

Biokoniugat radioaktywnych nanocząstek złota z przyłączonym chemioterapeutycznym dla celowanej terapii przeciwnowotworowej

Kinga Żelechowska-Matysiak

Promotorzy:

dr hab. inż. Agnieszka Majkowska-Pilip, prof. IChTJ,
prof. dr hab. Leszek Królicki (WUM)

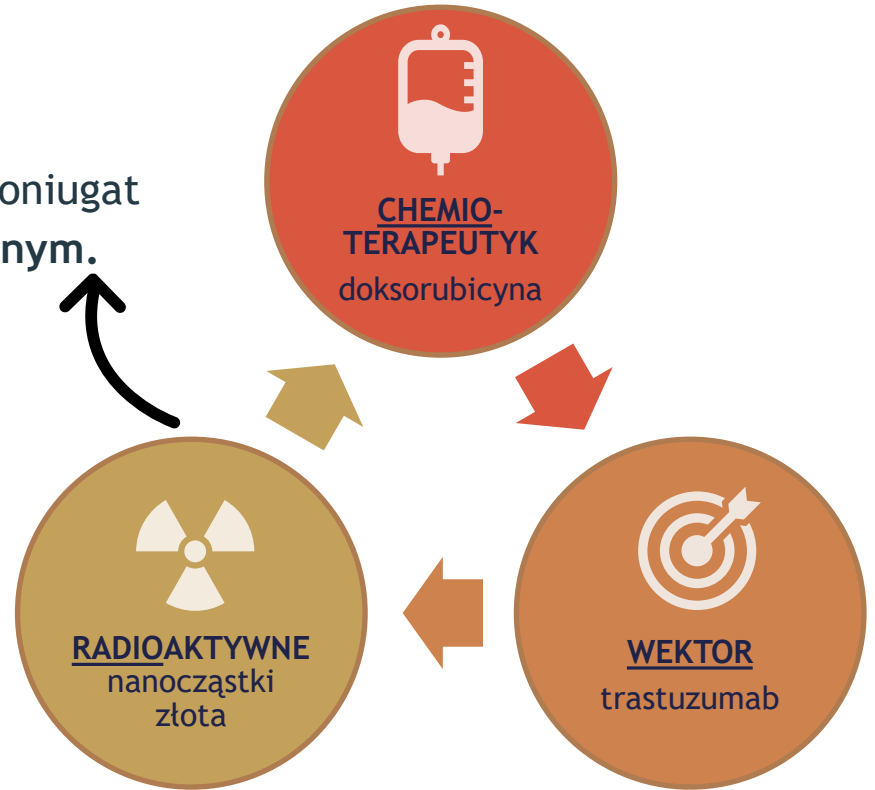
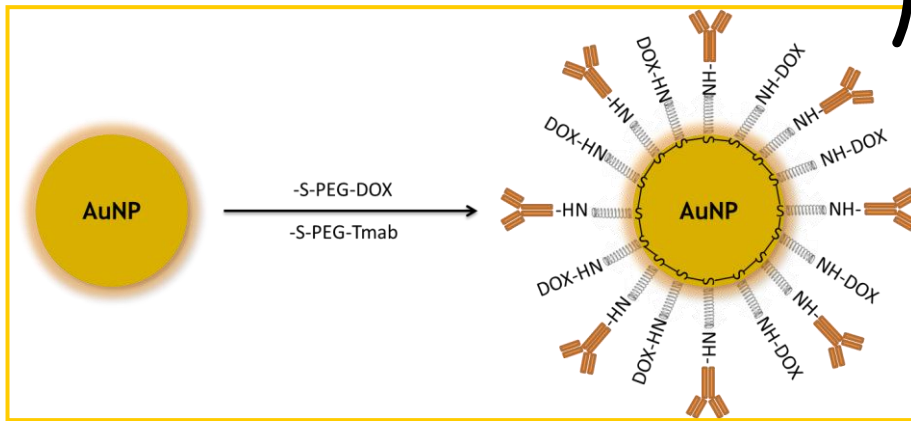
Szkola Letnia RadFarm, 20-21.05.2022

Interdyscyplinarne **Studia Doktoranckie**
RadFarm – Radiofarmaceutyki dla ukierunkowanej
molekularnie diagnostyki i terapii medycznej

