



Alfa Radyonüklid Tedavisi için Potansiyel Alfa Partikül Yayıcı Radyonüklidlere Güncel Yaklaşım

Current Approach to Potential Alpha Particle Emitting Radionuclides for Alpha Radionuclide Therapy

Perihan Ünak, Elif Tutun

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

Öz

Alfa (α) partikül yayıcı radyonüklidler kısa menzil mesafeleri ve yüksek doğrusal enerji transferine sahip olmaları nedeniyle, yüksek hücre hasarı özelliklerine sahiptir. α -partikül yayarak bozulan çok sayıda radyonüklidin varlığına rağmen, bunlardan sadece birkaçı terapötik amaçlar için kullanılabilir. Radyonüklidin temin edilebilirliği ve yarı ömür gibi fiziksel özelliklerine bağlı faktörler yaygın kullanımlarını sınırlayabilir. Bu makalede, α -yayıcılarının çeşitliliği, temel radyokimyası, kısıtlayıcı faktörler ve kullanımlarındaki zorluklar üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, α -yayıcılar, radyokimya, klinik uygulamalar

Abstract

Having a short range and high linear energy transfer, alpha (α)-particle-releasing radionuclides show high cell lethality. Despite the existence of a large number of radionuclides that decay by α -particle release, only a few of them can be used for therapeutic purposes. Factors related to physical properties such as radionuclide availability and half-life may or may not limit their widespread use. This article will focus on the diversity of α -emitters, their basic radiochemistry, limiting factors and difficulties in their use.

Keywords: Radiotherapy, α -emitters, radiochemistry, clinical trials

Giriş

Hedefe yönelik alfa (α) radyonüklid tedavisine (*targeted alpha therapy* - TAT), klinik öncesi ve klinik alanlarda ilgi giderek artmaktadır. Bilgi ağı (Web of Science) veri tabanına göre 1995'ten bu yana bu alandaki yayınlar yaklaşık %1.500 oranında artmıştır. TAT'ın radyokimya, klinik öncesi farklı yönlerini inceleyen pek çok rapor mevcuttur (1-8). Bu derleme makalesinde Aktinyum-225 (Ac-225) ve Toryum-227 (Th-227) kimyası, radyokimya, şelatlayıcılar, üretim şekilleri hakkında bir güncelleme sunulacaktır.

Hedefe yönelik α terapisi, α partikülü yayan radyoizotopların monoklonal antikorlar veya peptitler gibi tümör seçici taşıyıcı moleküllere bağlanmasına dayanır. Bu moleküller, tümör hücrelerini vücutta yayılmış olsalar bile seçici olarak hedefleme yeteneğine sahiptir. Hedeflenen kanser hücrelerini, hücre yüzeyinde eksprese edilen antijen gibi moleküler sistemler aracılığıyla tanırlar ve bu hücelere seçici olarak bağlanabilirler. Hedefli α radyonüklid tedavisinde, bu taşıyıcı moleküller, radyonüklidleri tümör hücrelerine taşımak için araç görevi görür. Buna "sihirli mermi" yaklaşımı denir. 5-9 MeV (Megaelektron Volt) aralığında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Perihan Ünak, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: perihan.unak@gmail.com/perihan.unak@ege.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5464-2987

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

yüksek bir enerjiye ve aynı zamanda insan dokusunda 0,1 mm'nin altında hücre çaplarına karşılık gelen çok kısa bir yol uzunluğuna sahip olan α yayan radyonüklidler, kanser hücrelerini seçici olarak yok etme konusunda özellikle umut vericidir. Sonuç olarak, α yayan radyonüklidlerin kullanımı, çevredeki sağlıklı dokuya olan toksisiteyi en aza indirirken, tek tek habis hücrelerin özgül olarak hedeflenmesine ve öldürülmesine izin verir.

α radyonüklid terapisinde optimize edilmiş bir terapötik etkinliğin sağlanması için:

- α partikül yayan radyonüklidin hedefteki hastalıklı dokuda seçici olarak birikmesi,
- α radyonüklidin diğer organlarda ve çevredeki sağlıklı dokuda en az tutulumu,
- α radyonüklidinden yayılan α parçacığının sağlıklı dokuda bir hasar oluşturmadan tümör bölgelerine yeterli bir radyasyon dozu vermesi beklenir.

Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalar, α radyoterapinin beta (β) partikül tedavisine karşı tedavi direncinin üstesinden gelme yeteneğini vurgulayarak, radyonüklid tedavisine yönelik yaklaşımda bir yöntem oluşmasına yol açmıştır (2).

Küratif tedavi, hastalık kontrolü veya palyasyon için radyonüklid stratejileri, Nükleer Tıbbın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. α , β veya Auger elektron salınımı dahil olmak üzere partiküler radyasyon alan terapötik radyonüklidlerin çeşitliliği geçen yüzyılda önemli ölçüde artmıştır (9). Radyonüklidin bozunma şeklinin, yarı ömrünün ve taşıyıcı molekülün göreceli biyolojik etkinliğinin tümör kütlesi, boyutu, radyo duyarlılığı ve heterojenliği ile eşleştirilmesi, terapötik etkinliği en üst düzeye çıkarmak için öncelikli öneme sahiptir. β partikül yayan radyonüklidler, nispeten orta ile büyük hacimli tümörlerde terapötik etkinliği destekleyen partiküler radyasyon olarak en uzun partikül yol uzunluğuna (≤ 12 mm) ve α partiküllerine göre çok daha düşük doğrusal enerji transferine (*Linear energy transfer* - LET) [$\sim 0,2$ elektronvolt (keV)/ μm] sahiptir. Uzun β partikül menzili, heterojen tümörlerde radyasyon dozunu eşit olarak dağıtmada avantajlı olsa da, tümör bölgesini çevreleyen sağlıklı dokunun da ışınlanmasına neden olur. İç dönüşüm veya elektron yakalanması gibi olaylara eşlik eden Auger olayı sonucunda açığa çıkan Auger elektronları da yüksek LET'e (4-26 keV/ μm) sahiptir, ve düşük enerjileri nedeniyle 2-500 nm'lik sınırlı bir yol uzunluğuna sahiptir, bu da etkinliklerini hücre içi ile sınırlar, dolayısıyla etkili olabilmesi için moleküler hedefleme ile radyonüklidin hücre zarını geçmesi ve çekirdeğe ulaşmasını gerektirir. Son olarak,

α partikülleri orta yol uzunluğuna (50-100 μm) ve yüksek LET değerlerine (80 keV/ μm) sahiptir ve bu da onları özellikle küçük neoplazmalar veya mikrometastazlar için uygun yapar.

