

XLIV. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce ČSNM

Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové, 31. května až 2. června 2023

Na přelomu května a června letošního roku proběhly další, v pořadí 44. pracovní dny Radiofarmaceutické sekce České společnosti nukleární medicíny (ČSNM). Po čtvrté v historii byly pořádány v Hradci Králové. Vůbec poprvé jsme se ale sešli na akademické půdě Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy, která byla letošním spoluorganizátorem.

Konference, slavnostně zahájená děkanem fakulty doc. PharmDr. Jaroslavem Rohem, Ph.D., probíhala v posluchárně A s přílehlými prostorami fakulty, kterou prošla celá řada našich kolegů farmaceutů.

Hojná účast letos zahrnovala 98 registrovaných účastníků, kteří si během 3 dnů vyslechli velmi zajímavý a pestrý program, čítající 21 odborných a šest firemních sdělení. Tradiční témata věnovaná přípravě, kontrole a použití radiofarmak v běžné praxi byla doplněna o nové poznatky z výzkumu nových látek, především na poli radionuklidové terapie. Vedle příspěvků tradičních klinických i vědecko-výzkumných pracovišť, která se našich konferencí účastní pravidelně, jsme měli nově možnost nahlédnout pod pokličku nám dosud neznámých institucí pracujících s radionuklidy. A tak jsme se od Mgr. Lenky Andrejsové, Ph.D. dozvěděli o výzkumu a práci s radioaktivními preparáty na katedře radiobiologie, Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. Mgr. Ondřej Komžák nám při-

blížil zákulisí unikátní výměny cyklotronu v PET centru Nemocnice Na Homolce.

Tradicí se již stalo vyhlášení nejlepší prezentace celé konference. Letos byla organizačním výborem vybrána přednáška PharmDr. Anny Ďurinové z Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové nazvaná „CRISPR/Cas9 Technique Used in Potential LRP2 Ligands Determination“.

Na úspěšném průběhu konference se za Farmaceutickou fakultu organizačně podíleli členové kolektivu Radioizotopových laboratoří v čele s prof. PharmDr. Františkem Trejtnarem, CSc. Patří jim naše poděkování, stejně jako všem sponzorujícím firmám, jejichž stánky jsme mohli navštívit ve spojovacím koridoru obou budov fakulty, v bezprostřední blízkosti přednáškového sálu.

Za organizační výbor děkujeme také všem účastníkům, obzvláště těm s aktivní účastí, a těšíme se na další setkání na jaře příštího roku. Ve spolupráci s Fakultou jadernou a fyzikálně-inženýrskou ČVUT pro Vás připravujeme již 45. ročník, tentokrát v Praze.

Souhrny přednášek autorů, kteří dodali abstrakty svých prezentací, přinášíme na následujících řádcích.

Mgr. Igor Tichý
předseda RF sekce ČSNM
e-mail: tichy.igor@nemkyj.cz

Radiofarmaceutická hitparáda (aktuální trendy v radiofarmacii)

Trejtnar F.

Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK, Hradec Králové
e-mail: trejtnarf@faf.cuni.cz

Nové trendy v oblasti radiofarmacie zahrnují aktuální registrace nových radiofarmak ve světě a v České republice a jejich postupné zavádění do praxe nukleární medicíny. Jedná se o radiofarmakum pro PET zobrazení karcinomu prostaty značené galliem-68 (Locametz®) a radioterapeutika pro cílenou léčbu tohoto onemocnění, kde se využívá beta-zářiče lutecia-177 (Pluvicto®). V této oblasti se rozvíjí také výzkum radiodiagnostik značených PET zářičem zirkonem-89 s delším intervalem pro zobrazení menších lézí. Novější práce naznačují možnou změnu paradigmatu u radioterapie neuroendokrinních tumorů (NET) antagonisty somatostatinových receptorů, která spočívá ve vyšším účinku terapeutik s radionuklidy emitujícími konverzní a Augerovy elektrony, jako je ter-

bium-161, přestože nejsou internalizována do nádorových buněk. Další novinkou v oblasti NET je možnost nahradit zobrazení pomocí ⁶⁸Ga-DOTATATE či ⁶⁸Ga-DOTANOC aplikací fluorem-18 značeného NOTA-oktreotidu. Nový derivát ¹⁸F-začleněného benznidazolu je testován jako radiotracer hypoxie spojené s nádorovým procesem. Nově byl formulován univerzálnější chelátor pro značení radiofarmak dostupnými perspektivními alfa-zářiči ²⁰³Pb, ²¹³Bi, nebo ²²⁵Ac, umožňující použít krátký interval značení a mírné reakční podmínky. I přes krátký poločas ¹¹C se projevuje renesance radiofarmak značených tímto radionuklidem. Příkladem jsou ¹¹C-aminokyseliny či jiné organické sloučeniny, neboť výhodou je přirozená přítomnost uhlíku v jejich struktuře. Dynamicky se vyvíjí situace v počtu cyklotronů v jednotlivých oblastech světa, což znamená, že radionuklidy produkované v těchto zařízeních se postupně stávají dostupnějšími a využitelnějšími v klinické praxi.

Práce byla podpořena grantovým projektem Karlovy Univerzity Cooperatio – program Farmaceutické vědy.

Deset let radiofarmaceutické skupiny na FJFI ČVUT v Praze

Kozempel J., Vlk M.

