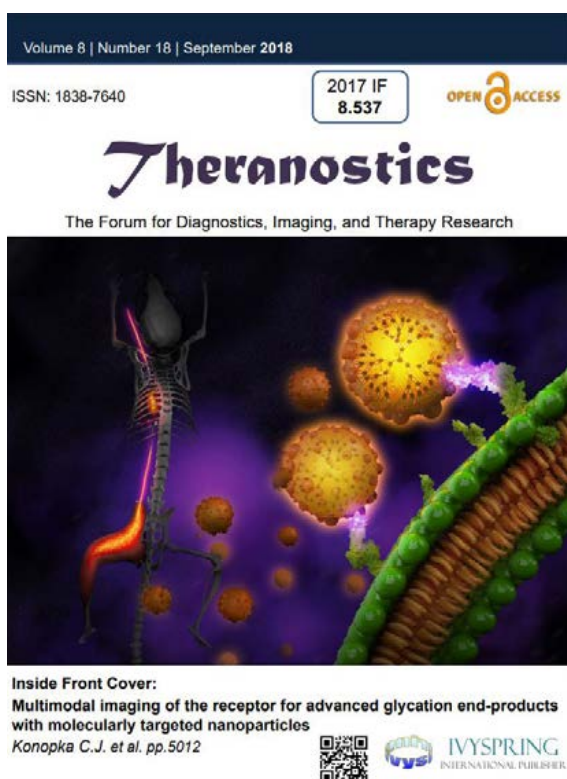


# Publikacja naukowców w *Theranostics*

Publikacja, której współautorami są naukowcy z Zakładu Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej ukazała się w czasopiśmie *Theranostics* (IF 8,712), poświęconym badaniom translacyjnym i medycynie personalizowanej. Jest owocem ścisłej wieloletniej współpracy z naukowcami z University of Illinois i Beckman Institute for Advanced Science and Technology. Publikacja przedstawia rezultaty badań translacyjnych prowadzonych przez grupę młodych naukowców pod kierunkiem **profesorów: Leszka Kalinowskiego i Wawrzyńca L. Dobruckiego**, które pozwoliły na opracowanie sondy molekularnej do obrazowania przyżyciowego dla rozwoju terapii celowanej związanej z receptorami zaawansowanych końcowych produktów glikacji (*receptors for Advanced Glycated End Products*). Wydawcy *Theranostics* uznali temat badań na tyle ważny, że motywy wyników badań zostały przedstawione na ilustracji okładki. Badania zawarte w publikacji były realizowane w oparciu o międzynarodową infrastrukturę badawczą – Platformę Cyfryzacji Danych Obrazowych, dzięki finansowaniu projektów *TEAM* z FNP i *Infrastruktura BBMRI.PL* z MNiSW. ■



Theranostics 2018, Vol. 8, Issue 18 5012

ISSN: 1838-7640 2017 IF 8.537 OPEN ACCESS

**Theranostics**  
The Forum for Diagnostics, Imaging, and Therapy Research

Research Paper

### Multimodal imaging of the receptor for advanced glycation end-products with molecularly targeted nanoparticles

Christian J. Konopka<sup>1,2</sup>, Marcin Wozniak<sup>3,4</sup>, Janiła Hedhli<sup>1,2</sup>, Agata Ploska<sup>2,3,4</sup>, Aaron Schwartz-Duval<sup>1</sup>, Anna Siekierzycka<sup>1</sup>, Dipanjan Pant<sup>1,5</sup>, Gnanasekar Munirathnam<sup>3</sup>, Iwona T. Dobrucki<sup>1</sup>, Leszek Kalinowski<sup>1,4,5</sup>, Lawrence W. Dobrucki<sup>1,2,3,4,5</sup>

1. Department of Bioimaging, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL  
2. Beckman Institute for Advanced Science and Technology, Urbana, IL  
3. Department of Medical Laboratory Diagnostics and Central Bank of Frozen Tissues & Genetic Specimens, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland  
4. Bioimaging and Biomedical Research Infrastructure Poland (BBMRI-IP), Gdańsk, Poland  
5. Department of Biomedical Sciences, University of Illinois College of Medicine, Rockford, IL

Corresponding authors: Lawrence W. Dobrucki, Ph.D. University of Illinois at Urbana-Champaign, 405 N. Mathews Ave., MC-255, Urbana, IL 61801, e-mail: ldobru@uiuc.edu; phone: +1 217-244-9700; Leszek Kalinowski, M.D. Ph.D. Medical University of Gdańsk, Dabrowski Street 71, 80-211 Gdańsk, Poland, e-mail: lkal@umcg.edu.pl; phone: +48 58 349-2791

© IYSPRING International Publisher. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). See <http://iyspring.com/submit> for full terms and conditions.

