

Radiógyógyszer-kutatás aktualitása itthon és világviszonylatban

Balatoni-Oláh Zita,^a Varga Tamás,^a és Szűcs Zoltán^{b,*}

^aÁllatorvostudományi Egyetem, Kémiai Tanszék, 1072 Budapest, István utca 2.

^bHUN-REN Atommagkutató Intézet, 4026, Debrecen, Bem tér 18/c.

1. Nukleáris medicina szemelvényei

A gyógyítás egyidős az emberiséggel. Már az ókori kultúrákban megtalálhatók írásos emlékek műtétekről, fogorvoslásról vagy a holttestek kezeléséről. A történelem folyamán a találmányok és technikai újítások segítségével az orvostudomány is folyamatosan fejlődött. Az orvostudomány speciális szakterületéhez, a nukleáris medicinához vezető utat több Nobel-díjas kutatómunka kövezi ki. Wilhelm Conrad Röntgen 1895-ben a katódsugárzás vizsgálata során felfedezte a röntgensugárzást, és annak fluoreszkáló hatását. Publikációja több tudósak inspirációval szolgált, többek között Henri Becquerelnek, aki ennek hatására fedezte fel a természetes radioaktivitást a kálium-uranil-diszulfát vizsgálata során. Marie Curie nevét a laikusok is ismerik, kivételes életpályája során két Nobel-díjat is kapott. Az első Pierre Curie-vel és Henri Becquerellel közösen, a radioaktív sugárzás kutatásáért, a másodikat önállóan a rádium- és a polónium felfedezéséért. Lawrence nevéhez fűződik az első ciklotron megépítése 1932-ben. Érdekesség, hogy ez Szilárd Leó ötlete volt, működési elvét Gaál Sándor magyar fizikus alkotta meg. 1934-ben Irene and Frederic Joliot-Cuire felfedezték a mesterséges radioaktivitást. Kísérletükben alumíniumot sugároztak be alfa-részecskével, melynek során szilícium és pozitronsugárzás keletkezett. A kutató házaspár 1935-ben Nobel-díjat kapott a felfedezésért. Hevesy György, magyar Nobel-díjas a nukleáris orvostudomány megalapozója volt a radioaktív nyomjelzéses vizsgálataival. Hevesy kiválóságát mutatja, hogy a nyomjelzés fő alkalmazási területét is meghatározta, vagyis az élő szervezetben lehetséges vizsgálatokat¹. A sort még folytathatnánk az első atommáglya megépítésével és más, számos fontos határterületi mérföldkövel. Bár a nukleáris medicina természetesen jóval több, mint a radiógyógyszerek használata, ciklünk fókuszában a radiógyógyszerek állnak.

2. Radiógyógyszerekhez kapcsolódó fogalmak

Radiógyógyszerről, vagy más néven radiofarmakonról akkor beszélünk, ha az izotópot egy olyan biomolekulához kötik, ami a szervezetben célzott biológiai folyamat vagy kölcsönhatás útján jut el a vizsgálni vagy gyógyítani kívánt, többnyire kóros szervhez vagy szövethez. Ezeket a speciális gyógyszereket leginkább a daganatos megbetegedéseknél alkalmazzák diagnosztikus és/vagy terápiás célra.

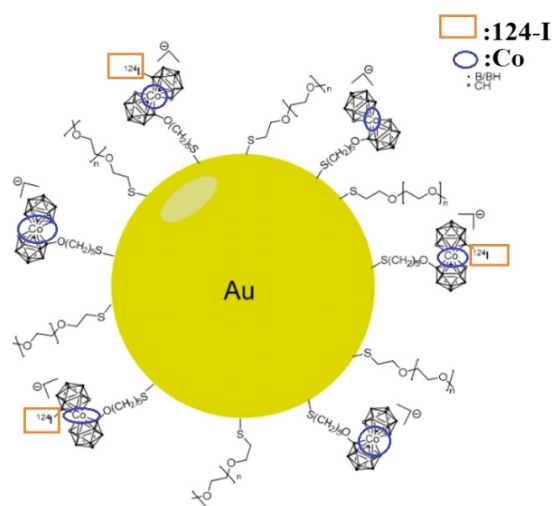
Diagnosztikai vizsgálat esetén ezen vegyületeket nyomjelzőként használják, vagyis arról a szervről, illetve annak helyéről nyernek információt, ahol a radioizotóppal jelölt biomolekula feldúsult. Például a radioaktív nátrium-jodid ugyanúgy viselkedik a szervezetben, mint a stabil nátrium-jodid, amely az otthon használt jódozott sóban található. A jód a pajzsmirigyben koncentrálódik, ahol tiroxin hormonná alakul. Más radioaktív vagy jelzett atomok, illetve molekulák a csontvelőbe, a vörösvértestekbe, a májba, a vesékbe irányíthatók, vagy a véráramban maradhatnak, ahol megfelelő műszerekkel pontosan mérhetők. Diagnosztikai vizsgálatoknál a leggyakrabban béta pozitív bomló vagy intenzív gammasugárzó izotópokat alkalmaznak, pl. ¹⁸F, ¹¹C, ^{99m}Tc, ¹⁵²Tb. Tumorspecifikus, úgynevezett vektor molekulákat radioaktív izotóppal jelezve műtéti beavatkozás nélkül, úgynevezett noninvazív technikával, azaz SPECT (single photon emission computed tomography/ egyfoton-emissziós komputertomográfia), PET (pozitronemissziós tomográfia) képalkotó módszerekkel a rákos daganatok jól behatárolhatók.

