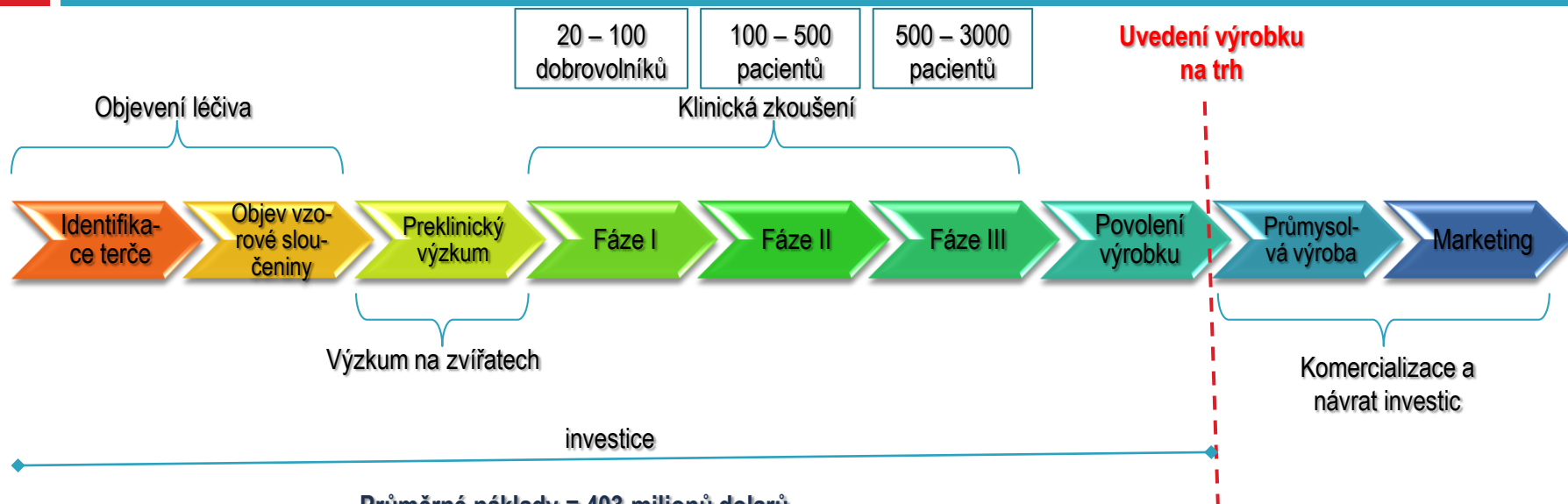


TRENDY VE VÝVOJI NOVÝCH RADIOFARMAK

Jiří Štěpán, KNM FN Brno a LF MU
50. Dny nukleární medicíny, 25. - 27. 9. 2013 - Příbram

Řetězec objevu a vývoje léčiva

2



Průměrné náklady = 403 milionů dolarů

Míra úspěchu = 21,5 % nových chemických látek vstupuje do Fáze I

Průměrná doba vývoje = 90,3 měsíců (7,525 roků)

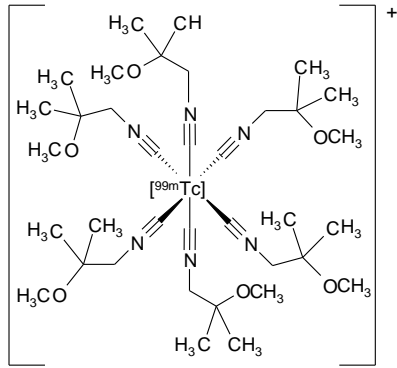
Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka - výhled

3

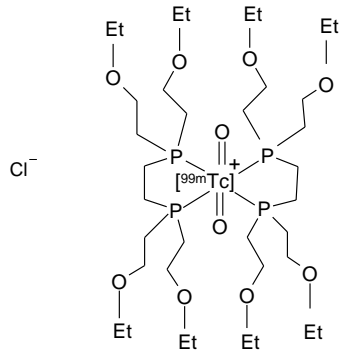
- Metoda PET/CT je spojena s lepšími obrazy než SPECT/CT
- Toto zlepšení je však spojeno s podstatným nárůstem ceny
- Pokroky v technologii detektorů a rekonstrukčních algoritmů vedou k přiblížení prostorové rozlišovací obrazů SPECT obrazům PET bez snížení citlivosti
- Nové techniky značení využívající HYNIC nebo karbonyl mohou být použity k vývoji nových radioaktivních indikátorů pro onkologii, kardiologii a neurologii
- Výhodou může být jejich nízká cena, široká dostupnost a nižší radiační zátěž pacienta než při použití PET-radiofarmak

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování perfuze myokardu

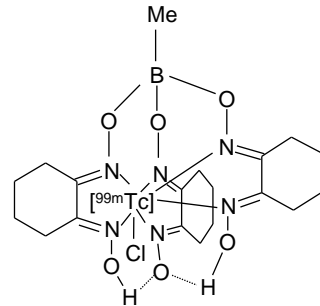
4



[^{99m}Tc]-sestamibi



[^{99m}Tc]-tetrofosmin

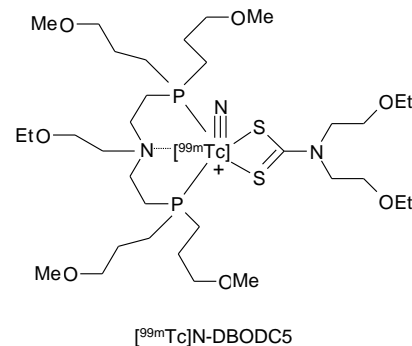
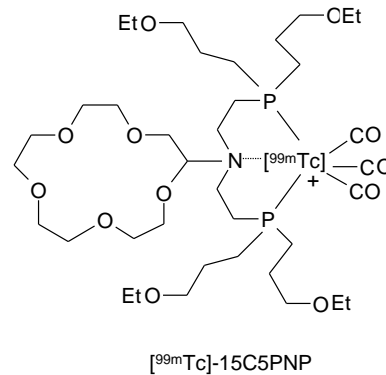
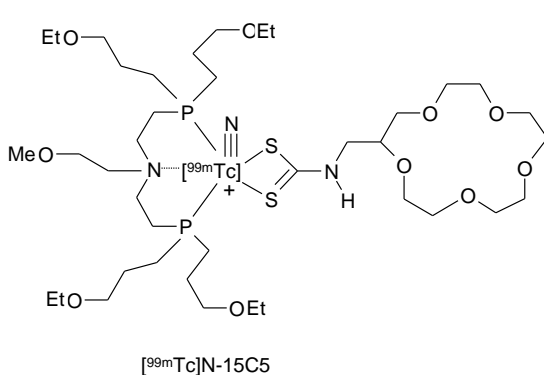
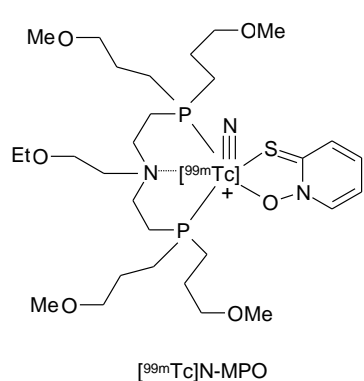


[^{99m}Tc]-teboroxim

- Komerčně dostupné
- Vysoké jaterní vychytávání, nízká extrakční frakce při prvním průchodu
- 6 a více etherových skupin – lepší jaterní clearance (^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -tetrofosmin)

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování perfuze myokardu

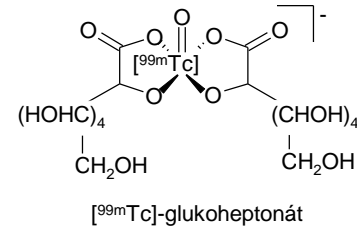
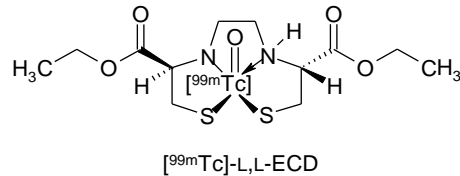
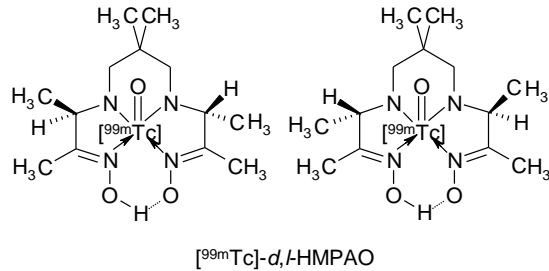
5



