

Zastosowanie technik izotopowych w monitorowaniu biodystrybucji materiału biologicznego

Doktorant: mgr Łukasz Cheda (UW)

Opiekunowie pracy:

dr hab. Zbigniew Rogulski (UW)

prof. dr hab. Magdalena Król (SGGW)



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Realizacja badań

- W ramach projektu RADFARM, tytuł pracy doktorskiej:
„Zastosowanie technik izotopowych w monitorowaniu biodystrybucji materiału biologicznego”
- PRELUDIUM 18, pt. **„Ferrytyny znakowane izotopami – rozwój alternatywnego układu dostarczania leków”** finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



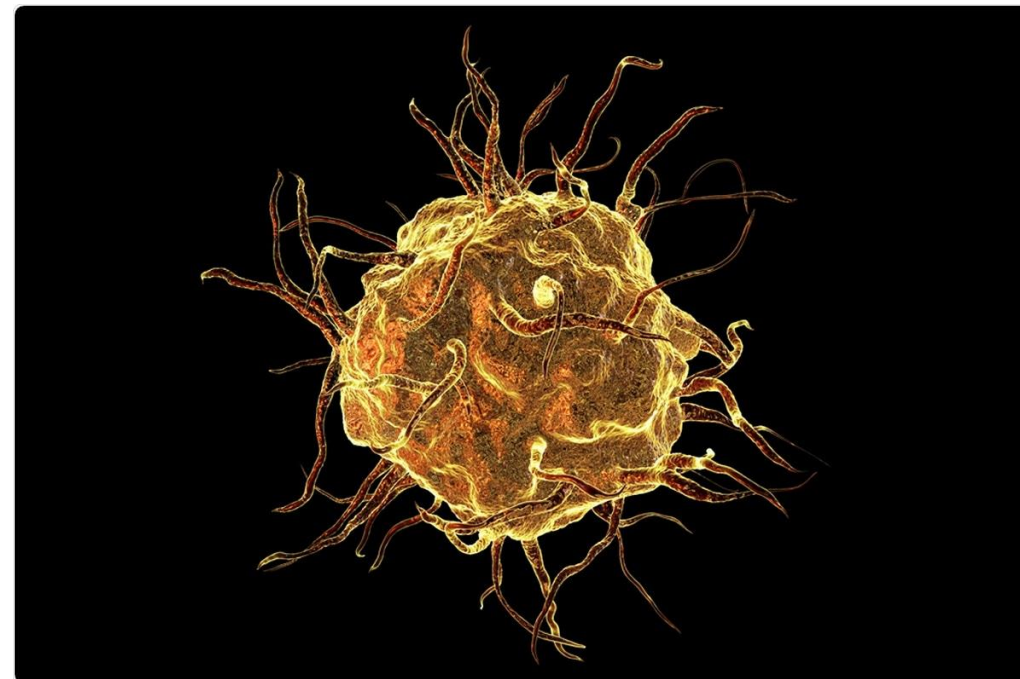
Plan wystąpienia

- I. Charakterystyka wybranego układu.
- II. Cel prowadzonych badań.
- III. Ramowy plan doświadczeń.
- IV. Omówienie uzyskanych wyników.
- V. Plan dalszych prac.

Wstęp



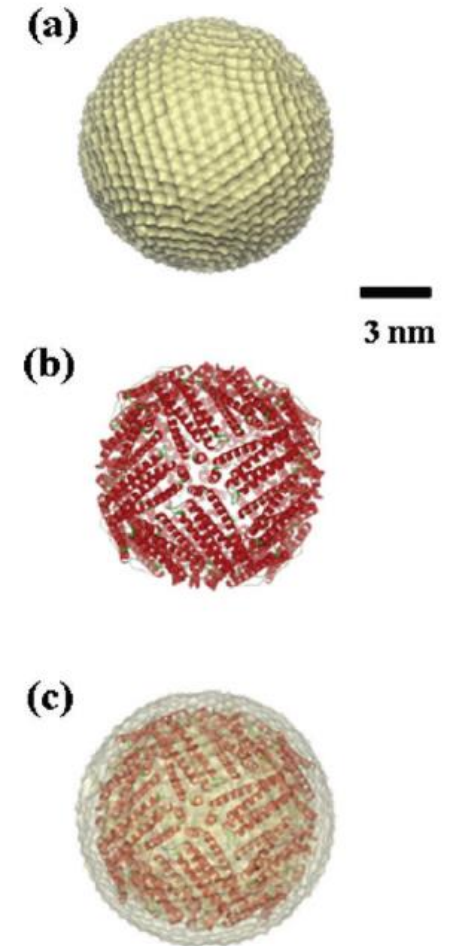
<https://www.micronaut.ch/wp-content/uploads/2012/12/%C2%A9-Micronaut-Cancer-Cell-008c1.jpg>



https://d2jx2rerrg6sh3.cloudfront.net/image-handler/ts/20201005082752/ri/750/picture/2020/10/shutterstock_659776354.jpg

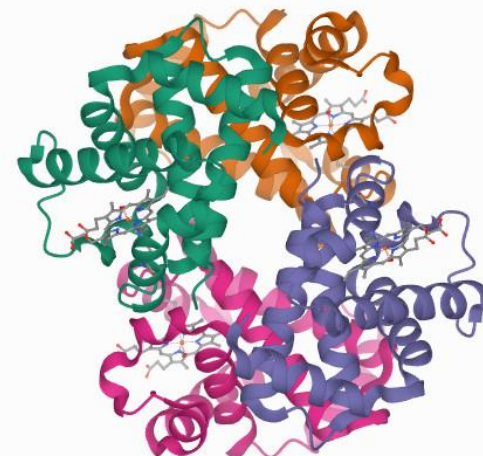
Ferrytyny

- Rodzina białek kompleksujących żelazo.
- Internalizowane do wnętrza komórki przez wiązanie do receptora transferytynowego (TfR1).
- Wysokie stężenie m. in. w komórkach układu immunologicznego.
- Zaangażowana w liczne procesy biologiczne m. in. homeostaza żelaza, proliferacja komórek, angiogeneza czy immunosupresji.



Hemoglobina

- Jedno z dwóch białek wiążących tlen w organizmie. Występuje w erytrocytach.
- Składa się z czterech łańcuchów polipeptydowych: dwóch łańcuchów α i dwóch łańcuchów β .
- Ściśle upakowane podjednostki w układzie tetraedrycznym tworzą kształt kuli.
- Wysokie stężenie w makrofagach związane z lizą erytrocytów.