Bazı α yayan radyonüklidler [örneğin; Radium-223 (Ra-223) diklorür] kemik hedefleme özellikleri gösterir, ancak çoğu radyonüklid, tümör hücrelerine özgül dağıtım için taşıyıcı moleküllere konjugasyon gerektirir. Hedefli α radyonüklid terapisi, α partikül yayan radyonüklidin moleküler hedefleme ile α parçacığını hücre düzeyinde yüksek hasar oluşturuca etkisinin hücrelere iletmeye farklı hedefleme özelliklerine dayanır. Sonuç olarak, α yayan radyonüklidler çok çeşitli biyomoleküllere, antikorlara, peptitlere, küçük moleküllü inhibitörlere ve nano taşıyıcılara konjuge edilebilir. Umut verici prelinik sonuçlar gösteren çok sayıda α konjugat şimdi prelinik veya klinik tedavisi çalışmalarında değerlendirilmektedir (10).

α Partikül Yayıcı Radyonüklidlerin Kimyası

Optimize edilmiş terapötik etkinlik için, α sitotoksik yük hastalıklı dokuda seçici olarak birikmeli ve normal organları ve çevresindeki sağlıklı dokuyu korurken tümör bölgelerine uygun bir radyasyon dozu vermelidir. Optimize edilmiş terapötik etkinlik elde etmek için, α parçacığının fiziksel yarı ömrünü ve göreceli biyolojik etkinliği tümör kütlesi, boyutu ve vektörün biyolojik yarı ömrü ile eşleştirmek önemlidir (11). Alfa partiküllerinin yüksek LET'i, β partiküllerinin aksine, oksijen kullanılmadan deoksiribo nükleik asit (DNA) çift iplikçik kırılmalarına neden olur ve bu nedenle hipoksik dokularda etkilidir. Hücre ölümü sadece tek bir α parçacığından kaynaklanabilir ve doza bağımlı olabilir (12). α partiküllerinin ek avantajları, mitozda bile ciddi kromozom hasarı, hücre döngüsünden bağımsız hücrelerin tahrip olması ve klinikte gösterildiği gibi, direncin üstesinden gelme potansiyelidir. Radium diklorür, $^{223}\text{RaCl}_2$ kalsiyuma (vide infra) benzerliği nedeniyle kemik hedefleme özellikleri sergilerken, çoğu α yayıcı, yüksek hedef konsantrasyonları ifade eden hücrelere α sitotoksik yükü iletmek için hedefleme vektörlerine konjugasyon gerektirir (13,14). Elbette, Ac-225 ve Th-227, aktinit serisinin üyeleri olarak, stabilizasyon ve hedefleme moleküllerine bağlanma için şelatlayıcı moleküllere ihtiyaç duyar. Hedefleme molekülleri genellikle antikorlar, peptitler ve küçük moleküllerdir. Antikorlar, tümör hücrelerinde ekspres edilen antijenleri için mükemmel seçicidir, bu da yüksek tümör alımı ve sağlıklı dokuda düşük birikim ile sonuçlanır. Bununla birlikte, antikorlar hematotoksiste ve

miyelotoksisite riskini artıran uzun kan dolaşım süresine (genellikle günler) sahiptir. Alternatif olarak, küçük moleküller ve peptitler yüksek tümör penetrasyonu ve antikorlardan daha hızlı klirens gösterebilir (6).

TAT giderek artan bir ilgi ve araştırma alanı olmakla birlikte, şu anda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration* - FDA) tarafından tedavi için onaylanmış sadece bir α yayan radyoizotop bulunmaktadır. Xofigo adı altında pazarlanan $^{223}\text{RaCl}_2$, kemikte kastrasyona dirençli metastatik prostat kanseri tümörlerinin palyatif tedavisi için onaylanmıştır (15). Bu durumda, iki işlevli ligand veya hedefleme vektörü gerekli değildir. Radyum (II) bir kalsiyuma benzer özellikler gösterir ve bir metal iyonu olarak iskelet metastazlarında artmış kemik döngüsü alanlarına bağlanır (16); daha sonra çift sarmallı DNA kırılmaları apoptotik etkilere neden olur (17). Burada, yayılan α partiküllerinin kısa menzili ve yüksek LET'i, optimize edilmiş hedefleme ile sonuçlanır ve çevredeki normal dokuya olumsuz etkileri azaltır (18,19).

Aktinyum-225

Genel Kimya ve Radyokimya

Aktinyum (Ac), sulu çözeltide +3 iyonu olarak bulunur ve Lantan III'e (La^{+3}) benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Aslında, La^{+3} genellikle Aktinyum III'ün (Ac^{+3}) için radyoaktif olmayan eşdeğer bir iyon olarak kullanılır. La^{+3} 'e (1,03 Å) iyonik yarıçapı (6-koordinat) Ac^{+3} 'ten (1,12 Å) daha küçüktür (20). İlk hidroliz sabiti olan [piruvat kinaz (pK)1h], bir protonu serbest bırakmak ve asetik asit AcOH^{2+} oluşturmak için koordineli suyu polarize etmek için metal iyonu kapasitesini karakterize eder ve Ac^{+3} için ve bunun $9,4 \pm 0,1$ olduğu belirlenmiştir (21). Bu çalışma aynı zamanda benzer koşullar altında La^{+3} 'ün pK1h'sini $9,0 \pm 0,1$ olarak ölçmüştür. Diğer çalışmalar La^{+3} 'ün ilk hidroliz sabitinin 8,63 olduğunu göstermektedir (22). Bu ilk hidroliz sabitleri, Ac^{+3} ve La^{+3} 'ün düşük yük yoğunlukları ile tutarlıdır ve Ac^{+3} 'ün çok temel bir +3 metal iyonu olduğunu göstermektedir. Pratik anlamda, bu bilgi Ac komplekslerinin radyoışaretlenmesi için temel koşulların kullanılabilmesi anlamına gelir.

Ac-225 , α salınımı yoluyla 9,92 günlük bir yarı ömür ile altı ardışık kız izotopu ile kararlı Bizmut-209'a (Bi-209) bozunur (Şekil 1). Bu izotoplar arasında [Fransiyum-221 (Fr-221); $t_{1/2} = 4,9$ dk. α bozunumu (%100)], [Astatin-217 (At-217); $t_{1/2} = 32,2$ ms, α bozunması (%99,99)], [Bizmut-213 (Bi-213); $t_{1/2} = 45,6$ dakika, α bozunması (%35,94), β bozunma (%64,06)], [Talyum-209 (Tl-209); $t_{1/2} = 2,162$ dakika, β bozunma (%100)], [Kurşun-209

(Pb-209); $t_{1/2} = 3,23$ saat, β bozunma (%100)] ve kararlı Bi-209 bulunmaktadır (23). Ac-225 'in kendisi yoğun bir gama (γ) ışını yaymadığı için doğrudan γ spektroskopisi ile tespit edilemediğinden, tespit edilebilir hızın, Bi-213 'ün büyümesi ve γ tespiti ile gözlemlenmesi için gerekli zaman aralığı verilmelidir.