- Novější ethers a crownethery
- Rychlá jaterní clearance \Rightarrow zkrácení doby zobrazovacích protokolů, lepší poměry srdce:játra než ^{99m}Tc -sestamibi a ^{99m}Tc -tetrofosmin \Rightarrow zlepšení diagnostiky
- Ve zvířecích studiích vykazovaly ^{99m}Tc N-MPO, ^{99m}Tc N-15C5, ^{99m}Tc -15C5PNP a ^{99m}Tc N-DBODC5 nižší extrakční frakci při prvním průchodu než ^{99m}Tc -sestamibi

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro neurologii

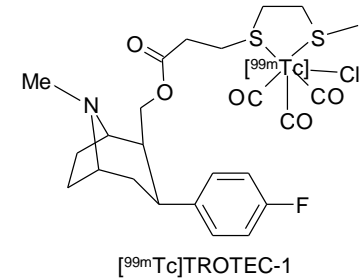
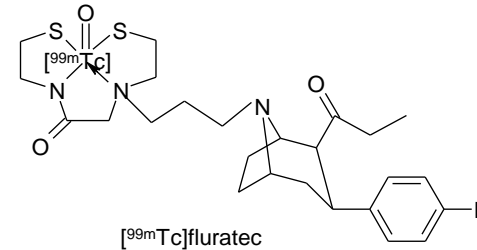
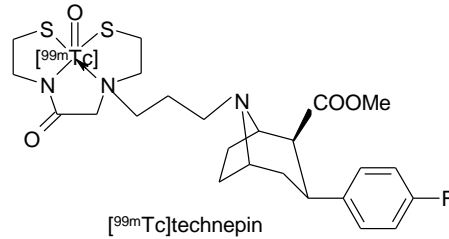
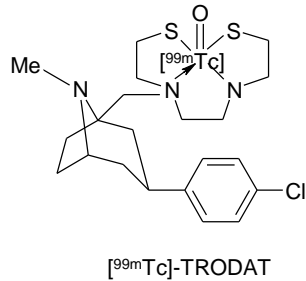
6



- Komerčně dostupné ^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -ECD
- Neutrální, lipofilní, pro sledování mozkové perfuze
- Hydrofilní komplexy, jako ^{99m}Tc -glukoheptonát, k hodnocení integrity hematoencefalické bariéry se už nepoužívají

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro neurologii

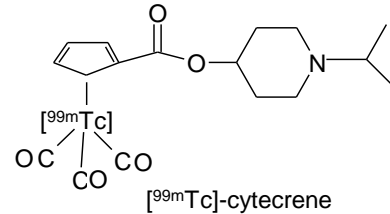
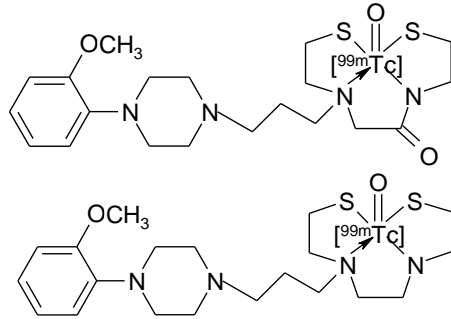
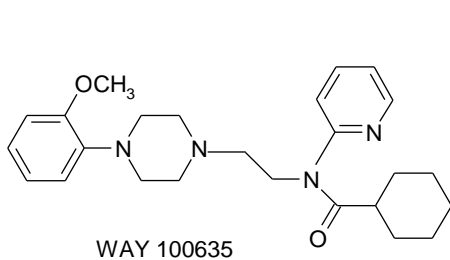
7



- Komplexy pro dopaminový transportér (DAT) [dif. diag. Parkinsonovy choroby]
- Deriváty tropanu, nejčastěji obsahují N_2S_2 cheláty (amin-amid dithioly, diamin dithioly) nebo také karbonyly
- Vykazují selektivní vazbu na DAT, ale i při dostatečné lipofilitě (např. $\log P_{[^{99m}\text{Tc}] \text{TRODAT}} = 2,36$) mají nízké mozkové vychytávání ($< 1 \%$) \Rightarrow nutno zaměřit výzkum na koordinační chemii pro zlepšení průniku hematoencefalickou bariérou

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro neurologii

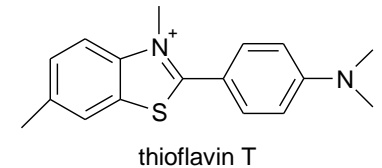
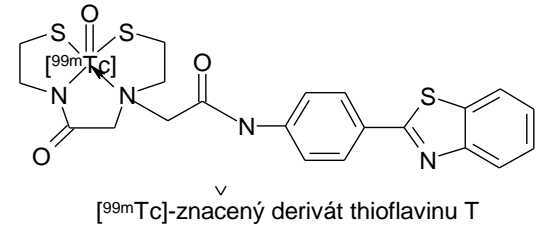
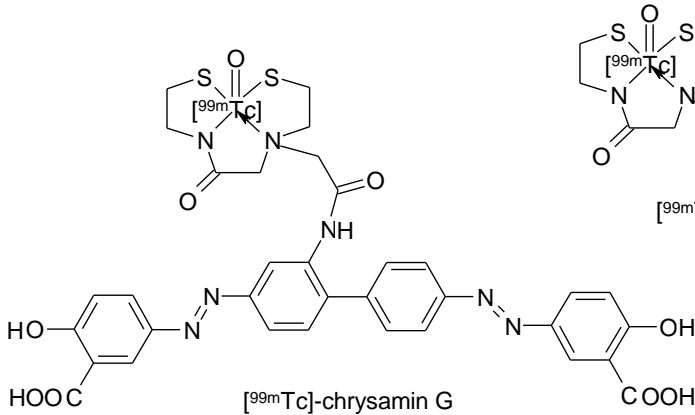
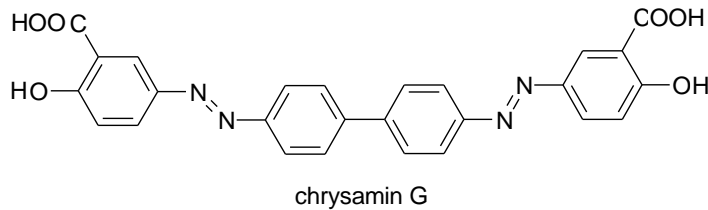
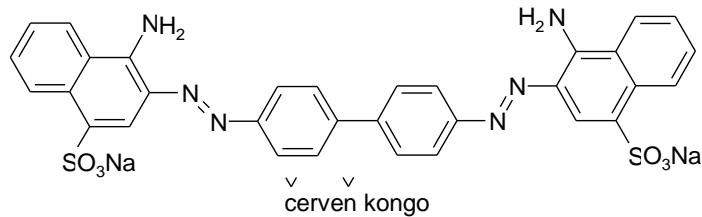
8



- Komplexy pro serotoninový 5-HT_{1A} receptor [změny v jeho koncentraci při úzkosti, depresi, schizofrenii, Alzheimerově chorobě]
- Vycházejí ze struktury selektivního antagonisty WAY 100635 (vazebná část je 1-(2-methoxyfenyl)piperazin)
- Vykazují však ubohé vychytávání v mozku zvířat (patrně pro vysoké M_r)
- Trikarbonylové komplexy s derivatizovanými cyklopentadienylovými ligandy (^{99m}Tc -cytecrene) vykazují dobrou vazbu na 5-HT_{1A} rec. i vysoké vychytávání v krysím mozku

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro neurologii

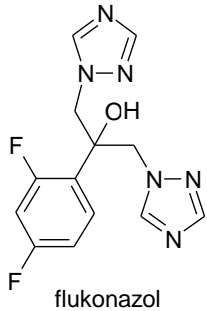
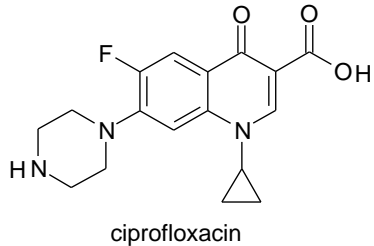
9



- Komplexy pro amyloidové plaky [vytvářené u Alzheimerovy choroby v mozku]
- Vycházejí ze struktury histologických barviv vykazujících velkou selektivitu pro amyloidové plaky, jako je červeň kongo, chrysamin G, thioflavin T
- ^{99m}Tc komplexy ukázaly dobrou vazebnou afinitu pro amyloid *in vitro*, ale jejich mozkové vychytávání bylo příliš nízké \Rightarrow nutné další studie pro zlepšení mozkového vychytávání

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazení a rozlišení infekce a sterilního zánětu

