



10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

## Πώς επηρεάζεται η *in vivo* βιοκατανομή ραδιοεπισημασμένων με Τεχνητίο-99m νανοσωματιδίων από τη συγκέντρωσή τους;

Αδαμαντία Αποστολοπούλου<sup>1,2</sup>, Ευαγγελία-Αλεξάνδρα Σαλβάνου<sup>1</sup>, Αριστείδης Χιωτέλλης<sup>3</sup>, Νεκτάριος Πιρμεττής<sup>3</sup>, Ιωάννης Πιρμεττής<sup>3</sup>, Σταύρος Ξανθόπουλος<sup>1</sup>, Przemysław Kozminski<sup>4</sup>, Πηνελόπη Μπουζιώτη<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Ραδιοχημικών Μελετών, Ινστιτούτο Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Έρευνας & Ασφάλειας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

<sup>2</sup>Εργαστήριο Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

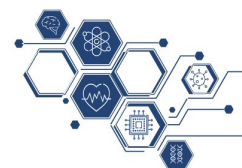
<sup>3</sup> Εργαστήριο Ραδιοφαρμακευτικής Χημείας, Ινστιτούτο Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Έρευνας & Ασφάλειας, ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

<sup>4</sup> Institute of Nuclear Chemistry and Technology, Centre of Radiochemistry and Nuclear Chemistry, Warsaw, Poland

Διοργανωτές



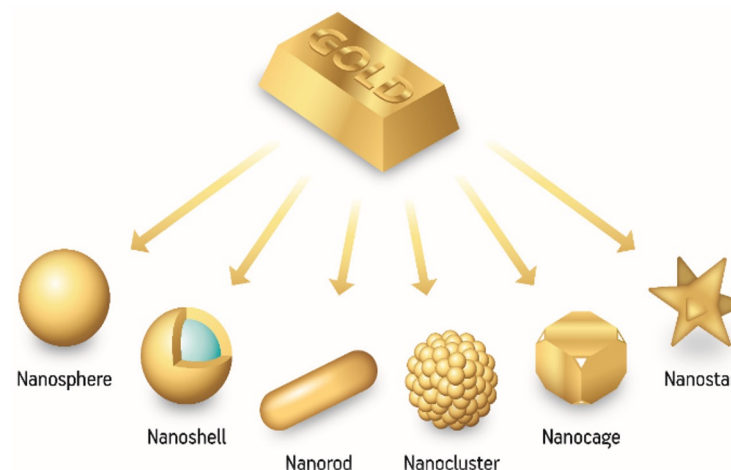
# 1. Εισαγωγή-Σκοπός



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Τα νανοσωματίδια χρυσού (AuNPs) χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια στην Πυρηνική Ιατρική και παρουσιάζουν τα εξής πλεονεκτήματα:

- ✓ Μοναδικές οπτικές και φυσικοχημικές ιδιότητες
- ✓ Μεγάλη ποικιλία σε μεγέθη και σχήματα
- ✓ Δυνατότητα τροποποίησης με διάφορες λειτουργικές ομάδες
- ✓ Χαμηλή τοξικότητα
- ✓ Βιοσυμβατότητα *in vitro* και *in vivo*