Radyoışaretleme ve Şelatlayıcı Geliştirme

Tüm klinik testler ve çoğu klinik öncesi araştırma, Toryum-229 bozunmasından ve ardından radyokimyasal ekstraksiyondan elde edilen Ac-225 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Radyometalin karaciğer ve kemiğe toksisitesini azaltmak için *in vivo* amaçlar Ac-225 için uygun şelatlayıcı moleküller araştırılmıştır (23). İlk olarak Beyer ve ark.'ları (24) ^{225}Ac -sitrat'ın biyodağılımını ^{169}Yb -sitrat dağılımı ile karşılaştırarak aktinyum sitrat kompleksinin genel olarak optimal tüm vücut klirensinden daha az olduğunu, ancak hızlı kan klirensi, düşük kemik alımı ve iterbiyum konjenerine kıyasla daha yüksek karaciğer alımına sahip olduğunu belirledi. Bu çalışmada, ^{225}Ac , U3O8 bileşiğinin 650 MeV proton ile ışınlanarak, Ra'nın BaSO_4 ile ayrılması ve katyon değişim kromatografisi kullanılarak saf ^{225}Ac 'nin izolasyonu ile üretildi. Bu çalışmalar daha sonra Ac-225 'in etilendiamin tetra metilen fosfonik asit, etilendiamin tetra AcOH ve N-[(R)-2-amino-3-(4-nitrofenil) propil]-trans(S,S)-sikloheksan-1,2-diamin-pentasetik asit (CHX-A-DTPA) gibi konvansiyonel ligandlarla şelatlanması ile takip edildi. "Serbest" Ac (kolona bağlı) ve kompleks Ac 'yi belirlemek için katyon değişim kolonlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, sadece DOTA'nın (1,4,7,10-tetrazasiklododekan-N,N',N'',N'''-tetraasetik asit) yaklaşık %1 serbest Ac gösterdiğini, diğer şelatörlerin ise kararlı kompleksler oluşturmadığını (neredeyse tüm Ac 'nin kolona bağlı olduğunu) göstermektedir (25). *In vivo* stabilite fare modellerinde çalışıldı ve *in vitro* çalışmalarla izlendi. DOTA dışındaki tüm Ac ligand kompleksleri önemli karaciğer tutulumu sergilerken, Ac-DOTA kompleksi %3,29 \pm 1,05 enfeksiyon dozu (ID)/gram karaciğer alımı sergiledi (24).

Bununla birlikte, dioktil tereftalat (DOTMP) Ac-225 ile işaretlenmiş ve kemik hedefleme moleküllerinin biyodağılımını değerlendirmek için Henriksen ve ark. (26) tarafından değerlendirilmiştir. BALB/c farelerindeki biyodağılım, Ac-225 Ac-DOTMP komplekslerinin yumuşak dokulara karşı kemikte daha kolay lokalize olduğunu göstermiştir.

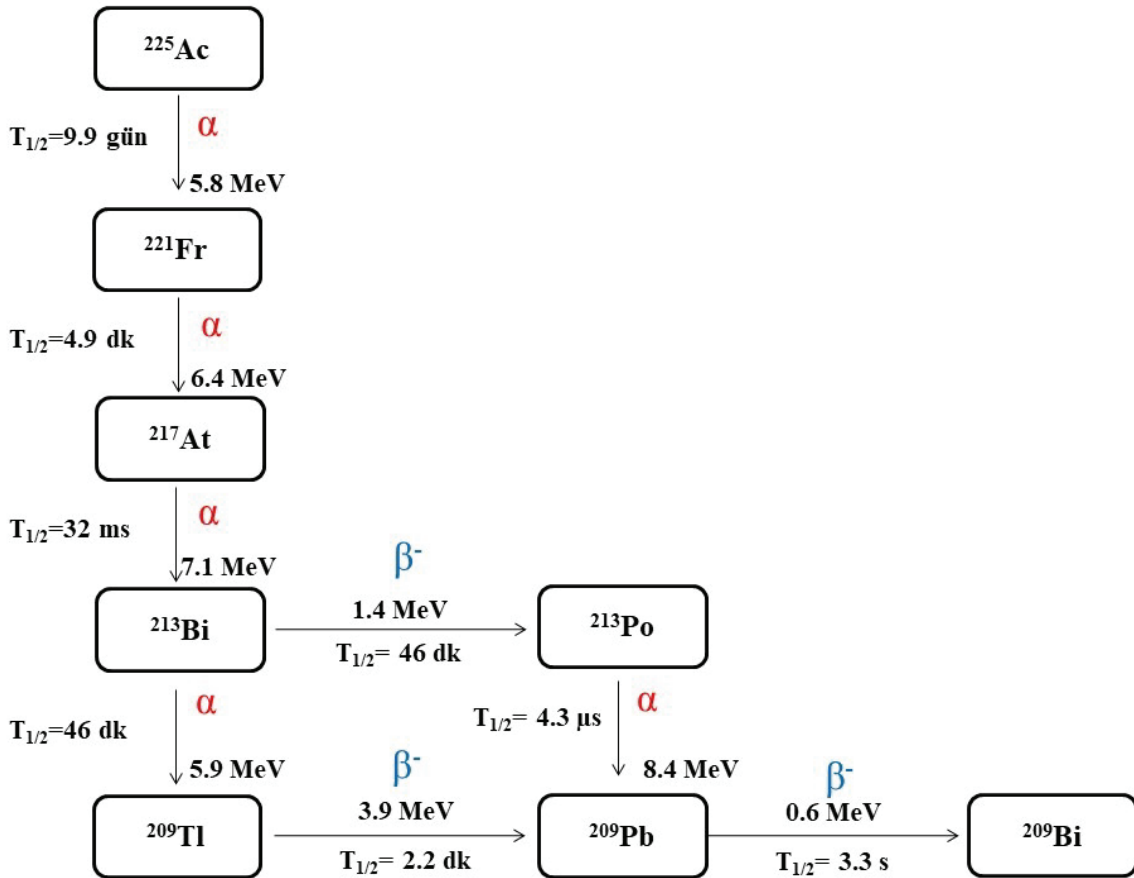
DOTA, aktinyum da dahil olmak üzere radyometaller için rutin bir şelatör olarak kullanılırken, Ac-225 için ideal bir şelatör değildir. Günümüzde, p-SCN-Bn-DOTA gibi

ticari olarak temin edilebilen iki işlevli DOTA ligandları yaygın olarak kullanılmaktadır. McDevitt ve ark. (25), Ac-225 işaretli antikör yapısının sentezi için "2 adımlı" bir yöntem keşfetti. Bu yaklaşımda, p-SCN-Bn-DOTA ilk adımda Ac-225 ile radyo-işaretlendi. İkinci adımda, ^{225}Ac -DOTA'nın antikora konjuge edildi.

