

## OFERTA TEMATYKI BADAŃ

# Biokoniugaty nanocząstek złota z kwasem foliowym i herceptyną dla celowanej terapii przeciwnowotworowej

**Opiekun 1: Prof. dr hab. Renata Bilewicz**, Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski

**Kontakt:** tel. +48 22 8220211, w. 345, [bilewicz@chem.uw.edu.pl](mailto:bilewicz@chem.uw.edu.pl)

**Opiekun 2: Prof. dr hab. Marcin Kruszewski**, Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej, Instytut Chemii i Techniki Jądrowej, Warszawa

**Kontakt:** tel. 22 5041064, [m.kruszewski@ichtj.waw.pl](mailto:m.kruszewski@ichtj.waw.pl)

### Opis Projektu Badawczego:

„Celowana” terapia wykorzystuje leki przeciwnowotworowe, które przyłączone do cząsteczek biologicznie aktywnych selektywnie akumulują się w chorej tkance. Wyjątkową zaletą „celowanej” terapii jest możliwość niszczenia chorych tkanek bez uszkodzania zdrowych. Ma to szczególne znaczenie w przypadku małych guzów nowotworowych we wczesnym stadium rozwoju, a także drobnych przerzutów nowotworowych. Ograniczeniem zastosowania „celowanej” terapii jest konieczność znalezienia odpowiednich receptorów na komórkach nowotworowych oraz cząsteczek biologicznie aktywnych wykazujących powinowactwo do tych receptorów. Jednakże według ostatnich danych literaturowych można się spodziewać znalezienia dla mniej więcej połowy rodzajów nowotworów odpowiednich cząsteczek biologicznie aktywnych które mogłyby być wykorzystane w „celowanej” terapii [1].

Jako nośniki leków najczęściej stosuje się liposomy, kropki kwantowe, dendrymery, tlenki metali, czy polimery[2-5]. Ostatnio nanocząstki złota znajdują coraz szersze zastosowanie zarówno w diagnostyce jak i terapii medycznej. Ich zaletą jest fakt, że każda nanocząstka zawiera na swej powierzchni wiele molekuł leku lub atomów radionuklidów, a naprowadzająca biomolekuła zakotwiczona grupą tiolową na nanocząstce złota kieruje ją do odpowiednich receptorów komórki nowotworowej. W przypadku terapii radionuklidowej ogromną zaletą jest możliwość otrzymania nanocząstek radioaktywnego złota z roztworu  $H^{198}AuCl_4$ [6,7]. Radionuklid  $^{198}Au$  jest emitentem miękkiego promieniowania  $\beta$  pozwalającego na zniszczenie drobnych zmian nowotworowych.

Celem projektu jest otrzymanie biokoniugatów zawierających radioaktywne nanocząstki złota jako czynnik terapeutyczny oraz peptydy i przeciwciała monoklonalne wykazujące powinowactwo do receptorów na komórkach nowotworowych. Proponujemy kwas foliowy oraz białka wykazujące powinowactwo do receptora HER2 raka piersi. Zastosowanie modyfikowanych nanocząstek zmniejszy lub wyeliminuje negatywne oddziaływanie leków na zdrowe komórki organizmu. Synteza i charakterystyka nanocząstek modyfikowanych peptydem lub białkami będzie wykonana przy użyciu metod mikroskopii TEM i AFM, DLS, metod elektrochemicznych i spektroskopowych na Wydziale Chemii UW, natomiast badania biologiczne oraz synteza z użyciem radioaktywnego złota będą wykonane w Zakładzie Radiobiologii IChTJ.

Planowana w doktoracie tematyka wymaga podjęcia badań interdyscyplinarnych: syntezy i badań fizykochemicznych (które będą realizowane w Zespole Prof. R. Bilewicz) na Wydziale Chemii UW oraz biologicznych (które będą realizowane w Zespole Prof. M. Kruszewskiego) w Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej IChTJ. Część biologiczna projektu będzie dotyczyła testowania związków na liniach komórek nowotworowych eksprymujących odpowiednie receptory na powierzchni błony komórkowej takich jak linia komórek glejakowych, w tym macierzystych oraz komórek z receptorami HER2. Wpływ zmodyfikowanych związków na przeżywalność i proliferację komórek oraz ocena ich zdolność do indukcji śmierci programowanej (apoptozy) będzie analizowana za pomocą testów rutynowo używanych w Centrum Radiobiologii (test metabolizmu MTT, cytometryczne oznaczenie liczby komórek apoptotycznych metodą aneksyny V, czy biochemiczna detekcja aktywacji kaspaz).

