مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره سوم، شماره دهم، بهار ۱۳۹۲

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

تهیه مشتق نشاندار شده از پپتید نروتنسین و ارزیابی بیولوژیک آن جهت تصویر برداری تومور

نکیسا ضرابی اهرابی[۱]، مصطفی عرفانی*[۲]، کاظم پریور[۳]، داود بیکی[۴]، امیر رضا جلیلیان[۵]

[۱] دانشجوی دکتری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی، تهران، ایران
[۲] استادیار، گروه پژوهشی رادیوایزوتوپ، پژوهشکده علوم هسته ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران
[۳] استاد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی، تهران، ایران
[۴] استاد، مرکز تحقیقات پزشکی هسته ای، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران ، ایران
[۵] استاد، گروه پژوهشی رادیوایزوتوپ، پژوهشکده علوم هسته ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران، تهران، ایران

سابقه و هدف: پپتیدها را می توان به عنوان عوامل ایده ال تشخیصی و درمانی در نظر گرفت و به عبارتی دیگر آن ها را گلوله های جادوئی نامید. بافت های توموری به علت بیان رسپتورهای مختلف پپتیدی به خوبی می توانند توسط پپتیدهای نشان دار مشخص شوند. از جمله پپتید های مورد استفاده می توان از نروتنسین نام برد که یک پپتید ۱۳ اسید آمینه ای و از پپتیدهای مغزی روده ای بوده که اولین بار از هیپوتالاموس گاو و سپس از بافت روده گاو جدا شده است. در این مقاله امکان استفاده از مشتق نروتنسین Neurotensin نشان دار به عنوان یک رادیوپپتید جدید که رسپتورهایش خصوصا نوع یک آن در تومورهای اگزوکرین پانکراس بیان می شود مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها: مشتقی از نروتنسین که می تواند خاصیت اتصال به رسپتور را دارا باشد به روش فاز جامد سنتز شد. عامل شلاته کننده تترامین به انتهای آمینی پپتید متصل گردید و نشان دار سازی با استفاده از رادیوایزوتوپ تکنسیوم انجام شد. بازده نشان دارسازی، پایداری در سرم انسانی، میزان اتصال به رسپتور سطح سلول و ورود به رده سلول توموری HT-۲۹ و توزیع بیولوژیکی در موش سوری سالم بررسی گردید.

یافته ها: پپتید با خلوص بالا و بازده ۴۰٪ تهیه گردید. نشان دارسازی به خوبی انجام شده و پپتید نشان دار شده با خلوص بالای ۹۰٪ به دست آمد. پپتید نشان دار دارای خاصیت اتصال اختصاصی به رسپتور خود در سطح سلول بود و بعد از ۴ ساعت ۲۲٪ فعالیت به طور اختصاصی وارد سلول شد. پایداری بالا در سرم انسانی همراه با کلیرانس سریع خونی و دفع کبدی و کلیوی برای پپتید نشان دار دیده شد.

نتیجه گیری: با توجه نتایج به دست آمده که نشان دهنده ترکیبی با خاصیت اتصال به رسپتور و توزیع بیولوژیکی مناسب است می توان آن را به عنوان رادیوداروی تصویربرداری از تومورهای با منشاء اگزوکرین پانکراس مورد توجه قرار داد.

واژه های کلیدی: نروتنسین، تکنسیوم، پانکراس، تومور، سلول

مقدمه

پپتیدها را می توان به عنوان عوامل ایده ال تشخیصی و درمانی در نظر گرفت و به عبارتی دیگر آن ها را گلوله های جادوئی نامید. بافت های توموری به علت بیان رسپتورهای پپتیدی به خوبی می توانند توسط پپتیدهای نشان دار مشخص شوند (۲).

آدرس نویسنده مسئول: گروه پژوهشی رادیوایزوتوپ، پژوهشکده علوم هسته ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، سازمان انرژی اتمی ایران
Email: mgandomkar@aeoi.org.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۳/۲۶
تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۱/۱

در حال حاضر پپتید های نشان دار به عنوان کلاس جدیدی از رادیوداروها شناخته شده اند (۳). اگر چه پپتیدهای طبیعی بدن به تمامی رسپتورهای خود تمایل یکسانی نشان می دهند، ولیکن نوع شیمیایی و اصلاح شده آن ها تمایل یکسانی برای تمام رسپتورها نداشته و یک یا چند زیر گروه را بیشتر شناسایی می کنند. از جمله پپتید های مورد استفاده می توان از نروتنسین نام برد که یک پپتید ۱۳ اسید آمینه ای و از پپتیدهای مغزی روده ای بوده که اولین بار از هیپوتالاموس گاو و سپس از بافت روده گاو جدا شده است. رسپتورهایش در