Birinci nesil Ac şelatörlerinin genel kararsızlığı ve DOTA'nın kompleksleşmesi için ısı gereksinimi, yeni şelatörlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Yeni bir şelat, 1,4,7,10,13,16-hekzaasikloheksadekan-N,N',N'',N''',N''''-hekza asetik asit (HEHA) (Şekil 2), Ac-225 kompleksinin *in vivo* stabilitesini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Şelat 18 üyeli makrosiklik bir halkadır ve Ac koordinasyon küresini karşılayan 12 koordinasyon bölgesinden oluşur. %90> radyo-işaretleme verimi elde etmek için, 100 μL Ac stoğu (0,1 M HNO_3 'te 10 MBq), 40 $^\circ\text{C}$ 'de 20 μL HEHA ligand (1×10^{-2} M) ile 30 dakika boyunca

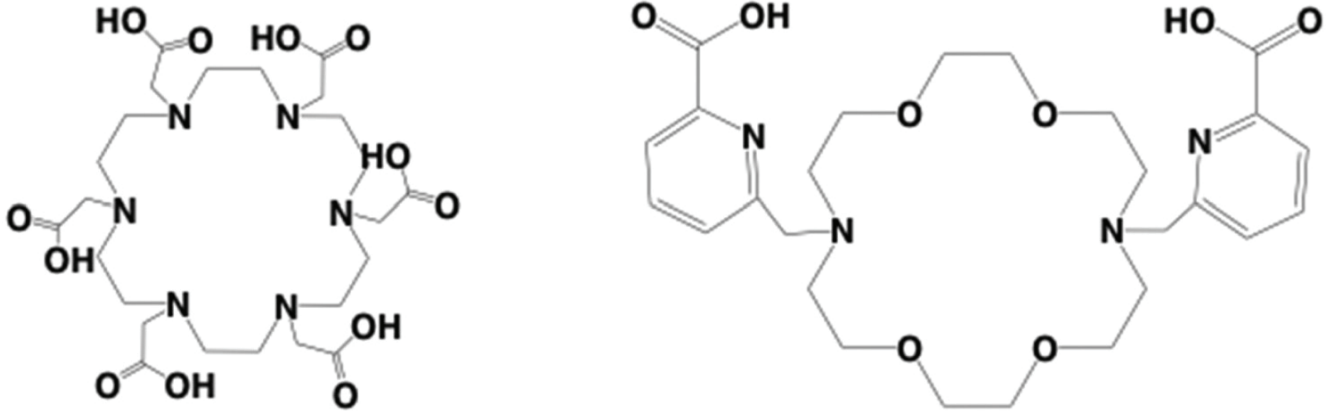
karıştırılırken, potansiyel hidrojen (pH) 1,0 M amonyum asetat NH_4OAc ile 5'te tutuldu. Kompleksi biyolojik olarak değerlendirmek için reaksiyon karışımı bir Chelex reçine kolonu üzerinde saflaştırıldı ve 2-etansülfonik asit (MES) tamponu ile seyreltildi. Elde edilen çözelti [(92,5 kilobekerel (kBq))] normal dişi BALB/c farelere intravenöz olarak enjekte edildi ve sonuçlar, Ac-225 ile radyo-işaretleme makrosiklik şelatörün, makrosiklik olmayan ligandlara kıyasla stabilizeyi artırdığını ve genel toksisiteyi azalttığını gösterdi.

Başka bir 18 üyeli makrosiklik ligand, N,N'-bis [(6-karboksi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-kron-6 (H2makropa), Ac *in vivo* olarak daha da stabilize etmek için geliştirilmiştir (27). Bu çalışmada Ac-225, uranyum karbürden üretildi ve TRIUMF'daki izotop ayırıcı ve hızlandırıcı tesisi kullanılarak bir kütle spektrometresi ile ayrıldı. Burada, Ac-225, bir DGA sütunu kullanılarak



Şekil 1. Ac-225'in bozunma şeması

α : Alfa, β^- : Beta, 255-Ac: Aktinyum-225, 221-Fr: Fransiyum-221, 217-At: Astatin-217, 213-Bi: Bizmut-213, 209-Tl: Talyum-209, 213-Po: Polonyum-213, 209-Pb: Kurşun-209, 209-Bi: Bizmut-209, MeV: Mega elektron volt



Şekil 2. HEHA (solda) ve Macropa'nın (sağda) molekül yapıları
HEHA: Hekza asetik asit

Radyum-225'ten ayrıldı ve radyoışaretleme deneyleri için 0,05 M HNO_3 'te izole edildi. $\text{H}_2\text{Macropa}$ ligand (59 μM), 0,15 M NH_4OAc pH 5,5-6'da 26 kBq Ac-225 ile karıştırıldı ve radyokimyasal verim silika jel plakalar üzerinde hızlı ince tabaka kromatografisi tarafından değerlendirildi. Oda sıcaklığında 5 dakika içinde %98'lik bir radyokimyasal verim elde edildi. Ac oda sıcaklığında kompleksleştirme yeteneği, biyomoleküllerin Ac ile radyoışaretlenmesinin geleceği için çok umut vericidir (27).

Olgu Çalışmaları: Preklinik

Ac-225 ile yapılan en eski preklinik çalışmalardan bazıları, McDevitt ve ark. (25) tarafından, monoklonal antikörlerin içselleştirilmesine bağlı bir *in vivo* α jeneratörü olarak Ac-225 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk ilgileri Bi-213'teydi, ancak bu kısa yarı ömrü radyonüklidin temin edilebilirliğini sınırlandırdı. *In vitro* olarak bu yapıların özellikle lösemi, lenfoma, meme, yumurtalık, nöroblastom ve prostat kanseri hücrelerini becquerel (picocurie) seviyelerinde etkinliği gösterilmiştir. Kilobecquerel (nanocurie) seviyelerindeki yapıların tek dozlarının, katı prostat karsinomu veya yayılmış insan lenfoması taşıyan farelere enjekte edilmesi, hayvanların önemli bir kısmında toksisite olmaksızın tümör regresyonuna ve uzun süreli sağkalmaya neden olmuştur (28).