10



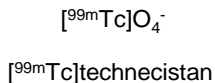
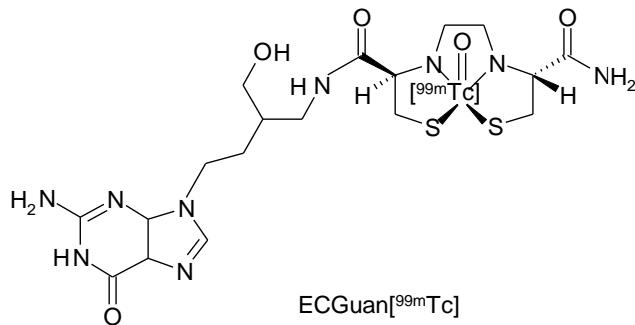
Metody značení techneciem

- Nejvhodnější je použití $^{99m}\text{Tc(V)}$
- Použití tetradentálních N_3S nebo N_2S_2 chelátorů, popř. hydrazinonikotinamidového (HYNIC) systému
- Metoda přímého značení kationaktivních antimikrobiálních peptidů

- [^{99m}Tc]-ciprofloxacin mizí z míst infekce stejně jako zánětu se stejnou rychlostí, není vhodný pro zobrazení infekce
- [^{99m}Tc]-flukonazol je specifický marker fungální infekce
- Problém rezistentních kmenů mikroorganismů (efluxní pumpy)
- [^{99m}Tc]-UBI 29–41 (^{99m}Tc -značený analog lidského antimikrobiálního peptidu ubiquicidinu [UBI 1-59]) vykazuje rychlé zobrazení infekce s vysokou specificitou k infekci *in vivo* \Rightarrow monitorování léčby, klinické použití

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro genové a molekulární zobrazování

11



- Zobrazení exprese HSV-TK (thymidinkináza herpes simplex viru typu 1) v transfekovaných buňkách (zobrazování transgenů – zobrazování genové terapie)
- Použity ^{99m}Tc -značené deriváty guaninu
- Rozdíl v jejich vychytávání normálními a transfekovanými buňkami nebyl
- Zobrazení natrium-jodidového symportéru (NIS)
- Ohodnocení tumorů odvozených z orgánů exprimujících NIS a jejich metastáz
- Nejen štítná žláza, gen NIS má menší úroveň exprese také ve slinné žláze, průšňí žláze, podčelistní žláze, hypofýze, pankreatu, varleti, prsní žláze, žaludeční sliznici, prostatě a vaječníku, nadledvince, srdci, brzlíku a plicích

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro genové a molekulární zobrazování

12

Zobrazení patologicky up regulované genové exprese

- **Mnohočetná léková rezistence** (multidrug resistance, MDR): exprese glykoproteinu-P (Pgp) - příčina chemorezistence nádorů
- Zobrazení pomocí ^{99m}Tc -sestamibi - existuje obrácená korelace mezi vychytáváním ^{99m}Tc -sestamibi a úrovní Pgp (a tedy chemorezistence) u mnoha nádorů
- Obdobně je možno použít ^{99m}Tc -tetrofosmin
- ^{99m}Tc -protismyslné (antisense) DNA oligonukleotidy komplementární k MDR1 mRNA lze použít k zobrazení mnohočetné lékové rezistence (MDR1 je gen mnohočetné lékové rezistence)

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro genové a molekulární zobrazování

13

- **Zobrazení genové exprese u apoptózy**
- Bcl-2 (antiapoptotický gen): zobrazení pomocí ^{99m}Tc -sestamibi nebo ^{99m}Tc -tetrofosminu - existují korelace mezi apoptotickým indexem, expresí MDR a rychlostí efluxu ^{99m}Tc -sestamibi u rakoviny prsu
- Rychlé vymývání je interpretováno ve smyslu nadměrné exprese antiapoptotického Bcl-2
- Použití značeného annexinu A5 pro identifikaci apoptotických buněk
- (protein annexin A5 se specificky váže na fosfatidylserin vystavený na povrchu umírající apoptotické buňky)
- ^{99m}Tc -MAG₃-rh-annexin V a ^{99m}Tc -HYNIC-rh-annexin V se dají použít jako neinvazivní prostředky k ohodnocení odezvy tumoru na léčbu u lidí (rh = rekombinantní humánní)

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro genové a molekulární zobrazování

14

- Cyklooxygenáza-2 (COX-2) se zvyšuje během zánětu a u některých typů lidských nádorů, zvláště u rakoviny tlustého střeva
- Mechanismy zakládající spojení mezi nadměrnou expresí COX-2 a tumorogenním potenciálem mohou zahrnovat rezistenci k apoptóze
- ^{99m}Tc -celecoxib (selektivní inhibitor COX-2) byl použit pro studium exprese COX-2

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro genové a molekulární zobrazování

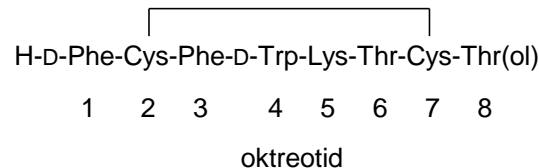
15

- **Angiogeneze: zobrazení integrinu $\alpha_v\beta_3$ založené na RGD pomocí ^{99m}Tc -RGD peptidů**
- Integriny alfa prakticky nepřítomné v krevních cévách normální tkáně, patří k mnoha proteinům exprimovaným v endoteliálních buňkách angiogenní vaskulatury u solidních nádorů (terče pro zobrazení tumorů)
- Peptidová sekvence arginin-glycin-asparagová kyselina (RGD) je vysoce selektivní pro vazbu k integrinu $\alpha_v\beta_3$ ($\alpha_v\beta_3$) a příbuzným α_v -integrinům
- Radioaktivní značka (^{99m}Tc) je zavedena nejčastěji pomocí 6-hydrazinonikotinamidu (HYNIC) nebo trikarbonylu $(\text{CO})_3$
- Cyklické peptidy jsou tumorem lépe vychytávány než lineární

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování tumorů (značené regulační peptidy)

16

- Receptory regulačních peptidů jsou nadměrně exprimovány u řady tumorů a mohou sloužit jako terč pro různé radioaktivně značené peptidy
- **^{99m}Tc -značené analogy somatostatinu**
- Zkrácení a stabilizace přirozené molekuly (dvě formy – 14 nebo 28 AA)
- Syntetické analogy mají vysokou afinitu pro sst_2 receptor, ale různou afinitu pro další receptorové podtypy
- Nejvíce se používá oktreotid



Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování tumorů (značené regulační peptidy)

17

- Nahrazení Phe^3 aminokyselinou Tyr (Tyr 3 -oktreotid (TOC)) mělo za následek vyšší afinitu a rychlejší internalizaci ve srovnání s oktreotidem
- Nahrazení Thr(ol) 8 aminokyselinou Thr (Tyr 3 -oktreotát, Tyr 3 -oktreotát, (TATE)) zrychluje internalizaci
- Analogy oktreotidu konjugované s HYNIC jsou mimořádně vhodné pro značení ^{99m}Tc
- ^{99m}Tc -[HYNIC-D-Phe 1 , Tyr 3]oktreotid je u pacientů lepší ve srovnání s ^{111}In -[DTPA-D-Phe 1]oktreotidem
- Koligand ethylendiaminodioctová kyselina (EDDA) zvyšuje stabilitu značeného peptidu ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování tumorů (značené regulační peptidy)

18

- **^{99m}Tc -analogy neurotensinu (NT)**
 - Tridekapeptid lokalizovaný v CNS a periferních tkáních (GIT)
 - Jeho receptory nadměrně exprimovány u exokrinních pankreatických nádorů, malobuněčného karcinomu plic, neuroblastomu, rakoviny tlustého střeva
 - ^{99m}Tc -značené analogy z C-koncového hexapeptidu
 - Klinický dopad je třeba ověřit
- **Analogy bombesinu (BBN) cílené na receptor gastrin uvolňujícího peptidu (gastrin-releasing peptide, GRP)**
 - BBN je neuropeptid o 14 AA z žab, savčí protějšek je GRP o 27 AA
 - Zvýšená exprese receptorů GRP u malobuněčného karcinomu plic, rakoviny tlustého střeva, prsu, prostaty, glioblastomu
 - Většina ^{99m}Tc -znač. derivátů je založena na BBN(7–14) NH_2 , má ale vysoký podíl hepatobiliární exkrece – nutná další optimalizace

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování tumorů (značené regulační peptidy)

