

Radiofarmaki



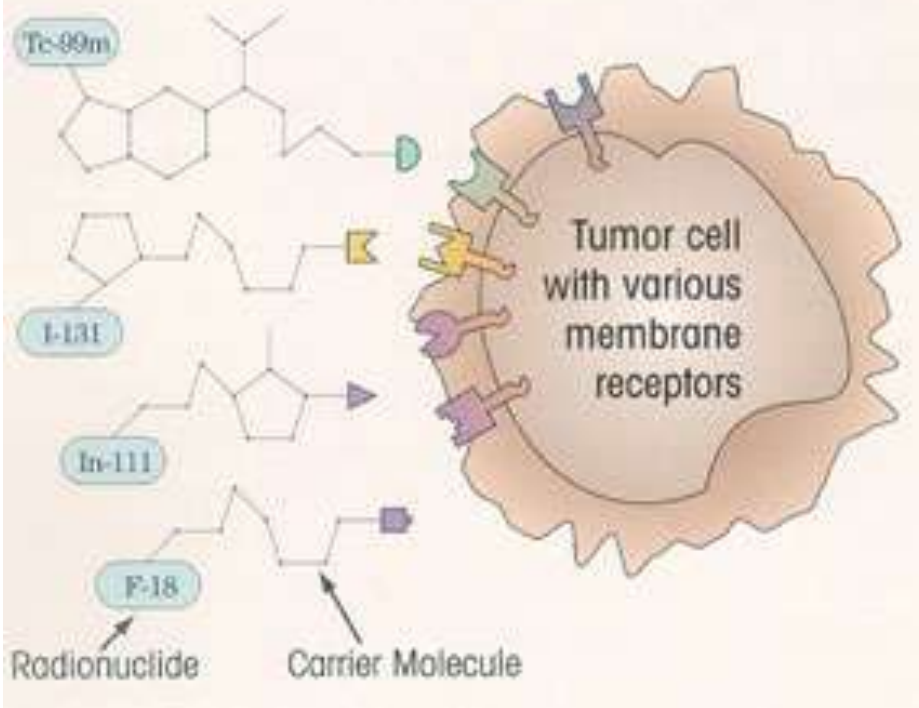
dr. Petra Kolenc Peitl, mag.farm., spec.

December, 2012

Vsebina

- Kaj so radiofarmaki?
- Radioaktivnost, radioaktivni razpadi.
- Radiofarmaceutski izdelki - Radiofarmaki
 - Radiodiagnostiki:
 - Gama sevalci → Detekcija - slikanje.
 - Pozitronski sevalci → Detekcija - slikanje
 - Radioterapevtiki:
 - Beta sevalci

Targeting individual receptors with specific radiopharmaceuticals



Radiofarmaki

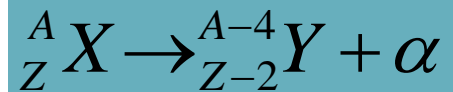
Radiofarmaki so radiofarmaceutski izdelki, ki jih vnašamo v človeški organizem in vsebujejo enega ali več radionuklidov. Glede na namen uporabe jih delimo na radiodiagnostike in radioterapevtike.

Kaj je radioaktivnost?

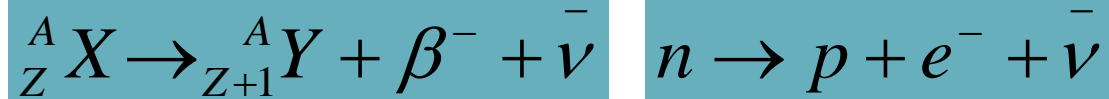
- Radioaktivnost je lastnost nestabilnih atomov, da spontano prehajajo v stabilnejša stanja z oddajanjem delcev alfa in beta, včasih tudi nevtronov in protonov ter žarkov gama in rentgenskih žarkov.

Vrste radioaktivnih razpadov

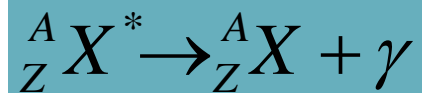
- alfa razpad:



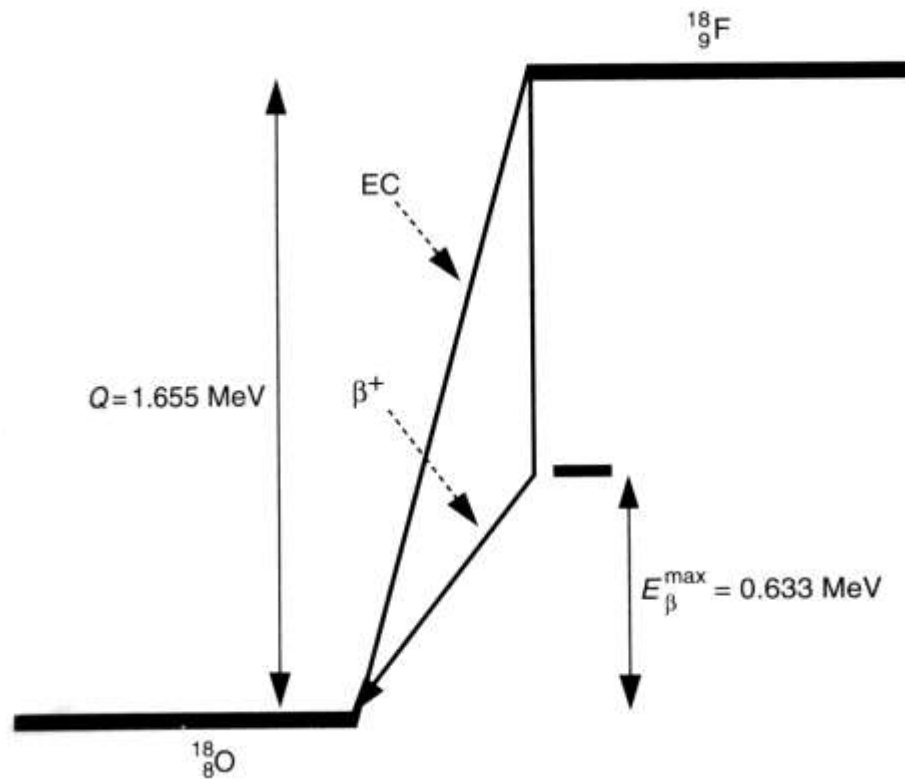
- beta razpad (β^- in β^+) :



- gama razpad (EM valovanje):

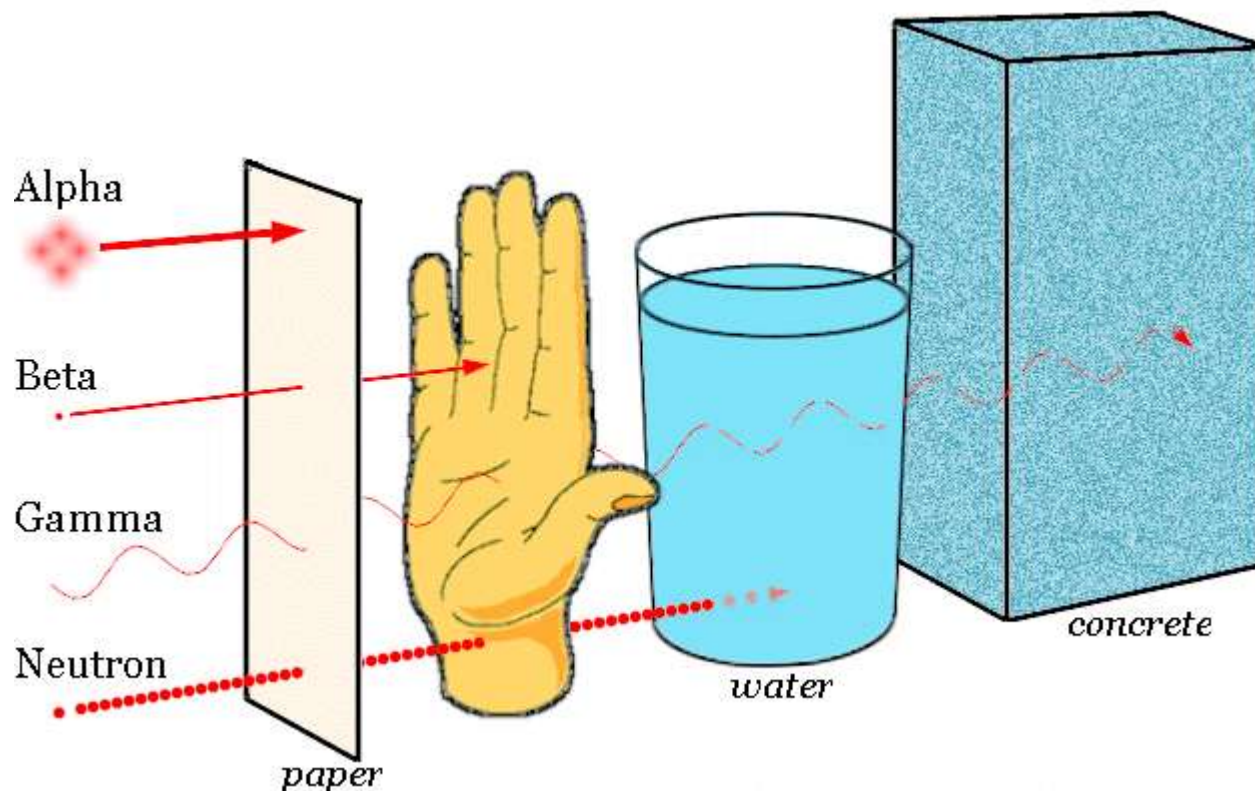


Shema razpada ^{18}F



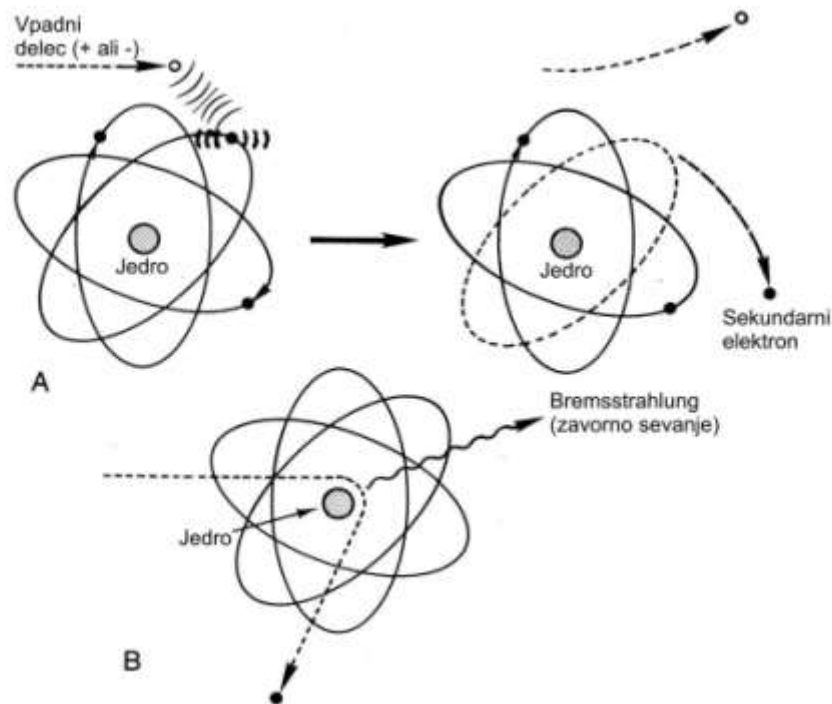
Shema razpada ^{18}F , ki razpada s kompetitivnim (β^+ , EC) razpadom.

Lastnosti sevanj - prodornost, doseg, pojem razpolovne debeline



Interakcije sevanja s snovjo

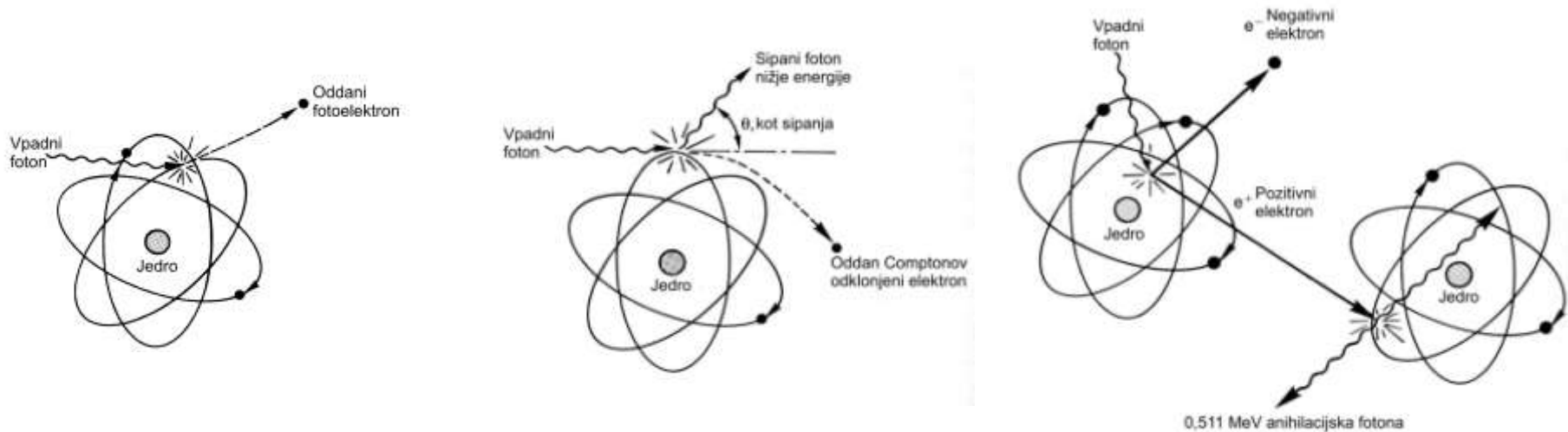
Interakcije nabitih delcev s snovjo



Interakcije nabitih delcev z atomi. **A**, interakcija z orbitalnim elektronom, posledica česar je ionizacija. **B**, interakcija z jedrom, kar ima za posledico nastanek zavornega sevanja (bremsstrahlung). Odboj od orbitalnega elektrona(A) in privlak k jedru (B) velja za primer, če je vpadni delec negativno nabit.

