

## SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

## XLI. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce České společnosti nukleární medicíny ČLS JEP

Kouty u Ledče nad Sázavou, 22. až 24. května 2019

V termínu od 22. do 24. 5. 2019 byly pořádány XLI. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce v konferenčním hotelu Luna v Koutech u Ledče nad Sázavou. Konference byla rozdělena do několika odborných bloků týkajících se nových trendů a výzkumu v oblasti radiofarmak, radiofarmaceutických metodik a legislativy. Na akci bylo přítomno celkem 77 účastníků a bylo prezentováno 15 odborných sdělení.

V prvním dni byla přednesena sdělení z oblasti nových trendů v oblasti radiofarmak. Dr. J. Štěpán pěknou souhrnnou prezentací popsal detaily tzv. „uhlíkové chemie“ na bázi radionuklidu  $^{14}\text{C}$ . Od jeho výroby na cyklotronu přes chemické syntézy, značení prekursorů po některé aplikace. Nově bylo na konferenci zavedeno diskuzní sdělení „kulatý stůl“ moderovaný doktorkou K. Žilkovou, které se zaměřilo na problematiku aplikace pokynu LEK-17 na radiofarmaceutických pracovištích. Podrobně bylo rozebráno především guideline pro přípravu radiofarmak v čistých prostorách. Na tuto debatu ve čtvrtek také navazovala přednáška paní doktorky Jungové ze SÚKLU, která doplnila a specifikovala požadavky LEK-17 z hlediska státní autority.

Druhý den konference byl zahájen přednáškou o radionuklidové cisternografii a průkazu likvorei v praxi. Magistrem I. Tichým byla popsána metodika tohoto vyšetření za pomoci přípravku  $^{111}\text{In}$ -DTPA (Tichý I. Radionuklidová cisternografie a průkaz likvorei v praxi). V dopoledním programu byla prezentována nová metoda pro kontrolu kvality přípravku SESTAMIBI. Prezentace shrnovala rychlou metodu pro analýzu radiochemické čistoty pomocí tenkovrstvé chromatografie (Kukleva E. Nová rychlá metoda kontroly kvality SESTAMIBI aneb čistota MIBI za 10 minut bez chloroformu). Legislativní blok byl okořeněn vyzvanou zahraniční přednáškou doktora J. Šimečka, která rozebírala podávání neregistrovaných radiofarmak pro diagnostiku a terapii onkologických onemocnění v celosvětovém měřítku. Velmi vhodnou formou legislativních kazuistik popsal problematiku přípravy/výroby nových radiofarmak v různých státech Evropy, blízkého východu, USA a Austrálie. Do kontrastu globální

legislativy postavil problematiku příprav neregistrovaných přípravků v ČR. V oblasti výzkumu radiofarmak bylo prezentováno mnoho zajímavých poznatků, např. doktor P. Bárta přednesl sdělení týkající se značení anti-VEGFR2 monoklonální protilátky SPECT zářiči a *in vitro* testování její afinity k cílovému receptoru.

Na konferenci byl letos nově zařazen Edukativní blok, který seznamuje posluchače s novým tématem, se kterým se mohou ve své praxi v brzké době setkat. Pro letošní ročník bylo vybráno téma „Chemie  $^{68}\text{Ga}$ : od přípravy po značení“, kterého se zhostili doktor M. Vlk a docent J. Kozempel. Tento blok byl doplněn o praktickou instruktáž eluce galiového generátoru a automatických modulů pro značení kitů.

Na společenském večeru při výkladu sládka z jednoho známého pivovaru a sklenice speciálního piva se nesla plodná debata o různých spolupracích pracovišť na klinických, výzkumných nebo legislativních záležitostech.

Poslední den konference byl ozvláštěn očekávanou zvanou přednáškou doktorky M. Benešové, která hovořila o současnosti i budoucnosti kombinované diagnózy a léčby rakoviny. Ve své prezentaci podrobně shrnula tzv. „novou éru“ nukleární medicíny s přípravky na bázi PSMA a SSSTR. Byly představeny jednotlivé studie s přípravky „Heidelberské série“  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 a  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 a další možná analoga značená konvenčními i nekonvenčními radionuklidy ( $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  aj.)

Součástí konference bylo také Plenární zasedání členů Radiofarmaceutické sekce ČSNM, kde se rozebírala aktuální témata LEK-17, úhradová vyhláška, vzdělávání, pořádání dalších ročníků konference a jiné.

Pracovní dny byly nabitě velmi pěknými odbornými přednáškami z výzkumu a aktuálního dění na poli radiofarmacie. Do příštích ročníků budeme usilovat o zvýšení počtu účastníků a udržení odborné úrovně akce.

Za finanční podporu akce děkujeme všem zúčastněným sponzorům, kteří prezentovali své přípravky, přístroje nebo výrobky na stáncích v průběhu celé konference.

PharmDr. Adam Čepa, Ph.D.

### UHLÍK-11 V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ŠTĚPÁN J.

KRNM FN a LF MU, Brno

e-mail: stepan.jiri@fnbrno.cz

**Úvod:** Uhlík-11 je pozitrony emitující radionuklid zvláště cenný pro značení řady biologicky významných

sloučenin pro zobrazování pozitronovou emisní tomografií, protože jeho zabudováním do organické molekuly se nemění její chemická struktura a biologické chování. Poločas přeměny uhlíku-11 je 20,4 min a přeměňuje se na stabilní bor-11 za emise pozitronu – antičástice elektronu.

**Metodika:** Literární zpracování uvedené problematiky.

**Výsledky:** Přednáška uvádí výrobu C-11 pomocí cyklotronu, zamyšlení nad možností použití C-11 v chemické syntéze, značení chemických prekurzorů pro radiofarmaka uhlíkem-11, obecné úvahy pro práci s C-11, reakce radioaktivního značení.

**Závěr:** S 20,4minutovým poločasem C-11 je omezená dostupnost výchozích reagentů značených C-11. Nicméně chemie uhlíku je extrémně přizpůsobivá. V podstatě jakákoliv organická molekula se může značit uhlíkem-11 a studovat v těle bez pomoci biomimetických analogů, které se mohou chovat velmi rozdílně než jejich mateřské molekuly. Od sedmdesátých let 20. století a prvního použití radioaktivního indikátoru značeného C-11 pro zobrazování neuroreceptorů PETem bylo vyrobeno velké množství radiofarmak značených C-11. Tato všestrannost je velkou silou chemie uhlíku-11 a radiofarmak značených C-11 a budoucnost v této oblasti bude omezená jen tvořivostí chemiků a rozvojem znalostí biochemie *in vivo*.

