



# Birden Fazla Görüntüleme Sisteminde Kullanılabilen Görüntüleme Probları (Dual Modalite Problar)

## Imaging Probes Used in Multiple Imaging System (Dual Modality Probes)

Perihan Ünak

Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, İzmir, Türkiye

### Öz

Günümüzde, kişiselleştirilmiş tıbbın ve translasyonel araştırmaya olan ilginin de artmasıyla birlikte hastalığa özgü nanoprobaların geliştirilmesi ihtiyacı doğdu ve bunun sonucu olarak da biyomedikal alanda pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)/BT veya SPECT/manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET/MRG gibi birden fazla görüntülemeyi aynı anda yapan sistemlerin geliştirilmesine yol açtı. Bu sistemler aynı görüntüyü verebilecek birden fazla fonksiyonu yapabilen yeni moleküler sistemlerin veya nanoteknolojik ilaçların geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkardı. Böylece farklı özelliklerin aynı sistemde birleşmesi ile hastalık ile ilgili daha iyi görüntü ve daha fazla bilgi sağlayan çok modüllü (hibrid teknolojiye MRG'yi SPECT veya PET ile birleştiren hibrid kameraların ortaya çıkışı), multimodalite görüntüleme problemlerinin geliştirilmesine olan ilgiyi arttırdı. Bunun sonucu olarak dual görüntüleme amaçlı PET/SPECT radyonüklidleri ile işaretli nanopartiküllere ilgi artmıştır. Bu konudaki en büyük zorluklar; kolay uygulanabilir, yüksek verimli radyoşaretleme stratejileri geliştirilmesi, görüntüleme stabilitesi, hastalık için erken evre hassasiyeti için artırılmış duyarlılık ve *in vivo* farmakokinetiğin optimize edilmesidir. Bu makalenin amacı birden fazla görüntüleme (dual mod) sisteminde kullanılabilen görüntüleme problemlerinin kardiyovasküler görüntüleme, akciğer teşhisi ve tümör terapisi gibi farklı sistemler için ana uygulamalarını kısaca özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dual modalite problemler, teranostik, nanotıp

### Abstract

Nowadays, with the increasing interest in personalized medicine and translational research, the need to develop disease-specific nanoprobables has arisen, leading to the development of systems that simultaneously perform multiple imaging such as positron emission tomography (PET)/computerized tomography (CT), single photon emission computerized tomography (SPECT)/CT or SPECT/magnetic resonance imaging (MRI), and PET/MRI in the biomedical field. These systems revealed the need to develop new molecular systems or nanotechnological drugs capable of performing multiple functions that could give the same image. Thus, the emergence of hybrid cameras combining the MRI with SPECT or PET in the multi-module hybrid technology has aroused increased attention to the development of multimodality imaging probes. As a result, the need to develop disease-specific nanoprobables has arisen with the increasing interest in personalized medicine and translational research, and focus to radionuclides labeled nanoparticles of PET/SPECT has increased in the biomedical field. The biggest challenges are: the development of easy-to-use, high-throughput radiolabeling strategies to improve the imaging stability, increased sensitivity for early stage sensitivity for the disease, and the optimization of *in vivo* pharmacokinetics. The aim of this article is to briefly summarize the main applications of imaging probes that can be used in the multiple mode (dual-mode) system for different systems such as cardiovascular imaging, lung diagnosis, and tumor therapy.

**Keywords:** Dual modality probes, theranostic, nanomedicine

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Perihan Ünak, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, İzmir, Türkiye

E-posta: Perihan.unak@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0172-257X

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

Görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)/BT veya SPECT/manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET/MRG gibi birden fazla görüntülemeyi aynı anda yapan sistemlerin geliştirilmesine yol açtı. Bu sistemler aynı görüntüyü verebilecek birden fazla fonksiyonu yapabilen yeni moleküler sistemlerin veya nanoteknolojik ilaçların geliştirilmesi ihtiyacını ortaya çıkardı. Böylece farklı özelliklerin aynı sistemde birleşmesi ile hastalık ile ilgili daha iyi görüntü ve daha fazla bilgi sağlayan çok modüllü (hibrid teknolojide MRG'yi SPECT veya PET ile birleştiren hibrid kameraların ortaya çıkışı), multimodalite görüntüleme problemlerinin geliştirilmesine artan ilgiyi uyandırdı.