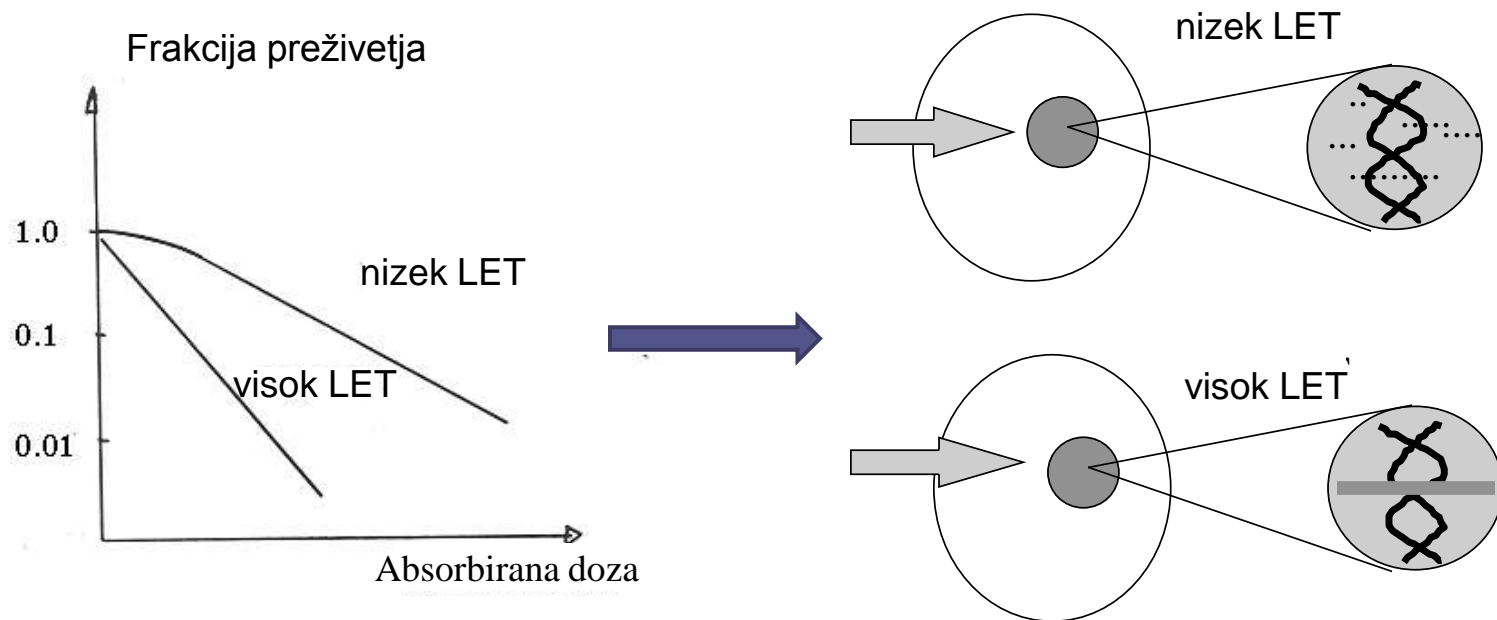
Interakcije sevanja s snovjo

Prehod visoko-energijskih fotonov skozi snov



Fotoelektrični efekt (levo), Comptonso sipanje in tvorba para (skrajno desno).

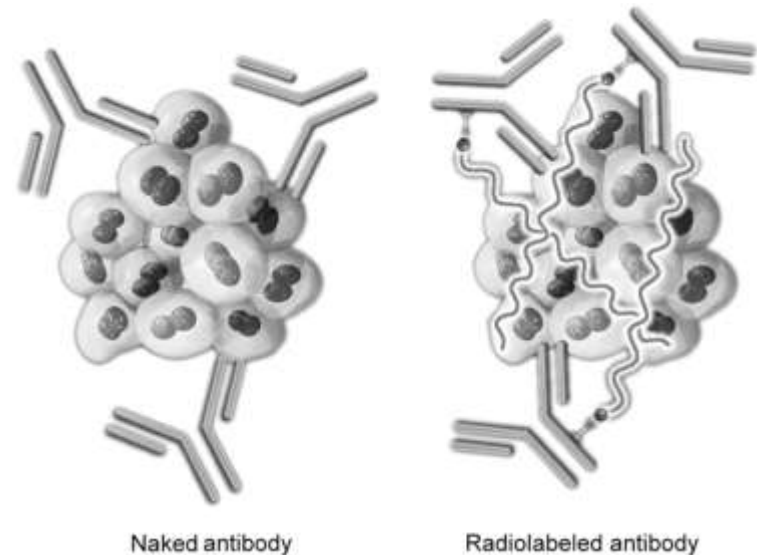
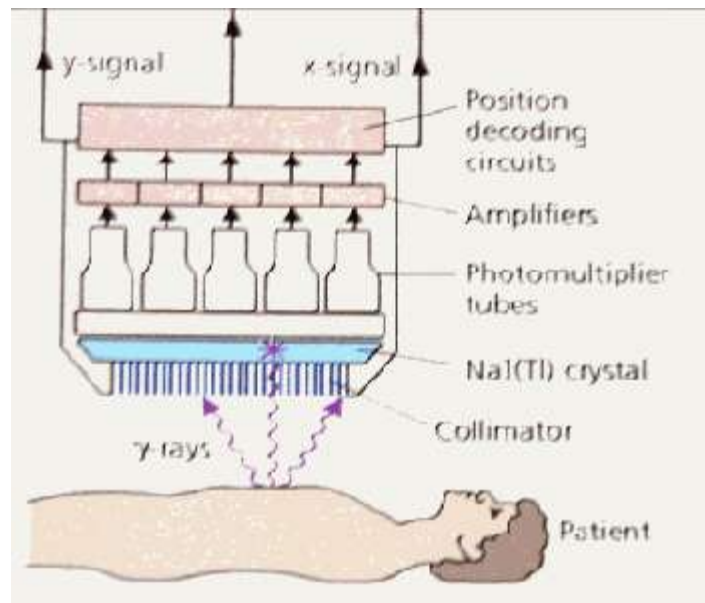
Celično preživetje glede na tip sevanja



LET (linear energy transfer) je količina energije (MeV), ki jo bo delec odložil pri prehodu skozi snov na določeni razdalji (m).

Sklep

- Gama sevalci, pozitronski sevalci - primerni za diagnostiko, dozimetrijo.
- Alfa in beta sevalci - primerni za terapijo.



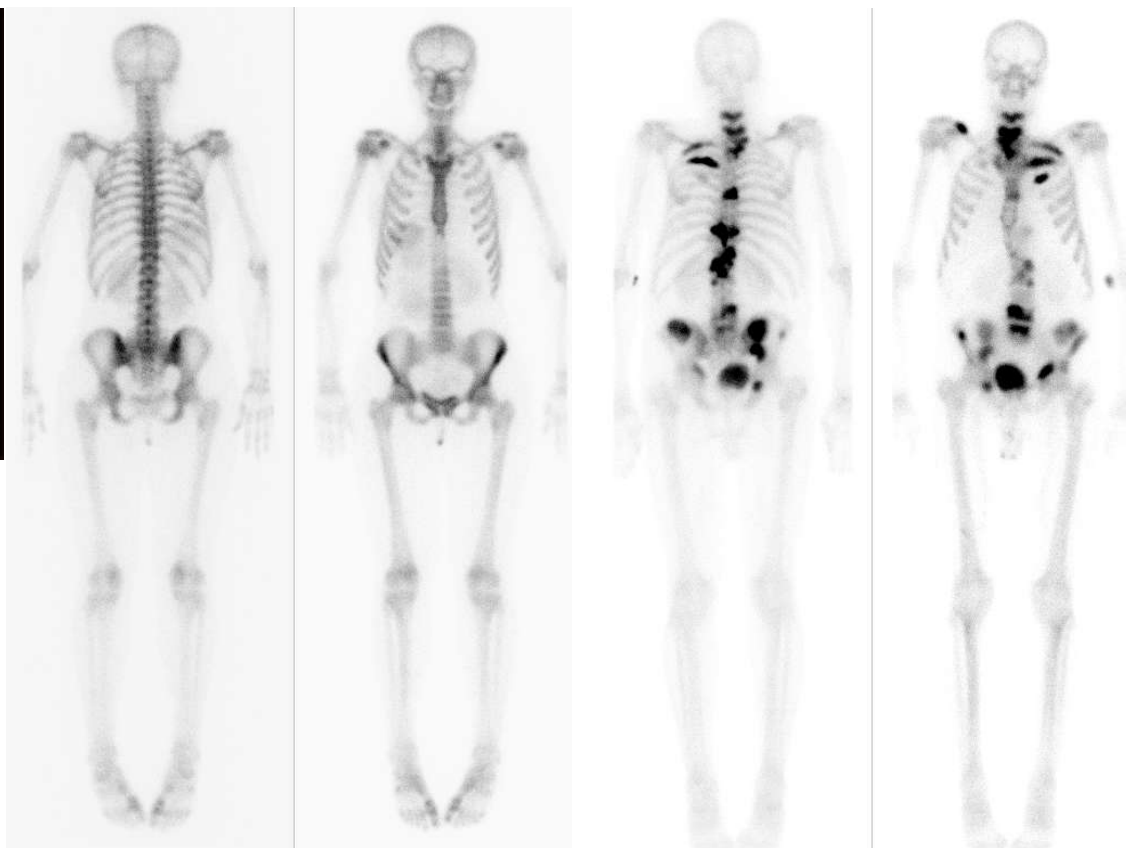
Radiofarmaki

- Sinteza oziroma razvoj radiofarmakov dobi svoj pravi smisel, če se radiofarmak v telesu kopiči v različnih organih ali tkivih, na nek predvidljiv način (mehanizmi kopičenja: kapilarno ujetje, avtologni produkti, vezava na receptorje), kar lahko po določenem času po aplikaciji detektiramo z ustreznimi detektorskimi sistemi (gama kamerami, PET skenerji).
- V primeru terapije govorimo o ciljani radionuklidni terapiji.

Primer rentgenske slike in scintigrama



Presevna vs.
izsevna tehnika.



Radiofarmaceutski izdelki

Radiofarmaceutski izdelki so izdelki, ki vsebujejo enega ali več radionuklidov.

Mednje štejemo:

- radiofarmake,
- radiofarmaceutske predhodnike,
- komplete za pripravo radiofarmakov,
- radionuklidne generatorje.

Radiodiagnostiki - uporaba metastabilnega tehnecija ^{99m}Tc

- V nuklearno-medicinski diagnostiki najpogosteje uporabljan radioizotop,
- pridobivanje iz $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ generatorja,
- gama sevalec,
- ustrezna energija za detekcijo (140 keV),
- $T_{1/2} = 6,02 \text{ h}$

Kaj je radionuklidni generator?

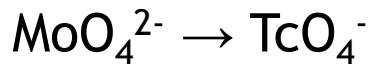
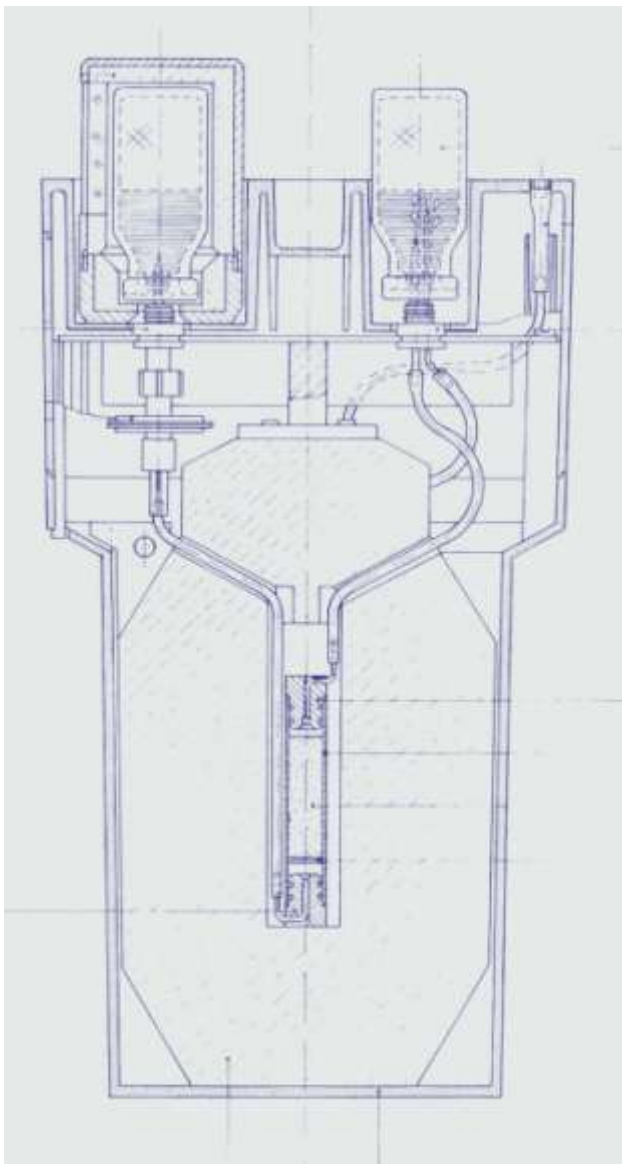
Generator je sistem, ki vključuje fiksno vezan starševski izotop, iz katerega z radioaktivnim razpadom nastaja hčerinski izotop, katerega pridobimo z eluiranjem ali drugo separacijsko tehniko in ga uporabimo kot radiofarmak ali radiofarmaceutski predhodnik.



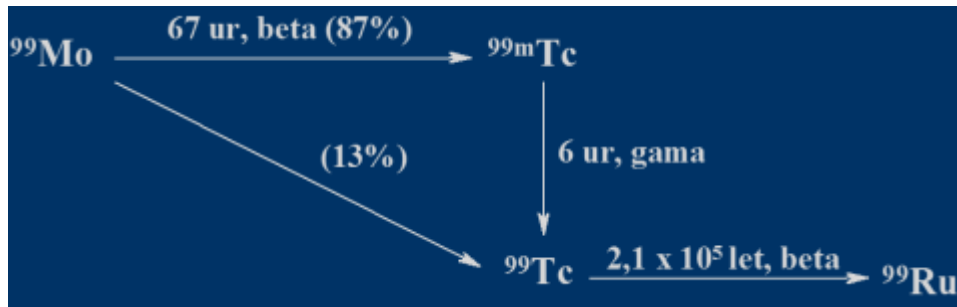
Zaščita pred sevanjem



$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator

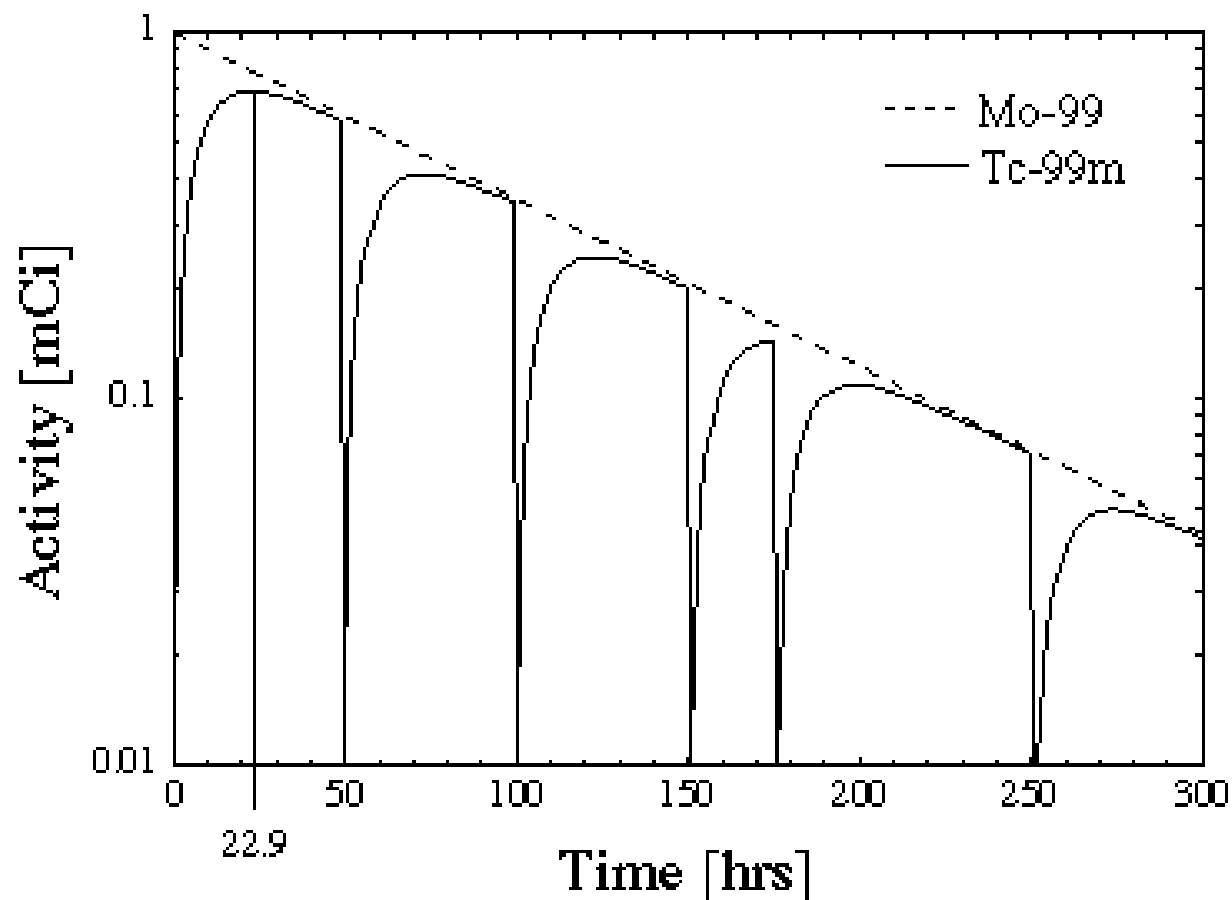


Molibdat vežemo na ionski izmenjevalec (aluminijev oksid), pertehnetat je le šibko vezan, zato ga enostavno speremo (eluiramo) z raztopino, ki vsebuje elektrolite. V praksi uporabljamo 0,9% razt. NaCl.