Archive of SID
www.SID.ir

سیستم اعصاب مرکزی، بافت های محیطی، خصوصا در مجرای روده ای معده ای و تومورهای مختلف بیان شده و به عنوان نروترانسمیتر در تنظیم ترشح غده هیپوفیز، نقل و انتقال دوپامین و همچنین به عنوان هورمون محلی در تنظیم و رشد سلول عمل می کند (۴، ۱۱). رسپتورهایش در تومورهای مختلفی از جمله تومور ریه، کولون، پانکراس، سینه و پروستات بیان شده و هدف مناسب را برای شناسایی از طریق تصویر برداری و در نهایت درمان ایجاد می کند. تا به حال ۳ زیر شاخه برای رسپتورهای نروتنسین شناخته شده است که تحت عنوان NTR1, NTR2, NTR3 نام گذاری شده اند. بررسی ها نشان داده است که از بین این زیر شاخه ها رسپتور نوع یک در تومورهای آدنوکارسینومای پانکراس به میزان بالای ۷۵ درصد بیان شده است که می توان با استفاده از مشتق های نشان دار شده نروتنسین در مراحل اولیه بیماری آن را تشخیص داده و با برنامه ریزی به موقع برای درمان آن به درمان بیمار کمک زیادی کرد (۱۳، ۱۵). هدف از این مطالعه تهیه و انجام بررسی های بیولوژیکی لازم برای تهیه مشتق نروتنسین می باشد که دارای قابلیت نشان دارسازی با ایزوتوپ های تشخیصی را دارا بوده و بتواند به تومورهای مورد نظر اتصال یافته و در تشخیص آن ها کارآیی لازم را داشته باشد.

مواد و روش ها

مواد

مواد شیمیایی از کارخانه Fluka و اسیدهای آمینه از شرکت NovaBiochem استفاده گردید. تکنسیوم به صورت ملح پرتکنتات سدیم از ژنراتور تکنسیوم مولیبدن به دست آمد. دستگاه HPLC مدل JASCO ۸۸۰-PU با دتکتور ۸۷S-UV-VIS و گاما دتکتور مدل Raytest-Gabi همراه با ستون Polygosil ۲۵۰-۴۰ mm^۲ RP-C۱۸, ۵µm استفاده گردید. رده سلولی توموری HT-۲۹ از انستیتو پاستور ایران تهیه گردید.

تهیه مشتق پپتیدی

پپتید مورد نظر بوسیله روش سنتز فاز جامد و رزین تریتیل کلراید تهیه گردید (۱). جهت اتصال اولین اسید آمینه به رزین مقدار لازم از رزین در حدود ۳ میلی لیتر دی کلرومتان حل شد. مقدار ۴ اکی والان نسبت به ظرفیت رزین از اسیدآمینه حاوی گروه محافظ آمینی و ۵ اکی والان از عامل فعال کننده هیدروکسی بنزو تری آزول در حلال دی متیل فرمامید به آن اضافه شد. پس از اضافه کردن ۵ اکی والان دی ایزو پروپیل کربو دی ایمید و دی ایزوپروپیل اتیل آمین کامل شدن واکنش با استفاده از تری نیتروبنزن سولفونیک اسید بررسی شد و به ترتیب اسیدهای آمینه بعدی متصل شد تا پپتید مورد نظر تهیه شد. به پپتید تهیه شده محلولی از ۹۵٪ تری فلورو استیک اسید، ۲/۵٪ تیو آنیزول و ۲/۵٪ آب اضافه شد و به مدت ۹۰ دقیقه در دمای اتاق واکنش انجام گرفت. مخلوط واکنش به محلولی از دی ایزوپروپیل اتر/ پترولئوم اتر به نسبت ۱:۱ اضافه گردید و رسوب پپتید جداسازی شد. پپتید به دست آمده در کمترین حجم آب و استونیتریل حل شد و با استفاده از دستگاه HPLC با ستون فاز معکوس و متصل به آشکار ساز اشعه ماوراء بنفش در طول موج ۲۸۰ نانومتر جذب پپتید خارج شده از ستون اندازه گیری شد و سپس با جمع آوری و خشک کردن نهایی حلال موجود در آن، پپتید خالص به دست آمد و بصورت لئوفیلیزه نگهداری گردید.

نشان دار سازی

ابتدا محلولی یک میلی مولار از پپتید، اسید استیک و اتانول تهیه شد. مقدار ۵۰ میکرولیتر از فسفات بافر نیم مولار با pH برابر با ۱۱/۵ با ۵ میکرولیتر سدیم سیترات ۰/۱ مولار مخلوط شد و به آن حدود ۲۰ میلی کوری سدیم پرتکنتات در حجم حدود ۷۰۰ میکرولیتر اضافه گردید. سپس به آن مقدار ۲۰ میکرولیتر از محلول پپتید اضافه کرده و نهایتا مقدار ۲۵ میکرولیتر (۲۵ میکروگرم) از محلول تازه تهیه شده کلرور قلع در اتانول به آن اضافه شد و مخلوط واکنش به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق قرار گرفت تا نشان دار سازی به طور کامل انجام شود.