Başlangıçtaki sorulardan biri şudur: Hibrid görüntüleme ajanları geliştirmek için hangi kimyasal sistemler uygun bir temeldir? Bu soruyu cevaplamaya yönelik herhangi bir girişimde, birleşik bir görüntüleme aracının fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin, her iki görüntüleme modalitesi için eş zamanlı olarak optimum özgülük ve kontrast elde edilmesini sağlayacak şekilde nasıl uyarlayabileceğinin ele alınması gerekmektedir. Nanoparçacıklar (NP) SPECT/MRG ve PET/MRG için çok modüllü problemler oluşturmak için çekici platformlar olarak ortaya çıkmıştır. Çok çeşitli NP yapıları farklı radyonüklidlerle işaretlenerek kullanılmıştır. Ancak radyoışaretleme yapılırken parçacık yüzeyi veya NP yapısının değişmesi ve NP'lerinin işlevselliğini yitirip yitirmediğinin kontrolü gerekir. Genellikle radyonüklid işaretlemede radyonüklidin kimyasına bağlı olarak şelatlayıcılar veya prostetik gruplar kullanılır. Radyoışaretlemede kullanılan bağlayıcı grupların görünüşte zararsız olsa da, yapıya eklenmesi ile nanopartiküller parçacık boyutu, şarj ve çözünürlük gibi önemli özellikler üzerinde dramatik etkileri olabilir. Buna karşılık, nanopartikülün kimyasal ve fiziksel özelliklerinde yapılan değişiklikler genellikle farmakolojik profili üzerinde de olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Radyoaktif işaretli nanopartiküllerde esas olan, bir radyonüklidi nanopartikülün yapısını bozmadan yapıya sokulmasını kolaylaştıran alternatif kimyasal yöntemleri kullanmaktır.

Moleküler görüntüleme alanındaki ilerlemeler modifiye veya tasarlanmış moleküller kullanılarak ve uygun bir görüntüleme yaklaşımı ile birleştirilerek kişiselleştirilmiş tıbbın gelişmesi ile sonuçlanmıştır. Moleküler görüntüleme yaklaşımları, PET, SPECT, MRG, BT, ultrason (US), biyoluminesans ve floresan

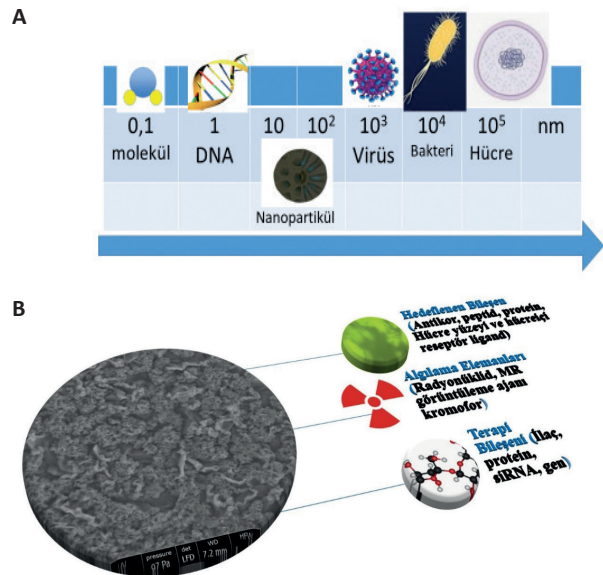
görüntüleme gibi modaliteler ve ayrıca PET/BT, SPECT/BT ve PET/MRG gibi multimodalitelerdir. Bu yaklaşımlar arasında, radyonüklid esaslı görüntüleme yöntemleri, özellikle PET, yüksek duyarlılık (pikomolar seviye) ve sınırsız doku penetrasyonu içeren avantajlar nedeniyle biyomedikal araştırmalarda özel bir odak noktası olmuştur (1,2). Moleküler görüntülemede birçok farklı molekül türü kullanılmasına rağmen, başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların erken teşhisi, doğru teşhisi ve kişisel terapisi için büyük potansiyele sahip olan nanopartiküllerin kullanımı da ilgi çeken bir konudur (3). NP'ler 1 ila 100 nm arasında değişen yapılardır (Şekil 1A). NP'ler, optik, manyetik, katalitik, termodinamik ve elektrokimyasal olabilen benzersiz büyüklüklere bağlı fiziksel ve kimyasal özellikler gösterirler (4,5,6,7).

Genel olarak, biyomedikal araştırmalar için kullanılan nanopartiküller üç gruba ayrılabilir:

Kuantum noktaları, demir dahil olmak üzere inorganik nanopartiküller oksit nanopartiküller, altın nanopartiküller ve dönüştürme nanofosforları (5,6,7,8,9,10,11),

Çekirdek-kabuk dendrimerler ve hem polar hem apolar gruplar ihtiva eden amfifilik nanopartiküller gibi polimer NP'ler (12,13),

Lipozomlar ve katı lipit nanopartikülleri içeren lipit nanopartikülleri (14,15).