Διαφορετικοί τύποι νανοσωματιδίων χρυσού

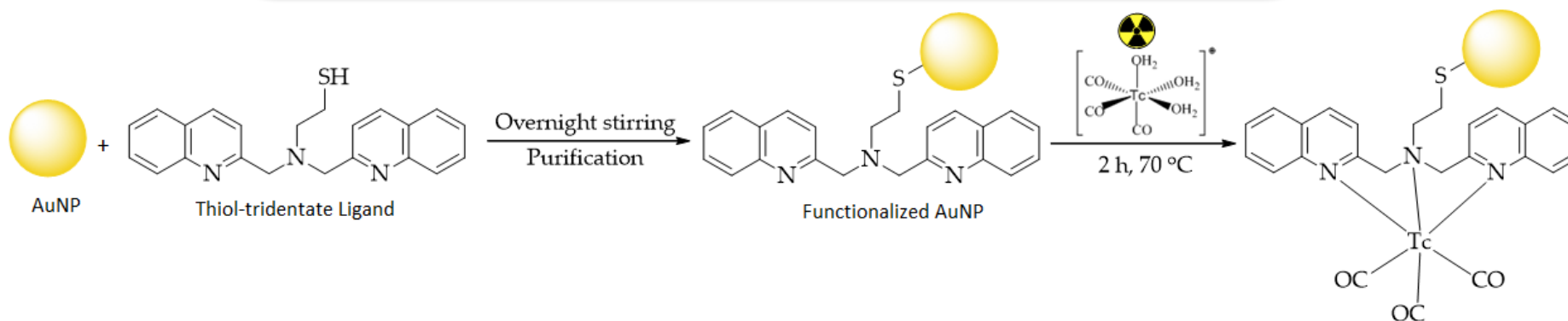
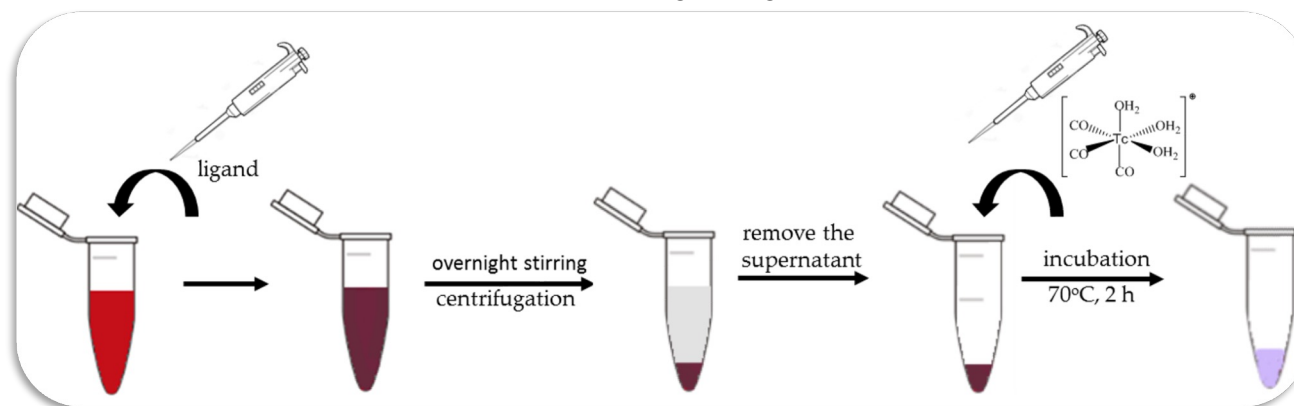
**Σκοπός:** Σύνθεση νανοσωματιδίων χρυσού που μπορούν να ραδιοεπισημανθούν με διαγνωστικά ισότοπα και διερεύνηση της επίδρασης της συγκέντρωσης των χορηγούμενων νανοσωματιδίων χρυσού στην *in vivo* κινητική τους.

## 2. Μέθοδοι και Υλικά



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

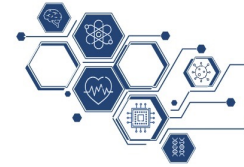
- Τροποποίηση νανοσωματιδίων χρυσού με έναν τρι-δραστικό υποκαταστάτη που περιέχει μια ομάδα θειόλης για ραδιοεπισήμανση με  $[^{99m}\text{Tc}][\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ .



Σχηματική αναπαράσταση της τροποποίησης και ραδιοεπισήμανσης των νανοσωματιδίων χρυσού

Radiolabeled AuNP

## 2. Μέθοδοι και Υλικά



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

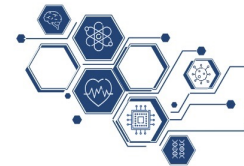
Τα ραδιοεπισημασμένα σύμπλοκα παρουσίασαν:

- Υψηλή απόδοση επισήμανσης και υψηλή ραδιοχημική καθαρότητα (>90%)
- Υψηλή σταθερότητα σε διαλύματα κυστεΐνης/ιστιδίνης για έως και 24 ώρες (>90%)
- Υψηλή σταθερότητα σε ανθρώπινο ορό για έως και 24 ώρες (>90%)
- Χαμηλή κυτταροτοξικότητα με μελέτες MTT assay στην καρκινική σειρά 4T1

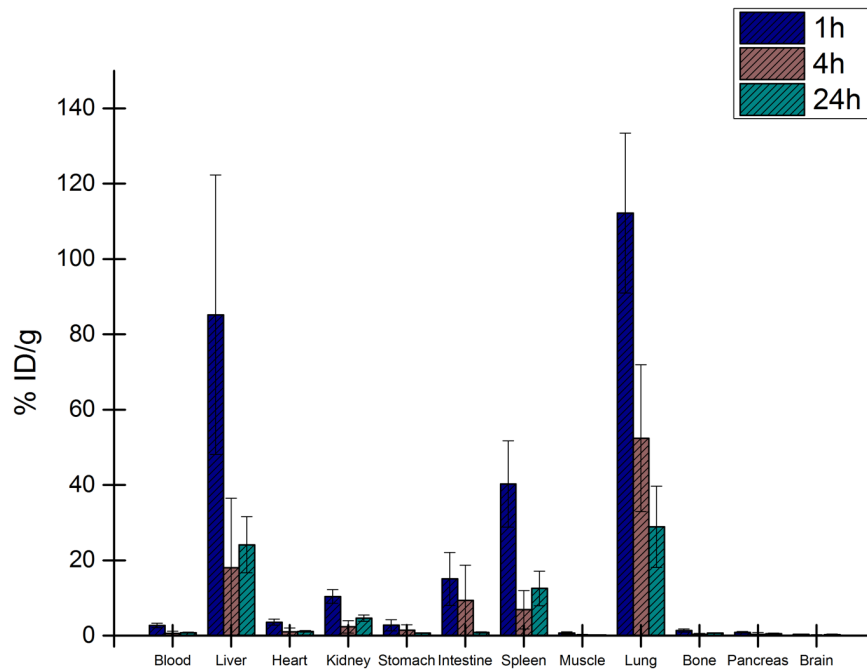
**Αποτέλεσμα:** Περαιτέρω διερεύνηση και σύγκριση της *in vivo* κινητικής των ραδιοεπισημασμένων συμπλόκων δύο συγκεντρώσεων νανοσωματιδίων χρυσού με μελέτες βιοκατανομής σε υγιή ποντίκια.

Παρασκευάστηκαν για αυτό το σκοπό δείγματα με 2 διαφορετικές συγκεντρώσεις νανοσωματιδίων χρυσού (31,25 και 0,3125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Οι μελέτες βιοκατανομής πραγματοποιήθηκαν σε υγιή αρσενικά και θηλυκά ποντίκια σε διαφορετικά χρονικά σημεία (1, 4 & 24 ώρες) μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης των  $[^{99\text{m}}\text{Tc}][\text{Tc}]\text{-AuNPs}$ .

