

Magyar Tudomány

A Magyar Tudományos Akadémia folyóirata. Alapítva: 1840

KEZDŐLAP ARCHÍVUM IMPRESSZUM KERESÉS

» RADIOKÉMIA A GYÓGYÍTÁS SZOLGÁLATÁBAN

X

Környei József

a kémiai tudomány kandidátusa, kutatás-fejlesztési igazgató, Izotóp Intézet Kft., Budapest • [kornyei\(kukac\)izotop.hu](mailto:kornyei(kukac)izotop.hu)

Mikecz Pál

szakmai vezető, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Intézet, Radiokémiai Központ, Debrecen

A radiokémia, vagy más szóhasználattal élve a nukleáris kémia a radioaktív izotópok tulajdonságaival, előállításával és alkalmazásával foglalkozó szaktudomány. Az alkalmazási területek egyike az orvosbiológiai kutatások témaköre, amelyet Hevesy György Nobel-díjas magyar kutató munkássága alapozott meg a nyomjelzés elvének megfogalmazásával, módszereinek kidolgozásával. Az orvosbiológiai kutatások eredményeire épülő rendszeres klinikai alkalmazás az 1950-es években terjedt el számos országban, köztük hazánkban is, mivel ebben az időben a mesterségesen előállított radioaktív izotópok egyre jobban hozzáférhetővé váltak. Ebben a cikkben bemutatjuk, hogy a nukleáris kémia mely területei jutnak szerephez a gyógyításban: a radioaktív nyomjelzésen alapuló izotópdiaosztikában és a radionuklid-terápiában.

A képalkotó orvosi diagnosztika teljes mértékben a radioaktív nyomjelzés elvén alapul: az élő emberi szervezetbe olyan nagy specifikus aktivitású radioaktív készítményeket juttatnak be, amelyek részt vesznek a fiziológiai, biokémiai folyamatokban, de anélkül, hogy azok végbemenetelét befolyásolnák. A nyomjelző anyagok (radiógyógyszerek) szervezeten belüli megoszlását, azaz szervekben, szövetekben való dúsulását, majd kiürülését az általuk kibocsátott elektromágneses sugárzás révén detektálni, „lefényképezni” lehet, azaz két- és háromdimenziós képek formájában anélkül lehet információt kapni a végbemenő folyamatokról, hogy magukat a folyamatokat befolyásolnánk. Radionuklid-terápia esetén a szervezetbe olyan készítményeket juttatnak be, amelyek a kóros szövetekben kötődnek meg, és az általuk

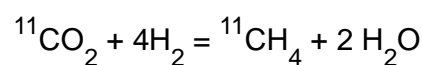
az is kiszámítható, hogy az adott sejtek, szövetek egységnyi tömege egységnyi idő alatt mennyi cukrot fogyaszt. A „cukorfogyasztási mutató” pedig alkalmas• tumorok (rákos daganatok, áttétek) stádiumának, rosszindulatúságuk mértékének meghatározására,

- a zsírsavak helyett inkább cukrot fogyasztó ischémias szívizom jellemzésére, továbbá
- a gyulladós szövetek kimutatására.

Ennek alapján a betegek sorsát eldöntő kezelések optimálissá tételével igazolható a PET/CT képalkotó diagnosztika kiemelt szerepe a gyógyítás folyamatában. Mára számos ^{18}F izotóppal jelölt vegyületet alkalmaznak a PET-diagnosztikában, a 2. táblázatban példaként feltüntettünk néhány gyakran alkalmazott vegyületet.

Egy másik fontos pozitronsugárzó radioizotóp a húszperces felezési idejű ^{11}C , ami természetes nitrogéngázból állítható elő protonokat besugározva. A nitrogén atommagja egy protont fog be a magreakcióban, és egyidejűleg egy alfa részecske távozik a magból: $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$. A ^{11}C izotópot legtöbbször metil-jodid formájában építik be radiógyógyszer prekursor molekulákba.

Amennyiben a céltárgyban a nitrogéngázhoz kevés oxigént kevernek, a képződő ^{11}C izotóp CO_2 formájában kapható meg, ami molekuláris szűrőn megköthető, majd hidrogéngázzal nikkeltkatalizátor segítségével metánná alakítható, amiből elemi jódal lehet a metil-jodid jelölő ágenst előállítani:



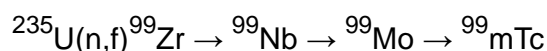
kibocsátott korpuszkuláris sugárzás – leggyakrabban β -sugárzás – végzi a célzott sejtpusztítást, amelynek révén az elemi részecskék dimenziójában történő „sebészeti beavatkozásra” kerül sor.