کنترل کیفی

خلوص رادیوشیمیایی پپتید نشان دار شده با استفاده از کروماتوگرافی بر روی لایه نازک سیلیکاژل و کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا مشخص شد. در کروماتوگرافی لایه نازک از حلال نرمال سالین استفاده شد و پس از برش در قطعات ۱ سانتی متری با استفاده از گاما کانتر چاهکی شمارش گردید. کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا در حلال آب و استونیتریل انجام شد و خروج تکنسیوم آزاد و پپتید نشان دار با استفاده از دتکتور رادیو اکتیو ثبت گردید.

Archive of SID

www.SID.ir

میزان اتصال و ورود به سلول

میزان اتصال به رسپتورها در سطح سلول و میزان ورود آن به داخل سلول با استفاده از سلول توموری HT-۲۹ که مربوط به سرطان کولون انسان می باشد مشخص شد. ابتدا سلول ها در محیط کشت RPMI رشد داده شدند تا تعداد آن ها به مقدار کافی رسید. سپس سلول ها در پلیت های مخصوص ۶ خانه ای تقسیم شدند به طوریکه در هر خانه تعداد یک میلیون سلول موجود بود. پس از گذشت زمان ۲۴ ساعت که سلول ها بر روی سطح پلیت ثابت شدند به تمام خانه ها مقدار ۱۵۰ میکرولیتر از پپتید نشان دار اضافه گردید. برای تعیین میزان بایندینگ غیراختصاصی به سطح سلول به نیمی از خانه ها ۱۵۰ میکرولیتر پپتید غیر نشان دار اضافه گردید. بعد از انکوبه کردن برای زمان های مختلف نیم، یک، دو و چهار ساعت پلیت ها را ابتدا با فسفات بافر سالین (PBS) ، سپس با بافر گلیسین و نهایتا با سود نرمال شستشو داده و هر یک از قسمت ها جداگانه شمارش گردید. میزان پپتید آزاد، پپتید متصل شده به رسپتور در سطح سلول و پپتید وارد شده به داخل سلول به ترتیب با توجه به میزان فعالیت شمارش شده برای هر قسمت نسبت به فعالیت کل اضافه شده به سلول ها محاسبه گردید.

پایداری در سرم

ابتدا فعالیتی معادل ۱۰۰ میکروکوری از پپتید نشان دار شده به یک میلی لیتر سرم انسانی تازه تهیه شده اضافه گردید و برای زمان ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد واکنش داده شد. سپس مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از سرم حاوی پپتید نشان دار بر روی ستون سفادکس قرار داده شد و با استفاده از فسفات بافر سالین حاوی ۰/۱ درصد سرم آلبومین گاوی ستون شستشو شد. محلول خارج شده از ستون در حجم های ۱ میلی لیتر جمع آوری شده و شمارش گردید.

توزیع بیولوژیک

محلولی از پپتید نشان دار به غلظت ۰/۵ میکروگرم در ۱۵۰ میکرولیتر تهیه شده و در ورید دمی ۳ دسته ۳ تایی از موش سوری سالم به میزان ۱۵۰ میکرولیتر برای هر موش تزریق شد. هر کدام از دسته ها در زمان های مختلف ۱، ۴ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق کشته شده و بافت های مختلف آن ها تشریح شدند. میزان اکتیویته موجود در بافت های خون، قلب، ریه، طحال، کلیه، معده، پانکراس، روده بزرگ، روده کوچک، کبد، ماهیچه و استخوان به صورت جداگانه اندازه گیری شد و به صورت درصدی از دوز تزریقی به ازای گرم بافت محاسبه شدند.

