



Klinik Öncesi ve Klinik Araştırmalarda Nano Boyutlu Radyofarmasötikler

Nanosized Radiopharmaceuticals in Preclinical and Clinical Research

© Serap Teksöz

Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Radyofarmasötikler başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların teşhis ve tedavisinde Nükleer Tıpta başarıyla uygulanmaktadır. Radyofarmasötiklerin nanoteknoloji ile birleştirilmesi sonucunda sağlık hizmetlerinde nano boyutlu terapötik ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı en az yirmi yıldır klinik öncesi ve klinik çalışmalarda tercih edilen bir yaklaşım olmuştur. Nano boyutlu ilaç formülasyonları, kanser teşhisi ve tedavisinde büyük bir rol oynar ve diğer geleneksel kemoterapötik ilaç taşıma sistemlerine göre çeşitli avantajlara sahiptir. Bu derleme, yakın zamanda geliştirilen radyonüklid içeren ilaç taşıma sistemlerinin tasarımı ve bu sistemlerin modifikasyonlarını ve radyoişaretleme yaklaşımlarını kapsayan klinik öncesi ve klinik araştırmalardaki mevcut durumu veya bunların klinik uygulama potansiyellerini içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyoişaretleli nanoparçacıklar, SPECT ve PET görüntüleme nanoparçacıkları, ilaç taşıyıcı sistem

Abstract

Radiopharmaceuticals can be successfully applied in nuclear medicine for the diagnosis and treatment of various diseases, especially cancer. As a result of combining of radiopharmaceuticals with nanotechnology, the design of nanosized therapeutic drug delivery systems in healthcare has been a preferred approach in preclinical and clinical studies for at least twenty years. Nanosized drug formulations play a large role in cancer diagnosis and treatment and have several advantages over other conventional chemotherapeutic drug delivery systems. This review describes the current state or clinical application potential of recently developed radionuclide-containing drug delivery systems in preclinical and clinical research, including the design and modifications of these systems and radiolabeling approaches.

Keywords: Radiolabelled nanoparticles, SPECT and PET imaging nanoparticles, drug delivery system

Giriş

Radyoaktivitenin keşfedilmesinden bu yana, kanser ve diğer hastalıkların teşhisinde ve tedavisinde radyonüklidler Nükleer Tıp alanında etkili bir şekilde kullanılmaktadırlar. Nükleer teknolojilerde devam eden ilerlemeler, Nükleer Tıpta yüksek etkinlik gösteren radyofarmasötikler olarak adlandırılan ilgi çekici ilaçların ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Nükleer Tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin içerdikleri radyonüklidler tarafından üretilen parçacık radyasyonu (α , β , nötronlar, protonlar vb.) ile γ -ışınları gibi elektromanyetik dalgalar ve harici kaynaklardan

(hızlandırıcı, reaktör vb.) üretilen X-ışınlarının organizmadaki dağılımı teşhis ve tedavi amacıyla kullanılmak için tam olarak belirlenmektedir. Teşhis amacıyla organ ve dokuların geniş açılı görüntülenmesinde X-ışınları ve foton yayıcı radyonüklidler; γ ve β^+ (pozitron) emisyonu kullanılır. Tedavi durumunda ise kanser hücresi ölümüne neden olmak için ya harici radyasyon kaynaklarının (örneğin; yüksek enerjili X-ışınları, iyon demeti) doğrudan tümörler üzerine odaklanması ya da dahili parçacık yayıcı terapötik radyonüklidler (örneğin; α , β^- , auger elektron salıcı) kullanılmaktadır. Radyasyona bağlı DNA hasarını başlatmak için doğrudan bir prob veya uygun taşıyıcılar (örneğin; peptitler, antikorlar)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Serap Teksöz, Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 311 34 66 E-posta: steksoz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6780-5159

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yoluyla radyonüklid tümöre iletilmekte ve bu sayede aktif olarak çoğalan kanser hücreleri seçilerek eliminasyonları sağlanmaktadır (1,2). Nükleer Tıpta uygulanan görüntüleme yöntemleri, son yıllarda olağanüstü bir ilerleme kaydederek tümörlerin teşhis ve tedavisi için kilit araçlardan biri haline gelmiştir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) tümörleri ve metastazları teşhis etmek için kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir (2).