PDB DOI: 10.2210/pdb6BB5/pdb



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój

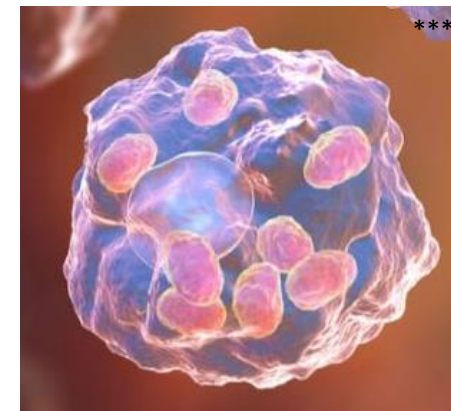
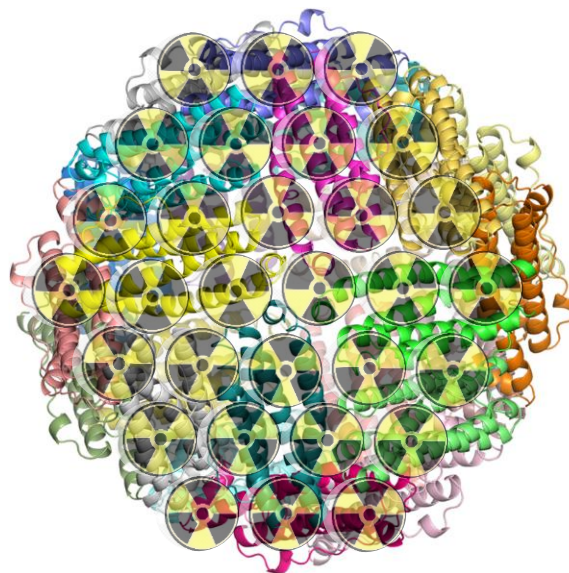
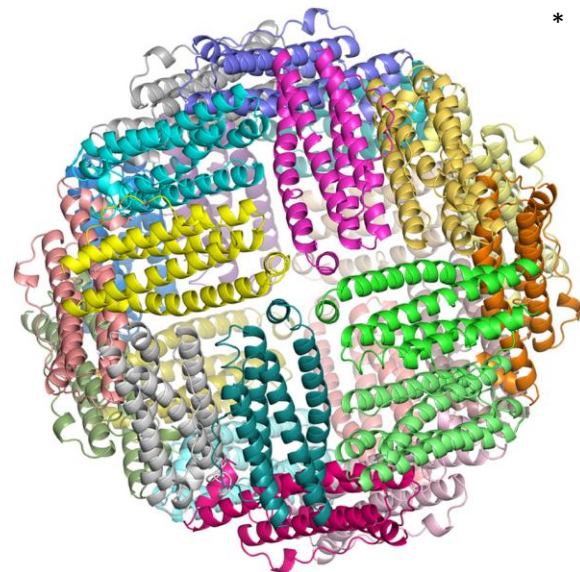


Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Radiokoniugat



* S. Pffafen, et al., Mechanism of Ferrous Iron Binding and Oxidation by Ferritin from a Pennate Diatom, JBC, 2013

**https://www.criver.com/sites/default/files/2017-11/CFW_Mouse417x235.jpg

***<https://www.labiotech.eu/wp-content/uploads/2017/07/inflammatory-disease-imperial-college-london-macrophage-764x375.jpg>

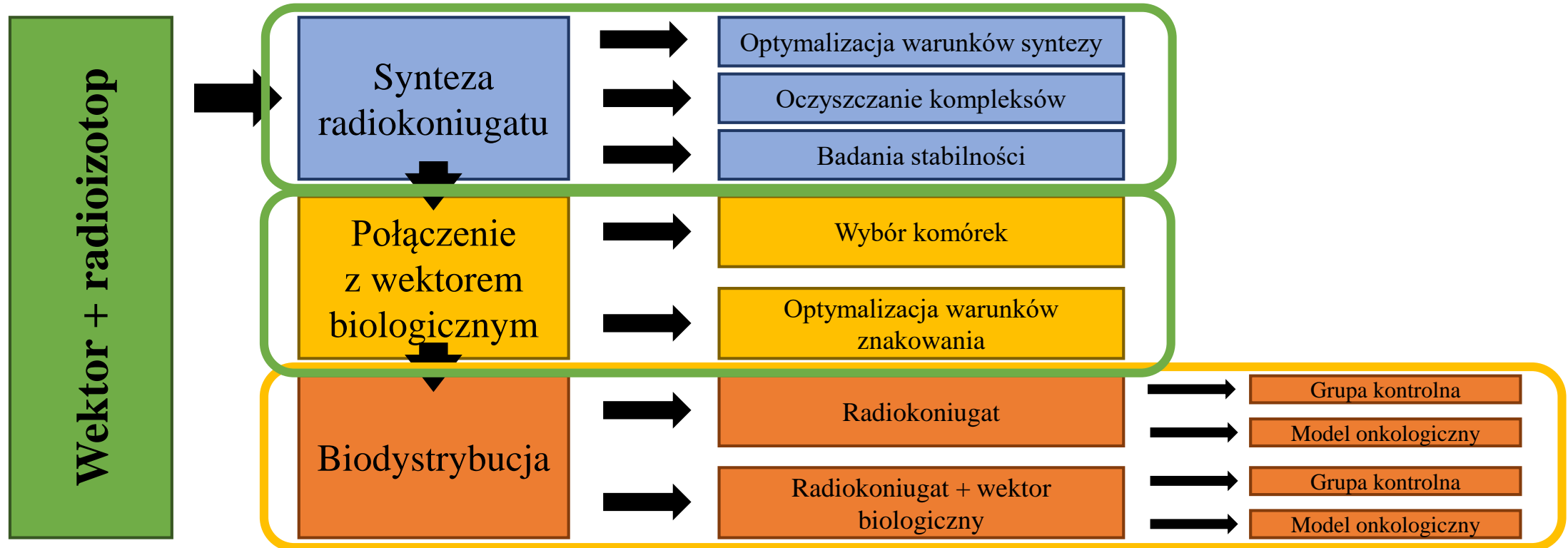


Cele prowadzonych badań

- I. Opracowanie protokołu syntezy trwałych połączeń wybranych białek z radioizotopami.
- II. Optymalizacja protokołu przyłączania radiokoniugatów do materiału biologicznego.
- III. Opracowanie protokołu monitorowania *in vivo*, profilu akumulacji wyznakowanego materiału biologicznego.