## SPECIFICKÉ MOLEKULÁRNÍ ZOBRAZOVÁNÍ – ZNAČENÉ APTAMERY NA BÁZI NUKLEOVÝCH KYSELIN

ČEPA A., KOMÁREK P., SOLAR N., ZOGALA D.  
RIP IKEM, Praha  
e-mail: cepa@ikem.cz

**Úvod:** Molekulární zobrazování je nová diagnostická disciplína umožňující zobrazování, charakterizování a kvantifikování biologických procesů na molekulární úrovni. Radioaktivně značené aptamery se stávají novou generací molekulárních sond, které lze využít k velmi selektivní a přesné diagnostice/terapii.

**Metodika:** Sdělení se zaměřuje na aktuální novodobé molekulárně diagnostické sondy na bázi RNA a DNA aptamerů. Aptamery jsou látky mimikující vlastnosti protilátek, případně peptidů. Jejich velkou výhodou je vysoká teplotní a pH stabilita, absence imunogenicity, vysoká afinita k cílovému antigenu a relativně jednoduchá a rychlá produkce. Literatura popisuje celou řadu radioaktivně značených aptamerů, které byly použity pro molekulární zobrazování,  $^{99m}\text{Tc}$ -NX21190 vázající se na neutrofilní elastázu,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-EGFRvIII s vysokou vazbou k EGFR, dále  $^{64}\text{Cu}$ -AS1411 s vysokou afinitou k nucelolinu a vysokou internalizační schopností. Aptamery byly také zkoušeny jako dopravníky různých genetikých sond PSMA apt-siRNA128.

**Výsledky:** Literatura popisu velkou variabilitu využití radioaktivně značených RNA/DNA aptamerů radionuklidů použitelnými pro SPECT či PET zobrazování ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$  aj.). Díky svým vlastnostem podobným protilátkám, přesné chemické specifikaci struktury, snadné konjugaci s chelátory, menší molekulové hmotnosti a rychlé biodistribuci se zdají být tyto látky novou generací molekulárních sond.

**Závěr:** Z podrobných preklinických studií značených aptamerů je zřejmý vysoký potenciál těchto průb pro diagnostiku, terapii nebo teranostiku v nukleární medicíně.

## TERANOSTICKÉ RADIONUKLIDY A RADIO-FARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII V NUKLEÁRNÍ MEDICÍNĚ

ULLMANN V., HAVEL M., KOLÁČEK M., KRAFT O., GOLISOVÁ J.

Klinika nukleární medicíny, FN Ostrava  
e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

Teranostika je medicínská strategie, která cíleně kombinuje diagnostiku s terapií. Molekulární zobrazení v nukleární medicíně a biologicky cílená radionuklidová terapie umožňují integrovat individuální (personalisovanou) diagnostiku a cílenou terapii do společného oboru, pro který se nově začal používat název teranostika či teragnostika.

Radionuklidy vhodné pro teragnostiku mohou být v zásadě trojího druhu:

1. Jeden „monoteranostický“ radionuklid se smíšenou radiací  $\beta^- + \text{gama}$ ,  $\beta^- + \beta^+$ ,  $\alpha + \text{gama}$  nebo  $\alpha + \beta^+$ , kterým je se označí příslušné biologicky cílené radiofarmakum. Gama či pozitronová emise umožňuje scintigrafické zobrazení planární/SPECT nebo PET. Emitované elektrony  $\beta^-$  nebo částice  $\alpha$  způsobují radiobiologický terapeutický efekt požadované likvidace patologických buněk v cílové tkáni, kde se radiofarmakum vchytilo.

Nejnámějším příkladem takového „monoteranostického“ radionuklidu je klasický radiojód  $^{131}\text{I}$ , jehož gama záření energie 364 keV umožňuje provést scintigrafii (planární či SPECT), zatímco elektrony  $\beta^-$  mohou vykonávat terapeutický účinek – při podstatně vyšší aplikované aktivitě. Používá se již celá desetiletí v tyreologii. Nověji se používá i monoklonální protilátka tositumomab značená jódem-131 (Bexxar) pro terapii lymfomů. Další „monoteranostické“ radionuklidy se smíšenou radiací jsou lutetium  $^{177}\text{Lu}$ , experimentálně terbium  $^{149}\text{Tb}$  se smíšenou radiací alfa-beta.

2. Dva radioizotopy téhož prvku, z nichž jeden emituje fotony  $\text{gama}$  či pozitrony  $\beta^+$  pro scintigrafickou diagnostiku, druhý izotop vyzařuje elektrony  $\beta^-$  nebo alfa-částice pro terapeutický účinek. Takovými dvojicemi mohou být jód  $^{123}\text{I}$  pro scintigrafii a jód  $^{131}\text{I}$  pro terapii (používá se především v tyreologii), zatím experimentálními dvojicemi teranostických radionuklidů je pozitronový izotop  $^{64}\text{Cu}$  pro zobrazení PET a  $\beta^-$  izotop  $^{67}\text{Cu}$  pro terapii, podobně skandium  $^{64}\text{Sc}/^{67}\text{Sc}$  nebo dvojice yttrium  $^{86}\text{Y}$  pro PET diagnostiku a  $^{90}\text{Y}$  pro beta-terapii.

3. Dva různé radioizotopy různých prvků, z nichž jeden emituje fotony  $\text{gama}$  či pozitrony  $\beta^+$  pro scintigrafii, druhý radionuklid je zářičem  $\beta^-$  nebo alfa pro terapii.

Jako nosiče *teranostického* účinku u nádorových onemocnění jsou nevhodnější **radioimunokonjugáty** monoklonálních protilátek vzhledem k možnosti navázání diagnostických a následně terapeutických radionuklidů.

V přednášce rozebíráme fyzikální vlastnosti radionuklidů pro značení monoklonálních protilátek pro scintigrafickou diagnostiku ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ) a biologicky cílenou radionuklidovou terapii ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) – rozpadová schémata a změře-

ná spektra na našem pracovišti. Některé alfa radionuklidy s rozpadovým řetězcem fungují jako „*in vivo generátor*“; analyzujeme možnosti úniku dceřiných radionuklidů z monoklonální protilátky.