Nyomjelző anyagok előállításához a nukleáris kémia alábbi részterületeit kell művelni:

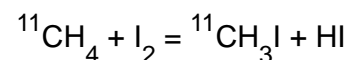
- radioaktív izotópok előállítása (magreakcióban);
- elválasztási, tisztítási eljárások;
- jelzett vegyületek előállítása: a radioizotóp beépítése szerv-, illetve szövetspecifikus molekulákba;
- a jelzett vegyületek analitikai vizsgálata.

Ahhoz, hogy a nyomjelző anyagok vagy terápiás készítmények embernek beadhatók legyenek, meg kell felelniük a gyógyszerekkel szemben támasztott követelményeknek, tehát a nukleáris kémia művelése kiegészül a gyógyszerformulázás, gyógyszerminőség-biztosítás kérdéskörével.

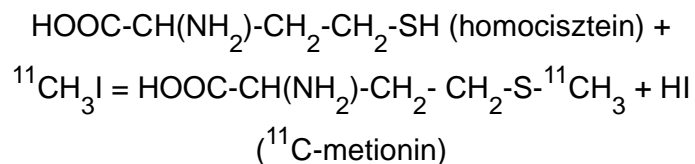
Radioaktív izotópok előállítása kutatóreaktorban neutronokkal vagy ciklotronban töltött részecskékkel (protonnal, deuteronnal, α -részecskékkel) történik. A képalkotó orvosi diagnosztika napi gyakorlatában a legtöbb vizsgálatot a gamma-sugárzó ^{99m}Tc (technécium) és a pozitron-sugárzó ^{18}F (fluor) radioizotóppal végzik. A technéciumot nem közvetlenül állítják elő, hanem a ^{235}U urán reaktorban történő hasításával ^{99}Mo molibdénhez jutnak, ami ^{99m}Tc technéciummá bomlik:



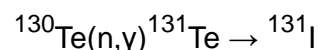
A 99-es tömegszámú molibdén fizikai felezési ideje 66 óra, míg a gamma-sugárzó 99-es metastabilis technéciumé 6 óra. Ezt a fizikai adottságot kihasználva a molibdént alumínium-oxid oszlopon megkötik, és ebben a formában szállítják a kórházakba (Mo/Tc-generátor), ahol naponta végzik a technécium elválasztását, oszlopról történő eluálását (mosással végrehajtott izolálását). Ahhoz, hogy a készítménybe semmiképpen se jusson 10^{-2} %-nál nagyobb molibdénaktivitás, az elválasztásnak rendkívül nagy hatásfokúnak kell lennie. Ez úgy érhető el, hogy az uránhasadványból kinyert molibdát-oldathoz sav adagolásával pH~3 értéket állítanak be. Ekkor a molibdát anionból oligomerek képződnek, melyek lényegesen erősebben



A ^{11}C -metil-jodid segítségével könnyen lehet különféle molekulákba ^{11}C -metil-csoportot beépíteni. Ilyen vegyület a homocisztein, amiből ^{11}C -metilezéssel egy természetes aminosav, a ^{11}C -metionin képződik:

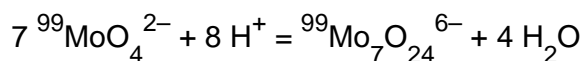


Minthogy a ^{11}C pozitronsugárzó szénatom kémiailag pontosan ugyanúgy viselkedik, mint a nem radioaktív szénatom, a ^{11}C -jelzett metionin élő szervezetben tanúsított viselkedése is pontosan ugyanolyan, mint a jelzetlen aminosavé. Következésképpen az aminosav-transzport, illetve a proteinszintézis sebességének képi megjelenítése lehetségessé válik a PET/CT-leképezéssel. Ha egy agytumorban szenvedő betegen egymást követően ^{18}F -FDG és ^{11}C -metionin vizsgálatot is elvégeznek, a képeken pontosan azonosíthatók a fokozott cukorfogyasztású és a fokozott aminosav-felvételű szövetek, és az is fontos diagnosztikai információ, ha ezek nem feltétlenül azonos területen láthatók. Belső sugárkezelést, radionuklid-terápiát elsősorban β -sugárzókkal, az esetek jelentős hányadában ^{131}I jód-izotóppal végeznek. A ^{131}I radio-jód uránhasadványból is előállítható, azonban a hazai gyártás kiindulási anyaga a természetes izotópösszetételű tellúr-dioxid, amit a Budapesti Kutatóreaktorban neutronokkal sugároznak be. A magreakció során a ^{130}Te tellúr atommagja egy neutronot fog be gamma-sugárzás keletkezése mellett, és béta-sugárzó ^{131}Te tellúrrá alakul, amelyből a magbomlás során a kevert sugárzást (β - + γ) kibocsátó ^{131}I jód keletkezik:

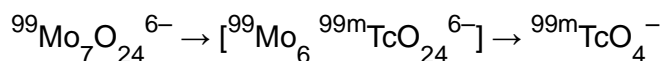


A neutronokkal aktivált ^{131}Te bomlásából keletkező gyökös, illetve elemi ^{131}I jód a tellúr-dioxid célanyag ömledékéből ($T \geq 750$ °C) a vákuumdesztillációs eljárásban választható el,

kötődnek az alumium-oxid oszloptöltetthez:



A molibdén béta-bomlásából folyamatosan keletkező technéciumot pertechnetát-anion formájában, fiziológiás sóoldattal naponta végrehajtott elúcióban választják el:



A ^{99m}Tc pertechnetát önmagában is radiogyógyszer: beadás után jelentős hányadban a pajzsmirigyben jelenik meg, dúsulása fokozott mértékű a hormonszabályozás alól kivonódott, túlzott működésű szövetekben (hipertireózis, golyva). Ugyanakkor a technécium kémiája rendkívül gazdag, nagyon sokféle szerv- vagy szövetspecifikus komplex vegyülete állítható elő. Ezt mutatja be az 1. táblázat.

A 110 perces felezési idejű ^{18}F radioizotópot ciklotronban, leggyakrabban ^{18}O stabil izotópot tartalmazó víz („dúsított célananyag”) protonokkal történő besugárzásával állítják elő. 1-3 ml vízből néhány száz GBq [^{18}F]hidrogén-fluorid képződik, miközben a ^{18}O atom magja egy protont befog, ugyanakkor egy neutron kibocsát: $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$. A magreakcióban a célanagnak csak egy kis hányada alakul át.

A ^{18}F -hidrogén-fluoridot anioncserélő oszlopon kötik meg, az át nem alakult ^{18}O -vizet visszanyerik, a ^{18}F fluorid-ionokat pedig egy koronaéter kálium-komplexéhez kötött formában (Kriptofix-2-2-2-K+F⁻) kapják meg, ami szerves közegben jól oldódik, és alkalmas a ^{18}F -ionok szerves molekulákba nukleofil módon való beépítésére. A leggyakrabban alkalmazott ilyen reakcióban a ^{18}F -ral jelzett dezoxi-fluoro-glükóz (^{18}F -FDG) injekciót állítják elő.

A pozitronsugárzó ^{18}F izotóppal jelzett FDG a pozitronemissziós tomográffal (PET) történő képalkotó diagnosztika alapvegyülete. Miért van kiemelt szerepe ennek a nyomjelző anyagnak? A választ az az igen érdekes kísérleti tény adja meg, amely szerint a fluoratom bevitele a cukormolekulába részlegesen „elrontja” annak metabolizáló képességét. A ^{18}F -FDG a

amit a jód nátrium-hidroxid oldatban történő megkötése követ.

A ^{131}I nátrium-jodidot oldatban vagy kapszulázott formában alkalmazzák a pajzsmirigy-túlműködés (hipertireózis) műtétet kiváltó, vagy a pajzsmirigyrák műtétet követő kezelésére. A betegeknek beadásra kerülő oldat vagy kapszula stabilizátorként mindig tartalmaz redukálószer, az esetek többségében nátrium-tioszulfátot.

Ugyanakkor a redukálószer nem tartalmazó ^{131}I nátrium-jodid oldat jelző preparátumként is felhasználható más molekulák (például: receptor-ligandumok, monoklonális antitestek) radiojódozásához. Ilyen receptor-ligandum a meta-jód-benzil-guanidin, melynek ^{131}I jódjelzett formája a mellékvese-eredetű neuroendokrin tumorok (feokromocitoma, neuroblasztoma, paraganglioma, karcinoid, medulláris pajzsmirigy karcinoma) leképezésére, majd az azt követő kezelésére alkalmas. A leképezés kis aktivitásmennyiséggel (20–40 MBq) a ^{131}I gamma-sugárzása révén lehetséges, míg a kezelést nagyobb aktivitásmennyiséggel (3700 MBq) végzik, melynek során a célzott sejtpusztítás a ^{131}I béta-sugárzása révén valósul meg.