19

- **^{99m}Tc -analogy gastrinu/cholecystokininu**
- Gastrin (34 AA) a cholecystokinin (CCK) mají regulační funkce v GIT a mozku
- Jeho receptory jsou nadměrně exprimovány u medulárního karcinomu štítné žlázy, malobuněčného karcinomu plic, rakoviny pankreatu, astrocytomy, stromálního tumoru ovarií
- ^{99m}Tc -značený minigastrin (14 AA) vykazuje vysokou receptorovou afinitu ale nižší stabilitu

- **^{99m}Tc -analogy alfa-melanokortinu (α -MSH)**
- Jeho receptory nadměrně exprimovány u melanomu
- ^{99m}Tc přímo značený derivát vykazoval cyklizaci přes ^{99m}Tc vedoucí k vyšší stabilitě a vysokému vychytávání tumorem u zvířecího modelu

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování tumorů (značené regulační peptidy)

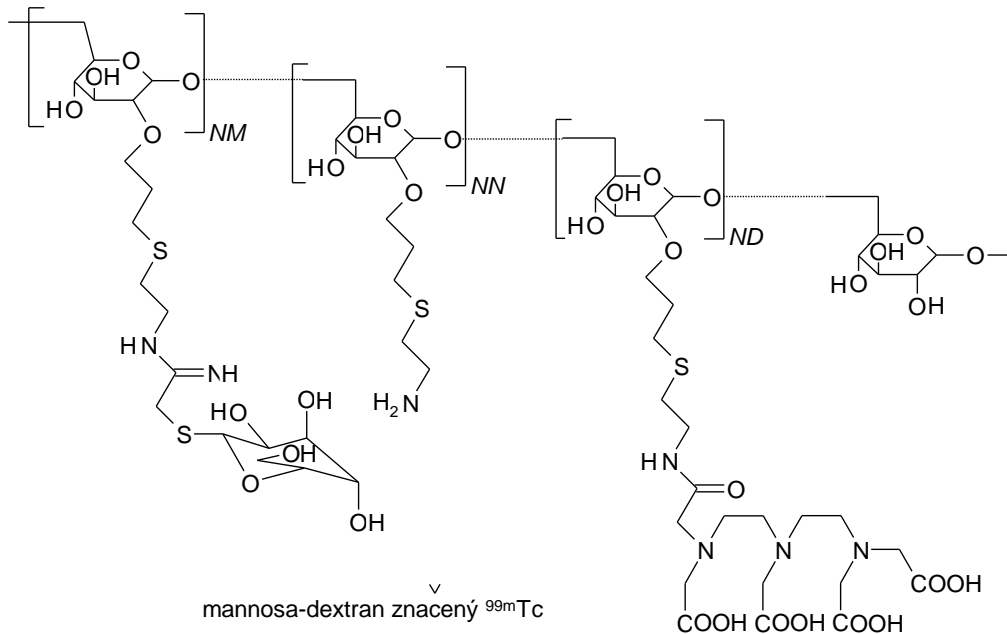
20

- **Vazoaktivní intestinální peptid (VIP)**
- Jeho receptory jsou nadměrně exprimovány u malobuněčného karcinomu plic, rakoviny tlustého střeva, žaludku, rakoviny pankreatu
- Receptory VPAC1 vykazují také vysokou fyziologickou expresi, obzvláště v jaterní a plicní tkáni, což dělá zobrazení tumorů v těchto tkáních obtížným
- VIP je přirozeně velmi nestabilní a jsou dostupné omezené znalosti týkající se stabilizace tohoto peptidu

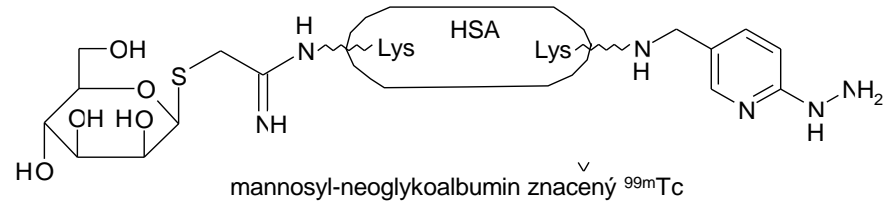
- **^{99m}Tc -analogy neuropeptidu Y (NPY)**
- Peptid o 36 AA
- Jeho receptory nadměrně exprimovány u rakoviny prsu, neuroblastomu
- Značený peptid Ac-[Ahx5-24,K4($^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -PADA)]-NPY ukázal vysokou afinitu k receptoru Y2 a slibné vlastnosti *in vivo*

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro lymfoscintigrafii a potvrzení sentinelových uzlin

21



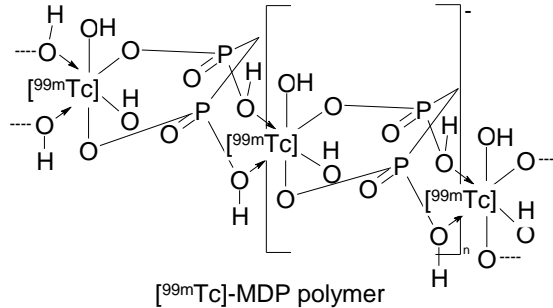
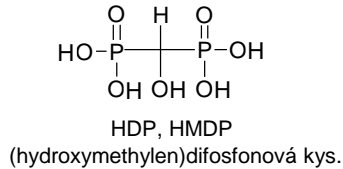
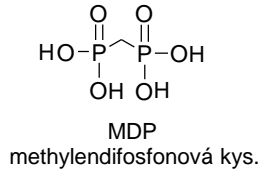
- Kombinace dvou přístupů – použití nekoloidních částic značených ^{99m}Tc a specifická vazba na mannosové receptory na makrofázích v sentinelových mízních uzlinách



- Vyšší specifita pro terč v lymfatické uzlině
- Menší velikost zajišťuje rychlou a účinnou migraci z místa injekce

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování kostních metastáz

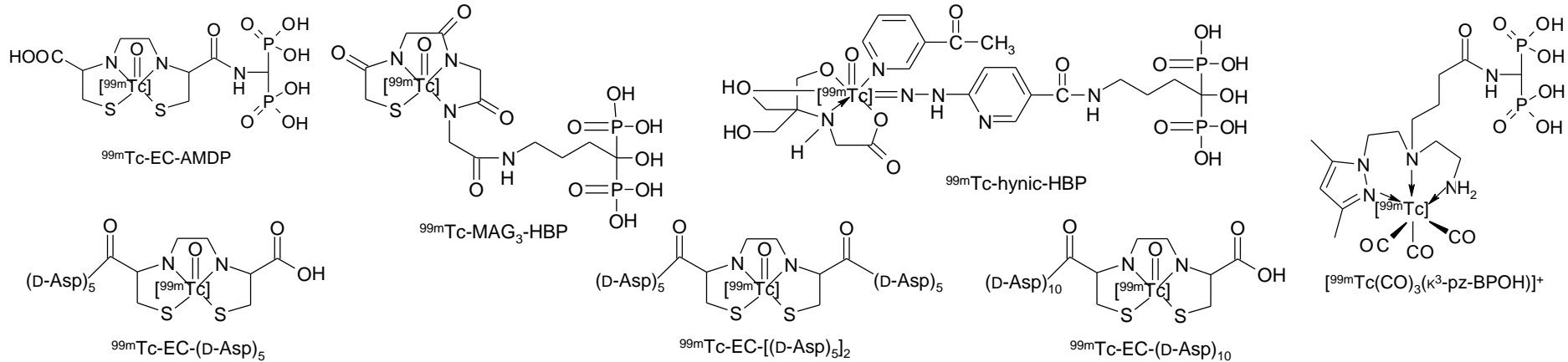
22



- Komerčně dostupné ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP
- Vazba na kostní hydroxyapatit
- Značené sloučeniny jsou směsí oligomerů s krátkými a dlouhými řetězci, což může snížit účinnost radiofarmaka
- Biologické chování tohoto typu indikátoru je také ovlivněno různými stupni ionizace a kolísáním relativního množství oligomerů po přípravě