Více informací na:

<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm>

<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#BiologTerapie>

<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#RadionuklTerapie>

## RADIONUKLIDOVÁ CISTERNOGRAFIE A PRŮKAZ LIKVOREI V PRAXI

TICHÝ I., BERNÁTEK J., BENEDA A., KOČICOVÁ V., POPELKA K.

ONM, Nemocnice Kyjov, příspěvková organizace

e-mail: tichy.igor@nemkyj.cz

**Úvod:** Radionuklidová cisternografie jako jedno z méně častých nukleárně medicínských vyšetření umožňuje zobrazení intrakraniálního subarachnoidálního prostoru pomocí radiofarmak. Likvoreia je odtékání mozkomíšního moku v důsledku komunikace mezi subarachnoidálním a extrakraniálním prostorem.

**Metodika:** Radiofarmakem první volby je v současnosti  $^{111}\text{In-DTPA}$  ( $T_{1/2} = 67$  hod., 20–40 MBq). Průkaz likvorei vyžaduje multidisciplinární spolupráci několika odborníků. Ve spolupráci s neurologem je RF aplikováno lumbální punkcí do páteřního kanálu. Otorinolaryngolog provede tamponádu uší a nosu. Scintigrafické zobrazení se provádí za 4 až 6 hodin, další za 24, popř. 48 nebo i 72 hodin po aplikaci. Následující den se provede proměření tampónů ve studnovém detektoru a porovnání aktivit identického objemu vzorků tekutiny získané z jednotlivých tampónů se vzorkem séra z krve pacienta. Za pozitivní nález se považuje takový, kdy hodnota aktivity tekutiny z tampónu je nejméně 3–5krát vyšší než aktivita séra identického objemu.

**Výsledky:** Na příkladu dvou pacientů vyšetřených v letošním roce pro suspektní likvoreu bylo demonstrováno využití laboratorní centrifugy (3000 otáček/min, 3 min) při získání vzorků tekutiny z jednotlivých tampónů a séra pacientů.

**Závěr:** Radionuklidová cisternografie zůstává i přes nástup nových zobrazovacích modalit (CT, MR) spolehlivým pomocníkem při zobrazování likvorových prostorů a zejména při průkazu úniku mozkomíšního moku nosem (rinorea) nebo uchem (otorea).

## NOVÁ RYCHLÁ METODA KONTROLY KVALITY SESTAMIBI ANEB ČISTOTA MIBI ZA 10 MINUT BEZ CHLOROFORMU

KUKLEVA E., SUCHÁKOVÁ P.

FJFI ČVUT, Praha

e-mail: ekaterina.kukleva@fjfi.cvut.cz

**Úvod:** Cílem této práce bylo zjednodušení, zrychlení a snížení množství organického odpadu při kontrole kva-

lity  $^{99m}\text{Tc}$  značeného radiofarmaka SESTAMIBI. V současné době je využívanou metodou kapalinová extrakce chlorofor : fyziologický roztok, při které je vyšší riziko kontaminace pracovního prostoru a personálu. Známé chromatografické metody neposkytují dostatečné rozdělení radiofarmaka a nečistot a navíc jsou časově náročné.

**Metodika:** Na základě několika studovaných metod byly zvoleny dvě doplňující se chromatografické metody. Pro separaci hydrofilního a lipofilního SESTAMIBI se ukazuje jako nejvýhodnější metoda chromatografický papír Whatman 4 (W4) s mobilní fází methylethylketon (MEK). Pro stanovení technecistanového aniontu lze použít ITLC-SG s mobilní fází fyziologický roztok (FR).

**Výsledky:** Při stanovení W4: MEK bylo zjištěno, že hydrofilní SESTAMIBI spolu s koloidním techneciem zůstává na startu, avšak lipofilní SESTAMIBI s techneciem putuje s čelem. Čas vztlínání po dráze 6 cm byl 4–6 minut. V případě ITLC-SG: FR technecistan putuje s čelem na rozdíl od SESTAMIBI a ostatních nečistot, které zůstávají na startu. Čas analýzy při délce dráhy 6 cm byl také 4–6 minut. Kombinací obou metod lze docílit důkladné kontroly čistoty studovaného radiofarmaka.

**Závěr:** Jedná se o kombinaci rychlých metod, které používají běžně se vyskytující mobilní a stacionární fáze. Tyto metody poskytují snadnou detekci nečistot za využití chromatografického skeneru, přičemž lze jednoduše uchovávat získaná data. Další výhodou těchto metod je výrazné rozdělení jednotlivých složek, což zabezpečuje jednoduché vyhodnocení získaných výsledků a předchází falešně pozitivním výsledkům.

## MOŽNOSTI MODALITY PET/CT S FLUOROCHOLINOM-F18 U PACIENTOV S KARCINÓMOM PROSTATY, JEJ KLINICKÉ VYUŽITIE A POTENCIÁLNY VPLYV NA ROZHODOVANIE O LIEČBE V PROTON THERAPY CENTER

KALISKÁ L., MÁČA P.

Proton Therapy Center Czech, s.r.o., Praha

e-mail: lucia.kaliska@hotmail.com

**Úvod:** Karcinóm prostaty (KP) je najčastejším malígnym nádorom u mužov. Pre voľbu optimálnej liečby je nutné presné stanovenie rozsahu ochorenia. Vyšetrenie pozitronovou emisnou tomografiou (PET) je v onkologickej praxi dobre etablovanou zobrazovacou modalitou. Najčastejšie používané rádiofarmakum pre PET, fluorodeoxyglukóza-F18, nie je dostatočne citlivé pre detekciu karcinómu prostaty a jeho metastáz. Z palety známych pozitronových rádiofarmak určených k celotelovej detekcii lézií KP bol v ČR do roku 2018 jediným registrovaným a dostupným prípravkom fluorocholine-F18 (FCH).

**Metodika:** Pacienti s KP predstavujú v Proton Therapy Center Czech (PTC) početnú skupinu pacientov liečených rádioterapiou protónovým lúčom. Cieľom príspevku je priniesť prehľad o možnostiach modality PET/CT s FCH v rôznych klinických situáciách karcinómu

prostata a zároveň na praktických příkladech prezentovat vplyv vyšetrenia na ďalší manažment pacientov s KP. PET/CT s FCH je v PTC používaná: 1. k stagingu stredne a vysoko rizikového KP pred zamýšľanou kuratívnu liečbou u lokalizovaného ochorenia, 2. k detekcii recidívy ochorenia pri biochemickom relapse, 3. k monitorovaniu efektu liečby u diseminovaného kastrocačne naivného aj kastrocačne rezistentného KP.

