



Akademie věd
České republiky



ÚSTAV
MAKROMOLEKULÁRNÍ
CHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY

Radiochemie polymerů

aneb

zářící polymery
v našich službách

RNDr. Petr Štěpánek, DrSc.

Praha, 10. 12. 2019

Polymery + radioaktivita

Polymery

- Tisíce druhů, každý den v laboratořích vznikají další
 - desítky časopisů v oblasti polymerního výzkumu
- Pravidelně diskutované v mediálním prostoru
 - týká se pouze několika desítek komoditních polymerů („plasty“) a převážně jejich negativních vlastností



Polymery

Mnoho dalších **užitečných** polymerů vyráběných
v mnohem menších množstvích



Měkké kontaktní čočky



Přípravek pro hojení ran Hemagel®



Radioaktivita

- Pravidelně diskutovaná v mediálním prostoru
 - Týká se užitečnosti a škodlivosti energetického využití radioaktivity



Temelín (JETE)

Radioaktivita

Mnoho **užitečných** aplikací radioaktivity použité
v malých množstvích, např. v biomedicíně

Různé druhy záření – např. α , β^- , β^+ , γ , neutrony, ...

1. Radioanalytika – nesmírná citlivost (10^{-16})

2. Zobrazovací metody:

biodistribuce látek pomocí měření radioaktivity v orgánech

3. Terapie, diagnostika, teranostika

Polymery + radioaktivita



Založena **2009**

Autorizace



Unikátní: **5 v Evropě**

syntéza



analytika



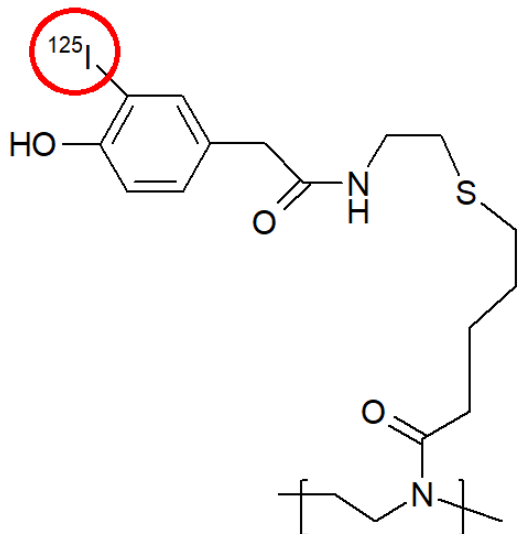
zobrazování (CAPI – 1.LF UK)



Praha, 10. 12. 2019

Polyмеры + radioaktivita

Označení polymeru
diagnostickým / terapeutickým radionuklidem



^{125}I – poločas 59 dní

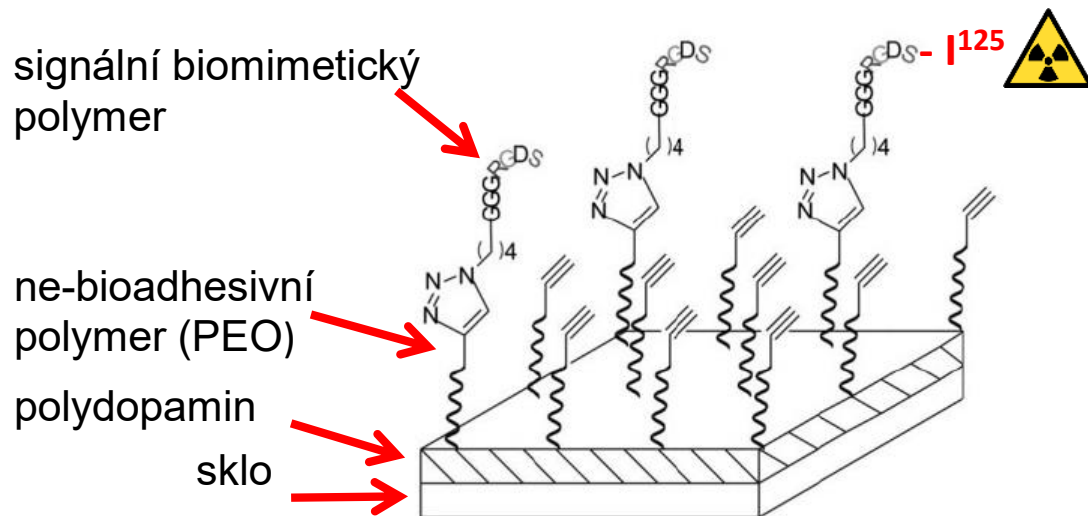
Syntetický polymer – poly(2-alkyl-2-oxazolin)