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování kostních metastáz

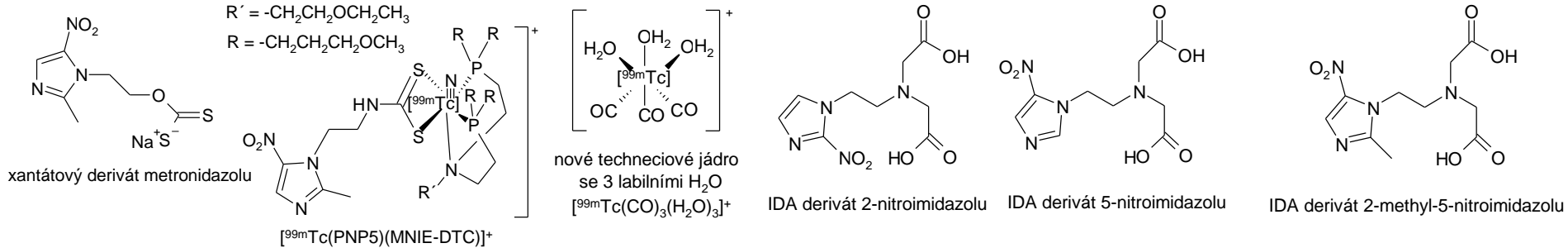
23



- Nové ^{99m}Tc -komplexy konjugované s bisfosfonáty a ^{99m}Tc -komplexy konjugované s oligopeptidy (polyGlu, polyAsp – struktury cílené na kosti)
- Chemicky dobře charakterizované a vysoce stabilní
- Některé studie naznačily zapojení vazby hydroxyapatitu, jsou však potřebné další studie, aby se objasnila ‘molekula’ zodpovědná za akumulaci těchto nových sloučenin značených ^{99m}Tc a změny této ‘molekuly’ v normálním a chorobném stavu

Nová ^{99m}Tc -radiofarmaka pro zobrazování tkáňové hypoxie

24



- Molekuly (IDA deriváty nitroimidazolu) značené novými jádry ^{99m}Tc studované pro zobrazení nádorové hypoxie, [IDA = iminodietová kyselina]
- Hypoxické buňky jsou normálně rezistentní k radio/chemoterapii
- Studovány jsou především nitroimidazolové deriváty značené ^{18}F
- Z důvodu větší dostupnosti je zájem i o indikátory založené na ^{99m}Tc
- Směřující molekula (metronidazol) musí být upravena pro vazbu ^{99m}Tc , což má za následek změnu jejích původních vlastností *in vivo*
- Molekula, která má být úspěšným indikátorem cíleným na hypoxii musí vhodně kombinovat lipofilitu, redukční potenciál, náboj atd.

Nová PET-radiofarmaka – pozitronové zářiče = nejen ^{18}F a ^{68}Ga

25

Charakteristika běžných PET-radionuklidů

Radionuklid	Poločas (min)	Způsob rozpadu (% β^+)	Běžná metoda výroby	Střední energie (MeV)
^{11}C	20,4	99,77	$^{10}\text{B}(\text{d},\text{n})^{11}\text{C}$ $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	0,3856(β^+)
^{13}N	10	100	$^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$ $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$ $^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})^{13}\text{N}$	0,4918(β^+)
^{15}O	2	100	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})^{15}\text{O}$	0,7353(β^+)
^{18}F	110	96,7	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	0,2498(β^+)

Nová PET-radiofarmaka – pozitronové zářiče = nejen ^{18}F a ^{68}Ga

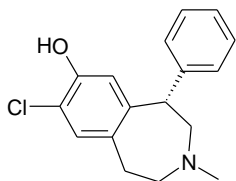
26

Charakteristika běžných PET-radionuklidů

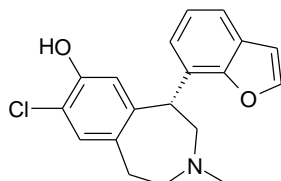
Radionuklid	Poločas (min)	Způsob rozpadu (% β^+)	Běžná metoda výroby	Střední energie (MeV)
^{64}Cu	768	17,87	$^{63}\text{Cu}(n,\gamma)^{64}\text{Cu}$ $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$ $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	0,2781(β^+)
^{68}Ga	68,3	87,7	$^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$	0,836(β^+)
^{86}Y	884	12,4	$^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$	0,55(β^+)
^{124}I	6048	11,0	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$	0,6859(β^+)

Nová PET-radiofarmaka pro zobrazení neuroreceptorů

27

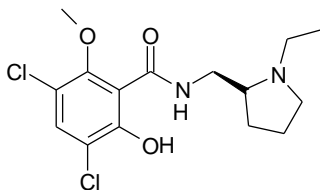


SCH 23390

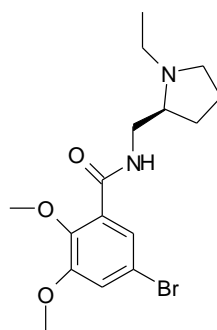


NNC 112

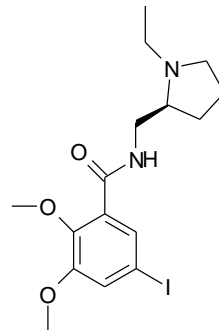
- Studium dopaminových D₁ receptorů pomocí ¹¹C-značených antagonistů [¹¹C]SCH 23390 a [¹¹C]NNC 112 – (benzazepiny), význam pro léčbu schizofrenie



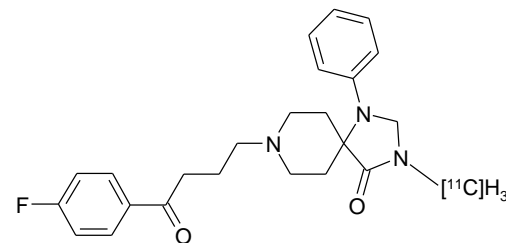
raklopid



FLB 457



epidepid

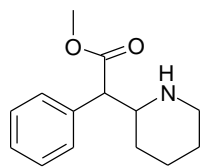


[¹¹C]NMSP (mespiperon)

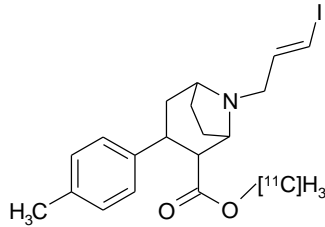
- Studium dopaminových D₂ receptorů pomocí ¹¹C-značených antagonistů [¹¹C]raklopid, [¹¹C]FLB 457, [¹¹C]epidepid (benzamidy) a [¹¹C]NMSP (butyrofenon), význam pro diagnostiku Parkinsonovy choroby

Nová PET-radiofarmaka pro zobrazení neuroreceptorů

28

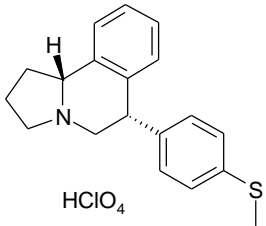


methylfenidát



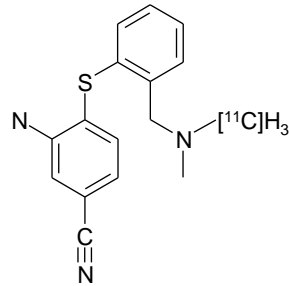
[¹¹C]PEI

- Studium dopaminového transportéru DAT pomocí [¹¹C]methylfenidátu (benzylpiperidin) a [¹¹C]PE2I (derivát nortropanu), význam u Parkinsonovy choroby

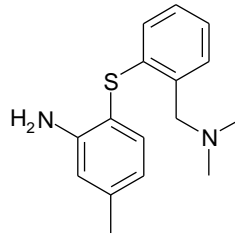


HClO₄

McN-5652-Z



[¹¹C]DASB

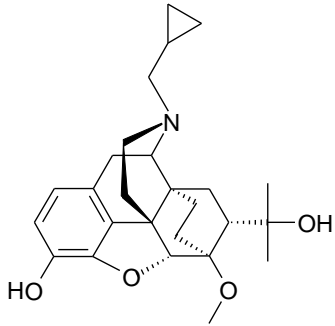


MADAM

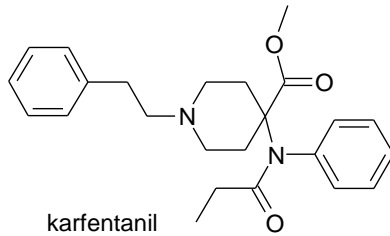
- Studium serotoninového transportéru pomocí [¹¹C]McN-5652-Z (pyrroloisochinolin), [¹¹C]DASB a [¹¹C]MADAM (benzylaminy), význam při studiu depresí

