest znakowana jednym lub paroma atomami radioizotopu.

Celem naukowym projektu jest synteza radioaktywnych nanocząstek złota ( $^{198}\text{AuNPs}$ ), a następnie przyłączenie do nich szeroko stosowanego w onkologii chemioterapeutyku – doksorubicyny oraz biomolekuły naprowadzającej – oktreotydu (analog somatostatyny). Realizacja projektu będzie składała się z kilku etapów: i) synteza i charakterystyka radioaktywnych nanocząstek złota ii) synteza koniugatów DOX-PEG oraz Oktreotydu-PEG i przyłączenie ich do  $^{198}\text{AuNPs}$  iii) badania biologiczne *in vitro* otrzymanego multimodalnego radiofarmaceutyku iv) badania biodystrybucji *in vivo* na myszach. Bardzo ważnym etapem projektu będzie synteza jak najmniejszych  $^{198}\text{AuNPs}$ , ze względu na ich biodystrybucję w organizmie. Niestety, nanocząstki złota o większych rozmiarach gromadzą się niespecyficznym w takich organach jak wątroba, śledziona i płuca. Ponadto, w celu poprawienia farmakokinetyki nanocząstek, powierzchnia ich zostanie zmodyfikowana hydrofilowym polimerem - polietylenoglikolem (PEG).

Uważamy, że zastosowanie cytostatyku oraz radionuklidu w jednej cząsteczce przyczyni się do uzyskania znacznie większego efektu terapeutycznego (efekt synergiczny), niż w przypadku, gdy związki te są stosowane oddzielnie. Dodatkowo, poprzez sprzężenie koniugatu z oktreotydem możliwe będzie nakierowanie preparatu na komórki nowotworowe guzów neuroendokrynych wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych – SSTR2. Można przypuszczać, że stosowanie obu terapii pozwoli na użycie znacznie mniej toksycznych dawek chemioterapeutyków i promieniowania jonizującego, a co się z tym wiąże ograniczenia skutków ubocznych leczenia. Otrzymanie multimodalnego radiofarmaceutyku jako potencjalnego leku umożliwi znacznie skuteczniejszą terapię pacjentów z tak ciężkimi chorobami jak nowotwory.