**Výsledky:** PET/CT s FCH predstavuje 20–25 % všetkých PET/CT vyšetrení v PTC. Počty vyšetrení majú celkovo vzostupný trend a v súčasnosti je viac ako polovica vyšetrení indikovaná z externých pracovísk. Počet vyšetrení sa výrazne zvýšil najmä v posledných 3 rokoch – 2016, 2017, 2018, čo činí 173, 353, 513 vyšetrení ročne. Približne štvrtina vyšetrení je realizovaných ako iniciálny staging, menej ako 5 % predstavuje monitorovanie efektu liečby pri diseminovanom ochorení. Najväčšiu skupinu predstavuje lokalizácia recidívy pri biochemickom relapse, kde je známa limitácia modalít detegovateľného ložiska recidívy pri hodnotách PSA nižších ako 5 µg/ml.

**Záver:** Podľa našich skúseností predstavuje PET/CT s FCH efektívnu zobrazovaciu modalitu pri detekcii uzlinového postihnutia, kostných aj viscerálnych metastáz karcinómu prostaty a čiastočne aj pri hodnotení lokálneho postihnutia. Môže významne ovplyvniť rozhodovanie o liečbe u pacientov s KP tak pri iniciálnom stagingu, ako aj pri recidíve ochorenia. Pri lokalizácii recidívy KP pri biochemickom relapse stúpa pravdepodobnosť záchytu recidívy s rastúcou hladinou PSA, pričom pri nižších hodnotách nemusí byť recidíva pomocou FCH detekovateľná.

## ZNAČENÍ <sup>111</sup>IN-OXINEM

ŽILKOVÁ K.

Oddelení nukleární medicíny, FN Hradec Králové  
e-mail: katerina.zilkova@fnhk.cz

Nukleární medicína, kromě standardních zobrazení pomocí radiofarmak, umožňuje i značení krevních elementů pomocí radionuklidů. Značené krevní elementy se používají pro sledování jejich biologické distribuce, funkce a doby přežívání. V tuto chvíli již není dostupný <sup>51</sup>Cr a výběr radionuklidů na značení se omezil v podstatě na použití <sup>99m</sup>Tc a <sup>111</sup>In.

<sup>111</sup>In-oxine není specifické agens pro některý z krevních elementů a je použitelný pouze pro *in vitro* značení. <sup>111</sup>In-oxine je neutrální komplex, jeho lipofilita umožňuje průchod přes buněčnou membránu. V buňce poté <sup>111</sup>In vytvoří chelátovou vazbu se subcelulárními složkami, která je výrazně pevnější než s oxinem.

Do *in vitro* značení krevních elementů vstupuje spousta faktorů, které mají vliv na výsledek. Na jedné straně je stav pacienta. Jeho onemocnění může mít vliv na počty krevních buněk, vliv na sedimentaci. Sedimentaci také mohou ovlivnit léky, které pacient užívá. Na straně druhé jsou faktory, které ovlivňují vlastní značení radionuklidem. V první řadě je to poměr a výběr antikoagulačních a sedimentačních čini-

del. Jako antikoagulační činidlo se vždy používá ACD roztok a to v poměru 1 ml na 6 ml plné krve. Jako sedimentační médium je používán HES roztok v 6% nebo 10% koncentraci a v poměru 1 ml na 10 ml plné krve. Nejdůležitější vliv na efektivitu značení má pH. Pro většinu elementů je potřeba pH 7,2–7,4, pro značení trombocytů je výhodnější nižší pH 6,5–7, které zamezí jejich spontánní agregaci. A v neposlední řadě má vliv na značení i použití značícího a promývacího média. Plazma bez buněk je krevním elementům nejbližší, nicméně při značení může dojít k navázání radionuklidu i na proteiny plazmy a snížit tak efektivitu značení. Proto se používá i promývání fyziologickým roztokem nebo fosfátovým pufrům. Je vždy nezbytné značený element správně separovat a při odebrání jednotlivých vrstev dbát na to, aby nedošlo k jejich promísení. Jinak opět hrozí snížení účinnosti značení při navázání <sup>111</sup>In na jiné struktury a na snímcích by mohly působit jako vysoké pozadí.

Po značení je potřeba vždy provést kontrolu účinnosti značení a ověřit viabilitu buněk. Viabilita konečného produktu může být ovlivněna i při zpětné aplikaci pacientovi. Nejčastěji špatnou manipulací či použitím špatné velikosti jehly.

Při značení <sup>111</sup>In-oxinem se jednotlivé metody značení uváděné v SPC, guideline EANM, Technologist's Guide of Radiopharmacy EANM, Sampson's Textbook of Radiopharmacy atd. vždy liší alespoň v jednom z faktorů výše uvedených. Nejčastěji v použití látek pro promývání nebo v použitých otáčkách při centrifugaci. Ať už zvolíme jakýkoliv postup, je nezbytné jej validovat. A při jakékoliv změně parametrů či činidel upravit SOP a validaci opakovat.

## SOUČASNÁ LEGISLATIVA V OBLASTI RADIOFARMAK – NÁZORY A PŘIPOMÍNKY KOMÁREK P. †

Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Radioizotopové pracoviště IKEM, Praha

**Úvod:** Veškerá činnost ve všech oblastech je řízena předpisy, mezi něž náleží zákony, vyhlášky a další nařízení. To platí i pro oblast zdravotnictví, kde jsou rozděleny podle oborů a specializovaných činností, včetně požadavků na vzdělávání, výkonů praktické činnosti a udržování úrovně celoživotních zdravotnických služeb.

**Metodika:** Zákony, vyhlášky a nařízení pro postgraduální vzdělávání členů MZ ČR podle činností lékařů a farmaceutů a nelékařských zdravotnických pracovníků.

**Výsledky:** V oblasti organizačních, metodických, ekonomických a legislativních aspektů je potřeba přizpůsobit činnosti související s reálnou praxí v radiofarmacii, nejen v oblasti lékových forem, ale i řetězcem výzkum, výroba/příprava, použití. To vyžaduje materiální, personální a technické vybavení v souladu s potřebami moderní zdravotnické péče.



