

## **Tikslinės alfa dalelių terapijos taikinių ir nukreipimo strategijų tyrimai**

Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos duomenis, 2020 m. vėžiniai susirgimai sudarė apie vieną šeštadalį visų mirčių pasaulyje. Vėžys gydomas įvairiais metodais ar jų kombinacijomis, iš kurių vienas pagrindinių yra radioterapija, paremta jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltomis ląstelių pažaidomis.

Ilgą laiką radioterapijoje buvo naudojami  $\gamma$  spinduliai, kurie efektyviai naikina piktybines ląsteles, tačiau kartu veikia ir aplinkinius sveikus audinius, didindami šalutinių reiškinių riziką.

Pastaraisiais metais sparčiai vystoma tikslinė alfa dalelių terapija (TAT), pasižyminti išskirtiniu biologiniu efektyvumu. Alfa dalelės turi itin didelį linijinį energijos perdavimo (LET) koeficientą ir trumpą sklidimo kelią audiniuose, todėl sukelia kompleksines, sunkiai reparuojamas DNR pažaidas, nepriklausomas nuo ląstelės ciklo fazės ar deguonies koncentracijos. Šios savybės leidžia efektyviai naikinti radiorezistentiškas piktybines ląsteles, minimaliai veikiant aplinkinius sveikus audinius.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojamas tik ribotas skaičius taikinių molekulių, tokių kaip PSMA ar DOTA pagrindu sukurti junginiai, todėl vis didesnis dėmesys skiriamas kombinuotoms taikymo strategijoms, apimančioms kelių ligandų derinius, gabenimo platformas bei skirtingų radionuklidų ar jų porų parinkimą, siekiant optimizuoti farmakokinetines savybes ir terapinį efektyvumą.

Šio doktorantūros tyrimo metu siekiama kurti ir tirti naujas tikslinės alfa dalelių terapijos taikinių molekules bei taikymosi strategijas, analizuojant jų radiobiologinį poveikį, farmakokinetines savybes ir mikrodozimetrinius aspektus.

## **Studies of Targeting Molecules and Delivery Strategies in Targeted Alpha Particle Therapy**

According to the World Health Organization, cancer accounted for approximately one sixth of all global deaths in 2020. Cancer is treated using various therapeutic strategies or their combinations, with radiotherapy being one of the main treatments based on ionising radiation-induced cellular damage. Conventional radiotherapy using  $\gamma$  radiation is effective in tumour control but also exposes surrounding healthy tissues, increasing the risk of side effects.

In recent years, targeted alpha particle therapy (TAT) has emerged as a highly promising approach due to its exceptional biological effectiveness. Alpha particles exhibit a very

high linear energy transfer (LET) and a short range in biological tissues, inducing complex, difficult-to-repair DNA damage that enables efficient eradication of radioresistant malignant cells while minimising damage to healthy tissues.

Currently, only a limited number of targeting molecules, such as PSMA- or DOTA-based compounds, are available clinically. Therefore, increasing attention is focused on the development of novel targeting molecules and combined targeting strategies, including multi-ligand approaches, delivery platforms, and the use of different radionuclides or radionuclide pairs.

This PhD project aims to develop and investigate new targeting molecules and targeting strategies for targeted alpha particle therapy, focusing on radiobiological effects, pharmacokinetics, and microdosimetric aspects.

**Mokslinis vadovas / supervisor: dr. Jonas Venius**