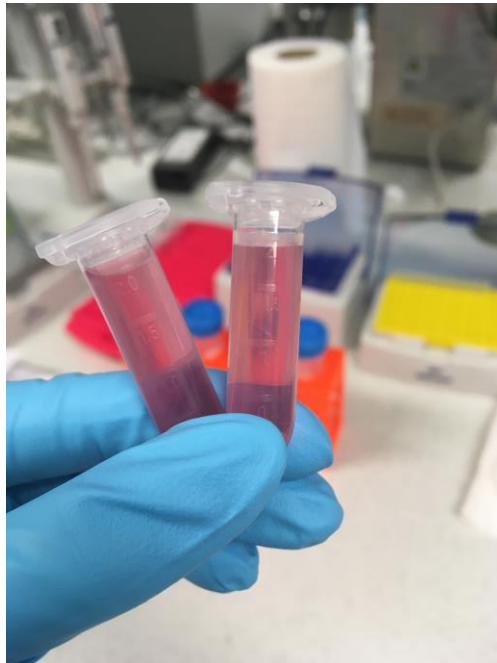


Cel pracy

Innowacyjny multimodalny radiobiokoniugat ze wzmożonym efektem terapeutycznym.



Nanocząstki złota (AuNPs)



poprawa
biodostępności

- **ochrona** leku przed degradacją,
- wzrost **rozpuszczalności** leku,
- **przedłużanie** uwalniania leku,
- **ukierunkowanie** dostawy leku.

bezpieczne dla
organizmu

- niska toksyczność

synteza

- „łatwa” synteza,
- możliwość **modyfikacji powierzchni**,
- łatwość **funkcjonalizowania** powierzchni.

Trastuzumab

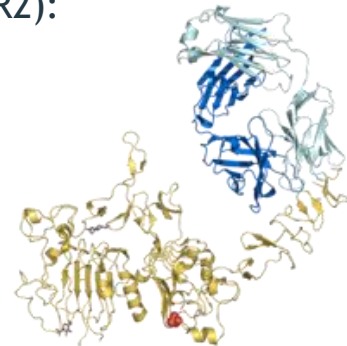
- rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1,
- łączy się z receptorem HER2,
- hamuje proliferację komórek (faza G₁), które wykazują nadekspresję receptora HER2.

Stosowany do leczenia (przy stwierdzonej nadekspresji receptora HER2):

- raka piersi z przerzutami,
- raka piersi we wczesnym stadium,
- raka żołądka.

Badania *in vivo*:

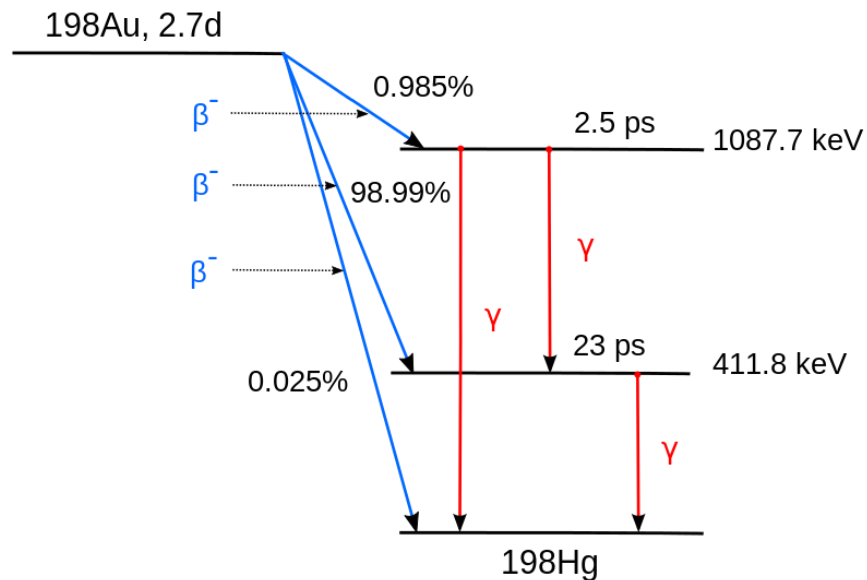
- SKOV-3 - HER2+,
- MDA-MB-231 - HER2-.



Cho HS, Mason K, Remyar KX, et al. (2003). "Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab". *Nature* 421 (6924): 756-60.