Eluiranje generatorja

Multiple Elutions of ^{99m}Tc



Tc kot pertehnetat

- Tehnecij pridobljen iz radionuklidnega $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatorja je v obliki pertehnetata (TcO_4^-).
- Oksidacijsko število: +7
- Koordinacijsko število: 4

- Pertehnetat je stabilna, slabo reaktivna molekula, zato je potrebna redukcija v nižja oksidacijska stanja.
- Največ Tc - radiofarmakov vsebuje tehnecej kot Tc(V).

TcO₄⁻ kot izhodišče za pripravo radiofarmaka

Možnosti nastanka vezi:

- ionska vez (šibka vez, Na⁺TcO₄⁻),
- kovalentna vez (vsak atom donor enega elektrona v skupni vezi),
- koordinativna kovalentna vez (en atom je donor obeh elektronov v vezi), tvorba kelatov (več kot en atom liganda je donor elektronov npr. tehneciju).

Tvorba kompleksa

Kot v primeru vseh elementov prehoda je najpogostejša tvorba kovinsko-donorskih kompleksov, kjer gre za tvorbo vezi koordinativnih vezi med elektron akceptorsko kovino (Lewisova kislino) in atomom ali funkcionalno skupino, ki lahko prispeva elektronski par (Lewisova baza).

Primeri tipičnih elektron-donorskih skupin za tvorbo tehnecijevih spojin so:

- amini ($R-NH_2$),
- amidi ($RCO-NH_2$),
- tioli ($R-SH$),
- fosfini (R_3P),
- oksimi ($R_2C=NOH$),
- izonitrili (RNC).

Primeri kompletov za pripravo radiofarmakov

Prvi korak priprave večine Tc-radiofarmakov je redukcijska reakcija, kateri sledi tvorba kompleksa z različnimi reagenti.

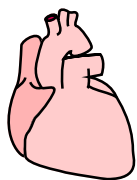
Relativne koncentracije:

- $[^{99m}\text{TcO}_4^-] = 10^{-7} \text{ M}$
- $[\text{reducent}] = 10^{-3} - 10^{-5} \text{ M}$
- $[\text{ligand}] = 10^{-2} - 10^{-3} \text{ M}$



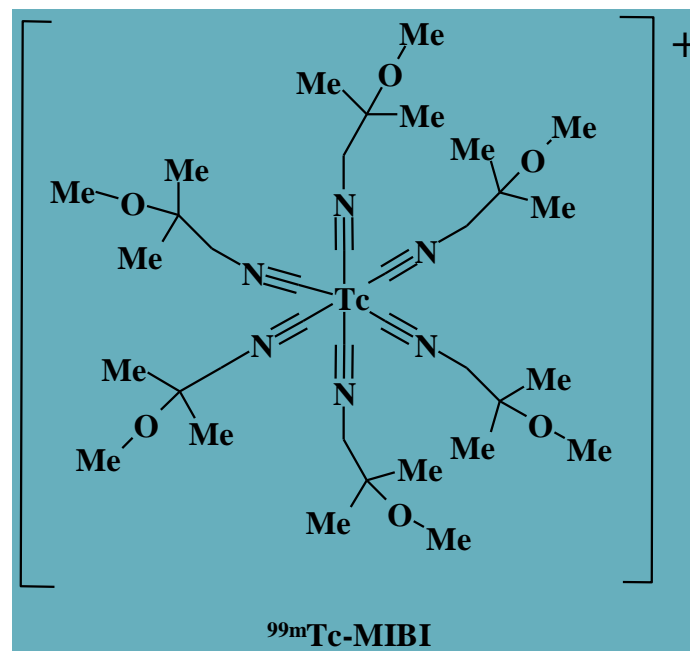
Delitev ^{99m}Tc -radiofarmakov

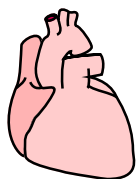
- ^{99m}Tc -radiofarmake lahko v grobem razdelimo v dve skupini: **esencialne tehneцијеve radiofarmake** (technetium essential) in **s tehnecijem etiketirane radiofarmake** (technetium-tagged).
 - V prvem primeru je tehnecij integralni del strukture molekule, okrog katerega so razvrščene ostale komponente. Niti koordinacijski ligandi niti ^{99m}Tc se sami zase ne porazdelijo po telesu na enak način kot intakten ^{99m}Tc -radiofarmak.
 - V drugem primeru gre za spojine, pri katerih je ^{99m}Tc vezan na molekulo, ki je sposobna selektivno prepoznavati tarčno mesto (npr. vezava na receptor), in sicer na način in na poziciji, ki ne vpliva na fiziološke lastnosti biološko aktivne spojine.



^{99m}Tc -MIBI

- Tc(I), oktaeder, pozitivni naboj,
- izonitrilni ligand,
- Uporaba: perfuzijska scintigrafija srca
- Razvoj: temelji na predpostavki, da se monopozitivni ioni alkalnih kovin kot so Rb^+ , Cs^+ in analogen $^{201}\text{Tl}^+$, kot tudi mnogi organski kationi, kopičijo v miokardu.



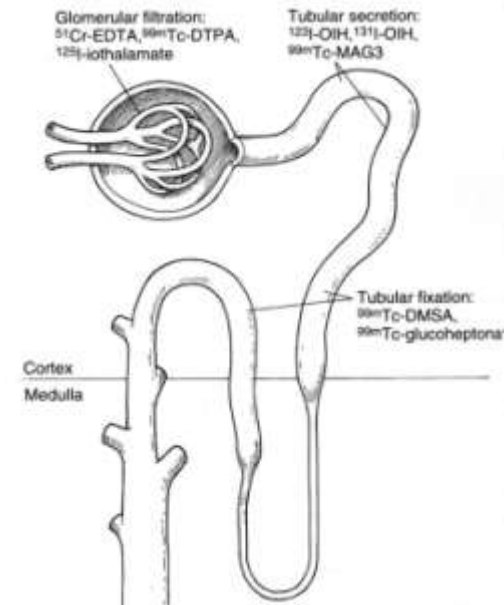
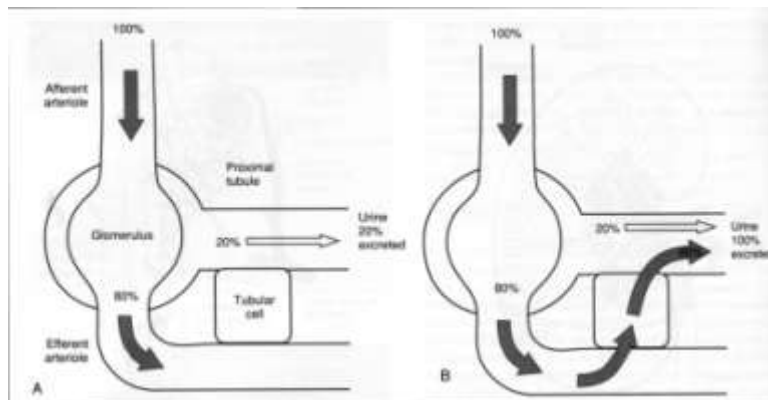


99mTc-MIBI (nadaljevanje)

- S sistematičnim spreminjanjem R v CNR ligandu so ugotovili, da uvedba eterne skupine v primerjavi z enostavnimi izonitrili in estri izonitrilov rezultira v izboljšavi klirensa (=očistek) ozadja.
 - metabolizem etrov: eter se v jetrih pretvori v hidroksilno skupino, ki v naslednjem koraku z glukuronsko kislino tvori glukuronid, kar posledično vodi v zmanjšano lipofilnost in zvišan jetrni očistek (masten obrok pred slikanjem!).
 - $[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ je izkazoval najboljše lastnosti za perfuzijsko scintigrafijo srca.
 - Zanimivost: izkazalo se je, da privzem v miokard poteka neodvisno od Na^+/K^+ ATP-azne črpalke, čeprav je to predpostavka, na kateri je temeljil celoten razvoj radiofarmaka.



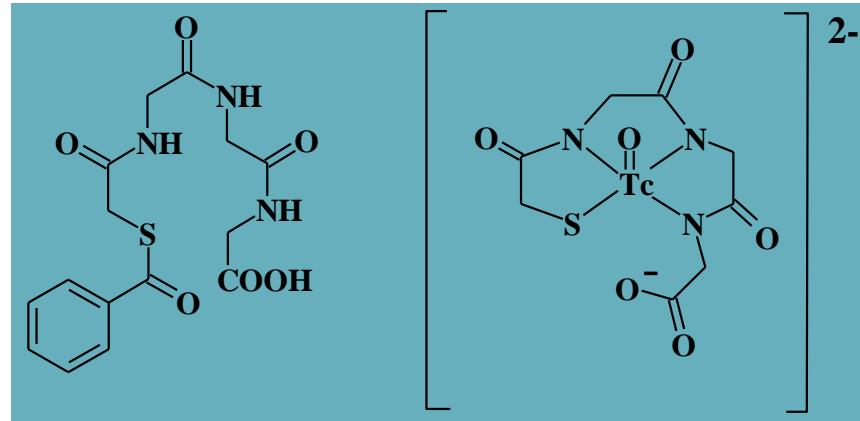
Ledvična funkcija - shematski prikaz GF in TS



- A. Glomerularna filtracija. 20% renalnega pretoka krvi se filtrira skozi glomerul.
- B. Tubularna sekrecija. Preostalih 80% renalnega plazemskega pretoka se iz peritubularnega prostora secernira v proksimalni tubul.



^{99m}Tc -MAG3



- S-benzoil zaščitna skupina,
- N3S ligand, Tc(V)-okso center,
- kvadratno piramidalna geometrija.

Reakcija:

- pri pH nižjem od 10 je potrebno segrevanje: odstranitev zaščitne skupine in deprotonacija amidnih dušikov,
- pri pH višjem od 11 pride do deprotonacije amidnih dušikov brez segrevanja, prav tako pride v dovolj velikem obsegu do hidrolize tioesterske vezi.
- Uporaba: sekvenčna scintigrafija ledvic.



^{99m}Tc -MAG3 - primer uporabe šibkega kelatnega reagenta

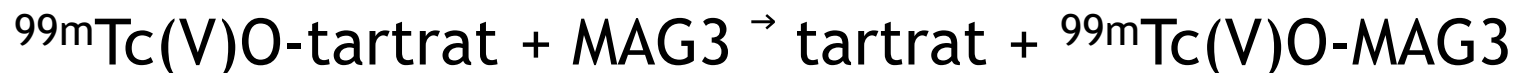
1. Redukcija tehnecija (+7 v +5 oksidacijsko število):



2. Tvorba kelata s tartratom (weak chelating agent):

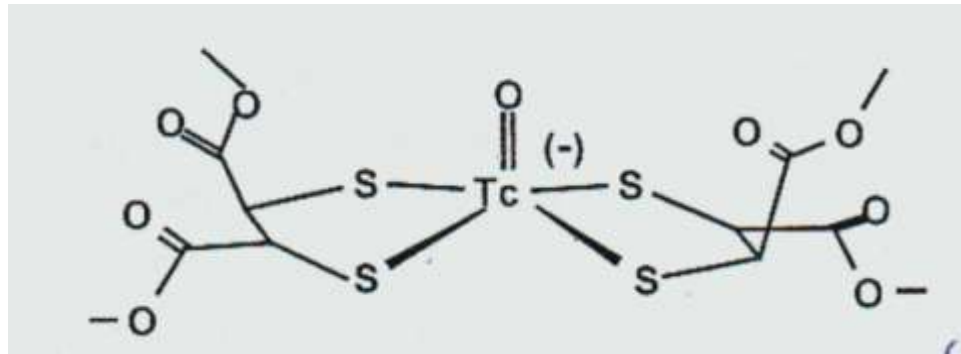


3. Odstranitev S-benzoil zaščitne skupine s segrevanjem na 100°C in transkelacija:





^{99m}Tc -DMSA



- Tc(V)-okso center,
- kvadratno piramidalna geometrija,

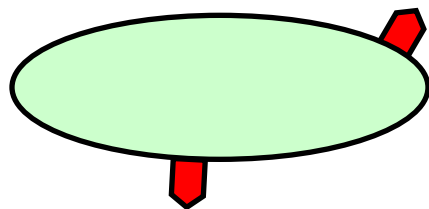
Posebnost:

- Reakcija pri nizkem pH (2,5 - 3,5) vodi v bolj reducirano obliko (IV) - slabo definiran kompleks - renalna scintigrafija.
- Reakcija pri višjem pH (8 - 9) - privzem v "mehke" tumorje (MTC).

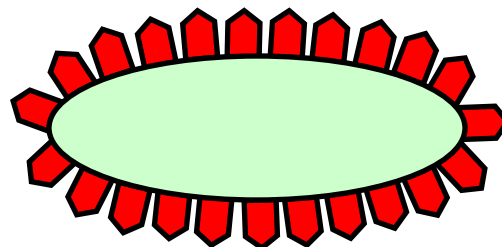
Z radionuklidom etiketirani radiofarmaki

Spojine, pri katerih je radionuklid vezan na molekulo, ki je sposobna selektivno prepoznavati tarčno mesto (npr. vezava na receptor), in sicer na način in na poziciji, ki ne vpliva na fiziološke lastnosti biološko aktivne spojine.