Vasküler endotelial kadherini hedef alan Ac-225 ile radyoışaretlenmiş monoklonal antikör E4G10'a ile anti-anjiyojenik tedavi prostat tümör modelinde değerlendirildi (29). Ac-225'in ilk önce Meo-DOTA-NCS'ye işaretlendiği ve daha sonra radyoışaretli

konjugatın daha önce bildirildiği gibi antikora bağlandığı iki aşamalı bir radyoışaretleme yöntemi kullanılmıştır (25). $^{225}\text{Ac-E4G10}$, LNCaP prostat tümörü taşıyan farelerde değerlendirildi ve %1 insan serum albümini, E4G10 monoklonal antikoru ve Ac-225 radyoışaretleli immünoglobulin'den (IgG) oluşan kontrollerle karşılaştırıldı. $^{225}\text{Ac-E4G10}$ 50 Ulusal Kanser Enstitüsü ile tedavi 3., 5., 7. ve 10. günlerde uygulandı (30). Baskılanmış tümör büyümesi, artmış tümör hücresi apoptozu ve uzun süreli hayvan sağkalımı, normal dokularda veya vaskülatürlerinde brüt veya histopatolojik toksisite olmaksızın gözlemlendi. $^{225}\text{Ac-E4G10}$ ve paklitakselin senkronize uygulanması, anti-tümör yanıtının artmasına neden olmuştur (29). Yapının kemik iliği kaynaklı endotel progenitörlerini eradike ettiği gösterilmiştir.

Ac-225-Prostat Spesifik Membran Antijeni (PMSA)-617

Bugüne kadarki en kapsamlı klinik deneyim, $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ ile 300'ün üzerinde prostat kanseri hastası ile kazanılmıştır. PMSA-617, prostat spesifik membran antijenine, glutamat karboksipeptidaz II'ye (PMSA), çoğu prostat tümöründe aşırı eksprese edilen bir enzime yüksek afiniteye sahip düşük moleküler ağırlıklı bir glu-üre sınıfı moleküldür. İnsanlarda $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ kullanılarak metastatik prostat kanseri tedavisinin ilk çalışması, β tedavisinin $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ etkili olmadığı hastalar üzerinde yapılmıştır (2). İki metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastası geç evre hastalık ve yaygın metastaz ile başvurdu ve PSMA-pozitif tümör fenotipinin varlığı [$^{67}\text{Ga-PMSA-11}$ pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)] ile doğrulandıktan sonra

kurtarma tedavisi olarak ^{225}Ac -PSMA-617 (100 kBq/kg, iki ayda bir) aldı. Üç doz tedaviden sonra, her iki hasta da tam bir yanıt gösterdi, yani tümörlerin varlığında ve hastanın kanındaki prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonunda dramatik bir azalma oldu (2). ^{225}Ac -PSMA-617 ile ilgili ciddi sorunlardan biri kserostomi, yani tükürük bezi toksisitesidir.

Toryum-227

Kimyasal Özellikler ve Bozunma

Toryum (Th), karmaşık koordinasyon kimyasına sahip oksofilik bir metaldir. Yüksek pH'ta (>7), toryum çeşitli suda çözünmeyen oksitler şeklinde çözüldüğü çökelir ve böylece koordinasyonu zorlaştırır. Th genellikle +4-oksidasyon durumunda bulunur. Th (IV)/Th (III) çiftinin standart indirgeme potansiyeli -3,7 V olup, bu da indirgemeyi zorlaştırır ve metali genellikle redoksi inaktif hale getirir (31). Th^{+4} metal iken, en yaygın koordinasyon numarası sekiz olmak üzere 4'ten 15'e kadar koordinasyon numaralarına sahip olabilir (32). Th-227, 18,7 günlük bir yarı ömre sahiptir ve α partikül emisyonu yoluyla Ra-223'e ($t_{1/2}=11,4$ gün), Radon-219'a ($t_{1/2}=3,96$ s), Polonyum-215'e ($t_{1/2}=1,78$ ms), Kurşun-211'e (Pb-211) ($t_{1/2}=36,1$ dakika), Bizmut-211'e (Bi-211) ($t_{1/2}=2,1$ dakika), Talyum-207'ye ($t_{1/2}=4,77$ dakika) ve son olarak Kurşun-207'ye (Pb-207) (kararlı) bozunur. Bir yarılanmadan daha az yarılanma ömründe, Th-227 ve Ra-223 geçici dengede bulunur. Ra-223 bozunumunun kızlarından ikisi, bir radyoizotop reaksiyonunda ligandlar için toryum ile rekabet edebilen kurşun izotopları, Pb-211 ve Pb-207'dir. Hem kurşun hem de toryum +4 metal olarak bulunabilir ve aynı ligandla koordine edilebilir.

Üretim

Th-227, Aktinyum-227'nin (Ac-227) ($t_{1/2}=21,772$ yıl) bozunmasından elde edilir. Ac-227'nin ana kaynağı, β emisyonu yoluyla Ac-227'ye bozunan Radyum-227'yi (Ra-227) üretmek için termal nötronlarla Radyum-226'nın (Ra-226) ışınlamasıdır. Nötron ışınlaması ile gigabekerel aktivite miktarlarında (33) Ac-227 üretebilir ve verimli bir şekilde ayrılabilir. Ac-227'den elde edilen Th-227, ayrıca iyon kromatografisi reçineleri kullanılarak Th-227 elüsyonunu takiben ayrılan Ra-223'ü de içerir. Bu ayrımı gerçekleştirmek için Boll ve ark. (1) MP1 anyonik değişim reçinesini kullanırken, McAlister ve Horwitz (34) reçinelerin (UTEVA, DGA) ve bir ön filtre reçinesinin bir kombinasyonunu kullandılar.

