پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۰ مهر و آبان سال ۱۳۸۶ (۱۳-۶)

تولید و کنترل کیفی آنتی بادی مونوکلونال نشان دار با تکنسیم-99m علیه سلول های سرطانی کولون

نکیسا ضرابی اهرابی (M.Sc.) * **پیام بهرادکیا** (M.Sc.)** **محمد شفیعی** (M.Sc.)***
فریبا جوهری دها(Ph.D.)**** **رضا نجفی** (Ph.D.)**** **شیده منتصر کوهساری**(Ph.D.)*****
محمدحسین بابائی(Ph.D.)******+

چکیده

سابقه و هدف: آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Monoclonal) با توجه به اتصال اختصاصی به آنتی ژن، امروزه به عنوان ابزار تحقیقاتی و عوامل تشخیصی بهسازی می‌شوند. در این تحقیق آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر علیه سلول‌های سرطان روده تهیه شده و نشان‌دارسازی آن ها با رادیوایزوتوپ تکنسیم- 99m صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: این پژوهش در سه مرحله انجام شد که شامل تهیه سلول‌های هیبریدوما علیه سلول‌های سرطانی روده (HT29)، تولید آنتی‌بادی مونوکلونال با رشد هیبریدوما در محیط کشت و به‌دست آوردن خصوصیات آن و نشان‌دارسازی آن با تکنسیم- 99m و انجام آزمایش‌های کنترل کیفی می‌باشد.

یافته‌ها: در این پژوهش سلول هیبریدومای D_2 جهت تولید آنتی‌بادی مونوکلونال به دست آمد که ایزوتایپ آنتی‌بادی IgG1 و ثابت پیوستگی(Affinity) آن $۷/۲ \times ۱۰^{۹}\ M^{-1}$ تعیین شد. این آنتی‌بادی قادر به شناسایی آنتی ژن رویانی سرطان (CEA) بود. بازده نشان‌دارسازی آنتی‌بادی مونوکلونال با در نظر گرفتن نتایج حاصل از آزمایش‌های کنترل کیفی، بیش از ۹۰ درصد تعیین شد.

استنتاج: آنتی‌ژن رویانی سرطان (CEA) پروتئینی غشایی با گلیکوزیلاسیون زیاد است. از کاربردهای بالینی رایج آنتی‌بادی‌ها علیه CEA، می‌توان به غربالگری سرطان در میان افراد جمعیت، تشخیص سرطان‌های بدخیم دستگاه گوارش، تکنیک‌های آسیب شناسی، تشخیص جایگاه تومور و درمان سرطان اشاره نمود. در این تحقیق یک آنتی‌بادی مونوکلونال نشان‌دار شده جدید تهیه شده است که می تواند در آینده به عنوان یک انتخاب مناسب برای ثبت تصاویر دو بعدی با پرتو- ایمنی (Radio Immunoscintigraphy) مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی : آنتی‌بادی مونوکلونال، رادیودارو، تکنسیم، 99m ، رادیوایمونوسینتی گرافی، سرطان کولون

* کارشناسی ارشد بیولوژی سلولی ملکولی، علوم وتحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تهران
** کارشناسی ارشد بیولوژی سلولی ملکولی، بخش رادیوایزوتوپ سازمان انرژی اتمی ایران
*** کارشناسی ارشد شیمی آلی، بخش رادیوایزوتوپ سازمان انرژی اتمی ایران
**** متخصص داروسازی هسته ای، بخش رادیوایزوتوپ سازمان انرژی اتمی ایران
***** دکترای بیولوژی سلولی ملکولی، علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تهران
****** متخصص داروسازی هسته ای، بخش رادیوایزوتوپ سازمان انرژی اتمی ایران
+ ✉ **مولف مسئول:** تهران-کارگرشمالی، سازمان انرژی اتمی ایران
E_mail : sbabaei@yahoo.com

تاریخ دریافت : ۸۵/۶/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۹/۱۱ تاریخ تصویب: ۸۶/۲/۱۲

www.SID.ir

مقدمه

آنتی‌بادی‌ها توسط دسته‌ای از لنفوسیت‌ها به نام سلول‌های B یا پلاسما سل‌ها تولید می‌شوند و هر سلول B پستانداران حاوی ظرفیت تولید یک آنتی‌بادی است که یک آنتی ژن معین (epitope) را شناسایی می‌کند(۱). فن آوری هیبریدومای موش که توسط کوهلر و میل اشتین (Kohler و Milstein) توصیف شد، مرحله مهمی در رشد فن آوری آنتی‌بادی بود و راه را برای ظهور آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تشخیصی و درمانی باز کرد(۲). در دهه ۸۰ پژوهش‌ها به سمت ارزیابی استفاده درون تنی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی در انسان‌ها هدایت شدند به گونه‌ای که هدف، هم تصویربرداری و هم درمان بود(۳).