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT, Praha
e-mail: martin.vlk@jfifi.cvut.cz

Radiofarmaceutická skupina (RAF) byla na katedře jaderné chemie Fakulty jaderné na fyzikálně inženýrské ČVUT ustavena k 1. lednu 2013. Tato samostatná výzkumná skupina měla za cíl věnovat se výzkumu a vývoji nových radionuklidů a radiofarmak využitelných v biologii a medicíně s interdisciplinárním přesahem. Dále také vědecky vést a formovat studenty a mladé vědce zajímající se o tento vědecký směr. Hned od počátku doplnila portfolio studijních zaměření v KJCh FJFI a otevřela nové kurzy pro pregraduální i postgraduální studenty.

Výzkumné směry byly hned od počátku formovány řadou projektů a výzkumných aktivit, které skupina získala a ve kterých aktivně pracoval. Zejména se jednalo

o výzkum a vývoj v oblasti alfa-záříčů, nanomateriálů pro separaci medicínálních radionuklidů, „nano drug delivery“ systémů a poslední době přípravě a využití Augerových záříčů. Během krátké doby skupina navázala řadu mezinárodních spoluprací trvajících dodnes, ale i spoluprací s podniky a výzkumnými organizacemi a nemocnicemi v České republice. Během let vychovávala několik pregraduálních a postgraduálních studentů, z nich řada se zapojila do činností na poli radiofarmacie a nukleární medicíny. Aktivně se účastní při pořádání konference RADCHEM a studentské vědecké konference SDNM. A zapojuje se do činností ČSNM.

V tomto roce slaví RAF skupina právě 10 let od svého založení. Doufáme, že spolupráce v oboru a vědecká výchova, společně se zapojením se do práce komunity budou i nadále přínosem po další léta.

Poděkování patří všem spolupracovníkům, partnerům, firmám, zdravotnickým zařízením a grantovým agenturám za dosavadní i budoucí podporu.

Preklinické hodnocení nových protinádorových látek značených aktiniem-225

Nový Z.¹, Petřík M.¹, Bendová K.¹, Kurfürstová D.², Bouchal J.^{1,2}, Reissig F.³, Mamat C.³, Hajdúch M.¹

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a Czech Advanced Technology and Research Institute, Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie LF UP, Olomouc

³Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institute for Radiopharmaceutical Cancer Research, Drážďany, Německo

Úvod: Studie prezentuje výsledky preklinického in vivo testování dvou různých skupin látek značených perspektivním terapeutickým alfa zářičem aktinium-225. První skupinou jsou látky typu „nanobodies“ cílené na epidermální růstový faktor (EGFR). Druhá skupina látek jsou inhibitory prostatického specifického membránového antigenu (PSMA).

Metody: V případě anti-EGFR „nanobodies“ (monomerní a dimerní varianta) byla provedena ex vivo biodistribuční studie na nádorových myších s cílem popsat akumulaci v jednotlivých orgánech v časech od 1 h p.i. až po 48 h p.i., taktéž bylo histopatologicky vyšetřová-

no poškození DNA v nádorech a ledvinách. V případě PSMA inhibitorů byla provedena toxikologická studie na zdravých myších pro tři různé ²²⁵Ac-deriváty s cílem posoudit potenciální nefrotoxicitu těchto látek, a to jak pomocí sledování krevních parametrů, tak pomocí histologických vyšetření ledvin a slinných žláz.

Výsledky: V ex vivo biodistribuční studii se ukázala masivní akumulace zkoumaných „nanobodies“ především v ledvinách a játrech. Příznivý poměr akumulace nádor/krev byl dosažen až 24 h p.i. Histologická vyšetření nepotvrdila poškození DNA v nádorech ani v ledvinách. V případě ²²⁵Ac-PSMA inhibitorů výsledky histologických ani biochemických vyšetření neodhalily známky poškození ledvin u sledovaných myší.

Závěr: Testované antiEGFR „nanobodies“ se jeví jako nadějně látky pro zobrazování EGFR pozitivních tumorů, pro terapeutické aplikace však nejsou příliš vhodné. Toxikologická studie ²²⁵Ac-PSMA inhibitorů neukázala žádné významné poškození ledvin u myší aplikovaných těmito látkami.

Práce byla podpořena grantovým projektem Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID:LX22N-PO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Technické normy pro techneciové generátory

Štěpán J.^{1,2}

¹Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

²ONM Uherskohradištská nemocnice a. s.

e-mail: jirs@sci.muni.cz

Technické normy jsou dokumentované dohody, které pro všeobecné a opakované použití poskytují pravidla, směrnice, pokyny nebo charakteristiky činností nebo jejich výsledků, které zajišťují, aby materiály, výrobky, postupy a služby vyhovovaly danému účelu. Jsou to kvalifikovaná doporučení, nikoliv povinná nařízení. Jejich používání je dobrovolné, ačkoliv se na ně často

odkazují národní zákony nebo předpisy po celém světě (pak je ale použití povinné).

Původní česká technická norma je označena ČSN, většina českých technických norem jsou převzaté evropské nebo mezinárodní normy označené např. ČSN EN, ČSN ISO, ČSN EN ISO, ČSN IEC, ČSN ETS (EN – evropská norma, ISO – Mezinárodní organizace pro normalizaci, IEC – Mezinárodní elektrotechnická komise, ETS – Evropská telekomunikační norma). Za písmennou značkou následuje číselné označení. Obdobně to platí i v jiných zemích, kde jsou přejímány mezinárodní normy, např. STN EN, STN ISO aj., na Slovensku, DIN EN, DIN ISO aj., v Německu apod. (STN – slovenská technická norma, DIN – německá národní norma).