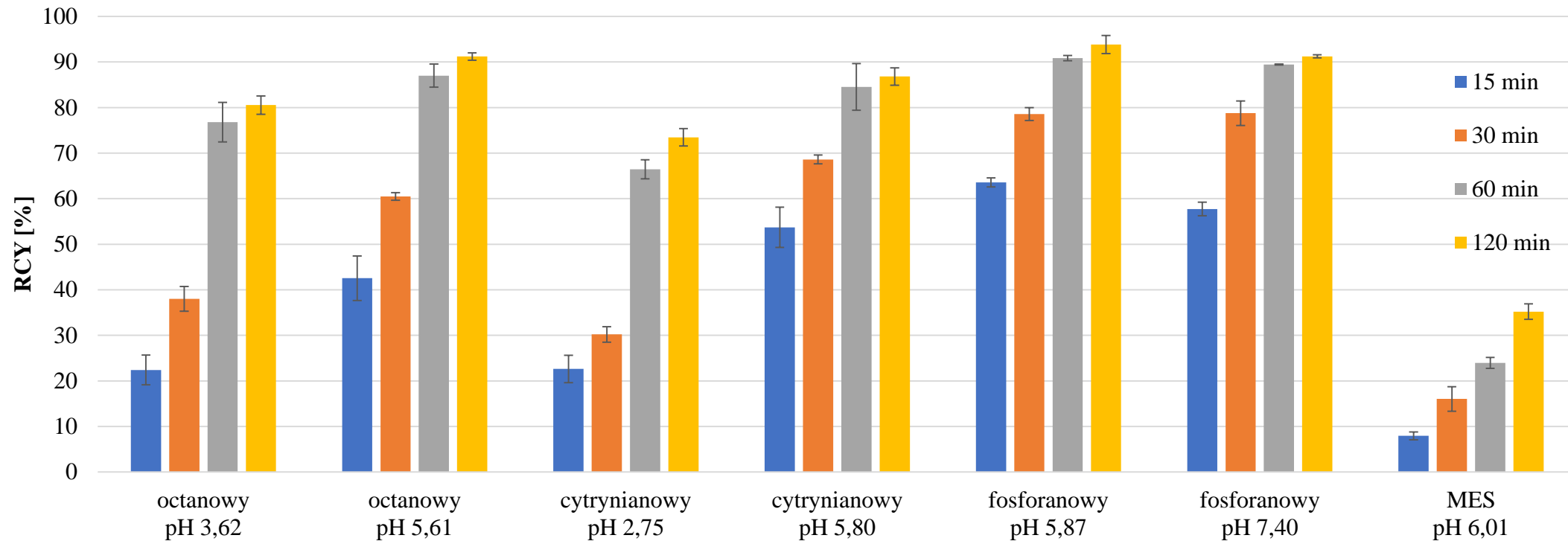
Ramowy plan doświadczeń



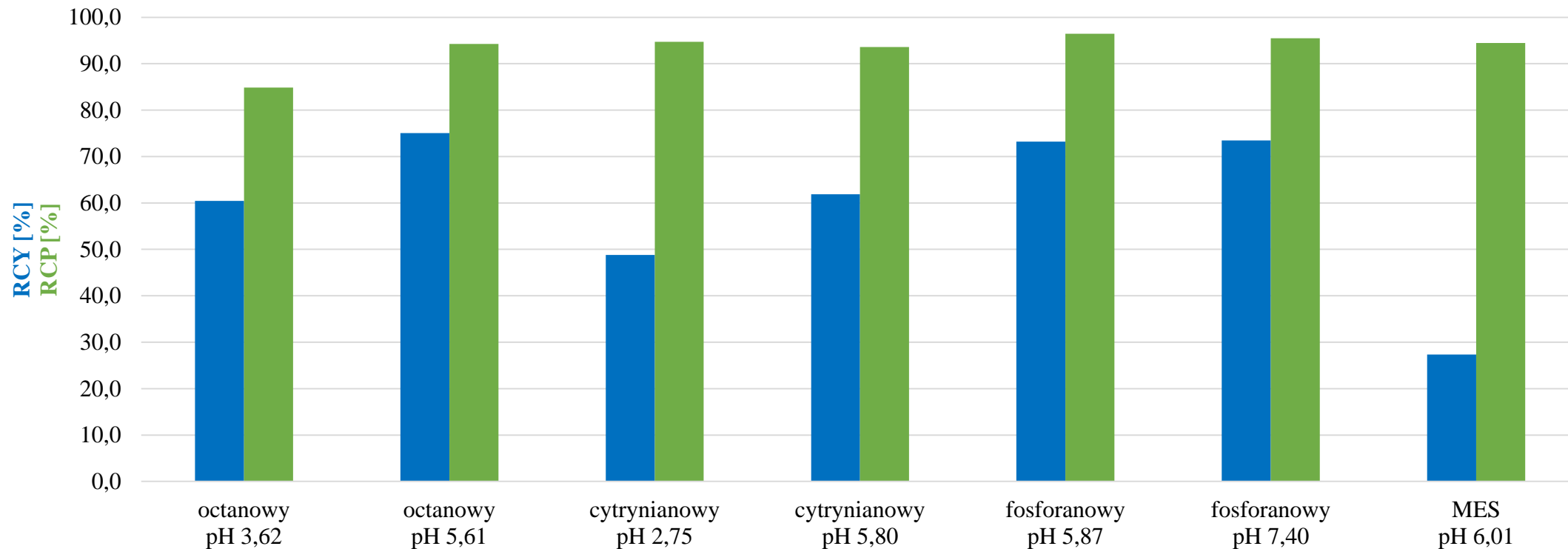
Przeprowadzone eksperymenty

- I. Przyłączenie izotopów promieniotwórczych do wybranych białek.
- II. Pomiar stabilności wybranych kompleksów.
- III. Znakowanie materiału biologicznego uzyskanymi radiokoniugatami.
- IV. Wstępne badania biodystrybucji.