Řada zákonných a podzákonných předpisů je již schválena a v současné době probíhají i nové návrhy na uspořádání legislativy v oblasti radiofarmak a jejich schvalování na úrovni Ministerstva zdravotnictví ČR.

**Závěr:** Otázky a poznámky:

1. Je současná radiofarmaceutická legislativa přínosná jak pro teoretickou i praktickou činnost a podporu rozvoje a vývoje v oblasti radiofarmak?

2. Bude podle nové legislativy odpovídat personální vybavení pracovišť pro přípravu radiofarmak?

3. Na řadě pracovišť je potřeba aktuální řešení optimalizace prostorového vybavení.

## PŘÍPRAVA A PODÁVÁNÍ NEREGISTROVANÝCH RADIOFARMAK

ŠIMEČEK J.

Isotope Technologies Garching GmbH  
e-mail: jakub.simecek@itg-garching.de

Podávání neregistrovaných radiofarmak pro diagnózu a terapii onkologických onemocnění na odděleních nukleární medicíny je až na výjimky celosvětově běžnou praxí. Jednak v této kategorii neexistuje mnoho registrovaných léčiv, jednak je komplikované centrálně vyrábět a dále distribuovat radiofarmaka s krátkým poločasem. Na druhou stranu je často poměrně snadné připravit např.  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  či  $^{89}\text{Zr}$  radiofarmakum přímo na oddělení – a to buď prostým smícháním z SVP konformních komponent, nebo jiných výchozích látek charakterizovaných dle ověřených metod na základě současného stavu vědeckého poznání.

V ČR se přes vysoký standard vybavení a nesrovnatelně vysokou úroveň personálu v laboratořích při nukleárně medicínských zařízeních bohužel nedaří rozšířit standard nabízené péče o cílená radiodiagnostika/terapeutika, a zařadit se tak na úroveň nejenom našich západních a jižních sousedů, ale dohnat v tomto smyslu země jako Indie, Pákistán, Střední východ či oblasti Střední a Jižní Ameriky.

Problematickým bodem na cestě k personalizované medicíně je legislativa, která na rozdíl od jiných regionů neumožňuje odborné posouzení, diskuzi s pacientem a konečně podání farmaka ošetřujícím lékařem. Naopak rozhodnutí, resp. doporučení, vydává SÚKL, který se musí vyrovnat s břemenem odpovědnosti a ve své ostražitosti tak vyžaduje pro látky experimentálního charakteru (čistě formální výraz vzhledem k existenci dat z desítek tisíců vyšetřených pacientů) dokumentaci srovnatelnou se třetí fází klinického testování, což v reálných podmínkách (relativně nízká četnost onemocnění) není proveditelné. Přičemž rizika použití jsou minimální vzhledem k nepatrným množstvím podávaného léčiva. Navíc existují četná doporučení odborných společností ať už ze zemí EU, USA či např. Austrálie.

Při posuzování neregistrovaných radiofarmak je třeba vzít v potaz jejich specifika (množství, specificita, selektivita, počas fyzikální i biologický), tolik odlišná od běžných léčiv. Dále je čas oprostít se od zakořeněného

byrokratického hodnocení a přenesení odpovědnosti do rukou odborníků a umožnit tak českým lékařům využití nikoliv pouze schválené a hrazené, ale té nejlepší dostupné léčby.

## GA-68 ZNAČENÉ PYOVERDINY PRO ZOBRAZOVÁNÍ INFEKČÍ ZPŮSOBENÝCH PSEUDOMONAS AERUGINOSA

PETŘÍK M.<sup>1</sup>, UMLUFOVÁ E.<sup>1</sup>, RACLAVSKÝ V.<sup>2</sup>, PALYZOVÁ A.<sup>3</sup>, HAVLÍČEK V.<sup>3</sup>, NOVÝ Z.<sup>1</sup>, HAJDÚCH M.<sup>1</sup>, DECRISTOFORO C.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav molekulární a translační medicíny, UP Olomouc

<sup>2</sup>Mikrobiologický ústav, UP Olomouc

<sup>3</sup>Mikrobiologický ústav, AV ČR, Praha

<sup>4</sup>Oddělení nukleární medicíny, Innsbruck

e-mail: milospetrik@seznam.cz

**Úvod:** Infekční onemocnění způsobené bakterií *Pseudomonas aeruginosa* (*P. a.*) se v posledních letech staly závažným problémem zejména u imunokompromitovaných pacientů. Vývoj nových terapeutických a diagnostických postupů infekcí způsobených *P. a.* je předmětem intenzivního výzkumu. Jednou ze slibných diagnostických strategií pro detekci *P. a.* by mohlo být využití jejich sideroforů ze skupiny pyoverdinů. Siderofory jsou nízkomolekulární látky produkované většinou mikroorganismů sloužící k vychytávání esenciálního železa. Nahrazení železa v sideroforech vhodným radionuklidem, jako je např. Ga-68, otevírá přístupy pro cílené zobrazování mikrobiálních infekcí pomocí PET. V této práci jsme se zaměřili na testování  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdinů pro zobrazování *P. a.* infekce.

**Metodika:** Radioaktivní značení pyoverdinů Ga-68 bylo prováděno v acetátovém pufru. Byla stanovena základní *in vitro* charakteristika testovaných pyoverdinů zahrnující stabilitní studie, vazbu na plazmatické proteiny a hodnoty rozdělovacího koeficientu. *In vitro* vychytávání  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdinů bylo testováno v různých kmenech *P. a.* *In vivo* chování studovaných  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdinů bylo sledováno v infikovaných a neinfikovaných laboratorních zvířatech za použití PET/CT a *ex vivo* biodistribučních studií.

**Výsledky:** Studované pyoverdiny byly označeny Ga-68 s vysokou (> 95%) radiochemickou čistotou. Výsledné komplexy vykazovaly hydrofilní vlastnosti ( $\log P \sim -3$ ), nízkou vazbu na plazmatické proteiny (< 5%) a vysokou stabilitu v lidském séru (> 95%). *In vitro* vychytávání  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdinů bylo vysoce závislé na kmeni *P. a.* V neinfikovaných myších vykazovaly všechny studované Ga-68 značené pyoverdiny podobné výsledky projevující se rychlou farmakokinetikou s renální exkrecí. PET/CT zobrazování  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdinů ve zvířatech infikovaných vybraným kmenem *P. a.* korespondovalo s výsledky získanými z *in vitro* studií.

