



Hedefe Yönelik Alfa Radyonüklid Tedavisi (TAT)-Ac-225 Radyofarmasötikleri

Targeted Alpha Radionuclide Therapy (TAT)-Ac-225 Radiopharmaceuticals

✉ Meltem Ocak¹, ✉ Ayfer Asiye Akit², ✉ Perihan Ünak³

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

³Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedavisinin (TAT), çoklu mikrometastazı olan hastalara kolay uygulanması ve birden fazla lezyonu aynı anda tedavi etme yeteneği ile ve diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilmesinden dolayı son yıllarda kullanımı yaygınlaşmaktadır. TAT sıklıkla, alfa partiküler radyasyon yayan radyonüklidin hedeflenme yeteneği olan moleküllere (antikor, peptit vb.) bi-fonksiyonel şelatlar yardımı ile birleştirilmesi ve hastalara uygulanması ile gerçekleşmektedir. Aktinyum-225'in çeşitli şekillerde elde edilmesi mümkündür. Günümüzde yapılmış prelinik ve klinik çalışmaların çoğu Toryum-229'dan (7340 yıl) ayrıştırılması sonucu elde edilen Ac-225 ile gerçekleşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedavi, Ac-225, Ac-225 radyofarmasötikleri

Abstract

Targeted alpha therapy (TAT) has become increasingly popular in recent years due to its easy application in patients with multiple metastases, its ability to treat multiple lesions simultaneously, and its ability to be used in combination with other treatment methods. TAT is performed by chelate conjugated-targeting molecules such as small peptides, peptidomimetics, monoclonal antibodies, biomolecules and small inhibitor molecules tagged with alpha-emitting radionuclides. It is possible to obtain Actinium-225 in various ways. The majority of Ac-225 used for preclinical research and clinical administration is radiochemically isolated from build-up sources of thorium-229.

Keywords: Targeted alpha therapy, Ac-225, Ac-225 radiopharmaceuticals

Giriş

Hedefe yönelik alfa (α) radyonüklid tedavisi (*targeted alpha-particle therapy* - TAT), özellikle çoklu mikrometastazları olan ileri dönem kanserlerin tedavisinde, hedefe yönelik beta (β^-) radyonüklid tedavinin (TBT) etkinlik gösteremediği durumlarda, güçlü bir silah olarak tanımlanan tedavi yöntemidir (1,2). TBT tümör ablasyonu için kanıtlanabilir etkinlik göstermesine

rağmen sahip olduğu birtakım fiziksel özelliklerinden dolayı metastatik kanserlerin bazı formları için kullanımı sınırlı olabilmektedir. Enerjilerine bağlı olarak bazı β^- partiküler radyasyon tümör bölgesinden birkaç cm'ye kadar uzak bölgelere ilerleyebilirler ve hedeflenen maligniteye komşu sağlıklı dokuların özgül olmayan ışınlanmasına neden olurlar. β^- partiküler radyasyonun birim başına bıraktığı enerji miktarı lineer enerji

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

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

E-posta: perihan.unak@ege.edu.tr/perihan.unak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5464-2987

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

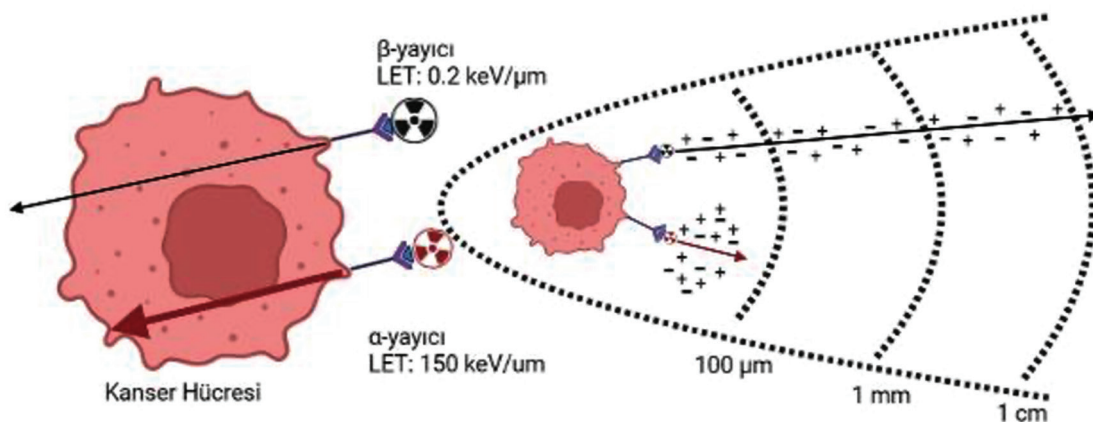
transferi düşük olduğundan sitotoksik etkinliği artırmak adına bazı durumlarda daha yüksek dozda hastalara uygulanması gerekebilmektedir. Ek olarak β - partiküler radyasyon ile tek tek hücrelerin ve küçük tümör yüklerin, mikrometastazların hedeflenmesi çok zordur (3). β -partiküler radyasyon ile karşılaştırıldığında, α partiküler radyasyon biyolojik ortamlarda daha kısa mesafede (<100 μm , birkaç hücre çapında) ilerlemektedir (Şekil 1). Radyotoksitesisi hedeflenen bölge kadar sınırlıdır ve bu durum hedefe yönelik tedavi için yüksek özgünlük sağlamaktadır (3,4). Bu nedenle, TAT, mikrometastazların, primer lezyonun cerrahi rezeksiyonundan sonra kalan tümör hücrelerinin, hematolojik ve kompartıman kanserlerinin tedavisinde çok umut vericidir. α partiküler radyasyonun birim başına bıraktığı enerji β - partikülerden 1.500 kat daha fazladır. α -radyasyonunun yüksek etkinliği çoğunlukla deoksiribo nükleik asit ile doğrudan etkileşime ve çift sarmal kırılmalarının indüklenmesine bağlıdır, bu da sonuçta kanserli hücre ölümüyle sonuçlanır (1,5). α partiküler radyasyonun sitotoksitesisi hücre döngüsünden veya oksijen konsantrasyonundan bağımsızdır, bu durum hipoksik, genellikle radyasyona dirençli tümörlerin tedavisinde avantaj sağlar (6).