Mevcut nükleer görüntüleme yöntemlerinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri klinik uygulamaya uygun bir görüntüleme probunun tasarımıdır. Optimal bir probun geliştirilmesinde ve tasarımında dikkate alınması gereken belirli kriterler vardır. İdeal bir görüntüleme probu biyoyumlu olmalı, vücuttan kolayca atılabilmeli, güçlü görüntüleme sinyali ve hassasiyeti sağlamalı, ilgili bölgeye özel hedeflenebilmeli, radyonüklidle ilişkili olarak da probun fizyokimyasal davranışı düşük toksisiteli ve iyi bir biyolojik dağılım göstermelidir. Bununla birlikte, radyoışaretleme için radyonüklid seçimi de prob tasarımında çok önemli faktörlerden biridir. Probların hazırlanmasında kullanılacak radyonüklidlerin uygun yarı ömre ve optimum enerjiye sahip olması kaliteli görüntüleme elde edilmesi için önemlidir. Örneğin, Ga-68 ve F-18 hızlı dağılım kinetiğine sahip ilaçlarla PET ile görüntüleme amaçlı kullanılan kısa yarı ömürlü radyonüklidlerdir. Öte yandan, Cu-64 gibi daha uzun yarı ömürlü radyonüklidler, belirli bir süre gerektiren bölgeye özgü hedefe ulaşmak için antikörlerle yaygın olarak kullanılır. Florodeoksiglukoz gibi küçük moleküller şu anda PET görüntüleme görüntüleme problemleri olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, küçük moleküller belirli tümörlerde özgül olmayan dağılım ve zayıf tutulum sergileme eğilimindedirler, bu da teşhis sonuçlarından sapmaya yol açabilir. Biyomoleküllerin %98'inden fazlası, nörolojik veya beyin ile ilgili hastalıkları hedeflemede kan-beyin bariyerini aşma yeteneğine sahip değildirler. Nanomalzemeler, avantajlı boyutları ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle potansiyel olarak bu zorlukların üstesinden gelebilir. Nanomalzemeler, problemlerin hastalık bölgelerinde lokalize olmalarına olanak vererek düşük böbrek atılımı ve yavaş karaciğer metabolizesi sayesinde vücutta uzun süreli dolaşımında kalırlar (3).

Son otuz yılda, kanser teşhis ve tedavilerini geliştirmek için yeni nanomalzemelerin ve radyonüklidlerin kullanımında hızlı bir artış olmuştur. Nanoparçacık (NP) ilaç taşıma sistemleri, radyoışaretleme ilaçların tümör bölgesine verilmesini hedefleyerek ve bunların toksik yan etkilerini azaltarak gelişmiş görüntüleme ve terapötik etkinliğe sahiptir. NP'lerin önemli avantajları,

<100 nm boyutlarında hazırlanabilmeleridir. Bu boyut, ilaçların ve radyonüklidlerin lokalizasyonunu, geçirgenliğini ve tutulumunu artırır. Nanomalzemelerin yüzeyi, biyoyumluluğu ve belirli hedeflerin seçimini iyileştirmek için genellikle polimerler veya ligandlarla kaplanır. Molekülleri hedeflerine yönlendirmek için ilaç taşıyıcı olarak polimerik NP'ler, liposom taşıyıcılar, dendrimerler, manyetik demir oksit NP'leri (IONP) karbon nanotüpler ve inorganik metal bazlı gibi çeşitli nanoformülasyonlar kullanılabilir. NP'lerin homojen dağılım gösterebilmeleri için uygun boyut ve şekilde olması ve uygun bir yüzey yüküne sahip olması gerekmektedir (4).

Radyonüklidlerin hedef bölgeye taşınması için NP'lerin kullanılması hastalıkların teşhis ve tedavisinde veya başka bir deyişle teranostikte çok yararlı olabilmektedir (3,4).