Meg kell említenünk néhány hazai radiofarmakon-fejlesztést is, melyek eredményei várhatóan a jövőben állnak majd a gyógyítás szolgálatába. A ^{11}C szénizotóppal jelzett kolin a lassú proliferációjú tumorok, például a prosztaták PET/CT leképezésére alkalmas. A ^{18}F jelzett 1-(5-fluoro-5-dezoxi-D-arabinofuranozil)-2-nitroimidazol a rákos daganatok oxigénhiányos (hipoxiás) szöveteinek lokalizálását teszi lehetővé. A hipoxiás tumorszövetek elhelyezkedésének ismerete azért fontos, mert ezek a külső sugárkezelésnek jobban ellenállnak, mint a normál oxigénellátottságúak, azaz a kobaltágyúval történő sugárkezelés megtervezésénél az ellenállóbb oxigénhiányos szövetekre nagyobb sugárdózist kell beállítani az eredményesség érdekében. A külső sugárkezelés várható hatásossága az első néhány besugárzás után már monitorozható a ^{18}F -FDG és a 3'-deoxi-3'-(^{18}F)-fluoro-timidin (^{18}F -FLT) készítménnyel történő összehasonlító PET-vizsgálatnál: Ha a ^{18}F -FDG még dúsul a tumorban, de a ^{18}F -FLT már nem, akkor a besugárzást biztosan érdemes folytatni, mivel a ^{18}F -FLT dúsulás hiánya

cukorlebontási – energianyeresi – folyamatnak csak az első részfolyamatában képes részt venni: a sejtekbe történő belépés után 6-os szénatomján foszforileződik a hexokináz-enzim segítségével. Ezután a cukor-metabolizmus további lépéseiben nem vesz részt a ^{18}F -FDG, hanem a sejteken belül kötve marad, és megkötődésének mértéke egyenesen arányos a sejtek mindenkori cukorfogyasztásával. Ily módon a fokozott mértékű cukorfogyasztást mutató sejtek, szövetek nagyobb intenzitású területként jelentkeznek a PET-képeken, elhelyezkedésük különösen a PET/CT készülékekkel pontosan megadható, sőt megfelelő kalibrálással a radioaktivitás és jelintenzitás közötti összefüggésből

egyértelműen a tumorsejt-burjánzás csökkenését, megszűnését jelzi.

A fentiek alapján belátható, hogy a radiológyszerek alkalmazása a korszerű orvosi diagnosztikában és terápiában nélkülözhetetlen. A radiológyszerek fejlesztésével és rutinszerű előállításával a radiokémia teszi lehetővé a nukleáris diagnosztikai vizsgálatok létét és folyamatos bővülését.

Kulcsszavak: nukleáris medicina, izotóp-előállítás, radioaktív nyomjelzés, radiológyszerek, radionuklid-terápia, PET-leképezés

$a^{99m}\text{Tc}$ oxidációfoka	koordinációs szám	a komplex töltése	ligandum	alkalmazás
1+	+6	+1	metoxi-izobutiro- izonitril	szívizom vizsgálata: infarktus, ischemia; tumorkiújulás, recidiva kimutatása
+3	+6	-1	dimerkapto- borostyánkősav	vese funkcionális tömegének meghatározása
+4	+6	-1	metilén-difoszfónát	csontszcintigráfia, csontáttétek helyének, számának meghatározása
+5	+7	-1	szubsztituált N-fenil- karbamoilmetil- iminodiacetsav	májsejtek működőképességének megállapítása, epeúti transzport vizsgálata
+5	+6	+1	tetrofosmin	szívizom vizsgálata: infarktus, ischemia; tumorkiújulás, recidiva kimutatása
+5	+5	-1	N,N'-etilén- L,L-dicisztein	veseürülés, tubuláris funkció vizsgálata
+5	+5	0	etilén-dicisztein dietilészter	agyi vérellátás vizsgálata (a lipofil komplex átjut a vér-agy gáton)

1. táblázat <

rövid név	kémiai név	biokémiai folyamat
FDG	^{18}F 2-fluoro-2 dezoxi-D-glükóz	cukor-metabolizmus
ELT	3'-dezoxi-3'- ^{18}F fluorotimidin	sejtproliferáció
FAZA	^{18}F fluoroazomicin arabinozid	hipoxia
FMISO	^{18}F fluoromizonidazol	hipoxia
FCHO	^{18}F fluorokolin	lipidmetabolizmus
Fallypride	^{18}F 5-(3-fluoropropil)-2,3-dimetoxi-N-[(2S)-1-(2-propenil)-2-pirrolidinil]metil]- benzamid	D3/D3 receptor
FDOPA	^{18}F 2-fluoro-5-hidroxi-L-tirozin	dopamintranszport

2. táblázat <
