

**XLV. PRACOVNÍ DNY  
RADIOFARMACEUTICKÉ  
SEKCE  
ČSNM ČLS JEP z. s.**

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT v Praze

22. – 24. 5. 2024

*sborník abstrakt*



## ► Výběr aktuálních trendů v radiofarmacii v roce 2023

Trejtner F.

*Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova*

*trejtnarf@faf.cuni.cz*

Nové trendy v oblasti radiofarmacie lze rozdělit na několik směrů. První oblastí je vývoj nových radiofarmak z již zavedených skupin s výhodnějšími vlastnostmi. Dříve prokázaný vyšší potenciál antagonistů somatostatinových receptorů pro radioterapii neuroendokrinních nádorů ve srovnání se standardně užívanými agonisty uvedených receptorů dále progreduje ve vývoji dalších látek s lepšími parametry. Pokrok je patrný i v oblasti neurodegenerativních chorob, objevily se např. nové tracers pro sledování mozkových indikátorů demence a parkinsonismu či nový ligand pro detekci HER2 v nádorech prsu. Disacharidy značené fluorem-18 připravené chemoenzymatickou syntézou mohou potenciálně sloužit pro PET diagnostiku bakteriálních infekcí. Dalším trendem je zavádění nových radionuklidů do výzkumu a klinického vývoje a modifikace metod přípravy včetně zvyšování kapacit pro jejich produkci tak, aby bylo možné jejich praktické rozšíření. Objevují se ale i nové možnosti pro přípravu zavedených radionuklidů, jako např. produkce technecia-99m v cyklotronu. Další oblastí je vývoj nových metod pro radioaktivní značení. Zajímavým přístupem v této oblasti v přípravě radiofarmak je využití syntézy na pevné fázi pro značení galiem-68 či mědí-64. Málo frekventním přístupem je přepracování velmi staré radiofarmaceutické metody na novou verzi tak, aby mohla být použita v současné praxi, což se podařilo v případě termicky ošetřených erytrocytů pro diagnostiku patologií sleziny. Horkou novinkou je samozřejmě potenciální aplikace AI v nukleární medicíně včetně radiofarmacie např. pro automatizovanou přípravu, pro kontrolní činnosti či pro personalizaci dávek.

*Poděkování: Tato práce byla podpořena grantem AZV NU23-08-00214 a grantovým projektem Karlovy Univerzity Cooperatio.*

## ► Management diferencovaných karcinomů štítné žlázy, radiojód <sup>131</sup>I, SPECT/CT, PET/CT

Kraft O., Havel M., Ullmann V., Širůček P., Koláček M., Havlová G., Materová H., Golisová J.

*Klinika nukleární medicíny Fakultní nemocnice Ostrava*  
*otakar.kraft@fno.cz*

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC) je nejčastějším zhoubným nádorem endokrinního systému. Představuje asi 90 % malignit štítné žlázy. Jeho terapie a sledování jsou doménou oboru nukleární medicína.

Metody terapie DTC zahrnují kombinaci chirurgie, terapie radiojodem <sup>131</sup>I, případně externí radioterapie (např. CyberKnife) a biologické léčby pomocí inhibitorů tyrozinkinázy.

Terapie <sup>131</sup>I by neměla být prováděna u velmi malých nádorů bez rizikových faktorů: Papilární nebo folikulární karcinom pT1a bez kapsulární invaze, bez cévní invaze, s negativními antityreoglobulinovými protilátkami, s nízkou hladinou tyreoglobulinu a s negativní ultrasonografií krku.

Radionuklid jódu <sup>131</sup>I se vyrábí v jaderném reaktoru štěpením uranu (<sup>235</sup>U) nebo ozařováním stabilního teluru neutrony. Má poločas rozpadu 8,04 dne a je přeměněn na stabilní xenon emisí  $\gamma$  paprsků s energiemi 365 keV (81 %), 637 keV (7,3 %) a 284 keV (6,0 %)

a beta zářením ( $\beta$  částicemi – elektrony) s Emax 606 keV (<sup>131</sup>Xe).