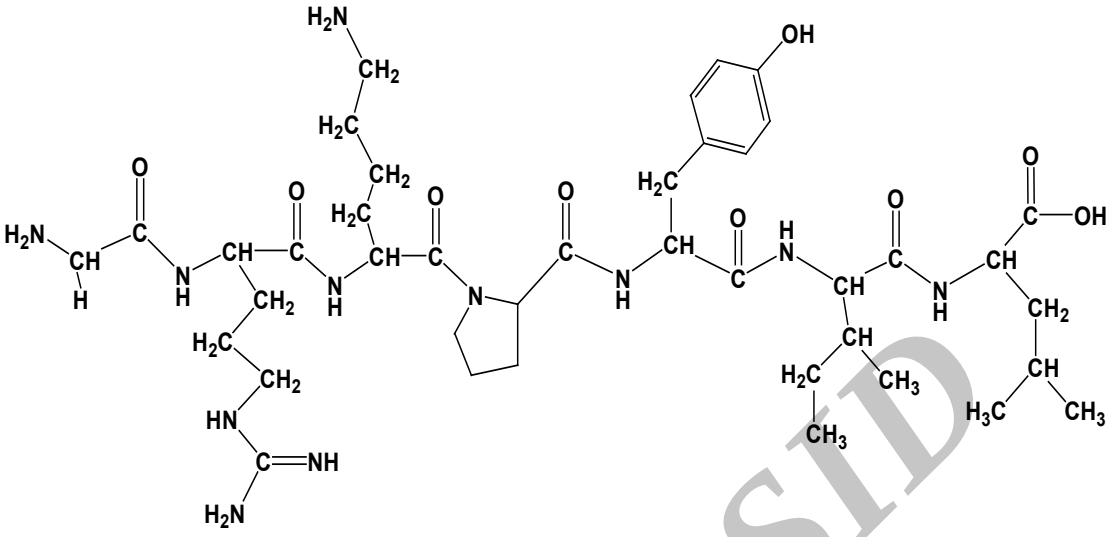
یافته ها

پپتید با توالی اسیدهای آمینه لوسین- ایزولوسین- تیروزین- پرولین- لیزین- آرژینین- گلیسین و کانژوگه شده با ترامین با بازدهی سنتز برابر با ۴۰ درصد به دست آمد (شکل ۱). پپتید کانژوگه شده خلوص بالای ۹۵ درصد و زمان بازداری در HPLC برابر با ۱۴/۵۷ دقیقه را دارا بود. خلوص رادیو شیمیایی برای پپتید نشان دار شده با تکنسیوم بدون خالص سازی مجدد با استفاده از روش کروماتوگرافی بالای ۹۰ درصد تعیین شد (شکل ۲). بررسی پایداری پپتید نشان دار در زمان های مختلف نشان داد در pH برابر با ۸ تا ۲۴ ساعت بعد از نشان دارسازی پایداری بالا حفظ می گردد. پپتید خاصیت اتصال اختصاصی به رسپتورهای نروتنسین موجود برروی سطح سلول توموری را دارا بود و ۳۵ درصد از فعالیت اضافه شده بر روی سلول بعد از گذشت زمان یک ساعت به آن اتصال پیدا کرده بود. با گذشت زمان ۴ ساعت، ۲۲ درصد از فعالیت پپتید نشان دار نسبت به کل فعالیت اضافه شده به طور اختصاصی به سلول وارد شده بود (شکل ۳). پپتید نشان دار در سرم انسانی،اتصال بالایی را به پروتئین های پلاسما از خود نشان داد به طوریکه بعد از ۳ ساعت، ۳۰ درصد فعالیت به صورت متصل به پپتید باقی مانده و ۷۰ درصد از فعالیت به پروتئین های پلاسما منتقل شده بود. همچنین در بررسی با کروماتوگرافی از محلول رویی جدا شده از پروتئین های پلاسما، قطعات مختلفی از پپتید نشاندار به دست آمد. در توزیع بیولوژیکی (شکل ۴) بعد از یک ساعت کلیرانس سریع از ذخیره خونی و تجمع در عضو های دفعی برای پپتید نشان دار دیده شد. بالا بودن میزان فعالیت در کلیه و کبد با گذشت زمان و تا چهار ساعت بعد از تزریق نشان دهنده دفع کلیوی و همچنین کبدی-صفراوی برای پپتید نشان دار بود. همچنین پس از کلیه و کبد در عضو های دارای رسپتور برای پپتید نروتنسین مانند روده بزرگ، روده کوچک، ریه و معده نیز جذب فعالیت از بقیه ارگان ها بالاتر بود که خود نشان دهنده دارا بودن تمایل اتصال اختصاصی به رسپتورهای نروتنسین برای پپتید نشان دار شده می باشد. بعد از گذشت زمان بیست و چهار