Received: 2018.01.07; Accepted: 2018.08.18; Published: 2018.10.05

**Abstract**

The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) is central to multiple disease states, including diabetes-related conditions such as peripheral arterial disease (PAD). Despite RAGE's importance in these pathologies, there remains a need for a molecular imaging agent that can accurately assess RAGE levels in vivo. Therefore, we have developed a multimodal nanoparticle-based imaging agent targeted at RAGE with the well-characterized RAGE ligand, carbonyl-ethylpyrrolidine (CML)-modified human serum albumin (HSA).

**Methods:** A multimodal tracer (<sup>64</sup>Cu-Rho-G4-CML) was developed using a generation-4 (G4) poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer, conjugated with both rhodamine and copper-64 (<sup>64</sup>Cu) chelator (NOTA) for optical and PET imaging, respectively. First, <sup>64</sup>Cu-Rho-G4-CML and its non-targeted analogues (<sup>64</sup>Cu-Rho-G4-HSA) were evaluated chemically using techniques such as dynamic light scattering (DLS), electron microscopy and nuclear magnetic resonance (NMR). The tracers' binding capabilities were examined at the cellular level and optimized using live and fixed HUVEC cells grown in 5.5-30 mM glucose, followed by in vivo PET-CT imaging, where the probes' kinetics, biodistribution, and RAGE targeting properties were examined in a murine model of hindlimb ischemia. Finally, histological assessment of RAGE levels in both ischemic and non-ischemic tissues was performed.

**Conclusions:** Our RAGE-targeted probe demonstrated an average size of 460 nm, a K<sub>d</sub> of 340,390 nM, rapid blood clearance, and a 3.4 times greater PET uptake in ischemic RAGE-expressing hindlimbs than their non-ischemic counterpart. We successfully demonstrated increased RAGE expression in a murine model of hindlimb ischemia and the feasibility for non-invasive examination of cellular, tissue, and whole-body RAGE levels with a molecularly targeted tracer.

**Key words:** receptor for advanced glycation end-products, PET-CT, hindlimb ischemia, multimodal imaging, inflammation

**Introduction**

The receptor for advanced glycation end-products (RAGE), a multi-ligand transmembrane receptor, has been identified as a key player in many disease states. The overexpression and activation by RAGE's ligands induce oxidative stress and inflammation known to contribute to the pathogenesis of several diabetes-related complications, neurodegenerative disorders, as well as numerous

<http://www.thno.org>

## Doktorant Wydziału Farmaceutycznego z dwiema nagrodami

**Mgr Adrian Szewczyk**, doktorant w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej w ostatnich dniach uzyskał dwa wyróżnienia. W ramach II Konferencji Doktorantów Pomorza BioMed Session, która odbyła się w dniach 7-8 grudnia 2018 r. zajął pierwsze miejsce za prezentację posteru pt. *Właściwości mineralizacyjne mezoporowatych materiałów krzemionkowych SBA-15 w badaniach preformulacyjnych nad dwufunkcyjnym nośnikiem substancji leczniczych do kości*. XXV Konferencja Naukowa Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej GUMed także przyniosła młodemu doktorantowi powód do radości. Przygotowana przez niego prezentacja ustna Mezoporowate materiały krzemionkowe w badaniach preformulacyjnych nad dwufunkcyjnym nośnikiem dla substancji leczniczych znalazła uznanie w oczach jury, dzięki czemu kolejny raz mgr Adrian Szewczyk zajął pierwsze miejsce. Opiekunem naukowym prowadzonych badań jest dr hab. Magdalena Prokopowicz z Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej GUMed. ■

