

Nowotwór jest drugą, po chorobach sercowo-naczyniowych, wiodącą przyczyną zachorowalności i umieralności na świecie, a częstość jego występowania wzrasta. Zabiegi chirurgiczne, chemioterapia i radioterapia są podstawowymi metodami leczenia, niemniej mają pewne ograniczenia. Niektóre guzy są nieoperacyjne, ponieważ są zbyt duże lub znajdują się w newralgicznych organach, np. w mózgu. Chemioterapia oddziałuje niespecyficznie, bowiem jest ukierunkowana na szybko rosnące i dzielące się komórki, nie rozróżniając chorych od zdrowych, co powoduje pewne niepożądane skutki uboczne. Zewnętrzna radioterapia stosowana jest przeważnie w leczeniu guza łitego i jest mniej skuteczna w przypadku jego przerzutów. Duży sukces osiągnięto dzięki bardziej selektywnym terapiom ukierunkowanym na biomarkery typowe dla komórek nowotworowych. Jednak część komórek wykazuje wrodzoną lub nabytą oporność na podawane leki, co powoduje nawrót i postęp choroby, szczególnie w przypadku raka piersi, jajnika i żołądka z nadekspresją receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Zwiększenie ilości HER2 sprzyja rozwojowi bardziej agresywnej formy nowotworu, charakteryzującej się gwałtownym wzrostem guza, zajęciem węzłów chłonnych oraz szybkim tworzeniem przerzutów. Stąd u pacjentów obserwuje się krótkie okresy remisji choroby, a nawrót raka następuje stosunkowo szybko.

Celowana terapia radionuklidowa, zwana także radioimmunoterapią (RIT), wykorzystuje radionuklidy będące emiterni promieniowania korpuskularnego (strumień cząstek), które dzięki przyłączeniu do odpowiednich biomolekuł specyficznie kumulują się w tkance nowotworowej, dostarczając cytotoksyczne promieniowanie jonizujące. Zaletą tej terapii jest nie tylko możliwość leczenia zdiagnozowanych guzów pierwotnych, ale także ich przerzutów, komórek nowotworowych krążących we krwi (nowotwory hematologiczne), oraz pojedynczych komórek złośliwych pozostałych po wycięciu guza. Najczęściej stosowanymi biomolekułami w radioimmunoterapii są przeciwciała monoklonalne wykazujące wysokie powinowactwo do receptorów na komórkach nowotworowych. Warto jednak podkreślić, że przeciwciała monoklonalne nie są idealnymi nośnikami substancji toksycznych, gdyż ich duża masa cząsteczkowa (150 kDa) wpływa na farmakokinetykę, słabe przenikanie do guza, powolne usuwanie z krwi i tkanek, co obniża skuteczność terapeutyczną, a jednocześnie zwiększa ryzyko toksyczności zdrowych organów. W związku z powyższym, jako ich alternatywę proponujemy zastosować znacznie mniejsze cząsteczki zwane nanociałami (nbs; VHH; sdAbs), które są jednodomenowymi przeciwciałami, czyli fragmentami wyizolowanymi z wielbłądzych przeciwciał zbudowanych tylko z łańcuchów ciężkich. Ze względu na ich wysokie powinowactwo i swoistość wiązania do receptorów na komórkach rakowych, a także niską immunogenność, są atrakcyjnymi biomolekułami do wykorzystania w obrazowaniu molekularnym i radioimmunoterapii. Cząsteczki te są około 10-15 razy mniejsze niż przeciwciała monoklonalne, dzięki czemu szybciej docierają do guza i łatwiej są wydalane z organizmu. Ponieważ mają też prostszą budowę niż przeciwciała monoklonalne, można je łatwiej i szybciej wytworzyć w bakteryjnych lub drożdżowych systemach ekspresyjnych, na większą skalę i mniej kosztownie.

W naszych badaniach będziemy wykorzystywać nowe internalizujące (wnikające do wnętrza komórki) nanociała specyficznie łączące się z receptorem HER2 i znakować je radionuklidami emitującymi w trakcie rozpadu cząstki α i β (np. ^{90}Y , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{212}Pb , ^{225}Ac lub ^{227}Th). Cząstki α mają krótki zasięg w tkance, odpowiadający średnicy zaledwie kilku komórek, dlatego idealne nadają się do leczenia małych lub rozsianych zmian nowotworowych i ich przerzutów. Cząstki β , w zależności od ich energii mają zasięg w tkance nawet do 12 mm, są więc odpowiednie do leczenia dużych, litych i heterogenicznych guzów. Otrzymany radiofarmaceutyk, po podaniu dożylnym pacjentowi, wraz z krwią rozchodzi się po całym organizmie, wybiórczo łączy się z komórkami nowotworowymi i akumuluje się w nich. Ta właściwość umożliwi lokalną radioterapię „od wewnątrz” guza, nie wpływając na zdrowe tkanki, w przeciwieństwie do stosowanej radioterapii wiązki „zewnętrznej”. Zakładamy, że internalizujące właściwości nowo uzyskanych radiobiokoniugatów będą miały wpływ na wyższą kumulację w komórkach nowotworowych, co zwiększy ich skuteczność terapeutyczną, jednocześnie zmniejszając ryzyko toksyczności dla zdrowych komórek. Ponadto, zastosujemy związki, w których dwie cząsteczki tego samego lub innego nanociała są połączone poprzez krótki łącznik oparty na peptydzie. Związki te powinny wykazywać jeszcze lepsze właściwości wiązania i internalizacji niż pojedyncze cząsteczki. Jako materiały odniesienia będziemy wykorzystywać nanociała przeciętnie-, nisko-/nie-internalizujące lub niewiążące się z receptorem HER2. Planujemy przeprowadzić szeroko zakrojone badania *in vitro* na komórkach ludzkiego raka piersi, jajnika i żołądka (HER2-dodatnich i HER2-ujemnych), które pozwolą nam odróżnić toksyczność spowodowaną procesem internalizacji. Uzyskane wyniki pomogą znaleźć odpowiedź na pytanie, która kombinacja radionuklidu (emitujący cząstki α lub β) w porównaniu z rodzajem nanociała (przeciętnie-, nisko-/nie-internalizujące) jest najlepszym układem na osiągnięcie najwyższej skuteczności terapeutycznej w leczeniu bardzo agresywnych i przerzutowych nowotworów z nadekspresją receptora HER2. Wierzimy, że otrzymamy radiobiokoniugaty o potencjalnym zastosowaniu jako nowe radiofarmaceutyki, które w przyszłości mogą stać się standardową formą celowanej terapii radionuklidowej nowotworów HER2-dodatnich.