Radioanalytika

Radioanalytika

Polymerní povrch pro selektivní adhezi buněk pro tkáňové inženýrství

Optimální adheze pro vzdálenost biomimetických řetězců 60 nm



(c ~ pmol/cm²)



Využita extrémní citlivost radioanalytických metod – **10⁻¹⁶**

Radioanalytika

Při syntéze polymerů pro biologické aplikace je často nutno použít katalyzátory s mědí (Cu) – při přebytku toxická, nutno odstranit

Citlivost běžných analytických metod (10^{-6}) nestačí na prokázání dostatečně nízkého obsahu Cu v produktu

Pomocí katalyzátorů s radioaktivním atomem ^{64}Cu jsme prokázali:

- Ve vyčištěném polymerním produktu je koncentrace Cu asi 10x nižší nežli fyziologická koncentrace Cu v organismu (10^{-8})



Zobrazování

Terapie Wilsonovy choroby

- Genetická porucha metabolismu mědi
- **Toxická kumulace mědi** v organismu, hlavně v játrech a mozku
- Pokud se neléčí, nemoc je letální

Aktuální léčba

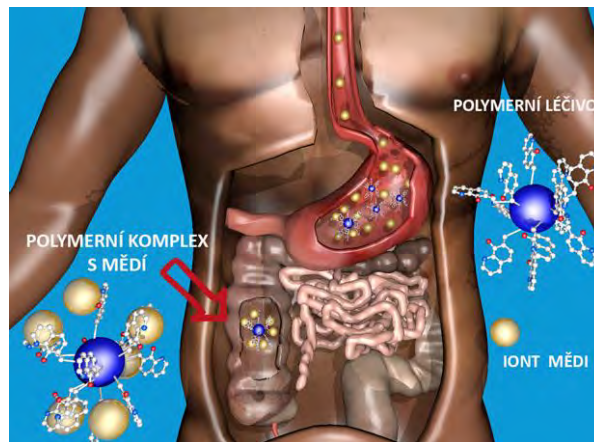
- vykazuje silné vedlejší účinky (zinek, D-penicilamin, ...)
- transplantace jater



Kayser-Fleischerův prstenec

Náš koncept terapie pomocí polymerů

- Makroporézní polymerní mikročástice obsahující ligandy, které selektivně vychytávají měď
- Systém při průchodu trávicím traktem
 - vychytá měď z potravy
 - zároveň adsorbuje měď vyloučenou do trávicího traktu z těla
- Potvrzeno experimenty na laboratorních zvířatech



Nutno dokázat:

- Měď se skutečně vychytává
- Polymer se nevstřebává do organismu

Radioaktivní $^{64}\text{CuCl}_2$

Mikročástice - ^{125}I

Praha, 10. 12. 2019

Novinky.cz

Novinky.cz | 1. 12. 2019 | 10:00 | Zdraví

Léčba Wilsonovy choroby bez větších nežádoucích účinků? Pomoci mohou polymery

Výzkum z Česka naznačuje, že polymery mohou pomoci léčit Wilsonovu chorobu. Ta způsobuje narušení metabolismu mědi v těle. Zdravotníci nyní mají před sebou novou možnost léčby a zároveň pokročilou výzkumnou metodu, která by měla pomoci odhalit, jaké jsou skutečné účinky léčby.