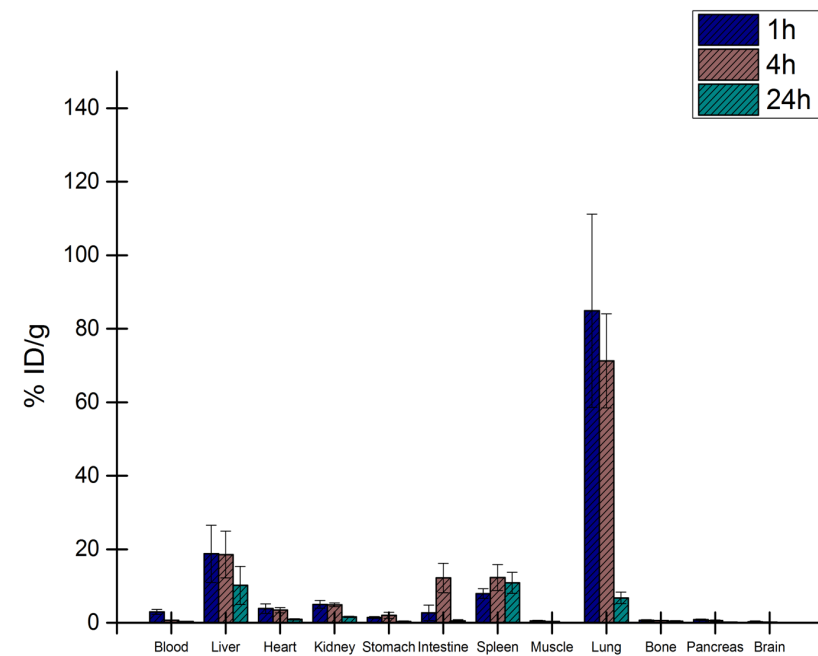
### 3. Αποτελέσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023



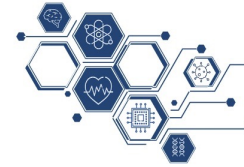
Ex vivo μελέτες βιοκατανομής στο ραδιοεπισημασμένο νανοσύμπλοκο με συγκέντρωση 31.25 µg/mL



Ex vivo μελέτες βιοκατανομής στο ραδιοεπισημασμένο νανοσύμπλοκο με συγκέντρωση 0,3125 µg/mL

<sup>99m</sup> Tc-AuNPs-Ligand	Hydrodynamic diameter (nm)
Concentration: 31.25 µg/mL	168.8
Concentration: 0.3125 µg/mL	112.2

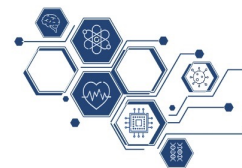
### 3. Αποτελέσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- Πραγματοποιήθηκαν *ex vivo* μελέτες βιοκατανομής σε υγιή ποντίκια μικτού φύλου CFW μετά από ενδοφλέβια ένεση, για τον προσδιορισμό της *in vivo* κινητικής των δύο ραδιοεπισημασμένων συμπλόκων με τις δύο διαφορετικές συγκεντρώσεις AuNPs.
- Τα δείγματα ανασυστάθηκαν σε 1600  $\mu\text{L}$  ενέσιμου νερού και κάθε ποντίκι έλαβε 100  $\mu\text{L}$  ανά ένεση, οδηγώντας σε μια τελική χορηγούμενη δόση είτε 31,25 είτε 0,3125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (100x διαφορά συγκέντρωσης).
- Το πιο πυκνό δείγμα κατανεμήθηκε σχεδόν αποκλειστικά στον πνεύμονα, το ήπαρ και την σπλήνα. Η υψηλή συσσώρευση στους πνεύμονες μπορεί να αποδοθεί στο μεγάλο μέγεθος των ραδιοεπισημασμένων νανοσωματιδίων. Η υψηλή πρόσληψη στο ήπαρ και την σπλήνα οφείλεται στο φαινόμενο της οψωνοποίησης, το οποίο οδηγεί σε γρήγορη πρόσληψη των AuNPs από όργανα πλούσια σε φαγοκυτταρα όπως το ήπαρ και η σπλήνα.
- Το πιο αραιό δείγμα (100x μικρότερη συγκέντρωση) παρουσιάζει επίσης πολύ υψηλή συσσώρευση στον πνεύμονα η οποία όμως είναι μικρότερη από ότι για το πιο πυκνό δείγμα. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο μεγαλύτερο μέγεθος νανοσωματιδίων του πιο πυκνού δείγματος. Επίσης παρατηρείται υψηλή πρόσληψη από το ήπαρ και τη σπλήνα, η οποία αναμένεται για νανοσωματίδια τέτοιου μεγέθους, αλλά είναι συγκριτικά πολύ χαμηλότερη στην περίπτωση του λιγότερο πυκνού δείγματος. Αυτό οφείλεται στον μεγαλύτερο αριθμό AuNPs που κυκλοφορούν στο αίμα μετά την ενδοφλέβια ένεση του πυκνού δείγματος. Σε ένα λιγότερο συμπυκνωμένο δείγμα, λιγότερα νανοσωματίδια κυκλοφορούν στο αίμα και συσσωρεύονται σε όργανα πλούσια σε φαγοκύτταρα όπως το ήπαρ και η σπλήνα.