**Şekil 1.** A) Nanoparçacıkların boyutları, B) Hibrid görüntüleme sistemleri için oluşturulabilecek çok fonksiyonlu nanosistemlerin sematik gösterimi

Ek olarak, radyonüklid işaretli karbon nanotüpler ve nanoelmaslar (1  $\mu\text{m}$ 'den küçük boyutta elmas parçacıkları) da onkolojik uygulamalar için yaygın olarak araştırılmıştır (6,16). NP farmakokinetiği ve biyodağılımı farklı gruplarca incelenmiştir (17,18). NP tasarım esnekliği, iletim etkinliğini iyileştirmek ve boyut, yük ve yüzey modifikasyonunu değiştirerek spesifik olmayan organ alımını azaltmak için ayarlanabilir *in vivo* farmakokinetiği sağlar. Yaklaşık 100 nm'lik bir çapa sahip olan nanopartiküller, uzun süreli kan dolaşımını ve nispeten düşük bir mononükleer fagosit sistemi (MPS) alımını gösterirler (18). Makroskopik ve moleküler düzey arasında olan bu boyut ayrıca hücresel düzeyde kritik bir pozisyonu doldurur (Şekil 1A). Bu nedenle nanosistemler bazı üstün özellikler taşıyacak şekilde tasarlanabilirler. Büyüklükleri, büyük biyolojik moleküller (antikorlar, DNA) ile karşılaştırılabilir olduğundan, nanopartiküller, hem yüzeydeki hem de iç hücrelerdeki çeşitli biyomoleküller ile etkileşime girecek şekilde programlanabilirler. NP'lerin diğer önemli fizikokimyasal özellikleri zengin yüzey kimyasının çeşitli hedefleme bileşenlerine imkân vermeleri, aynı zamanda algılama elemanları ve terapötik yük için yüksek yüklenme kapasiteleri oluşturularak teranostik uygulamalar için sinerjetik etki oluşturmalarıdır (19). Şekil 1B hibride görüntüleme sistemleri için oluşturulabilecek çok fonksiyonlu nanosistemlerin farklı multimodal oluşumlarının şematik gösterimini göstermektedir.

Teranostik kelime olarak diagnostik ve terapötik kelimelerinden türetilmiş olup teşhis ve terapiyi birlikte içeren anlamındadır (20). Teranostikler kişiye özel tedavi amaçlı hasta yararına birden fazla bileşeni içerirler. Teranostiklerde teşhis ve terapiyi içeren bileşenler NP olabilir. Şimdiki sistemlerde teranostikler kuantum nokta, manyetik NP, karbon nanotüp, altın NP'ler, polimerik NP, ve silika NP esaslı olabilirler (21). Bu NP'lerden pek azı Food and Drug Administration (FDA) onayı almış ve insanda kullanılmışlardır. Indocyanine green (ICG) yakın infrared (IR) bölgesinde ışımaya veren bir floresans boyadır ve insanda indiktor kullanım için FDA onaylıdır. ICG NP'ler kanser teranostiğinde potansiyel olarak dikkat çekicidir (22). ICG, moleküler ağırlık: 774,96 g/mol bir amfifilik trikarbosiyanine boyasıdır (22).

Yükle ilgili olarak ise nötr NP'ler yavaş atılım hızına sahipken, karaciğer ve dalakta tutulum da yüklü NP'lere göre düşük olduğu rapor edilmiştir, çünkü intravenöz olarak uygulanan pozitif yüklü nanopartiküller, negatif yüklü serum proteinlerinin mevcudiyetine bağlı olarak genellikle agregatları oluştururlar (23).

Geçtiğimiz yıllarda SPECT ve PET radyonüklidleri işaretli (24,25,26,27,28,29) nanopartiküllerin moleküler görüntüleme ve ilaç uygulamalarındaki artış, yeni ilaçların keşfine ve çok sayıda klinik çalışmaya yol açmıştır (30,31,32,33). PET'in fizyolojik görüntüleme ve çözünürlükteki üstün özellikleri sebebiyle translasyonel araştırmalarda PET radyonüklidleri ile radyoışaretli nanopartiküllerin majör biyomedikal uygulamalarına odaklanıldı (34,35,36,37,38).

### PET ve SPECT Radyonüklidleri ile İşaretli Nanoparçacıkların Uygulamaları

PET ve SPECT radyonüklidleri ile işaretli nanopartiküller, nanopartiküllerin *in vivo* farmakokinetiklerini, görüntüleme kabiliyetini ve terapötik potansiyeli keşfetmeye yönelik bir araç olarak klinik öncesi hem de klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (27,30,39,40). Farklı fizikokimyasal özellikleri ve fonksiyonel grupları olan nanopartiküller için, belirli bir radyonüklid ile radyoışaretleme stratejisinin, optimal bir görüntüleme sonucu elde etmek için dikkatle düşünülmesi gerekmektedir. Nanopartiküller için yaygın olarak kullanılan PET ve SPECT radyonüklidlerinin özellikleri Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir.