Wilsonova choroba je vzácná genetická onemocnění, která způsobuje narušení metabolismu mědi v těle. Měď se v těle hromadí a způsobuje poškození orgánů. Léčba této choroby je velmi složitá a často vedlejší účinky. Nový výzkum naznačuje, že polymery mohou pomoci léčit tuto chorobu bez větších nežádoucích účinků.

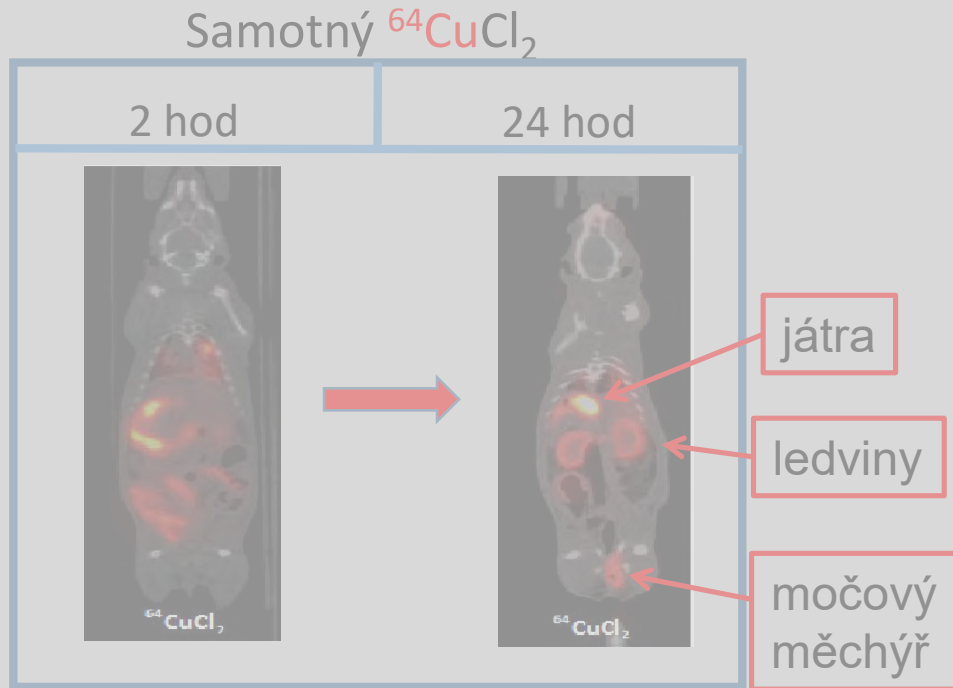
Polymery jsou látky, které se mohou připojit k mědi a pomoci ji vyloučit z těla. Výzkum naznačuje, že polymery mohou pomoci léčit tuto chorobu bez větších nežádoucích účinků.

Polymery jsou látky, které se mohou připojit k mědi a pomoci ji vyloučit z těla. Výzkum naznačuje, že polymery mohou pomoci léčit tuto chorobu bez větších nežádoucích účinků.

Polymery jsou látky, které se mohou připojit k mědi a pomoci ji vyloučit z těla. Výzkum naznačuje, že polymery mohou pomoci léčit tuto chorobu bez větších nežádoucích účinků.

Vychytávání mědi

Biodistribuce $^{64}\text{CuCl}_2$ v orgánech myši (PET/CT)

