

Teranostický koncept a nové radionuklidy v nukleární medicíně

doc. Ing. Ondřej Lebeda, Ph.D.
Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN
Ústav jaderné fyziky ÚJF AV ČR, v. v. i.

Pod pojmem „nukleární medicína“ si odborník z jiné oblasti vybaví zobrazovací metody. První aplikace radionuklidů v medicíně však byly terapeutické. Z nich si uchovala význam terapie diferencovaných karcinomů štítné žlázy radioizotopem jódu ^{131}I . Léčebný efekt tu způsobuje záření β^- a cílení radiofarmaka je založeno na vzácně selektivní akumulaci anorganického jodidu v buňkách karcinomu se zachovanou funkcí natriumjodidového symportéru. Brzy se uplatnilo i záření γ téhož radionuklidu ^{131}I pro diagnostické účely, sledování průběhu terapie a detekce metastáz scintigrafií. Samotný ^{131}I není ideálním radionuklidem pro zobrazení, k dispozici je však ^{123}I , optimální pro jednofotonovou emisní tomografii (SPECT). Dvojice $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ se dále uplatnila ve sloučenině *m*-jodbenzylguanidinu (strukturní analog noradrenalinu) v diagnostice a terapii vzácnějšího medulárního karcinomu štítné žlázy a posléze feochromocytomů a neuroblastomů. Ač nepojmenována, teranostika jako diagnostické a současně terapeutické využití téže sloučeniny označené jedním či dvěma radionuklidy byla na světě. Jak se posléze ukázalo, teranostický pár nemusí nutně tvořit izotopy téhož prvku.

Zhruba padesát let se teranostika omezovala na uvedené případy. Vývoj diagnostických a terapeutických radiofarmak se ubíral různými cestami. V terapii se preferovaly čisté zářiče β^- s absencí diagnostické složky záření (^{89}Sr , ^{90}Y a ^{169}Er), bez vhodného protějšku ke stanovení distribuce terapeutické dávky a přesnějšímu odhadu dozimetrie.

Zlom přinesl rozvoj diagnostiky a terapie neuroendokrinních tumorů typu G1 a G2 analogy somatostatinu. Jediná dobře definovaná molekula s vysokou receptorovou afinitou slouží pro zobrazení (^{68}Ga -edetretid) metodou PET/CT i pro terapii (^{177}Lu , ^{90}Y -edetretid – tzv. peptidová radionuklidová receptorová terapie – PRRT). Význam konceptu se plně projevil při jeho využití v léčbě pokročilých stádií karcinomu prostaty, jehož incidence je podstatně vyšší. V tomto případě hrají klíčovou roli ligandy PSMA značené buď ^{68}Ga , nebo ^{177}Lu a nedávno také zářičem α – ^{225}Ac . Teranostický koncept se začíná nově uplatňovat v diagnostice a léčbě nádorů značenými monoklonálními protilátkami, kde zatím jako jediný přístup umožňuje terapeuticky postihnout heterogenitu populace nádorových buněk u konkrétního pacienta.

Předmětem mé práce je výzkum nových radionuklidů s potenciálem pro zobrazení i terapii. Širší spektrum radionuklidů přináší nové možnosti (kvalita zobrazení, terapeutický účinek, možnost stabilní vazby na různé sloučeniny, optimalizace poločasu s farmakokinetikou nosiče). Připravili jsme řadu nekonvenčních pozitronových zářičů, obvykle s delším poločasem rozpadu, které dovolují sledovat procesy s pomalejší kinetikou: ^{86}Y (teranostický pár s ^{90}Y), ^{124}I (teranostický pár k ^{131}I), ^{68}Ga (alternativní příprava ke generátoru, teranostický pár s ^{177}Lu a ^{90}Y), ^{61}Cu (ryze diagnostický člen teranostické triády $^{61,64,67}\text{Cu}$) a ^{89}Zr (slibný analog k terapeutickému ^{227}Th).

Věnujeme se také přípravě terapeutických β^- zářičů s diagnostickou složkou záření (teranostických radionuklidů per se): ^{64}Cu (PET), ^{67}Cu (SPECT) a $^{197\text{m,g}}\text{Hg}$ (SPECT). Ze zářičů α , které představují největší výzvu, to byl kaskádní zářič α – ^{230}U , který představuje analogii k ^{225}Ac , a rovněž ^{211}At s náročnou chemií.

Naše výsledky se uplatňují při zavádění nových radionuklidových prekurzorů do Evropského lékopisu. Aktuálně testujeme nové značené sloučeniny izotopů mědi zacílené modelově proti receptorům epidermálního růstového faktoru s modifikující polymerní složkou.

Výzkum nových radionuklidů je nezbytným předpokladem dalšího vývoje cílených teranostik. Jejich cesta do praxe je uskutečnitelná pouze úzkou spoluprací s preklinickými experimentálními pracovišti a posléze klinickými pracovišti nukleární medicíny.

Morgenstern, A. – Lebeda, O. – Štursa, J. – Bruchertseifer, F. – Capote, R. – McGinley, J. – Rasmussen, G. – Sin, M. – Zielinska, B. – Apostolidis, Ch. Production of $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ for targeted alpha therapy via proton irradiation of ^{231}Pa . *Analytical Chemistry*, 2008, vol. 80, no. 22, s. 8763–8770.

Lebeda, O. – van Lier, E.J. – Štursa, J. – Ráliš, J. – Zyuzin, A. Assessment of radionuclidic impurities in cyclotron produced $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Nuclear Medicine and Biology*, 2012, vol. 39, no. 8, s. 1286–1291.

Lebeda, O. – Štursa, J. – Ráliš, J. Experimental cross-sections of deuteron-induced reaction on ^{89}Y up to 20 MeV; comparison of $^{\text{nat}}\text{Ti}(d,x)^{48}\text{V}$ and $^{27}\text{Al}(d,x)^{24}\text{Na}$ monitor reactions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 2015, vol. 360, s. 118–128.

Čepa, A. – Ráliš, J. – Marešová, L. – Kleinová, M. – Seifert, D. – Siegllová, I. – Král, V. – Polášek, M. – Paurová, M. – Lázníček, M. – Lebeda, O. Radiolabeling of the antibody IgG M75 for epitope of human carbonic anhydrase IX by ^{61}Cu and ^{64}Cu and its biological testing. *Applied Radiation and Isotopes*, 2019, vol. 143, no. 1, s. 87–97.

Hermanne, A. – Ignatyuk, A.V. – Capote, R. – Carlson, B.V. – Engle, J.W. – Kellett, M.A. – Kibedi, T. – Kim, G. – Kondev, F.G.) – Hussain, M. – Lebeda, O. – Luca, A. – Nagai, Y. Naik, H. – Nichols, A.L. – Nortier, F.M. – Suryanarayana, S. V. – Takacs, S. – Tárkányi, F.T. – VerPELLI, M. Recommended nuclear data for medical radioisotope production: diagnostic positron emitters. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2019, vol. 319, no. 2, s. 533–666.