Terápiás alkalmazáskor az izotóp által kibocsátott sugárzás végzi a célzott sejtpusztítást, ami az „*elemi részecskék dimenziójában lezajló sebészeti beavatkozást*” jelenti². Itt az alfa-, béta-, vagy Auger elektron-sugárzó (Egy elektron kilépése az atomból egy második (Auger) elektron kilépését vonja maga után) izotópot tartalmazó radiógyógyszerek sugárzási energiáját használják fel, pl. a ¹⁴⁹Tb, ²¹¹At, ²²⁵Ac, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ⁶⁴Cu, ¹⁰³Pd. Érdemes megemlíteni, az ún. BNCT (Bor Neutron Capture Therapy) terápiát is. Ebben a különleges esetben nem radioaktív izotópot juttatnak célzottan a tumoros sejtekbe, hanem stabil bór-10 izotóp tartalmú, daganatban dúsuló szerves vegyületet, majd a termikus neutronsugárzás hatására ezekben a bóratomokban játszódik le a ¹⁰B(n,α)⁷Li magreakció, aminek eredménye lesz a szétsugárzó alfa részecske. A sugárzás nagy része csak a daganatsejteket pusztítja, mert a magreakció alfa részecskéi rövid hatótávolságúak, és főként a tumorban keletkeznek².

Egy új kutatási és alkalmazási terület a radiógyógyszerek teranosztikai felhasználása. A teranosztikus kifejezést először John Funkhouser³ használta egy 2002-ben megjelent sajtóközleményben, a személyre szabott kezeléssel összefüggésben. Ideális esetben egyetlen radiofarmakkal végzik el a diagnosztikus és a terápiás kezeléseket, mert olyan nukliddal jelölik meg a radiógyógyszert, amely mind-

* Tel.: +36 20 457 8319, e-mail: nikotinsav@yahoo.com

két bomlási tulajdonsággal rendelkezik egyszerre. Ezzel a módszerrel személyre szabott farmakoterápiát lehet kialakítani, intenzívebb terápiás hatással és csökkentett toxicitással, ami új lehetőséget teremt a nukleáris orvoslásban. Precíz diagnosztikai képalkotással kvantitatív dozimetriai információkat is kaphatunk a célszövet maximális sugárdózisáról és az egészséges szervek számára tolerálható dózissról, a terápiás változat megfelelő alkalmazásához. A dozimetriában az elnyelt dózis az adott tömeg/térfogategységben elnyelt energiát jelenti, aminek biológiai hatásosságát az adott szerv, szövet sugárérzékenységevel szoktak faktorozni az optimálisan szükséges dózis kiszámításához. Így lehet a megfelelő radioaktivitású radiogyógyszert adni az egyes betegnek. Mivel a teranosztikában alkalmazható izotópok száma korlátozott, ezért is innovatív kutatási terület. A teljesség igénye nélkül a $^{72}\text{As}/^{74}\text{As}$ teranosztikus izotóp pár mellett érdemes megemlíteni ^{131}I , $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ vagy a $^{149}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}$ izotópokat is⁴.



1. Ábra. Kobalt-bisz(dikarbolid)-dal módosított arany nanorészecske, ^{124}I jelöléssel a karborán periferián⁵

A radiogyógyszerek új kutatási területei rámutatnak Stephen Hawking megállapításának nagyszerűségére, miszerint a kémia nem más, mint legőzés az atomokkal. A zseniális fizikus ezzel egyetlen mondatban összefoglalta a kémia szépségét. Az 1. ábrán látható, teranosztikában használt molekula ezt szemlélteti, és előrevetíti azokat a kutatási területeket, amik ezzel foglalkoznak. A molekula a kobalt-bisz(dikarbolid)-dal módosított arany nanorészecske, ^{124}I jelöléssel a karborán periferián. PET vizsgálatban alkalmazzák fibroszarkóma esetén, ami egy nagyon ritka lágyoszveti tumor.

3. Izotóptermelés és alkalmazás

A radioaktív izotópok (radionuklidok) többsége mesterséges, előállításuk során egy stabil nuklidot neutronokkal, töltött részecskékkal vagy radioaktív elemekkel történő besugárzással instabil állapotba alakítanak át. A-tól Z-ig (aktíniumtól a cinkig) számos radionuklidot alkalmaznak

a nukleáris medicinában bomlási tulajdonságaiknak megfelelően. A radioizotópok előnye, hogy nagyon kis koncentrációban alkalmazhatóak, pikomólos vagy annál kisebb mennyiségben is. Ez a kis mennyiség radioaktív mérés technikával pontosan mérhető, miközben csekély anyagemennyiségüknél fogva nem tudják befolyásolni a vizsgált biokémiai folyamatokat, „csendes tudósítói” a szervezetben történő eseményeknek.

Számos izotóp előállítható neutronbesugárzással, ami reaktorokban könnyen megvalósítható. Más nuklidot proton, deuteron vagy egyéb szubatomi részecskék besugárzásával ciklotronban vagy egyéb gyorsítóban lehet előállítani.

Reaktorban neutron aktivációs módszerrel állítanak elő izotópot. Termikus neutronnal (n, γ) magreakcióban, neutronban gazdag nuklid keletkezik, ami β^- bomlással stabilizálódik. Tipikus példa a természetes germánium-dioxid besugárzása, amikor ^{77}Ge izotóp keletkezik, amely béta-negatív bomlással bomlik ^{77}As izotóppá. Az így előállított arzén hordozómentes, azaz nem tartalmaz inaktív arzént, ezért nagy fajlagos aktivitás érhető el, ami fontos kritérium a radiogyógyszer gyártásban.