“Tumor targeting” - povečana ekspresija receptorjev

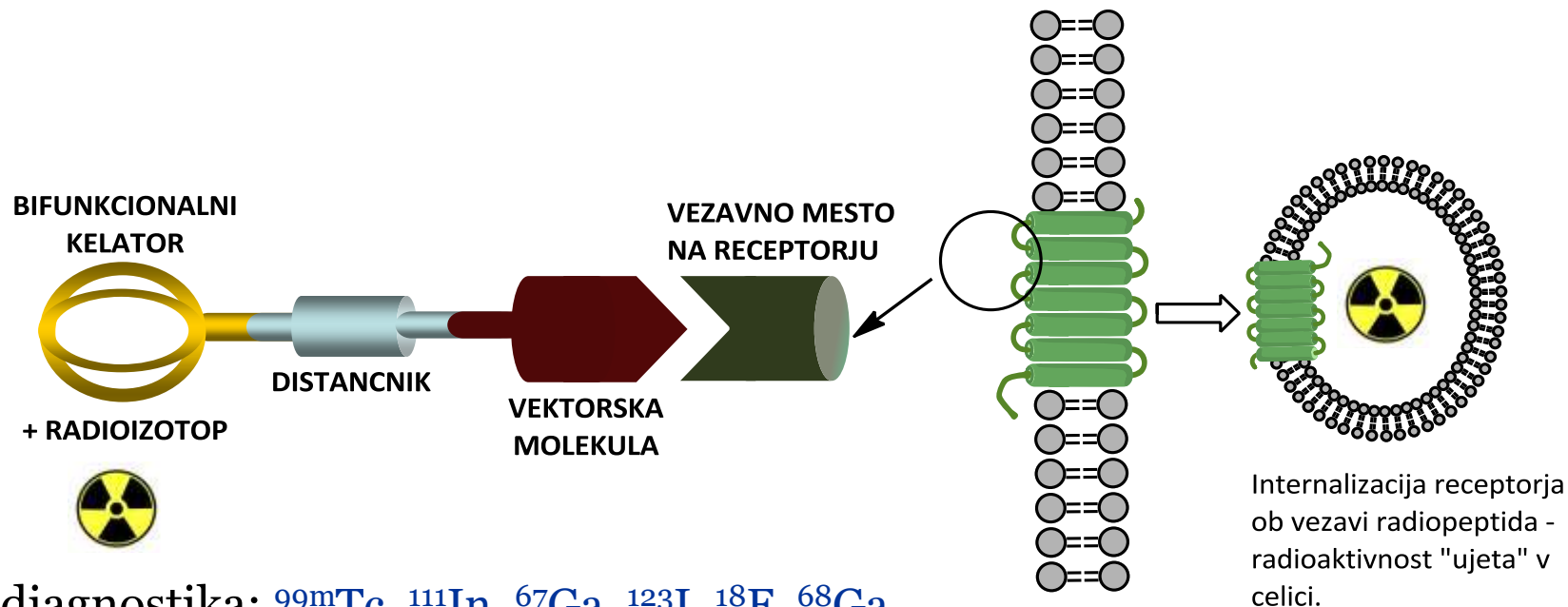


normalna celica



tumorska celica

Tumor targeting

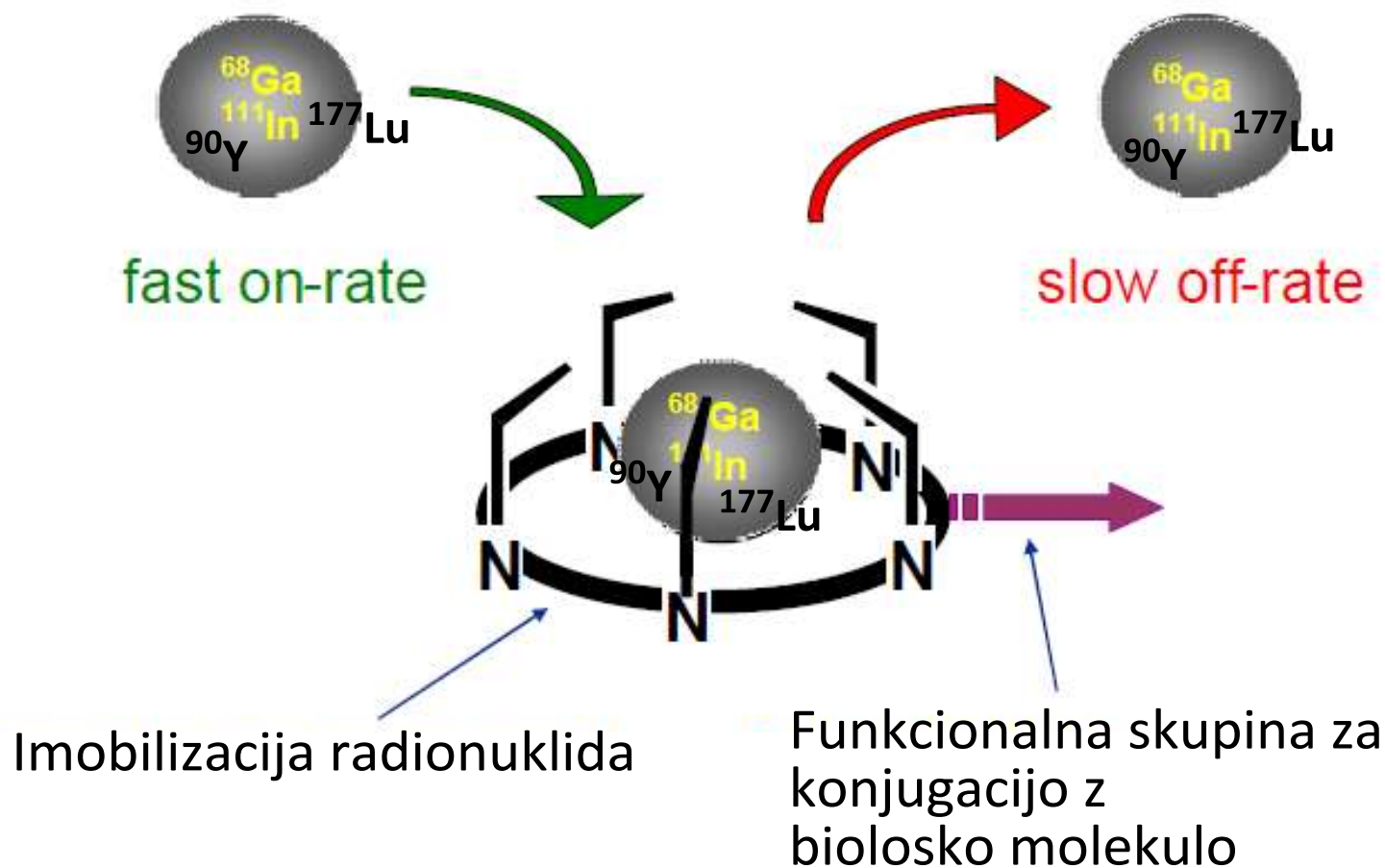


• diagnostika: ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{18}F , ^{68}Ga

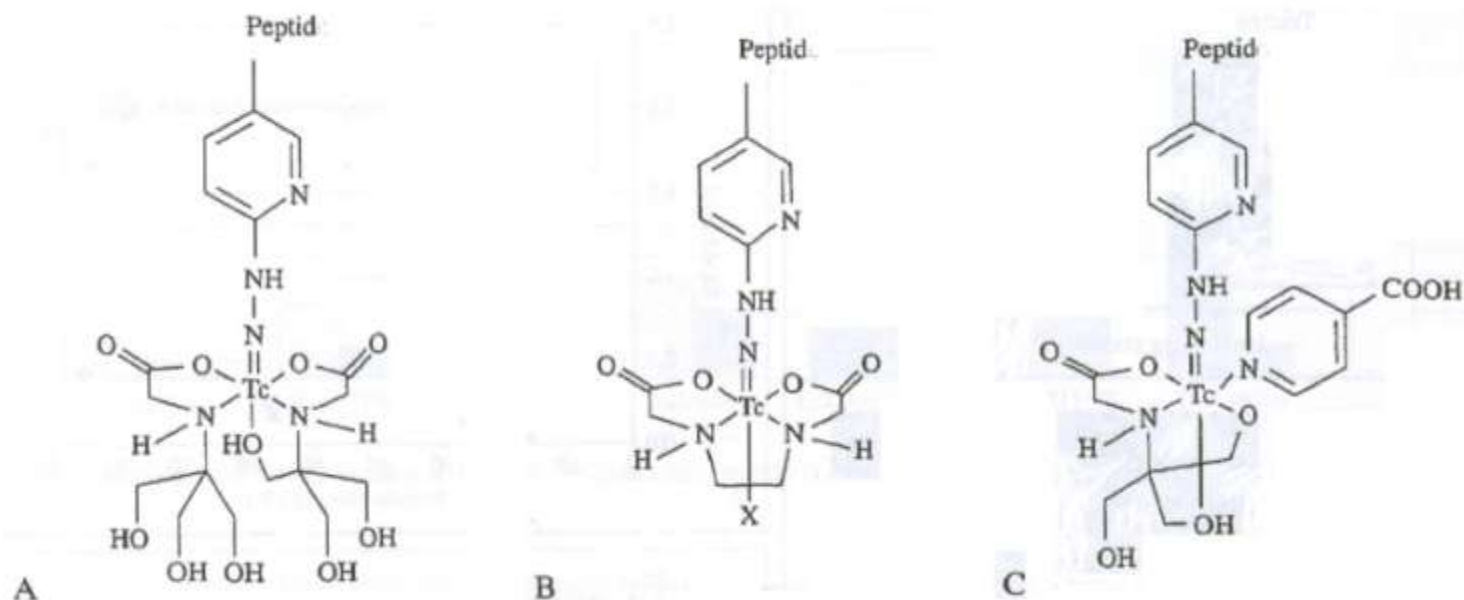
• terapija: ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{131}I , ^{213}Bi

- Pomembno: Vektorska molekula + kelator z vezanim radionuklidom mora obdržati vezavno afiniteto do receptorja.

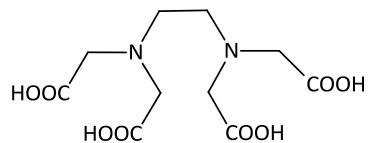
Bifunkcionalni kelatni sistem



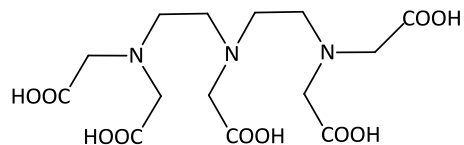
Bifunkcionalni kelatni sistemi (1)



- Tc-HYNIC kompleksi z različnimi koligandi A – tricin, B – etilendiamindiocetna kislina (EDDA), C – tricin in nikotinska kislina



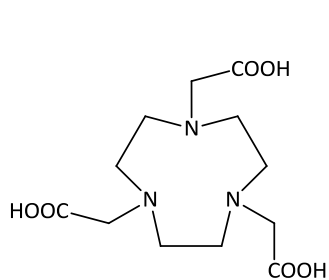
EDTA



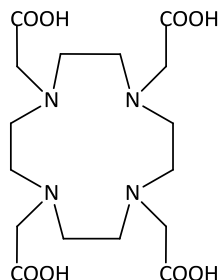
DTPA

Bifunkcionalni kelatni sistemi (2)

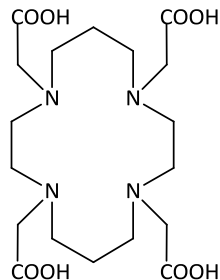
Izbrani aciklični (EDTA in DTPA) in makrociklični kelatorji (NOTA, DOTA, TETA, PEPA, HEHA).



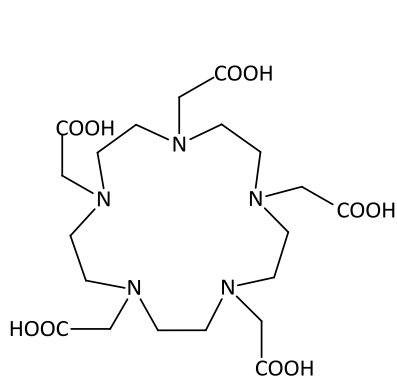
NOTA



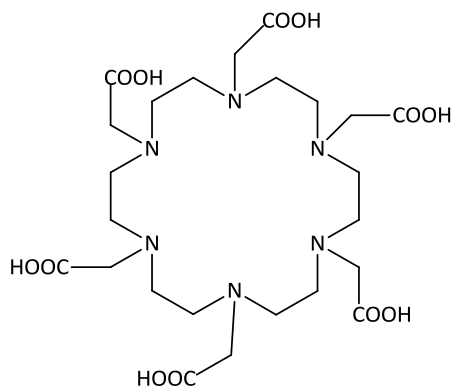
DOTA



TETA



PEPA



HEHA

Radioaktivno označeni peptidi

- diagnostika rakavih obolenj,
- ciljana radionuklidna terapija.

- Primer: tumorji nevroendokrinega izvora imajo na svoji površini izražene somatostatinske membranske receptorje.
- Diagnostika: z gama-sevalcem označen analog somatostatina (scintigrafija somatostatinskih receptorjev).
- Terapija: z beta (alfa) sevalcem označen analog somatostatina → izboljšava: lokoregionalna aplikacija

Somatostatin in somatostatinski receptorji (SSTR)

Poleg fiziološke prisotnosti SSTR najdemo visoko ekspresijo somatostatinskih receptorjev tudi pri določenih vnetnih boleznih, kot so Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis, revmatoidni artritis, na limfocitih in vrsti nevroendokrinih tumorjev (NET).

Somatostatin in analogi:

Somatostatin 14

Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

Oktreotid

DPhe-Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr(ol)

(Sandostatin: akromegalija, driska in vročinski navali pri karcinoidnem sindromu)

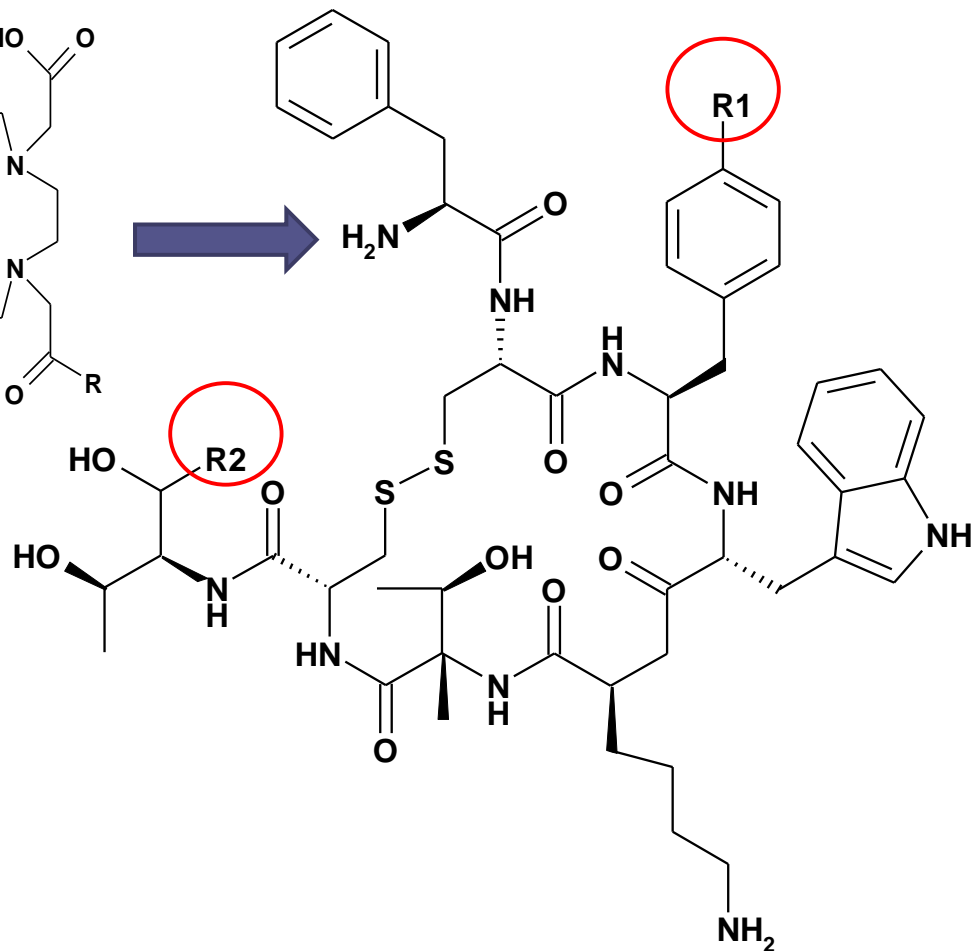
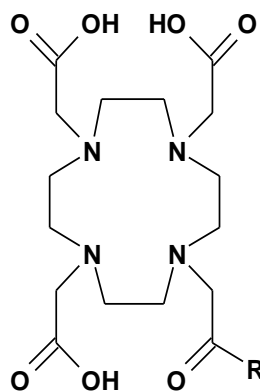
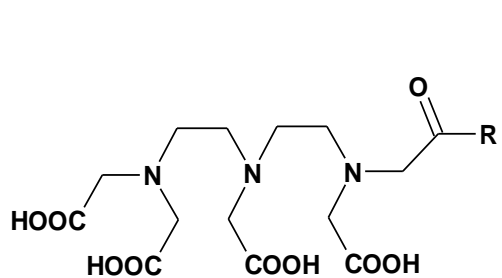
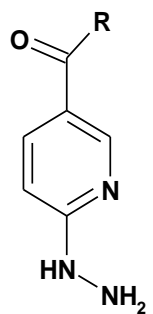
[Tyr³]oktreotid (TOC)