Nanopartiküller için iki ana radyoışaretleme stratejisi bulunmaktadır. Birincisi NP yapının kendisini ya yüzeyde ya da çekirdekte radyoaktif hale getirmektir. Diğer yaklaşım ise NP içinde kapsüllenmiş olan yükün radyoaktif hale getirilmesidir. Her iki yaklaşım da NP'lerin radyoaktif işaretleme için yaygın olarak kullanılır (Tablo 3) (41).

Bununla beraber biyomedikal uygulamalar için radyo işaretli bir nanopartikül tasarlanırken, bazı temel faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Bunlardan ilki radyoışaretlemenin bütünlüğüdür. Radyoışaretli nanopartiküllerin *in vitro* veya *in vivo* uygulamaları için, radyonüklidin kendisi NP veya yükten ziyade gözlemlenir veya tespit edilir. Böylece, NP yapısı ve radyoışaretleme stratejisi, sağlam, stabil radyo işaretleme yapmak için tasarlanabilir.

Göz önünde bulundurulması gereken ikinci faktör, uygulama uyumluluğudur. Burada radyonüklidin yarı ömrünün, probun ve hedefin bağlanma kinetiği ile aynı zamanda probun *in vivo* farmakokinetiği ile uyumlu olması gerekir. Üçüncü bir faktör işaretleme verimi ve radyoaktif işaretlemenin spesifik aktivitesidir, çünkü daha fazla radyonüklid yüklenmesine izin veren iyi tasarlanmış bir nanopartikül, yüksek bağlanma verimliliği ve daha az nanoparçacık miktarı ile daha iyi görüntü

sağlamanın yanı sıra, sadece miktarları izlemek için gerekli NP yönetimini azaltabilir. Dördüncü faktör, insan uygulamaları için Amerikan FDA onayı nanopartiküllerin klinik potansiyelini araştırmak için gerekli olacaktır. Örneğin; PET görüntüleme için daha iyi Cu-64 radyoışaretleme stabilitesi gösteren şelatörler olmasına rağmen, (42) DOTA (1,4,7,10-tetraazasikododekan-1, 4,7,10-tetraasetik asit), hala en çok kullanılan şelatlayıcıdır. Mevcut görüntüleme yöntemlerinden PET, yüksek hassasiyet ve kantitatif saptama nedeniyle altın

nanopartiküllerin biyodağılımını izlemek için en çok kullanılan tekniktir. Cu-64-radyoışaretleli bir altın nanopartiküllerinin yakın tarihli bir çalışması, sadece PET görüntüleme için değil, aynı zamanda bir terapötik ajan olarak da potansiyel olduğunu gösteren, net tümör alımı gösterdi (42).

Polimer nanopartiküller de sentetik kimyanın çok yönlülüğüne bağlı olarak çeşitli radyoışaretleme stratejileri kullanılarak biyomedikal görüntüleme uygulamaları için yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 1. Dual modalite görüntülemede kullanılan PET radyonüklidlerinin bozunma ve hazırlanma özellikleri**

Radyonüklid	Yarı ömür	Pozitron bozunma oranı	Ortalama pozitron enerjisi (keV)	Salınan foton enerjileri	Üretim şekli
Ga-68	67,7 dk	$\beta$ (%89) EC (11)	829	511 (178,3)	Ge-68/Ga-68 jeneratör
F-18	109,7 dk	$\beta$ (96,7) EC (0,1)	245	511 (193,5)	O-18 (p, n) F-18
Cu-64	12,7 sa	$\beta$ (17) EC (44)	278	511 (45,8)	Ni-64 (p, n) Cu-64
Br-76	16,2 sa	$\beta$ (55) EC (45)	1180	511 (109); 559 (74) 657 (15,9);	Se-76 (d, 2n) Br-76
Y-86	14,7 sa	$\beta$ (33) EC (66)	664	511 (63,9); 1077 (82,5)	Sr-86 (p, n) Y-86
Zr-89	3,3 g	$\beta$ (23) EC (77)	897	909 (100)	Y-89 (p, n) Zr-89
I-124	4,18 g	$\beta$ (23) EC (77)	820	511 (46);603 (62,9) 723 (10,3)	Te-124 (p, n) I-124 Te-124 (d, 2n) I-124
Sc-44	3,97 sa	$\beta$ (95) EC (5)	632 keV	1157 1499	Ti-44/Sc-44 jeneratör Ca-44 (p, n) Sc-44
Ti-45	3,09 h	$\beta$ +(86), EC(14)	439 keV	720	Sc-45 (p, n) Ti-45

PET: Pozitron emisyon tomografi, EC: Elektron yakalanması, dk: Dakika, sa: Saat, g: Gün, h: Hafta