Izotóp	Magreakció előállításához	Felezési idő	Bomlási mód	Alkalmazás
^{197}Pt	$^{197}\text{Au}(n,p)$	19,9 óra	β^-	ciszplatin származékok
^{177}Lu	$^{176}\text{Yb}(n,\gamma)$ ^{177}Yb	6,65 nap	β^-	peptid receptor radionuklid terápia (PRRT)
^{131}I	$^{130}\text{Te}(n,\gamma)$ ^{131}Te	8,03 nap	β^-	pajzsmirigyrák terápia
^{99m}Tc	$^{98}\text{Mo}(n,\gamma)$ ^{99}Mo	6,01 óra	IT	diagnosztika, képalkotás ligandumtól független
^{77}As	$^{76}\text{Ge}(n,\gamma)$ ^{77}Ge	38,8 óra	β^-	radioizotópos szinovektómia

1. Táblázat. Reaktorral előállítható reprezentatív orvosi izotópok

Az 1. táblázat a reaktorral előállítható orvosi izotópokat foglalja össze. A ciszplatin (cisz-[Pt(NH₃)₂Cl₂]) és a radioplatina széles szakirodalommal rendelkezik. Előbbi rákellenes tulajdonságát 1969-ben fedezték fel, és 1978 óta az FDA (Food and Drug Administration) által bejegyzett radiogyógyszerként alkalmazzák. Kutatása ma is aktív, a cél új, hatékonyabb és célirányosabb komplexek szintézise^{6,7}. A radioaktív platínát is használják radiogyógyszerként, a besugárzott platina előállítási és tisztítási körülményeit, és a tiszta platina izotóp radiokémiai és radionuklidos tisztaság ellenőrzését publikálta Obata és munkatársai⁸. Ezek a rutin radiogyógyszer minőségellenőrzésben alapvetően fontos vizsgálatok: a radionuklidos tisztaság az izotóp frakció homogenitását vizsgálja gamma-spektrométerrel. A radiokémiai tisztaság és a kémiai tisztaság vizsgálatát legtöbbször HPLC-vel (nagy hatékonyságú folyadékkromatográf) végzik.

A ^{177}Lu izotóppal jelzett radiogyógyszert nemcsak teraszoztikumként használják a ^{68}Ga -mal párban⁹, de a kutatási területe is aktív^{10,11}. Ez az izotóp az alacsony béta negatív bomlási energiája miatt került fókuszba. A nagy hatáske- resztmetszetű (n,γ) magreakcióban történő előállítás jó ki- termelést biztosít.

A jódiotópokat nemcsak a kutatásban, hanem már törzskönyvezett radiogyógyszerként is alkalmazzák. A ^{131}I izotóp történeti érdekessége, hogy diagnosztikai és terápi- as célra is megfelelő (β^- és gamma sugárzás). 1942-ben a Graves betegség, 1946-ban a pajzsmirigyrák gyógyítására használták. A ^{131}I az egyik legismertebb izotóp, amit direkt, anionos formában alkalmaznak. Ugyanúgy, mint az inaktív jód, a pajzsmirigyben dúsul fel. A hosszú felezési ideje mi- att megfelelő molekulákhoz kötve rutinszerűen alkalmaz- zák, pl. a $^{131}\text{I}[\text{NaI}]$ -ot kapszula formában¹². Kultúrtörténeti érdekesség, hogy $^{131}\text{I}[\text{NaI}]$ volt az első radiogyógyszer, amit az FDA törzskönyvezett 1951-ben.

A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal jelzett molekulák az egyik legszélesebb al- kalmazási területtel bírnak, külön NAÜ (Nemzetközi Atomenergia Ügynökség) kiadvány foglalja csoportba a felhasználási területeiket^{13,14}. Legegyszerűbb molekulája a főleg pajzsmirigyvizsgálatokban használt nátrium-per- teknetát ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$). További példák a $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2^{99\text{m}}\text{Tc}$ összegképletű $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -technécium bicsizát, amit agyi vizsgálatokban alkalmaznak, vagy a Tc-mertiatid ($\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}^{99\text{m}}\text{Tc}$), amit vesevizsgálatokban alkalmaz- nak¹³. A technéciumnak stabil izotópjá nem található a ter- mészetben. A kutatás fókuszában olyan új, Tc-mal jelzett radiogyógyszer jelöltek vannak, ami a Tc(V) N,S,O ligan- dumokkal kialakított kötésén alapul. Történetek már kísérle- tek olyan, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal jelzett radiogyógyszer kifejlesztésére is, ami a PET vizsgálatokban használt ^{18}F FDG (^{18}F izotóp- pal jelzett 2-fluoro-dezoxi-glükóz, $\text{C}_6\text{H}_{11}^{18}\text{FO}_5$) helyettesíté- sére szolgáló cukorszármazék, és lehetővé válna a többfejes SPECT készülékekkel végzett 3 dimenziós vizsgálat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - mal is¹⁵.

^{77}As izotóppal jelölt molekula még nincs törzskönyvezett radiogyógyszerként, de ígéretes jelölt, amivel már klini- kai vizsgálatok folynak, és a kutatási területe is aktív¹⁶. Érdekesség, hogy a besugárzott germánium-dioxid keve- sebb, mint 0,01%-a alakul át arzén-trioxiddá (1 Ci aktivitás 16,3 nmol arzént jelent), ezért érdemes olyan elválasztás- technikai módszert kidolgozni/alkalmazni, ahol az arzént minél jobb hatásfokkal tudják elválasztani a besugárzott germániumtól, és a reprocesszált germániumot ismételen felhasználhatják izotóptermelésre.