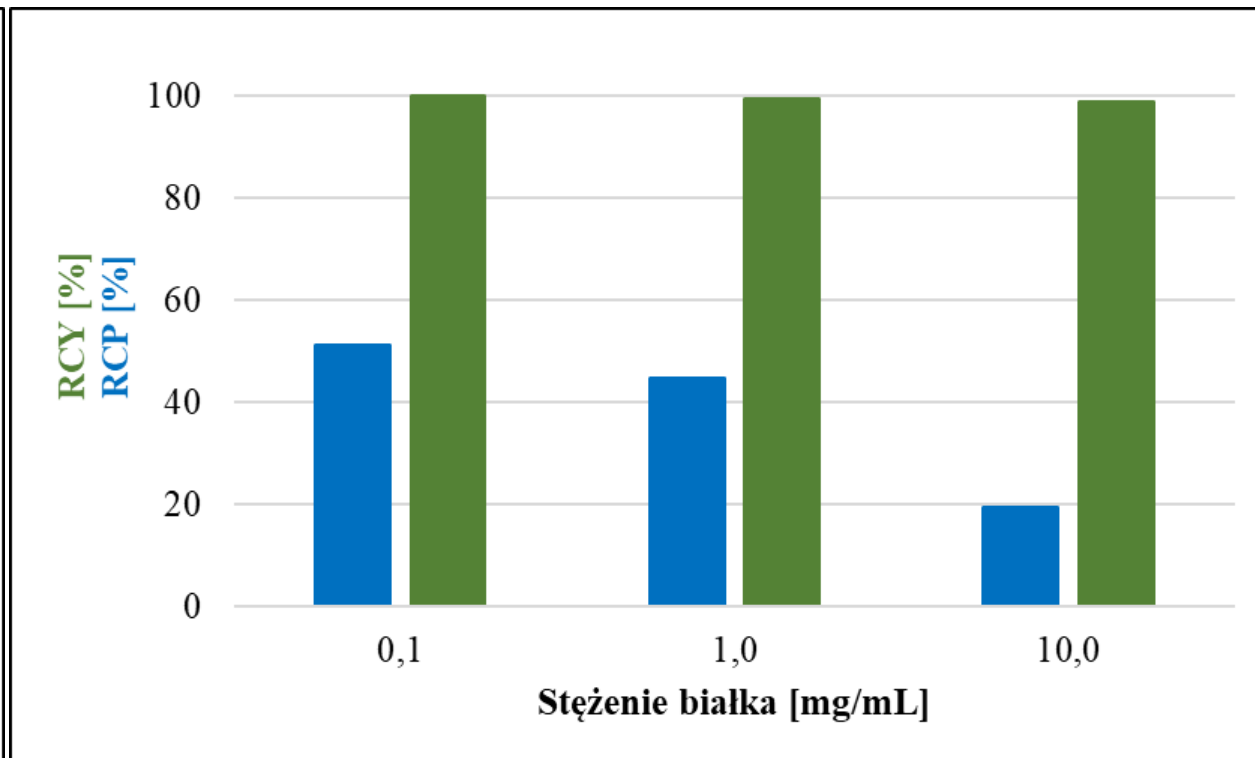
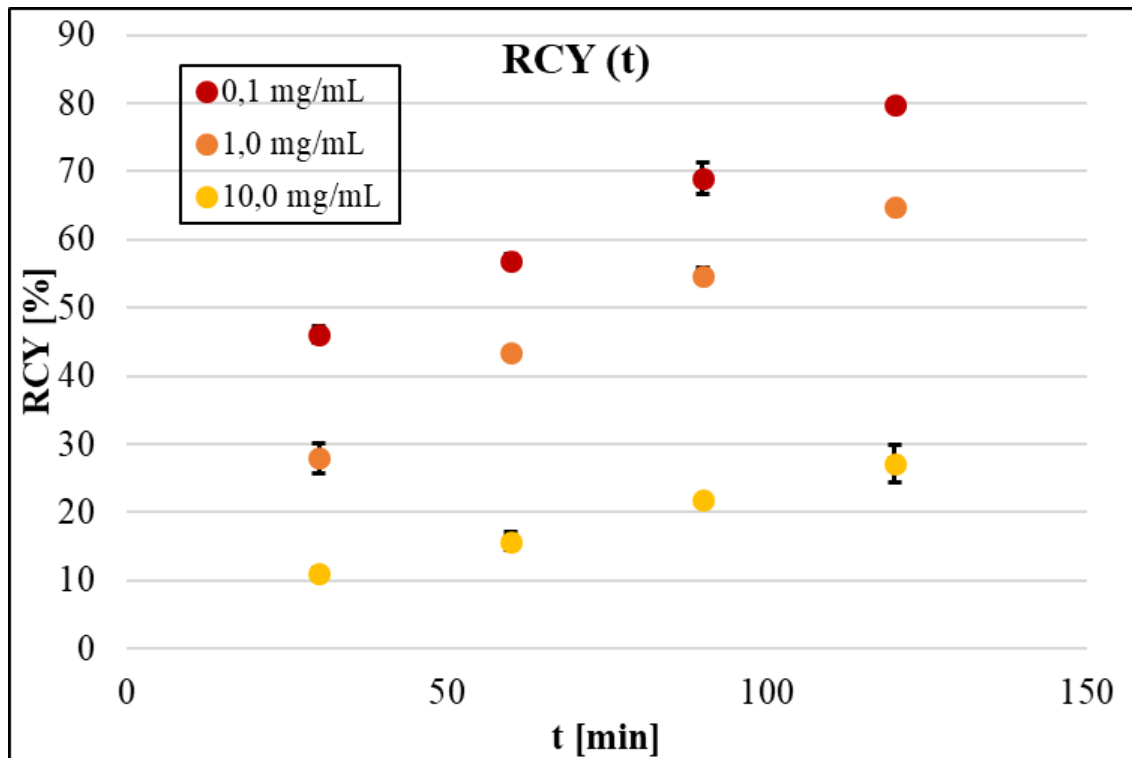
Synteza ^{131}I -ferr