**Tablo 2. Dual modalite görüntülemede kullanılan SPECT radyonüklidlerinin bozunma ve hazırlanma özellikleri**

Radyonüklid	Emisyon türü	Yarı ömür	Emak (keV)	Üretim türü
Tc-99m	$\gamma$	6,0 sa	140	Mo-99/Yc-99m jeneratör
Tl-201	$\gamma$	73 sa	70-80;135;167	Siklotron
Ga-67	$\gamma$	78 sa	93,5;184,5;296;388	Siklotron
In-111	$\gamma$	67,2 sa	171,245	Siklotron
I-123	$\gamma$	13,2 sa	159	Siklotron
I-131	$\gamma$ (%81,2), $\beta$	8,0 g	284,364, 637	Siklotron reaktör

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, sa: Saat, g: Gün

Polimer nanopartiküllerin yapısal tasarımı ve *in vivo* PET görüntülemesi, çeşitli araştırmacılar tarafından ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir (25). Lipozom nanopartikülleri 40 yıl önce ilk keşiflerinden bu yana çeşitli muhtemel bileşimler ve modifikasyonlarla ilaç uygulamalarında taşıyıcı olarak kullanılmıştır (14,43). Lipozomların hem tanı hem de tedavi için nanotaşıyıcılar olarak kullanımında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Radyoaktif lipozomların üretilmesi için çok çeşitli radyonüklitler ve işaretleme stratejileri üzerinde çalışılmış ve bunlar çeşitli raporlarda tartışılmıştır. Silika NP'leri de iyi bilinen biyoyumlulukları nedeniyle çeşitli biyomedikal uygulamalar için araştırılmıştır (44,45). F-18 işaretli poröz silika NP'lerin oral yoldan verildikten sonra, mide barsak yolu boyunca bozulmadan ve deri altı birikimi olmadan gastrointestinal sistemi geçtiği gösterilmiştir. İntravenöz enjeksiyon ile hızlı bir mononükleer fagosit sistemi atılımı profili doğrulandı. Sonuçlar silika nanopartiküllerin, *in vivo* stabilite, düşük sitotoksikite ve immünojenik olmayan profillerin oral ilaç verme potansiyelini gösteren

mükemmel nanosistemler olduğunu göstermiştir (44). Başka bir çalışmada, I-124 ve yakın kızıl ötesi boya DY776 ile işaretlenerek organik olarak modifiye edilmiş bir silika NP, hepatobiliyer atılım yoluyla *in vivo* olarak hiçbir toksisite göstermemiştir (45). Son zamanlarda, nanoelmas yapılar da ilaç moleküllerine biyoyumlu taşıyıcılar olarak umut verici biyomateryaller olarak önerilmiştir (46). F-18 radyoaktif nanoelmas yapılar yüksek akciğer, karaciğer ve dalak tutulumu ve üriner sistem atımı gösterdi (47). Nanoteknoloji araştırma ve geliştirmelere Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün artan desteği ile nanotıp araştırmalarında ilerlemeler beklenmektedir (48).

Ek olarak, poli (laktid-ko-glikolid) bazlı biyobozunur nanopartiküllerin potansiyeli, FDA'nın insan kullanımı için onaylanmasından dolayı PET görüntüleme için de değerlendirilmiştir (60). Demir oksit NP'leri PET/MRG kontrastajani olarak çeşitli radyonüklitlerle işaretlenerek kardiyovasküler görüntüleme için önerilmiştir. Dekstran kaplama ve dietilentriaminpentaasetik asit konjugasyonu

**Tablo 3. Nanoparçacıkların PET ve SPECT radyonüklitleri ile radyoaktiflenme yöntemleri**

Nanoparçacık	Radyonüklid	İşaretlenme şekli	Kaynaklar
Kuantum nokta	F-18 Cu-64 Tc-99m I-125/131	Nükleofilik sübtitüsyon DOTA Direkt işaretleme Iodogen	(49) (50) (4) (5)
Demiroksit nanoparçacık	F-18 Tc-99m I-131 I-124 Cu-64 Ga-68	Nükleofilik sübtitüsyon Direkt Iodogen Tirozin NOTA Direkt işaretleme	(49) (50) (51) (52) (45) (53)
Altın nanoparçacık	F-18 Cu-64	Nükleofilik sübtitüsyon DOTA	(8) (54)
Nanotüp	I-125/131 Cu-64 Zr-89 Y-86	Iodogen DOTA Desferrioxamine B DOTA	(16) (55) (55) (56)
Solid lipid nanoparçacık	F-18 Tc-99m	Enkapsülasyon CO kor	(56) (14)
Lipozom	F-18 Ga-68 Cu-64	Enkapsülasyon DTPA BAT	(57) (56) (58)
Polimer bazlı nanoparçacıklar	Cu I-125	DOTA Iodogen	(59) (15)

PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

gibi karbonhidratlar ile, Cu-64 radyoışaretli demir oksit NP (Cu-64-TNP), bir apolipoprotein E eksikliği (apoE -/-) anevrizma fare modelinde hedefe yönelik olarak kullanılmıştır (60).