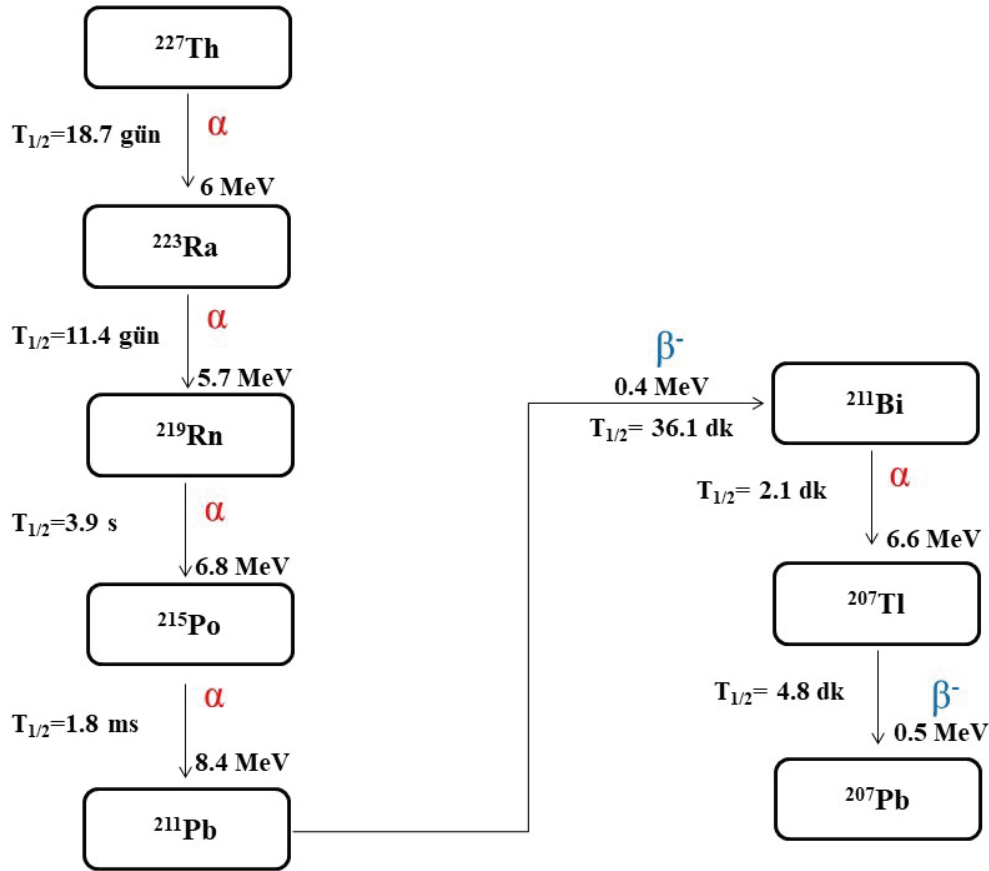
Optimum işaretleme ve sonraki analizler için Th-227, alındıktan hemen sonra şelatlanmalı

veya radyoizotop olmadan önce saflaştırılmalıdır. Bu şekilde kız radyonüklidlerle etkileşim ortadan kalkar ve radyoizotop için yalnızca Th-227'nin mevcut olmasını sağlar. Kısmen bozunmuş toryum ile radyoizotop, Th-227'nin radyoizotop verimini azaltır ve daha da önemlisi, radyoizotoplenmemiş kız izotopları nedeniyle, *in vivo* toksisiteyi artırabilir. Th-227, bir anyon değişim sütunu kullanılarak saflaştırılabilir. Th, yüksek konsantrasyonlarda nitrik asit (>7 M) Th-227-Th- $[(\text{NO}_3)_6]_2$ kompleksini oluşturur ve anyon değişim reçinelerine güçlü bir şekilde bağlanır (15,35,36,37,38). Toryumun kızları (radyum, radon, polonyum, kurşun, bizmut, talyum), bu anyonik kompleksleri yüksek konsantrasyonlarda nitrik asit oluşturmazlar ve yüklem fraksiyonundaki kolondan serbest metaller olarak süzülürler. Toryum, asit konsantrasyonunu düşürerek ve Th-227 için Th- $[(\text{NO}_3)_6]_2$ kompleksini ayrıştırarak salınabilir. Toryumu saflaştırmak veya ayırmak için bir anyon değişim reçinesinin kullanılması, toryumun saflığını sağlamak için uygun ve önemli bir yaklaşımdır.

Th-227'nin ilk bozunma kızı, geleneksel ligandlarla radyoizotoplenmeyen Ra-223 (Şekil 3), ancak Ra-223, kemik lokalizasyonu yoluyla toksisiteye yol açabilecek radyoaktif bir safsızlık olarak katkıda bulunur. Ra-223, Pb-211'nin kızlarından biri [$t_{1/2}=36$ dk., 1,38 MeV(β^-)], geleneksel olarak kullanılan şelatörlerle, özellikle DOTA ile işaretleme için toryumla rekabet edebilir. Kurşun +2 veya +4 oksidasyon durumunda bulunabilir. Ligand DOTA, Pb^{+4} 'e çok iyi bağlanır ($\log \beta = 24,3$) (34) ve bu durum da Th^{+4} DOTA ürününün verimini azaltacaktır. Pb-211'nin varlığı, Th-227 ile alım için rekabet edeceği ve bu nedenle hedef bölgeye giden Th-227 miktarını azaltacağı için bir sorun olabilir. Ra-223'ün diğer kızları DOTA'yı verimli bir şekilde bağlamaz ve *in vivo* toksisiteye yeniden katkıda bulunabilir. Radyoimmünoterapide Ra-223 kızının varlığını atlatmanın bir yolu, taze saflaştırılmış toryum kullanarak toryum işaretleme antikoruyla deneyler yapmak veya kompleks toryumu izole etmek için bir ayırma yapmaktır (39).

Toryum ile Radyoizotop ve Klinik Öncesi Çalışmalar

Tüm klinik öncesi çalışmalar için Th-227, 12 M HCl'de bir Ac-227 jeneratöründen sağlandı, buharlaştırıldı ve kuruyan ürün 0,01 M HCl veya 0,1 M HNO_3 'te çözüldü ve kompleksleşme için tamponlandı. Dahle ve ark. (40) tarafından yapılan ilk çalışmalarda, Th-227 başlangıçta bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimab antikoru konjuge edildi. Bu çalışmada Th-227'yi antikoru koordine etmek için p-SCN-Bn-DOTA adlı iki



Şekil 3. Th-227'nin bozunma şeması

α : Alfa, β^- : Beta, MeV: Mega elektron volt, ^{227}Th : Toryum-227, ^{223}Ra : Radyum-223, ^{219}Rn : Radon-219, ^{215}Po : Polonyum-215, ^{211}Pb : Kurşun-211, ^{211}Bi : Bizmut-211, ^{207}Tl : Talyum-207, ^{207}Pb : Kurşun-207

fonksiyonlu şelatör kullanılmıştır. Ac-227 jeneratöründen salınan Th-227, buharlaştırıldı ve ürün 0,01 M HCl'de yeniden askıya alındı. Daha sonra Th-227 süspansiyon, pH 5,5'te tamponlanmış p-SCN-Bn-DOTA'ya 55-60 °C'de 40 dakika boyunca eklendi. ^{227}Th -p-SCN-Bn-DOTA kompleksi daha sonra 37 °C'ye soğutuldu ve 45 dakika boyunca pH 8-9'da rituksimab ile reaksiyona sokuldu. Toryum işaretli antikorlar *in vitro* ve *in vivo* stabilite gösterdi ve etiketli antikorumun ≥ 75 'i 7 gün sonra bozulmadan kaldı (41). Genel radyoışaretleme verimi %17 idi ve ^{227}Th -DOTA-rituksimab'ın immünoaktivitesi %56-65 idi. Özgül aktivite 500-1.000 kBq/ μg idi. Bu çalışmanın zorluğu, yazarların düşük immünoaktiviteyi açıklayabilecek antikor başına kaç DOTA olduğunu söyleyememeleridir.