Nová PET-radiofarmaka pro zobrazení neuroreceptorů

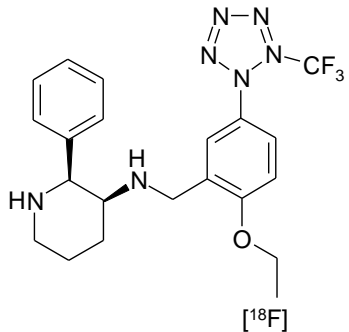
29



diprenorfin



karfentanil

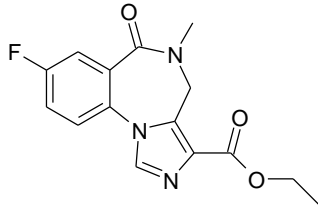


[¹⁸F]SPA-RQ

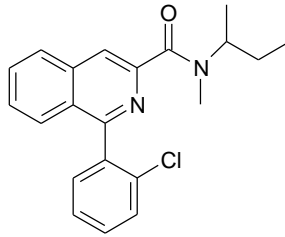
- Studium opiátových neuroreceptorů pomocí ¹¹C-značených antagonistů [¹¹C]diprenorfin (de-ri-vát morfinu) nebo agonistů [¹¹C]karfentanil (fenylethylpiperidin), význam pro léčbu bolesti
- Zobrazení receptoru neurokininu-1 (NK₁) pomocí ¹⁸F-značeného antagonisty substance P [¹⁸F]SPA-RQ, nadměrná exprese NK₁ je u glioblastomu, astrocytomu, medulárního karcinomu štítné žlázy, rakoviny prsu, v intratumorálních a peritumorálních krevních cévách

Nová PET-radiofarmaka pro zobrazení neuroreceptorů

30



flumazenil

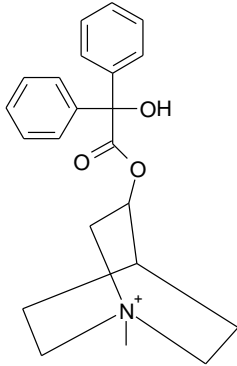


PK-11195

- Studium centrálních benzodiazepinových receptorů pomocí ^{11}C -značeného antagonisty [^{11}C]flumazenilu
- Studium periferních benzodiazepinových receptorů pomocí ^{11}C -značeného agonisty [^{11}C]PK-11195, ten je zvýšeně vázán v mozku pacientů po mrtvici, traumatickém poranění mozku a s chronickými neurodegenerativními onemocněními

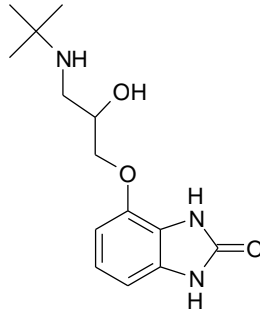
Nová PET-radiofarmaka pro zobrazení neuroreceptorů

31

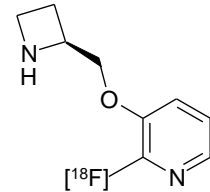


MQNB

(*N*-methylchinuklidinyl-benzilát)



CGP 12177

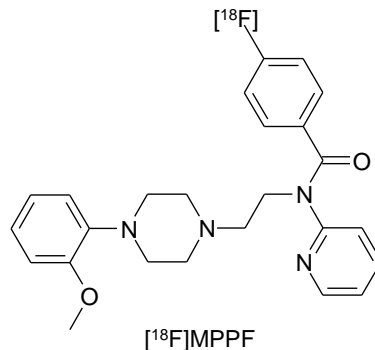
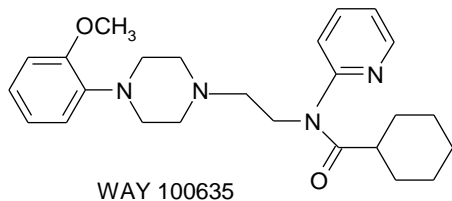


2-[¹⁸F]fluor-A-85380

- [¹¹C]MQNB antagonist muskarinových M₁/M₂ receptorů pro kardiologické studie
- [¹¹C]CGP 12177 agonista/antagonista β-adrenergních receptorů pro neurologické studie
- 2-[¹⁸F]fluor-A-85380 agonista pro studium regionální hustoty mozkových nikotinových acetylcholinových receptorů (nAChR) a studium neuropsychiatrických poruch

Nová PET-radiofarmaka pro zobrazení neuroreceptorů

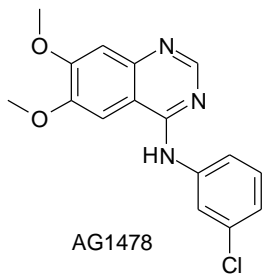
32



- [¹¹C]WAY 100635 antagonist serotonergních receptorů 5-HT_{1A} pro neurologické studie
- [¹⁸F]MPPF = 2'-methoxyfenyl-(N-2'-pyridinyl)-p-[¹⁸F]fluorbenzamidoethyl-piperazin – ¹⁸F-značený antagonist serotoninových receptorů 5-HT_{1A}

Nová PET-radiofarmaka pro detekci receptorů epidermálního růstového faktoru

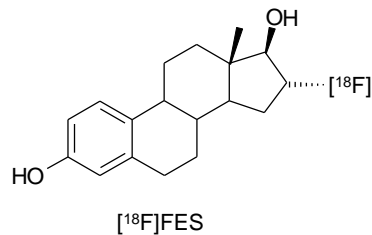
33



- ^{11}C -značený chinazolinový derivát [^{11}C]AG1478 lze použít pro zobrazení receptorů epidermálního růstového faktoru (EGF) nadměrně exprimovaného u některých druhů rakoviny (plic, tlustého střeva)

Nová PET-radiofarmaka pro detekci estrogenových receptorů

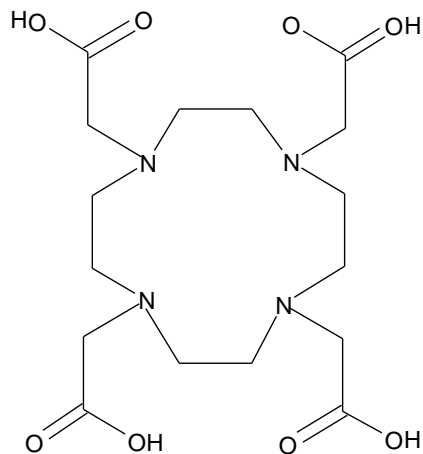
34



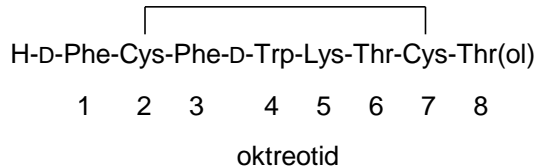
- [¹⁸F]FES = 16α-[¹⁸F]fluorestradiol se specificky váže na estrogenové receptory, diagnostika rakoviny prsu

Nová PET-radiofarmaka pro detekci somatostatinových receptorů

35



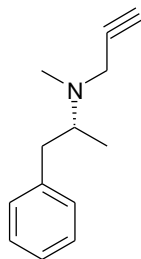
DOTA
(chelátor)



- Pro detekci neuroendokrinních nádorů, non-Hodgkinského lymfomu, melanomu, rakoviny prsu
- [^{18}F]fluoroktreotid (vazba na sst_2), výhodnější vlastnosti radionuklidu, složitější syntéza
- [^{68}Ga]-DOTA-TOC = [^{68}Ga]-DOTA-D-Phe¹-Tyr³-oktreotid (vazba na sst_2)
- [^{68}Ga]-DOTA-NOC = [^{68}Ga]-DOTA-1-Nal³-oktreotid (vazba na sst_2 , sst_3 , sst_5)
- Pozn. 1-Nal = 1-naftylalanin, DOTA = 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová kys.

Nová PET-radiofarmaka pro detekci monoaminoxidázy B

36



deprenyl
(selegilin)

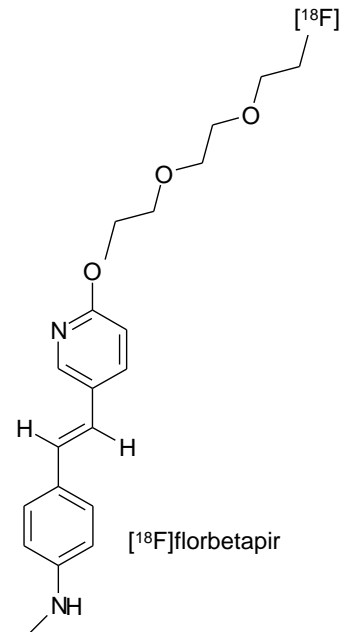
- [^{11}C]deprenyl, ^{11}C -značený inhibitor monoaminoxidázy B (MAO-B) je potencionální marker zánětu

Nová PET-radiofarmaka pro detekci amyloidních plaků

37



- $[^{11}\text{C}]$ PIB je ^{11}C -značený derivát thioflavinu T pro detekci amyloidových plaků, které jsou u Alzheimerovy choroby
- Pozn. PIB = Pittsburgh Compound B
- $[^{18}\text{F}]$ florbetapir je komerčně dostupné léčivo pod značkou Amyvid™