Yüksek spesifik aktiviteli radyonüklid işaretli demiroksit NP'leri ( $3,7 \times 10^8$  Bq/mg Fe nanopartikül), klinik onkoloji çalışmalarında (2,6 mg Fe/kg vücut ağırlığı) çeşitli organlarda NP birikimini diğer yöntemlerde (1,5 mg Fe/kg vücut ağırlığı) kullanılanlardan daha düşük doz uygulamasına olanak sağlamıştır. Cu-64-TNP'nin *in vivo* biyolojik dağılımı yeterli kan dolaşımını ( $t_{1/2} \geq 4$  saat) ve karaciğer ve barsakta majör birikimi gösterdi. PET/BT görüntüleme, torakal aortta Cu-64-TNP'nin lokalizasyonunu, radyoaktif işaretli nanopartikülün klinik translatabilitesine işaret eden,  $5,1 \pm 0,9$ 'luk bir hedef-arka plan oranına sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca, geniş kullanılabilirliği, duyarlılığı ve kovalent radyoaktif işaretlemede yaygınlığı nedeniyle F-18 ile de işaretli demir oksit NP'ler [(F-18- cross linked iron oxide (CLIO))] geliştirilmiştir (53,56). Hızlı [F-18] tıklama (click) florlanması ile yüksek radyoışaretleme verimliliği ve spesifik aktiviteye ulaşıldı ( $6,8 \pm 0,8$ )  $\times 10^8$  Bq/mg Fe NP). *In vivo* farmakokinetik çalışmalar, Cu-64-TNP'ye benzer kan tutulumu gösterdi. ApoE-/- anevrizmalar fare modelinde, PET görüntüleme fagositik hücreler tarafından tutulum kolaylığının, anevrizmalarda doğal tip aorta göre önemli ölçüde daha yüksek izleyici birikimi sağladığını göstermiştir.

## Sonuç

Farklı görüntüleme modaliteleri olan çok modüllü nanopartiküller çeşitli hastalıklarda tanı ve tedavi potansiyeli için tasarlanmış ve araştırılmıştır. Bu derlemede sunulan örnekler, kardiyovasküler, pulmoner ve tümör görüntüleme için PET izotoplarının yanı sıra farmakokinetik değerlendirme için işaretlenmiş nanopartiküllere odaklanmaktadır. Şimdiye kadar, nanoparçacık yapılar kullanılarak *in vitro* izleme ve *in vivo* görüntüleme ile bilgi sağlamada önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

Bununla birlikte PET görüntüleme kullanarak hastalıkların daha erken dönemde tespiti ve böylece daha etkin tedavi sağlanabilmesi ve kişiselleştirilmiş tıp için onaylanmış biyo-uyumlu ve biyo-bozunabilir nanoparçacıkların geliştirilmesini sağlamak için daha fazla çaba harcanması gerekecektir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Liu Y, Welch MJ. Nanoparticles labeled with positron emitting nuclides: advantages, methods, and applications. *Bioconjug Chem* 2012;23:671-682.
2. Hagooley A, Rossin R, Welch MJ. Small molecule receptors as imaging targets. *Handb Exp Pharmacol* 2008;93-129.
3. Gunasekera UA, Pankhurst QA, Douek M. Imaging applications of nanotechnology in cancer. *Target Oncol* 2009;4:169-181.
4. Moharrami P, Unak P, Guldu OK, et al. Multifunctional molecular imaging probes for estrogen receptors:  $^{99m}\text{Tc}$  labeled diethylstilbestrol (DES) conjugated, cuinp quantum dot nanoparticles (DESCIP). *J Radioanal Nucl Chem* 2017;314:2609-2620.
5. Akça Ö, Ünak P, Medine Eİ, et al. Radioiodine Labelled CdSe/CdS Quantum Dots: Lectin targeted dual probes. *Radiochim Acta* 2014;102:849-859.
6. Yüksel M, Çolak D, Akın M, et al. Nonionic, water self-dispersible "hairy-rod" poly(p-phenylene)-g-poly(ethylene glycol) copolymer/carbon nanotube conjugates for targeted cell imaging. *Biomacromolecules* 2012;13:2680-2691.
7. Sanvicens N, Marco MP. Multifunctional nanoparticles--properties and prospects for their use in human medicine. *Trends Biotechnol* 2008;26:425-433.
8. Unak G, Timur S, Toksoz F, Medine EI, et al. Gold nanoparticle probes: Design and in vitro applications in cancer cell culture. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2012;90:217-226.
9. Subramanian M, Pearce G, Guldu O K, et al. A pilot study into the use of FDG-mNP as an alternative approach in neuroblastoma cell hyperthermia. *IEEE Trans Nanobioscience* 2016;15:517-525.
10. Aras O, Pearce G, Watkins AJ, et al. An in-vivo pilot study into the effects of FDG-mNP in cancer in mice. *Plos One* 2018;13:0202482.
11. Watkins AJ, Pearce G, Unak P, et al. Tissue morphology and gene expression characterisation of transplantable adenocarcinoma bearing mice exposed to fluorodeoxyglucose-conjugated magnetic nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol* 2018;14:1979-1991.
12. Barlas BF, Demir B, Guler E, et al. Multimodal theranostic assemblies: double encapsulation of protoporphyrine-IX/Gd $^{3+}$  in niosomes. *RSC Advances* 2016;6:30217-30225.
13. Ozada C, Tekin V, Barlas FB, Timur S, Unak P. Encapsulation Of Protoporphyrin-IX/Manganese Oxide In Niosomes As Theranostic, 4th Edition. *International Symposium on Composite Materials*. İzmir: KOMPEGE;2018. p. 360-368.
14. Ucar E, Teksoz S, Ichedef C, et al. Synthesis, characterization and radiolabeling of folic acid modified nanostructured lipid carriers as a contrast agent and drug delivery system. *Appl Radiat Isotop* 2017;9:72-79.
15. Colak DG, Cianga I, Odaci Demirkol D, et al. The synthesis and targeting of PPP-type copolymers to breast cancer cells: multifunctional platforms for imaging and diagnosis. *J Mater Chem* 2012;22:9293-9300.