Existuje DIN 6854, Techneciové generátory – požadavky a provoz. Je to německá národní norma (pouze

v němčině), obdobná česká nebo mezinárodní norma není, nicméně norma obsahuje všeobecně platné informace (nejen v Německu) jak pro výrobce, tak pro uživatele, které se dají využít v praxi. Má 13 kapitol (1 – rozsah platnosti, 2 – normativní odkazy, 3 – definice, 4 – konstrukce, 5 – požadavky na příslušenství, 6 – označení, 7 – stínění, 8 – skladování a likvidace použitých techneciových generátorů, 9 – informace o úrovních aktivity, 10 – kvalita eluátů, 11 – zkoušky, 12 – provoz generátoru, 13 – konstanty dávkového příkonu a faktory zeslabení) a jednu přílohu (zkouška na průnik ⁹⁹Mo).

Předkládaný příspěvek uvádí komentovaný překlad normy s ohledem na praxi v ČR a na trhu dostupné techneciové generátory a bude dostupný na [https://www.sci.muni.cz/~jirs/technology/DIN6854\(TechnetiumGenerators\).pdf](https://www.sci.muni.cz/~jirs/technology/DIN6854(TechnetiumGenerators).pdf)

CRISPR/CAS9 technique used in potential LRP2 ligands determination

Đurínová A.¹, Smutná L.¹, Bárta P.², Pávek P.¹, Trejtnar F.¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

²Department of Biophysics and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 2 (LRP2, megalin) is an endocytic receptor expressed in many different tissues including kidney. LRP2 is responsible for internalization of various high molecular weight compounds, which can lead to lysosomal degradation of transferred substances in proximal tubular cells and cause nephrotoxicity.

Human cell lines HK-2 (proximal tubular cell line) and JEG-3 (human placental choriocarcinoma cell line) expressing high level of megalin were edited using CRIS-

PR/Cas9 method. Designed sgRNA sequences target crucial motifs to harm the important site for regulation of function and trafficking ligands (NPMY motif), phosphorylation (PPPSP motif) or transmembrane domain of LRP2. The gene editing was verified by viability and accumulation studies using well-known LRP2 ligands, aminoglycoside antibiotic gentamicin and FITC-albumin. Fluorescence-Activated Cell Sorting was involved to sort cells exerting low activity of megalin. Knockout of LRP2 in transfected cell lines was confirmed by qRT-PCR.

The first tested potential LRP2 substrate was radiolabeled VEGF-A N-terminal helix-derived 15 amino acid peptide (MA-peptide) with binding and inhibitory potency to VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptors. The MA-peptide was labeled by two different radioisotopes, [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA or (B) ^{99m}Tc-binding moiety (Lys-Asp-Cys). We confirmed the MA-peptide as LRP2 ligand based on the accumulation studies results.

The study was supported by GAUK (No. 150120), EFSA-CDN (No.CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841) and SVV260549.

Radioteranostika v onkologii: současné výzvy a nové příležitosti

Čepa A.

Radiofarmaceutická sekce ČSNM ČLS JEP

e-mail: adamcepa@seznam.cz

Cíl: Shrnutí současných trendů v oblasti radioteranostiky zaměřené na onkologii a možné kombinační léčebné strategie radiofarmak s moderní onkologickou léčbou.

Úvod: Strukturální zobrazování zůstává u pacientů s nádorovým onemocněním zásadní součástí diagnostiky, stanovení stadia a hodnocení léčebné odpovědi, avšak vzhledem k tomu, že se lékaři stále více snaží ne-

invazivně vyšetřovat fenotypy nádorů a hodnotit funkční a molekulární odpovědi na léčbu, začíná se stále více uplatňovat teranostika – kombinace diagnostického zobrazování s cílenou léčbou. Exponenciální celosvětový rozmach radioteranostiky v onkologii vyplývá z jejího potenciálu zaměřit se na nádorové buňky a eliminovat je s minimálními nežádoucími účinky díky mechanismu účinku, který se výrazně liší od mechanismu účinku většiny ostatních systémových terapií. V současné době existuje obrovská příležitost rozšířit počet pacientů, kteří mohou mít z této technologie prospěch, a řešit tak naléhavé potřeby mnoha tisíc pacientů na celém světě.

Metoda: Analýza relevantních literárních a klinických údajů o současné problematice radioteranostiky v onkologii.

Radionuklidová terapie – přehled

Žilková K.

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

Terapie pomocí otevřených radioaktivních zářičů se v medicíně uplatňuje již několik desetiletí. V prezentaci byla shrnuta jednotlivá radiofarmaka, která jsou v tuto chvíli registrována v České republice (5/2023). Byla uvedena data o jejich použití, dostupnosti, spotřebě a využití za poslední roky s pomocí dat ze SÚKL a ÚZISu. V České republice je v tuto chvíli registrováno deset radiofarmak a tři prekursori.

K nejstarším používaným radiofarmakům patří ^{131}I -Nal pro terapii benigních i maligních onemocnění štítné žlázy. Toto radiofarmakum také představuje nejčastější podání radionuklidů v rámci terapie. Během posledních 10 let bylo léčeno víc než 1300 pacientů ročně pomocí radiojodu. Lůžkovou částí, právě pro podávání terapie karcinomu štítné žlázy či jiné terapie vyžadující hospitalizaci, ovšem disponuje pouze pět pracovišť. Mezi nejčastější ambulantní podání radiofarmak poté spadá aplikace ^{90}Y -citrátu pro radionuklidovou synovektomii.

Radiofarmak pro terapeutické užití je u nás stále málo. Situace se v posledních letech zlepšuje, nicméně zavádění do praxe je velmi pomalé a obtížné.

Terapie radiojódem u dialyzovaných pacientů

Pecinová D., Žilková K.

Oddělení nukleární medicíny FN Hradec Králové
e-mail: drahomira.pecinova@fnhk.cz

Radiojód (^{131}I) je používán zejména pro terapii karcinomu štítné žlázy. Mezi lety 2017 a 2021 na ONM FN v Hradci Králové podstoupili radioterapii ^{131}I -Nal pro karcinom štítné žlázy i tři pacienti, kteří byli zároveň zařazeni v hemodialyzačním programu pro terminální renální selhání.

Radiojód se z těla člověka s normální renální funkcí vylučuje zejména močí, kdy efektivní poločas v plazmě je asi 12 hodin. U pacientů s poruchou funkce ledvin je samozřejmě clearance výrazně nižší, tím pádem absorbovaná dávka na kostní dřeň se zvyšuje. Z toho následně vyplývá potřeba adekvátně upravit hodnotu aplikované léčebné aktivity a vhodně načasovat provádění dialýz tak, aby ekvivalentní dávka na kostní dřeň nepřekročila klinicky akceptovaný limit 2 Gy.

Terapeutická dávka byla na základě výpočtů a předpokladů z dostupné literatury pacientům adekvátně snížena a bylo naplánováno provedení dialýz i z hlediska radiační ochrany pro personál. Pro verifikaci vhodné zvolené terapeutické aktivity byla provedena dozimetrie krve z postupně odebíraných vzorků během 8 dnů po podání radiojodu.

První hemodialýza byla prováděna zhruba za 40 hodin po podání terapeutické aktivity, druhá následovala za dalších 24 hodin. Ekvivalentní dávka na kostní dřeň se u všech tří pacientů pohybovala pod hranicí 0,5 Gy.

Terapie radiojódem u dialyzovaných pacientů je kromě vlastního určení dávky i velmi náročná na logistiku, technické provedení hemodialýz v kontrolovaném pásmu a radiační ochranu všech zúčastněných, včetně nakládání s odpady.

Scintigrafie evakuace žaludku

Kraft O., Havel M., Dombková H., Koláček M., Ullmann V., Širůček P., Havlová G., Nováková D.

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava
e-mail: otakar.kraft@fno.cz

Úvod: Indikace: funkční gastropatie, refluxní choroba jícnu, viscerální neuropatie (diabetes mellitus, alkoholismus), idiopatická gastroparéza, mentální anorexie, stavy po operacích žaludku, systémová onemocnění pojiva, hodnocení účinnosti léčby. Relativní kontraindikací je gravidita a laktace.

Provedení scintigrafie: Radiofarmakum $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA o aktivitě 40 MBq. Pacient si přináší jednu ze tří typů tuhých strav, které se na KNM označí:

1. studie s bílky: tři uvařené středně velké brambory, dvě syrová vejce, dva plátky toastového chlebu, džem, máslo
2. studie s rýží: 200 g uvařené rýže (rizoto – maso, zelenina)
3. studie s celými vejci: tři uvařené středně velké brambory, dvě celá uvařená vejce, jeden plátek toastového chlebu, džem, máslo

Tab. 1. Radiační zátěž pacienta: efektivní dávka v případě použití $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloidu nebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

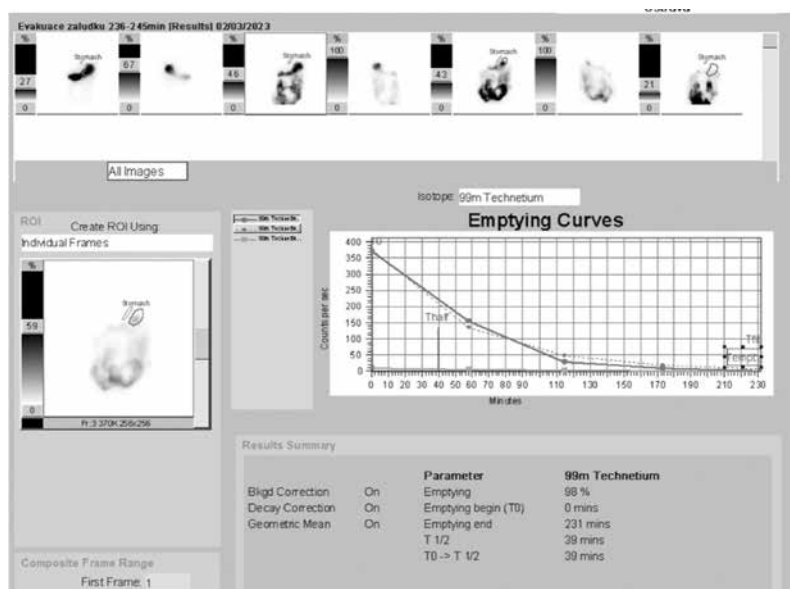
	Orgán s nejvyšší absorbovanou dávkou (mGy/MBq)	Efektivní dávka (mSv/MBq)
Dospělí	0,12 horní část tlustého střeva	0,024
Děti 5 let	0,4 horní část tlustého střeva	0,076

Volba stravy v některých případech závisí na typu klinické studie.

Dříve jsme prováděli dynamickou scintigrafii pomocí jednodetektorové kamery MEDISO 9200 v poloze vsedě, vyhodnocení pomocí našeho programu (RNDr. Ullmann) OSTNUCLINE 2000. Nyní provádíme vyšetření vleže pomocí dvoudetektorové kamery firmy Siemens simultánně v zadní a přední projekci, záznam planárních scintigramů s následnou korekcí na zeslabení záření, 10minutové statické scintigramy v 0., 60., 120., 180. a 240. min, matice 256 × 256, zoom 1,23.

Počítačové vyhodnocení: ROI žaludku a střevních kliček, sestavení histogramů, poločas T/2 jako parametr evakuace žaludku, norma 60–90 minut, event. hodnocení „lag time“ – čas, po který značená strava zůstává v žaludku, než odchází do duodena.

Závěr: Vyšetření evakuace žaludku je zlatý standard detekce žaludeční dysmotility. Je to metoda bezpečná, fyziologická, neinvazivní, nenáročná na přístrojovou techniku, levná, s nízkou radiační zátěží. Diferencuje zrychlenou a zpomalenou evakuaci žaludku v řadě klinických situací – nutné pro adekvátní léčbu, může opakovaným vyšetřením prokázat úspěšnost medikace.



Obr. Normální nález u 70leté ženy s diabetes mellitus, odeslané k vyloučení diabetické gastroparézy

Cyklotron KIUBE 150 – nové srdce výroby radiofarmak v ÚJV Řež

Komžák O.

ÚJV Řež

e-mail: ondrej.komzak@ujv.cz

Výrobní centra PET radiofarmak musejí být vybavena širokou škálou specializovaných přístrojů a technologií. Jedním z těchto přístrojů je urychlovač částic, konkrétně cyklotron, který na výrobním pracovišti PET Centrum Praha „odtočil“ 22 let. Po celou dobu vyráběl radionuklidy, především ^{18}F , pro jejich následné využití při výrobě radiofarmak pro PET vyšetření prováděná na specializovaných pracovištích v nemocnicích po celé České republice.

Vzhledem ke stáří původního cyklotronu, vysoké frekvenci servisních zásahů, omezené dostupnosti náhradních dílů a dalších faktorů bylo rozhodnuto celý cyklotron vyměnit za nový moderní přístroj. Celý projekt realizace výměny cyklotronu trval bezmála 3 roky. Byla připravena studie proveditelnosti, realizovala se

výběrová řízení na dodavatele, proběhly konzultace se SÚJB. Po samotné realizaci projektu byly provedeny testy a přes veškerou snahu naplánovat vše, včetně počasí na dny vyjmutí a umístění nového cyklotronu, došlo i na nutnost řešení několika neočekávaných situací.

Výměna cyklotronu v ÚJV Řež byl projekt unikátní. Cyklotron na pracovišti PET Centrum Praha byl jedním z prvních instalovaných komerčních cyklotronů ve střední Evropě i ve světě. I proto dosud není mnoho zkušeností s vyřazováním cyklotronů. Lze ale předpokládat, že obdobné projekty budou postupně realizovány, jak budou stávající cyklotrony neodvratně nahrazovány novými. Dosavadní praxe byla taková, že pokud už k vyřazení cyklotronu z provozu došlo, přistoupilo se k tomu tak, že došlo k jeho odpojení a ponechání na svém místě ve stíněné kobce. Nový cyklotron byl pak umístěn do nově vybudované kobky či dokonce celé budovy.

Výrobní pracoviště PET Centrum Praha nicméně sídlí v areálu Nemocnice Na Homolce, kde není pro takové řešení prostor. Proto byl zvolen přístup výměny původního cyklotronu za nový ve stávající kobce, transportu

původního k dočasnému uložení a následnému vzorkování úrovně radiace v jednotlivých částech cyklotronu.

Pořízení nového cyklotronu je jedním z kroků, který vede k zajištění provozu výrobního místa v dlouhodo-

bém horizontu, vyšší výtěžkům výroby, vyšší spolehlivosti provozu a minimalizaci servisních zásahů. Všechny tyto aspekty vedou ke stabilitě produkce a dodávek radiofarmak v České republice.

Deriváty iminodiodotové kyseliny pro zobrazení hepatobiliárního systému – historie, současnost, budoucnost?

Tichý I.

Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Kyjov

e-mail: tichy.igor@nemkyj.cz

Cíl: Zobrazení hepatobiliárního systému se v nukleární medicíně používá od padesátých let 20. století. Morfologická zobrazení jsou dnes ve většině případů nahrazena jinými zobrazovacími metodami (UZV, CT, MR). Dynamická choleoscintigrafie, jakožto funkční zobrazení žlučníku a žlučových cest, má stále své opodstatnění v případech akutní cholecystitidy, chronických změnách na žlučovodech, ucpání ductus choledochus, vrozených vad žlučového systému (atrémie), při zjištění úniku žluči nebo při diferenciální diagnostice cholestázy u novorozenců.

Metoda: Velký rozvoj provádění dynamické choleoscintigrafie nastal v osmdesátých letech 20. století po zavedení derivátů kyseliny iminodiodotové (IDA) do praxe. Postupně byla syntetizována řada N-substituo-

vaných derivátů IDA. V našich podmínkách byly používány mefenin, mebrofenin a etifenin. IDA preparáty se aplikují u lačného pacienta, po vysazení léků ovlivňujících motilitu GITu intravenózně v dávce 111–185 MBq. U dětí se používá dávka nižší, nejméně však 50 MBq. Před vyšetřením se stimuluje vyprázdnění žlučníku podáním např. čokolády. Vlastní dynamické snímání se provádí 60–90 minut. U ikterických pacientů s vysokou hladinou bilirubinu je vhodné podat bromované deriváty IDA (mebrofenin) v dávkách až 5krát vyšších.

Závěr: Vyšetření žlučových cest pomocí IDA preparátů má i přes klesající počty stále své opodstatnění a je klinickými pracovišti požadováno. Po ukončení výroby komerčních kitů ÚJV Řež před několika lety byl jedinou dostupnou alternativou preparát ROTOP EHIDA, registrovaný v rámci specifického léčebného programu (SpLP). Bohužel kvůli ukončení výroby nebude od 31. července 2023 (konec platnosti stávajícího SpLP) dostupný ani tento preparát. Vzhledem k farmakoekonomickým aspektům se nepředpokládá plná registrace jiného preparátu. Jako vhodná cesta se jeví schválení nového SpLP na některý z komerčních preparátů, registrovaných v okolních zemích.

Příprava radiofarmak značených ^{68}Ga na KNM FNOL

Navrátil R., Urbánek L.

Klinika nukleární medicíny FN Olomouc

e-mail: radek.navratil@fnol.cz

Úvod: Od 11. dubna 2023 se na Klinice nukleární medicíny FNOL připravují radiofarmaka značená izotopem ^{68}Ga . Ve sdělení jsou probírána specifika přípravy a přístrojové vybavení.

Metody a materiál: K přípravě ^{68}Ga -PSMA-11 je využíván kit PSMA-11 Cold kit (konfigurace A), který je do České republiky dovážen v rámci specifického léčebného programu. K přípravě ^{68}Ga -DOTATOC je využíván kit SOMAKIT TOC, registrovaný v České republice od 8. prosince 2016. Radionuklid ^{68}Ga používáný pro značení

je získáván z generátoru Galliapharm. Podstatná část přípravy je prováděna automaticky s využitím přístroje Kitlab. Ke kontrole kvality je využívána metoda ITLC-SG a stanovení pH pomocí indikátorových papírků

Výsledky: V období od 11. dubna 2023 až do 26. května 2023 bylo připraveno šest LP s obsahem ^{68}Ga -DOTATOC, průměrná radiochemická čistota byla 98,56 %. Jedna šarže musela být zlikvidována. RF bylo aplikováno devíti pacientům. Ve stejném období bylo připraveno 22 LP s obsahem ^{68}Ga -PSMA-11, průměrná radiochemická čistota byla 98,69 %. RF bylo aplikováno 51 pacientům.

Diskuse: Před zahájením přípravy bylo nutné vyřešit obnovu stávajícího laminárního boxu, umístění přístrojové techniky a radiační ochranu. Radiochemická čistota přípravků vychází uspokojivě a přípravky vyhovují i testům sterility.

Příprava a *in vitro* testování ^{99m}Tc -značeného peptidu cíleného na receptor pro VEGF

Bárta P.¹, Ďurínová A.², Pávek P.², Trejtnar F.²

¹Katedra biofyziky a fyzikální chemie FaF UK, Hradec Králové

²Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK, Hradec Králové

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

Nádorové bujení je často podporováno angiogenezí, tj. novotvorbou cév jako klíčového procesu přispívajícího

i k jeho šíření v organismu. Na angiogenezi se podílí rodina endoteliálních růstových faktorů (VEGFs) a jejich tyrosin-kinázových receptorů VEGFRs. VEGFs a VEGFRs se tak díky své účasti na nádorovém procesu staly jedním z cílů terapie. VEGFRs mají navíc i potenciál diagnostického nástroje při lokalizaci a sledování progresu nádorů. Cílení VEGFRs může být jednak pomocí tyrosin-kinázových inhibitorů, nebo monoklonálních protilátek a v neposlední řadě i pomocí peptidů. Předkládaná studie se zabývala možností využití VEGF-odvozeného peptidu (MA peptid) obsahujícího 18 aminokyselin pro SPECT vizualizaci VEGFR-pozitivních nádorů. Koncová část peptidu tvořená aminokyselinami lysin, asparagová kyselina a cystein sloužila pro chelataci technecia-99m. Připravený [^{99m}Tc]Tc-MA peptid byl následně podroben *in vitro* testování na lidských nádorových liniích.

MA peptid byl syntetizován firmou Apigenex (Česko) a následně radioaktivně značen pomocí [^{99m}Tc]TcO₄⁻. Připravený [^{99m}Tc]TcMA peptid byl testován na radiochemickou čistotu a stabilitu pomocí HPLC s radiometrickou detekcí. Internalizační, saturační a kompetitivní studie radiopeptidu byla testována *in vitro* na nádoro-

vých buňkách lidského glioblastomu (U-87 MG) a buňkách lidského ledvinného nádoru (A-498).

Optimalizací radioaktivního značení bylo dosaženo 100% radiochemické čistoty při specifické aktivitě 1,0 MBq/73 nmol MA peptidu. *In vitro* testování afinity [^{99m}Tc]TcMA peptidu zjistilo relativně silnou vazbu k VEGFRs, kdy hodnota rovnovážné disociační konstanty byla $K_D = 791$ a 931 nM zjištěné pro A498 a U-87 MG buňky. Internalizační studie zjistila maximální buněčnou akumulaci radiopeptidu v 60. minutě inkubace. Kompetitivní studie mezi značeným a neznačeným MA peptidem nalezla hodnotu inhibiční koncentrace $IC_{50} = 5$ μM.

Výsledek optimalizace ^{99m}Tc-začnění VEGFR-specifického MA peptidu demonstroval vysoký výtěžek radioaktivního značení bez nutnosti dalšího přečištění a zároveň potvrdil zachování dostatečné míry vazby na cílový receptor *in vitro*. Slibné výsledky *in vitro* testování radiopeptidu umožní plánované studium jeho *in vivo* biodistribuce a vazby na indukovaný lidský nádor v myších. Pokud se potvrdí výhodné zobrazovací vlastnosti [^{99m}Tc]TcMA *in vivo*, mohl by připravený radiopeptid sloužit jako potenciální radiodiagnostický marker.

Výběr ⁶⁸Ga-sideroforů vhodných pro zobrazování infekcí způsobených *Escherichii coli*

Petrík M.¹, Bendová K.¹, Palyzová A.², Nový Z.¹, Havlíček V.², Popper M.¹, Hajdúch M.¹

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a Český institut výzkumu a pokročilých technologií UP, Olomouc

²Mikrobiologický ústav, Akademie věd ČR, Praha
e-mail: milospetrik@seznam.cz

Úvod: Infekční onemocnění představují závažný zdravotní problém. Včasná diagnostika infekce má zásadní význam pro její účinnou léčbu. V rámci našeho předchozího výzkumu jsme prokázali, že radioaktivně značené siderofory lze využít k včasné a specifické detekci mikrobiálních infekcí pomocí metod nukleární medicíny. V této práci jsme se zaměřili na testování sideroforů produkovaných a/nebo využívaných *Escherichia coli*, značených Ga-68, pro detekci infekcí způsobených *E. coli*.

Metodika: Vybrané siderofory byly radioaktivně značeny Ga-68 v acetátového pufru. Byla provedena základní *in vitro* charakterizace, včetně testování absorpce studovaných ⁶⁸Ga-sideroforů v různých mikrobiálních kulturách. *In vivo* hodnocení ⁶⁸Ga-sideroforů bylo prováděno na zdravých myších a bylo zahájeno jejich testování na různých zvířecích infekčních modelech.

Výsledky: Studované siderofory byly označeny ⁶⁸Ga s radiochemickou čistotou > 95 %. Výsledné komplexy vykazovaly hydrofilní vlastnosti, vysokou stabilitu v lidském séru a vyšší či nižší vazbu na plazmatické proteiny. Většina testovaných ⁶⁸Ga-sideroforů vykazovala vysokou absorpci kulturami *E. coli in vitro*. U zdravých myší vykazovaly některé ⁶⁸Ga-siderofory relativně rychlé vylučování ledvinami a nízké hodnoty v krvi, zatímco jiné vysokou akumulaci v ledvinách, vylučování gastrointestinálním traktem a významnou retenci v krvi. Pilotní PET/CT snímky infikovaných zvířat ukázaly specifickou akumulaci vybraných ⁶⁸Ga-sideroforů v tkáních infikovaných *E. coli*.

Závěr: Různé siderofory využívané *E. coli* lze značit Ga-68 s vysokou afinitou a radiochemickou čistotou. Většina studovaných ⁶⁸Ga-sideroforů vykazovala vhodné *in vitro* parametry a přijatelné farmakokinetické vlastnosti *in vivo*. Byla potvrzena významná a specifická *in vitro* akumulace většiny studovaných ⁶⁸Ga-sideroforů v kulturách *E. coli*. Aktuálně probíhají *in vivo* experimenty zobrazování infekce *E. coli* pomocí ⁶⁸Ga-sideroforů.

Práce byla podpořena grantem – Projekt Národního institutu virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Terbium-161 – perspektivní radionuklid pro biologicky cílenou radionuklidovou terapii

Ullmann V., Koláček M., Havel M., Kraft O.

Klinika nukleární medicíny FN Ostrava

e-mail: vojtech.ullmann@fno.cz

Terbium je kovový prvek ze skupiny lanthanoidů. Jediným stabilním isotopem terbia je ^{159}Tb (100%). Z radioaktivních isotopů terbia se experimentálně v nukleární medicíně zkoušejí čtyři radionuklidy: ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb a ^{161}Tb .

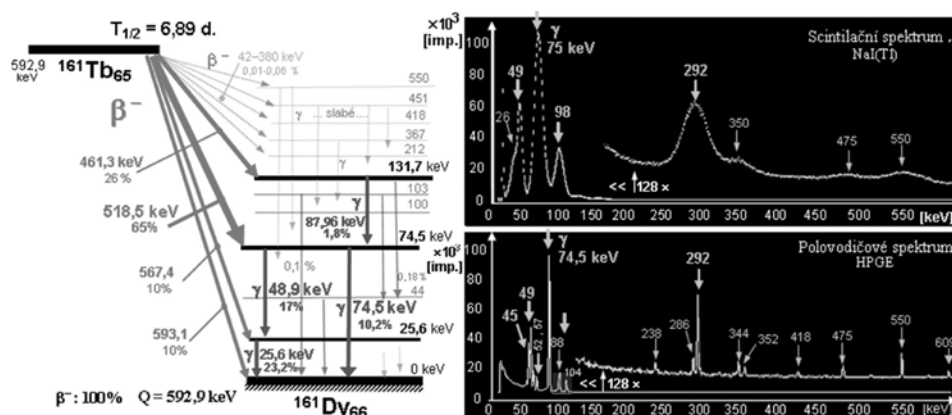
Pro **biologicky cílenou radionuklidovou terapii** našel uplatnění isotope **terbium ^{161}Tb** , který se s poločasem $T_{1/2} = 6,9$ dní přeměňuje **β -radioaktivitou** ($E_{\beta\text{max}} = 593$ keV) na ^{161}Dy . Při deexcitaci vzbuzených jader ^{161}Dy jsou emitovány fotony **záření gama** o energiích především 25,6 keV (23%), 49 keV (17%), 74,5 keV (10%), 88 keV (0,2%), s nízkou intenzitou (cca 0,001 až 0,1 %) pak i vyšší energie v rozmezí 100–550 keV. Na začátku spektra jsou píky charakteristického X-záření ($K_{\alpha,\beta}$ Dy) 45–54 keV (0,3–12%).

Při biologicky cílené radionuklidové terapii v nukleární medicíně se využívá **záření beta** o střední energii 154

keV (100%) a též konverzní a Augerovy elektrony (které jsou hojněji zastoupeny na jeden rozpad než u ^{177}Lu). Záření γ ^{161}Tb se při terapii přímo neuplatňuje, ale γ 74,6 keV může být využito pro **monitorování** distribuce radiofarmaka v tkáních a orgánech, kam terapeutický preparát pronikl. Na těchto scintigrafických obrazech můžeme posuzovat míru žádoucího vychytávání radiofarmaka v nádorových ložiscích a nežádoucí akumulace ve zdravých tkáních a kritických orgánech – provádět **monitorování průběhu radionuklidové terapie**.

Uvažuje se též o **teranostické dvojici** ^{155}Tb pro scintigrafickou diagnostiku a ^{161}Tb pro biologicky cílenou radionuklidovou terapii.

Provedli jsme podrobná spektrometrická měření záření γ pomocí scintilačního NaI(Tl) a polovodičového HPGE detektoru, spojeného s mnohakanálovým analyzátozem. V přenášce jsou analyzována naměřená spektra ^{161}Tb . Jsou uvedena radiofarmaka **^{161}Tb – DOTA octereotid** (somatostatinový analog – neuroendokrinní tumory) a **^{161}Tb – PSMA 617** (anti-PSMA – karcinom prostaty). Jsou též diskutovány fyzikální a radiobiologické faktory při biologicky cílené radionuklidové terapii, ve srovnání s Lu-177.



Obr. Spektrometrické měření ^{161}Tb

Značení termoresponzivních polymerů ^{161}Tb

Skálová M.^{1,2}, Bouchalová O.¹, Janská T.¹, Kozempel J.¹, Vlk M.^{1,2}, Vetrík M.³, Hrubý M.³

¹Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT, Praha

²Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Praha

e-mail: marie.skalova@ffji.cvut.cz

Termoresponzivní polymery se řadí mezi tzv. chytré materiály, které jsou schopny vratně reagovat na změnu určité vlastnosti vnějšího prostředí, v tomto případě na teplotu. Pro aplikaci v medicíně jsou zajímavé hlavně polymery s dolní kritickou rozpouštěcí teplotou (LCST) ve vodných roztocích – při nízké teplotě je polymer rozpouštěn, při zvýšení nad kritickou teplotu však dochází k fázové separaci a vyloučení pevného polymeru, což

se projeví jako zákal. Polymery s LCST blízkou teplotě těla lze tak využít pro vytvoření depa s následným řízeným lokálním uvolňováním léčiva. Při označení polymeru vhodným radionuklidem jej tak můžeme využít pro léčbu nádorů v brachyterapii.

V této práci byl termoresponzivní polymer pNIPAM-DOTA značen radionuklidem ^{161}Tb (6,89 d), zářičem β^- s emisí nízkoenergetických elektronů, který se jeví jako vhodná alternativa k současně používanému ^{177}Lu .

Polymer pNIPAM-DOTA byl značen v 85% roztoku DMSO za teploty 85 °C po dobu 30–60 minut, následně byl separován od volného nenavázaného ^{161}Tb na koloře PD10, kdy byl izolován v několika frakcích. Výtěžky značení dosahovaly 70–88 %, přičemž největší dosažená specifická aktivita byla 183 MBq/mg polymeru.

Práce byla podpořena projektem „Efficient Low-Energy Electron Cancer Therapy with Terbium-161“

financovaného Norskými fondy a Technologickou Agenturou ČR v rámci programu KAPPA (grant

č. TO01000074), a dále ČVUT grantem SGS22/188/OHK4/3T/14.

Značení konjugátu DTPA-rituximabu terbiem-161

Vlk M.^{1,2}, Stránská A.³, Janská T.¹, Kozempel J.¹,
Vetrik M.³, Hrubý M.³

¹Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT, Praha

²Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, 2. LF UK
a FN Motol, Praha

³Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Praha
e-mail: martin.vlk@jfifi.cvut.cz

Rituximab je jednou z nejstudovanějších anti-CD20 monoklonálních protilátek. Je přítomen na membráně B-lymfocytů i na povrchu více než 95 % ne Hodgkinských lymfomů z B-buněk. Vazbou rituximabu na nádorovou buňku se aktivuje imunitní reakce, která vede k apoptóze.

Přípravek MabThera obsahující ve formulaci 100 mg rituximabu byl využit k přípravě konjugátu po

přečištění centrifugací pomocí filtrů Amicon (MWCO 10k/50k) a/nebo chromatografií v PBS (pH 7,4) na koloně obsahující Sephadex G-25. Konjugace byla prováděna při 37 °C po dobu 1 h s SCN-Bn-CHX-A"-DTPA. Produkt byl čištěn v PBS chromatografií a pro značení byl ponechán v tomto pufru v koncentraci 2 mg/ml. Značení bylo prováděno v přidavku PBS nebo acetátového pufru o pH ~ 4,5–5,5 s ¹⁶¹TbCl₃ 7,4 MBq při laboratorní teplotě. Radiochemický výtěžek byl stanoven pomocí TLC a HPLC, přičemž po 30 minutách dosahoval 72–80 %.

Práce byla podpořena projektem „Efficient Low-Energy Electron Cancer Therapy with Terbium-161“ financovaného Norskými fondy a Technologickou Agenturou ČR v rámci programu KAPPA (grant č. TO01000074), a dále ČVUT grantem SGS22/188/OHK4/3T/14.