Radioaktywne nanocząstki złota ($^{198}\text{AuNPs}$)

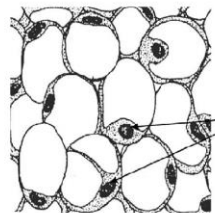
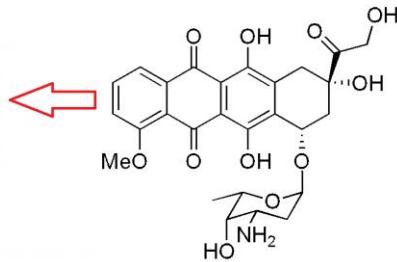
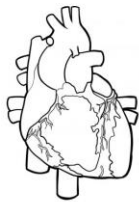
- ^{198}Au $T_{1/2} = 2,7$ d, $\beta_{\text{max}} = 0,96$ MeV,
- zasięg w tkankach 4 mm,
- problem - Au^+ i Au^{3+} nie tworzą stabilnych kompleksów.



Doksorubicyna (DOX)



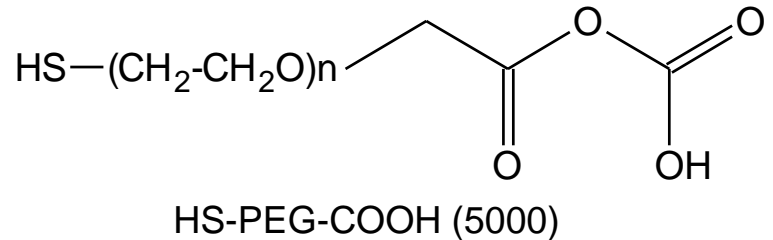
- **kardiotoksyczność**,
- **hepatotoksyczność**,
- szybkie wydalanie,
- krótki czas retencji,
- supresja szpiku.



- **interkalacja**,
- **hamowanie enzymów**,
- **uwrażliwienie komórek na promieniowanie (faza G2/M)**

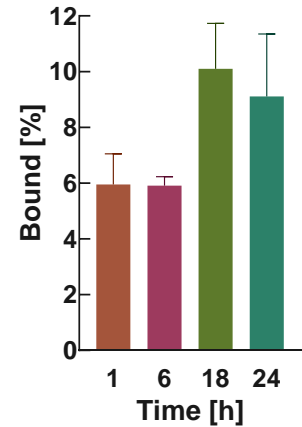
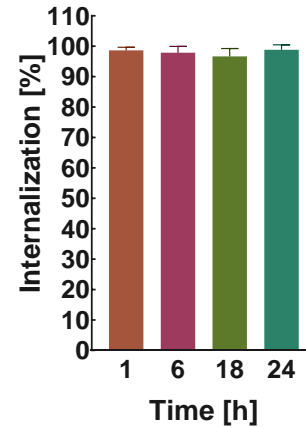
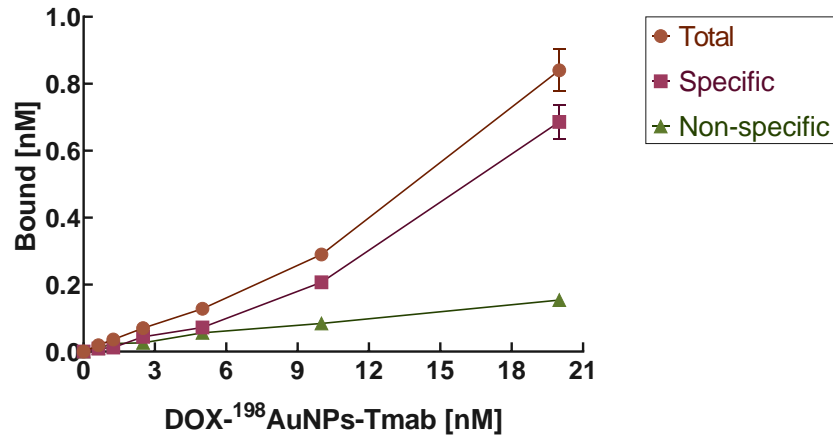
Glikol polietylenowy (PEG)

- **wydłużenie czasu krążenia we krwi,**
- nietoksyczność,
- biokompatybilność.