16. Guldu OK, Unak P, Timur S. A novel theranostic nanobioconjugate: <sup>125</sup>I/<sup>131</sup>I labeled phenylalanine conjugated boron nitride nanotubes. *J Radioanal Nucl Chem* 2017;311:1751-1762.
17. Khlebtsov N, Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies. *Chem Soc Rev* 2011;40:1647-1671.
18. Li SD, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. *Mol Pharm* 2008;5:496-504.
19. Cormode DP, Skajaa T, Fayad ZA, Mulder WJ. Nanotechnology in medical imaging: probe design and applications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:992-1000.
20. Xie H, Wang ZJ, Bao A, Goins B, Phillips WT. In vivo PET imaging and biodistribution of radiolabeled gold nanoshells in rats with tumor xenografts. *Int J Pharm* 2010;395:324-330.
21. Jokerst JV, Lobovkina T, Zare RN, Gambhir SS. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine (Lond)* 2011;6:715-728.
22. Kuo WS, Chang YT, Cho KC, Chiu KC, Lien CH, Yeh CS, Chen SJ. Gold nanomaterials conjugated with indocyanine green for dual-modality photodynamic and photothermal therapy. *Biomaterials* 2012;33:3270-3278.
23. Zhang JS, Liu F, Huang L. Implications of pharmacokinetic behavior of lipoplex for its inflammatory toxicity. *Adv Drug Delivery Rev* 2005;57:689-698.
24. Jarzyna PA, Gianella A, Skajaa T, et al. Multifunctional imaging nanoprobe. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2010;2:138-150.
25. Welch MJ, Hawker CJ, Wooley KL. The advantages of nanoparticles for PET. *J Nucl Med* 2009;50:1743-1746.
26. Minchin RF, Martin DJ. Nanoparticles for molecular imaging--an overview. *Endocrinology* 2010;151: 474-481.
27. Loudos G, Kagadis GC, Psimadas D. Current status and future perspectives of in vivo small animal imaging using radiolabeled nanoparticles. *Eur J Radiol* 2010;78:287-295.
28. Hong H, Zhang Y, Sun J, Cai W. Molecular imaging and therapy of cancer with radiolabeled nanoparticles. *Nano Today* 2009;4:399-413.
29. Gomes CM, Abrunhosa AJ, Ramos P, Pauwels EK. Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:547-554.
30. Heidel JD, Davis ME. Clinical developments in nanotechnology for cancer therapy. *Pharm Res* 2011;28:187-199.
31. Schluep T, Hwang J, Hildebrandt IJ, et al. Pharmacokinetics and tumor dynamics of the nanoparticle IT-101 from PET imaging and tumor histological measurements. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:11394-11399.
32. Benezra M, Penate-Medina O, Zanzonico PB, et al. Multimodal silica nanoparticles are effective cancer-targeted probes in a model of human melanoma. *J Clin Invest* 2011;121:2768-2780.
33. Ray P. The pivotal role of multimodality reporter sensors in drug discovery: from cell based assays to real time molecular imaging. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:539-546.
34. Glaus C, Rossin R, Welch MJ, Bao G. In vivo evaluation of (<sup>64</sup>Cu)-labeled magnetic nanoparticles as a dual modality PET/MR imaging agent. *Bioconjug Chem* 2010;21:715-722.
35. Almutairi A, Rossin R, Shokeen M, et al. Biodegradable dendritic positron-emitting nanoprobe for the noninvasive imaging of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:685-690.
36. Rossin R, Muro S, Welch MJ, Muzykantov VR, Schuster DP. In vivo imaging of <sup>64</sup>Cu-labeled polymer nanoparticles targeted to the lung endothelium. *J Nucl Med* 2008;49:103-111.
37. Liu Y, Ibricevic A, Cohen JA, et al. Impact of hydrogel nanoparticle size and functionalization on in vivo behavior for lung imaging and therapeutics. *Mol Pharm* 2009;6:1891-1902.
38. Tang L. Radionuclide production and yields at Washington University School of Medicine. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:121-133.
39. Hamoudeh M, Kamleh MA, Diab R, Fessi H. Radionuclides delivery systems for nuclear imaging and radiotherapy of cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1329-1346.
40. Shokeen M, Fetting NM, Rossin R. Synthesis, in vitro and in vivo evaluation of radiolabeled nanoparticles. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:267-277.
41. Kagadis GC, Loudos G, Katsanos K, Langer SG, Nikiforidis GC. In vivo small animal imaging: current status and future prospects. *Med Phys* 2010;37:6421-6442.
42. Anderson CJ, Ferdani R. Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:379-393.
43. Gregoriadis G, Ryman BE. Liposomes as carriers of enzymes or drugs: a new approach to the treatment of storage diseases. *Biochem J* 1971;124:58.
44. Bimbo LM, Sarparanta M, Santos HA, et al. Biocompatibility of thermally hydrocarbonized porous silicon nanoparticles and their biodistribution in rats. *ACS Nano* 2010;4:3023-3032.
45. Kumar R, Roy I, Ohulchanskyy TY, et al. In vivo biodistribution and clearance studies using multimodal organically modified silica nanoparticles. *ACS Nano* 2010;4:699-708.
46. Martin R, Menchon C, Apostolova N, et al. Nano-jewels in biology. Gold and platinum on diamond nanoparticles as antioxidant systems against cellular oxidative stress. *ACS Nano* 2010;4:6957-6965.
47. Rojas S, Gispert JD, Martin R, et al. Biodistribution of amino-functionalized diamond nanoparticles. In vivo studies based on <sup>18</sup>F radionuclide emission. *ACS Nano* 2011;5:5552-5559.
48. Buxton DB. Nanotechnology research support at the national heart, lung, and blood institute. *Circ Res* 2011;109:250-254.