Tümör bölgelerine teşhis ve tedavi için NP taşıma sisteminin (i) özgül pasif hedefleme ve (ii) özgül aktif hedefleme olmak üzere iki mekanizması vardır. NP ilaç taşıma sistemleri, polimerlerden (polimerik nanopartiküller, miseller veya dendrimerler), lipitlerden (lipozomlar), virüslerden (viral nanopartiküller), organometalik bileşiklerden (nanotüpler), inorganik NP'lerden (fullerenler, karbon nanotüpler, kuantum noktaları veya manyetik NP'ler) oluşabilir. Nano hedefli radyonüklidler, NP çekirdeği, hedefleyici biyomolekül (belirli bir biyolojik hedefi tanıyabilmesi gerekir) ve radyonüklid olarak bu üç bileşeni içermektedir. NP'lerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, parçacık-hücre etkileşimlerini, hücresel trafik mekanizmalarını, biyodağılımı, farmakokinetikleri ve optik özelliklerini belirlemede kritik bir rol oynar. Her bir NP türünün, belirli bir malzemenin doğal özellikleri olan çözünürlük, termal iletkenlik, kimyasal bileşiklerin biyomolekülleri veya bağlayıcıları bağlama yeteneğinin yanı sıra biyoyumluluk, toksisite, immünojenisite ve kontrollü ilaç salınım hızı, kararlılık ve ilaç salma kapasitesi gibi belirli avantajlar ve dezavantajları bulunmaktadır (2).

NP'lerin radyoışaretleme (i) radyonüklidin NP'lerin yüzeyine bağlanma, (ii) nanotaşıyıcı çekirdekte radyonüklidin kapsüllenmesi ve (iii) iki radyonüklid ile radyoışaretleme şeklinde yapılabilmektedir (4).

Radyonüklidin Nanoparçacıkların Yüzeyine Bağlanması

NP yüzeyine bir radyonüklidin eklenmesi, doğrudan yüzey işaretleme ve dolaylı yüzey işaretleme olmak üzere ikiye ayrılır. Doğrudan işaretleme yönteminde, NP

yüzeyine bir radyonüklidin bağlanması için yüksek veya düşük sıcaklıklara veya kimyasalların eklenmesine ilişkin özel bir işlem gerektirmez.

Diğer yandan, dolaylı yüzey işaretleme yönteminde ise NP'ler ile radyonüklidin işaretlenmesinde 1, 4, 7, 10-tetraazasiklododekan-1, 4, 7, 10-tetraasetik asit (DOTA) veya deferoksamin (DFO) gibi şelatlayıcılar kullanılmaktadır.

Nanotaşıyıcı Çekirdekte Radyonüklidin Kapsüllemesi

NP'lerin yüzey işaretleme yöntemi ile işaretlenmesi kovalent bağların enzimatik bozunması veya metal bağlayıcı proteinler tarafından radyonüklidlerin NP'den ayrılmasına neden olabilmektedir. Bu tür sorunların üstesinden gelmek için, NP'lerin çekirdek kısmının radyoışaretlenmesi etkili bir çözüm olarak tercih edilmektedir.

Kapsülleme, kaplama ve kimyasal doping, NP'nin çekirdek radyoışaretlenmesi için kullanılan en yaygın yöntemlerdir.

İki Radyonüklid ile Radyoışaretleme

Bu radyoışaretleme yönteminde, iki radyonüklid kullanılır ve her ikisi de yüzeye veya biri yüzeyde ve biri çekirdekte veya her ikisi de çekirdekte bağlanır. Bu radyoışaretleme yöntemi kullanılan radyonüklidin türüne bağlı olarak şelatlayıcı grupların eklenmesini içerebilir veya içermeyebilir. İkili radyoışaretleme, iki radyonüklidin tek bir sistemde kullanılması için çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve sonuçlar, bu nanoformülasyonların biyodağılım gibi farmakokinetik parametreleri incelemek için etkili bir taşıyıcı olarak kabul edildiğini göstermiştir (4).