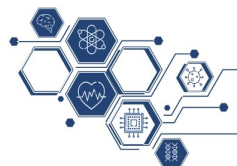
## 4. Συμπεράσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- Διερευνήσαμε το ρόλο της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων χρυσού στην *in vivo* κινητική τους.
- Το πυκνότερο δείγμα έδειξε υψηλή πρόσληψη από πνεύμονα, ήπαρ και σπλήνα, ενώ το δείγμα χαμηλής συγκέντρωσης συσσωρεύτηκε επίσης στους πνεύμονες, το ήπαρ και την σπλήνα, αν και σε χαμηλότερα ποσοστά.
- Συμπεραίνουμε ότι η συγκέντρωση AuNPs μεταβάλλει την κατανομή των νανοσωματιδίων στα όργανα, με τη χαμηλότερη συγκέντρωση να παρουσιάζει καλύτερο προφίλ βιοκατανομής, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό πειραμάτων *in vivo* με AuNPs.

## 5. Βιβλιογραφία



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:  
Καινοτομίες και Προοπτικές  
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- [1] Dorsey, J.F.; Sun, L.; Joh, D.Y.; Witztum, A.; Zaki, A. Al; Kao, G.D.; Alonso-Basanta, M.; Avery, S.; Tsourkas, A.; Hahn, S.M. Gold nanoparticles in radiation research: Potential applications for imaging and radiosensitization. *Transl. Cancer Res.* 2013, 2, 280–291.
- [2] Ali, H.S.; El-Haj, B.M.; Saifullah, S.; Kawish, M. Gold nanoparticles in cancer diagnosis and therapy. *Elsevier Inc.* 2019.
- [3] Same, S.; Aghanejad, A.; Nakhjavani, S.A.; Barar, J.; Omid, Y. Radiolabeled theranostics: Magnetic and gold nanoparticles. *BiolImpacts.* 2016, 6, 169–181.
- [4] Connor, D.M.; Broome, A.M. Gold Nanoparticles for the Delivery of Cancer Therapeutics. *1st ed. Elsevier Inc.* 2018, 139.
- [5] Apostolopoulou, A.; Chiotellis, A.; Salvanou, E.-A.; Makrypidi, K.; Tsoukalas, C.; Kaporis, F. Synthesis and In Vitro Evaluation of Gold Nanoparticles Functionalized with Thiol Ligands for Robust Radiolabeling with  $^{99m}\text{Tc}$ . *Nanomaterials.* 2021, 11, 2406.
- [6] Salvanou, E.-A.; Stellas, D.; Tsoukalas, C.; Mavroidi, B.; Paravatou-Petsotas, M.; Kalogeropoulos, N. A Proof-of-Concept Study on the Therapeutic Potential of Au Nanoparticles Radiolabeled with the Alpha-Emitter Actinium-225. *Pharmaceutics.* 2020, 12, 188.
- [7] Tsoukalas, C.; Psimadas, D.; Kastis, GA.; Koutoulidis, V.; Harris, AL.; Paravatou-Petsotas, M.; Karageorgou, M.; Furenlid, LR.; Mouloupoulos, LA.; Stamopoulos, D.; Bouziotis, P. A Novel Metal-Based Imaging Probe for Targeted Dual-Modality SPECT/MR Imaging of Angiogenesis. *Front. Chem.* 2018, 6, 224.