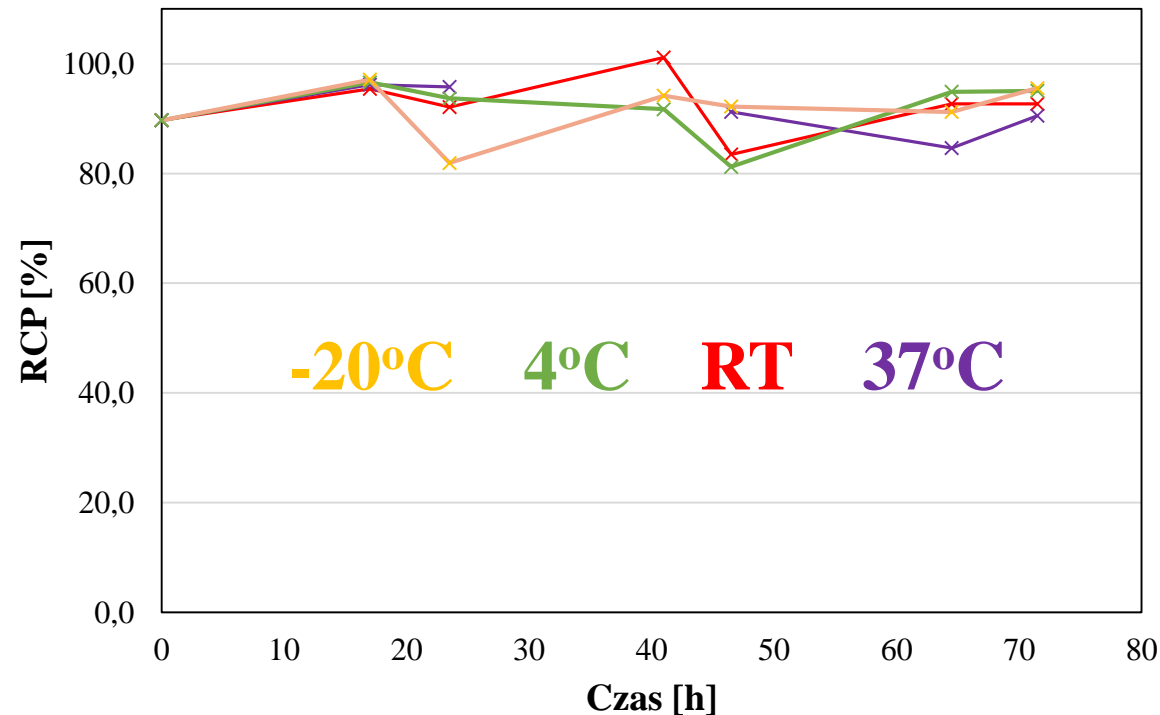
Uzyskany produkt ^{131}I -ferr



Synteza ^{131}I -Hb



Badania stabilności ^{131}I -ferr



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój

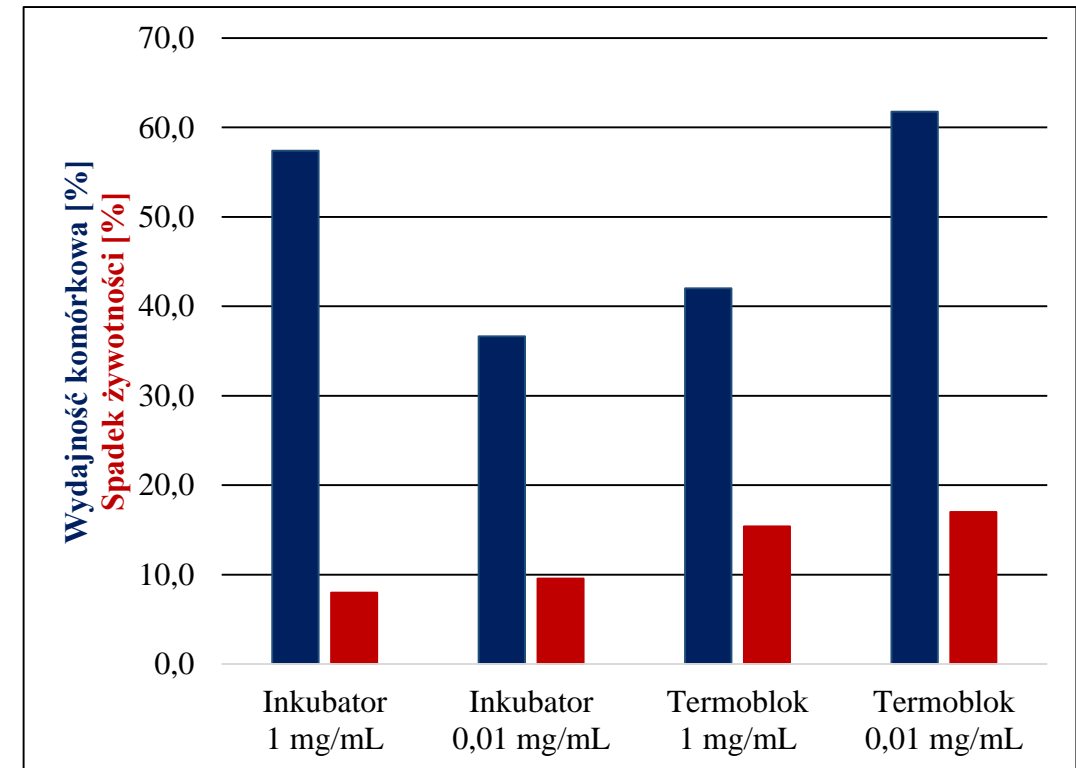
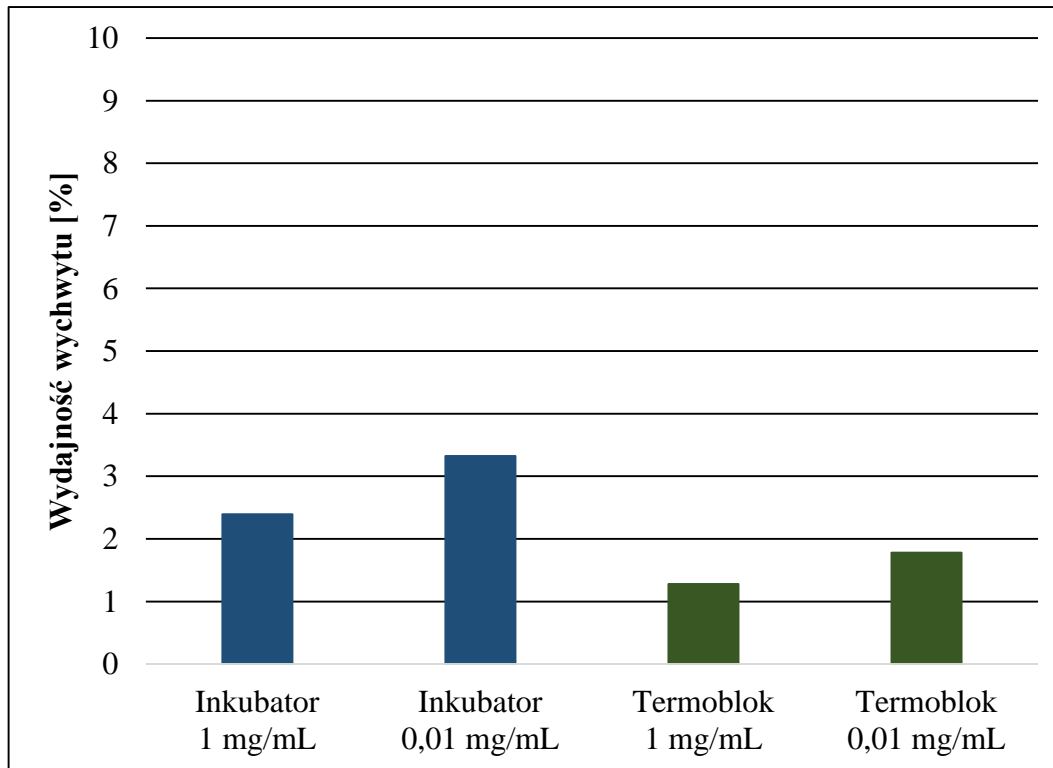