DPhe-Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr(ol)

[Tyr³]oktreotat (TATE)

DPhe-Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys-Thr-COOH

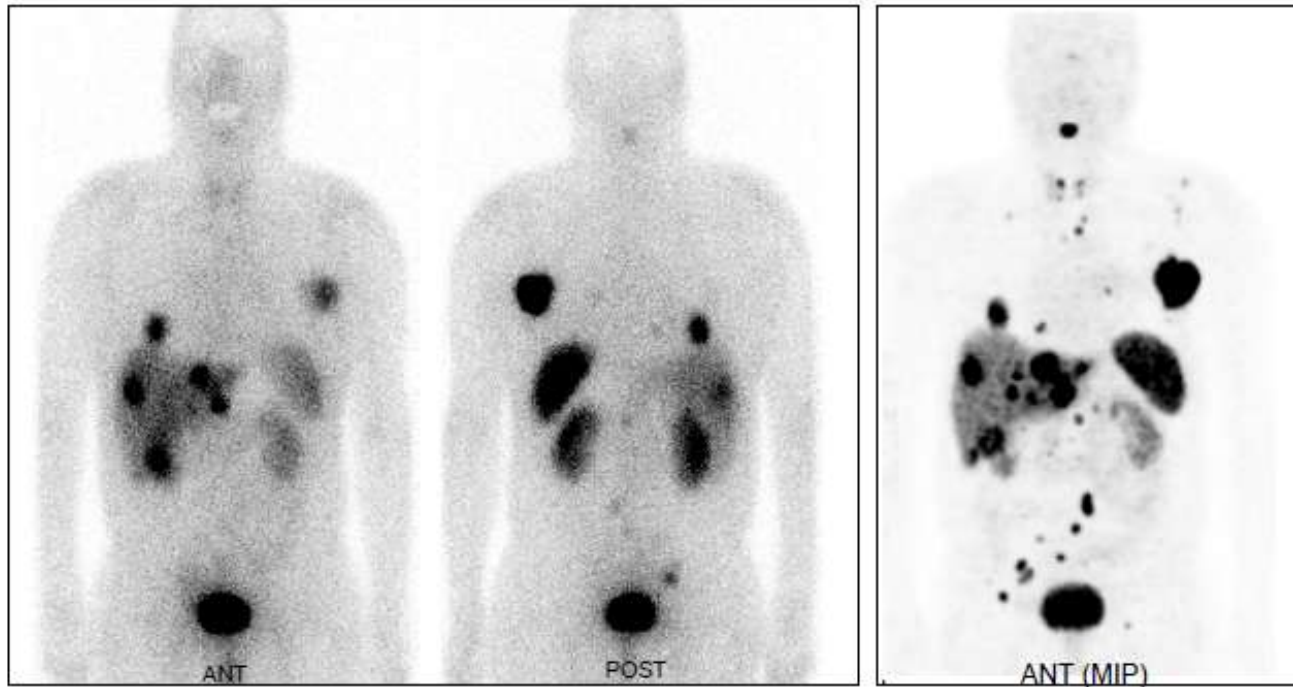
Vektor + bifunkcionalni kelatni sistem



R1 : -H, -OH

R2: -H, =O

^{111}In -DTPA-OC vs. ^{68}Ga -DOTATOC

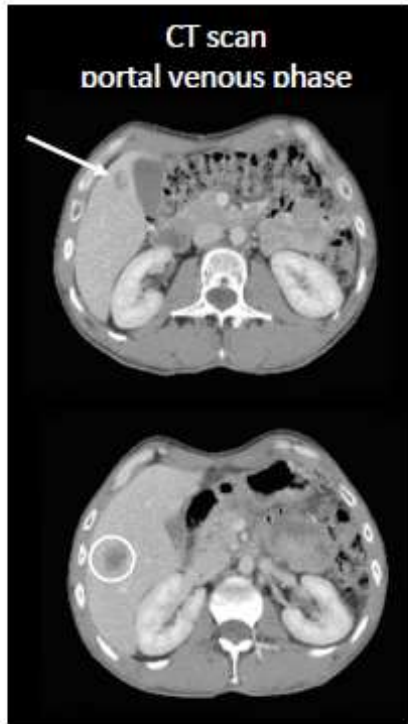


^{111}In -DTPAOC scintigraphy

^{68}Ga -DOTATOC PET

Neuroendocrine lung tumor

^{68}Ga -DOTATATE vs. ^{68}Ga -DOTANOC

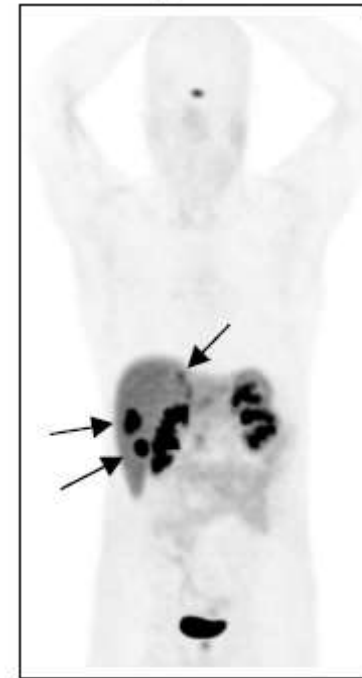


^{68}Ga -DOTATATE PET 1h p.i.
sst₂ receptor



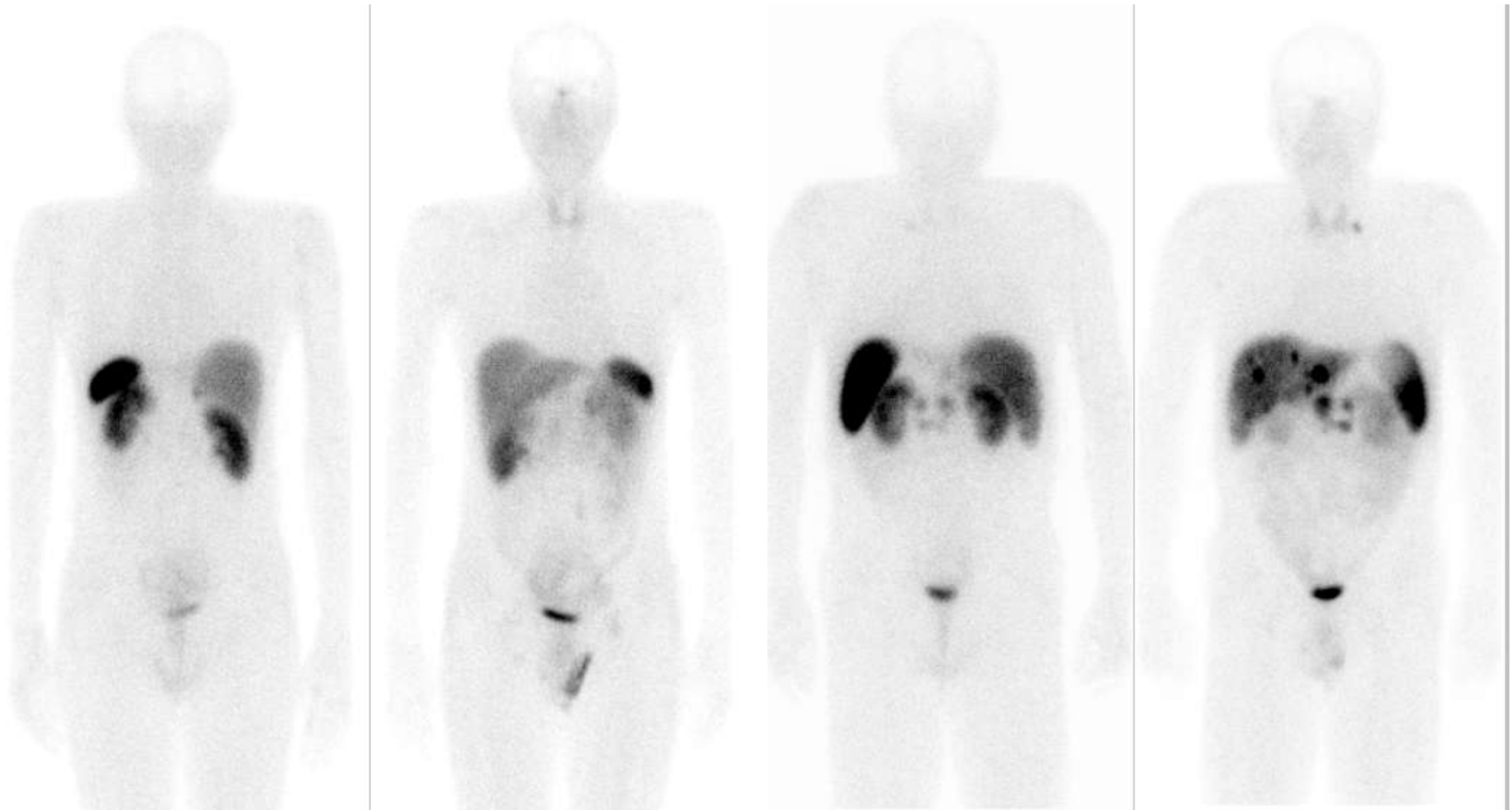
Sensitivity ~ 85%

^{68}Ga -DOTANOC PET 1h p.i.
sst_{2,3,5} receptor

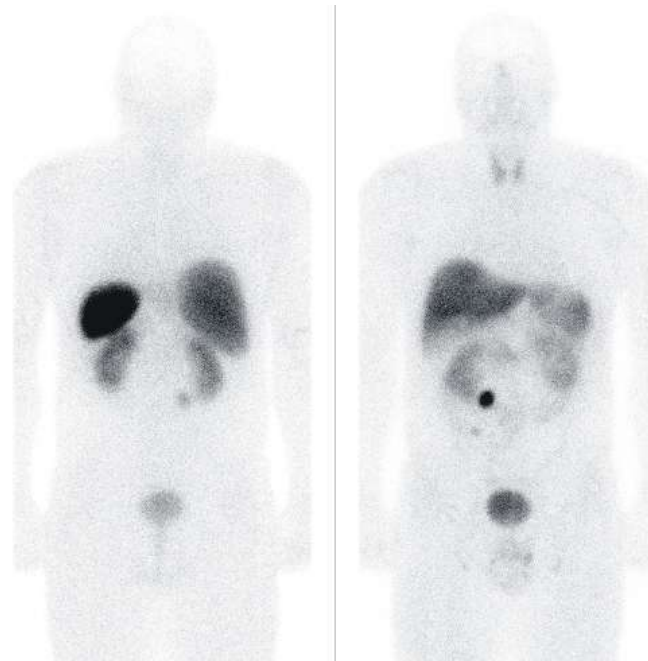


Sensitivity ~ 95%

Scintigrafija tumorjev z izraženimi somatostatinskimi receptorji (z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC)



Diagnostika (2): ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC

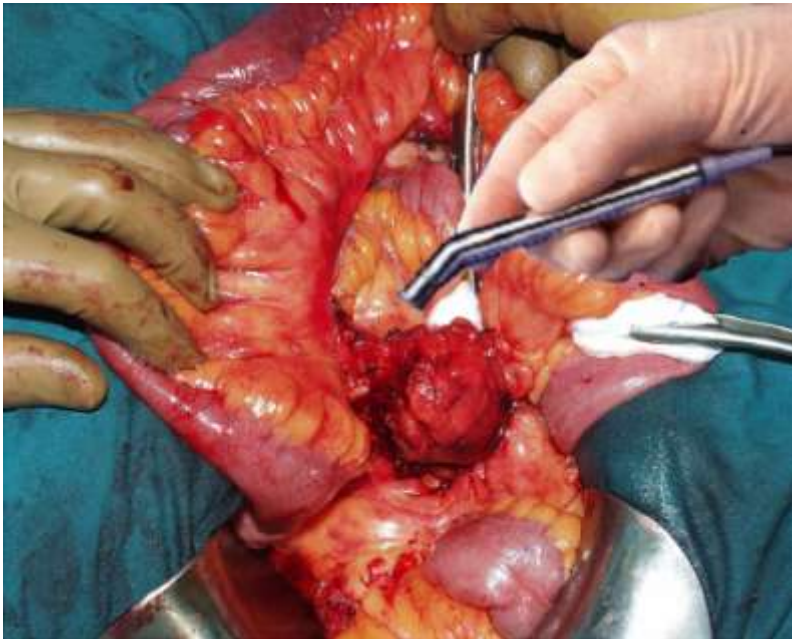


*Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Klinika
za nuklearno medicino,
Ljubljana*

Scintigrafija tumorjev z izraženimi somatostatinskimi receptorji
Radiofarmak: ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC

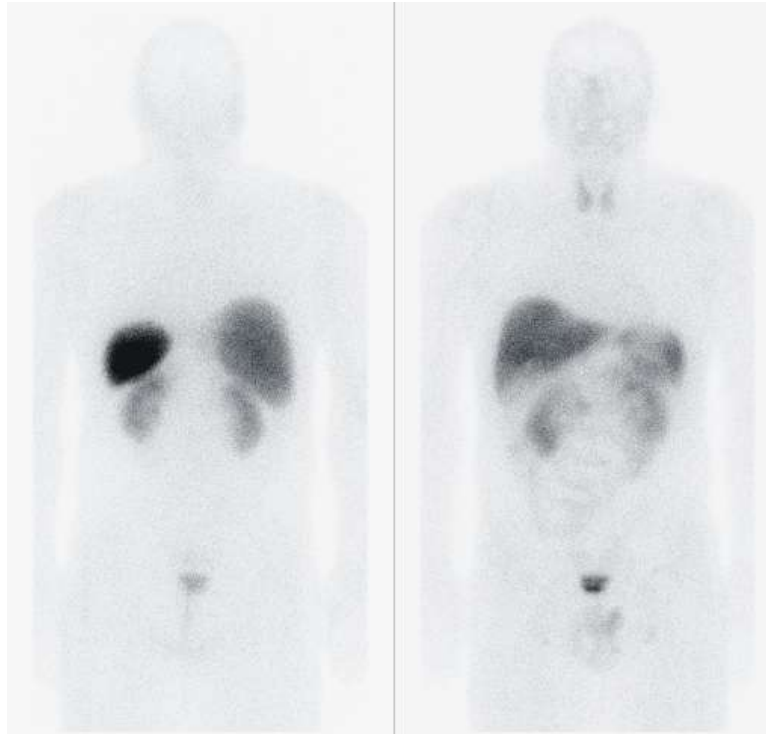
Diagnoza: inzulinom v glavi pankreasa → operacija z uporabo
gama-sonde

Uporaba intraoperativne gama-sonde



Operacija: odstranitev karcinoida

Pooperativno sledenje ("follow up")



