

Mimo ogromnego postępu w diagnostyce i znacznie wcześniejszemu wykrywaniu nawet drobnych zmian nowotworowych w ostatnich latach liczba zgonów spowodowanych chorobami nowotworowymi znacząco wzrosła. Obecnie podstawę terapii tych chorób w głównej mierze stanowią zabiegi operacyjne, następnie zewnętrzna radioterapia oraz systemowa chemioterapia i ostatnio immunoterapia. Niestety, efekty kliniczne tych terapii niosą za sobą wiele działań niepożądanych związanych z ich toksycznym działaniem na zdrowe tkanki. Dodatkowo wiele rodzajów komórek nowotworowych wykazuje wrodzoną lub nabytą oporność na podawane farmaceutyki oraz promieniowanie jonizujące.

Ze względu na tworzenie się małych i licznych przerzutów nowotworowych do kości, ich leczenie jest jednym z najtrudniejszych w terapii onkologicznej. Cele kliniczne leczenia przerzutów do kości to głównie złagodzenie bólu, zmniejszenie częstości złamań kości i wydłużenie czasu przeżycia. W ostatnich latach terapia radionuklidami jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia przerzutów do kości. W tym celu zastosowano radiofarmaceutyki emitujące cząstki  $\alpha$  i  $\beta$ . Bardzo dobre wyniki uśmierzania bólu uzyskuje się stosując bisfosfoniany znakowane emiterami  $\beta^-$  oraz  $^{223}\text{RaCl}_2$  (emiter  $\alpha$ ), gdzie w badaniach klinicznych zaobserwowano wydłużenie czasu przeżycia. Niestety, w przypadku emiterów  $\beta^-$  istotnym ograniczeniem jest stosunkowo duży zasięg emitowanych elektronów, które mogą niszczyć szpik kostny. Poważne skutki uboczne mogą się również pojawić podczas terapii  $^{223}\text{Ra}$ , ponieważ w rozpadzie  $^{223}\text{Ra}$  powstają emitery  $\alpha$   $^{211}\text{Pb}$  i  $^{211}\text{Bi}$ , które mogą gromadzić się w zdrowych tkankach.

Uważamy jednak, że zastosowanie emiterów elektronów Augera może znacząco poprawić skuteczność radiofarmaceutyków, pozwalając nie tylko na leczenie bólu, ale także na wydłużenie czasu przeżycia. Niskoenergetyczne elektrony Augera są emitowane przez niektóre radioizotopy. W przypadku terapii elektronami Auger istotną barierą w szerszym zastosowaniu tej metody jest konieczność dostarczenia radioizotopu - emitera promieniowania Auger do wnętrza jądra komórkowego. Zadanie to jest bardzo trudne ponieważ musimy tak skonstruować radiofarmaceutyk, aby najpierw odnalazł komórki nowotworowe, a później umieścił radioizotop w jądrze komórkowym w pobliżu nici DNA. Naszym pomysłem, który zamierzamy zweryfikować w przedstawionym w projekcie jest otrzymanie bisfosfonianowych kompleksów palladu poprzez ich syntezę z radioizotopu  $^{103}\text{Pd}$  ( $t_{1/2}=16,99\text{d}$ ), który rozpada się do  $^{103\text{m}}\text{Rh}$ , bardzo skutecznego emitera elektronów Augera. Cząsteczka bisfosfonianu nakieruje  $^{103}\text{Pd}$  do przerzutów nowotworowych i następnie w wyniku rozpadu jądrowego  $^{103}\text{Pd} \xrightarrow{EC} ^{103\text{m}}\text{Rh}$  zostanie uwolniony emiter elektronów Augera  $^{103\text{m}}\text{Rh}$  ( $t_{1/2} = 56 \text{ min}$ ), który w postaci kationu  $^{103}\text{Rh}_{\text{aq}}^{3+}$  powinien przejść przez błony jądrowe i związać się z DNA, powodując efekt cytotoksyczny. Dlatego spodziewamy się, że proponowany układ  $^{103}\text{Pd}/^{103\text{m}}\text{Rh}$  będzie spełniał kryteria niezbędne do skutecznej terapii elektronami Augera.

Radionuklid  $^{103}\text{Pd}$  zostanie otrzymany w reaktorze Maria w Świerku oraz w Instytucie Laue-Langevin w Grenoble, zaś wszystkie inne etapy projektu będą realizowane przez zespół z Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej.

Stosując nanocząstki palladu zawierające  $^{103}\text{Pd}$  powinniśmy uzyskać duży efekt cytotoksyczny w stosunku do przerzutów do kości z nowotworów piersi czy prostaty. Pozwoli nam to w przyszłości na przejście do kolejnego etapu, jakim będą badania *in-vivo* na modelach zwierzęcych. Sądzymy, że uzyskane wyniki pozwolą na skuteczniejsze i dokładniejsze leczenie przerzutów nowotworowych do kości a także wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. Warto zaznaczyć, że toksyczność naszego preparatu w stosunku do zdrowych komórek będzie znikoma w odróżnieniu od innych metod terapii z użyciem radioizotopów czy chemoterapeutyków.