Rzeczpospolita
Polska

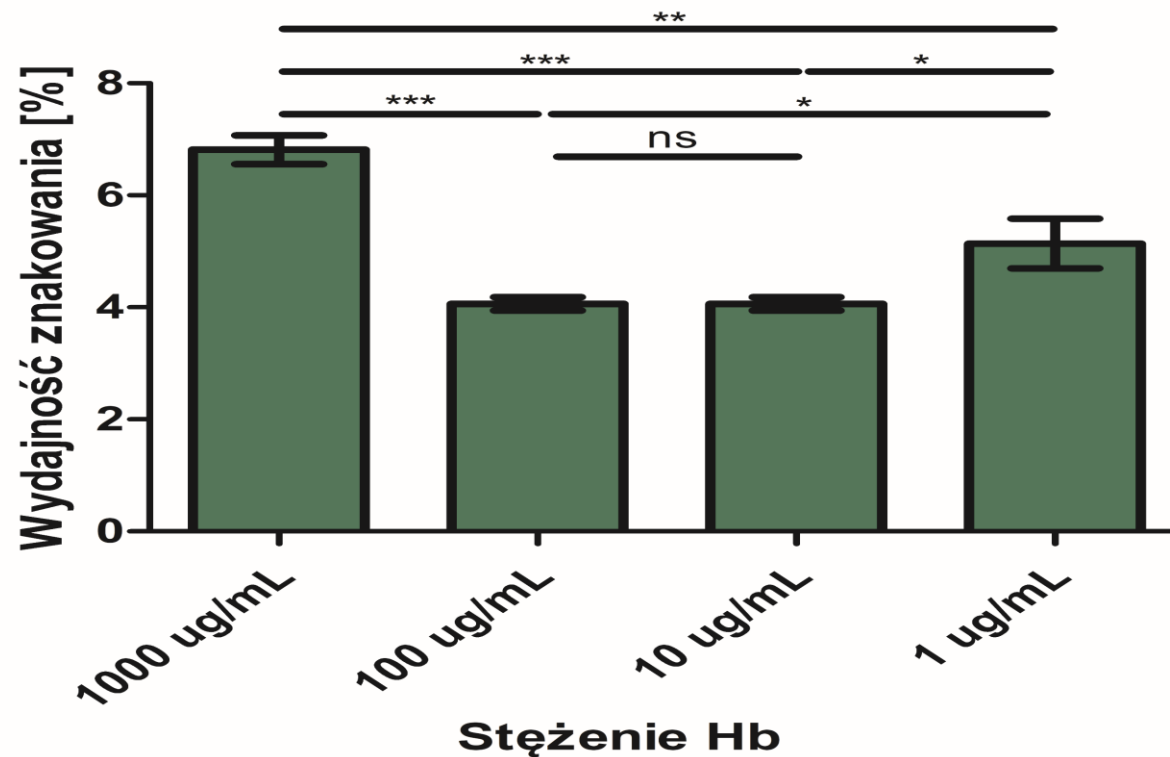
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Znakowanie komórek ^{131}I -ferr