**Závěr:** Pyoverdiny bylo možné označit Ga-68 s vysokou radiochemickou čistotou.  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdiny vykazovaly uspokojivé a velmi podobné *in vitro* charakteristiky. *In vitro* vychytávání  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdinů v různých

kmenech *P. a.* se významně lišilo. Všechny testované  $^{68}\text{Ga}$ -pyoverdiny ukázaly vynikající farmakokinetické vlastnosti a jedna z testovaných látek prokázala vysokou akumulaci v místech infekce způsobené vybraným kmenem *P. a.*

*Práce byla podpořena grantem NPU No. LO1304, TAČR No. TE01020028 a GAČR No. 19-10907S.*

## ZNAČENÍ ANTI-VEGFR2 MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY SPECT ZÁŘIČÍ A *IN VITRO* TESTOVÁNÍ JEJÍ AFINITY K CÍLOVÉMU RECEPTORU

BÁRTA P.<sup>1</sup>, JANOUŠEK J.<sup>2</sup>, TREJTNAR F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra biofyziky a fyzikální chemie, FaF Hradec Králové

<sup>2</sup>Katedra farmakologie a toxikologie, FaF Hradec Králové

e-mail: pavel.barta@faf.cuni.cz

**Úvod:** Ačkoliv je proces angiogeneze důležitým fyziologickým dějem, který zajišťuje zásobování tkání živinami, je současně i nezbytnou složkou zhoubného procesu z hlediska nutričního zásobení nádorové tkáně a její následné proliferace. Na angiogenezi se podílí komplexní systém signálních molekul, mezi nimiž vynikají vaskulární endoteliální růstové faktory (VEGF). Jejich vliv na cílové buňky zprostředkovává specifický receptor VEGFR. Rodina VEGFR receptorů s tyrosin-kinázovou aktivitou zahrnuje tři typy receptorů, z nichž hlavním pro proces angiogeneze je VEGFR2. Specifické zaměření na VEGFR2 se tak jeví jako možná metoda pro zobrazení nádorového procesu anebo dokonce jeho potlačení. Kromě různých inhibitorů tyrosin-kinázové aktivity lze funkci VEGFR2 regulovat i pomocí monoklonálních protilátek (mAb). Jednou z novějších anti-VEGFR2 specifických mAb, je lidská mAb ramucirumab (RAM). Cílem této studie bylo úspěšně označit RAM radionuklidem pro SPECT, ověřit radiochemické parametry a zachovalost afinity připravených radioimunokonjugátů na VEGFR2.

**Metodika:** Protilátka RAM byla značena SPECT radionuklidy galium-67, technecium-99m a yttrium-90 nepřímou metodou s využitím bifunkčních chelátorů DFO (galium-67), DOTA (yttrium-90), DTPA (technecium-99m a yttrium-90) a HYNIC (technecium-99m). Kontrola radiochemické kvality a stability připravených radioimunokonjugátů byla provedena metodou ITLC a HPLC. Testování schopnosti radioaktivně značené mAb vázat se na buněčné VEGFR2 byla testována na dvou lidských nádorových buněčných liniích pomocí manuální saturační techniky.

**Výsledky:** Výsledkem značení byla příprava následujících forem RAM:

$^{67}\text{Ga}$ -DFO-RAM,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-RAM,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-RAM,  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-RAM a  $^{90}\text{Y}$ -DTPA-RAM. Připravené radiopreparáty vykazovaly téměř 100% radiochemickou čistotu dle analýzy HPLC a ITLC. Pomocí manuální sa-

turační metody byla testována afinita radioaktivně značené protilátky, která byla vyjádřena pomocí rovnovážné disociační konstanty KD. Afinita radioaktivně značené mAb k receptoru zůstala u všech radiopreparátů zachována, ačkoliv došlo k nárůstu nespecifické vazby protilátky. Hodnoty KD pro jednotlivé radiopreparáty byly řádově stejné ( $^{90}\text{Y}$ -DTPA-RAM) anebo o řád vyšší ( $^{67}\text{Ga}$ -DFO-RAM,  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-RAM,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-RAM a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-RAM) než je KD nativního RAM.

**Závěr:** Výsledky prezentované studie potvrdily vhodnost použitých metod pro značení RAM pomocí SPECT radionuklidů. Nicméně, výsledkem značení byl i menší pokles afinity značené protilátky a zejména nárůst její nespecifické vazby, což bylo potvrzeno *in vitro* experimenty. Použitelnost připravených radiopreparátů bude dále ověřována v *in vivo* podmínkách.

## CHEMIE $^{68}\text{GA}$ : OD PŘÍPRAVY PO ZNAČENÍ VLK M.<sup>1,2</sup>, ADÁMEK K.<sup>1</sup>, FIALOVÁ K.<sup>1</sup>, VALOVÁ V.<sup>1</sup>, SHASHKOVÁ E.<sup>1</sup>, ŠEBESTA F.<sup>1</sup>, KOZEMPEL J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT, Praha

<sup>2</sup>KNME, FN Motol, Praha

e-mail: vlkmarcin@gmail.com

**Úvod:** V posledních letech úspěšně proniká do praxe  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 68$  min), které je využíváno v PET. Gallium-68 se rozpadá s poločasem 68 minut emisí pozitronu (87,9 %) a elektronovým záchytem (8,7 %) na  $^{68}\text{Zn}$ . Kromě cyklotronové přípravy  $^{68}\text{Ga}$  jsou jako zdroj na ONM a laboratořích využívány galiové generátory. Cílem této přednášky je obeznámit se základními aspekty práce s galliem od přípravy terče, zpracování mateřského germania do kolonky generátoru, eluce generátorů až po značení azamakrocyclických ligandů.