Nová PET-radiofarmaka pro hodnocení perfuze orgánů, plicní ventilace

38

- [^{13}N]dusík – studie plicní perfuze, ventilace a fixace dusíku
- [^{13}N]amoniak – měření průtoku krve mozkiem a myokardem
- [^{15}O]butanol – měření průtoku krve mozkiem
- [^{15}O]voda – měření průtoku krve/perfuze mozkiem a myokardem (volně difuzibilní přes membrány)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu aminokyselin

39

- [^{11}C]-L-methionin - Sledování transportu aminokyselin a proteosyntézy. Lokalizování neobvyklých žláz u pacientů s hyperparatyreoidismem a zobrazení mnohočetného myelomu. (Transport do buněk zahrnuje transportér aminokyselin. Intracelulární vychytávání zahrnuje proteosyntézu nebo transmethylaci.)
- [^{18}F]FMT = L-3- ^{18}F fluormethylyrosin – Sledování transportu aminokyselin a proteosyntézy. Pro rozlišení benigních a maligních nádorů u muskuloskeletálních nádorů. (Transport do buněk zahrnuje transportéry aminokyselin, intracelulární vychytávání zahrnuje proteosyntézu nebo transmethylaci.)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu aminokyselin

40

- $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ = *O*-(2- $[^{18}\text{F}]$ fluorethyl)-*L*-tyrosin - pro detekci nádorů
- $[^{18}\text{F}]\text{FTY}$ = 2- $[^{18}\text{F}]$ fluor-*L*-tyrosin - pro detekci primárních mozkových nádorů
- $[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}$ = $[^{18}\text{F}]$ fluor-*L*-dihydroxyfenylalanin - Sledování transportu aminokyselin a proteosyntézy. Pro vyšetření dopaminergního systému mozku u různých pohybových poruch a je to biomarker melanomu (prekurzor pro syntézu dopaminu).
- $[^{18}\text{F}]\text{FCCA}$ = 1-amino-3- $[^{18}\text{F}]$ fluorcyklobutan-1-karboxylová kyselina – Sledování transportu aminokyselin a proteosyntézy (transport do buněk zahrnuje transportér aminokyselin, intracelulární vychytávání zahrnuje proteosyntézu nebo transmethylaci).

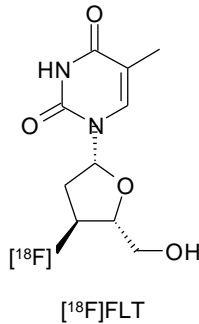
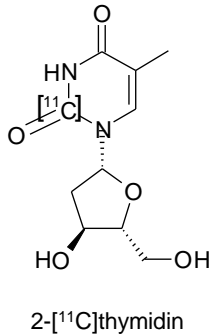
Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu lipidů

41

- [^{18}F]fluoracetát – substrát pro syntézu lipidů (acetát je aktivován na acetyl-CoA jak v cytosolu, tak v mitochondriích acetyl-CoA syntetázou)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu dusíkatých bází nukleových kys.

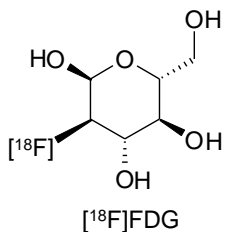
42



- [¹¹C]thymidin = 2-[¹¹C]thymidin - Pro zhodnocení syntézy DNA (substrát pro thymidinkinázu (TK-1) v syntéze DNA a odráží rychlost proliferace nádorových buněk).
- [¹⁸F]FLT = [¹⁸F]fluorthymidin = 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorthymidin – Hodnocení syntézy DNA (substrát pro thymidinkinázu (TK-1) v syntéze DNA a odráží rychlost proliferace nádorových buněk).

Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu glukosy, acetátu

43

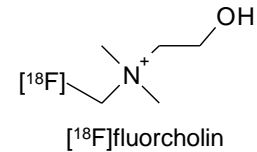
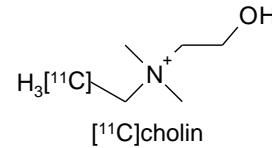


- Nepatří mezi nová PET-radiofarmaka, ale je to nejpoužívanější PET-radiofarmakum
- $[^{18}\text{F}]\text{FDG} = [^{18}\text{F}]\text{fludeoxyglukosa} = 2\text{-}[^{18}\text{F}]\text{fludeoxyglukosa}$ – Lokalizace epileptických ložisek v mozku, sledování metabolismu glukosy myokardu, metabolismus glukosy nádoru. Alzheimerova choroba a frontotemporální demence. (Usnadněná difuze pomocí glukózových transportérů. Substrát pro hexokinasu v metabolismu glukosy.)
- $[^{11}\text{C}]\text{acetát}$ - pro zhodnocení srdečních funkcí a metabolismu (Krebsův cyklus)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu cholinu

44

- $[^{11}\text{C}]$ cholin - pro zobrazování nádorů prostaty (substrát cholinkinázy v metabolismu cholinu)
- $[^{18}\text{F}]$ FC = $[^{18}\text{F}]$ fluorcholin
- $[^{18}\text{F}]$ FEC = $[^{18}\text{F}]$ fluorethylcholin
- $[^{18}\text{F}]$ FPC = $[^{18}\text{F}]$ fluorpropylcholin
- $[^{18}\text{F}]$ FMEC = $[^{18}\text{F}]$ fluormethyl(ethyl)cholin
- Maligní transformace buňky je spojena se zvýšenou aktivitou cholinkinázy, která sama souvisí s proliferací nádoru a vzrůstající potřebou složek cytoplazmatické membrány zvláště fosfocholinu a fosfatidylcholinu. Zvýšené vychytávání radioaktivně značeného cholinu může vyjadřovat předzvěst nádorů. (Jsou substráty cholinkinázy v metabolismu cholinu.)



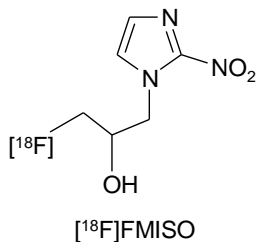
Nová PET-radiofarmaka pro sledování metabolismu kyslíku, dusíku, fluoridu

45

- [^{15}O]kyslík – sledování metabolismu kyslíku
- [^{15}O]oxid uhelnatý – studie objemu krve
- [^{13}N]dusík – studie plicní perfuze, ventilace a fixace dusíku
- [^{18}F]fluorid sodný - zobrazení kostí (včlenění do krystalů hydroxyapatitu v kosti)

Nová PET-radiofarmaka pro průkaz tkáňové hypoxie

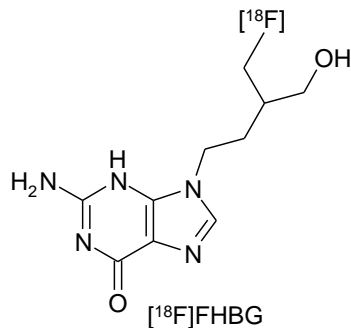
46



- [18F]FMISO = [18F]fluormisonidazol – pro zobrazení hypoxická tkáň (intracelulární redukce derivátu nitroimidazolu na amin a vazba na DNA, RNA a proteiny)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování genové exprese

47



- [¹⁸F]oligonukleotid – sledování genové exprese (hybridizace *in vivo* s mRNA)
- [¹⁸F]FHBG = 9-(4-[¹⁸F]fluor-3-hydroxymethylbutyl)guanin – sledování genové exprese (substrát pro herpesvirovou thymidinkinázu)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování vazby na nádorové antigeny

48

- protilátky značené ^{124}I
- protilátky značené ^{64}Cu
- protilátky značené ^{86}Y
- Vazba na nádorové antigeny (specifická vazba na antigenní vazebná místa asociovaná s nádorem (jako například CEA, PSMA, CD20 a CD22))

Nová PET-radiofarmaka pro sledování apoptózy

49

- ^{124}I -annexin A5
- ^{64}Cu -annexin A5
- Pro sledování apoptózu (specifická vazba na fosfatidylserin (phosphatidylserine, PS) na buněčné membráně)

Nová PET-radiofarmaka pro sledování angiogeneze

50

- peptid RGD, $[^{18}\text{F}]\text{FB-E}[\text{c}(\text{RGDyK})]_2$
- Pro sledování angiogenezi (vazba na receptory integrinu ($\alpha_v\beta_3$) na endoteliálních buňkách neovaskulatury)
Pozn. RGD = Arg-Gly-Asp = arginylglycylasparagová kyselina

Nová terapeutická radiofarmaka – terapeutické radionuklidy

51

Charakteristika obvyklých terapeutických řáďičů beta

Radionuklid		Poločas (dny)	Max. energie beta (MeV)	Max. dosah ve tkáni (mm)	Vhodné záření gama (MeV) pro zobrazení (% zastoupení)
jod-131	^{131}I	8	0,61	2,3	0,364(81 %)
lutecium-177	^{77}Lu	6,7	0,50	1,8	0,208 (11 %)
fosfor-32	^{32}P	14,3	1,71	8,2	-
rhenium-186	^{186}Re	3,8	1,077	4,8	0,137 (9 %)
samarium-153	^{153}Sm	1,9	0,81	4,0	0,103 (29 %)
stroncium-89	^{89}Sr	50,5	1,46	8,0	-
yttrium-90	^{90}Y	2,7	2,28	11,3	-

Nová terapeutická radiofarmaka – terapeutické radionuklidy

52

Charakteristika méně častých terapeutických řářičů beta

Radionuklid		Poločas	Max. energie β (MeV)	Max. dosah ve tkáni (mm)	Vhodné záření gama (MeV) pro zobrazení (% zastoupení)
rhenium-188	^{88}Re	17,0 h	2,12	10,4	0,155 (15 %)
holmium-166	^{66}Ho	1,1 d	1,85	9,0	0,081 (6.7 %)
měď-67	^{67}Cu	2,58 d	0,58	2,1	0,185 (42 %)
měď-64	^{64}Cu	12,7 h	0,57	<1,0	β^+ (656 keV) ^a
dysprosium-165	^{165}Dy	2,3 h	1,29	5,9	0,095 (3.6 %)
erbium-169	^{169}Er	9,5 d	0,34	1,0	-
zlato-198	^{198}Au	2,7 d	0,96	3,6	0,41 (96 %)

^a β^+ = pozitron pro zobrazení PET. měď

Nová terapeutická radiofarmaka – terapeutické radionuklidy

53

Charakteristika zářičů alfa vhodných pro terapii

Radionuklid		Poločas	Střední energie alfa (MeV)	Střední dosah ve tkáni (μm)	Vhodné záření gama (MeV) pro zobrazení
bismut-212	²¹² Bi	60,5 min	7,8	75	-
astat-211	²¹¹ At	7,2 h	6,76	60	-
bismut-213	²¹³ Bi	46 min	8,32	84	-
aktinium-225	²²⁵ Ac	10 d	6,83	61	-
terbium-149	¹⁴⁹ Tb	4,15 h	3,97	27	-
radium-223	²²³ Ra	11,4 d	27,4	50	0,154

Nová terapeutická radiofarmaka – terapeutické radionuklidy

54

Charakteristika zářičů Augerových elektronů nebo konverzních elektronů vhodných pro terapii

Radionuklid	Poločas	Max. energie částic (keV) a typ	Max. dosah ve tkáni	Vhodné záření gama (MeV) pro zobrazení (% zastoupení)
jod-125 ¹²⁶ I	60,5 d	0,7-30 Auger	10 nm	36 (7 %)
jod-123 ¹²³ I	13,3 h	0,7-30 Auger	10 nm	159 (83 %)
indium-111 ¹¹¹ In	3,0 d	0,5-25 c.e.	0,6 mm	171 (90 %) 245 (89 %)
cín-117m ^{117m} Sn	13,6 d	127, 152 c.e.	0,3 mm	159 (83 %)

c.e. = konverzní elektron.

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu non-Hodgkinského lymfomu

55

- ^{90}Y -epratuzumab tetraxetan (tetraxetan = DOTA)
- Vazba na CD22 (povrchový antigen B-buněk)

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny plic

56

- ^{131}I -chTNT-1/B MAb (Cotara) (TNT = Tumor Necrosis Therapy, léčba nádorové nekrózy, MAb = monoklonální protilátka)
- Vazba na intracelulární nádorové antigeny v mrtvých nebo umírajících (nekrotických) tkáních
- ^{90}Y -DOTA-*lanreotid*
- Vazba na somatostatinové receptory **sst₂**, **sst₃**, **sst₄**, **sst₅** sst₁
- ^{177}Lu -DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH₂ (BBN = bombesin, 8-Aoc = 8-aminooktanová kyselina)
- Vazba na bombesinový receptor (BB2r)
- ^{177}Lu -DOTA-*oktreotát* (^{177}Lu -DOTA-TATE)
- Vazba na sst (mnohem vyšší afinita pro typ 2)

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny prostaty

57

- ^{177}Lu -J591 (J591 = anti-PSMA MAb)
- Vazba na prostatický specifický membránový antigen (PSMA)
- ^{177}Lu -DOTA-8-Aoc-BBN[7-14] NH_2
- Vazba na bombesinový receptor (BB2r)

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny prsu

58

- ^{177}Lu -DOTA-8-Aoc-BBN[7-14] NH_2
- Vazba na bombesinový receptor (BB2r)
- ^{90}Y -DOTA-M5A (M5A = humanizovaná anti-CEA MAb)
- Vazba na karcinoembryonální antigen (CEA)

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny tlustého střeva

59

- TF2/⁹⁰Y-IMP288 (TF2 = rekombinantní, humanizovaná Tri-Fab bsMAb složená ze 2 humanizovaných MN-14 anti-CEA Fab x a jednoho 679 anti-HSG Fab; IMP288 = DOTA-di-HSG hapten-peptid; HSG = histamin-sukcinyl-glycin; bsMAb = bispecifická monoklonální protilátka)
- Vazba na karcinoembryonální antigen (CEA)
(TF2 musí být podána nejméně 4 dny před radioaktivně značeným IMP288)
- ¹³¹I-chTNT-1/B MAb (Cotara) (TNT = Tumor Necrosis Therapy, léčba nádorové nekrózy)
- Vazba na intracelulární nádorové antigeny v mrtvých nebo umírajících (nekrotických) tkáních

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny pankreatu

60

- ^{90}Y -PAM4 (PAM4 = clivatuzumab = MAb proti MUC1)
- Vazba na MUC1 - glykoprotein exprimovaný selektivně lidským tumorem pankreatu

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu myelomu

61

- ^{166}Ho -DOTMP (DOTMP = 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetrakis(methylenfosfonová kys.))
- Vazba na nádorové buňky v kosti a kostní dřeni (STR - Skeletal Targeted Radiotherapy, radioterapie cílená na kosti)

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu endokrinních nádorů

62

- ^{90}Y -DOTA-TOC (DOTA-TOC = edotreotid)
- Vazba na sst_2
- ^{177}Lu -DOTA-oktreotát
- Vazba na sst_2

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny jater

63

- ^{90}Y -tacetuzumab tetraxetan
- Vazba na lidský α -fetoprotein

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu sarkomu

64

- ^{166}Ho -DOTMP
- Vazba na nádorové buňky v kosti a kostní dřeni (STR - Skeletal Targeted Radiotherapy, radioterapie cílená na kosti)
- $^{223}\text{RaCl}$ (Ra se chemicky podobá Ca)
- Ukládán selektivně na nové kosti a zadržen

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny mozku

65

- ^{131}I -chTNT-1/B MAb (Cotara) (TNT = Tumor Necrosis Therapy, léčba nádorové nekrózy)
- Vazba na intracelulární nádorové antigeny v mrtvých nebo umírajících (nekrotických) tkáních
- ^{211}At -81C6 (81C6 = chimerická MAb proti tenascinu)
- Vazba na tenascin - glykoprotein extracelulární matrix vždy exprimovaný v gliomech vysokého stupně malignity, ale ne v normální mozkové tkáni

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu melanomu

66

- analogy ^{212}Bi - α -MSH
- Vazba na receptor 1 melanokortinu (MC1R)

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu rakoviny ovárií

67

- ^{212}Pb -lipozomy (^{212}Pb ($t_{1/2}=10,6$ h) se rozpadá přeměnou beta minus na ^{212}Bi)
- Terčem jsou makrofágy spojené s karcinomem ovaria

Nová terapeutická radiofarmaka pro léčbu mnohočetných solidních nádorů

68

- ^{131}I -chTNT-1/B MAb (Cotara) (TNT = Tumor Necrosis Therapy, léčba nádorové nekrózy)
- Vazba na intracelulární nádorové antigeny v mrtvých nebo umírajících (nekrotických) tkáních
- ^{210}Po -anti-receptor VEGF MAb (^{210}Po ($t_{1/2}=138,4$ d) se rozpadá přeměnou alfa na stabilní ^{206}Pb)
- Vazba na receptor vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF, vascular endothelial growth factor)



69

To je vše, děkuji za pozornost.