TAT için dönüm noktası 2013 yılında prostat kanseri hastalarının kemik metastazlarının tedavisindeki klinik başarısından dolayı α partiküler radyasyon yayıcısı olan $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo®) pazara sunulması olmuştur. Radium-223'ün (Ra-223) fiziksel yarı ömrü 11,4 gündür. Toplam bozuma enerjisinin %95,3'ü α , %3,6'sı β partiküler radyasyon ve %1,1'i gama (γ) veya X-ışınları olarak yayılır. Doz rejimi, 6 intravenöz enjeksiyon için 4 haftalık aralıklarla verilen kg vücut ağırlığı başına 55 kilobekerel'lik (kBq) bir aktivitedir (7). Çoğu α partikülü,

radyofarmasötiği ilgilenilen bölgeye ulaştırmak için taşıyıcı bir moleküle ihtiyaç duyarken, $^{223}\text{RaCl}_2$, kalsiyumu taklit etme ve kemiği hedefleme yeteneğine sahiptir, yani kemiğe hedefleme için herhangi bir taşıyıcı molekül ile işaretleme gerekmez (8). Son yıllarda TAT uygulamaları ile elde edilen başarılı sonuçlar neticesinde Astatin-211 (At-211), Kurşun-212 (Pb-212) Bizmut-213 (Bi-213) ve Aktinyum-225 (Ac-225), Toryum-227 (Th-227) gibi α partiküler radyasyon yayan radyonüklidlerin çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılması yönünde çalışmaların artmaya başladığını görmekteyiz (9).

Bu radyonüklidler arasında Bi-213 ile yapılan çalışmalara örnek olarak, metastatik melanomda Bi-213 cDTPA-9.2.27; Akut miyeloid lösemide, Bi-213-lintuzumab; nöroendokrin tümörlerde (NET) Bi-213 DOTATOC ve gliomada Bi-213 DOTA-substance-P verilebilir. Bizmut-213 (Bi-213), radyonüklidi nispeten kısa bir yarı ömre (46 dk.) sahiptir ve bu nedenle hızlı farmakokinetiği olan düşük moleküler ağırlıklı peptitler ve antikörlerin kullanılması tercih edilir. Aynı nedenle, terapötik bir etki elde etmek için Bi-213'ü önemli ölçüde yüksek aktiviteleri gereklidir. Vektör moleküllerine bağlı olarak, olası Bi-213 uygulanan doz aralığı 5-10 gigabekerel arasında değişebilir.

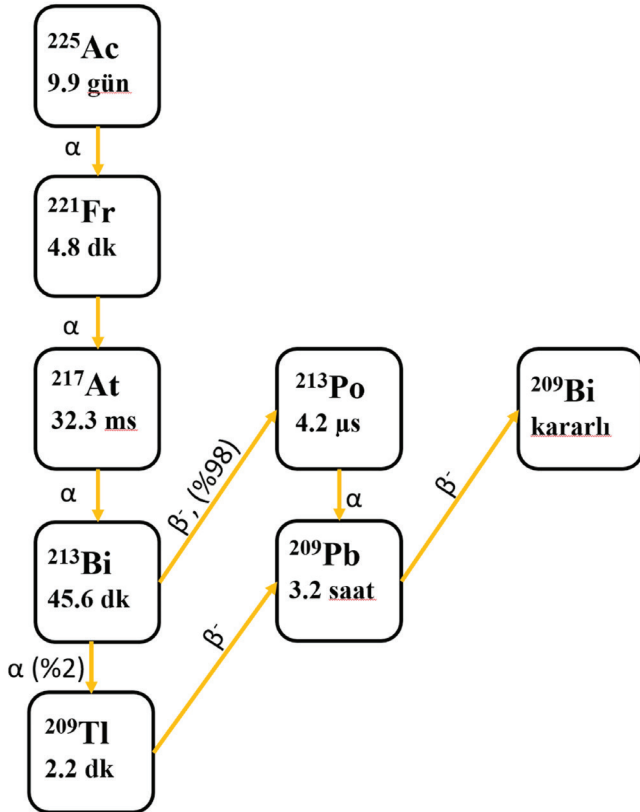
α partiküler radyasyon yayan radyonüklidler arasından ticari olarak elde edilebilen Ac-225 5-8 MeV (Megaelektron Volt), sahip olduğu fiziksel özelliklerinden dolayı TAT uygulamalarında umut vaat eden radyonüklidler arasındadır. Ac-225, fiziksel yarı ömrü 9,92 gün olduğundan dolayı üretim yerinden uzak yerlere ulaştırılması mümkündür. Dolaşımda uzun süre kalan, biyolojik yarı ömrü uzun antikör,



Şekil 1. α ve β partiküler radyasyonun kat ettiği yol uzunluğu şeması
 α : Alfa, β : Beta, keV: kiloelektron Volt

nanopartikül gibi makromoleküller ile radyofarmasötik hazırlanmasına uygundur. Ac-225 toplamda 4 yüksek enerjili, kanser hücrelerine öldürücü radyasyon dozu veren α partikülleri yayarak kararlı Bizmut-209'a bozunur (Şekil 2). Bozunma zincirindeki yüksek enerjili 4 adet α partiküller radyasyondan dolayı Ac-225, *in vivo* nano-jeneratör olarak da tanımlanmaktadır.

Ac-225'in bozunma zincirindeki yavru radyonüklidlerin özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ac-225'in sahip olduğu γ radyasyondan dolayı radyofarmasötik biyodağılımı tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemeye elverişli olsa da çok düşük dozlarda uygulanmasından dolayı düzlemsel SPECT görüntüsü elde etmek zorlaşmaktadır (10). Ac-225'in bozunma ara ürünü olan Bi-213'ün de ayrıştırılarak tedavi amaçlı kullanım potansiyeli olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Fakat kısa yarı ömür (45,6 dk.) ayrıştırma prosesi, radyoışaretleme, hastaya



Şekil 2. Ac-225 in bozunma şeması

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

uygulama sırasında vücut kısıtlayıcı faktördür. Ek olarak hedeflenen terapötik etkinliğin dolaşımında kısa süre kalmasından kaynaklı sağlanamama durumu mevcuttur.