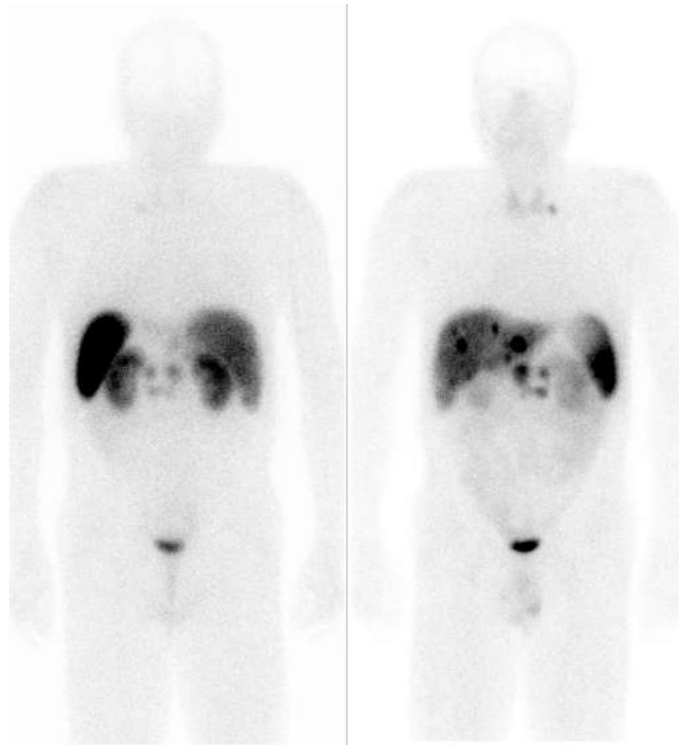
*Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Klinika
za nuklearno medicino,
Ljubljana*

Scintigrafija tumorjev z izraženimi somatostatinskimi receptorji

Radiofarmak: ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC

Rezultat: na scintigramu ni vidnih ostankov inzulinoma

Radioterapija: $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC



*Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Klinika
za nuklearno medicino,
Ljubljana*

Metastaze → operacija ni možna

Možnost: radioterapija z ^{90}Y -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATOC (dozimetrija z ^{111}In -DOTATOC - določanje individualnega odmerka (kritični organi: ledvica, kostni mozeg))

Radionuklidi z aplikacijo v terapiji

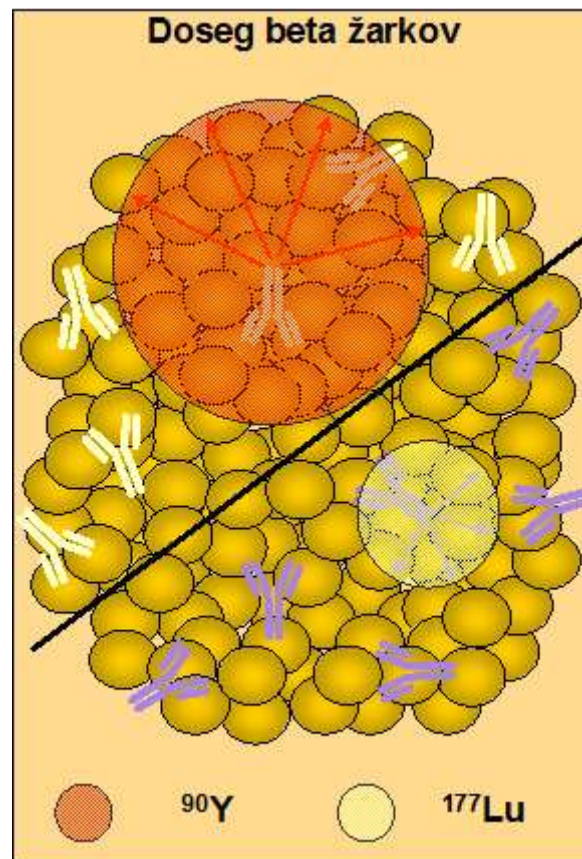
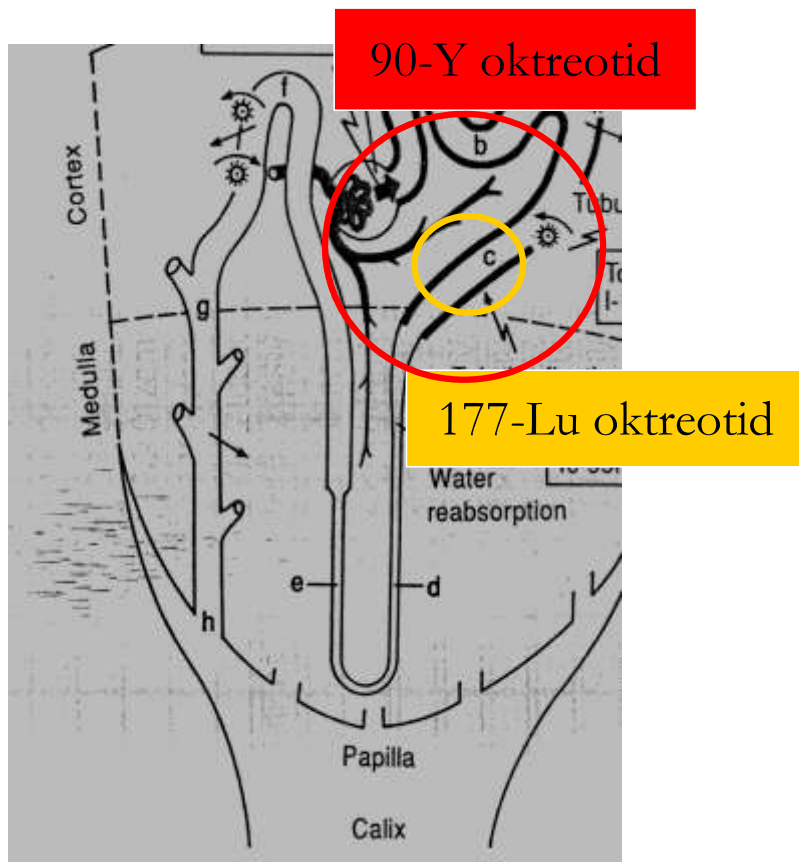
Isotope	Half-life [h]	Decay mode	Average E_{β} [keV]	E_{γ} [keV]
^{90}Y	2.67 d	β^{-}	930 (100%), max 2280	-
^{177}Lu	6.71 d	β^{-}, γ	150 (79%), max 497	208 (11%), 113 (6.4%)
^{213}Bi	46 min	α, γ	5870 (2%)(α), 490 (65%)(α), 320 (32%)(α)	440 (27%)

Ciljana radionuklidna terapija

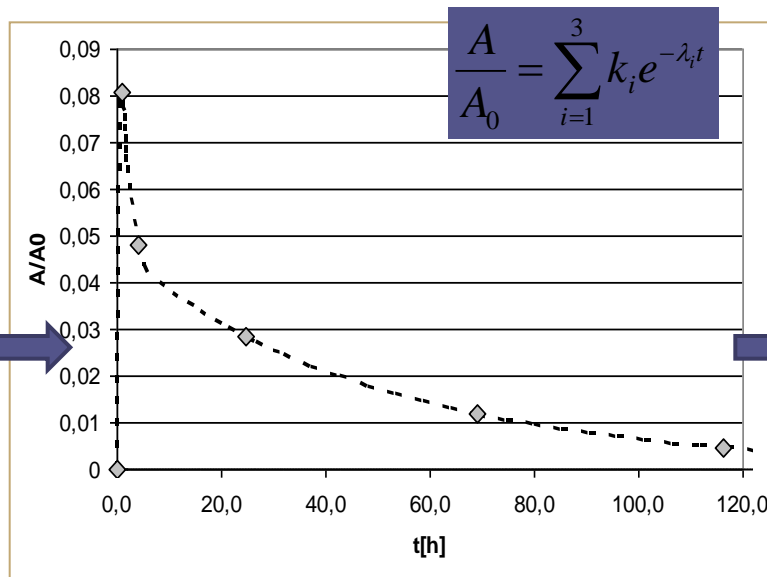
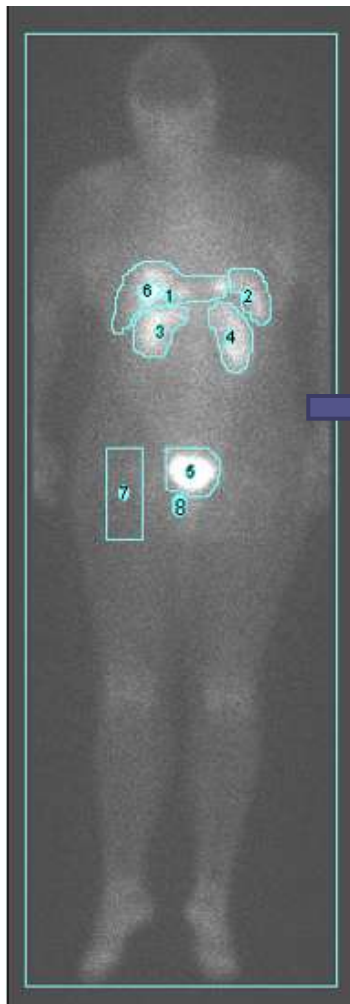
Ledvice so kritičen organ pri radioterapiji z radiooznačenimi peptidi z vidika dozimetrije.

Zaščita: zasičenje vezavnih mest na megalinu - membranski transportni beljakovini za reabsorpcijo peptidov v proksimalnem tubulu (bazične AK v primeru somatostatinskih analogov, polyGlu v primeru analogov gastrina, gelofusin - plazma ekspander zmanjša reabsorpcijo večine peptidov (z anionskimi ali kationskimi AK)).

Nefrotoksičnost / učinkovitost



Individualna dozimetrija



- Scans after different time points
- Residence time determination
- OLINDA for dose calculation/estimation

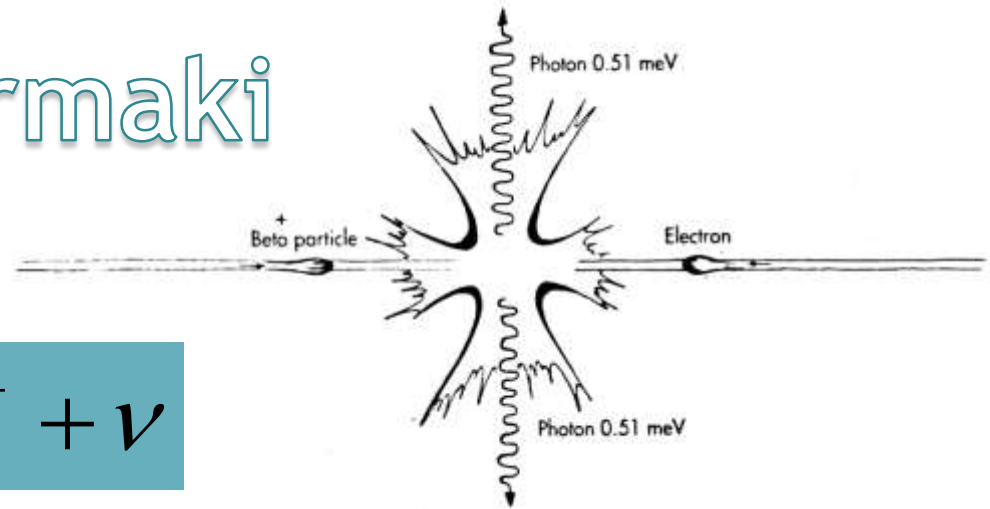
Ledvice
Jetra
Vranica
Kostni mozeg
Kostne celice
Efektivna doza

Doza/Aktivnost (po Olindi)	
Ledvice	4,48 Gy/GBq
Jetra	5,79 Gy/GBq
Vranica	5,84 Gy/GBq
Kostni mozeg	0,04 Gy/GBq
Kostne celice	0,11 Gy/GBq
Efektivna doza	0,55 Sv/GBq

**Dose to the kidneys:
< 27 Gy**

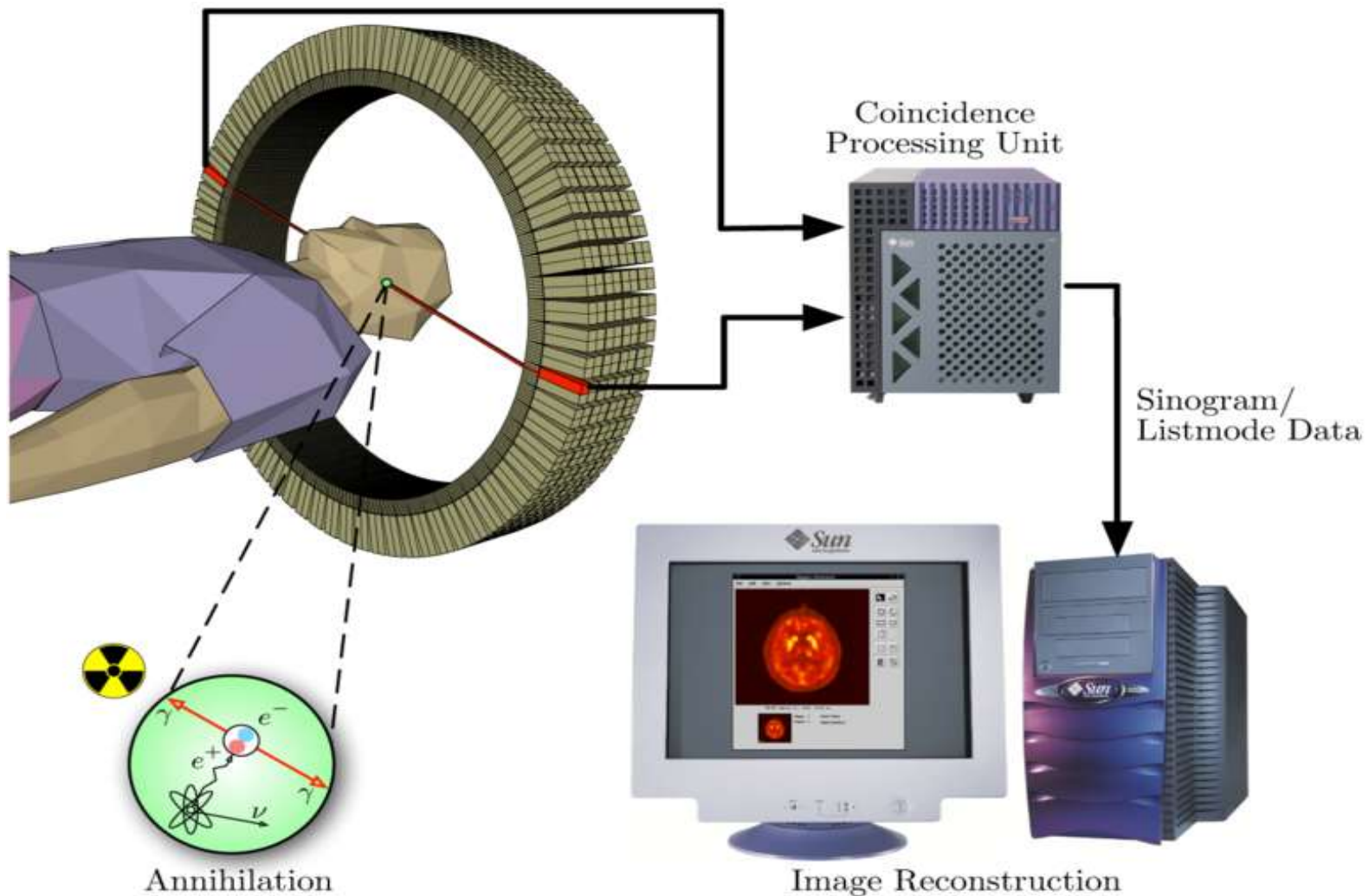
**Therapy:
A(Y-90) ~ 6 GBq**

PET radiofarmaki



Emisijo pozitronov spremlja neutrino, ki ne interagira s telesnimi tkivi in ga s PET kamerami ne moremo detektirati. Zaradi kolizije z atomi in molekulami izsevani pozitron izgublja kinetično energijo. Takšen pozitron tvori skupaj z elektronom pozitronij, ki ima življenjsko dobo nekaj milisekund, nato pa anihilira. Anihilacija pretvori maso elektrona in pozitrona v dva gama kvanta. Zaradi ohranitve energije in momenta se gama kvanta izsevata pod kotom 180° , z energijo 511 keV vsak. Ti gama žarki imajo dovolj visoko energijo, da penetrirajo iz telesa in jih lahko zaznamo s kamero za pozitronsko izsevno tomografijo.