49. Özkaya F, Unak P, Medine EI, Sakarya S, Unak G, Timur S. 18FDG Conjugated Magnetic Nanoparticle Probes: Synthesis and In Vitro Investigation on MCF7 Breast Cancer Cells. *J Radioanal Nucl Chem* 2013;295: 1789-1796.
50. Yılmaz T, Unak P, Muftuler FZB, Medine EI, Ichedef C, Kılcar AY. Magnetic Nanoparticle-Conjugated and Radioiodinated-DESG: In vitro and in vivo efficiency investigation. *J Radioanal Nucl Chem* 2015;303:63-69.
51. Bekis R, Medine I, Dagdeviren K, Ertay T, Unak P. A new agent for sentinel lymph node detection: Preliminary Results. *J Radioanal Nucl Chem* 2011;290:277-282.
52. Choi JS, Park JC, Nah H, et al. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:6259-6262.
53. Stelter L, Pinkernelle JG, Michel R, et al. Modification of aminosilanized superparamagnetic nanoparticles: feasibility of multimodal detection using 3T MRI, small animal PET, and fluorescence imaging. *Mol Imaging Biol* 2010;12:25-34.
54. Chen J, Glaus C, Laforest R, et al. Gold nanocages as photothermal transducers for cancer treatment. *Small* 2010;6:811-817.
55. Ruggiero A, Villa CH, Holland JP, et al. Imaging and treating tumor vasculature with targeted radiolabeled carbon nanotubes. *Int J Nanomedicine* 2010;5:783-802.
56. Marik J, Tartis MS, Zhang H, et al. Long-circulating liposomes radiolabeled with [18F]fluorodipalmitin ([18F]FDP). *Nucl Med Biol* 2007;34:165-171.
57. Oku N, Yamashita M, Katayama Y, et al. PET imaging of brain cancer with positron emitter-labeled liposomes. *Int J Pharm* 2011;403:170-177.
58. Andreozzi E, Seo JW, Ferrara K, Louie A. Novel method to label solid lipid nanoparticles with (64)Cu for positron emission tomography imaging. *Bioconjugate Chem* 2011;22:808-818.
59. Fukukawa K, Rossin R, Hagooly A, et al. Synthesis and characterization of core-shell star copolymers for in vivo PET imaging applications. *Biomacromolecules* 2008;9:1329-1339.
60. Courant T, Roullin VG, Cadiou C, et al. Development and physicochemical characterization of copper complexes-loaded PLGA nanoparticles. *Int J Pharm* 2009;379:226-234.