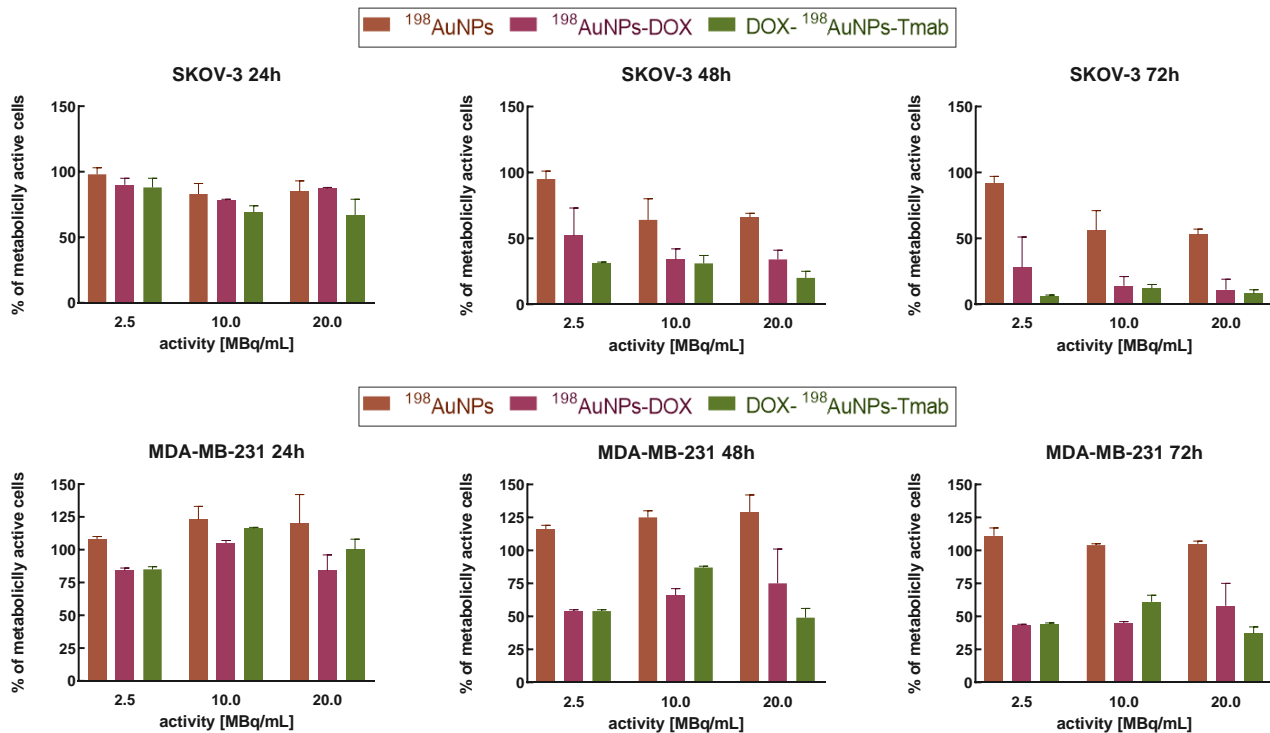


- grupa tiolowa (-SH) przyłączana do AuNPs,
- aktywacja grupy karboksylowej (-COOH), przyłączana do DOX.