Ciklotronos besugárzásnál protonban gazdag izotópok ke- letkeznek, amelyek β^- -sugárzással stabilizálódnak. A 2. táb- lázat a ciklotronnal előállítható orvosi izotópok representa- tív csoportját tartalmazza.

A ^{18}F izotóppal jelölt glükóz molekulát használják legy- akrabban PET vizsgálatokban¹⁷. A Brookhaven csoport

Al Wolf és Joanna Fowler irányítása alatt fejlesztette ki a 2-fluoro-dezoxi-D-glükózt (2-FDG). A vegyületet először Abass Alavi adta be két normál emberi önkéntesnek 1976 augusztusában a Pennsylvanai Egyetemen. Azóta széles körben alkalmazzák rutinszerű diagnosztikai vizsgálatok- ban. A molekula sikere nem vetette vissza a kutatást, szá- mos új molekula fejlesztése zajlik napjainkban¹⁸.

Izotóp	Magreakció előállításához	Felezési idő	Bomlási mód	Alkalmazás
^{152}Tb	$^{152}\text{Gd}(p,n)$	17,5 óra	β^+	PET diganosztikum ligandumtól függően
^{123}I	$^{123}\text{Te}(p,n)$	13,22 óra	β^-	SPECT
^{64}Cu	$^{64}\text{Ni}(p,n)$	12,70 óra	β^- , β^+ EC	molekuláris terápia, PET
^{18}F	$^{18}\text{O}(p,n)$	109,8 perc	β^+	PET diganosztikum: ^{18}F FDG
^{74}As	$^{74}\text{Ge}(p,n)$	17,8 nap	β^- , β^+	Foszfor analóg, PET
^{72}As	$^{72}\text{Ge}(p,n)$	17,8 nap	EC, β^+	SATA módosított antitest
^{103}Pd	$^{103}\text{Rh}(p,n)$	17 nap	EC, β^-	Auger elektron terápia
^{161}Tb	$^{160}\text{Gd}(d,n)$	5,9 nap	β^-	béta terápia
^{211}At	$^{209}\text{Bi}(a,n)$	7,2 óra	α	alfa terápia

2. Táblázat. Ciklotronnal előállítható reprezentatív orvosi izotópok

A terbiumot a nukleáris medicina „svájci bicskájának” nevezik¹⁹, viszonylag nagy számú izotópjainak, és azok tulajdonságainak köszönhetően. Az orvosilag releváns radionuklidjai a ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb és ^{161}Tb . Ezek lefedik a teljes teraszoztikai tartományt: a terápiás alkalmazások- hoz szükséges alfa-, béta- és Auger-kibocsátásokat (^{149}Tb , ^{161}Tb), valamint a diagnosztikához szükséges pozitron- és gamma-kibocsátást (^{152}Tb , ^{155}Tb ideális terbium). A terbium tökéletes jelölt teraszoztikai alkalmazásra²⁰.

A ciklotronon előállított, radiogyógyászatban használható jódiotópok a ^{123}I és ^{124}I . A SPECT képalkotáshoz hasz- nált gamma-emissziója miatt a ^{123}I -ot évek óta hasz- nálják diagnosztikai izotópként. Az FDA által jóváha- gyott $^{123}\text{I}[\text{NaI}]$ kapszulákat a pajzsmirigy működésének értékelésére használják²¹.

A radiofémek közül a ^{64}Cu széleskörű figyelmet kapott az egyedi bomlása és koordinációs kémiája miatt, ami sok- féle radiofarmakon előállítását teszi lehetővé²². A ^{64}Cu mellett másik három réz radioizotópot is használnak a nukleáris gyógyászatban: ^{67}Cu , ^{62}Cu és ^{61}Cu . A réz(I- I)-ionok számos enzim katalitikus kofaktoraként van- nak jelen, és kulcsfontosságú szerkezeti alkotóeleme a funkcionális fehérjéknek, amelyek alapvető szerepet játszanak a sejtbológiában. A réz(II)-ionoknak egy má- sik kiemelkedő szerepük is van a sejtek replikációjában és növekedésében. Ez a fém különféle transzkripciós fakto- rokhoz kapcsolódik, és a rézkötésről úgy gondolják, hogy elősegíti a DNS-transzkripciós aktiválással kapcsolatos fe- hérjék szerkezetének konformációs változásait.

Az arzén 72 és 74 izotópjai is megfelelő tulajdonsággal bírnak teranosztikai vizsgálatokhoz. A $^{72,74}\text{As}$ izotópok hátránya ^{77}As -hez képest, hogy a ciklotronos besugárzáshoz dúsított target (céltárgy) szükséges, ami költséges. A ^{74}As természetes összetételű germánium targettel történő besugárzás részleteit Basile közölte le, amely kutatási és optimalizálási kísérletekhez megfelelő. Az izotóp másik nagy előnye, hogy alacsony pozitron energiával rendelkezik ($E_{\beta^+} = 128 \text{ keV}$), ami magas lokális felbontást tesz lehetővé képalkotó eljárásnál²³.

4. Új irányok a radiógyógyszerkutatásban

A radiógyógyszer kutatás interdiszciplináris terület, amihez nemcsak egy kutatócsoportra van szükség, hanem több tudományterület együttműködésére. A megfelelő izotóp kiválasztása és előállítása, az optimális besugárzási körülmények kiválasztásához magfizikai és radiokémiai ismeretekre van szükség. Az előállított izotópnak a besugárzott célszövetből történő elválasztásához elválasztástechnikai tudás szükséges. A megfelelő biomolekula kiválasztásához és annak izotóppal történő jelöléséhez szerveskémiai, komplexkémiai és biokémiai információk kellenek. A kész radiógyógyszer jelölt klinikai vizsgálatához pedig már nemcsak természettudományi kutatók, hanem a tapasztalt orvos kutatók is nélkülözhetetlenek. Lehet ugyan az egyes munkafolyamatokat függetlenül nézni és végezni, de már az első lépésektől sokkal szerencsésebb az átfogó képet (big picture) észben tartani.