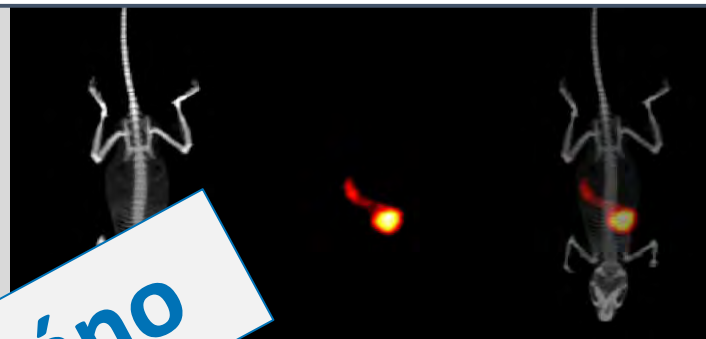


Polymerní sorbenty značené radiojódem ^{125}I zobrazené v myším modelu

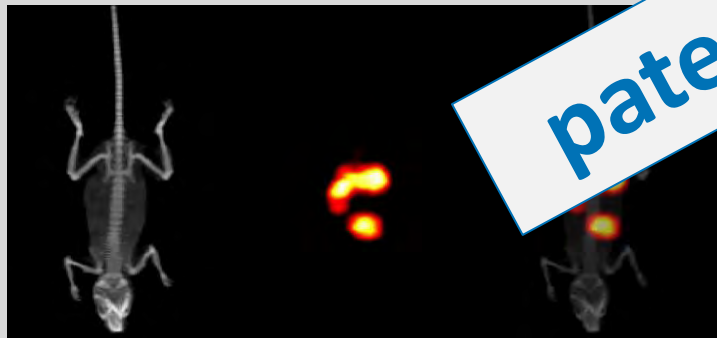
SPECT/CT Jednofotonová emisní tomografie/ RTG výpočetní tomografie



35 min



90 min



24 h

patentováno

Polymerní mikročástice

- prochází GIT
- nevstřebávají se

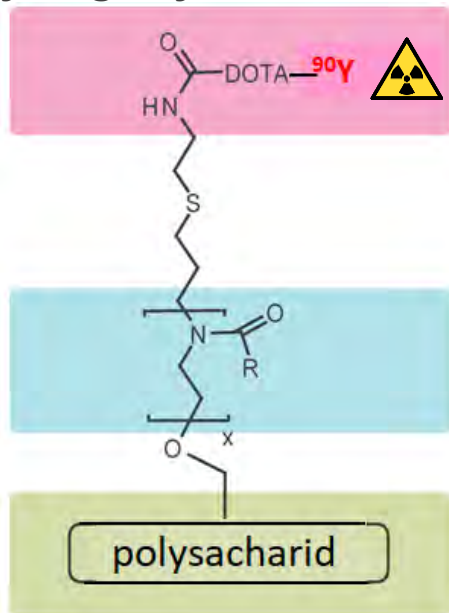


Radioterapie

Radioimunoterapie

Nová koncepce léčby nádorů

– synergický efekt kombinace radioterapie a imunoterapie

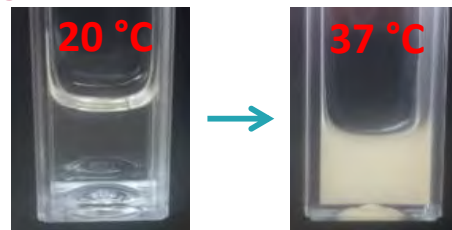


– zdroj terapeutické radiace – yttrium - ⁹⁰Y
 β^- rozpad, $T_{1/2} = 64$ h

– termoresponzivita

poly(2-isopropyl-2-oxazolin-co-2-butyl-2-oxazolin)

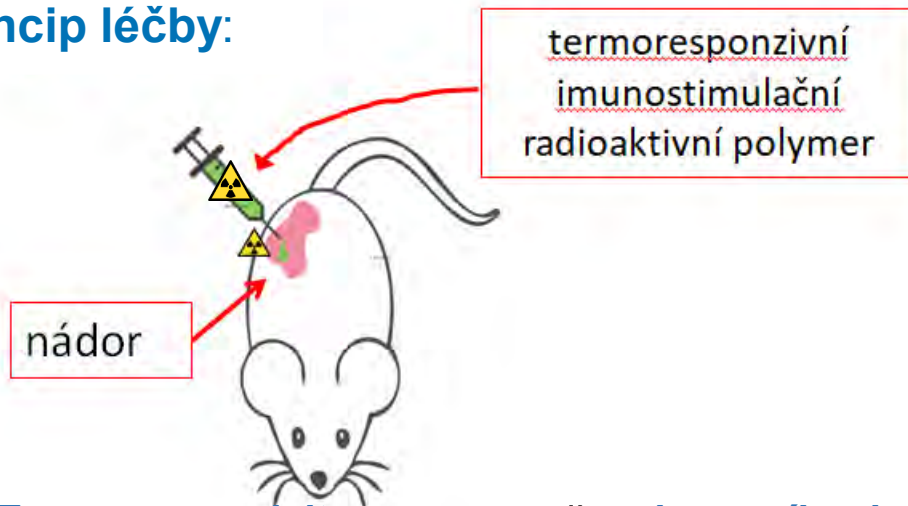
biokompatibilní, odolný vůči radiodegradaci