Specyficzność, internalizacja

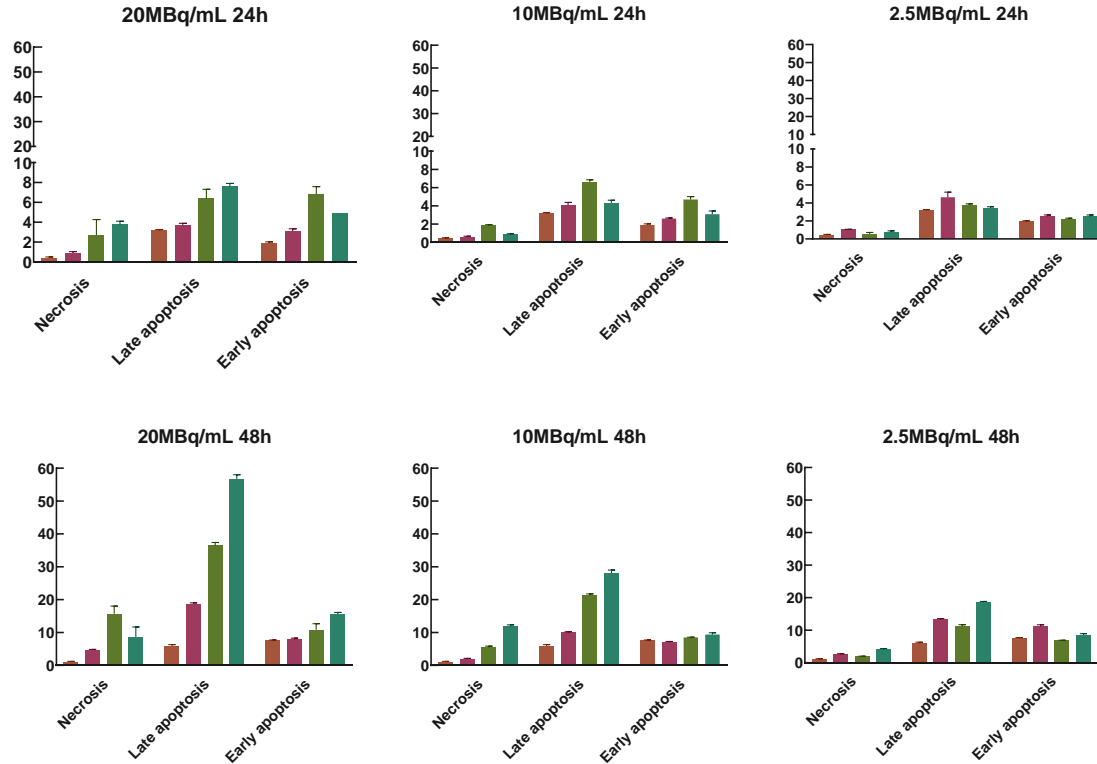


Cytotoksyczność

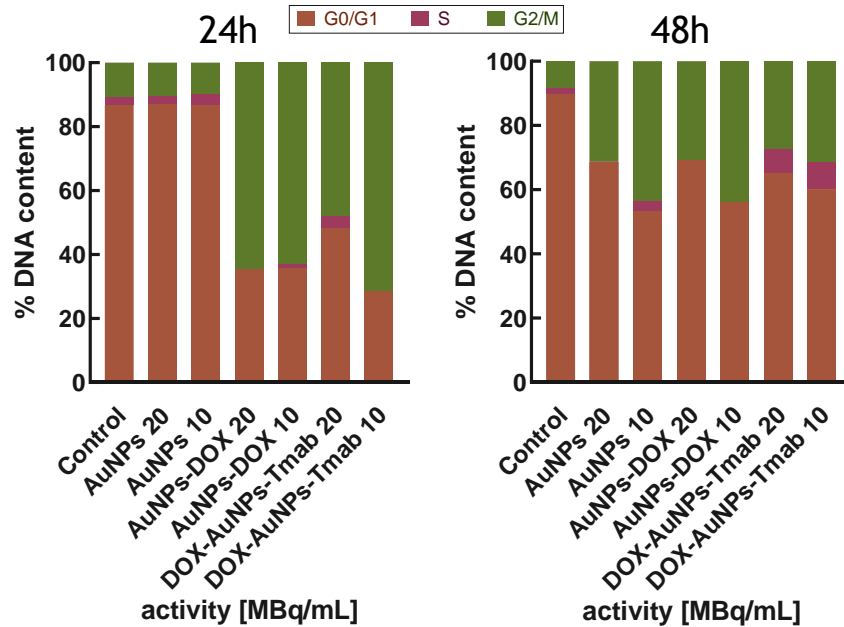


Apoptoza

Control $^{198}\text{AuNPs}$ $^{198}\text{AuNPs-DOX}$ DOX- $^{198}\text{AuNPs-Tmab}$

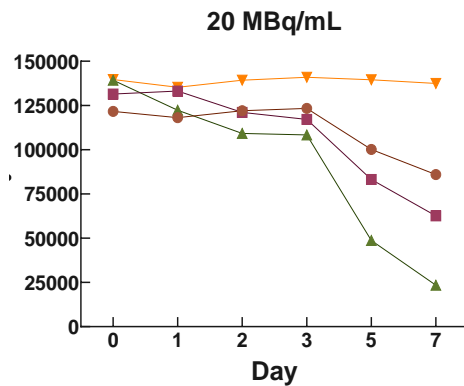
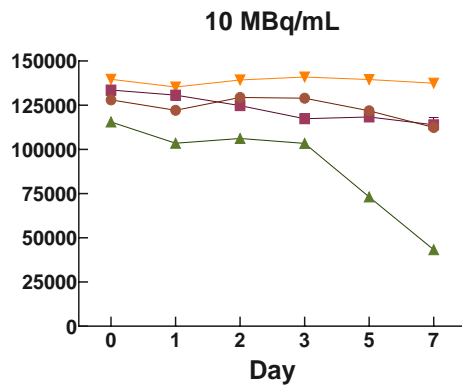
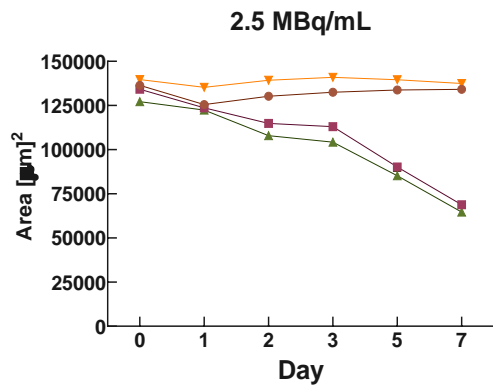


Cykl komórkowy

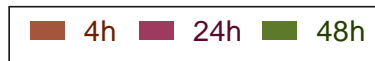


Sferoidy

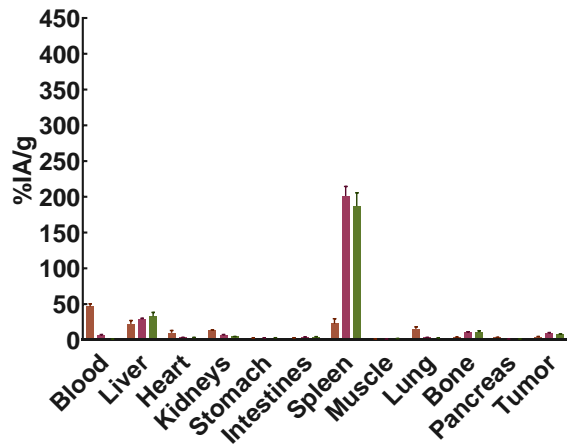
● $^{198}\text{AuNPs}$ ■ $^{198}\text{AuNPs-DOX}$ ▲ $\text{DOX-}^{198}\text{AuNPs-Tmab}$ ▼ Control



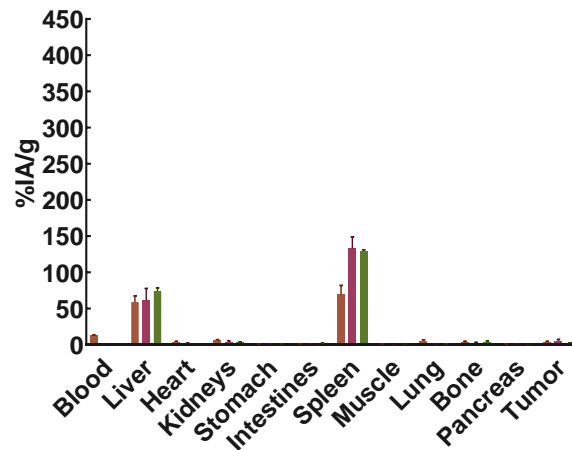
Badania *in vivo* - biodystrybucja



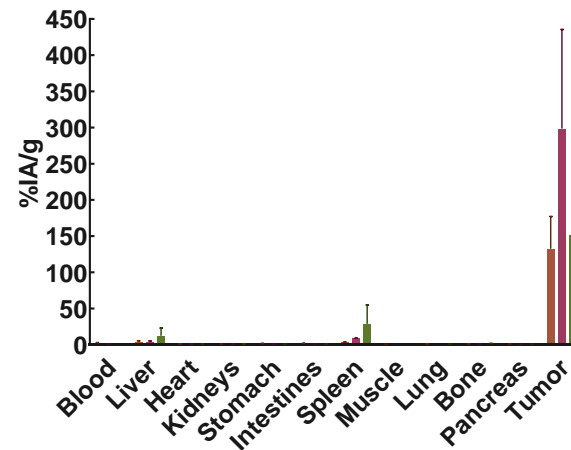
$^{198}\text{AuNPs-DOX}$ (IV)