Jeho vlastnosti naznačují jeho použití: gama záření pro zobrazování (scintigrafii), tedy pro diagnostiku, a  $\beta$  částice (elektrony) pro terapii Scintigrafie před tyreoeleminací <sup>131</sup>I a před terapií jódu akumulujících metastáz i po této terapii zahrnuje celotělovou scintigrafii (WBS) a hybridní SPECT/CT zobrazení.

Hlavní výhody a přínos SPECT/CT představují přesná korekce atenuace a fúzní zobrazení, zvýšená specifita a přesné zobrazení lokalizace onemocnění a možného postižení přilehlých tkání.

Při perorálním podání se <sup>131</sup>I koncentruje ve štítné žláze, kde  $\beta$  částice ničí zbytky žlázy, a dále se vychytává v metastázách DTC, které jsou právě charakterizovány tím, že je u nich ještě zachována schopnost jódu akumulovat. To umožní úspěšnou terapii pomocí radiojodu. Problémy při sledování pacientů s rakovinou štítné žlázy jsou: nízké hladiny Tg v séru v případě dediferenciace nádoru, pozitivní hladiny antityreoglobulinových protilátek s falešně nízkou hladinou tyreoglobulinu, negativní <sup>131</sup>I scintigrafie v případě dediferenciace nádoru, tedy ztráta vychytávání v nádoru.

Ultrasonografie a CT přitom neumí spolehlivě zhodnotit lymfatické uzliny normální velikosti a jiné lokalizace (kostní dřeň).

Hlavním použitím PET/CT je: vysoká hladina tyreoglobulinu nebo hladina anti-Tg protilátek s negativní <sup>131</sup>I scintografií.

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT má nízkou senzitivitu u dobře diferencovaných karcinomů štítné žlázy se zachovaným vychytáváním <sup>131</sup>I. Vysoká akumulace <sup>18</sup>F-FDG v případě negativní <sup>131</sup>I scintigrafie je známkou dediferenciace nádoru. Senzitivita PET/CT je 60–93 %, v případě postižení krčních lymfatických uzlin 87–100 %. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT umožňuje upřesnění následného léčebného postupu, rozhodování o následné operaci, zevní radioterapii CyberKnife nebo biologické léčbě. Uvádíme několik zajímavých kazuistik s obrázky celotělové scintigrafie (WBS), SPECT/CT a PET/CT.

Závěr: Hybridní zobrazovací techniky SPECT/CT a PET/CT jsou nezbytnými modalitami při diagnostice a léčbě perzistujících zbytků štítné žlázy nebo metastatického onemocnění u DTC, zejména v krčních lymfatických uzlinách, plicích a kostech. Vedle dominující role <sup>131</sup>I je doplňkem i zevní radioterapie pomocí CyberKnife a biologická léčba.

## ► Současné možnosti blokace štítné žlázy před radionuklidovým vyšetřením

Gottliebová M.

*Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Pelhřimov*  
*gottliebova.marcela@seznam.cz*

Štítná žláza je endokrinní orgán produkující hormony, které ovlivňují celkový metabolismus a jakékoliv poruchy funkce přináší pacientům celou řadu obtíží. Jeden z faktorů, které mohou vyvolat poruchy štítné žlázy i s odstupem let je zevní ozáření, zejména v dětském a mladším dospělém věku. V nukleární medicíně používáme k diagnostice radioaktivní jódu a technecian sodný, které se ve štítné žláze ve zvýšené míře akumulují. Cílem radiační ochrany je zamezit zbytečnému vstupu radionuklidů do štítné žlázy, pokud není sama vyšetřovaným orgánem, a tím snížit riziko rozvoje pozdějších poruch. Více než 70 let se pro tuto ochranu používal chloristan draselný všem známý jako chlorigen pro svoje výhodnější farmakokinetické vlastnosti než přípravky s obsahem jódu, jejichž plošné použití přináší i určitá rizika, na která je třeba pomyslet. Bohužel před pár roky došlo v české republice k ukončení výroby chloristanu draselného pro farmaceutické účely a k použití nám oficiálně zůstaly pouze přípravky s obsahem jódu a jodidu draselného. V současnosti máme

k dispozici ještě chloristan sodný, který je do ČR distribuován v rámci specifického léčebného programu pro JE Temelín a Dukovany a pro toxikologické středisko v Praze. Pro ostatní subjekty se jedná o neregistrované léčivo. Každopádně po ukončení výroby chlorigeny vzniklo mnoho otázek jak dál s blokací štítné žlázy.