هدف‌گیری عبارت است از هدایت آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به سمت سلول‌های خاص که در این راستا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان طوری درست کرد که نیمه اثرگذار باشند و به عنوان یک حامل به خوبی ایفاء نقش کنند، یعنی آنزیم‌ها، توکسین‌ها، رادیونوکلیدها، سایتوکاین‌ها یا حتی مولکول‌های DNA را به سوی سلول‌های هدف ببرند؛ یعنی جایی‌که نیمه اتصال یافته بتواند اثر خود را اعمال کند(۱).

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نشان‌دار با مواد رادیواکتیو، نسل جدیدی از رادیوداروها هستند که برای تشخیص و درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. تشخیص و یا درمان بر اساس افزایش فعالیت بعد از تزریق ترکیب پرتوهای فعالی (Radioactive complex) در محل انجام می‌شود که تحت عنوان ثبت تصاویر دو بعدی با پرتو- ایمنی یا رادیوایمونوسینتی‌گرافی (Radioimmunoscintigraphy(RIS و یا پرتو- ایمنی- درمانی(Radioimmunotherapy (RIT نام‌گذاری شده‌اند. اساس این روش بر واکنش مصونیتی بین آنتی‌بادی نشان‌دار و آنتی ژن موجود در بافت هدف می‌باشد، بدین صورت که آنتی‌بادی مونوکلونال نشان‌دار شده با یک پرتو هسته‌ای مناسب، به صورت وریدی به بیمار تزریق می‌گردد، آنگاه آنتی‌بادی نشان‌دار شده با واکنش مصونیتی با آنتی ژن‌های هدف، ترکیبی را تشکیل می‌دهد و سپس اثرات تشخیصی و درمانی آن بروز می‌کند. اگرچه این روش در ابتدا برای تشخیص بافت‌های بدخیم ارائه شده بود،امروزه کاربردهای دیگری مثل تشخیص محل سکته قلبی، ترومبوز، التهاب و پلاک‌های تصلب شرایین نیز پیدا نموده است.

سیستم ایمنی دارای توانایی شناخت تومورها به عنوان یک جسم بیگانه است و دارای اثراتی جهت جلوگیری از توسعه‌وگسترش‌آن‌ها است(۵).آنتی‌ژن‌هایی که تحت عنوان آنتی‌ژن‌های همراه تومور یا TAA(Tumor-Associatted antigens) نامیده می‌شوند دارای طبقات متعددی می‌باشند و بسیاری از انواع مختلف آن‌ها ممکن است در یک تومور بروز کنند. از مهم‌ترین شاخص‌های آنتی‌ژنی سرطانی می‌توان به آنتی‌ژن رویانی سرطان(Carcinoembryonic antigen)، اشاره نمود.

CEA نوعی گلیکوپروتئین غشایی با وزن ملکولی ۱۸۰۰۰۰ دالتون می‌باشد که در سرطان‌های روده، بزرگ- ورکتوم، معده و لوزالمعده، ۵۰ درصد انواع سرطان‌های پستان و ۷۰ درصد سرطان‌های ریه نوع NSCL وجود دارد(۶).

پس از معرفی یک آنتی بادی مونوکلونال جدید، اولین قدم برای معرفی آن به عنوان یک رادیو دارو، نشان‌دارسازی با یک پرتو هسته‌ای مناسب و انجام آزمایش‌های کنترل کیفی برروی ترکیب نشان‌دار حاصله می‌باشد. با توجه به شیوع سرطان‌های دستگاه گوارش در کشور و همچنین بالا بودن قیمت این‌گونه رادیوداروها در بازارهای بین‌المللی، در این مطالعه برعلیه سلول‌های سرطانی روده، آنتی‌بادی مونوکلونال تهیه شد و با تکنسیم-

Archive of SID

www.SID.ir

99m نشان‌دار گردید و آزمایش‌های کنترل کیفی بر روی ترکیب نشان‌دار صورت گرفت.