**Metodika:** Galliový generátor představuje kolonku naplněnou určitým množstvím sorbentu (např.  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{CeO}_2$ ,  $\text{SiO}_2$ ), uzavřenou porézními přepážkami. Mateřský nuklid  $^{68}\text{Ge}$  je imobilizován na sorbentu a postupnou elucí dochází k vymývání dceřiného  $^{68}\text{Ga}$ , přičemž aktivita obou radionuklidů je svázána trvalou radioaktivní rovnováhou v přiměřeném pozorovacím čase. Kvalita eluátu je ovlivněna nečistotami, které v něm mohou být obsaženy a mohou pocházet jak z průniku či rozpadu radionuklidů ( $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ), tak i z použitého sorbentu nebo elučního roztoku (Fe, Ni, Sn, Ti atd.) K navázání  $^{68}\text{Ga}$  jsou využívány zejména makrocyclické ligandy, které jsou kovalentně vázány k cílicí molekule (vektoru) prostřednictvím můstku. Vektorem mohou být Fab fragmenty protilátek, nanočástice nebo růstové faktory.

**Výsledky:** Současná technická řešení generátorů vykazují zajímavé rozdíly především v kvalitě galiového eluátu, nejvíce v průniku mateřského  $^{68}\text{Ge}$  do eluátu, který je z pohledu lékopisné kvality sledovaným parametrem, kdy se radionuklidová čistota eluátu z generátoru stanovuje gama spektrometrií a nejvyšší dovolený limit pro nečistoty je 0,001 %. Průnik  $^{68}\text{Ge}$  kolonkou je závislý na koncentraci použité eluční směsi kyseliny chlorovodíkové, přičemž k průniku  $^{68}\text{Ge} < 10\text{--}3\%$  dochází při

koncentraciách 0,1–1 M HCl, väčšiemu prúniku (> 10–3 %) při vyšších koncentraciách nebo dlouhodobém užívání či stání generátoru. Za hlavné nečistoty lze považovať prítomný neradioaktívny  $^{68}\text{Ga}^{2+}$ . Dále je jako obecná nečistota prítomno železo ve formě  $\text{Fe}^{3+}$  a ďalší kovové ióny. Procedura značení  $^{68}\text{Ga}$  získaným elucí radionuklidového generátoru zahrnuje jak jeho posteluční úpravu (zachycení na katexu/anexu a desorpci), tak i v prípade využiti frakcionované eluce úpravy pH vhodnými puframi (např. citrátový, acétátový apod.), samotné značení, případnou purifikaci a následnou analýzu preparátu.

**Závěr:** Jak ukazují dosavadní experimentální zkušenosti, některé ligandy koordinují  $^{68}\text{Ga}$  velmi rychle (10–30 min) již za laboratorní teploty, jiné za zvýšené teploty v konkrétním rozmezí pH. Celkově je tedy příprava galliového radiofarmaka proveditelná velmi rychle a efektivně s vysokými radiochemickými výtěžky. Konstrukce generátorů je vyřešena velmi dobře a umožňuje získávání eluátu  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  ve farmaceutické čistotě pro přípravu farmak na odděleních nukleární medicíny.

## VÝSKUM A VÝVOJ HYDROXYAPATITU AKO NOSIČA RÁDIOFARMAK PRE NUKLEÁRNU MEDICÍNU

SAKMÁR M., KUKLEVA E., SUCHÁNKOVÁ P., VLK M., NYKL E., NYKL P., KOZEMPEL J.

Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVÚT, Praha

e-mail: sakmamic@jfifi.cvut.cz

**Úvod:** Hydroxyapatit  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_4$  je ako biokompatibilný materiál využívaný pre mnohé biomedicínske aplikácie či už na reparáciu častí skeletu, alebo ako nosič liekov s predĺženým uvoľňovaním. Častice hydroxyapatitu môžu byť rovnako využívané aj pre účely nukleárnej medicíny. V súčasnej dobe je študovaných niekoľko radionuklidov, ktoré môžu byť naviazané na HAP – či už diagnostické ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) alebo terapeutické ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ). Kombinácia rôznych druhov radionuklidov robí z hydroxyapatitu potenciálny teranostický nosič. Avšak obmedzenia, ako je veľkosť pripravených častíc a ich následná agregácia, bránia ich väčšiemu využitiu.

**Metodika:** Nanočastice hydroxyapatitu boli pripravované zrážaním  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  s  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  při pH = 11. Značenie prebiehalo s využitím radionuklidov ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ , kde bol roztok príslušného radionuklidu pridávaný k nanočasticiam HAP a táto zmes bola inkubovaná po dobu 30 minút za vhodného pH. Radionuklidy  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  boli získané z príslušných generátorov a  $^{18}\text{F}$  bol získaný komerčne vo forme  $[\text{18F}]\text{fluoridu sodného}$  (UJV Řež). Stabilizácia pripravených nanočastíc prebiehala pomocou rôznych organických zlúčenín a polymérov, pričom bola zameraná distribúcia veľkosti pripravených častíc a ich  $\zeta$ -potenciál pomocou DLS (dynamický rozptyl svetla). *In vitro* experimenty prebiehali vo fyziologickom roztoku, krvnom sére, krvnej plazme a 5% roztoku albumínu. Na štúdium fytoextraktí bola

využitá kukurica siata a ovos siaty, ktorým bol do živného média pridaný roztok  $[\text{223Ra}]\text{HAP}$  a  $[\text{32P}]\text{HAP}$ , pričom bola sledovaná distribúcia radionuklidov v koreňoch a v nadzemných častiach rastliny.

**Výsledky:** Štúdium kinetiky adsorpcie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  na HAP ukázalo, že už po 45 min. je na HAP naviazaných viac než 90 % vstupnej aktivity. Výťažky značenia HAP s  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  sa pohybovali v rozmedzí od 90–95 % a s  $^{18}\text{F}$  okolo 85 %. Pri *in vitro* experimentoch bolo zistené, že uvoľňovaná aktivita je najnižšia vo fyziologickom roztoku (< 10 %), a naopak najvyššia v krvnej plazme (> 50 %). Stabilizáciou fosfónovými kyselinami sa podarilo v niektorých prípadoch dosiahnuť veľkosť častíc pod 100 nm.

**Záver:** Boli pripravené nanočastice HAPu, ktoré boli spektrálne charakterizované (FTIR, XRPD, TEM). Následne prebiehala štúdia adsorpcie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  na HAP v závislosti na čase a pH. Značenie prebiehalo aj s využitím PET rádiofarmak  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ . Stabilizácia pripravených nanočastíc bola uskutočnená pomocou rôznych fosfónových kyselín a polymérov. *In vitro* experimenty s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a  $^{223}\text{Ra}$  prebiehali na vybraných kompozitných časticiach vo fyziologickom roztoku, krvnom sére, krvnej plazme a 5% roztoku albumínu. *In vivo* štúdie boli realizované na myšiach s nádorovými bunkami HT-29. Na záver prebehli fytoextrakčné štúdie s využitím  $[\text{223Ra}]\text{HAP}$ .

