

Nanocząstki złota (AuNPs) posiadają wiele właściwości, które czynią je korzystnymi w terapii przeciwnowotworowej. Mogą one wnikać do guza na dwa sposoby: biernie za pomocą mechanizmu zwiększonej przepuszczalności i retencji oraz za pomocą biomolekuł mających powinowactwo do receptorów znajdujących się na powierzchni komórek nowotworowych. Jednym z takich receptorów jest HER2. Nadekspresja HER2 wykazywana jest w 20-30% nowotworów piersi oraz 6-7% nowotworów jajnika i ma kluczową rolę w rokowaniu pacjenta. Wykazujące nadekspresję HER2 nowotwory namnażają się bardzo szybko i po pewnym czasie stają się odporne na standardową terapię. Z tego powodu, zostały one wybrane jako cel naszych badań.

W tym projekcie proponujemy zastosowanie promieniotwórczych izotopów rtęci do syntezy radiofarmaceutyków podawanych bezpośrednio do guza z nadekspresją HER2, które wykazywałyby wysoką selektywność i toksyczność wobec komórek nowotworowych, nie powodując tym samym niszczenia zdrowych tkanek. Planujemy wykorzystać bardzo małe (5 nm) nanocząstki złota pokryte warstwą $^{197/197m}\text{Hg}$, z biomolekułą naprowadzającą – trastuzumabem, przyłączoną do powierzchni nanocząstek.

Trastuzumab jest najbardziej znanym przeciwciałem posiadającym powinowactwo do receptora HER2. Wykazuje on bardzo wysoką internalizację w obszarze bliskim jądra komórkowemu, co w przypadku terapii z użyciem elektronów Auger jest kluczowe. Ponadto, zastosowanie AuNPs znacząco wpłynie na zwiększenie aktywności właściwej otrzymanego radiofarmaceutyku, ponieważ na powierzchni AuNPs obecnych będzie wiele radioaktywnych atomów rtęci.

Radionuklidy ^{197}Hg i ^{197m}Hg jako emitery elektronów Auger mają korzystne dla zastosowań medycznych właściwości jądrowe. Mogą być stosowane w terapii małych guzów i mikroprzerzutów, jednak optymalną skuteczność wykazują dopiero po ścisłym połączeniu z DNA komórek nowotworowych. Dzięki krótkiemu zasięgowi, porównywalnemu z rozmiarem komórki, terapia radionuklidowa z zastosowaniem emiterów elektronów Auger posiada mniejsze skutki uboczne, nawet przy zastosowaniu wyższych dawek promieniowania, niż w przypadku emiterów promieniowania β , które znajdują obecnie szerokie zastosowanie w medycynie nuklearnej.

Celem projektu jest synteza radiofarmaceutyku opartego na AuNPs pokrytych $^{197/197m}\text{Hg}$ z przyłączonym trastuzumabem oraz jego badania biologiczne na komórkach nowotworowych wykazujących i niewykazujących nadekspresji receptora HER2.

Zostanie to osiągnięte poprzez realizację czterech zaplanowanych zadań badawczych. W pierwszym etapie opracowane zostaną metody produkcji radionuklidów $^{197/197m}\text{Hg}$ w reaktorze jądrowym. Następnie wykonana zostanie synteza AuNPs o rozmiarze 5 nm pokrytych warstwą reaktorowej $^{197/197m}\text{Hg}$ oraz przyłączenie do ich powierzchni stabilizującego PEGu oraz biomolekuły - trastuzumabu. Na koniec przeprowadzane zostaną badania biologiczne na komórkach nowotworowych wykazujących nadekspresję receptorów HER2. Badane będzie powinowactwo receptorowe (określające czy preparat specyficznie łączy się receptorami HER2), internalizacja (procent preparatu wnikający do wnętrza komórki), interkalacja (przyłączanie rtęci do DNA) oraz indukowanie podwójnoniciowych pęknięć DNA przez otrzymany preparat radiofarmaceutyczny.

Otrzymany potencjalny radiofarmaceutyk będzie mógł znaleźć zastosowanie w leczeniu małych guzów oraz mikroprzerzutów wykazujących nadekspresję receptora HER2.

Według naszej wiedzy jest to pierwsze badanie połączenia AuNPs z radionuklidami $^{197/197m}\text{Hg}$ w zastosowaniach terapeutycznych.