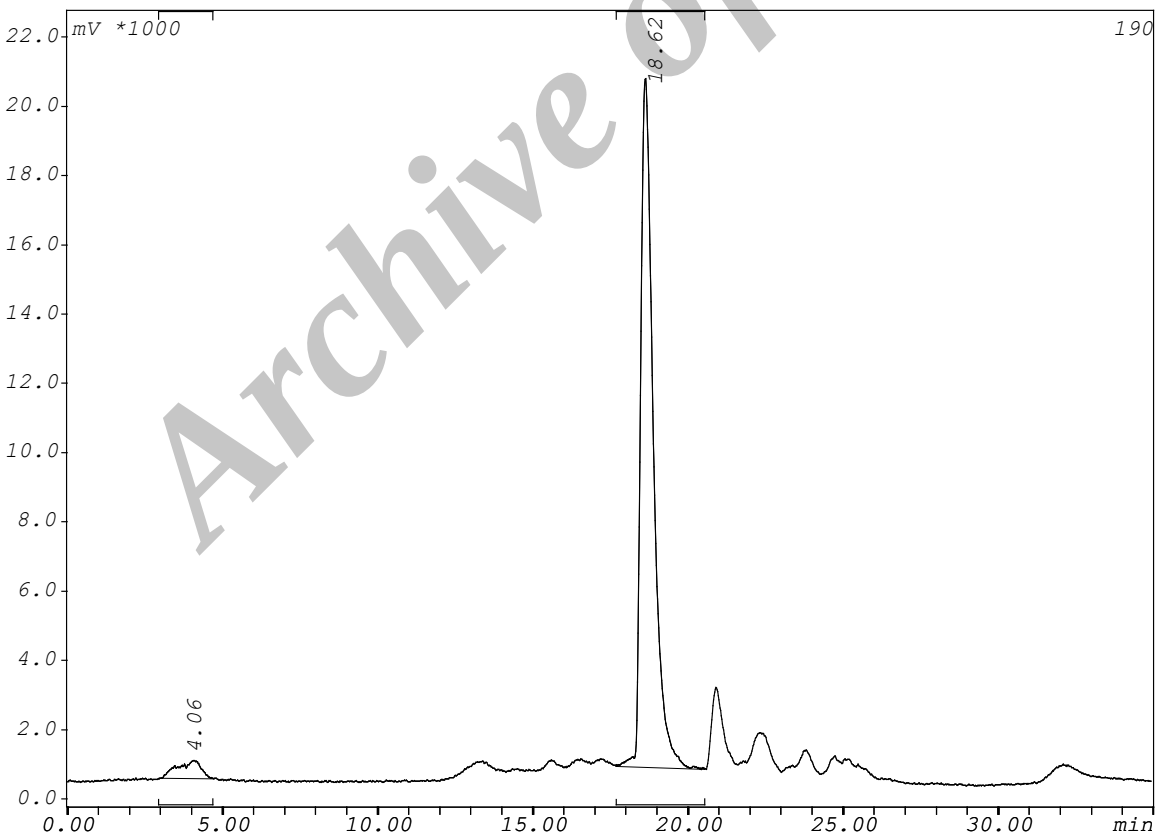
Archive of SID

www.SID.ir

ساعت به علت دفع سریع قسمت عمده پپتید نشان دار از بدن
خارج شد.



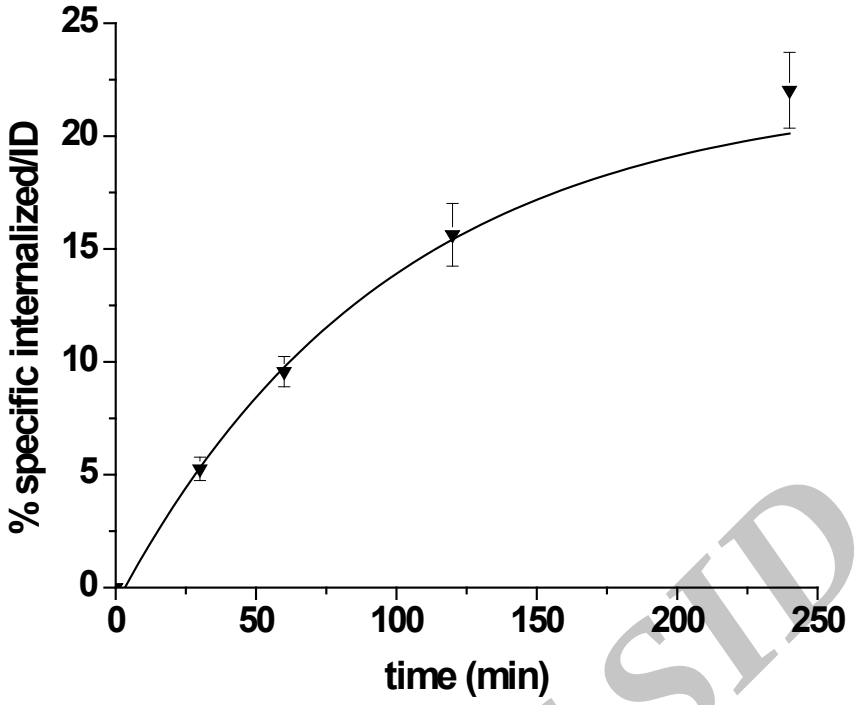
شکل ۱- ساختمان شیمیایی مشتق نروتنسین سنتز شده.