Pozitronska izsevna tomografija



Uporabnost različnih pozitronskih sevalcev (1)

Ogljik, dušik in kisik so elementi, ki so sestavni del molekul v človeškem telesu.

Grobo gledano, zamenjava elementa v molekuli z ustreznim radioizotopom (^{11}C , ^{13}N ali ^{15}O) izraža enake biološke, farmakološke in fiziološke lastnosti kot neoznačena starševska molekula.

Radionuklid	Razpolovni čas
^{15}O (β^+)	2,07 min
^{13}N (β^+)	9,96 min
^{11}C (β^+)	20,4 min

Uporabnost različnih pozitronskih sevalcev (2)

V primeru **vodika** obstaja tricij, ki pa ni primeren za *in-vivo* uporabo, zato se v reakcijah radioaktivnega označevanja uporablja fluor-18 ($t_{1/2} = 109$ min).

Fluor je po stereokemiji podoben vodiku, vendar pa lahko le-ta, zaradi močnega induktivnega efekta, bistveno spremeni polarnost molekule. Poleg tega je energija C-F vezi višja od energije C-H vezi. Posledično se spremenijo fiziološke lastnosti tako označene molekule, kar pa ni nujno slabost.

Radioaktivno označevanje s kratkoživimi radioizotopi

- Izbira radioizotopa: izbira je funkcija fiziološkega procesa, ki ga želimo spremljati, hitrosti metabolizma.
- Mesto označevanja: mesto označitve mora biti stabilno v smislu metabolizma.
- Čas označevanja: čas ne sme preseči dveh do treh razpolovnih dob radioizotopa.

Fluor-18 [¹⁸F]

Zaradi dovolj dolge razpolovne dobe je ¹⁸F primeren tudi za diagnostične centre, ki nimajo ciklotrona v neposredni bližini.

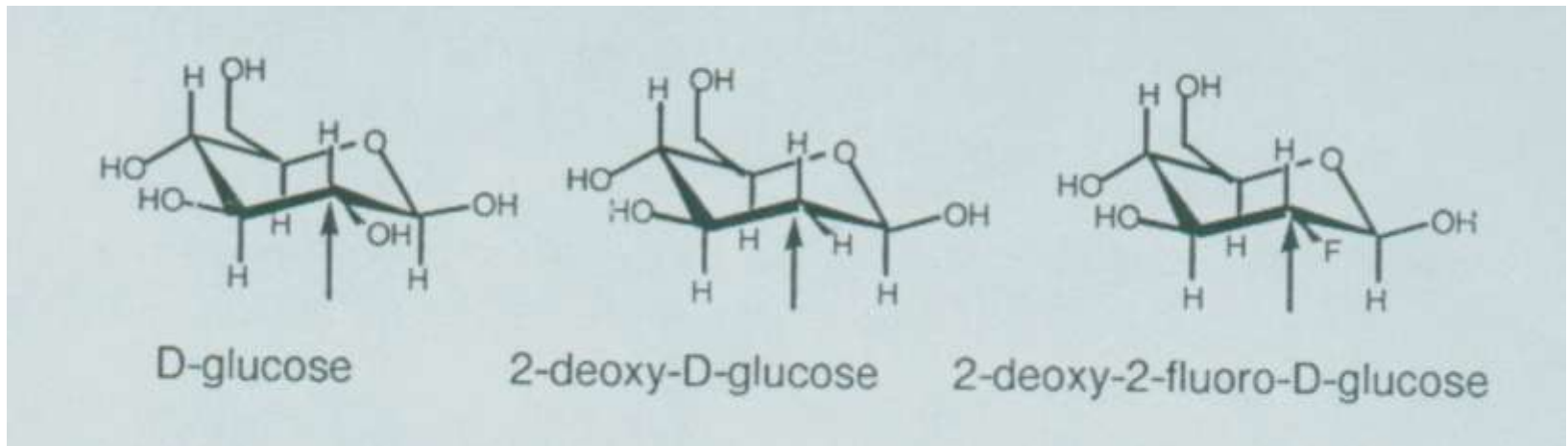
Slovenija ima 2 PET/CT napravi

- od septembra 2007 PET/CT na Onkološkem inštitutu.
- od decembra 2009 v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (na Kliniki za nuklearno medicino).

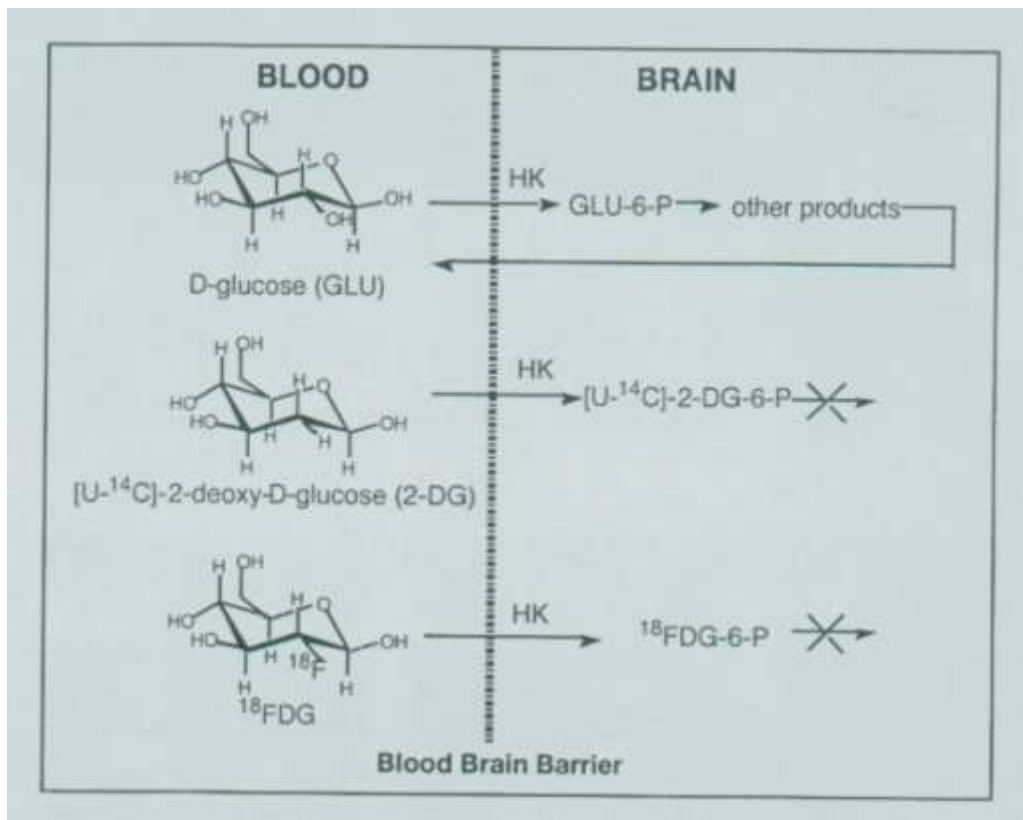
Najpogosteje uporabljena molekula v PET je **FDG** (2-[¹⁸F]fluoro-2-deoksi-D-glukoza).

Načrtovanje ^{18}F FDG – pomembnost mesta C-2 (1)

- Osnovo za razvoj ^{18}F FDG predstavlja ^{14}C -2DG, ki se je uporabljala za avtoradiografsko metodo.

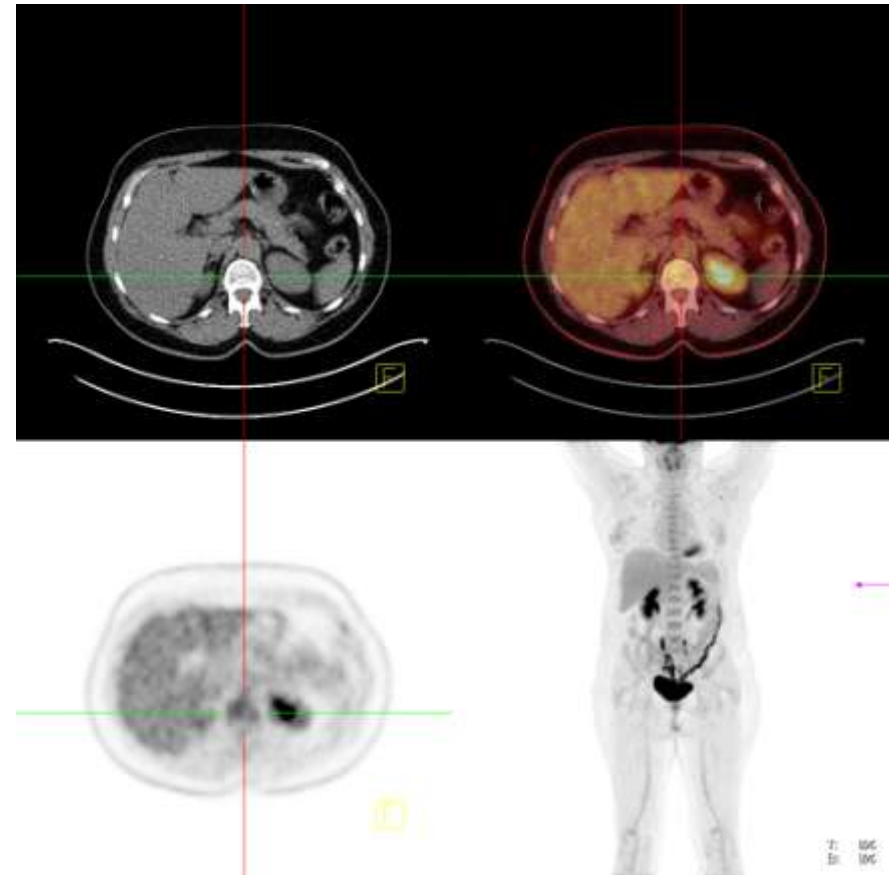
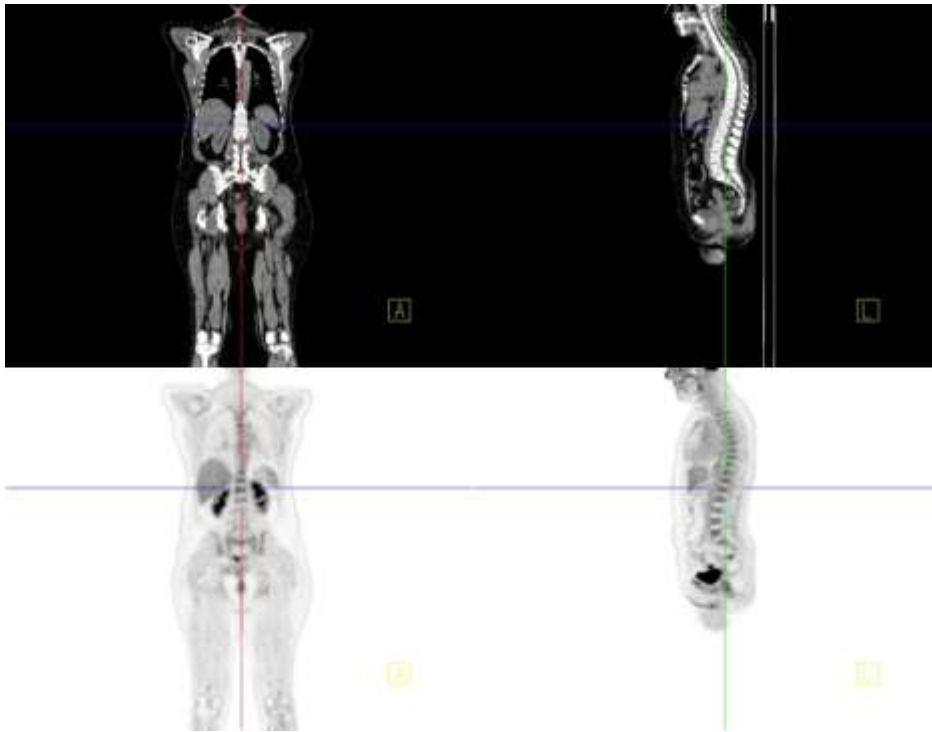


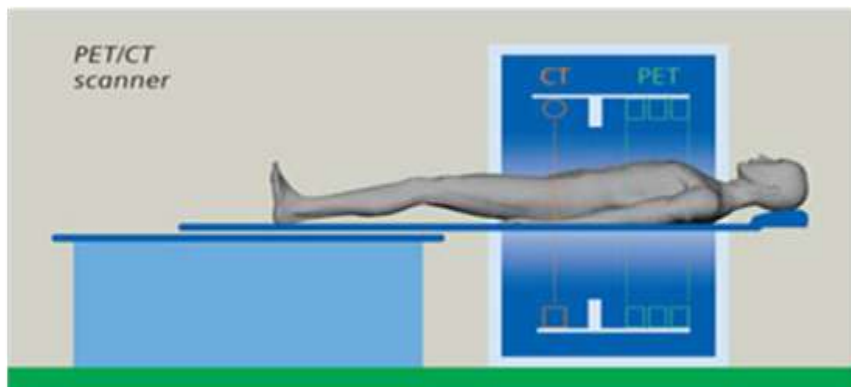
Načrtovanje ^{18}F FDG – pomembnost mesta C-2 (2)



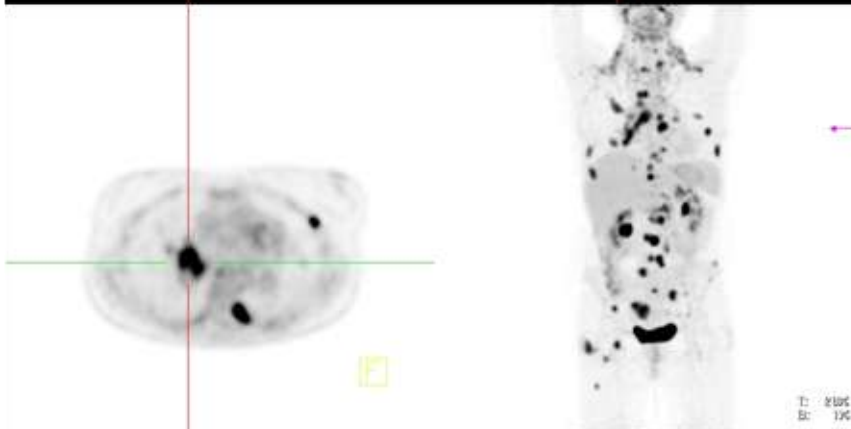
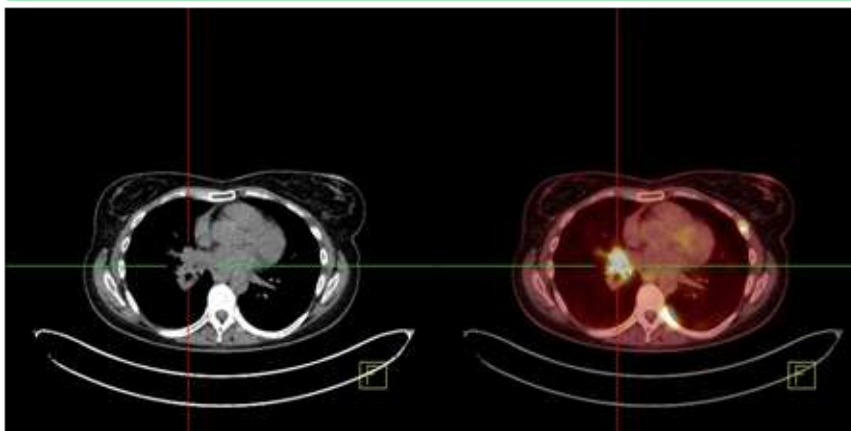
- Biološko obnašanje 2-DG je zelo podobno obnašanju glukoze, vendar z nekaj pomembnimi izjemami. Obe molekuli s facilitiranim transportom prehajata v celico, nakar sledi fosforilacija z encimom heksokinazo. Hidroksilna skupina na mestu 2 pa je bistvena za naslednji korak, kjer v metabolizmu vstopa encim fosfoglukoznaizomeraza. Posledica tega je kopičenje 2-DG, oziroma ^{18}F FDG v celici.
- **Sklep: ^{18}F FDG je marker povišanega metabolizma glukoze.**

