

Streszczenie pracy doktorskiej „**Development of PET imaging agents with potential applications in immunotherapy**” autorstwa mgr inż. **Anny Kastelik-Hryniewieckiej**.

Promotor pracy: **prof. dr hab. inż. Nikodem Kuźnik** (Politechnika Śląska),

Promotor pomocniczy: **dr inż. Paweł Jewuła** (Central European Institute of Technology, Brno, Czechia);

Opiekun pomocniczy: **prof. dr hab. n. med. Gabriela Kramer-Marek**, (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie, oddział w Gliwicach)

Streszczenie

Celem niniejszej pracy doktorskiej było zaprojektowanie i ocena bimodalnych sond PET/MRI w celu poprawy precyzji obrazowania i wsparcia procesu podejmowania decyzji terapeutycznych, szczególnie w kontekście immunoterapii. Określono dwa główne cele: po pierwsze, poprawę stabilności radiofarmaceutyków PET na bazie ^{89}Zr , a po drugie, opracowanie sond bimodalnych odpowiednich do łączonego obrazowania PET/MRI, odzwierciedlając rosnące zainteresowanie kliniczne tą hybrydową metodą.

Pierwszy cel obejmował zaprojektowanie nowego chelatora dla ^{89}Zr , opartego na deferoksaminie (DFO), ale zmodyfikowanego grupą bisfosfonianową w celu zwiększenia stabilności kompleksu. Zaproponowano dwie ścieżki syntezy i zbadano je eksperymentalnie, jednak nie udało się uzyskać docelowej struktury. Drugi cel skupiał się na funkcjonalizacji dostępnych na rynku superparamagnetycznych nanocząstek tlenku żelaza (SPION) pokrytych dekstranem w celu stworzenia sond bimodalnych. Zostały one skoniugowane z Atezolizumabem (przeciwciałem monoklonalnym anty-PD-L1), DFO i ^{89}Zr .

Otrzymane sondy scharakteryzowano pod względem właściwości fizykochemicznych i zachowania biologicznego. Zoptymalizowano i porównano dwie metody znakowania radioaktywnego oraz dwuetapowy protokół biokonjugacji. Ilość przeciwciała i chelatora wprowadzonego do struktury SPION potwierdzono za pomocą odpowiednio dobranych metod analitycznych.

Potwierdzenie struktury uzyskano za pomocą spektroskopii fotoelektronowej rentgenowskiej (XPS), natomiast rozmiar i ładunek powierzchniowy oceniono za pomocą dynamicznej dyfrakcji światła (DLS). Opracowano testy ilościowe w celu określenia stopnia funkcjonalizacji. Badania *in vitro* wykazały specyficzność docelową, internalizację i cytotoksyczność, natomiast pomiary relaksacyjności przy dwóch siłach pola magnetycznego ujawniły wpływ modyfikacji powierzchni na właściwości kontrastowe MRI. Obrazowanie *in vivo* PET/CT i MRI myszy z przeszczepami nowotworów PD-L1-dodatnich, a następnie biodystrybucja *ex vivo* wykazały szybką akumulację sond w układzie wątrobowo-żółciowym.

Aby umożliwić włączenie sond opartych na nanocząsteczkach do portfolio Zakładu Radiofarmacji i Obrazowania Laboratoryjnego PET (ZRO), konieczne było opracowanie i wdrożenie protokołów syntetycznych i analitycznych, które nie były wcześniej stosowane w ZRO. Metodologie ustalone w ramach tego projektu stanowią podstawę dla przyszłej adaptacji podobnych związków, różniących się izotopem lub wektorem docelowym, i przyczyniają się do rozszerzenia narzędzi radiofarmaceutycznych do zastosowań spersonalizowanych i teranostycznych.

Słowa kluczowe: PET/MRI, radiofarmaceutyki, środki kontrastowe, sondy bimodalne, immunoterapia, diagnostyka onkologiczna