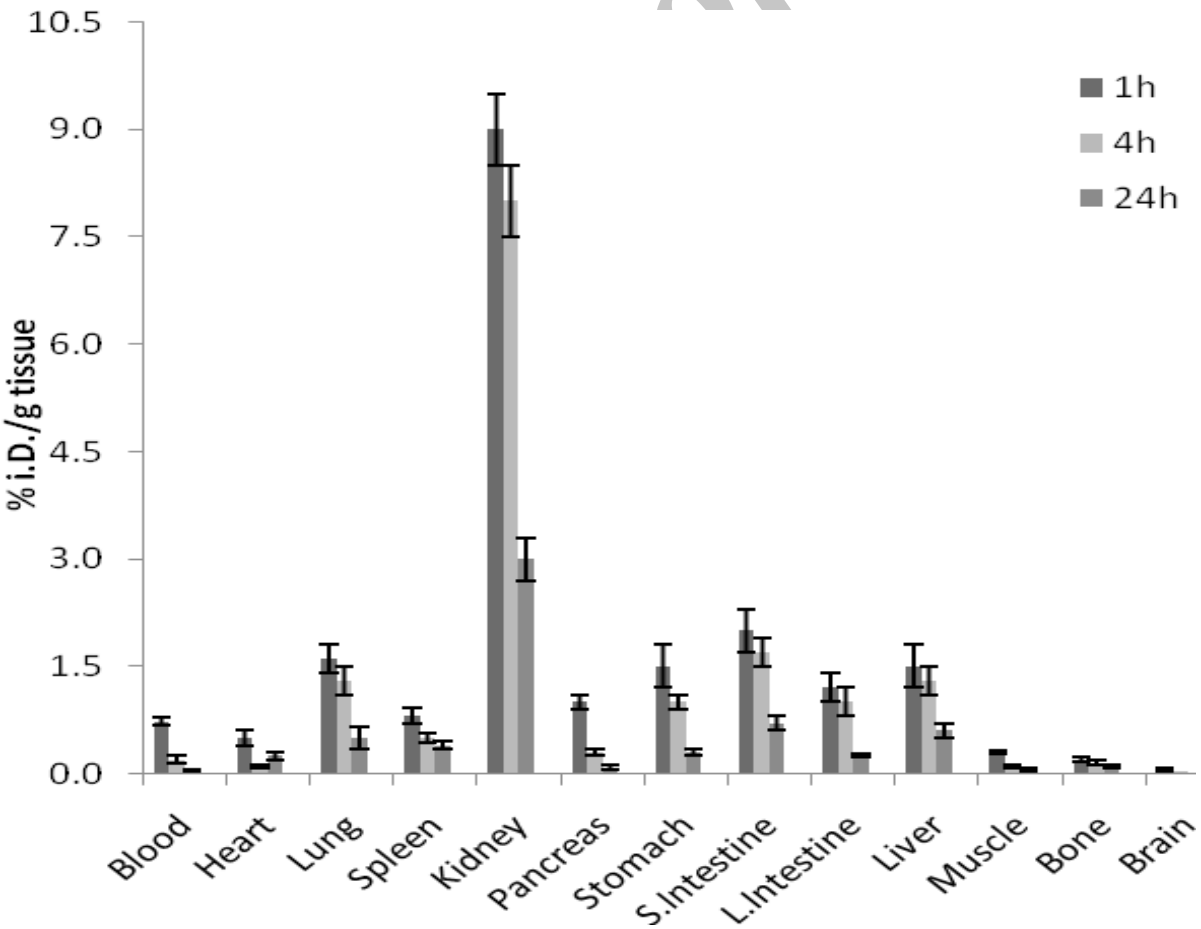
شکل ۲- رادیو کروماتوگرام پپتید نشان دار در دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارآیی بالا.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۳- منحنی میزان اتصال و ورود پپتید نشان دار به سلول.



شکل ۴- توزیع بیولوژیکی مشتق نروتنسین نشان دار در موش سوری در زمان های مختلف.