## HYDROXYAPATITOVÉ NANOČÁSTICE ZNAČENÉ TECHNECIEM-99M JAKO POTENCIÁLNI DIAGNOSTIKA SOLIDNÍCH TUMORŮ

<sup>1</sup>NOVÝ Z., <sup>3</sup>LOBAZ V., <sup>2</sup>VLK M., <sup>2</sup>KOZEMPEL J., <sup>1</sup>GURSKÁ S., <sup>3</sup>HRUBÝ M., <sup>1</sup>HAJDUCH M., <sup>4</sup>DRYMLOVÁ J., <sup>4</sup>NAVRÁTIL R., <sup>1</sup>PETŘÍK M.

<sup>1</sup>Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP Olomouc

<sup>2</sup>Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVÚT, Praha

<sup>3</sup>Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Praha

<sup>4</sup>Klinika nukleární medicíny, FN Olomouc

e-mail: novy.zbynek@gmail.com

**Úvod:** Cílem této studie bylo nepřímé označení nově připravených hydroxyapatitových (HAP) nanočastíc pomocí  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ve formě klinicky používaného radiofarmaka  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP, dále následné ověření stability takto připravených nanočastíc *in vitro* a zejména zmapování jejich biodistribuce jak ve zdravých, tak i v nádorových myších – a to metodami *ex vivo* a SPECT/CT. K experimentům bylo použito několik různých typů hydroxyapatitových nanočastíc (HAP-NP) na povrchu modifikovaných biokompatibilními polymery.

**Metodika:** Značení nanočastíc probíhalo pomocí  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP za pokojové teploty. Následně se prováděla kontrola radiochemické čistoty pomocí iTLC a stability. Byly provedeny *ex vivo* biodistribuční studie na zdravých myších i nádorových myších (1 h, 6 h, 24 h p.i.). Bio-

distribuce značených nanočástic byla taktéž monitorována pomocí  $\mu$ SPECT/CT systému 1 h, 3 h, 6 h a 24 h po jejich podání, a to pro dva různé aplikační přístupy (*in vitro* označené nanočástice a  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP podáno s různým časovým odstupem po nanočásticích). Rovněž byl zkoumán vliv antiangiogenní terapie bevacizumabem na změnu biodistribuce nanočástic u myši nesoucích nádor odvozený od HT-29 buněk.

**Výsledky:** Označené nanočástice vykazovaly vysokou radiochemickou čistotu a dostatečnou stabilitu pro *in vivo* aplikace. *Ex vivo* biodistribuční studie ukázaly dominantní akumulaci sledovaných látek v játrech a slezině. V případě nádorových myši byl zjištěn příznivý poměr akumulace nanočástic nádor/krev. Pomocí SPECT/CT byly vizualizována zejména játra a slezina. U nádorových myši léčených bevacizumabem nebyla pozorována signifikantní změna akumulace nanočástic v nádoru.

**Závěr:** Testované nanočástice lze relativně snadno označit pomocí  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP. Jejich *in vitro* stabilita je též na dobré úrovni. Biodistribuční studie ukazují výraznou akumulaci nanočástic ve slezině a v játrech. Tyto výsledky potvrzují i SPECT/CT zobrazování ve zdravých i nádorových myších. V případě dvojfázového přístupu v aplikaci se ukazuje jako funkční odstup 3–6 hodin mezi podáním nanočástic a  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP. Modelové nádory se pomocí označených nanočástic nepodařilo na SPET/CT vizualizovat.

*Projekt byl spolufinancován z prostředků projektu AZV ČR 16-30544A.*

## SOUČASNOST A BUDOUCNOST KOMBINOVANÉ DIAGNÓZY A LÉČBY RAKOVINY

BENEŠOVÁ M.

German Cancer Research Center (DKFZ), Research Program Imaging and Radiooncology

Resear Group Molecular Biology of Systemic Radiotherapy, Heidelberg, Germany  
e-mail: martina.benesova@t-online.de

Somatostatinový receptor (SSTR) a prostatický specifický membránový antigen (PSMA) jsou v současné době považovány za jedny z nejdůležitějších milníků ve vývoji teranostických radiofarmak, které umožnily vznik „nové éry“ nukleární medicíny. SSTR je znám jako specifický marker pro neuroendokrinní rakovinné onemocnění, PSMA je často spojován s rakovinou prostaty.

Přednáška se především soustředí na preklinický vývoj diagnostických a teranostických PSMA radiofarmak a jejich následnou aplikaci v klinické nukleární medicíně. Hlavní část bude věnována PSMA inhibitoru známému jako PSMA-617, který se momentálně nachází ve třetí fázi klinického testování (GOV: NCT03511664). PSMA-617 je aplikováno nejen pro diagnostické účely (Sc-44-, Ga-68- a Tb-152-PSMA-617), ale také pro „beta“ (Y-90- a Lu-177-PSMA-617) či „alfa“ (Bi-213- a Ac-225-PSMA-617) endoradioterapii, a to především u pacientů v pokročilých stádiích rakoviny prostaty, kteří již bezúspěšně vyčerpali všechny ostatní dostupné terapeutické možnosti. Spolu s tímto radiofarmakem budou také krátce představeny jeho neméně důležité diagnostické analogy Ga-68-PSMA-11 a F-18-PSMA-1007 z tzv. „Heidelbergské série“ a další teranostická PSMA radiofarmaka v různých fázích klinického testování (např. I-123-, I-124- a I-131-MIP-1095 a Ga-68-, In-111- a Lu-177-PSMA I&T).

Ve druhé části přednášky budou rovněž představeny další slibné teranostické koncepty včetně radiofarmak zaměřených na GRPr (RM2, DOTA-NeoBOMB1), antigen CD20 (Zevalin<sup>®</sup>, Bexxar<sup>®</sup>), CXCR-4 (Pentixafor, Pentixather), CA-IX (G250), GLP-1 (DO3A-VS-Cys40-exendin-4), CCK2R (PP-F11N), FAP (FAPI-2, FAPI-4), anti-CAE (Abetuzumab) a konečně také ligandy na bázi bisfosfonátů (BPAMD).