Ac-225 Elde Edilme Yolları

Ac-225'in çeşitli şekillerde elde edilmesi mümkündür. En çok kullanılan yöntem, doğal Toryum-232'nin reaktörlerde ışınlanmasıyla oluşan depolanmış atıkların içerdiği Uranyum-233'ün (1,6 X 10⁵ yıl) doğal yıkılımla oluşan Toryum-229'dan (Th-229) (7340 yıl) ayrıştırılmasıdır. Bu atıkların büyük bir kısmı, 1950-1970 yılları arasında gerçekleştirilen nükleer silah araştırmalarında oluşmuştur. Sonraki yıllarda Th-229'un bu stoklardan ekstrakte edilmesi için geliştirilen ayırma yöntemleriyle radyonüklid saflığı yüksek Ac-225 elde etmek mümkün olmuştur (Toryum Jeneratörü).

Uranyum-233 [(U-233) (1,6×10⁵ y)] → Th-229 (7,9×10³ y) → Radyum 225 [(Ra-225) (14,9 g)] → Ac-225

Bu maksatla kullanılabileceği bilinen belli başlı depolar Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı (*Oak Ridge National Laboratory- ORNL*) (ORNL, Oak Ridge, TN, ABD), Transuranyum Elementleri Enstitüsü (*Institute for Transuranium Elements- ITU*) (ITU, Karlsruhe, Almanya) ve Leipunskii Fizik ve Güç Mühendisliği Enstitüsü'dür, (*Leipunskii Institute for Physics and Power Engineering- IPPE*) (IPPE, Obninsk, Rusya). Bu üç kaynaktan elde edilebilecek yıllık Ac-225 miktarı, yeni Ac-225 radyofarmasötiklerinin geliştirildiği ve aktinyum tedavisinin yaygınlaştığı günümüzde global ihtiyacı karşılamaktan çok uzaktır (11-16).

Th-229'un yıkılımla oluşan Ra-225 (14,9 gün) ve Ac-225'in (9,92 gün) seküler dengeye ulaşması beklendikten sonra (30-90 gün) bu jeneratörü sağlamak mümkündür. Sağım sonrası uygun ayırma ve kalite kontrol yöntemleri uygulanarak Ac-225 radyofarmasötiklerinin hazırlanması için kullanıma sunulabilir. Elde edilen Ac-225'in özgül aktivite değeri ve içerdiği kararlı metal miktarı U-233 kaynağına göre değişmektedir. Toryum jeneratörünün hangi sıklıkta sağılacağı depolama merkezlerinin elindeki Th-229 miktarına, kullanıcı ihtiyaçlarına ve operasyon maliyetlerine bağlı olarak tayin edilmektedir.

İkinci yöntem ise kolay bulunan, ucuz ve çalışılması kolay bir hedef olan Toryum-232'nin yüksek enerjili protonlarla (≥ 100 MeV) ışınlanması şeklindedir (Spallation). Bu yöntemin en önemli sorunu Ac-225 ile birlikte yüzlerce yeni izotopun meydana gelmesidir. Bunların büyük bir kısmı kısa yarı ömürlü olduğundan bekletmeyle giderilmesine rağmen, uzun yarı ömürlü aktinyum izotopları ve aktinyum ile kimyasal benzerlik

Tablo 1. Ac-225 ve Ac-225 bozunmasından kaynaklı oluşan yavru radyonüklidlerin fiziksel özellikleri

Ana radyonüklid	Yavru radyonüklidler	Yarı-ömür	α -radyasyon	β -radyasyon	γ -radyasyon
Ac-225		9,9 gün	5,8 MeV, %50,7		100 keV, %1
	Fr-221	4,8 dk	6,3 MeV, %83,3		218 keV, %11,4
	At-217	32,3 ms	7,1 MeV, %99,9		
	Bi-213	45,6 dk	5,9 MeV, %1,9	492 keV, %66	440 keV, %26
	Po-213	4,2 μ s	8,4 MeV, %100		
	Tl-209	2,16 dk		178 keV, %0,4	1567 keV, %99,7
	Pb-209	3,23 saat		198 keV, %100	
	Bi-209	Kararlı			

Ac-225: Aktinyum-225, α : Alfa, β : Beta, γ : Gama, Fr-221: Fransiyum-221, At-217: Astatin-217, Bi-213: Bizmut-213, Po-213: Polonyum-213, Tl-209: Talyum-209, Pb-209: Kurşun-209, Bi-209: Bizmut-209, MeV: mega elektron volt, keV: kiloelektron volt

gösteren lantanit grubu elementlerinin ayrılması için karmaşık kimyasal yöntemler gerekmektedir.

Aktinyum-227 (Ac-227), 21,8 yıl yarı ömrüyle en önemli radyonüklid safsızlıktır. Toplam aktivitenin %1-2'sini aşmadığı ve bu miktarın toksisite veya işaretleme verimi açısından sorun yaratmayacağı bildirilmekle birlikte daha fazla araştırılmaya açık bir konudur. Ayrıca radyoaktif atık ve lisanslama konularında da dikkate alınması gerekir. Proton enerjisi yükseldikçe bu oran Ac-225 lehine değişecektir (12,17).

Bu yöntemin optimizasyonu bir miktar Ac-225 (Ac-227 safsızlığı içermeyen) elde edilmesine olanak veren Ra-225 fraksiyonu oluşabildiği görülmektedir. Bu konuda çalışmalar yapılmakla birlikte yüksek proton enerjisine sahip yeterli sayıda merkezin bulunmaması önemli bir sorundur (12,17).

Toryum-232 [(Th-232) (p, x)] Ra-225 (14,9 g) → Ac-225

Ac-225 üretiminde üçüncü yöntem Radium-226'nın (1600 yıl) siklotronlarda düşük-orta enerjili protonlarla ışınlanmasıdır (12,13,18).