مواد و روش ها

رده‌های سلولی تومور نخاع موش SP2/0 (mouse myeloma) و سرطان روده بزرگ انسان HT29 (human colon adenocarcinoma) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران به دست آمدند. Protein G immobilized on Sepharose CL-4B و سفادکس- G25 از شرکت Pharmacia Biotech خریداری شدند.

- تهیه سلول‌های هیبریدوما

با استفاده از روش استاندارد(۶)، از طریق مصون‌سازی موش‌های Balb/C با سلول‌های HT29، سلول هیبریدومای موشی تولید کننده آنتی‌بادی مونوکلونال تهیه شدند. با رشد سلول‌های به دست آمده، آنتی‌بادی مونوکلونال به دست آمد و سپس با روش تغلیظ سازی با سولفات آمونیم اشباع و رنگ نگاری (Chromatography) جذبی پروتئین- A خالص شد. سپس گروه و زیر گروه، ثابت جذب (افینیتی) و آنتی ژن هدف آن (آزمایش ایمونوبلاتینگ) شناسایی شد.

- نشان‌دارسازی آنتی بادی منوکلونال با ^{99m}Tc ***(۷)***

- اتصال سوکسینیمیدل ۶- هیدرازینوپیریدین- ۳- کربوکسیلات (SHNH) به ملکول آنتی بادی

محلولی از آنتی‌بادی در فسفات بافر ۰/۱ مولار با pH = 7.8 با غلظت ۵ mg/ml تهیه شد. به آن ۲۰ برابر نسبت مولی از محلول تازه تهیه شده SHNH در دی متیل فرمامید (30 mM in DMF) به صورت قطره قطره اضافه شد. مخلوط فوق در حالی‌که از نور محافظت می‌شد، به مدت ۵ ساعت در درجه حرارت اتاق هم زده شد. سپس سانتریفوژ شده (10000g, 5 min) تا رسوبات گرفته شوند. محلول حاصل در مقابل یک محلول 10mM سیترات بافر با pH =5.2 در ۴ درجه سانتیگراد دیالیز شد (۵ بار تعویض محلول بافر در مدت ۲۴ ساعت). محلول فوق از یک صافی ۰/۲ µm عبور داده شد و غلظت آن به روش لوری اندازه‌گیری شد. محلول حاصله با بافر 100mM NaCl, 20mM Citrate, 1%Mannitol, pH5.2 تا غلظت 1 mg/ml رقیق شد و پس از استریل کردن با صافی استات سلولز 0.22µm درحجم‌های یک میلی‌لیتری تقسیم شده و پس از انجماد سریع، تحت شرایط مکش شدید، آب‌گیری شد(Lyophilization).

- نشان دارسازی ترکیب HYNIC-IgG

این مرحله شامل دوقسمت است که ابتدا ترکیبی بین تکنسیم و تریسین (کولیگاند) به وجود می‌آید و سپس این ترکیب به مولکول HYNIC-IgG می‌پیوندد (Chelate).

الف- تهیه ترکیب تکنسیم- تریسین

۸۰ میکرو لیتر از محلول کلرورقلع (غلظت 50 mg/ml در محلول 0.1N HCl که به مدت ۲ ساعت با گاز نیتروژن بدون گاز شده است) به ۵۰ میلی‌لیتر از محلول 20mM تریسین pH=7.1 (که به مدت یک ساعت با گاز نیتروژن بدون گاز شده است) اضافه شد. محلول فوق از یک صافی نیترات سلولز 0.22 µm عبور داده شده و سپس در حجم‌های ۱۰۰۰ µl تقسیم شد. به هر محلول کلرورقلع- تریسین اکتیویته‌ای معادل ۵۰- ۱۰ mCi/1ml اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق پرورانده شد (Incubation) تا ترکیب ^{99m}Tc(tricine)$_2$ حاصل شود.