### **Non-GIT indikace PRRT**

Lančová L.

*Klinika nukleární medicíny a endokrinologie Fakultní nemocnice v Motole*

lucie.lancova@fnmotol.cz

Peptidová receptorová radionuklidová terapie (PRRT) je v České republice dostupná od roku 2021 a její použití je zatím omezeno na metastatické, inoperabilní gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory s dostatečnou expresí somatostatinových receptorů, které progredují na terapii analogy somatostatinů.

Expresi somatostatinových receptorů však lze prokázat jak na jiných neuroendokrinních nádorech nacházejících se na různých místech v těle (například plicní karcinoidy, medulární karcinomy štítné žlázy), tak i na nádorech jiného původu (například meningeomy).

Důvodem omezení terapie na gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory je schválení užití této léčby Evropskou lékovou agenturou na základě studie NETTER-1, kdy bylo prokázáno prodloužení období bez progresu onemocnění vůči standardní léčbě analogy somatostatinů. V ostatních indikacích však takové fáze III multicentrické randomizované studie zatím nejsou k dispozici. V doporučeních mezinárodních i českých odborných společností se však peptidová receptorová radionuklidová terapie již často objevuje.

Může být zvažována u plicních karcinoidů, feochromocytomů a paragangliomů, karcinomů štítné žlázy, meningeomů nebo neuroendokrinních tumorů neznámého původu. Většinou je indikována až jako jedna z posledních možností, kdy ostatní terapie nebyly úspěšné nebo nejsou tolerovány. Důvodem je jednak nedostatek studií potvrzujících efekt a také vysoká cena této léčby.

Pokud je pacient s těmito non-GIT indikacemi k terapii multidisciplinárním týmem doporučen, závisí její provedení na schválení zdravotní pojišťovnou.

### **Monitorování bakteriofágové terapie pomocí zobrazovacích metod nukleární medicíny**

Moša M.<sup>1,3</sup>, Benešík M.<sup>1,2</sup>, Halouzka R.<sup>1</sup>, Fuglík V.<sup>1</sup>, Nový Z.<sup>4</sup>, Petřík M.<sup>4</sup>, Hajdúch M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> FAGOFARMA s. r. o., Praha; <sup>2</sup> Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno; <sup>3</sup> Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha; <sup>4</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

mosa@mbph.cz

Zvyšující se výskyt bakterií rezistentních k antibiotikům je jeden z hlavních problémů současné medicíny. Existuje více nadějných antimikrobiálních látek, které by mohly nahradit léčbu antibiotiky nebo synergicky doplnit jejich působení, kdy jednou z možných variant je i použití bakteriofágů (zkráceně fágů). Značení fágů radionuklidy otevírá prostor pro nové metody, které mohou rozšířit fágovou terapii do klinické praxe. Vzhledem k současným meto-

dám molekulární biologie se jeví využití metod nukleární medicíny při sofistikovaném studiu interakcí fág-bakterie jako perspektivní. V rámci naší studie byl proveden výběr vhodných fágů na druhy patogenních bakterií způsobujících infekční onemocnění plic (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* a *A. baumannii*), které byly důkladně genotypově i fenotypově charakterizovány. V první části studie byly purifikované fágy modifikovány pomocí vybraného bifunkčního chelátoru NHS-HYNIC, který je schopen se vázat na aminoskupinu proteinů obsažených na povrchu fágů. Výsledkem je vznik komplexu fág-NHS-HYNIC, který je velmi esenciální pro navázání radionuklidu <sup>99m</sup>Tc. Z dosažených výsledků máme za prokázané, že samotný proces modifikace ve formě konjugace fága s bifunkčním chelátorem nemá žádný signifikantní vliv na životaschopnost fágů. Menší problém nastává při stanovení úspěšnosti značení pomocí TLC (chromatografie na tenké vrstvě), kdy nejsme schopni rozlišit vzniklé nečistoty, redukované formy technecia a volný HYNIC od komplexu <sup>99m</sup>Tc-fág. Řešení nabízí další vhodný radionuklid – <sup>68</sup>Ga. Pro modifikaci fága před samotným značením je využit siderofor DFO (deferoxamin). DFO je schopen se vázat na všechny volné NH<sub>2</sub>-skupiny, a to nejen fágů, ale i funkčních skupin balastních proteinů, a proto je nutné vykultivovat fága o relativně vysoké čistotě a definované koncentraci. Testovaný fág s rostoucím množstvím přidávaného DFO vykazuje klesající hodnotu radiochemické čistoty, a proto koncentrace DFO je jedním z klíčových parametrů pro úspěšné navázání na povrch fága bez vlivu na jeho biologickou aktivitu.