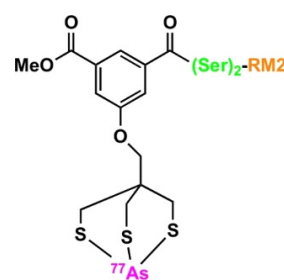
5. Teranosztikus radiógyógyszerek

A teranosztikus radiógyógyszerekkel történő kísérletek a mai napig aktívak, mert az ismert több ezer radionuklidból csak korlátozott számban lehet találni megfelelő izotópot vagy izotóppárokat. Az arzénizotópokon keresztül bemutatjuk a legfőbb kutatási lépéseket a megfelelő radiógyógyszer jelölt előállításához.

A már említett $^{72/74}\text{As}$ és ^{77}As párok ígéretes radiógyógyszer jelöltek bomlási tulajdonságaiknak köszönhetően. Az elem érdekessége, hogy az As_2O_3 közkedvelt mérgező volt, egészen a Marsh-próba felfedezéséig. Az izotópok bomlási tulajdonságait az 1. és 2. táblázatok tartalmazzák. Az arzén-kén kovalens kötés erőssége közismert, így a kén-tartalmú molekulák arzénizotóppal történő jelölése egy járható út a radiógyógyszer kutatásban. Kutatócsoportunk liponsavat jelölt sikeresen ^{74}As izotóppal. A legelső lépés a besugárzási körülmények elméleti számítása és a gyakorlati optimalizálás volt. Reaktoros besugárzással előállított ^{77}As tisztítására ioncserélő kromatográfiás módszert fejlesztettünk ki. Ezt a módszert alkalmaztuk a ciklotronos besugárzáskor előállított ^{74}As izotóp elválasztására is. A jelölés előtt az elválasztott ^{74}As -arzenát redukciójának paramétereit optimalizáltuk (oldat koncentrációja és pH-ja, redukálószer, reakcióidő). Ugyanúgy szisztematikusan vizsgáltuk a liponsav radioaktív arzénal történő jelölési reakciójának körülményeit. A vizsgálatok során az oldat pH-ját, az al-

kalmazott liponsav-koncentrációt, a reakció hőmérsékletét, illetve a reakcióidőt optimalizáltuk. A ^{74}As -liponsav jelölési hatásfokának meghatározására új, fordított fázisú monolit kolonnát alkalmazó folyadékkromatográfiás módszert fejlesztettünk ki, ami egy lépésben választja el a jelölt liponsavat ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2^{74}\text{As}$) a szervesen komponensektől és detektálja a tiszta frakciót. A reprodukálható jelölési reakcióval előállítottunk egy preklinikai vizsgálatokban is alkalmazható, kísérleti radiógyógyszer jelöltet²⁴.

Külföldön ^{77}As izotóppal jelölt tritiol kelátokat állítottak elő, ezek szintén potenciális radiógyógyszer-jelöltek^{25,26}. A 2. ábrán a ^{77}As izotóppal jelölt tritiol molekula látható. Ezt kapcsolták az RM2 peptidhez, ami prosztaták esetén a gasztrin-felszabadító peptid receptorhoz kapcsolódik nagy mennyiségben²⁷.



2. Ábra. [^{77}As]As-trithiol-ester-(Ser)2-RM2

6. Affibody és nanorészecskék

Az antigén-antitest kötődés diagnosztikai és terápiás célú alkalmazásában jelentős fejlődést eredményezett az antitestek fragmentumainak alkalmazása. A jóval kisebb, de az antigénhez jól kötődő molekulák (affibody, diabody), ill. a megcélzott molekulákhoz specifikusan és erősen kötődő kisméretű molekulák (nanorészecskék), tovább bővíti a nukleáris medicina teranosztikumainak körét és klinikai alkalmazását²⁸.

Az affibody-k mesterségesen előállított, 68 aminosavból álló fehérje vektormolekulák, amik a rákos sejtek sejt-membránján található, az adott sejt típusra jellemző receptorokhoz kötődnek. A 68 aminosav kombinálásából előállítható több milliónyi változatból immunológiai előkísérletekkel választják ki a potenciális jelölteket, melyek a legnagyobb szelektivitással képesek a receptorokhoz kapcsolódni. Ez a feltétele a célzott radionuklid diagnosztikában és terápiában való alkalmazhatóságuknak.

