

Praca powstała we współpracy z Instytutem Chemii i Techniki Jądrowej

Multimodalny radiobiokoniugat do celowanej terapii nowotworów piersi o nadekspresji receptora HER2

Agata Malinowska

Promotor: **Dr hab. inż. Agnieszka Majkowska-Pilip prof. IChTJ, Dr hab. Zbigniew Rogulski**

Opiekun: **mgr Emilia Majka**

Nowotwory to jedno z wyzwań dla zdrowia publicznego na całym świecie. Jednakże, dzięki rozwojowi terapii celowanych oraz pojawieniu się leków ukierunkowanych na receptory komórkowe, długość i jakość życia pacjentów uległa poprawie. Nowotworami, które do niedawna charakteryzowała niska szansa na przeżycie są nowotwory z nadekspresją ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2+). Nadekspresja tych receptorów występuje między innymi w 20-30% przypadków raka piersi [1]. HER2+ komórki nowotworowe powstają poprzez dimeryzację receptora HER2, co powoduje pobudzenie szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za proliferację i powstawanie nowotworu. Występujące na powierzchni tych komórek receptory umożliwiają zastosowanie terapii celowanej. Obecnie stosuje się leczenie skojarzone przeciwciałami monoklonalnymi (trastuzumabem i pertuzumabem) oraz chemioterapeutykami. W następnej linii używa się koniugatu przeciwciała z chemioterapeutyką, T-DM1 (trastuzumab-emtanzyna) lub inhibitorów kinazy tyrozynowej [2].

Nowym, skutecznym kierunkiem leczenia nowotworów jest celowana terapia emiterami promieniowania alfa. Zastosowane w niej cząstki to dodatnio naładowane jądra helu mające wysoki liniowy transfer energii (LET) oraz krótki zasięg (50-80 μm), co pozwala na skuteczne uszkodzenie dwuniciowej helisy DNA komórek nowotworowych, przy zmniejszonym ryzyku niszczenia zdrowych [3].

Emiterem promieniowania alfa mającym duży potencjał do zastosowania w medycynie nuklearnej jest ^{225}Ac , o czasie półrozpadu 10 dni. W swoim łańcuchu rozpadu do stabilnego ^{209}Bi generuje on cztery emitery promieniowania alfa o energii 27 MeV.

W niniejszej pracy otrzymano i zbadano multimodalny radiobiokoniugat do celowanej terapii nowotworów HER2+. Badany związek to połączenie ^{225}Ac oraz koniugatu T-DM1 (^{225}Ac -DOTA-TDM-1). W celu otrzymania radiobiokoniugatu, Kadcylę (komercyjny lek zawierający T-DM1) przyłączono do liganda chelatującego - DOTA. Następnie w optymalnych warunkach koniugat wyznakowano radionuklidem ^{225}Ac . Wydajność znakowania określono metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Preparat wykazywał stabilność w surowicy

krwi ludzkiej, buforowanej fosforanem soli fizjologicznej, oraz 0,9% roztworze soli fizjologicznej. W celu oceny potencjału przeciwnowotworowego przeprowadzono badania *in vitro* wiązalności (binding), internalizacji oraz cytotoksyczności testem MTS na komórkach nowotworowych linii SKOV-3 (HER+) oraz MDA-MB-231(HER2-). Uzyskane wyniki są dość obiecujące i stanowią podstawę do przeprowadzenia kolejnych badań *in vitro* jak i *in vivo*.

Literatura:

- [1] Guerra Liberal, F. D. C., O'Sullivan, J. M., McMahon, S. J., & Prise, K. M. (2020). Targeted Alpha Therapy: Current Clinical Applications. W *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* (T. 35, Numer 6, s. 404–417). Mary Ann Liebert Inc.
- [2] Pondé, N., Brandão, M., El-Hachem, G., Werbrouck, E., & Piccart, M. (2018). Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond. W *Cancer Treatment Reviews* (T. 67, s. 10–20). W.B. Saunders Ltd.
- [3] Vahidfar, N., Aghanejad, A., Ahmadzadehfar, H., Farzanehfar, S., & Eppard, E. (2021). Theranostic advances in breast cancer in nuclear medicine. W *International Journal of Molecular Sciences* (T. 22, Numer 9). MDPI AG.