

# SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



عضویت در خبرنامه



فیلم های آموزشی

## کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛ شبکه های توجه گرافی (GAN)

مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛  
شبکه های توجه گرافی  
(Graph Attention Networks)



آموزش استفاده از وب آو ساینس

کارگاه آنلاین آموزش استفاده از  
وب آو ساینس



کارگاه آنلاین مقاله روزمره انگلیسی



## تهیه و تولید رادیوداروی Anti-CD<sub>20</sub> نشاندار شده با رادیوایزوتوپهای درمانی جهت

### کاربرد در سرطان سیستم لنفاوی

فریبا، جوهری دها\*؛ سمیرا، رسانه

سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

#### چکیده:

برای تهیه رادیوداروی Anti-CD<sub>20</sub> نشاندار شده با لوتسیم-<sup>177</sup> ابتدا کمپلکس DOTA-Anti-CD<sub>20</sub> تهیه و تعداد چلاتور DOTA متصل شده به آنتی بادی با معرف آرسنازو تعیین گردید (۳/۵)، سپس با <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> نشاندار شد (۹۲٪). پایداری آنتی بادی نشاندار شده در سالیان نرمال در دمای ۴ درجه سانتیگراد و در زمانهای ۱ و ۳ و ۸ و ۲۴ و ۴۸ ساعت تعیین گردید (۸۲٪ بعد از ۴۸ ساعت). ایمونوری اکتیویته بر روی سلولهای راجی و روش Lindmo تعیین شد (۸۵±۲٪). توزیع بیولوژیکی در موش سوری سالم در زمانهای ۴ و ۲۴ و ۴۸ ساعت در خون سایر اندامها بررسی شد، رادیودارو بعد از گذشت ۴۸ ساعت ماندگاری مناسبی در خون داشت (۱۸٪).

کلید واژه ها: DOTA, Anti-CD<sub>20</sub>, ایمونوری اکتیویته، سرطان سیستم لنفاوی

#### مقدمه:

درمان مولکولی هدفمند یک استراتژی کاربردی با موفقیت بالینی را در درمان سرطان به وجود آورده است. درمان ایمونولوژیکی با استفاده از مونوکلونال آنتی بادی یک روش درمانی هدفمند به سمت آنتی ژن توموری می باشد [۱]. مزیت اصلی رادیوایمونوتراپی این است که آنتی بادی قادر به ایجاد اثرات سیتوتوکسیک بر روی سلولهای سرطانی از طریق مکانیسم های سیتوتوکسیسته سلولی وابسته به آنتی بادی (ADCC)، سیتوتوکسیسته وابسته به کمپلمان (CDC) و القاء آپوپتوزیس به همراه اثرات تشعشی می باشد [۲]. هدف اصلی در رادیوایمونوتراپی انتقال دوز تشعشی کننده به سلولهای توموری می باشد که این ناشی از خصوصیات ایمونولوژیکی و فارماکولوژیکی آنتی بادیها (کلیرانس خونی آنتی بادیها، نفوذ به تومور و افینیت آنتی بادی به سلولهای توموری) و خصوصیات تشعشی رادیونوکلید (نیمه عمر، نوع و میزان اشعه ساطع شده) می باشد.



به طور کلی، نیمه عمر یک رادیونوکلید باید با کینتیک *in vivo* آنتی بادی متناسب باشد [۳]. Rituximab اولین منوکلونال آنتی بادی کایمریک IgG، بر علیه آنتی ژن CD۲۰ لنفوسیت ها بود که در سال ۱۹۹۷ توسط FDA تایید گردید [۴].

لوتسیم -  $^{177}\text{Lu}$  از بمباران  $^{176}\text{Lu}$  بصورت اکسید لوتسیم ( $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ ) در راکتور با شار نوترونی  $\text{n/s/cm}^2$   $10^{13} \times 1/8$  به مدت یک هفته بدست می‌آید. لوتسیم انرژی بتای  $490 \text{ keV}$  و دو اشعه گاما با انرژی های  $208 \text{ Kev}$  و  $113 \text{ Kev}$  دارد. اشعه بتای با انرژی متوسط، لوتسیم را یک کاندیدای خوب برای درمان سلولهای سرطانی با حداقل آسیب به بافت سالم کرده است (قدرت نفوذ در بافت  $1/35 \text{ mm}$ ). از طرفی لوتسیم به علت فلز بودن یک اتصال بسیار محکم و پایدار با انواع شلاتورها برقرار میکند که میتوان از آن بخوبی در شرایط درون تنی استفاده کرد. نیمه عمر  $6/7$  روز لوتسیم با نیمه عمر آنتی بادی در بدن همخوانی دارد [۵].



### روش کار:

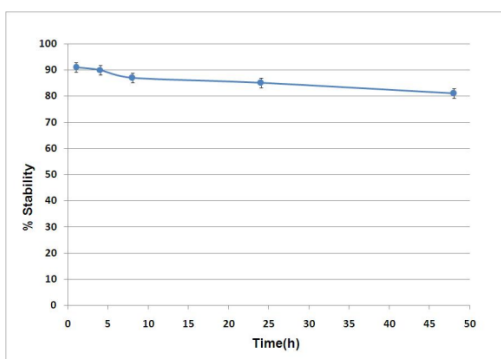
Ritoximab (Mabthera) یک آنتی بادی موشی- انسانی بر علیه CD۲۰ است که با چلاتور مناسب و لوتسیم-  $^{177}\text{Lu}$  که محصول بمباران لوتسیم-  $^{176}\text{Lu}$  در راکتور است نشاندار می شود. DOTA-NHS با آنتی بادی حل شده در بافر بورات  $\text{pH}=8-8.5$  به نسبت مولی ۱ به ۵۰ به مدت یک شب در یخچال واکنش میدهد تا کمپلکس DOTA-Ab تشکیل شود. سپس با استفاده از بافر استات  $\text{pH}=8-8.5$  خالص سازی می شود. برای تهیه منحنی استاندارد سنجش غلظت شلاتور DOTA از کمپلکس استاندارد مس استفاده شد. در این روش بافر  $\text{Cu(II)}$  Arsenazo(III) یک ترکیب آبی رنگ تولید می کند که با اسپکتروفوتومتر در طول موج  $590 \text{ nm}$  قابل ردیابی است [۶]. کمپلکس DOTA-Ab ( $\text{pH}=8-8.5$ ) با محلول لوتسیم-  $^{177}\text{Lu}$  در اسید کلریدریک ۱/۱ نرمال به مدت ۳ ساعت در دمای  $37$  درجه سانتیگراد نشاندار می شود و به منظور خالص سازی از ستون سفادکس G-۲۵ استفاده



شد. آنتی بادی نشاندار شده به نرمال سالین اضافه و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه و در فواصل زمانی ۱ و ۴ و ۸ و ۲۴ و ۴۸ ساعت از پایداری با روش کروماتوگرافی بر روی کاغذ واتمن بررسی شد. به منظور بررسی ایمنوری اکتیویته آنتی بادی از سلولهای Raji استفاده شد. ۱۰۰ میکروکوری از آنتی CD۲۰ نشاندار شده با لوتسیم-۱۷۷ از طریق ورید به موش های نرمال با وزن تقریبی ۲۵-۳۵ گرم تزریق شد و موشها به ۳ گروه ۴ تایی تقسیم و در زمانهای ۱ و ۴ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق کشته شدند و خون واندامهای حیوان جدا شده و میزان اکتیویته در آنها با شمارش در دستگاه شمارنده گاما بدست آمد. درصد دوز دریافت شده در واحد وزن بافت (%ID/g) محاسبه گردید [۶ و ۷ و ۸].

### نتایج:

بطور متوسط ۳/۵ مولکول DOTA به هر مولکول آنتی بادی متصل شد. نشاندارسازی با ۶ میلی کوری  $^{177}\text{LuCl}_3$  به ازای ۳۰۰ میکرو گرم آنتی بادی انجام شد و راندمان نشاندارسازی ۹۲٪ بود. آزمایش پایداری  $^{177}\text{Lu-DOTA-Rituximab}$  نشان می دهد پس از گذشت ۴۸ ساعت هنوز ۸۲٪ از رادیواکتیویته به آنتی بادی متصل باقی مانده است.

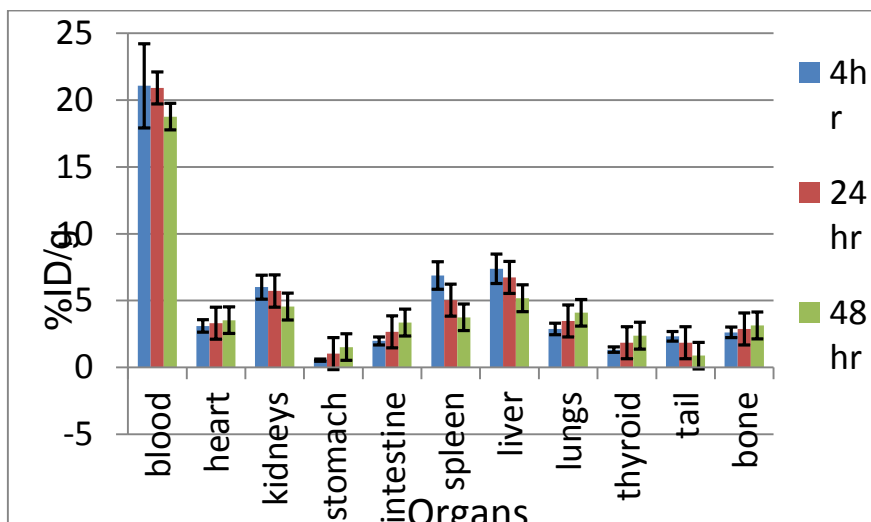


نمودار ۱) پایداری آنتی بادی نشاندار شده با لوتسیم-۱۷۷ در زمانهای ۱ و ۳ و ۸ و ۲۴ و ۴۸ ساعت در ۴ درجه سانتیگراد



درصد بالای آنتی بادی در جریان خون نسبت به سایر اندامها از ۴ ساعت تا ۴۸ ساعت ، نشانگر نسبت بالای

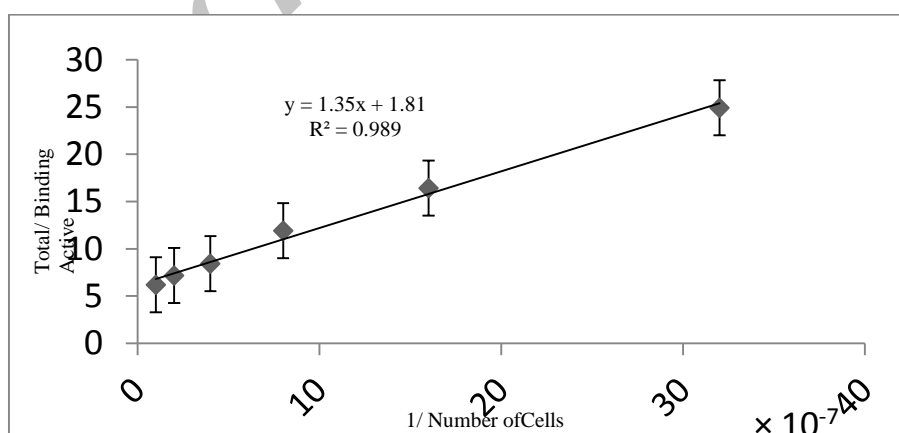
Target/Non target می باشد.



نمودار ۲) درصد دوز تزریق شده از آنتی بادی نشاندار شده با لوتسیم-۱۷۷ در هر گرم از بافت در موش سوری

ایمنوری اکتیویته با روش Lindmo انجام شد ( $3 \pm 85\%$ ) که بیانگر حفظ ساختار آنتی بادی نشاندار شده می

باشد [۹].



نمودار ۳) بررسی ایمنوری اکتیویته آنتی بادی نشاندار شده با لوتسیم-۱۷۷



## نتیجه گیری

بنظر می رسد که Rituximab نشاندار شده با رادیونوکلیدها اثر درمانی بهتری را در بیماران مبتلا به B-Cell NHL نسبت به Rituximab به تنهایی نشان می دهد. مولکولهای چلاتور حلقوی بزرگ (Microcyclic) نظیر DOTA وقتی که به Rituximab متصل می شوند، یک اتصال پایدار را با فلز رادیواکتیو (Radiometal) امکان پذیر می سازند. ایمینوری اکتیویتی آنتی بادی در حد قابل قبولی باقی می ماند.

$^{177}\text{Lu}$  یک رادیونوکلید مناسب برای رادیوایمینوتراپی است زیرا این رادیونوکلید علاوه بر داشتن اشعه بتا کم انرژی، از خود اشعه گاما جهت تصویربرداری سینتی گرافیک متصاعد می کند (۲۰۸KeV ۶.۵٪; ۱۱۳ KeV (۱۱٪) با توجه به نسبت target/nontarget رادیونوکلیدهایی که اشعه بتا کم انرژی ساطع می کنند نسبت به رادیونوکلیدهایی که بتا با انرژی بالا ساطع می کنند برای تصویر برداری در بیماران مبتلا به NHL مناسبتر هستند. فاکتور مهم دیگری برای آنتی بادی نشاندار شده، ارزیابی هدف گیری درون تنی (in vivo targeting) از طریق بررسی میزان تمایل اتصال آنتی بادی نشاندار شده به آنتی ژن CD۲۰ می باشد. بررسی ایمینوری اکتیویتی با روشی که توسط Lindmo و همکارانش ابداع شده انجام شد و ملاحظه گردید که ایمینوری اکتیویتی ترکیب  $3 \pm 85\%$  می باشد که بیانگر حفظ ساختار آنتی بادی نشاندار شده می باشد (۶).

درصد بالای آنتی بادی در جریان خون نسبت به سایر اندامها از ۴ ساعت تا ۴۸ ساعت، نشانگر نسبت بالای Target/Non target می باشد.

## مراجع:

- ۱) N.Oriuchi, T. Higuchi, H. Hanaoka, K. Endo; Current status of cancer therapy with radiolabel monoclonal antibody. Annals of Nuclear Medicine ۵, ۳۵۵-۳۶۵, ۲۰۰۵.
- ۲) Hernandez MG, Knox SJ. Radiobiology of radioimmunotherapy: Targeting CD۲۰ B-Cell antigen in non-Hodgkin's lymphoma. Int.J. Radiation Oncology ۵۹(۵): ۱۲۷۴-۱۲۸۷, ۲۰۰۴.



- ۳) Kowalsky RJ, Falen SW. Radiopharmaceutical in nuclear pharmacy and nuclear medicine. ۲۰۰۴ by the American Pharmacists Association, Washington DC.
- ۴) Cheson BD. What is new in lymphoma. CA Cancer J Clin ۵۴: ۲۶۰-۲۷۲, ۲۰۰۴.
- ۵) Horwitz EP, McAlister DR, Bond AH, Barrans RE, Williamson JM. A process for the separation of  $^{177}\text{Lu}$  from neutron irradiated  $^{176}\text{Yb}$  targets. Appl. Radiat. Isot ۶۳(۱):۲۳-۳۶, ۲۰۰۵.
- ۶) Eric D. Brady, Hyun-soon Chong, Diana E. Milenic, Martin W. Brechbiel. Development of a spectroscopic assay for bifunctional ligand-protein conjugates based on copper. Nucl. Med. Biolog ۳۱, ۷۹۵-۸۰۲, ۲۰۰۴.
- ۷) Alexander T. Yordanov, Marc Hens, Charles Pegram, Darell D. Bigner, Michael R. Zalutsky. Antitennacin antibody  $^{14}\text{C}$  armed with  $^{177}\text{Lu}$ : in vivo comparison of macrocyclic and acyclic ligands. Nucl. Med. Biolog ۳۴, ۱۷۳-۱۸۳, ۲۰۰۷.
- ۸) Oliver H. Lowry, Nira J. Rosebrugh, A. Lewis Farr, Rose J. Randall. Protein measurement with the folin fenol reagent. J. Biolog. Chem ۱۹۳, ۲۶۵-۲۶۹, ۱۹۵۱.
- ۹) Forrer F., Chen J., Fani M., Powell P., Lohri A., Muller B., Moldenhauer G., Maecke H.R. In vitro characterization of  $^{177}\text{Lu}$ -radiolabelled chimeric anti-CD۲۰ monoclonal antibody and a preliminary dosimetry study. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging ۳۶:۱۴۴۳-۱۴۵۲, ۲۰۰۹.

# SID



سرویس های  
ویژه



سرویس ترجمه  
تخصصی



کارگاه های  
آموزشی



بلاگ  
مرکز اطلاعات علمی



عضویت در  
خبرنامه



فیلم های  
آموزشی

## کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛  
شبکه های توجه گرافی  
(Graph Attention Networks)



کارگاه آنلاین آموزش استفاده از  
وب آوساینس



کارگاه آنلاین مقاله روزمره انگلیسی