

Nowotwory wykazują dużą heterogenność molekularną. Z tego względu prowadzony jest szereg badań nad identyfikacją biomarkerów obrazowania, których zastosowanie mogłoby umożliwić wczesne wykrycie choroby oraz zastosowanie indywidualnego leczenia. W ostatnich kilkunastu latach znacząco wzrosło zainteresowanie obrazowaniem przy pomocy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem radiofarmaceutyków opartych o znakowane cyrkonem-89 (^{89}Zr) przeciwciała monoklonalne (mAb, immuno-PET). Obecnie technika immuno-PET jest jednym z punktów krytycznych na drodze opracowywania metod weryfikujących efektywność leków immuno-onkologicznych oraz terapii ukierunkowanych na zahamowanie funkcji receptorów. Technika ta pozwala bowiem na nieinwazyjne oznaczenie w organizmie rozkładu czasowo-przestrzennego wybranych antygenów, dostarczając tym samym informacji na temat dynamiki profilu molekularnego choroby. Obrazowanie immuno-PET jest najczęściej wykonywane przy użyciu hybrydowego skanera PET/TK, gdzie tomografia komputerowa (TK) zapewnia odniesienie anatomiczne. Co istotne, połączenie w ostatnich latach **wysokiej czułości i swoistości techniki PET z rozdzielczością przestrzenną rezonansu magnetycznego (MRI) dało niepowtarzalną możliwość równoległego śledzenia procesów czynnościowych i molekularnych w wybranych przypadkach nowotworów**. Jednak powstanie hybrydy PET/MRI narzuciło także konieczność wprowadzenia nowych sond, które w swojej strukturze zawierają zarówno radioizotop jak i związki magnetyczne wzmacniające sygnał rezonansu.

Dlatego, w przedstawionym projekcie proponujemy otrzymanie nowej sondy bimodalnej immuno-PET/MRI ukierunkowanej na ligand PD-L1, czyli jeden z immunologicznych punktów kontroli odpowiedzi odpornościowej. Ostatnio liczne badania wykazały, iż w przypadku podwyższonej ekspresji PD-L1 pacjenci lepiej odpowiadają na terapię przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-L1, zatem ocena ekspresji PD-L1 może być wykorzystywana jako biomarker do selekcji chorych oraz przewidywania skuteczności samej terapii.

Badana w projekcie **sonda bimodalna** będzie oparta o **i) superparamagnetyczne nanocząsteczki tlenku żelaza (SPION)**, które, akumulując się w określonych tkankach skracają czas relaksacji protonów w porównaniu do otaczających tkanek. Częsteczki te stanowią obiecującą alternatywę względem stosowanych aktualnie środków kontrastujących, zawierających substancje paramagnetyczne o stosunkowo słabych właściwościach magnetycznych czy też opartych na związkach toksycznego gadolinu, które stosowane są jedynie u ograniczonej grupy pacjentów; **ii) atezolizumabu (anty-PD-L1 mAb)**; oraz **iii) ^{89}Zr** , izotopu radioaktywnego.

Po określeniu właściwości fizyko-chemicznych badanej sondy (m.in. struktury, rozmiaru, ilości cząsteczek przeciwciała przyłączonych do nanocząstki, stabilności w różnych warunkach) oraz po optymalizacji koniugacji, koniugat będzie dokładnie scharakteryzowany *in vitro* (badania w wykorzystaniu linii komórkowych z różną ekspresją PD-L1 w tym m.in. badania powinowactwa wiązania, przenikania przez błony oraz cytotoksyczności). Ponadto, na mysich modelach ksenograftów (PD-L1 pozytywnych oraz negatywnych) określona zostanie farmakokinetyka sondy (badania biodystrybucji *ex vivo* oraz obrazowania *in vivo*). Obrazowanie PET/MRI dostarczy informacji na temat rozmieszczenia/retencji nanosondy w żywym organizmie. Zarejestrowane obrazy zostaną także porównane z histologicznym barwieniem ekspresji m.in. PD-L1 w guzach i wybranych narządach.

Uzyskane wyniki potwierdzą czy zaprojektowana sonda pozwala na rejestrację z wysokim kontrastem obrazów PET/MRI oraz specyficzne obrazowanie PD-L1. Ponadto, pomogą również w podjęciu decyzji co do dalszego postępowania w przyszłych badaniach wykorzystujących zaprojektowaną sondę w terapii (np. dostarczaniu leków lub hipertermii magnetycznej) oraz do obrazowania innych białek (np. EGFR).

Zaproponowany projekt badawczy ma zatem charakter badań podstawowych, mających na celu scharakteryzowanie nowej bimodalnej sondy mogącej znaleźć zastosowanie w obrazowaniu PET/MRI. **Dotychczas nie opisano w literaturze podobnego koniugatu, co podkreśla wysoce nowatorski charakter badań**, które mogłyby w przyszłości przyczynić się do powstania nowych biomarkerów obrazowania skutecznych w diagnozowaniu chorób nowotworowych oraz monitorowaniu odpowiedzi na zadaną terapię.