Archive of SID

www.SID.ir

ب- تهیه ترکیب ^{99m}Tc-HYNIC-IgG

ترکیب $^{99m}Tc(tricine)_2$ حاصله درمرحله قبل به ترکیب HYNIC-IgG اضافه می‌شود و در دمای اتاق پرورانده می‌گردد تا ترکیب نهایی ^{99m}Tc-HYNIC-IgG حاصل شود. ترکیب حاصله تحت آزمایش‌های کنترل کیفی شامل تعیین بازده نشان‌دارسازی، پایداری در محیط، پایداری در سرم، تعیین واکنش ایمنی و توزیع حیاتی در موش‌های طبیعی قرار گرفت.

- آزمایشات کنترل کیفی آنتی بادی منوکلونال نشان‌دار شده

- تعیین بازده نشان‌دارسازی

بازده نشان‌دارسازی در زمان‌های مختلف بین ۱۲۰-۱۵ دقیقه انجام شد. برای این منظور از روش رنگ‌نگاری با لایه نازک TLC[1] استفاده شد که فاز متحرک نرمال سالین و فاز ثابت کاغذ واتمن شماره ۳ با ابعاد ۱۴ cm × ۱ انتخاب شد. به فاصله ۱/۵ cm از ابتدای آن نمونه‌گذاری (۴ µl) انجام شد و پس از خشک شدن نمونه، ورقه برای جداسازی در مخزن محتوی نرمال سالین قرار داده شد. بعد از طی حدود ۱۰ cm توسط فاز متحرک، به ورقه فرصت داده شد تا خشک شود. ورقه به سه قطعه بریده شد و مقدار فعالیت در هر قطعه توسط دستگاه شمارنده‌ی گاما شمارش گردید، تا بازده نشان‌دارسازی به دست آید. در این سیستم آنتی‌بادی نشان‌دار شده دارای Rf = 0 و پرتکنتات آزاد Rf = 1 است.

- پایداری ترکیب نشان‌دارشده در درجه حرارت اتاق

در زمان‌های مختلف (۱، ۲، ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت) پس ازنشان‌دارسازی، پایداری ترکیب نشان‌دار در درجه حرارت اتاق با روش TLC اندازه‌گیری شد.

- بررسی پایداری در سرم

µg ۱۰-۱ از آنتی‌بادی نشان‌دارشده معادل µCi ۱۰۰-۱۰ به یک میلی‌لیتر سرم انسانی تازه تهیه شده اضافه و در C° ۳۷ همراه با تکان دادن ملایم به مدت ۲۴ ساعت پرورانده شد. در زمان‌های مختلف (۱، ۲، ۴، ۱۲ و۲۴ ساعت) میزان پایداری توسط TLC محاسبه گردید.

- بررسی توزیع حیاتی ترکیب نشان‌دار شده در موش‌های طبیعی

برای اندازه‌گیری میزان تجمع آنتی‌بادی نشان‌دار شده در بافت‌های مختلف در موش، مقدار µl ۱۰۰ آنتی‌بادی نشان‌دار شده که معادل µg ۳۰-۱۰ پروتئین و MBq ۲ اکتیویته است از طریق ورید دمی به دو گروه سه تایی موش تزریق شد. ۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق، موش‌ها در اتر کشته شده و اعضاء مورد نظر شامل خون، کبد، طحال، کلیه، معده، روده، قلب، عضله و استخوان جدا شده، بعد از توزین، مقدار فعالیت موجود در آن‌ها توسط شمارنده گاما شمارش می‌شود. آنگاه متوسط درصد مقدار جذب شده در هر گرم بافت (% ID/g Tissue) همراه با انحراف استاندارد محاسبه می‌گردد.

یافته ها

- آنتی بادی مونوکلونال

سلول‌های هیبریدومای D2 به دست آمد که آنتی بادی مونوکلونال از نوع IgGl با ثابت پیوستگی $7.2 \times 10^9\ M^{-1}$ ترشح می‌کنند. این آنتی بادی قادر به شناسایی آنتی‌ژن رویانی سرطان Carcinoembryonic (antigen) است.