Son yirmi yılda, NP içeren tıbbi ürünleri (nanoilaçlar olarak adlandırılır) klinik kullanıma geçirebilmek için birçok çalışma yapılmıştır ancak halen çok az sayıda klinikte kullanılmak üzere onay alan ürün bulunmaktadır (5,6).

Hastalıkların tedavisinde en önemli dezavantajlardan biri terapötik ajanların, hedef olmayan organ ve dokulara giderek bu dokular üzerinde yan etki göstermeleridir. Bu sebeple özgül ilaç hedefleme sistemlerinde temel amaç hedef olmayan organ ve dokulardaki yan etkilerini önleyecek şekilde ilacın hedef bölgeye taşınmasıdır. Nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler aktif ve pasif hedefleme yapılarak sağlıklı hücreler toksik etkiye maruz kalmayacak şekilde ilacın kanser hücrelerindeki konsantrasyonu artırılabilir. Aktif molekülün hedef

bölgedeki tutulumunu fizikokimyasal özellikleri etkilemektedir. Ayrıca anti-kanser ajanların sudaki düşük çözünürlüğü, hücrelerdeki geçirgenlik ve dışarı sızma gibi problemleri terapötik etkinliklerini düşürmektedir. Bu sebeple ilaç taşıyıcı sistemlerin yüzey modifikasyonunun, hedefleme verimini geliştirebileceği, hedef olmayan bölgedeki zararı azaltabileceği ve ilacın kan dolaşımında kalma süresini arttırabileceği düşünülmektedir (7).

Geliştirilmekte olan birçok pasif ve aktif hedefli NP tedavisi vardır. Çoğu gelişme hala *in vitro* veya hayvan çalışması aşamasındadır. NP'ler kullanılarak çok sayıda radyonüklidin ilaç taşıyıcı sistemlere kullanılması üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemede radyonüklidlerin lipozomlar, silika NP'ler, altın NP'ler (AuNP) Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) NP'ler, IONP'ler, miseller ve dendrimerleri göz önünde bulundurarak NP'lerin Nükleer Tıpta kullanımında en son teknolojinin ne durumda olduğu özetlenmeye çalışılmıştır (6).

Lipozomlar

Lipozomlar, hem hidrofilik ilaçları hem de hidrofobik ilaçları kapsüle edebilen ilaç taşıyıcılarıdır. Farmakokinetik özellikleri, boyutları ve lipit bilayer (iki tabakalı) tabakasının kimyasal bileşimleri, yüzey yükü ve diğer özelliklerin değiştirilerek modifiye edilebilir [örneğin; Polietilenglikol (PEG) veya belirli hücre hedefleme ajanları kullanılarak] olması ilaç taşıyıcı sistemlerde tercih sebebidir. Tüm NP'ler arasında lipozomlar, özellikle anti-kanser ilaç taşıma için klinik ortamlarda en sık kullanılanlardır. 1995 yılında, Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration - FDA), kanser tedavisi için Doxil adı verilen lipozomal bir doksorubisin formülasyonunu onaylamıştır.

Lipozomların biyolojik yarı ömürleri uzun olduğu için radyonüklid seçilirken bu özellikleri dikkate alınarak uzun yarılanma ömrüne sahip radyonüklidler teşhis amacıyla tercih edilmelidirler. Tablo 1'de radyoışaretli lipozomlar için klinik öncesi çalışmalar özetlenmiştir.

Klinik öncesi uygulamalarda olduğu gibi, klinik alanlarda da, lipozomal formülasyonları işaretlemek ve bunların tümör ve normal dokulardaki birikimlerini incelemek için radyoışaretleme kullanılmıştır. Doksorubisin tedavisine iyi yanıt verecek hastaları belirleyebilmek için damarlanma durumunu belirlemek amacıyla radyoışaretli lipozomal dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) kullanılmıştır. Bununla birlikte (Tc-99m) işaretli lipozomal doksorubisin, malign plevral mezotelyoma tedavisi için sisplatin ile kombine edildiğinde