www.SID.ir

بحث

پپتیدها متشکل از زنجیره خطی اسیدهای آمینه می باشند که با پیوندهای آمیدی به یکدیگر متصل شده اند و دارای وزن مولکولی کمتر از ۱۰ کیلو دالتون می باشند. تغییرات وزن مولکولی در اطراف ۵۰ کیلو دالتون ،پارامتر مهمی است که در پزشکی هسته ای در مورد توزیع بیولوژیکی پپتیدها نقش مهمی را ایفا می کند. هورمون های پپتیدی با وزن مولکولی حدود ۱۵۰۰ دالتون نقش بسیار مهمی را در استفاده به عنوان رادیو دارو بر عهده دارند. بافت های توموری به علت بیان رسپتورهای پپتیدی به خوبی می توانند توسط پپتیدهای نشان دار مشخص شوند. در حال حاضر پپتیدهای نشان دار به عنوان کلاس جدیدی از رادیوداروها شناخته شده اند. بیان رسپتور پپتید خاص در بافت هدف و تمایل بالای رادیوپپتید نشان دار برای اتصال به هدف و نهایتا اختصاصی بودن آن رادیودارو برای بافت هدف از موارد بسیار مهم در طراحی رادیو داروهای پپتیدی می باشد. اگر چه پپتیدهای طبیعی بدن به تمامی رسپتورهای خودشان تمایل یکسانی نشان می دهند ولیکن نوع شیمیایی و اصلاح شده آن که سنتز می گردد تمایل یکسانی برای تمام رسپتورها ندارد و یک یا چند زیر گروه را بیشتر شناسایی می کنند. در سال های اخیر تعداد زیادی از رادیوداروهای پپتیدی جهت تشخیص و درمان تومورها و بیماری های مختلف دیگر در حال توسعه می باشند. تعداد زیادی از این پپتیدها در حال حاضر در مرحله آزمایشات کلینیکی بوده و اثرات باالقوه ای در تشخیص تومورها، ترومبوز، التهاب، عفونت و غیره از خود نشان داده اند. آنالوگ های فاکتور مهار کننده هورمون رشد (سوماتوستاتین) که با رادیو ایزوتوپ های گاما، بتا یا پوزیترون دهنده نشان دار می شوند نمونه ای از چنین رادیوداروهای پپتیدی هستند. تیروزین اکتریوتاید نشان دار شده با ید- ۱۲۳ (^{123}I-Tyr-Octreotide) اولین بار برای تشخیص تومورهای با رسپتور مثبت سوماتوستاتینی بکار برده شد. ایندیوم- ۱۱۱- دی اتیلن تری آمین پنتا استیک اسید - اکتریوتاید (^{111}In-DTPA-OCT) با خصوصیاتی مشابه اکتریوتاید به عنوان رادیوداروییی خوب، جهت تصویربرداری از تومورهای با رسپتور مثبت سوماتوستاتینی تایید شد. اگر چه در چند سال اخیر، ^{111}In-DTPA-OCT استفاده وسیع کلینیکی پیدا کرده است به علت محدودیت های در ارتباط با در دسترس بودن ایندیوم، رادیو نوکلیدهای تشخیصی دیگری مانند تکنسیوم-m ۹۹ بطور گسترده ای در حال بررسی می باشد. در حال حاضر ^{99m}Tc-EDDA-tricine-HYNIC-tyr^3-octreotide و ^{99m}Tc-EDDA-tricine-HYNIC-tyr^3-octreotate به عنوان دو رادیوداروی جدید پپتیدی در حال جایگزین شدن به جای ^{111}In- DTPA-OCT می باشند (۸). همچنین استفاده از ترکیبات پپتیدی-^{90}Y DOTA-TOC و ^{177}Lu-DOTA-TATE برای درمان تومورهای نوروآندوکرینی به طور وسیعی در حال گسترش می باشد. از جمله رادیو داروهای پپتیدی دیگر می توان از مشتقات گاسترین، بومبزین، نروتنسین و آنتی مایکروبیال پپتیدها نام برد که بعد از نشان دار شدن برای تشخیص و درمان تومورهای با منشاء گاسترینی، تومورهای پروستات و پانکراس و تشخیص افتراقی نواحی عفونی قابل استفاده می باشند (۶، ۹). با توجه به اهمیت تهیه رادیو داروهای پپتیدی جدید، این تحقیق مشتقی از نروتنسین به عنوان پپتیدی که رسپتورهای آن در تومورهای اگزوکرین پانکراس ، ریه، کولون، سینه و پروستات ظاهر می شود انتخاب و با خلوص بالا تهیه گردید. ترکیب به آسانی نشان دار شده و ترکیب نشان دار برای ۲۴ ساعت در دمای محیط پایدار باقی ماند که نشان دهنده ارزشمند بودن روش نشان دار سازی برای تهیه رادیو لیگاند می باشد. ترکیب نشان دار در سرم انسانی دارای پایداری مطلوب و ایده الی نبود که خود می تواند ناشی از شکست آنزیمی ترکیب در سرم بوسیله آنزیم های پپتیداز موجود در سرم باشد. نروتنسین طبیعی در محل های مختلفی توسط آنزیم های درون بدن شکسته شده و غیر فعال می شود. همین محققین مختلف را به تلاش واداشته تا مشتق هایی از نروتنسین را با مقاومت بیشتر نسبت به شکست های آنزیمی تهیه کنند. همچنین سعی آن ها بر این است تا همزمان با افزایش مقاومت پپتید در برابر آنزیم ها میزان تمایل برای اتصال به رسپتور افزایش یافته و یا حداقل کاهش پیدا نکند (۱۰، ۱۶). مطالعات قبلی نشان داده علی رغم اینکه ناحیه انتهای اسیدی پپتید نقش اصلی در اتصال به رسپتور را دارد ولیکن تغییر در ناحیه انتهای اسیدی پپتید تاثیر قابل توجهی در میزان اتصال به رسپتور ایجاد نکرده است (۵). جذب بالای کلیوی می تواند عاملی بازدارنده در استفاده به عنوان رادیو

Archive of SID

www.SID.ir

داروی درمانی گردد. اخیرا ترکیبی با نام NT-XIX نشان دار شده با تکنسیوم گزارش شده که جذب تومور به کلیه بالا بوده و سه برابر پایدار تر از نروتنسین می باشد (۱۲). همچنین ترکیب Demotensin ۴ دو برابر پایدار تر از نروتنسین بوده و دارای جذب تومور خوبی در کلیه می باشد (۱۴). اخیرا در یک مطالعه بالینی که از رادیو داروی ^{99m}Tc-Demotensin VI بر روی تعدادی بیمار با هدف تشخیص تومورهای پانکراس، ریه و روده استفاده شد نتایج مناسبی در تشخیص متاستازهای مغزی مشاهده گردید و همچنین هیچ گونه عارضه جانبی برای آن دیده نشده است (۷). با وجود تمامی تحقیقات انجام شده همچنان نسبت جذب تومور به روده و تومور به کبد از مواردی می باشد که در استفاده از مشتقات نروتنسین دارای اهمیت خاصی می باشد. ترکیب تهیه شده در این تحقیق از جذب کلیوی و کبدی مناسبی برخوردار می باشد که در استفاده بعدی دارای اهمیت می باشد. با این حال جهت بهبود پایداری در سرم و توزیع بیولوژیک ترکیب می بایست مشتقات مختلف دیگری سنتز و با جایگزین کردن اسیدهای آمینه با نوع پایدارتر و استفاده از عوامل شلاته کننده جدید با پایداری بالاتر به ایده ال ترین مشتق جهت استفاده در مراکز پزشکی هسته ای دست یافت. ترکیب نشان دار از اتصال به سلول و توزیع بیولوژیکی نسبتا مناسبی برخوردار بود که می تواند امکان استفاده برای تصویربرداری را فراهم کند. با بررسی های بیشتر امکان استفاده از این ترکیب به عنوان رادیوداروی اختصاصی جهت تشخیص تومورهای سینه وجود دارد.