1. Thin Layer Chromatography

Archive of SID
www.SID.ir

- بازده نشان‌دارسازی و اندازه‌گیری واکنش ایمنی ترکیب ^{99m}Tc- HYNIC -Ab

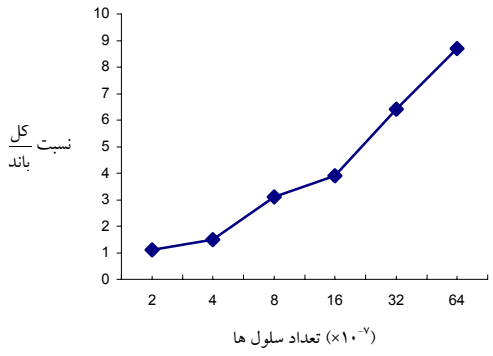
بازده نشان‌دارسازی در این روش پس از گذشت ۶۰ دقیقه به حداکثر خود (بیش از ۹۰ درصد) می‌رسد. واکنش ایمنی آنتی‌بادی نشان‌دارشده برابر ۸۱ درصد است که گویای این مطلب است که ساختمان پروتئینی آنتی‌بادی در این روش و با به‌کارگیری HYNIC حفظ گردیده و پایدار می‌باشد (شکل شماره ۱).

- پایداری ترکیب ^{99m}Tc- HYNIC-Ab در دمای اتاق

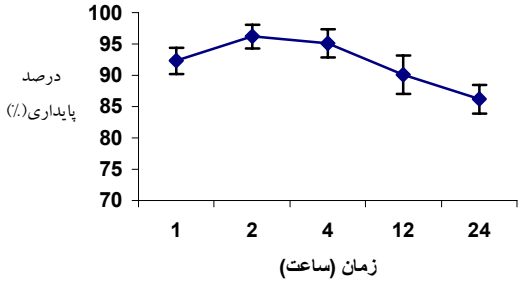
ترکیب نشان‌دارشده به روش غیر مستقیم تا ۲۴ ساعت پایدار بوده و این پایداری به ۳/۱ ± ۸۵/۲ درصد می رسد (شکل شماره ۲).

- پایداری ترکیب ^{99m}Tc-HYNIC-mAb در سرم

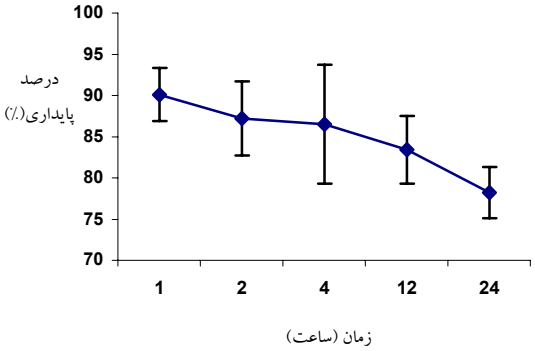
ترکیب حاصل از روش غیرمستقیم درسرم پایدار بوده و این پایداری پس از ۲۴ ساعت به ۲/۱ ± ۷۸/۲ درصد می‌رسد (شکل شماره ۳).



شکل شماره۱: نمودارLineweaver-Burk برای تعیین واکنش ایمنی ترکیب ^{99m}Tc-HYNIC-mAb-D$_2$ محل تقاطع محورY با خط برابر ۱/۳۲ است، لذا واکنش ایمنی برابر ۸۱٪ است (۳ = n).



شکل شماره ۲ : نمودار پایداری کمپلکس ^{99m}Tc-HYNIC-mAb-D$_2$ در زمان های مختلف در بافر فسفات (n=5).



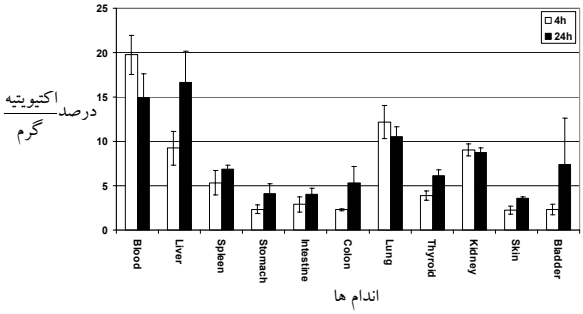
شکل شماره ۳ : نمودار پایداری ترکیب ^{99m}Tc-HYNIC-mAb-D$_2$ در زمان های مختلف در سرم (n=5).