Radium 226 [(Ra-226) (p, 2n)] Ac-225

Teorik olarak medikal siklotronlarda gerçekleştirilebilecek bu yöntem uygun tasarımda hedef tutucu bulunmaması, diğer medikal radyoizotopların da üretildiği bir siklotronda yüksek radyoaktiviteye sahip bir hedefle çalışmayla ilgili çekinceler ve özellikle açığa çıkabilecek Radon-222 (3,8 gün) gazı kontaminasyonu gibi nedenlerle yaygınlaşmamıştır. Mevcut durumda, uzun süreli bekletmeye alınmış brakiterapi iğneleri ve kullanımı artık yasaklanmış olan radyoaktif paratonerler Ra-226 kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Uluslararası Atom

Enerjisi Ajansı (IAEA) tahminlerine göre 1 kg [(37 Terabekerel (TBq)] Ra-226 bu şekilde depolanmaktadır (18,19). Ama bu kaynaklardan saf Ra-226 elde etmek güç ve pahalı bir işlemdir. Buna karşılık radyumun aktinyuma dönüşüm hızının düşük olması nedeniyle Ra-226 hedef, ışınlama sonrası geri kazanım işlemleriyle tekrar saflaştırılarak defalarca kullanılabilir.

Ayrıca, meydana gelen Ra-225'in yıkılımla az miktarda, yüksek saflıkta Ac-225 elde edilmesi mümkün olmaktadır.

Ra-226 (γ , n) Ra-225 → Ac-225

Bu yöntemde fisyon ürünlerinin oluşmaması ve Radium II ile Aktinyum III'ün (Ac^{+3}) kimyasal farklılıkları nedeniyle ışınlama sonrası saflaştırma işlemi oldukça basittir.

Benzer şekilde Ra-226'nın elektronlarla ışınlanmasıyla da Ac-225 elde edilmesi mümkündür. Bu maksatla da çalışmalar yapılmaktadır (18).

Ac-225 Kimyası ve Şelatlama Ajanları

Aktinyumun bilinen kararlı izotopu yoktur ve bu yüzden kimyasını açıklamaya yönelik çalışmalarda limitasyonlar mevcuttur. Fakat Ac^{+3} iyonunun kimyasal özellikleri Lantan III (La^{+3}) iyonu ile karşılaştırılabilir düzeyde benzer olmasından dolayı çeşitli analitik prosedürlerde "Ac" yerine "La" kullanılmaktadır. Ek olarak son yıllarda radyoaktif Ac^{+3} izotopları ile koordinasyon kimyasını aydınlatmaya yönelik çalışmaların da yapıldığını görmekteyiz (20,21). Aktinyum sulu bir çözelti içerisinde +3 oksidasyon basamağında kararlıdır. Yüz on iki prokerozis mibelli iyonik yarıçapa sahiptir ve büyük yapısından dolayı yüksek koordinasyon sayılarına (8-12) şelatlar ile daha kararlı kompleksler oluşturur (22).

Ac-225 radyonüklidi ile hedefe yönelik α tedavisinin başarısı Ac-225'in nükleer parçalanma sırasında yüksek

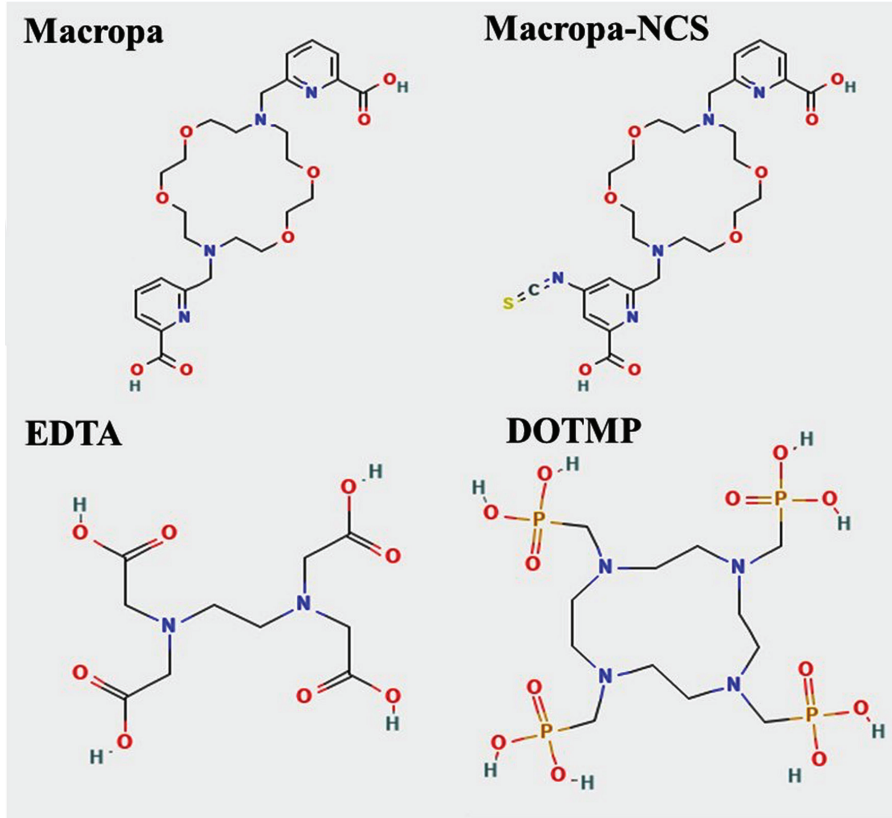
özgüllükte hedef alan içerisinde kalarak enerjisini bırakmasına bağlıdır. Bu koşulu sağlamak için $^{225}\text{Ac}^{3+}$ iyonunun bifonksiyonel şelat vasıtası ile hedefleyici moleküle termodinamik ve kinetik olarak kararlı kompleks yapı oluşturması gerekir (5). Bir radyofarmasötüğün termodinamik kararlılığı çok genel anlamda belirli koşullar altında bir çözelti içerisinde radyometal+şelat-molekül kompleksinin kararlılığını ifade etmektedir. Nükleer Tıp uygulamalarında radyometal+şelat kompleksinin yüksek termodinamik kararlılıkta olması diğer metal iyonları veya inkübasyon ortamında/kanda bulunan doğal şelatlar (albümin, transferrin gibi) ile başka kompleks yapıların meydana gelmesini engellemektedir. Yüksek kinetik kararlılık (kinetic inertness) ise çok genel olarak *in vivo* koşullarda (örneğin; kanda çok seyreltik halde bulunma durumu) radyometalin şelattan ayrılmamasını ifade etmektedir (23,24).

Günümüze kadar radyometaller ile kararlı kompleksler oluşturmak adına doğrusal veya halka (siklik) şeklinde çeşitli bifonksiyonel şelatların tasarlandığını görmekteyiz. Bunların arasında DOTA şelatı, $^{68}\text{Ga}^{+3}$, $^{111}\text{In}^{+3}$, $^{177}\text{Lu}^{+3}$, $^{86/90}\text{Y}^{+3}$ ve $^{44/47}\text{Sc}^{+3}$ değerlikli radyometaller ile kararlı kompleks yapı oluşturması ve *in vivo* koşullarda termodinamik ve kinetik kararlılığını koruduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. DOTA, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*- FDA) onaylı ve NET'lerin görüntüleme ve tedavisinde ($^{68}\text{GaDOTA/TATE}$, $^{177}\text{LuDOTA-TATE}$) kullanılan peptid bazlı radyofarmasötiklerin temel bileşenidir. +3 iyonlu radyonüklitler ile kararlı kordinasyon kimyasına sahip DOTA şelatının $^{225}\text{Ac}^{+3}$ radyonüklidi için de uygun şelat özelliği göstermesi beklenmektedir. Deal ve ark.'nın (25) $^{225}\text{AcDOTA}$ kompleksi ile BALB/c farelerinde yapılan biyodağılım çalışması sonucunda kompleksin hızla kandan temizlendiği ve 5 gün sonra farelerin karaciğer ve kemiğinde az miktarda, sırası ile %3,29 ve %2,87 enjekte edilen doz/g, radyoaktivite biriktiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar $^{225}\text{AcDOTA}$ kompleksinin *in vivo* olarak yeterince kararlı olduğunu göstermiş olup DOTA şelatı ile Ac-225 radyonüklidinin peptid ve antikor bazlı radyofarmasötik geliştirmede ileri çalışmalara yol açmıştır ve çok sayıda prelinik çalışmada çeşitli kanserlerin tedavisinde umut verici sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (26-29). Ek olarak lösemi, prostat kanseri, NET tedavilerinde klinik çalışmalar da devam etmektedir (30-32). Yapılan çalışmalarda ilerlemelere rağmen DOTA şelatı, Ac-225'in hedeflendirilmiş α tedavilerinde kullanımı için tam optimal değildir. DOTA şelatı metal kompleksinin termodinamik kararlılığı metal iyonunun yarıçapı ile ters orantılıdır. DOTA şelatı Ac-225 gibi yarıçapı diğer

metallere göre büyük metaller ile termodinamik olarak daha az kararlı kompleksler meydana getirir. Ek olarak Ac-225'in kinetik kararlı kompleksler oluşturması Ac-225 radyonüklidinin hedeflendirilmiş α tedavilerinde kullanılabilmesi için bir ön koşuldur. Radyofarmasötikler çok düşük miktarlarda hastalara uygulanırlar ve *in vivo* olarak oldukça düşük seyreltik koşullara tabidir. Ac-225 radyofarmasötiklerinin uygun şelatlar kullanılmadan hazırlanması kaynaklı *in vivo* stabilite sorunundan dolayı serbest Ac-225'in karaciğer ve kemikte birikerek akut radyotoksik etkilere rol açtığı gösterilmiştir (22). $^{225}\text{Ac}^{+3}$ iyonuna uygun şelat geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İlk çalışmalar doğrusal polyaminekarsolat, polyaminfosfonat ve sitrat gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler üzerine yapılmıştır. Doğrusal şelatlar, radyometal ile oda ısısında dakikalar içerisinde kompleks yapılar oluşturma yönünden avantajlı olsalar bile Ac-225 ile ^{225}Ac -etilendiamintetraasetik asit ve ^{225}Ac -dietilen triamin penta asetat kinetik kararlılık gösteremediklerinden dolayı tercih edilmemişlerdir (22). Doğrusal şelatlarla göre halka (siklik) yapıdaki şelatlar Ac-225 radyofarmasötiklerinin stabiliteelerini artırmışlardır. Yapı olarak DOTA'ya benzeyen HEHA, DOTA'ya göre daha yüksek *in vivo* stabilite göstermiştir. Bu durum 12 tane donör atoma sahip olan HEHA'nın 8 donör atoma sahip DOTA'ya göre koordinasyon siklusunu daha efektif satire etmesi ile açıklanabilir. DOTA ve HEHA dışında PEPA, TETA, TETPA ve DOTPA gibi birçok makrosiklik yapıda şelatlar geliştirilmiştir. Ama hiçbir klinik uygulamalar için uygun *in vivo* stabiliteye sahip olamamıştır (3).

Son yapılan çalışmalarda Macropa (Şekil 3) (33) adlı makrosiklik şelatın, küçük lantanitlere göre büyük lantanitler ile daha kararlı kompleks yapılar oluşturması Ac-225 gibi büyük radyometaller ile denemelerin yolunu açmıştır. Yirmi altı kBq Ac-225, 5 dakikada oda ısısında olabilecek en düşük konsantrasyonda (0,59 μM) macropa ile yüksek verimle kompleks oluşturabilmiştir. Elli kat daha fazla La+3 iyonu içeren çözeltide veya serumda yapılan stabilite çalışmasında ^{225}Ac -macropa kompleksi 7 gün üzere bozulmadan kalabilmiştir. Farelerde yapılan ^{225}Ac -macropa enjeksiyonu sonucunda kompleksin kararsızlığından kaynaklı kemiklerde veya karaciğerde herhangi bir radyoaktivite tutulumu tespit edilmemiştir (34). Devamında macropa-NSC sentezlenerek trastuzumab ile konjuge edilerek oda ısısında Ac-225 ile yüksek işaretleme verimi elde edilmiştir. Böylelikle antikoların Ac-225 ile radyoışaretlenmesinde DOTA yerine kullanılabilirliği gösterilmiştir (34).

Ac-225 radyonüklidi için bifonksiyonel şelat tasarlarırken ek olarak recoil etki (geri tepme etkisi) de



Şekil 3. Son zamanlarda Ac-225 ile stabil kompleks meydana getiren şelat yapısı
255-Ac: Aktinyum-225 (33)

dikkate alınmalıdır. Ac-225 radyofarmasötikleri Ac-225'in α bozunması ile Fransiyum-221'e (Fr-221) dönüşümü sırasında geri tepen yavru Fr-221 radyonüklidinin Ac-225'in bağlı olduğu molekül ile yaptığı kimyasal bağ enerjisinin çok üzerinde olan yaklaşık 3 kiloelektronvolt'luk (keV) bir geri tepilme enerjisi nedeniyle bağlı olduğu ligand ile kimyasal bağlarını kırar. Bu şekilde radyofarmasötikten ayrılan yavru radyonüklidler hedef dışı organlarında (örneğin; böbrekler) ışınlanmasına yol açarak ciddi radyotoksik etkilere neden olurlar. Yeni şelat tasarımlarının geri tepme sorununu çözmesi pek mümkün olmasa da (şelatların dayanması gereken geri tepme enerjisinin büyüklüğünden kaynaklı) α partiküler yayan radyonüklidleri içerisine hapseden nanopartiküler sistemler çözüm olabilir (35).

Ac-225 Radyofarmasötiklerinin Hazırlanması

Ac-225 radyofarmasötiklerinin ilk klinik uygulamaları 2011 yılında JRC Karlsruhe ve Heidelberg Üniversite Hastanesi iş birliği içerisinde ^{225}Ac -DOTA-TOC'un nöroendokrin tümörlü hastaların tedavisi ile başlamıştır

(36). Devamında prostat kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen [^{225}Ac -prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-617], Ac-225'in hedefe yönelik α -parçacık tedavisinde kullanılmasının kilometre taşı olmuştur. PSMA-617 sahip olduğu farmakokinetik özellikleri (birkaç saat içerisinde tümör tarafından uptake olması, uzun süreli tümör tutulumu göstermesi ve radyonüklidle bağlanmamış PSMA-617'nin böbrekler yoluyla hızlı atılım göstermesi) ile Ac-225'in bozunma karakteristiklerinin mükemmel uyum göstermesinin rolü büyüktür.

Günümüzde tüm klinik çalışmalarda DOTA şelatı Ac-225 radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında altın standart olmaya devam etmektedir. Genel olarak Ac-225 radyofarmasötikleri, DOTA-hedefleyici molekül ile Ac-225'in [$(^{225}\text{Ac})\text{AcCl}_3$ veya $(^{225}\text{Ac})\text{Ac}(\text{NO}_3)_3$] asidik ortamda (pH) ve 90-95 °C'de 20-25 dk. inkübasyonu ve devamında enjekte edilebilir formülasyonun hazırlanması ve sterilizasyonu ile hazırlanmaktadır (9). Süreyi kısaltmak adına mikrodalga sentez üniteleri de kullanılabilir (31). Bazı durumlarda, radyoaktif

işaretli bileşiğin kompleksleşmemiş Ac-225'ten saflaştırılması gerekebilir. 2021 yılında Pretze ve ark. (37) iyi üretim teknikleri uyumlu bir modüler sentez ünitesinde klinik uygulamalarda kullanılmak üzere Ac-225 DOTA-peptitlerinin hazırlanması üzerine yaptıkları çalışmada Ac-225'in DOTA ile yüksek verimlilikle kompleks oluşturabilmeleri için reaksiyon pH'ın 5,0-5,5 olması gerektiğini, daha yüksek pH kullanıldığında Ac-225-hidroksitlerinin oluştuğu, daha düşük pH da ise düşük verimlilikle kompleksleşme meydana geldiğini belirtmişlerdir (38).

Ac-225 Radyofarmasötiklerinin Kalite Kontrolü

Bir radyofarmasötiğin her seri üretiminden sonra hastaya verilmeden önce salım kriterlerini karşılayıp karşılamadığını belirlemek için kalite kontrol testlerinin (fizikokimyasal, biyolojik saflık ve farmasötik özelliğe bağlı testler) yapılması gerekmektedir. Bir radyofarmasötiğin radyokimyasal saflık değeri önemli bir salım kriteridir. Günümüzde klinik uygulamalarda kullanılan Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflık analizleri hızlı ince tabaka kromatografisi (ITLC) ile yapılmaktadır. Radyokimyasal saflık değeri γ spektrometre kullanılarak dolaylı yoldan Fr-221'in 218 keV'lik ($t_{1/2}$ 4,8 dk.) γ emisyonun ölçülmesi belirlenmektedir. Ölçüm işlemi Ac-225 ile Fr-221 arasındaki denge oluşması için en az 60 dakika bekledikten sonra gerçekleşmektedir (9,31).

Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflığını belirlemedeki diğer bir yöntem de ITLC plaklarının ITLC tarayıcı (fosfor görüntüleme, phosphor imaging) ile değerlendirilmesidir. ITLC tarayıcı kullanıldığında tüm radyasyon türleri (γ , α , β) tespit edilmekte ve işlemin hassasiyeti artmaktadır. Bu yöntemin Ac-225'in kompleks şekilde bozunmasından kaynaklı oluşan yavru radyonüklidlerin hedefleyici molekül ile kompleks oluşturmama veya kromatografik plaka boyunca farklı dağılım gösterebilme eğilimi ve yavru radyonüklidlerin seküler dengeye ulaşmadan oranlarının sürekli değişmesinden kaynaklı zorlukları bulunmaktadır. Özet olarak Fr-221'in 55 dakikada Bi-213'ün 6,5 saatte seküler dengeye gelmesi ölçümü komplike hale getirmektedir. Radyonüklidler arasındaki seküler dengede radyokimyasal saflığın doğru hesaplanması mümkündür. Ac-225 ve yavru radyonüklidleri arasında seküler dengeye 20 saat sonra ulaşılmaktadır (39,40). Klinik uygulamalarda kullanılmak üzere hazırlanan Ac-225 radyofarmasötiğinin radyokimyasal saflığını belirlemek için 20 saatten fazla bekletilmesi pratik bir uygulama değildir.

Yapılan çalışmalarda Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflığını belirlemek için TLC kağıtlarının 1-12 saat arasında bekletilerek ölçüldüğü belirtilmektedir (25,31,41). Bu tür uygulama farklı merkezlerde yapılan çalışmaların kıyaslamalı değerlendirilmesinde ve

Tablo 2. Preklinik ve klinik aşamada olan Ac-225 radyofarmasötikleri (5)

Radyofarmasötik	Taşıyıcı molekül	Hedef	Geliştirme aşaması
Ac-225-BC8	mAb	CD45	Preklinik
Ac-225-2Rs15d-nanobody	Nanobody	HER2	Preklinik
Ac-225-MC1RL	Peptit	MC1R	Preklinik
Ac-225-Cyc-MSH	Peptit	MC1R	Preklinik
Ac-225-Cixutumumab	mAb	IGF-1R	Preklinik
Ac-225-E4G10	mAb	VE cadherin	Preklinik
Ac-225-Pr-PRIT	mAb	HER2/GPA33	Preklinik
Ac-225-Au Nanoparticles	nanopartikül	Glioblastoma	Preklinik
Ac-225-RPS-027	Peptit	PSMA	Preklinik
Ac-225-DOTATATE/TOC	Peptit	SSTR	Klinik
Ac-225-PSMA-617	Peptit	PSMA	Klinik
Ac-225-FPI-1434	mAb	IGF-1R	Faz-I
Ac-225-DOTA-Substance P	Peptit	NK 1R	Faz-I/II
Ac-225-Lintuzumab (Hum195)	mAb	CD33	Faz-II
Ac-225-J591	mAb	PSMA	Faz-I

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, SSTR: Radyoişaretli somatostatin reseptör

radyofarmasötikleri düzenleyici kurumların karar verme mekanizmalarında sorunlara neden olmaktadır.

2021 yılında Ac-225 radyofarmasötiklerinin radyokimyasal saflığını doğru bir şekilde en erken ölçülecek zamanı belirlemek ve standart bir ölçüm yöntemi geliştirmek amaçlı fosfor görüntüleme ile bir çalışma yapılmış ve 6 farklı Ac-225 radyofarmasötiği için 0,5, 2, 3,5, 6,5 ve 26. saatlerde 585 ITLC plak okuması sonucu ilk yarım saatte (0,5 saat) yapılan ölçümlerin daha sonraki zaman noktalarında yapılan ölçümlerden daha güvenilir olduğu ve en güvenilir sonuçların 2. saatte alındığı tespit edilmiştir (9).

Ac-225 Radyofarmasötikleri

Ac-225 radyofarmasötikleri ile günümüzde birçok prelinik ve klinik çalışma yürütülmektedir (Tablo 2) (5). ²²⁵Ac-PSMA-617 ve ²²⁵Ac-DOTA-TATE ile elde edilen başarılı tedavi sonuçları ile bu alandaki çalışma sayısını artırmak ile Ac-225'in sınırlı üretimi Ac-225'in tam potansiyeli ile uygulanmasında sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Ac-225 üretimi için birçok üretim yöntemi geliştirilmesine rağmen bu yöntemlerin klinik uygulamalara transferinde kat edilecek çok yol bulunmaktadır. Ac-225 radyofarmasötiklerinin *in vivo* stabiliteğini artırmak ve yavru radyonüklidlerin radyofarmasötikten ayrılarak dolaşıma katılmasından kaynaklı oluşan toksisiteyi azaltmak yönünde daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalara ek olarak Ac-225 radyofarmasötiklerinin uzun dönem yan etkilerini belirlemek ve dozimetrisi hakkında bilgi sahip olmak adına kapsamlı daha çok hayvan çalışmasına ihtiyaç vardır.

Tartışma ve Sonuç

TAT, kanser hücrelerine ölümcül olan yüksek, lokalize enerji sağlarken, yakındaki sağlıklı dokuya verilen hasarı en aza indirir. TAT, tümör tipleri arasında geniş uygulanabilirliğe sahiptir. ²²³RaCl₂, metastatik hastalık kastrasyona dirençli prostat kanserinin yükü de (mCRPC) FDA ve EMA onaylı ilk TAT'dir ve klinik uygulamada bu terapötik yaklaşım için "kavram kanıtı" göstermiştir. mCRPC'de ²²³RaCl₂ monoterapisinin etkinliği ve güvenliği, çeşitli klinik çalışmalarda, alt analizlerde, Post doc analizlerde ve gerçek dünya çalışmalarında gösterilmiştir ve bu tedavinin hedeflenen doğasını desteklemektedir. TAT terapinin Ac-225, Bi-213, At-211, Pb-212 ve Th-227 ile de çeşitli tümör tiplerinde mevcut ve gelişmekte olan tedavilerle çeşitli kombinasyonları devam eden çalışmalarda araştırılmaktadır. ²²⁵Ac-PSMA-617 ve ²²⁵Ac-DOTA-TATE sırası ile prostat kanseri ve nöroendokrin kanseri tedavilerinde alanında

uzmanlaşmış merkezlerde kullanılmaktadır. Günümüzde hedefe yönelik radyonüklid kombinasyon tedavileri de klinik fayda açısından potansiyel tedavi fırsatı olarak anılmaktadır.

Teşekkür

Yazarlar şekil düzenlemesi ve referansların dizimi aşamasındaki katkılarından dolayı doktora öğrencisi Elif Tutun'a teşekkürlerini sunar.

Kaynaklar

1. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, et al. Alpha Emitters for Radiotherapy: Basic Radiochemistry to Clinical Studies Part 2. J Nucl Med 2018;59:1020-1027.
2. Guerra Liberal FDC, O'Sullivan JM, McMahon SJ, Prise KM. Targeted Alpha Therapy: Current Clinical Applications. Cancer Biother Radiopharm 2020;35:404-417.
3. Thiele NA, Wilson JJ. Actinium-225 for Targeted α Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches. Cancer Biother Radiopharm 2018;33:336-348.
4. Thorek DLJ, Ku AT, Mitsiades N, et al. Harnessing Androgen Receptor Pathway Activation for Targeted Alpha Particle Radioimmunotherapy of Breast Cancer. Clin Cancer Res 2019;25:881-891.
5. Dhiman D, Vatsa R, Sood A. Challenges and opportunities in developing Actinium-225 radiopharmaceuticals. Nucl Med Commun 2022;43:970-977.
6. Staudacher AH, Liapis V, Brown MP. Therapeutic targeting of tumor hypoxia and necrosis with antibody α -radioconjugates. Antibody Therapeutics 2018;1:75-83.
7. Sindhu KK, Nehlsen AD, Stock RG. Radium-223 for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Pract Radiat Oncol 2022;12:312-316.
8. Dizdarevic S, McCreedy R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:192-217.
9. Kelly JM, Amor-Coarasa A, Sweeney E, Wilson JJ, Causey PW, Babich JW. A suitable time point for quantifying the radiochemical purity of ²²⁵Ac-labeled radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem 2021;6:38.
10. Scheinberg DA, McDevitt MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. Curr Radiopharm 2011;4:306-320.
11. Radchenko V, Engle JW, Wilson JJ, et al. Application of ion exchange and extraction chromatography to the separation of actinium from proton-irradiated thorium metal for analytical purposes. J Chromatogr A 2015;1380:55-63.
12. Radchenko V, Morgenstern A, Jalilian AR, et al. Production and Supply of α -Particle-Emitting Radionuclides for Targeted α -Therapy. J Nucl Med 2021;62:1495-1503.

13. Robertson AKH, Ramogida CF, Schaffer P, Radchenko V. Development of ²²⁵Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences. *Curr Radiopharm* 2018;11:156-172.
14. I. A. E. Agency, "Report of a Technical Meeting on "Alpha emitting radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy," International Atomic Energy Agency (IAEA), 2013. [Online]. Available: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/45/091/45091405.pdf?r=1
15. Morgenstern A, Bruchertseifer F, Apostolidis C. Bismuth-213 and actinium-225 -- generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes. *Curr Radiopharm* 2012;5:221-227.
16. Aliev R, Vasiliev A, Ostapenko V, et al. Isolation of Medicine-Applicable Actinium-225 from Thorium Targets Irradiated by Medium-Energy Protons. *Solvent Extraction and Ion Exchange* 2014;32:pp 468-477.
17. Ferrier MG, Radchenko V, Wilbur DS. Radiochemical aspects of alpha emitting radionuclides for medical application. *Radiochimica Acta* 2019;107:1065-1085.
18. Junior JAO, Starovoitova V, Jalilian A, et al. Report on Joint IAEA-JRC Workshop: Supply of Ac-225. No: October; 2018.
19. Publication IAEA, Management of Disused Radioactive Lightning Conductors and Their Associated Radioactive Sources, no. NW-T-1.15. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2022.
20. Ferrier MG, Batista ER, Berg JM, et al. Spectroscopic and computational investigation of actinium coordination chemistry. *Nat Commun* 2016;7:12312.
21. Ferrier MG, Stein BW, Batista ER, et al. Synthesis and Characterization of the Actinium Aquo Ion. *ACS Cent Sci* 2017;3:176-185.
22. Davis IA, Glowienka KA, Boll RA, et al. Comparison of ²²⁵actinium chelates: tissue distribution and radiotoxicity. *Nucl Med Biol* 1999;26:581-589.
23. Cole WC, DeNardo SJ, Meares CF, et al. Comparative serum stability of radiochelates for antibody radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1987;28:83-90.
24. Meares CF, Moi MK, Diril, H et al. Macrocyclic chelates of radiometals for diagnosis and therapy. *Br J Cancer Suppl* 1990;10:21-26.
25. Deal KA, Davis IA, Mirzadeh S, Kennel SJ, Brechbiel MW. Improved in vivo stability of actinium-225 macrocyclic complexes. *J Med Chem* 1999;42:2988-2992.
26. Borchardt PE, Yuan RR, Miederer M, McDevitt MR, Scheinberg DA. Targeted actinium-225 in vivo generators for therapy of ovarian cancer. *Cancer Res* 2003;63:5084-5090.
27. Singh Jaggi J, Henke E, Seshan SV, et al. Selective alpha-particle mediated depletion of tumor vasculature with vascular normalization. *PLoS One* 2007;2:e267.
28. 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.
29. Essler M, Gärtner FC, Neff F, et al. Therapeutic efficacy and toxicity of ²²⁵Ac-labelled vs. ²¹³Bi-labelled tumour-homing peptides in a preclinical mouse model of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:602-612.
30. Rosenblat TL, McDevitt MR, Carrasquillo JA, et al. Treatment of Patients with Acute Myeloid Leukemia with the Targeted Alpha-Particle Nanogenerator Actinium-225-Lintuzumab. *Clin Cancer Res* 2022;28:2030-2037.
31. 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.
32. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020 ;47:934-946.
33. 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.
34. Pallares RM, Abergel RJ. Development of radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy: Where do we stand? *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1020188.
35. de Kruijff RM, Wolterbeek HT, Denkova AG. A Critical Review of Alpha Radionuclide Therapy-How to Deal with Recoiling Daughters? *Pharmaceuticals (Basel)* 2015;8:321-336.
36. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A, Ac-225-DOTATOC - an empiric dose finding for alpha particle emitter based radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2015;56: supplement p.1232.
37. Pretze M, Kunkel F, Runge R, et al. Ac-EAZY! Towards GMP-Compliant Module Syntheses of ²²⁵Ac-Labeled Peptides for Clinical Application. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:652.
38. Poty S, Membreno R, Glaser JM, et al. The inverse electron-demand Diels-Alder reaction as a new methodology for the synthesis of ²²⁵Ac-labelled radioimmunoconjugates. *Chem Commun (Camb)* 2018;54:2599-2602.
39. Kruijff RM, Raavé R, Kip A, et al. The in vivo fate of ²²⁵Ac daughter nuclides using polymersomes as a model carrier. *Sci Rep* 2019;9:11671.
40. Ramogida CF, Robertson AKH, Jermilova U, et al. Evaluation of polydentate picolinic acid chelating ligands and an α -melanocyte-stimulating hormone derivative for targeted alpha therapy using ISOL-produced ²²⁵Ac. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2019;4:21.
41. Shukurov R, Veliyev M, Dadashov Z, Isayev J, Novruzov F, Labeling process and quality control results of ²²⁵Ac-PSMA-617 for targeted alpha particle therapy for metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2019;60: supplement 1 p. 1611. [Online]. Available: https://jnm.snmjournals.org/content/60/supplement_1/1611.