Archive of SID

www.SID.ir

منابع

(1) Atherton E, Sheppard R. Fluorenylmethoxycarbonyl-poly-amide solid phase peptide synthesis. General principles and development, Oxford; oxford Information Press. 1989.

(2) Behr TM, Behe M, Becker W. Diagnostic applications of radiolabeled peptides in nuclear endocrinology. Q J Nucl Med, 1999; 43: 268-280.

(3) Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH. Radio-labeled receptor-binding peptides: a new class of radiopharmaceuticals. Semin Nucl Med, 2000; 30: 195-208.

(4) Carraway RE and Leeman SE. The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin from bovine hypothalami. J Biol Chem, 1973; 248: 6854-6861.

(5) de Visser M, Janssen PJ, Srinivasan A, Reubi JC, Waser B, Erion JL, Schmidt MA, Krenning EP, de Jong M. Stabilised 111In-labelled DTPA-and DOTA-conjugated neurotensin analogues for imaging and therapy of exocrine pancreatic cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003; 30(8): 1134-9

(6) Erfani M, Shirmardi SP, Ghannadi Maragheh M, Shafiei M, Goudarzi M, Farahani M. New freeze-dried kit for diagnosis of bombesin receptor expressing tumors. Iran J Nucl Med, 2010; 18(2):9-19.

(7) Gabriel M, Decristoforo C, Woll E, Eisterer W, Nock B, Maina T, Moncayo R, Virgolini I. [^{99m}Tc]Demotensin VI: Biodistribution and Initial Clinical Results in Tumor Patients of a Pilot/Phase I Study. Cancer Biother Radiopharm, 2011; 26(5): 557-563.

(8) Gandomkar M, Najafi R, Babaei MH, Shafiei M. Synthesis, development and preclinical comparison of two new peptide based freeze-dried kit formulation ^{99m}Tc-EDDA-Tricine-HYNIC-TOC and ^{99m}Tc-EDDA-Tricine-HYNIC-TATE for somatostatin receptor positive tumor scintigraphy. DARU, 2006; 14(4): 183-189.

(9) Gandomkar M, Najafi R, Mazidi M, Goudarzi M, Mirfallah SH. New Peptide Based Freeze-Dried Kit [^{99m}Tc-HYNIC]-UBI 29-41as a Human Specific Infection Imaging Agent. Iran J Nucl Med, 2008; 16(1): 25-30.

(10) Garcia-Garayoa E, Maes V, Blauenstein P, Blanc A, Hohn A, Tourwe D, Schubiger PA. Double-stabilized neurotensin analogues *as* potential radiopharmaceuticals for NTR-positive tumors. Nucl Med Biol, 2006; 33(4): 495-503.

(11) Kitabgi P, Carraway RE, Leeman SE. Isolation of a tridecapeptide from bovine intestinal tissue and its partial characterization as neurotensin. J Biol chem, 1976; 251: 7053-7058.

(12) Maes V, Garcia-Garayoa E, Blauenstein P, Tourwe D. Novel ^{99m}Tc-labeled neurotensin analogues with optimized biodistribution properties. J Med Chem, 2006; 49(5): 1833-1836.

(13) Nemeroff CB, Luttinger D, Prange AJ. Neurotensin: Central nervous system effects of a neuropeptide. Trends Neurosci, 1980; 3: 212-215.

(14) Nock BA, Nikolopoulou A, Reubi JC, Maes V, Conrath P, Tourwe D, Maina T. Toward stable N4-modified neurotensins for NTS1-receptor-targeted tumor imaging with ^{99m}Tc. J Med Chem, 2006; 49(15): 4767-4776.

(15) Vincent P. Neurotensin receptors: Binding properties, transduction pathways and structure. Cell Mol Neurobiol, 1995; 15: 501-512.

(16) Zhang K, An R, Gao Z, Zhang Y, Aruva M R. Radionuclide imaging of small-cell lung cancer (SCLC) using 99mTc-labeled neurotensin peptide 8-13. Nucl Med Biol, 2006; 33(4): 505-512.

Archive of SID

www.SID.ir