

## Syntetyczne siderofory do zastosowań w obrazowaniu molekularnym

Współczesna medycyna wykorzystuje precyzyjne i bezpieczne narzędzia do rozpoznawania rozwijających się chorób. Wśród nich obrazowanie molekularne uznane jest za skuteczną i nieinwazyjną metodę służącą do wizualizacji i kwantyfikacji procesów biologicznych na poziomie komórkowym i subkomórkowym. Stosowane u ludzi i innych organizmów żywych, pozwala np. na identyfikację mechanizmu zakażenia czy wzrostu guza nowotworowego, jak również monitorowanie zabiegów chirurgicznych i efektów terapeutycznych.

Obrazowanie multimodalne, które wykorzystuje dwie lub więcej metod obrazowania w celu uzyskania uzupełniających informacji anatomicznych i molekularnych, stało się potężnym narzędziem zarówno w podstawowych badaniach biomedycznych, jak i diagnostyce klinicznej. Powszechnie wykorzystywaną kombinacją jest łączenie Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) z technikami tomografii komputerowej (CT) i rezonansu magnetycznego (MRI). Obecne kierunki rozwoju podkreślają potencjał łączenia PET z optycznym obrazowaniem fluorescencyjnym (OFI). Rozwój w tym zakresie pozostaje wyzwaniem i przedmiotem ciągłych badań. W celu generowania zjawisk fizycznych stających za poszczególnymi technikami oraz w celu poprawy jakości obrazu, pacjentowi podaje się tzw. środki kontrastowe, czyli np. dla PET związki zawierające radioizotopy promieniotwórcze.

Natura zaprojektowała i wykorzystuje siderofory, wytwarzane przez bakterie, grzyby i rośliny, w celu wiązania jonów żelaza (niezbędnych do rozwoju niemal wszystkich organizmów żywych, w tym mikroorganizmów), zapewniając w ten sposób przewagę konkurencyjną w środowisku, w którym dostępność żelaza jest zasadniczo ograniczona. Siderofory są szeroko wykorzystywane w badaniach biomedycznych. W ostatnich latach nasze grupy skoncentrowały się na opracowaniu sond opartych na sideroforach do obrazowania infekcji za pomocą PET przy użyciu naturalnych sideroforów znakowanych radioaktywnym  $^{68}\text{Ga}$ . Doskonałe właściwości koordynacyjne  $^{68}\text{Ga}$  skłoniły nas też do zastosowania naturalnych sideroforów na bazie hydroksamów do opracowania ukierunkowanych związków do obrazowania nowotworów i umożliwiły opracowanie multimodalnych, ukierunkowanych czynników łączących PET z OFI. Jednak naturalne siderofory często nie mają grup funkcyjnych pozwalających na ich modyfikacje, mają niedostateczne właściwości koordynacyjne dla niektórych istotnych metali promieniotwórczych, np.  $^{89}\text{Zr}$ , mogą mieć suboptymalne właściwości *in vivo* lub ograniczenia procesu translacji farmaceutycznej.

W projekcie SideroArt koncentrujemy się na syntetycznych, biomimetycznych analogach naturalnych sideroforów hydroksamowych, które mają ogromny potencjał jako nowatorskie, nieinwazyjne czynniki kontrastowe. Nasze wstępne badania wykazały doskonałe właściwości syntetycznych biomimetyków ferrioksaminy znakowanych  $^{68}\text{Ga}$  w obrazowaniu infekcji oraz ulepszone właściwości wiązania Zr. Modyfikacja tych związków umożliwi opracowanie wielofunkcyjnych chelatorów jako multimodalnych związków kontrastowych. Główny cel, tj. zaprojektowanie i opracowanie nowych nieinwazyjnych środków do obrazowania *in vivo*, biomimetyków naturalnych sideroforów żelazowych, i być może systemów dostarczania leków, jest możliwy dzięki interdyscyplinarnemu podejściu łączącemu unikalną wiedzę ekspercką 4 grup badawczych.

W oparciu o doświadczenie w zakresie chemii koordynacyjnej E. Gumiennej-Konteckiej (Uniwersytet Wrocławski), wspierane przez ekspertyzę E. Wojaczyńskiej w zakresie syntezy organicznej związków naturalnych (Politechnika Wroclawska), skoncentrujemy się na syntezie cyklicznych i acyklicznych analogów sideroforów hydroksamowych do znakowania radioaktywnymi metalami  $^{68}\text{Ga}$  i  $^{89}\text{Zr}$ . Radiofarmaceutyczne know-how C. Decristoforo (Uniwersytet Medyczny w Innsbrucku, MUI) w zakresie radioznakowania  $^{68}\text{Ga}$  umożliwi nam bezpośrednie śledzenie losów biomimetyków sideroforów *in vitro*. Rozpoznawanie sideroforów przez mikroorganizmy zostanie przeprowadzone przy wsparciu H. Haasa (MUI) – eksperta w metabolizmie sideroforów na poziomie molekularnym. Badania *in vitro* na liniach komórek nowotworowych i hodowlach komórek drobnoustrojów, a następnie biodystrybucja i badania PET/CT/MRI/OFI na odpowiednich modelach zwierzęcych infekcji i guzów, umożliwione dzięki ekspertyzie M. Petrika (Uniwersytet Palackiego w Ołomuńcu), ostatecznie pozwolą nam zweryfikować i udowodnić proponowaną koncepcję.