^{18}F FDG - normalna (fiziološka) distribucija





[18F]-FDG - primer
metastatskega pljučnega
karcinoma

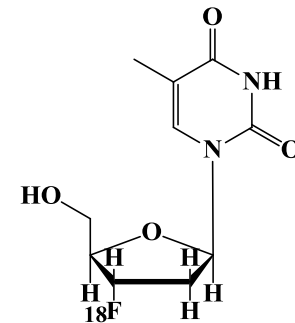


T: 1800
Et: 1800

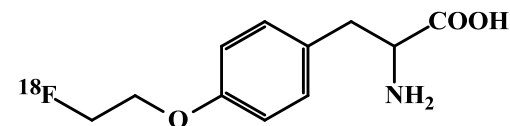
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za nuklearno
medicino, Ljubljana

F-18 radiofarmaki “beyond FDG”

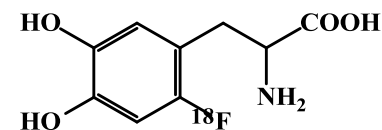
- ^{18}F -FLT (3'-deoksi-3'-[F-18] fluorotimidin; proučevanje celične proliferacije)



- ^{18}F -FET (O-(2-(^{18}F)-fluoroetil)-L-tirozin; celična proliferacija)



- ^{18}F -DOPA (6-l- ^{18}F -fluorodihidroksifenilalanin; diagnostika nevoendokrinih tumorjev)



$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator



Razpad ^{68}Ge : ^{68}Ge (germanij) + e^- \rightarrow ^{68}Ga (galij)

Razpolovni čas ^{68}Ge = 271 dni

Razpad ^{68}Ga : ^{68}Ga + β^+ (pozitron) \rightarrow ^{68}Zn

β^+ (pozitron) + e^- (elektron) \rightarrow 511 keV gama

Razpolovni čas ^{68}Ga = 68 min.

^{68}Ga -radiofarmaki

- generator
- koordinacijska kemija
- komplet za pripravo RF

- ciklotron
- organska sinteza
- avtomatizirani moduli

^{18}F

β^+ 0.6

110 m

^{68}Ga

β^+ 1.9

68.3 m

**PET
/CT**

$^{99\text{m}}\text{Tc}$

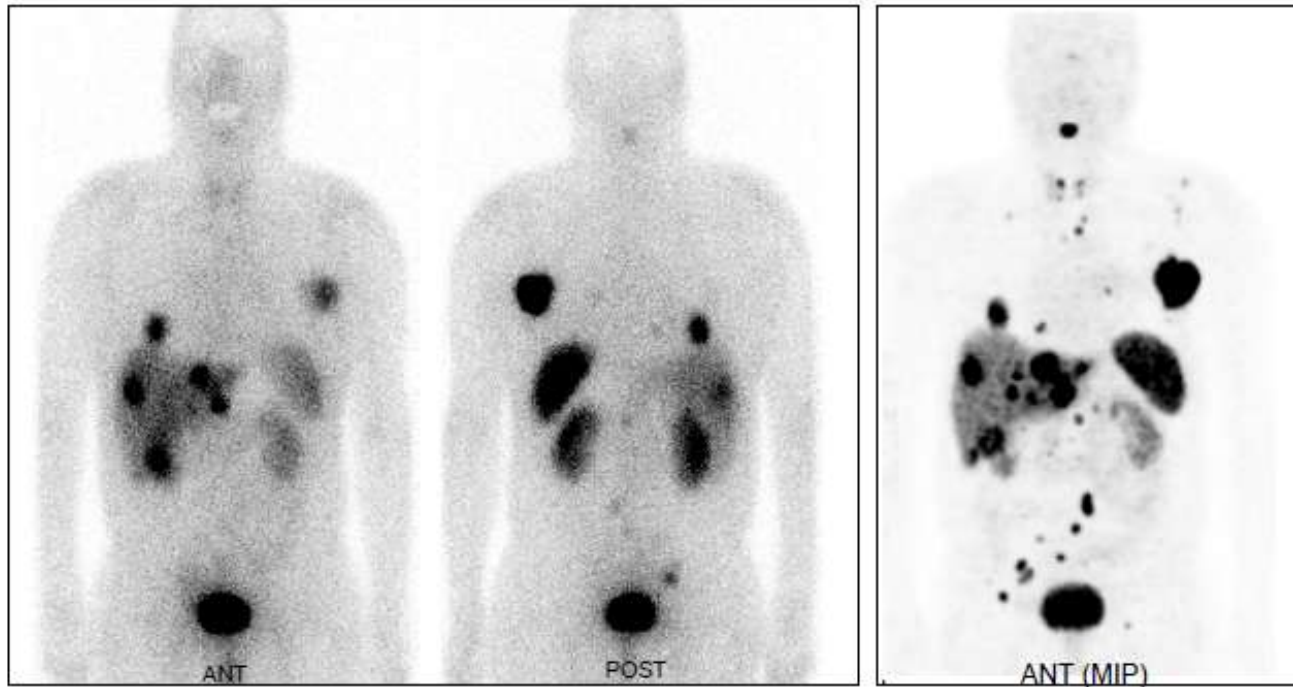
ϵ 140 keV

6.0 h

**SPET
/CT**

- generator
- koordinacijska kemija
- komplet za pripravo RF

^{111}In -DTPA-OC vs. ^{68}Ga -DOTATOC

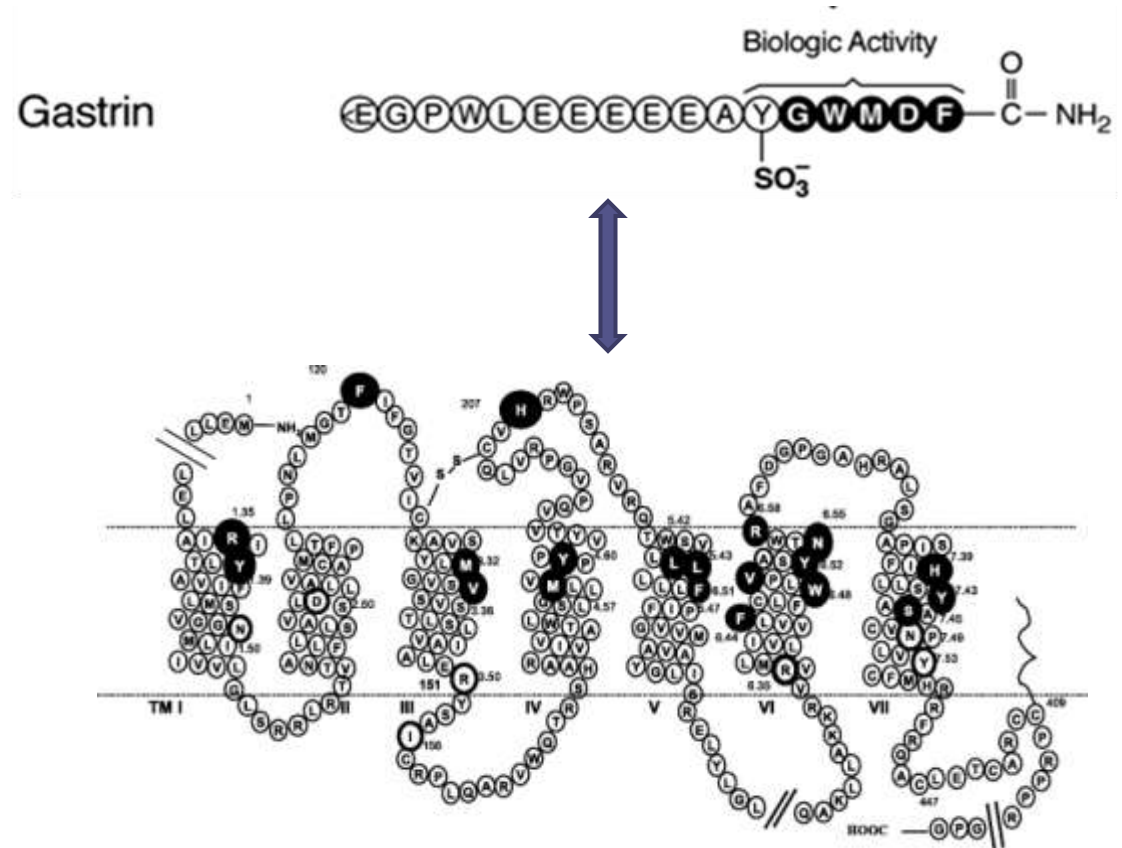


^{111}In -DTPAOC scintigraphy

^{68}Ga -DOTATOC PET

Neuroendocrine lung tumor

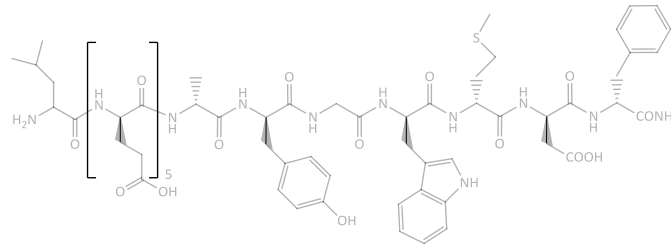
Sistem: gastrin - gastrinski/CCK2 receptor



Visoka izraženost
receptorjev na različnih
tipih tumorjev:

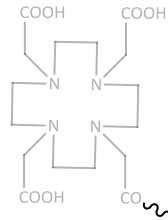
- medularni rak ščitnice,
- drobno-celični rak pljuč,
- stromalni ovarijski karcinom
- astrocitom...

Razvoj



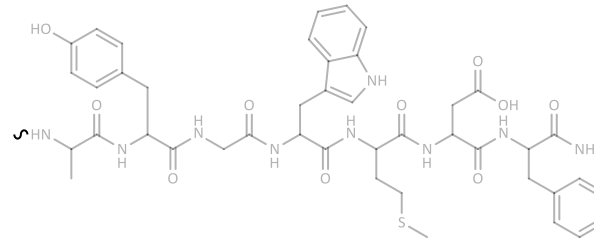
minigastrin, $\text{Leu}-(\text{Glu})_5\text{-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH}_2$

Spojina vodnica

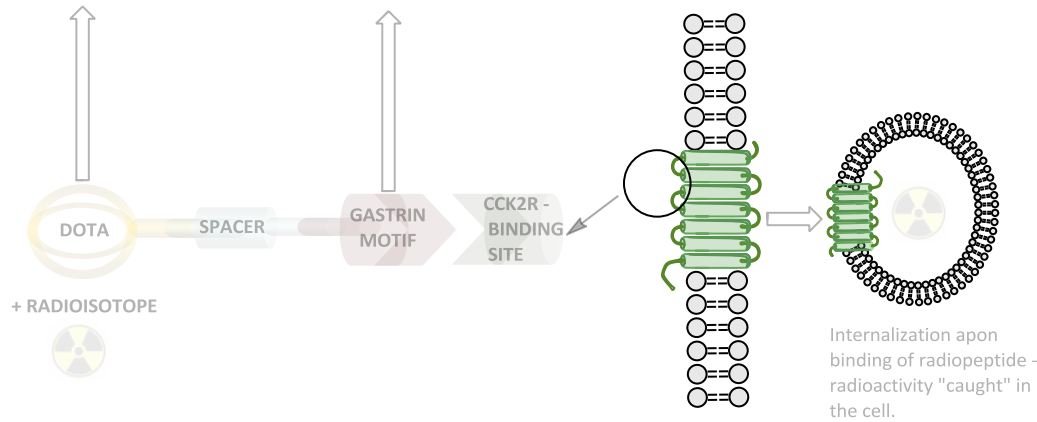


DOTA Chelator

Radioisotopes: ^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu ...

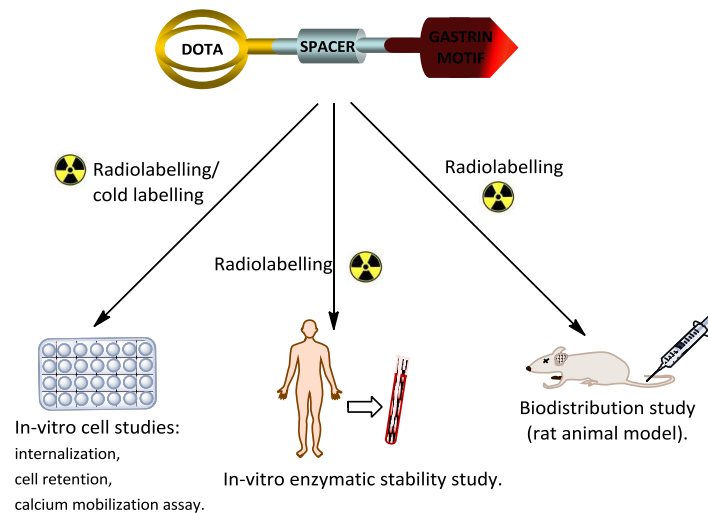
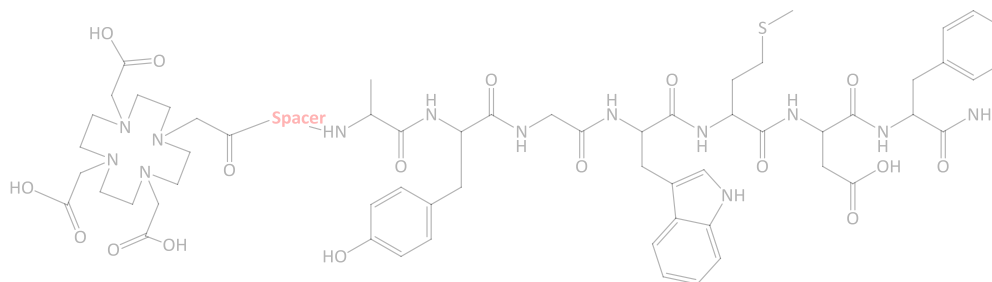


-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met/Nle-Asp-Phe-NH₂

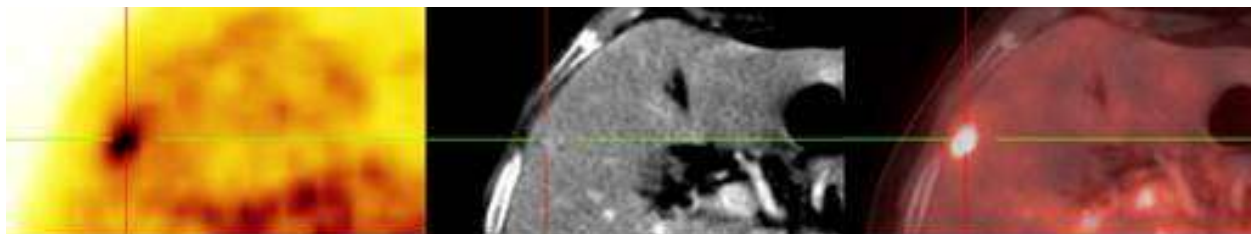


Cell membrane with GPCR (CCK2R).

Razvoj



Zgodnja študija na ljudeh → Faza I klinične študije



Konec.