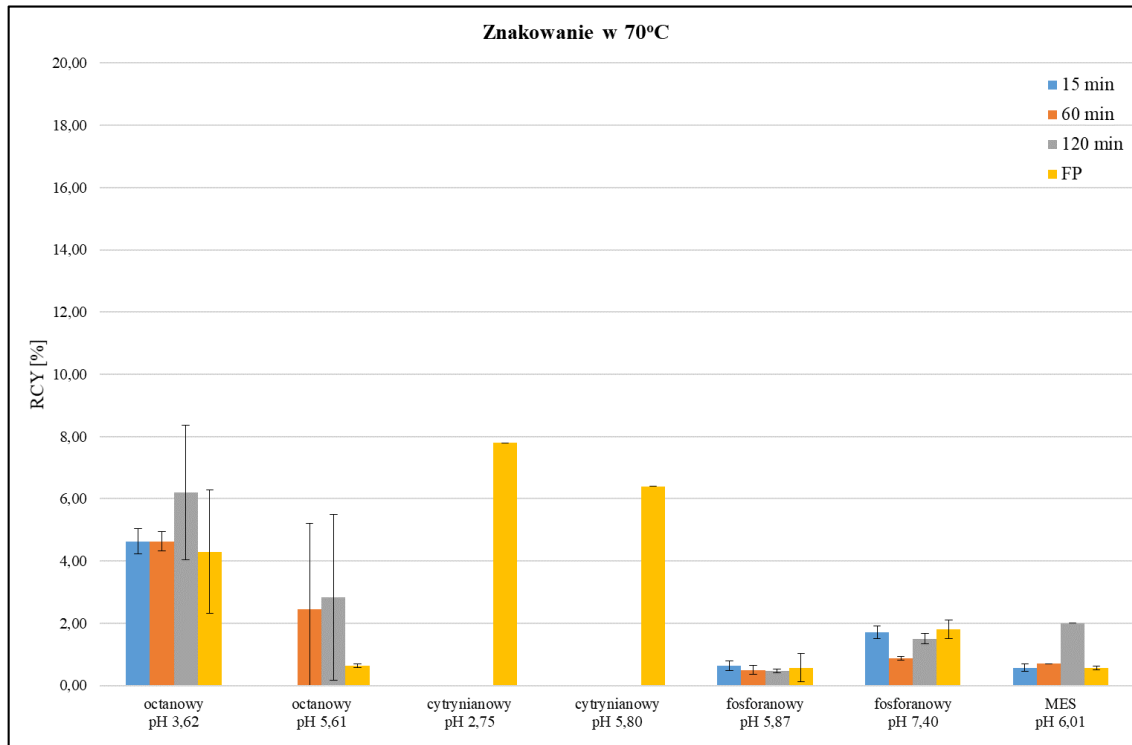


Znakowanie komórek ^{131}I -Hb

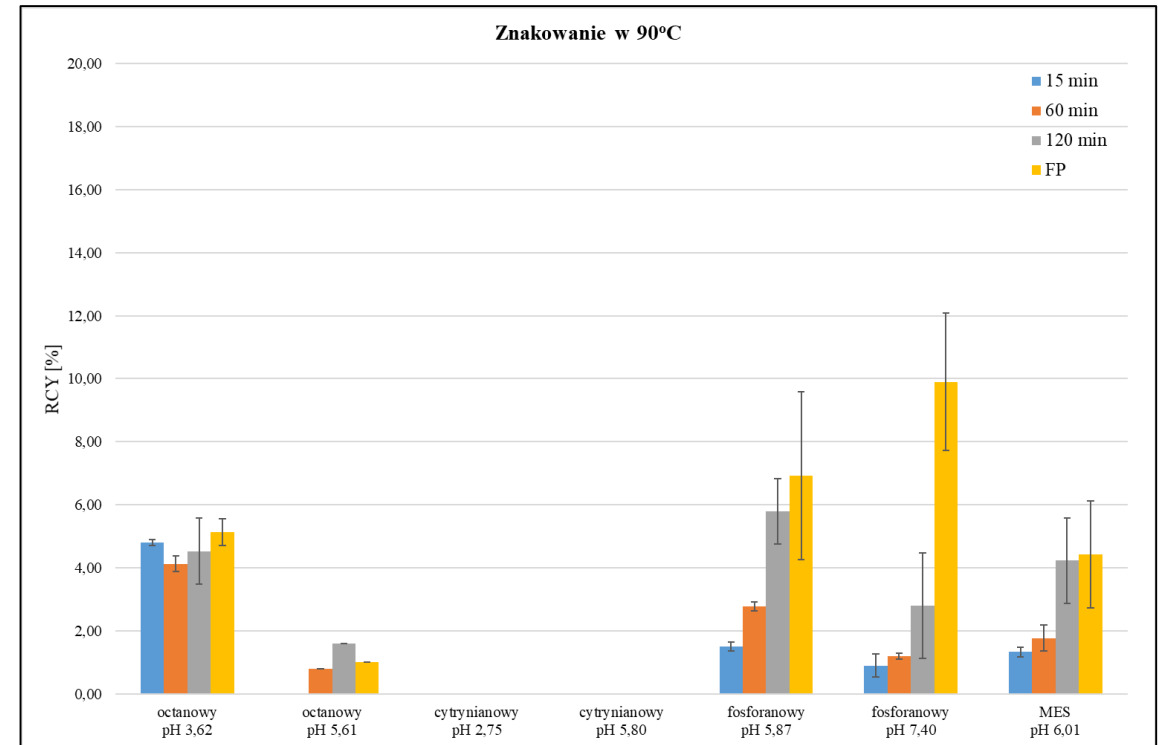


Synteza ^{90}Y -ferr

Znakowanie w 70°C



Znakowanie w 90°C



Synteza ^{177}Lu -ferr

1 mg/mL RT

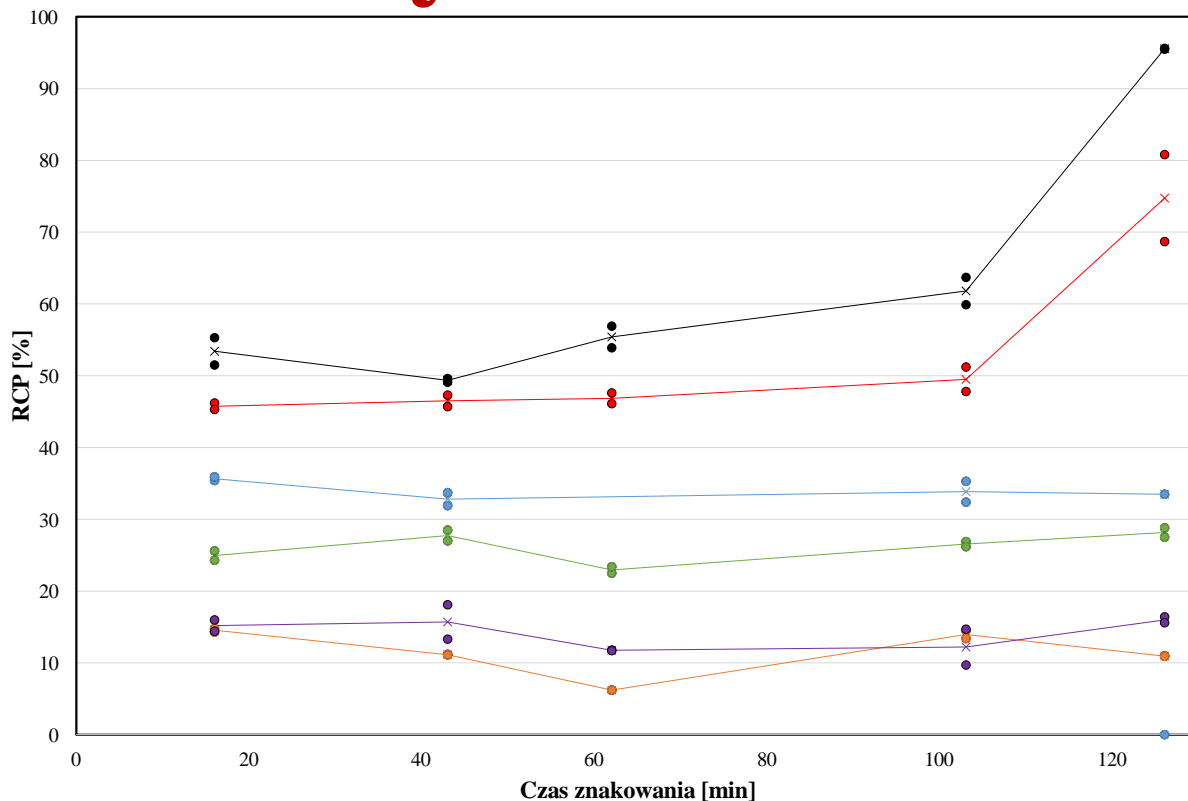
2 mg/mL RT

1 mg/mL 50°C

2 mg/mL 50°C

1 mg/mL 90°C

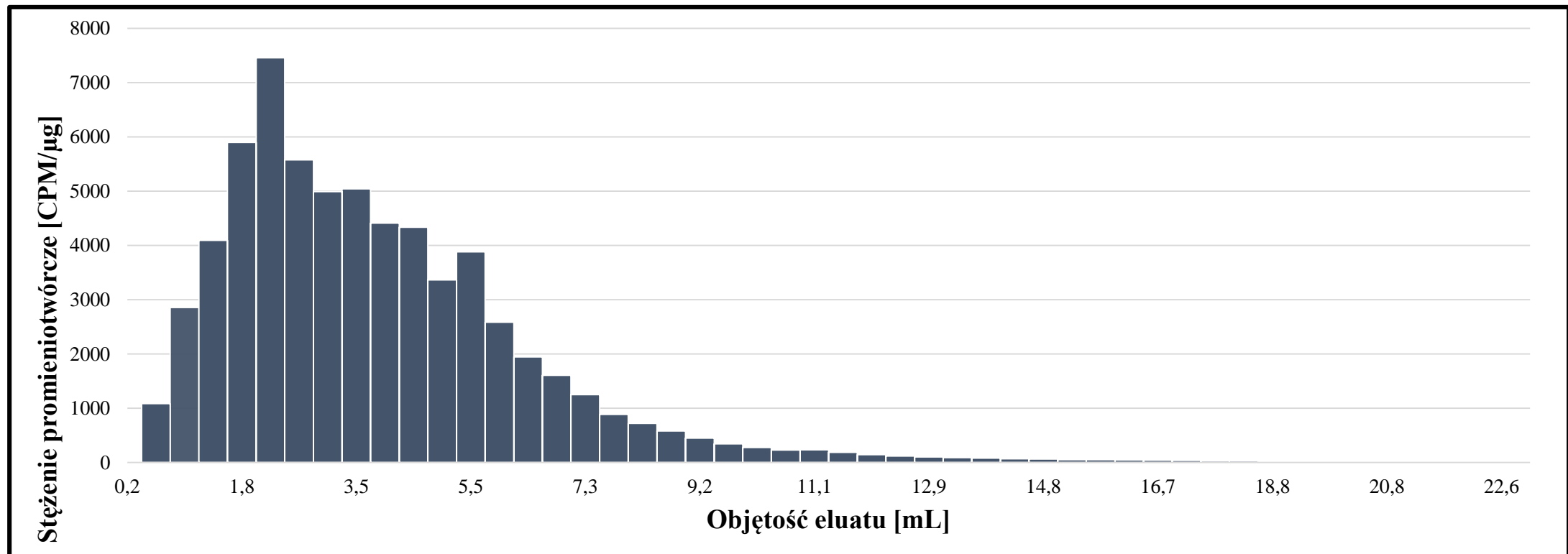
2 mg/mL 90°C



$$\eta_{\max} = 50,1 \%$$

$$\text{RCP}_{\max} = 81,6 \%$$

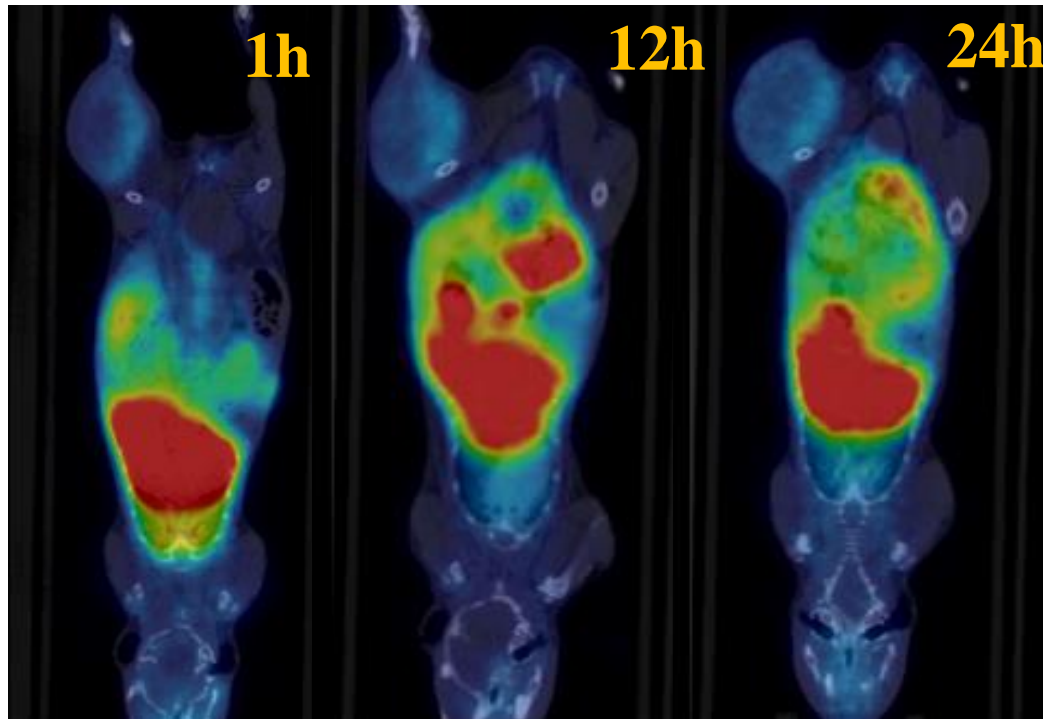
Rozdział na kolumnie NAP-5



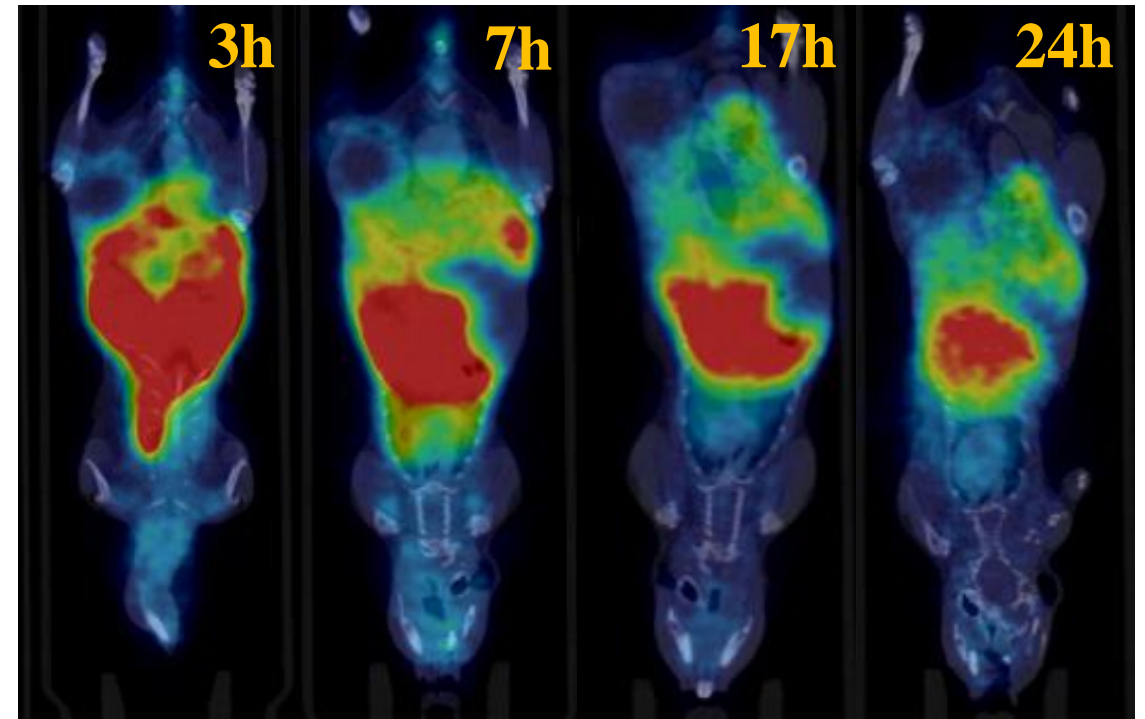
Uzyskane radiokoniugaty

Kompleks	RCY [%]	RCP [%]
^{131}I -ferr	75,0	94,3
^{131}I -ferr	51,4	99,4
^{90}Y -ferr	63,2	23,0
^{177}Lu -ferr	50,1	81,6
^{64}Cu -ferr	15,6	42,2
^{68}Ga -ferr	39,8	89,4

Biodystrybucja ^{64}Cu -ferr



^{64}Cu -ferr



mq[^{64}Cu -ferr]

Plany badawcze

- I. Przyłączenie koniugatów z izotopami metalicznymi do komórek.
- II. Pomiar akumulacji połączeń ferrytyn z radioizotopami w modelu mysim.
- III. Pomiar biodystrybucji połączeń radiokoniugatów z wektorem biologicznym w modelu mysim.



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Dziękuję za uwagę

lcheda@chem.uw.edu.pl



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