tümörlerde bu lipozomların birikimini ve aktivitelerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda lipozomal doksorubisin ve sisplatin bazlı kemoterapiye hangi hastaların daha iyi yanıt verebileceği belirlenmiştir. Klinik öncesi umut verici çalışmaların ardından, Cu-64 MM-302 nano-lipozomları insanlarda pratik uygulamaları açısından incelenmiştir. Cu-64 MM-302 lipozomlarının birikiminin, NP'lerden çok lezyonun özelliklerine bağlı olduğu görülmüştür. Bu çalışma, tedaviden yarar görme olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek için tedavi öncesi fazda radyoaktif olarak işaretlenmiş lipozomal ilaçların kullanılmasının uygulanabilirliğini doğrulamıştır (6). Radyoşaretli lipozomlar için klinik çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Silika NP'ler

Silika kökenli NP'ler, büyük ölçüde kemiklerde bulunan endojen bir madde olan silikanın iyi biyouyumluluğu sayesinde, ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Silika NP'ler, FDA tarafından "genel olarak güvenli kabul edilmektedir" ve klinikte çalışmalarda da kullanılmıştır.

Boyutlarına, morfolojilerine ve bileşimlerine göre silika NP'ler (SiNP'ler), mezogözenekli (MSN) veya biyolojik olarak bozunabilir mezogözenekli (bMSN) ve içi boş mezogözenekli (HMSN) olarak sınıflandırılabilir. Biyouyumluluklarının yanı sıra, SiNP'lerin yüzeyleri modifikasyonlara uygundur. Radyoşaretli SiNP'ler, moleküler görüntüleme için hedefleyici ligandlarla kolaylıkla konjüge edilebilirler. Klinik öncesi çalışmalara örnekler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1. Radyoşaretli lipozomlar için klinik öncesi çalışmalar (6)

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2003	Tc-99m	Tümörlü fare modeli	Yok	Gama kamera
2012	In-111	Tümörlü fare modeli	Yok	Gama kamera
2015	Cu-64	Yok	Doxil and MM-302 (doksorubisin)	PET/BT
2015	Cu-64 Lu-177	Tümörlü fare modeli	Yok	PET/BT
2018	Cu-64 Mn-52	Tümörlü fare modeli	Yok	PET/BT
2020	Tc-99m	Yok	Yok	Gama kamera

PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

Tablo 2. Radyoşaretli lipozomlar için klinik çalışmalar (6)

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
1979	Tc-99m	Farklı tümör türleri	Yok	Gama kamera
1988	In-111	Farklı tümör türleri	Yok	Gama kamera
1999	Tc-99m	Farklı tümör türleri	Caelyx (doksorubisin)	SPECT/BT
2001	In-111	Farklı tümör türleri	Yok	Gama kamera
2014	Tc-99m	Malign plevral mezotelyoma	Doksorubisin	SPECT/BT
2017	Cu-64	Meme kanseri	MM-302 (doksorubisin)	PET/BT

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

Tablo 3. Radyoşaretli silika NP'ler için klinik öncesi çalışmalar (6)

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2020	I-124 Zr-89	Glioblastoma fare modeli	Yok	PET
2020	Lu-177	Tümörlü fare modeli	Yok	SPECT/BT

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

Bununla birlikte, araştırmacılar tarafından biyolojik olarak uzun yarı ömre sahip olması nedeniyle silika NP'leri farklı radyonüklidlerle işaretlenerek görüntüleme amacıyla kullanıldığı birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalar arasında 2014 yılında metastatik melanom hastalarında I-124 işaretli ultra küçük SiNP'lerin (Cornell noktaları veya C' noktaları olarak bilinir) insanda ilk klinik denemesini bildirmişlerdir. Bu çalışma radyoaktif işaretli SiNP'lerin ve bu alandaki çalışmaların gelişimini hızlandırmıştır. İnsan üzerinde yapılan bu ilk denemeden sonra, daha da etkili hale getirmek için C' noktaları kullanılarak başka birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma yapılmıştır (6,7,8).