- توزیع حیاتی ترکیب ^{99m}Tc – HYNIC– mAb در موش های نرمال

نتایج حاصل از توزیع حیاتی ترکیب ^{99m}Tc – HYNIC-mAb در موش‌های بالب سی سالم در ۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق وریدی برحسب متوسط درصد مقدار تزریق شده در هر گرم از بافت در شکل شماره ۴ نشان داده شده است. این نتایج نشان می‌دهد که هیچ‌گونه تجمع غیرطبیعی فرآورده تولیدی در بافت‌های حیاتی موش دیده نمی‌شود و همچنین ترکیب ^{99m}Tc – HYNIC – mAb در محیط درون تنی کاملا پایدار است.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل شماره ٤ : توزیع حیاتی درصد ^{99m}Tc-HYNIC-mAb-D_2 در موش‌های طبیعی در زمان‌های ۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق وریدی (% ID/g $\pm$ SD).

بحث

در این تحقیق یک آنتی بادی مونوکلونال جدید علیه آنتی ژن رویانی سرطان (Carcinoembryonic antigen) با استفاده از تزریق مکرر سلول های سرطانی روده HT29 به موش‌های Balb/C تهیه شد. این آنتی‌بادی با اکنسیم -99m به روش غیر مستقیم از طریق فلززدا HYNIC (Chelator) نشان دار گردید که از بازده، پایداری، واکنش ایمنی و توزیع حیاتی مطلوب بر خوردار بود.

تشخیص زودهنگام و تعیین جایگاه تومور در بدن از مسائل مهمی است که بسیاری از پژوهشگران برآن تاکید می‌کنند. از این رو در دو دهه گذشته، هدف محققین و تحقیقات پزشکی بر این پایه استوار بوده است تا با پیدا کردن روشی جدید، بیماری را به طور کامل در مراحل اولیه، تشخیص دهند و جایگاه آن‌را در بدن مشخص نمایند. بر این اساس استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال نشان‌دار شده با مواد رادیواکتیو برای تشخیص تومورها تحت عنوان رادیوایمونوسینتی گرافی مورد توجه قرار گرفت و تحقیقات بالینی انجام شده نشان دهنده بازده بالای این تکنیک در تشخیص تومورهای سرطانی بوده است(۸).

یک روش نشان‌دارسازی مناسب نه تنها باید ترکیب پایدار با بازده نشان‌دارسازی بالا ارائه نماید، بلکه باید رفتار دارویی (Pharmacokinetic) آنتی‌بادی نیزبدون تغییربماند. بدین منظور نشان‌دارسازی آنتی‌بادی مونوکلونال با یک رادیوایزوتوپ مناسب و سپس کنترل کیفی فرآورده تولیدی، اولین قدم در استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال در مطالعات رادیوایمونوسینتی گرافی می‌باشد(۹) که در پژوهش حاضر نیز انجام شد.

با توجه به مطالب گفته شده در بالا، تاکنون روش‌های مختلفی برای نشان‌دارسازی آنتی‌بادی‌ها ارائه شده است. همان‌گونه که در قبل گفته شد با توجه به ساختمان هر آنتی‌بادی مونوکلونال، نشان‌دارسازی آن بفرد و مخصوص به خود می‌باشد. با توجه به نتایج به دست‌آمده این تکنیک نشاندارسازی برای این آنتی‌بادی مونوکلونال بسیار مطلوب می‌باشد؛ به طوری‌که خاصیت مصونیتی آنتی بادی در طی پروسه نشان‌دارسازی حفظ شده است (شکل شماره ۱) و دارای پایداری مطلوب (شکل شماره ۲ و ۳) می‌باشد. با این روش نشان‌دارسازی می‌توان از این آنتی‌بادی یک اسباب (Kit) سرد آماده قابل نشان‌دارشدن با تکنسیم-99m تهیه نمود و در صورت مهیا بودن سایر شرایط در اختیار مراکز پزشکی هسته‌ای قرار داد.

حفظ خاصیت مصونیتی آنتی‌بادی نشان‌دار شده از آن جهت مهم است که این ترکیب بتواند در محیط بدن آنتی‌ژن‌های خود را شناسایی کرده و به آنها متصل گردد. در غیر این صورت اهداف تشخیصی و درمانی موردنظر حاصل نمی‌شوند. با توجه به مقایسه مطالعات انجام شده بین درصد حفظ خاصیت مصونیتی آنتی‌بادی نشان‌دار و میزان تجمع در بافت هدف، چنین نتیجه‌گیری شده است که حداقل باید ۷۰ درصد از آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده خاصیت مصونیتی خود را حفظ کرده باشد تا نتایج بالینی مطلوب به دست آید.