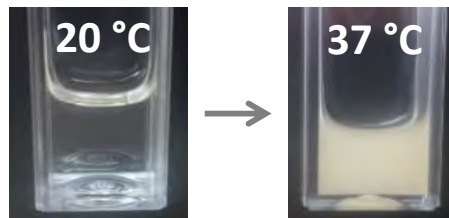
– imunostimulující polysacharid (β -glukan)
nespecifické imunitní reakce, biodegradabilní

Radioimunoterapie

princip léčby:

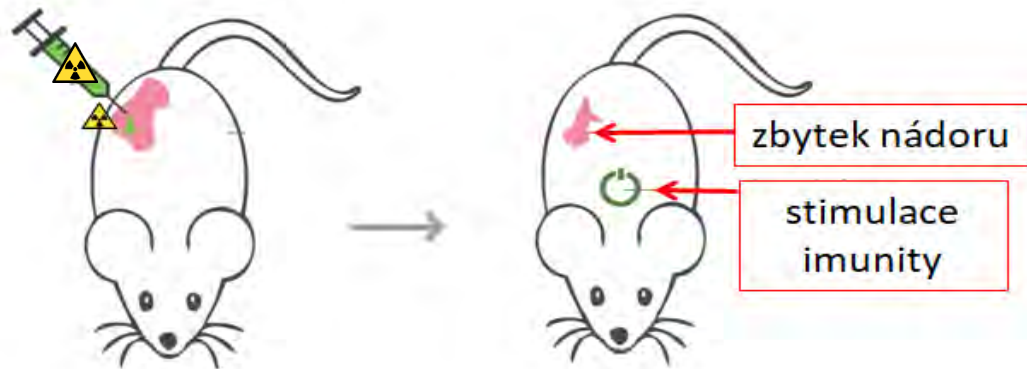


- i. **Termoresponzivita** → vznik **polymerního depa** na místě vpichu polymerního roztoku zvýšením teploty na fyziologickou hodnotu



Radioimunoterapie

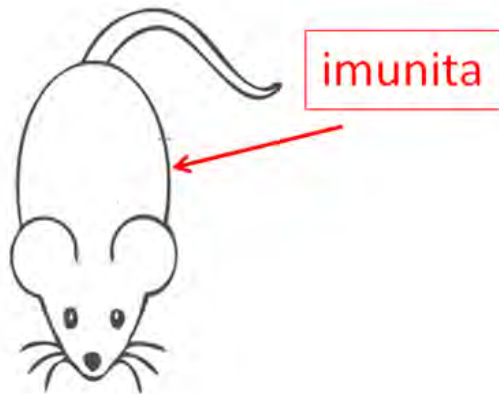
princip léčby:



- i. **Termoresponzivita** → vznik **polymerního depa** na místě vpichu polymerního roztoku
- ii. **Radiace** → zabíjí nádorové buňky → vznik imunogenních fragmentů
- iii. **Imunostimulační část** → zintenzivňuje následné imunitní reakce proti nádorovým buňkám a metastázám

Radioimunoterapie

princip léčby:

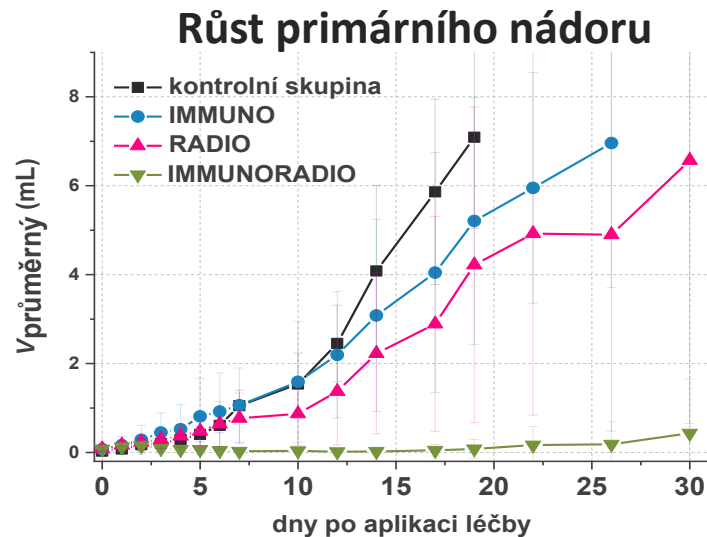


- i. **Termoresponzivita** → vznik **polymerního depa** na místě vpichu polymerního roztoku
- ii. **Radiace** → zabíjí nádorové buňky → vznik imunogenních fragmentů
- iii. **Imunostimulační část** → zintenzivňuje následné imunitní reakce proti nádorovým buňkám a metastázám

Radioimunoterapie – experiment na myších

Protinádorová efektivita (C57BL/6N myši s myším lymfomem EL4)

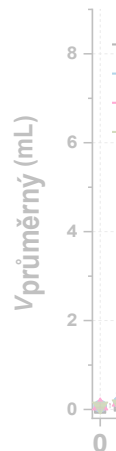
1) Kontrolní skupina 2) IMUNOTERAPIE 3) RADIOTERAPIE 4) IMMUNORADIOTERAPIE



→ **synergický efekt** při použití kombinace obou léčeb

Protina

1) Kontrolní



European Poly
Journal of Con



h

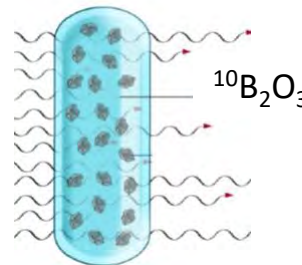
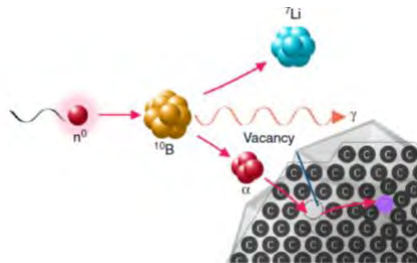
RADIOTERAPIE

rolní skupina
JNO
IO
JNORADIO

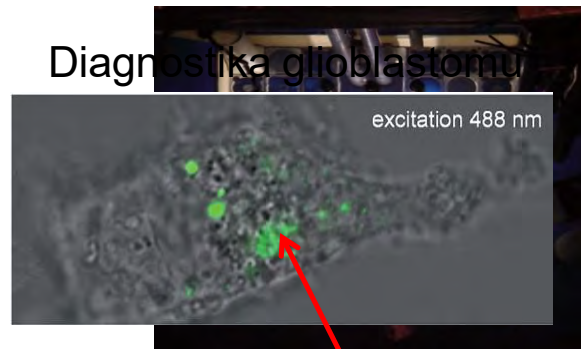
Fluorescenční nanočástice

Fluorescenční nanočástice pro technické i medicínské aplikace

- Generování krystalových poruch (vakance) ionizujícím zářením
 - iontový svazek z urychlovače – drahé, nelze průmyslově
 - nová technologie** – levná, lze průmyslově
= záření α – štěpením jader bóru během ozařování
v reaktoru – ve spolupráci [s ÚOCHB](#)



- Nature Communications* 2018, 9, 4467
- PCT mezinárodní patentová přihláška



Fluoreskující nanodiamanty v buňce
Nanoscale, 2015, 7, 415

Děkuji za pozornost.



ÚSTAV
MAKROMOLEKULÁRNÍ
CHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY