

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

И22 - Радиофармација

Примена радиофармацеутика у истраживањима

Осма недеља наставе

## Радиофармацеутици у истраживањима

- Радиофармацеутици се користе за испитивање биохемијских и (пато)физиолошких процеса.
- Рутински се примењују у кардиолошким и неуролошким истраживањима.

# Радиофармацеутици у кардиолошким истраживањима

- Радиофармацеутици који се користе у кардиолошким истраживањима омогућавају проучавање:
  - перфузије и вијабилности миокарда,
  - коронарног протока крви,
  - метаболичке активности срца,
  - неуротрансмисије у миокарду.

## Радиофармацеутици у перфузионој сцинтиграфији миокарда

- Једна од метода за испитивање коронарне циркулације је перфузиона сцинтиграфија миокарда која захтева употребу радиофармацеутика.
- Радиофармацеутици који се користе за испитивање перфузије миокарда су:
  - радиоактивни талијум-хлорид ( $^{201}\text{Tl-TlCl}$ ),
  - једињења обележена  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,
  - једињења обележена позитронским емитерима.
- Принцип овог испитивања се темељи на претпоставци да је расподела радиофармацеутика у миокарду пропорционална протоку крви у миокарду.

## Радиофармацеутици у перфузионој сцинтиграфији миокарда

- Радиоактивни талијум-хлорид ( $^{201}\text{Tl-TlCl}$ ) се користи за испитивање перфузије миокарда на анималним моделима.
- Након примене,  $^{201}\text{Tl-TlCl}$  се расподељује у миокарду пропорционално коронарном протоку. У подручју стенозе мање ће се накупљати у односу на здраве делове миокарда. То се на сцинтиграму приказује као зона хипоактивности која указује на смањену перфузију, тј. исхемију.
- На основу локализације зоне хипоактивности утврђује се у ком коронарном крвном суду су присутне патолошке промене.

## Радиофармацеутици у перфузионој сцинтиграфији миокарда

- Поред  $^{201}\text{Tl}$ , за сцинтиграфско испитивање перфузије миокарда често се користи  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  због бројних предности:
  - добар гама емитер,
  - кратко време полураспада,
  - ниска доза зрачења,
  - доступан.
- Данас су у употреби три једињења обележена  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ :
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -2-метоксиизобутил изонитрил),
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1,2-бис[бис(2-етоксиетил)фосфино]етан),
  - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тебороксим (комплекс технецијум диоксима и боронске киселине).
- Накупљање ових радиофармацеутика у миокарду пропорционално је коронарном протоку, а такође зависи од очуваности функције миокарда.

## Радиофармацеутици за сцинтиграфију инфаркта миокарда

- Радиофармацеутици који се користе ради визуелизације инфаркта миокарда у анималним моделима се накопљају у подручју инфаркта, али не и у осталим деловима миокарда. Инфаркт се на сцинтиграму приказује као зона хиперактивности.
- Први такав препарат био је пирофосфат обележен технецијумом,  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP.
- $^{99m}\text{Tc}$ -PYP се везује за ћелије миокарда оштећене исхемијом. Мембране ових ћелија су пропустљивије за јоне калцијума који се накопљају у њима. За јоне калцијума се везује  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP који омогућава визуелизацију подручја инфаркта.

## Радиофармацеутици за сцинтиграфију инфаркта миокарда

- Последњих деценија се примењује и антимиозинско антитело (или његов Fab фрагмент) обележено  $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ -антимиозин).
- $^{111}\text{In}$ -антимиозин се везује за миозин у миоцитима чија је мембрана иреверзибилно оштећена.



## Радиофармацеутици за испитивање метаболизма у миокарду

- Метаболизам миокарда се интензивно проучава помоћу радиофармацеутика.
- Испитивање метаболизма глукозе у миокарду спроводи се  $^{18}\text{F}$ -FDG (2-флуоро-2-деоксиглукоза обележена  $^{18}\text{F}$ ).
- Повећано накупљање  $^{18}\text{F}$ -FDG указује на повећано трошење глукозе у срчаном ткиву. То се догађа у деловима миокарда погођеним исхемијом, у којима је главни извор енергије глукоза, за разлику од здравог миокарда у коме су основни енергетски извор масне киселине.
- У деловима миокарда захваћеним некрозом неће се накупљати  $^{18}\text{F}$ -FDG. На тај начин се поуздано може утврдити да ли је оболело подручје миокарда још метаболички активно или је девитализовано.

## Радиофармацеутици за испитивање метаболизма у миокарду

- Метаболизам слободних масних киселина у миокарду испитује се применом масних киселина обележених радиоактивним изотопима.
- Као обележивачи се користе:
  - позитронски емитер  $^{11}\text{C}$  - за обележавање палмитинске и хептадеканске киселине,
  - гама емитер  $^{123}\text{I}$  - за обележавање хептадеканске, хексадеканске и фенил-пентадеканске киселине.

## Радиофармацеутици за испитивање неуротрансмисије у миокарду

- Испитивање неуротрансмисије у миокарду спроводи се помоћу метајодобензилгуанидина обележеног радиоактивним јодом ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), који се понаша слично норадреналину.
- Смањено накупљање  $^{123}\text{I}$ -MIBG у миокарду указује на промене у интегритету и функцији адренергичког система у срцу. Сматра се да промене које се детектују помоћу  $^{123}\text{I}$ -MIBG настају пре него што дође до оштећења функције миокарда.

Радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

# Радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Пре открића радиофармацеутика и визуелизационих техника, истраживања можданих функција било је могуће спроводити само *postmortem*.
- Са развојем радиофармацеутика, истраживања на експерименталним животињама дала су значајне информације о функцијама мозга.

# Радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Савремене технике за визуелизацију су омогућиле примену радиофармацеутика за истраживање:
  - можданих функција,
  - крвно-мождане баријере,
  - протока крви у мозгу,
  - везивања за рецепторе.

# Радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Примена радиофармацеутика у неуролошким истраживањима започета је када су уведене следеће методе:
  - сцинтиграфија гама камером,
  - позитронска емисиона томографија - PET,
  - монофотонска емисиона томографија - SPECT (енгл. *Single Photon Emission Tomography*),
  - нуклеарно-магнетна резонанца - NMR.

## Радиофармацеутици за сцинтиграфију мозга

- Сцинтиграфија мозга гама камером помоћу једињења обележених  $^{99m}\text{Tc}$  била је прва метода визуелизације лезија у мозгу.
- Најчешће се користе следећи радиофармацеутици:
  - $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (пертехнетат),
  - $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (диетилен-триамин-пентаацетат),
  - $^{99m}\text{Tc}$ -глуцептат.
- Примењују се интравенским путем и слободно дифундују у сва ткива осим можданог, који је заштићен крвно-можданом баријером.
- Међутим, у лезијама где је оштећена крвно-мождана баријера долази до дифузије радиофармацеутика која је на сцинтиграму приказана као хиперактивно жариште.



## РЕТ радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Помоћу РЕТ технике квантификују се и визуелизују многе карактеристике ЦНС-а:
  - крвно-мождана баријера,
  - перфузија мозга,
  - запремина крви,
  - метаболизам кисеоника и глукозе,
  - синтеза аминокиселина,
  - неуротрансмисија.
- Поред испитивања неуролошких болести, РЕТ омогућава и испитивање поремећаја функција које су у основи различитих психијатријских обољења.

## РЕТ радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Употреба обележивача, радиоизотопа кисеоника  $^{15}\text{O}$ , угљеника  $^{11}\text{C}$  и азота  $^{13}\text{N}$ , најважнија је предност РЕТ-а у односу на друге методе.
- Биолошки важни молекули (вода, кисеоник, масне киселине) обележени овим радиоизотопима задржавају своје хемијске особине и распоређују се у организму према функцији.
- Водоник нема изотоп погодан за *in vivo* употребу, па се уместо њега користи  $^{18}\text{F}$ .

## PET радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Глукоза углавном задовољава енергетске потребе мозга, стога се функционално стање ткива мозга процењује метаболизмом глукозе у мозгу.
- *In vivo* мерење метаболизма глукозе спроводи се PET методом применом  $^{18}\text{F}$ -FDG.
- Након интравенске примене  $^{18}\text{F}$ -FDG се метаболише до  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-фосфата који се накупља у ћелији, чиме се омогућава приказ оних ћелија које су метаболички активне.
- Једно од најзначајнијих открића произашло на основу испитивања мозга PET-методом је да метаболичке потребе мозга регулишу проток крви и функционалну активност мозга.

## SPECT радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- Помоћу SPECT-а се испитује:
  - проток крви,
  - волумен крви,
  - функција неурорецептора.
- За SPECT испитивања протока крви у мозгу користе се липосолубилна једињења обележена  $^{99m}\text{Tc}$ , као што су хекса-метил-пропилен-амин-оксим (HMPAO) и етил-цистеинат димер (ECD).
- Истраживањем перфузије мозга помоћу  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO могуће је одредити величину акутне исхемијске лезије код пацова.
- Ови радиофармацеутици пролазе крвно-моздану баријеру и распоређују се у мозгу пропорционално протоку крви, задржавајући исту расподелу током времена потребног за снимање гама камером.

## SPECT радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- До данас је највећи број испитивања перфузије у мозгу изведен помоћу  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO.
- Међутим, примена  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD има предности:
  - већу радиохемијску стабилност после обележавања,
  - већу сензитивност у погледу контраста између лезије и мозга,
  - може се користити после обележавања дуже од 6 сати, за разлику од  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO који се мора употребити после 30 минута.

## SPECT радиофармацеутици у неуролошким истраживањима

- За SPECT испитивање перфузије мозга користе се и амини обележени  $^{123}\text{I}$ :
  - $^{123}\text{I}$ -IMP (N-изопропил-*p*- $^{123}\text{I}$  јодоамфетамин хидрохлорид),
  - $^{123}\text{I}$ -HIPDM (N-N-N'-триметил-N-(2-хидрокси-3-метил-5-јодо-бензил-1,3-пропан диамин).
- Расподела ових радиофармацеутика у мозгу одговара протоку крви. Пролазак кроз крвно-моздану баријеру омогућен је због високе липофилности ових једињења у крви. Задржавање ових радиофармацеутика у мозгу је највероватније последица промене степена липофилности у интрацелуларном простору мозга, где је рН вредност нижа него у крви.

## Радиофармацеутици у истраживањима глутаматних NMDA рецептора

- PET и SPECT радиофармацеутици се користе за:
  - испитивање основних биолошких процеса,
  - откривање улоге неуротрансмитера у бројним неуропсихијатријским поремећајима,
  - ауторадиографска испитивања допаминских, серотонинских и опиоидних рецептора у мозгу.

## Радиофармацеутици у истраживањима глутаматних NMDA рецептора

- Глутамат (главни ексцитаторни неуротрансмитер) и његови N-метил-D-аспартатни (NMDA) рецептори имају улогу у патофизиологији:
  - Алцхајмерове болести,
  - Паркинсонове болести,
  - исхемијског možданог удара,
  - епилепсије,
  - неуропсихијатријских поремећаја попут:
    - шизофреније,
    - депресије,
    - злоупотребе/зависности од психоактивних супстанци.



## Радиофармацеутици у истраживањима глутаматних NMDA рецептора

- Дериват фенциклидина  $^3\text{H}$ -ТСР ( $^3\text{H}$ -N-(1-[тиенил]циклохексил)3,4-пиперидин) је радиофармацеутик за ауторадиографска испитивања NMDA рецептора.
- Након примене код пацова, највише се накупља у хипокампусу, а мање у неокортексу и стријатуму.
- На овај начин се омогућава локализација NMDA рецептора у мозгу

## Радиофармацеутици у истраживањима глутаматних NMDA рецептора

- Такође, у истраживањима на мишевима испитује се радиоактивно обележен мемантин ( $^{18}\text{F}$ -мемантин).
- Након примене овај радиофармацеутик се везује за NMDA рецепторе.
- У истраживањима која су спроведена и на здравим добровољцима примећено је да се  $^{18}\text{F}$ -мемантин више везује за NMDA рецепторе у сивој, него у белој маси мозга.

## Радиофармацеутици у истраживањима неуродегенеративних болести

- С обзиром на то да су неуродегенеративне болести (Паркинсонова, Алцхајмерова и Хантингтонова болест) недовољно истражене, примена радиофармацеутика на анималним моделима ових обољења је од великог значаја.

## Радиофармацеутици у истраживању Паркинсонове болести

- Паркинсонова болест је неуродегенеративно обољење које се карактерише губитком допаминергичких неурона, а последично се јавља и губитак транспортера за допамин (DAT) у мозгу.
- Претклиничка истраживања SPECT методом су првобитно била усмерена на детекцију везивања DAT у стријатуму.

## Радиофармацеутици у истраживању Паркинсонове болести

- Радиофармацеутик  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (N-(3-флуоропропил-2 $\beta$ -карбометокси-3 $\beta$ -(4-јодофенил)нортропан) се примењује у SPECT истраживањима на анималним моделима Паркинсонове болести за детекцију губитка везивања DAT у стријатуму.
- Након интравенске примене  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT код пацова, овај радиофармацеутик се накопља у стријатуму.
- У SPECT истраживањима на мајмунима примећено је да се  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT појачано накопља у стријатуму, а мање у средњем и малом мозгу.

## Радиофармацеутици у истраживању Алцхајмерове болести

- Алцхајмерова болест је облик деменције који се карактерише таложењем плакова  $\beta$ -амилоида.
- PET и SPECT радиофармацеутици се користе за визуелизацију и процену таложења амилоида у анималним моделима Алцхајмерове болести.
- $^{123}\text{I}$ -IMPY (6-јодо-2-(4'-диметиламино)-фенил-имидазол[1,2-а]пиридин) показује висок афинитет за амилоид *in vitro* и амилоидне плакове у *postmortem* можданом ткиву пацијената са Алцхајмеровом болешћу, као и у анималним моделима ове болести.
- Међутим, због ниског односа специфичног и неспецифичног везивања  $^{123}\text{I}$ -IMPY се ретко примењује у истраживањима на анималним моделима Алцхајмерове болести.

## Радиофармацеутици у истраживању Хантингтонове болести

- Хантингтонова болест је неуродегенеративно обољење које се карактерише губитком допаминских  $D_2$  рецептора у стријатуму.
- $^{123}\text{I}$ -IBF ((S)-5-јодо-7-N-[(1-етил-2-пиролидинил)метил] карбоксамидо-2,3-дихидробензофуран) је SPECT радиофармацеутик који се користи ради процене везивања за допаминске  $D_2/D_3$  рецепторе у мозгу мишева *in vivo*.
- За исто истраживање код пацова, користи се  $^{123}\text{I}$ -IBZM ( $^{123}\text{I}$ -јодобензамид).
- Оба радиофармацеутика омогућавају мапирање допаминских рецептора и процену везивања радиофармацеутика за рецепторе у Хантингтоновој болести.