Altın NP'ler

AuNP'ler genellikle küreler, çubuklar, yıldızlar ve kümeler gibi farklı şekillere sahip biyoyumlu çok küçük parçacıklardır (<10 nm). Toksik değildirler ve hücrelere kolayca nüfuz edebilirler. Yüzeylerindeki negatif yük sayesinde, biyomoleküller veya ilaçları hedefleyen şelatörler gibi farklı kimyasal moleküller kullanılarak kolayca yüzey modifikasyonu yapılabilir.

Ayrıca AuNP'ler farklı yöntemlerle radyonüklidlerle işaretlenebilirler: (1) şelatlayıcı molekül kullanarak (2) özellikle AuNP'lerin yüzeyindeki amino ve tiyol gruplarından doğrudan radyonüklidi işaretleyerek (3) ligand değişimi yoluyla (4) AuNP'lerin yüzeyinde bulunan molekülleri kimyasal olarak değiştirerek. I-131 ve Cu-64 gibi bazı radyonüklidlerde ise radyonüklid absorpsiyon yoluyla NP'lerin yüzeyine bağlanabilirler. Radyoaktif AuNP'lerin, tümör görüntüleme için klinik öncesi uygulamaları ile ilgili çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir (6).

Frellsen ve ark. (9) Cu-64 radyonüklidini AuNP'lerin içine hapsederek işaretleme gerçekleştirmişlerdir. Böylece AuNP'lerin yüzeyini PEG molekülü ile modifiye ederek radyoaktif NP'lerin biyolojik sistemdeki dolaşım süresini artırmışlardır. Pulagam ve ark. (10) benzer bir düşünce ile bor nötron yakalama tedavisinde bor taşıyıcı olarak kullanmak üzere AuNP'leri sentezlemişlerdir. Bu NP'lerin yüzeyini PEG ile kaplayarak I-124 ile radyoaktifleştirmişler ve *in vivo* fare modelinde PET görüntüsü almışlardır.

Tablo 4. Radyoaktif altın NP'ler için klinik öncesi çalışmalar (6)

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2014	In-111	Glioblastoma modeli	Yok	SPECT/BT
2014	Cu-64	Tümörlü fare modeli	Yok	PET
2015	Au-198 In-111	Yok	Yok	Gama kamera
2016	Cu-64	Tümörlü fare modeli	Yok	PET
2019	I-124	Tümörlü fare modeli	Yok	PET
2020	Au-198	Yok	Yok	Gama kamera

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

Tablo 5. Radyoaktif demir oksit NP'ler için klinik öncesi çalışmalar (6)

Yıl	Radyonüklid	Hastalık	İlaç	Görüntüleme yöntemi
2008	Cu-64	Tümörlü hayvan modeli	Yok	PET/MR
2011	Cu-64	Tümörlü hayvan modeli	Doxorubicin	PET/BT
2012	Tc-99m	Yok	Yok	PET/MR
2015	In-111 Fe-59 C-14	Yok	Yok	Gama kamera
2019	I-125	Tümörlü hayvan modeli	Yok	SPECT/BT ve MR
2019	Fe-59 Cu-64	Yok	Yok	PET
2020	Cu-64	Yok	Yok	Yok

BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, MR: Manyetik rezonans

Demir Oksit NP'ler

IONP'lerin son zamanlarda, hem manyetik rezonans (MR) görüntüleme kontrast maddeleri hem de PET izleyicileri olarak hareket etme yetenekleri, özellikle PET/MR tarayıcıların ortaya çıkışından bu yana bu parçacıkların Nükleer Tıpta kullanılması oldukça çekici hale gelmiştir. Bu parçacıklar genellikle bir polimer veya metal kaplama ile çevrelenmiş bir manyetik çekirdeğe sahiptir. Böylece IONP'ler dışarıdan harici bir manyetik alan etkisi ile tümörlü bölgeye yönlendirilerek sağlıklı dokuların korunması sağlanmış olur.

