

FERRYTYNY ZNAKOWANE IZOTOPAMI - ROZWÓJ ALTERNATYWNYCH UKŁADÓW DO DOSTARCZANIA LEKÓW

Streszczenie popularnonaukowe

W ostatnich latach, nasz zespół zaobserwował dynamiczny rozwój technik obrazowania tomograficznego w medycynie nuklearnej. Związane jest to z wykorzystaniem nowoczesnych detektorów oraz procesów przetwarzania i analizy zliczeń. Pozwala to na pomiar z wyższą rozdzielczością, mniejszych aktywności substancji znakowanych radioizotopami. W niniejszym projekcie zdecydowałem się na użycie ferrytyn ze względu na ich specyficzną budowę i możliwość wiązania różnych izotopów promieniotwórczych. Ferrytyny są rodziną białek występującą niemal w każdym żywym organizmie, lecz przyjmujących różną formę w zależności od gatunku i tkanki. W komórkach ssaków ferrytyna stanowi główny magazyn żelaza, a także reguluje wiele funkcji biologicznych. Rozległe spektrum zastosowań ferrytyn związane jest z jej strukturą trójwymiarowej klatki, możliwościami przechowywania żelaza, jak i stosunkowo efektywnym transportem w tkankach. Umożliwia to jej wykorzystanie jako narzędzia do diagnostyki i leczenia zróżnicowanych chorób, zwłaszcza wczesnego wykrywania nowotworów z wykorzystaniem technik obrazowania molekularnego. Konfiguracja ferrytyny w postaci sferycznego polimeru z rdzeniem magazynującym żelazo czyni ją strukturą zbliżoną do nanocząstek złota, stanowiących temat licznych badań w ostatniej dekadzie. Doniesienia naukowe pozwoliły stwierdzić, iż wiele zespołów wykorzystuje również ferrytyny jako nanoplatformy do dalszych modyfikacji, gdyż są one w stanie przyłączać cząsteczki zarówno na zewnątrz jak i wewnątrz cząsteczki białka.

Pomimo ogromnej roli ferrytyn, zastosowanie tego białka jest limitowane przez jej rozmiar i profil biodystrybucji. W trakcie projektu chciałbym zweryfikować trzy zagadnienia:

1. Struktura ferrytyn pozwala na gromadzenie szerokiego spektrum metalicznych izotopów promieniotwórczych, z wydajnością pozwalającą na detekcję białka z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania molekularnego takich jak tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT).
2. Przyłączenie izotopów promieniotwórczych nie wpływa na stabilność ferrytyn, w zakresie aktywności minimalizującym wpływ radiolizy na integralność białka, jednak pozwalającym na analizę miejsc gromadzenia.
3. Zastosowanie izotopów promieniotwórczych o dłuższym czasie połowicznego zaniku pozwala na monitoring procesu biodystrybucji ferrytyny znakowanej radioizotopami w ciele małych zwierząt.

W trakcie projektu planuję przeprowadzić optymalizację dwóch metod znakowania ferrytyn radioizotopami: jodowania oraz bezpośredniego włączania atomów nietrwałych do struktury białka. W badaniach zamierzam sprawdzić wpływ składu mieszaniny, temperatury i czasu prowadzenia reakcji na wydajność procesu znakowania. Dodatkowo, planuję dobrać odpowiednią metodę separacji otrzymanych cząsteczek od zanieczyszczeń powstających w trakcie syntezy. Następnie przeprowadzę identyfikację otrzymanych produktów z wykorzystaniem metod analitycznych, a ich stabilność zostanie sprawdzona w warunkach chłodniczych, jak i temperaturze pokojowej. Najbardziej perspektywiczne cząsteczki zostaną podane myszom w celu określenia miejsc akumulacji w ciele tych zwierząt.

Oczekiwanym rezultatem projektu będzie przygotowanie powtarzalnych protokołów znakowania ferrytyn izotopami promieniotwórczymi z wydajnością i aktywnością właściwą produktu pozwalającą na monitoring biodystrybucji otrzymanych cząsteczek. Efektywne i stabilne przyłączenie radioizotopów będzie podstawą do dalszej funkcjonalizacji białka. Otrzymane wyniki będą stanowiły punkt odniesienia dla innych zespołów badawczych wykorzystujących cząsteczki ferrytyny do bezpiecznego dostarczania leków i diagnostyki chorób z wykorzystaniem technik obrazowania molekularnego.