Realizacja celu projektu jest podzielona na szereg etapów:

1. Synteza 2-nanometrowych nanocząstek złota ograniczonych monowarstwą organotiolową.
2. Wymiana molekuł modyfikatora na kwas foliowy z przyłączonym linkerem PEG-SH lub na herceptynę poprzez cysteinę.
3. Badania wielkości i właściwości nanocząstek metodami TEM, AFM, DLS i metodami elektrochemicznymi.
4. Przygotowanie nanocząstek hybrydowych z wykorzystaniem radioaktywnego złota otrzymywanego z roztworu  $H^{198}AuCl_4$ . Badania te będą prowadzone pod kierunkiem prof. Marcina Kruszewskiego w Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej IChTJ.

5. Badania wpływu nowych nanocząstek na komórki nowotworowe. Badania te będą prowadzone pod kierunkiem prof. Marcina Kruszewskiego w Centrum Radiobiologii i Dozymetrii Biologicznej IChTJ.

Literatura:

1. N.Chanda, V.Kattumuri, R.Shukla et al, *Bombesin functionalized gold nanoparticles show in vitro and in vivo cancer receptor specificity*, PNAS **107** (2010) 8760–8765.
2. L. Zhang, F.X. Gu, J.M. Chan, A.Z. Wang, R.S. Langer, O.C. Farokhzad, “*Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments*”, Clinical Pharmacology and Therapeutics **83**(2008)5.
3. M. M. Tsotsalas, K. Kopka, G. Luppi, S. Wagner, M.P. Law, M. Schaefers, L. De Cola, *Encapsulating <sup>111</sup>In in nanocontainers for scintigraphic imaging: synthesis, characterization, and in vivo biodistribution*, ACS Nano **4** (2010) 342–348.
4. L. Balogh., A. Bielinska, J.D. Eichman, R. Valluzzi, I. Lee, J.R Baker, T.E. Lawrence, M.K. Khan: *Dendrimer nanocomposites in medicine*. Chimica Oggi/Chemistry Today, **20** (2002) 35-40.
5. J.F. Kukowska-Latallo, K.A. Candido Z. Cao, S.S. Nigavekar, I.J. Marjoros, B. Keszler, T.P. Thomas, L.P. Balogh, M.K. Khan and J.R. Baker. *Nanoparticle Targeting of Anticancer Drug Improves Therapeutic Response in Animal Model of Human Epithelial Cancer*, Cancer Research **65** (2005) 5317.
6. J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, and H. M. Smilowitz “*The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice*” Phys. Med. Biol. **49** (2004) 309.
7. H.Hong, Y. Zhang, J.Sun, W.Cai “*Molecular imaging and therapy of cancer with radiolabeled nanoparticles*” Nano Today **4** (2009) 399.
8. M.Hamoudeh, M.A.Kamleh, R.Diab, H.Fessi “*Radionuclides delivery systems for nuclear imaging and radiotherapy of cancer*” Adv. Drug Del. Rev. **60** (2008) 1329.
9. M. E. Davis, Z. Chen, and D. M. Shin, “*Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer*” Nature Reviews Drug Discovery **7** (2008) 771.
10. M. Ferrari, “*Cancer nanotechnology: opportunities and challenges*” Nature Reviews Cancer **5** (2005) 161–171.
11. T. Lammers, W. E. Hennink, and G. Storm, “*Tumour targeted nanomedicines: principles and practice*” Br. J. Cancer **99** (2008) 392.
12. A.Mitra, A. Nan, B. R. Line, and H. Ghandehari, “*Nanocarriers for nuclear imaging and radiotherapy of cancer*” Curr. Pharm. Des. **12** (2006) 4729.