$\text{DOX-}^{198}\text{AuNPs-Tmab}$ (IV)

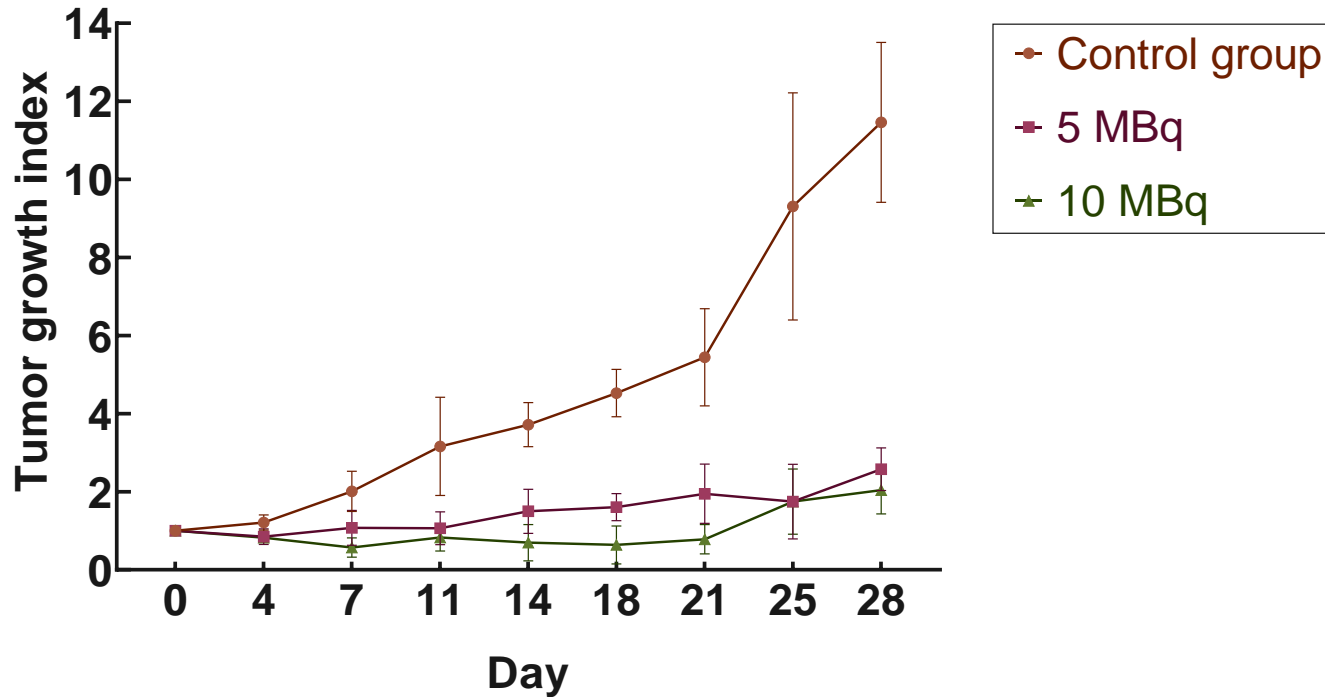


$\text{DOX-}^{198}\text{AuNPs-Tmab}$ (IT)