Bu IONP'leri PET/MR'de kullanmak üzere yüzeyleri Tc-99m, I-125, In-111, F-18, Cu-64 gibi radyonüklidlerle işaretlenebilir. Bu NP'ler için en yaygın olarak kullanılan radyoışaretleme stratejisi, radyonüklidin sentezin son aşamasında eklenmesini sağlayan eksojen şelatörleri içermesidir. Bununla birlikte şelatörlerin, karmaşık koordinasyon kimyası, değişen farmakokinetik riski ve görüntüleme sırasında radyonüklidlerin potansiyel ayrılması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Son zamanlarda IONP'lerin görüntüleme amaçlı kullanımına ilişkin birçok klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar Tablo 5'te özetlenmiştir (6).

Madru ve ark. (11) tarafından 2012 yılında SPION'ları Tc-99m ile radyoışaretlenmiş ve radyoışaretleli bu NP'ler SPECT ve MR tekniklerini birleştirerek sentinel lenf düğümü görüntülenmesinde kullanılmıştır. Lenf düğümlerinde radyoaktif olarak işaretlenmiş SPION'ların tutulumu, meme kanseri ve malign melanomda bile bu nanopartiküllerin gelecekteki kullanımının yolunu açmıştır. Bilindiği kadarıyla, IONP'lerle ilgili klinik öncesi çalışmaların hiçbiri henüz klinik aşamaya geçememiştir.

Sonuç

Biyouyumlu nanomalzemelerin çok yönlü yüzey kimyası, moleküler görüntüleme ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere yenilikçi nano ilaç taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Son yirmi yılda, NP'ler kullanılarak çok sayıda radyonüklidin ilaç taşıyıcı sistemlere kullanılması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda umut verici klinik öncesi sonuçlara rağmen, birçok NP bunun ötesine

geçememiştir. Bu derlemede lipozomlar, AuNP'ler, silika NP'ler ve IONP'ler göz önünde bulundurularak NP'lerin Nükleer Tıpta kullanımında en son teknolojinin ne olduğu özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Roy I, Krishnan S, Kabashin AV, Zavestovskaya IN, Prasad PN. Transforming Nuclear Medicine with Nanoradiopharmaceuticals. *ACS Nano* 2022;16:5036-5061.
2. Salih S, Alkatheeri A, Alomaim W, Elliyanti A. Radiopharmaceutical Treatments for Cancer Therapy, Radionuclides Characteristics, Applications, and Challenges. *Molecules* 2022;27:5231.
3. Phua VJX, Yang CT, Xia B, et al. Nanomaterial Probes for Nuclear Imaging. *Nanomaterials (Basel)* 2022;12:582.
4. Shende P, Gandhi S. Current strategies of radiopharmaceuticals in theranostic applications. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021;64:102594.
5. Pellico J, Gawne PJ, T M de Rosales R. Radiolabelling of nanomaterials for medical imaging and therapy. *Chem Soc Rev* 2021;50:3355-3423.
6. Poletto G, Evangelista L, Venturini F, et al. Nanoparticles and Radioisotopes: A Long Story in a Nutshell. *Pharmaceutics* 2022;14:2024.
7. Uçar E, Arı K, Ünak P, et al. Radyoışaretleli paklitaksel taşıyıcı katı lipid nanoparçacık formülasyonu ve radyofarmasötik potansiyelinin incelenmesi, Doktora Tezi, 2016, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
8. Ni D, Jiang D, Ehlerding EB, Huang P, Cai W. Radiolabeling Silica-Based Nanoparticles via Coordination Chemistry: Basic Principles, Strategies, and Applications. *Acc Chem Re* 2018;51:778-788.
9. Frellsen AF, Hansen AE, Jøck RI, et al. Mouse Positron Emission Tomography Study of the Biodistribution of Gold Nanoparticles with Different Surface Coatings Using Embedded Copper-64. *ACS Nano [Internet]* 2016;10:9887-9898.
10. Pulagam KR, Gona KB, Gómez-Vallejo V, et al. Gold Nanoparticles as Boron Carriers for Boron Neutron Capture Therapy: Synthesis, Radiolabelling and *In vivo* Evaluation. *Molecules* 2019;24:3609.
11. Madru R, Kjellman P, Olsson F, et al. 99mTc-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for multimodality SPECT/MRI of sentinel lymph nodes. *J Nucl Med* 2012;53:459-463.