A nanotechnológiával támogatott radiofarmakonok előállítása szintén új kutatási irányt képviselnek. A rákos szövetekben található erek az egészséges erektől eltérő viselkedést mutatnak a 60-80 kDa közé eső nanorészecskékkel szemben: miközben ezen részecskék bejutása a tumoros erekbe jóval könnyebb mint az egészséges erek esetén, de a kijutás ugyanakkor sokkal nehezebb - ez az úgynevezett EPR effektus²⁹. Ez alapján már érthető a nanorészecskék szelektív dúsulása a rákos szövetekben. Ezért a radioak-

tívan jelölt nanoanyagok vagy a nano-radiofarmakonok potenciálisan javíthatják az onkológiai képalkotást és terápiát. A radionuklidok önmagukban is tekinthetők nanorészecskéknél, ahol a radioaktív elem, a munkaeegység, már le van kicsinyítve atomi szintre. A nanoanyagok, amik 100-1000 nm-nél kisebb méretűek, nagy felület/térfogat aránnyal bírnak a tömeghez képest. A radiofarmakonokhoz használt nanoanyagokat szerves és szervetlen nanoanyagokként csoportosíthatjuk. A szerves nanoanyagok közé tartoznak a liposzómák, exoszómák, fehérje alapú, polimer micellák, dendrimerek és polimerek, míg szervetlen nanoanyagok közé tartozik a grafén, a szén, a vas-oxid, a szilícium-dioxid, az arany és a kvantum pontok³⁰. Példa erre a réz-izotóppal jelölt nanorészecskék, amiket neurodegeneratív betegségek és agytumorkok terápiájában alkalmaznak³¹. Te-mal jelölt cink³² és cirkónium³³ nanorészecskéket is állítottak elő, mindkettő ígért teranostikai jelölt.

A nanogémántok (ND) a nanorészecskék új osztályát képviselik, és egyre nagyobb érdeklődést váltottak ki az orvosi alkalmazások iránt. A dezferrioxaminnal módosított albuminból származó kopolimerrel bevont nanorészecskét ⁶⁸Ga-mal jelöltek, és a biokinetikáját vizsgálták egy xenograft modellben³⁴. A betegből származó xenograftok olyan rákmodellek, amelyekben a beteg daganatából származó szöveteket vagy sejteket immunhiányos vagy genetikailag módosított egérbe ültetnek be.

7. Összefoglalás

A WHO 2022 statisztikai adatai szerint a rák a leggyakoribb halálos betegség, 2022-ban 10 millióan haltak meg daganatos betegségekben. A leggyakoribb fajtái a mell-, tüdő-, vastagbél-, végbél- és a prosztatarák. Számos olyan fajtája van, ami korai diagnózissal kezelhető és a túlélés százaléka igen magas, de számos olyan fordul elő, amihez hiányzik a megfelelő terápia. Ezért az Európai Unió a következő 7 éves periódusban az onkológiai kutatásoknak prioritást adott - olyan fontos témák mellett, mint a klímaváltozás, megújuló energiák, mesterséges intelligencia, globális biztonság. Az MTA kutatói hálózatát átvevő Magyar Kutatói Hálózat (HUN-REN) hasonló megfontolások alapján Magyarország egyik tudományos kitörési pontjaként határozta meg az egészségipart, aminek része a magyar a radiológyszer kutatás is.

Hivatkozások

- Vértés A.; Nagy S.; Klencsár Z.; Lovas R.G.; and Rösch F. *In Handbook of Nuclear Chemistry*. Springer: New York, **2011**. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0720-2>
- Balaton-Oláh, Z. Ph.D. Értekezés, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, 2021.
- Funkhouser J. *Curr Drug Discov* **2002**, 2, 17–19.
- Ido T.; Wan C. N.; Casella V.; Fowler J. S.; Wolf A. P.; Reivich M.; Kuhl D.E. *J Label Comp Radiopharm*. **1978**, 14, 175–183. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580140204>
- Sauerwein, W. A. G.; Sancey L.; Hey-Hawkins E.; Kellert M.; Panza L.; Imperio D.; Balcerzyk M.; Rizzo G.; Scalco E.; Herrmann K.; Mauri P.; Palma A. D.; Wittig A. *Life*. **2021**, 11, 1–21. <https://doi.org/10.3390/life11040330>
- Wilson, J. J.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4470–4495. <https://doi.org/10.1021/cr4004314>
- Su S.; Chen Y.; Zhang P.; Ma R.; Zhang W.; Liu J.; Li T.; Niu H.; Cao Y.; Hu B.; Gao J.; Sun H.; Fang D.; Wang J.; Wang P. G.; Xie S.; Wang C.; Ma J. *Eur J Med Chem*. **2022**, 243, 114680. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114680>
- Obata H.; Minegishi K.; Nagatsu K.; Zhang M. R.; Shinohara A. *Appl Radiat Isot*. **2019**, Vol. 149, pp 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.007>
- Dadgar H.; Jafari E.; Ahmadzadehfard H.; Rekabpour S.J.; Ravanbod M.R.; Kalantarhormozi M.; Nabipour I.; Assadi M. *Ann Endocrinol*. **2023**, 84, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.08.001>
- Sanli Y.; Denizmen D.; Subramaniam R. M. *PET Clin*. **2023**, 18, 201–214. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2022.11.002>
- Boyle A. J.; Cai Z.; O'Brien S.; Crick J.; Angers S.; Reilly R.M.; *Nucl Med Biol*. **2023**, 122–123, 108367. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2023.108367>
- Roesch F.; Martin M. *J Radioanal Nucl Chem*. **2022**, 332, 1557–1576. <https://doi.org/10.1007/s10967-022-08624-3>
- International Atomic Energy Agency. Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 1, Vienna, **2010**.
- Qiu Y.; Yang Q.; Zhang Y.; Song L.; Sun X.; Chen Z.; Qiu W.; Huang W.; Jiao H.; Jiang Q.; Tang J.; Kang L. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng.* **2023**, 657, 130587. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130587>
- Eybuomwan, O.; Van Rensburg B. J.; Engelbrecht G.; Driver C. H. S.; Labuschagne M.; Joseph Sempa J.; Horn-Lodewyk J. *Nucl. Med. Mol. Imaging*. **2023**, 58, 52–61. <https://doi.org/10.1007/s13139-023-00823-4>
- Feng Y.; DeGraffenreid A. J.; Phipps M. D.; Rold T. L.; Okoye N. C.; Gallazzi F. A.; Barnes C. L.; Cutler C. S.; Ketring A.R.; Hoffman T. J.; Jurisson S. S. *Nucl Med Biol*. **2018**, 61, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2018.03.001>
- Kaanders J. H. A. M.; Bussink J.; Aarntzen E. H. J. G.; Braam P.; Rütten H.; Maazen R. W. M. v. d.; Verheij M.; Bosch S. v. d. *Semin Radiat Oncol*. **2023**, 33, 287–297. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2023.03.006>
- Poulie C. B. M.; Shalgunov V.; Elvas F.; Rymenant Y.V.; M. Euy-Sung; Battisti U. M.; Loose J. D.; Meester I. D.; Rösch F.; Veken P. V. D.; Herth M. M. M. *Eur. J. Med. Chem*. **2023**, 262, 115862. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115862>
- Sadler A.W.E.; Hogan L.; Fraser B.; Rendina L. M. *EJNMMI Radiopharm. Chem*. **2022**, 7, 21–57. <https://doi.org/10.1186/s41181-022-00173-0>
- Kazakov A.G. *Radiochemistry*. **2022**, 64, 103–119. <https://doi.org/10.1134/S1066362222020011>
- Favaretto, C.; Talip, Z.; Borgna, F. *EJNMMI Radiopharm. Chem*. **2021**, 6, 37–54. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00153-w>
- Guo J.; Xiong H.; Liu H.; Zhang T.; Sun X. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, 497, 215430. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215430>
- Bhise A.; Park H.; Rajkumar S.; Kiwoong L.; Seong H. C.; Jeong E. L.; Jung Y. K.; Kyo C. L.; Young-Ran Y.; Jeongsoo Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2023**, 638, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.026>