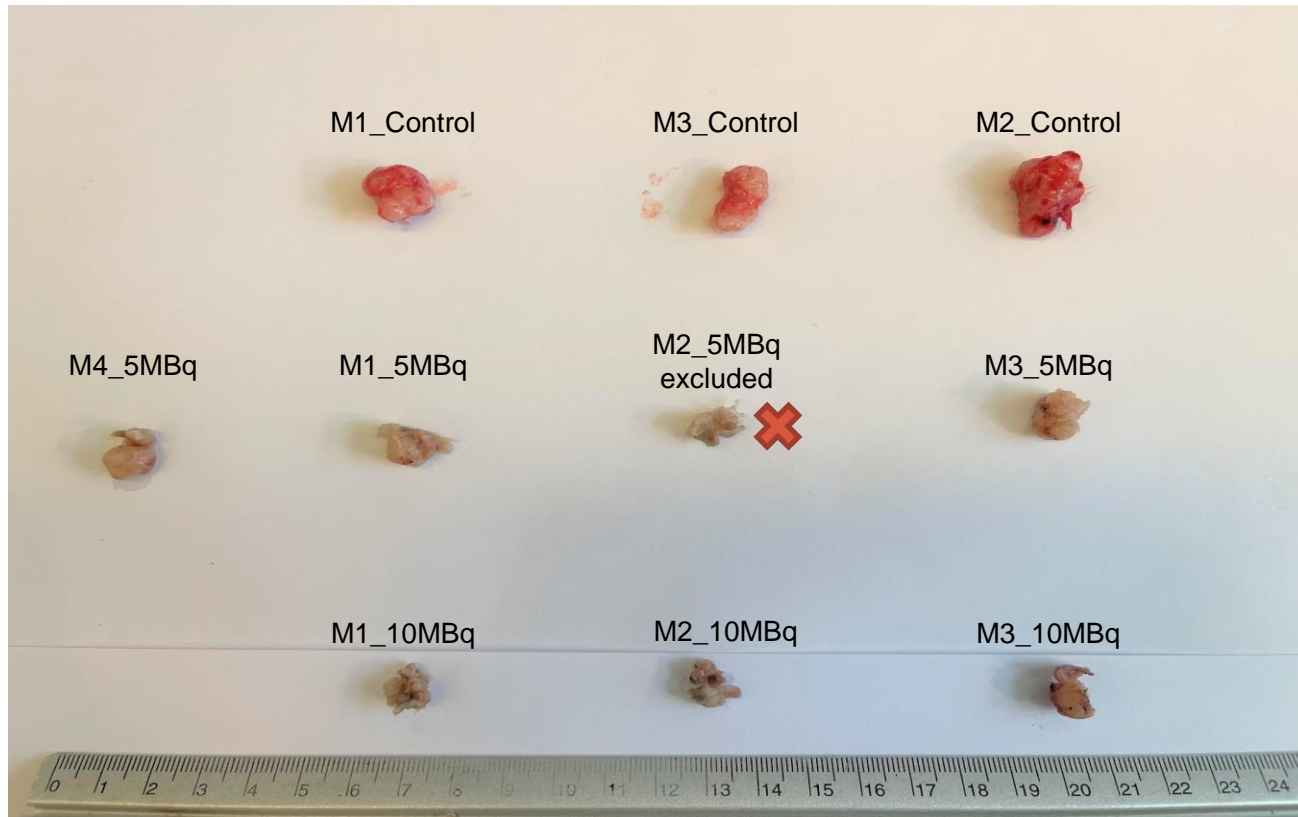


IV - Intravenous Therapy, IT - Intratumoral Therapy

Badania *in vivo* – efekt terapeutyczny



Badania *in vivo* – efekt terapeutyczny



Plany badawcze



- Synteza i badania *in vitro* nowego radiobiokoniugatu z tym samym wektorem, ale innym chemioterapeutykiem (maj - sierpień 2022).
- Przygotowanie trzech publikacji (czerwiec - grudzień 2022).
- Staż zagraniczny (wrzesień 2022).
- Staż krajowy (październik/listopad 2022).
- Obrona do września 2023.

Publikacje/ granty (wrzesień 2021 – maj 2022)

- Short Term Scientific Mission (STSM), European Cooperation in Science & Technology (e-COST), Badania w NCSR Demoritos, Ateny (październik/ listopad 2021)
- A. Cytryniak, K. Żelechowska-Matysiak, E. Nazaruk, R. Bilewicz, R. Walczak, E. Majka, A. Mams, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, A. Bilewicz, A. Majkowska-Pilip Cubosomal Lipid Formulation for combination cancer treatment: delivery of chemotherapeutic agent and complexed α -particle emitter ^{213}Bi , artykuł wysłany 9.03.2022
- K. Wawrowicz, A. Majkowska-Pilip, M. Szwed, K. Żelechowska-Matysiak, E. Chajduk, A. Bilewicz Oxidative stress as a main trigger involved in platinum nanoparticles toxicity towards cancer Cells, artykuł wysłany 25.04.2022

Dziękuję za uwagę.