Archive of SID

www.SID.ir

توزیع حیاتی این ترکیب نشان‌دار در موش‌های طبیعی ۴ و۲۴ ساعت پس از تزریق انجام شد. این زمان‌ها برای آنتی‌بادی‌ها استاندارد می‌باشند. چنانچه ترکیب نشان‌دار ناپایدار باشد، در طی ۴ ساعت اول، بیش‌ترین فعالیت درکلیه ظاهر می‌شود و درغیر این‌صورت ترکیب حاصله در زمان‌های اولیه پس از تزریق، پایدار می‌باشد. همچنین ۲۴ ساعت پس از تزریق هم باید اکتیویته در خون موجود باشد، در غیر این صورت، ترکیب از پایداری مطلوب برخوردار نبوده است. با توجه به این‌که حرکت آنتی‌بادی‌ها درخون کند می‌باشد و برای رسیدن و تجمع دربافت هدف به زمان طولانی نیاز دارند، این پایداری در خون از اهمیت زیادی برخوردار است. در صورت ناپایداری ترکیب آنتی‌بادی نشان‌دار در خون، نتایج مطالعات RIS و RIT به هیچ وجه مطلوب نیستند و بیمار تحت پرتوگیری نامطلوب قرار می‌گیرد(۱۰).

آنتی‌بادی‌ها مولکول‌های بزرگی هستند که از راه سیستم کبدی دفع می‌شوند. پس طبیعتا تجمع زیادی از ترکیب نشان‌دار در کبد موجود می‌باشد و این امر طبیعی می‌باشد و منظور از تجمع غیر طبیعی، افزایش فعالیت در بافت‌هایی به جز خون و کبد، ۲۴ ساعت پس از تزریق می‌باشد.

در این تحقیق به یک نوع آنتی‌بادی مونوکلونال علیه سلول‌های سرطانی روده دست یافته شد. این آنتی بادی قادر به شناسایی آنتی ژن CEA روی این سلول‌ها می‌باشد و آنتی بادی مونوکلونال نشان‌دار شده با تکنسیم- 99m حاصل از این پژوهش، می‌تواند در آینده‌ای نه چندان دور به عنوان یک ترکیب نشان‌دار جدید و یک انتخاب امیدوار کننده جهت مطالعات رادیوایمونوسینتی‌گرافی درسرطان روده‌انسان درپزشکی هسته‌ای مطرح شود.

فهرست منابع

1. Funaro A, Horenstein A.L, Santoro P. Monoclonal antibodies and therapy of human cancers. ***Biotechnology Advance Rev*** 2000; 18: 385-401.
2. Kohler G, Milstein C. Cotinuous cultures of fused cells secreting antibod of predefined specificity. ***Nature*** 1975; 256: 495-497.
3. Suzanne E.A. Monoclanal antibodies targeting cancer: magic bullets or just the trigger? ***Breast Cancer Res*** 2001; 3: 86-90.
4. Granowska M, Britton K.E, Mather S.J. Radioimmuniscintigrapy with 99mTc labeled monoclonal antibody, 1A3, in colorectal cancer. ***Eur J Nucl Med Mol Imag*** 1993; 20: 690-698.
5. Julian A, Kim M.D. Targeted therapies for the treatment of cancer. ***The American J Surgery*** 2003; 186: 264-268.
6. Howard G.C, Bethell D.R. "Basic methods in antibody production and characterization," Florida. ***CRC Press*** 2001: 51-68.
7. Abrams MJ, Juweid M, tenKate C.I, Schwartz DA, Hauser MM, Gaul FE, Fuccello AJ, Rubin RH, Strauss HW, Fischman AJ. Technetium-99m-human polyclonal IgG radiolabeled via the hydrazino nicotinamide derivative for

Archive of SID

www.SID.ir

imaging focal sites of infection in rats ***J Nucl Med*** 1990; 31: 2022-2028.

8. Margaret VM, Adam GP. Monoclonal antibody therapy for cancer. ***J Med Annu Rev*** 54: 343-369, 2003.
9. Bi-Xing C, Bernard EF. Intracellular delivery of monoclonal antibodies. ***Immunol Lett*** 2002; 84: 63-68.
10. Potamianos S,Varvarigou AD,Archimandritis SC. Radioimmunoscintigraphy and radioimmunotherapy in cancer:principles and application. ***Anticancer Res*** 2000; 20: 925-948.

Archive of SID

www.SID.ir