24. Oláh Z.; Vogg A.T.J.; Kremmer T.; Szűcs Z.; Varga Z.; Dóczi R. *Appl Radiat Isot.* **2019**, *149*, 75-82.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.004>
25. Khosroshahi F.N.; Feng Y.; Li M.; Manring S.; Tammy L. Rold T. L.; Gallazzi F. A.; Kelley S. P.; Embree M. F.; Hennkens H. M.; Hoffman T. J.; Jurisson S.S. *Bioconjug. Chem.* **2021**, *32*, 1364-1373.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00658>
26. Sanders V.A; Cathy S. Cutler C.S. *Nucl. Med. Biol.* **2021**, *92*, 184-201.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.03.004>
27. Ma L.; Grant C.; Gallazzi F.; Watkinson L. D.; Carmack T. L.; Embree M.F.; Smith C. F.; Medvedev D.; Cutler C.S.; Li Y.; Wilbur D.S.; Hennkens H.M.; Jurisson S.S. *Nucl Med Biol.* **2022**, *108–109*, 61-69.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2022.03.003>
28. Szilvási I. *Interdiszplináris Magyar Egészségügy* **2017**, *5*, 40-43.
29. Huang D.; Sun L.; Huang L.; Chen Y. *J. Pers.Med.* **2021**, *11*, 124-150.
<https://doi.org/10.3390/jpm11020124>
30. Goel M.; Mackeyev Y.; Krishnan S. *Cancer Nano.* **2023**, *14*, 15-51.
<https://doi.org/10.1186/s12645-023-00165-y>
31. Mhaske A.; Sharma S.; Shukla R. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *80*, 104193.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104193>
32. Ahmadi M.; Khoramjouy M.; Dadashzadeh S.; Asadian E.; Mosayebnia M.; Geramifar P.; Shahhosseini S.; Ghorbani-Bidkorpheh F. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* **2023**, *81*, 104249.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104249>
33. Ullah I. S.; Riaz S.; Khan I. U.; Ali D.; Shamaila S.; M. Raza A.M.; Sajjad A.; Sabri A. S.; Naseem S. *Arab. J. Chem.* **2023**, *16*, 105267.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.105267>
34. Wanek T.; Mairinger S.; Raabe M.; Alam Md. N.A.; Filip T.; Stanek J.; Winter G.; Xu L.; Laube C.; Weil T.; Rasche V.; Kuntner C.; *Nucl Med Biol.* **2023**, *116–117*, 108310.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2022.108310>

Radiopharmaceutical research at home and worldwide/internationally

Healing has been present since the beginning of human history. Written memories of surgeries, dentistry or treatment of the corpses can be found in ancient cultures. Medical science has been improved for centuries via new invention and technical upgrading. A special field of medical sciences is the nuclear medicine. The path to nuclear medicine is paved by the research work of several Nobel Prize winners, such as Wilhelm Conrad Röntgen, Henri Bequerel, Marie Curie, Irene and Frederic Joliot-Curie and György Hevesy all laid the foundations for nuclear medicine with their Nobel Prize-winning research work.

These special pharmaceuticals are applied for diagnostic and/or therapeutic purposes in cancer. By diagnostic examination information is obtained about the organ and its location where the radioisotope-labelled biomolecule is enriched. In these cases, the gamma emitter isotopes are applied most frequently such as ^{18}F , ^{11}C , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{152}Tb for PET and SPECT imagins.

By therapeutic examination the radiation of isotopes is applied for the cell destruction, which means surgical intervention in the dimension of elementary particles. In these cases, the radiopharmaceuticals are applied containing alpha- or beta decay isotopes such as ^{211}At , ^{149}Tb , ^{131}I , ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{103}Pd .