^{227}Th -DOTA-rituksimab (200-1.000 kBq/kg), Raji lenfoma taşıyan farelere uygulandı. Soğuk rituksimab enjekte edilen bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tümör büyümesinde gecikme ve uzun süreli ortalama

sağkalım ile sonuçlandı. Fareler ciddi toksite yaşamadı. 200 kBq/kg (17 gün) dozuna kıyasla 1.000 kBq/kg'lık (40 gün) bir dozla önemli bir tümör büyüme gecikmesi elde edildi. Th-227'nin düşük doz stratejisinin makroskopik tümör ve tek tümör hücrelerinin tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (42).

Düşük doz ve düşük doz oranlı α radyasyonunun ^{227}Th -DOTA-rituksimab 'dan Zevalin'e [İtriyum-90 (Y-90) antikoru] ve harici ışın radyasyonuna göreceli biyolojik etkilerini karşılaştıran bir çalışma tamamlandı. Th-227 ile yapılan tedavinin, tümör büyümesini inhibe etmede harici ışın radyasyonundan 2,5 ile 7,2 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir. ^{90}Y -Zevalin ile β radyasyon tedavisi, harici ışın radyasyonundan 1 ile 1,3 kat daha etkiliydi (43). Abbas ve ark. (44) ayrıca Lu-177 ve Th-227'nin yumurtalık kanseri tümörlerini ifade eden insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 üzerindeki terapötik etkilerini karşılaştırdılar. Burada, Th-227, 4

Gy radyasyon kullanarak Lu-177'den daha büyük bir antitümör etki gösterdi. Tümör büyümesi Th-227 ile daha da gecikti ve farelerin ortalama sağkalımı daha uzundu (129 güne karşı 88 gün).

Th-227 işaretli PSMA-IgG antikorunun klinik öncesi araştırması, bu yapı ile gelecekteki klinik çalışmalar için cesaret vermektedir. ²²⁷Th-PSMA-IgG, çeşitli prostat kanseri ksenograft modellerinde tolere edilebilirlik ve antitümör aktivite göstermiştir. Orta ve yüksek PMSA ekspresyonu olan prostat kanseri ksenograft modellerinde tek doz ²²⁷Th-PSMA-IgG ile tümör büyüme inhibisyonu gözlemlendi. Kemik-metastatik PC modelinde, tek doz ²²⁷Th-PSMA-IgG, tümör yükünü, anormal osteoblastik büyümeyi ve serum PSA düzeylerini azaltmıştır (45). Hormona duyarlı hasta kaynaklı PC ksenograft modellerinde doza bağımlı antitümör aktivite gözlenmiştir (46).

Klinik Çalışmalar

Bayer tarafından, Th-227 ile devam eden klinik çalışmalar yürütülmektedir, ancak bu çalışmaların sonuçları, denemeler devam ettiği veya yakın zamanda sona erdiği için yayınlanmamıştır.

Sonuç

α partiküllerinin daha kısa menzil ve yüksek LET'i, toksisiteyi azaltırken tümör hücrelerine önemli doz verme yeteneği sunar. α yayan radyonüklidlerin kullanımındaki en önemli sorunlar; sınırlı üretim nedeniyle temin edilme güçlüğü, kompleks ve in vivo stabiliteilerinin sağlanması; tümöre iletilmelerinin sağlanması ve kompleks stabiliteilerinin sağlanması için geliştirilmiş şelatörlere veya radyoizotoplar yöntemlerine duyulan ihtiyaçtır. Toriyum-232'nin (Th-232) yüksek enerjili hızlandırıcıda ışınlanması yoluyla Ac-225'nin üretimi gibi yeni üretim yöntemleri çevrimiçi hale geldi ve bu da 10'lar ile 100 Curie üretim seviyesine neden olabilir.

İlaveten, yeni lipozomal veya nanopartikül dağıtım sistemlerinden bazıları, daha yüksek dozlar verme ve bozunma ürünü olarak oluşan yeni kız radyonüklidlerin komşu dokulara salınımını azaltma yeteneği sunabilir. Daha da ileri bir gelişme, kişiselleştirilmiş tıbbi daha da kolaylaştırabilecek α partikül yayan radyonüklidler için dozimetri yöntemlerinin geliştirilmesidir.

Kaynaklar

- Boll RA, Malkemus D, Mirzadeh S. Production of actinium-225 for alpha particle mediated radioimmunotherapy. Appl Radiat Isot 2005;62:667-679.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Nucl Med 2016;57:1941-1944.
- Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted α -particle radiation therapy. Clin Cancer Res 2013;19:530-537.
- Søyland C, Hassfjell SP. Survival of human lung epithelial cells following in vitro alpha-particle irradiation with absolute determination of the number of alpha-particle traversals of individual cells. Int J Radiat Biol 2000;76:1315-1322.
- Zhou H, Hong M, Chai Y, Hei TK. Consequences of cytoplasmic irradiation: studies from microbeam. J Radiat Res 2009;50 Suppl A(0 0):A59-65.
- Haberkorn U, Giesel F, Morgenstern A, Kratochwil C. The Future of Radioligand Therapy: α , β , or Both? J Nucl Med 2017;58:1017-1018.
- Behling K, Maguire WF, Puebla JCL, et al. Vascular Targeted Radioimmunotherapy for the Treatment of Glioblastoma. J Nucl Med 2016;57:1576-1582.
- Behling K, Maguire WF, Di Galleonardo V, et al. Remodeling the Vascular Microenvironment of Glioblastoma with α -Particles. J Nucl Med 2016;57:1771-1777.
- Blower PJ. A nuclear chocolate box: the periodic table of nuclear medicine. Dalton Trans 2015;44:4819-4844.
- Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. α -Emitters for Radiotherapy: From Basic Radiochemistry to Clinical Studies-Part 1. J Nucl Med 2018;59:878-884.
- Hatcher-Lamarre JL, Sanders VA, Rahman M, Cutler CS, Francesconi LC. Alpha emitting nuclides for targeted therapy. Nucl Med Biol 2021;92:228-240.
- Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. Tumour Biol 2012;33:573-590.
- Sgouros G, Ballangrud ÅM, Jurcic JG, et al. Pharmacokinetics and dosimetry of an alpha-particle emitter labeled antibody: 213Bi-HuM195 (anti-CD33) in patients with leukemia. J Nucl Med 1999;40:1935-1946.
- Thiele NA, Wilson JJ. Actinium-225 for Targeted α Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches. Cancer Biother Radiopharm 2018;33:336-348.
- Mastren T, Radchenko V, Owens A, et al. Simultaneous Separation of Actinium and Radium Isotopes from a Proton Irradiated Thorium Matrix. Sci Rep 2017;7:8216.
- Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. Clin Cancer Res 2017;23:4335-4346.
- Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. Nature 1977;266:653-655.
- Pandit-Taskar N, Larson SM, Carrasquillo JA. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: α therapy with 223Ra-dichloride. J Nucl Med 2014;55:268-274.