A new research and application field is the so-called theranostic use of radiopharmaceuticals, when the diagnostic and the therapeutic treatments are performed with a single radiopharmaceutical because it is labelled with a nuclide that contains both decay properties. Personalized treatments can be created applying this method, which creates new opportunities in nuclear medicine.

A new research field of radiopharmaceuticals points to the greatness of Stephen Hawking's statement that chemistry is nothing more than playing Lego with atoms. A great example is the following molecule: cobalt bis(dicarbonyl)-modified gold nanoparticle with ^{124}I -labelling on the carborane periphery.

No carrier added (nca.) ^{77}As can be easily produced in a small reactor by irradiating $^{nat}\text{GeO}_2$ targets. The isotope ^{77}Ge generated via the $^{76}\text{Ge}(n, \gamma)^{77}\text{Ge}$ reaction decays to ^{77}As and this product can be separated chemically from the target material. The nca. produced isotope is an important criterion in the radiopharmaceuticals production.

Table 1. summarizes the representative group of the medical isotopes generated by reactors. Cisplatin and radioplatinum has widespread literature. The anticancer properties of cisplatin were discovered in 1969 and it was used as a radiopharmaceutical registered by the FDA (Food and Drug Administration) in 1978. The research field is still active, the aim is the synthesis of more effective or more targeted complexes. The radiopharmaceutical labelled with the ^{177}Lu isotope is not only used as a theranostic in combination with ^{68}Ga , but the research area of pharmacy is also active. Iodine isotopes are applied not only in research, but also as registered radiopharmaceuticals. ^{131}I isotope has a historical interest because it is suitable for both diagnostic and therapeutic purposes (β^- and gamma radiation). Molecule labelled with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is one of the most widely used radiopharmaceuticals. Molecule labelled with isotope ^{77}As is not yet registered as a radiopharmaceutical, but it is a promising candidate that is already undergoing clinical trials.

In cyclotron irradiation, isotopes rich in protons are produced, which are stabilized by α^- or β^+ radiation. Table 2 summarizes some selected medical isotopes generated by cyclotron. Glucose molecule labelled with ^{18}F isotope is most often used in PET examinations. The compound was first injected in two normal human volunteers by Abass Alavi in August 1976, at the University of Pennsylvania. Since then, it has been widely used in routine diagnostic tests. Terbium is called the „Swiss army knife” of nuclear medicine, due to its relatively large number of isotopes and their properties. The medically relevant radionuclides are ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb and ^{161}Tb . The commonly used kind of radioiodine in biolo-

gy and medicine only include iodine-123, iodine-124, iodine-125 and iodine-131. There are four important copper radioisotopes with nuclear characteristics suitable for nuclear medicine applications: ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{62}Cu and ^{61}Cu . Copper ions are essential for a multitude of biological processes. Arsenic-72 and arsenic-74 are excellent candidates for theranostic applications.

Radiopharmaceutical research is a comprehensive field that requires not only a research group, but also cooperation between several scientific fields. Lipoic acid was successfully labelled with ^{74}As isotope in our research group. The first step was the theoretical calculation of the irradiation conditions, followed by the practical optimization. An ion exchange chromatography method was developed to separate ^{74}As produced by reactor irradiation from ^{74}Ge . This method was also used to separate the ^{74}As isotope produced by cyclotron irradiation. The reduction reaction parameters of the separated ^{74}As -arsenate were optimised such as solution concentration and pH, reducing agent, reaction time before the labelling. The conditions of the labelling reaction of lipoic acid with radioactive arsenic were systematically investigated.

The use of antibody fragments has resulted in significant progress in diagnostic and therapeutic application of antigen-antibody binding. Much smaller molecules bind well to the antigen (affibody, diabody), or small molecules (nanoparticles) that bind specifically and strongly to the target molecules, which expands the clinical application of nuclear medicine theranostics.

While radionuclides can readily be viewed as the ultimate nanoparticle where the working unit, the radioactive element, is already scaled down to the atomic level. The EPR effect itself is the guarantee for the selective uptake of the radioactive labelled nanoparticles in tumour tissues. Based on their nature, nanomaterials for radiopharmaceuticals can be classified into organic and

inorganic nanomaterials. Organic nanomaterials include liposomes, exosomes, protein-based, polymeric micelles, dendrimers, and polymers, while inorganic nanomaterials include graphene, carbon, iron oxide, silica, gold, and quantum dots.

Affibody molecules are robust proteins that bind with high affinity to the targeted receptors of the tumour cell membrane. They mimic monoclonal antibodies and therefore belong to the family of antibody mimetics. These molecules can be used in both diagnostic and therapeutic applications.

Nanodiamonds (NDs) represent a new class of nanoparticles and have attracted increasing interest in medical applications. NDs are coated with an albumin-derived copolymer modified with desferrioxamine to provide a chelator for radiolabelling. Biokinetics and biodistribution are evaluated of ^{68}Ga -radiolabelled NDs in a xenograft model.

Statistics of WHO represent cancer as lethal disease. In 2022 ten million people died from cancer. Most common types of cancer are breast-, lung-, colon-, rectum- and prostate cancer. Many kinds can be treated with mere diagnostic, and the survival rate is also very high. But on the other hand, some kind can't be treated without proper therapy. That's why radiopharmaceutical research is important and innovative nowadays. Therefore, in the next 7-year period, the European Union will give priority to oncology research in addition to important topics such as climate change, renewable energies, artificial intelligence, and global security. Based on similar considerations, the Hungarian Research Network (HUN-REN), which took over the research network of the Hungarian Academy of Sciences, defined the Health Industry as one of Hungary's scientific breakthrough points, which also includes the Hungarian radiopharmaceutical research.