19. Du Y, Carrio I, De Vincentis G, et al. Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1671-1678.
20. Bosley RB, Simpson JA. Choice of alpha-probe operating voltage to suit a wide range of conditions. *J Radiol Prot* 2002;22:293-303.
21. Shannon RD. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Crystallographica* 1976;A32:751-767.
22. Zielińska B, Bilewicz A. The hydrolysis of actinium. *J Radioanal Nucl Chem* 2004;261: 195-198.
23. Ferrier MG, Stein BW, Batista ER, et al. Synthesis and Characterization of the Actinium Aquo Ion ACS Cent Sci 2017;3:176-185.
24. Beyer GJ, Bergmann R, Schomäcker K, et al. Comparison of the Biodistribution of 225Ac and Radio-Lanthanides as Citrate Complexes. *Isotopes Environmental and Health Studies* 1990;26:111-114.
25. McDevitt MR, Ma D, Simon J, Frank RK, Scheinberg DA. Design and synthesis of 225Ac radioimmunopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot* 2002;57:841-847.
26. Henriksen G, Bruland OS, Larsen RH. Thorium and actinium polyphosphonate compounds as bone-seeking alpha particle-emitting agents. *Anticancer Res* 2004;24:101-105.
27. Thiele NA, Brown V, Kelly JM, et al. An Eighteen-Membered Macrocyclic Ligand for Actinium-225 Targeted Alpha Therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2017;56:14712-14717.
28. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science* 2001;294:1537-1540.
29. Wu Ling S, Horrocks WD. Direct determination of stability constants of lanthanide ion chelates by laser-excited europium(III) luminescence spectroscopy: application to cyclic and acyclic aminocarboxylate complexes. *J. Am. Chem. Soc* 1997;9:1497-1502.
30. Chappell LL, Deal KA, Dadachova E, Brechbiel MW. Synthesis, conjugation, and radiolabeling of a novel bifunctional chelating agent for (225)Ac radioimmunotherapy applications. *Bioconjug Chem* 2000;11:510-519.
31. Miederer M, Henriksen G, Alke A, et al. Preclinical evaluation of the alpha-particle generator nuclide 225Ac for somatostatin receptor radiotherapy of neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14:3555-3561.
32. EANM'15, 28th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015, 10--14 October 2015, Hamburg, Germany. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42 Suppl 1:S1-924.
33. Majkowska-Pilip A, Rius M, Bruchertseifer F, et al. In vitro evaluation of 225 Ac-DOTA-substance P for targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme. *Chem Biol Drug Des* 2018;92:1344-1356.
34. McAlister DR, Horwitz EP. Chromatographic generator systems for the actinides and natural decay series elements. *Radiochim Acta* 2011;99:151-159.
35. Davis IA, Glowienka KA, Boll RA, et al. Comparison of 225actinium chelates: tissue distribution and radiotoxicity. *Nucl Med Biol* 1999;26:581-589.
36. Natrajan LS, Swinburne AN, Andrews MB, Randall S, Heath SL. Redox and environmentally relevant aspects of actinide(IV) coordination chemistry. *Coord Chem Rev* 2014;266--267:171-193.
37. Tutson CD, Gorden AEV. Thorium coordination: A comprehensive review based on coordination number. *Coord Chem Rev* 2017;333:27-43.
38. Kukleva E, Kozempel J, Vlk M, Micolova P, Vopalka D. Preparation of 227Ac/223Ra by neutron irradiation of 226Ra. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 2014;304:263-266.
39. Hogle S, Boll RA, Murphy K, et al. Reactor production of Thorium-229. *Appl Radiat Isot* 2016;114:19-27.
40. Dahle J, Borrebæk J, Melhus KB, et al. Initial evaluation of (227)Th-p-benzyl-DOTA-rituximab for low-dose rate alpha-particle radioimmunotherapy. *Nucl Med Biol* 2006;33:271-279.
41. Webb OF, Boll RA, Lucero AJ, DePaoli DW. Purification of thorium from uranium-233 process residue. *Sep Sci Technol* 1999;34:975-985.
42. Pippin CG, McMurry TJ, Brechbiel MW, et al. Lead (II) complexes of 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-N, N', N'', N'''- tetraacetate: solution chemistry and application to tumor localization with 203Pb labeled monoclonal antibodies. *Inorganica Chim. Acta* 1995, 239 (1-2), 43-51. 1995;239: 43--51.
43. Frenvik JO, Dyrstad K, Kristensen S, Ryan OB. Development of separation technology for the removal of radium-223 from targeted thorium conjugate formulations. Part II: purification of targeted thorium conjugates on cation exchange columns. *Drug Dev Ind Pharm* 2017;43:1440-1449.
44. Abbas N, Bruland ØS, Brevik EM, Dahle J. Preclinical evaluation of 227Th-labeled and 177Lu-labeled trastuzumab in mice with HER-2-positive ovarian cancer xenografts. *Nucl Med Commun* 2012;33:838-847.
45. Hagemann UB, Mihaylova D, Uran SR, et al. Targeted alpha therapy using a novel CD70 targeted thorium-227 conjugate in in vitro and in vivo models of renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:56311-56326.
46. Hagemann UB, Wickstroem K, Wang E, et al. In Vitro and In Vivo Efficacy of a Novel CD33-Targeted Thorium-227 Conjugate for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Mol Cancer Ther* 2016;15:2422-2431.