*Poděkování za finanční podporu při realizaci projektu s č. FW08010029 z programu TREND od TAČR.*

### **FAPi – celosvětový nový směr**

Žilková K.

*Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové*

katerina.zilkova@fnhk.cz

Nádory nejsou tvořeny pouze nádorovými buňkami, ale také nádorovým stroma. Tedy nádorovým mikroprostředím, které hraje zásadní roli v podpoře růstu, proliferace a schopnosti nádorových buněk zakládat metastatická ložiska. Je tvořeno převážně z fibroblastů spojených s rakovinou a jimi produkované extracelulární matrix, imunitních buněk (makrofágy, granulocyty, mastocyty a lymfocyty), cév, adipocytů a mezenchymových kmenových buněk.

Všechny fibroblasty obsahují fibroblastový aktivační protein (FAP), jedná se o transmembránový glykoprotein. U fibroblastů spojených s rakovinou dochází k několikanásobně vyšší expresi právě FAP, který je přítomen ve stromatu více než 90 % epiteliálních nádorů a jejich metastáz, maligních buněk sarkomů kostí a měkkých tkání. FAP se tedy díky své upregulaci dá označit za specifický rakovinný povrchový marker a díky tomu se dostává v posledních letech do popředí zájmu jako struktura pro cílení.

Jsou testovány různé přístupy od použití enzymatických inhibitorů, proléčiv aktivovaných FAP, různých anti-FAP protilátek a jejich konjugátů, FAP-CAR T buněk a FAP vakcín. V nukleární medicíně se vývoj a studie zaměřují na inhibitory FAP, tzv. FAPi. Základem většiny FAPi radiofarmak je farmakofoor UAMC 1110 jako vazná skupina, která je nejčastěji značena PETovými izotopy. Nicméně rozšiřují se i studie se značením techneciem či pro užití v teranostice s luteciem a yttriem. FAP, respektive značené FAPi, se jeví jako jedna z velkých a důležitých skupin pro zobrazení a terapii v nukleární medicíně a stává se celosvětovým novým směrem ve vývoji nových radiofarmak.

## In vitro a in vivo testování HER2 cílicích protilátek značených <sup>225</sup>Ac

Ondrák Fialová K.<sup>1</sup>, Ondrák L.<sup>1</sup>, Vlk M.<sup>1</sup>, Kozempel J.<sup>1</sup>, Nový Z.<sup>2</sup>, Hajduová K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze; <sup>2</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

katerina.fialova@jfifi.cvut.cz

Až 20 % případů karcinomů prsu je klasifikováno jako HER2 pozitivních. Pro léčbu takového onemocnění se obvykle používá imuniterapie monoklonálními protilátkami, jako je trastuzumab a pertuzumab. Monoklonální protilátky jsou užívány i v nukleární medicíně jako radioaktivně značené cílcí molekuly v radioimunoterapii či diagnostice.

Tato práce je zaměřena na značení konjugátů pertuzumabu a trastuzumabu <sup>225</sup>Ac a následné testování radiokonjugátů in vitro a in vivo. Připravené konjugáty DOTA-trastuzumab a DOTA-pertuzumab byly značeny <sup>225</sup>Ac v 0,2M octanu amonném po dobu 2 h v různém poměru radionuklid : konjugát, přičemž optimálních podmínek značení bylo dosaženo pro poměr 1 : 2000. Takto označené konjugáty byly čištěny pomocí size-exclusion chromatografie na koloně PD10 (Sephadex G-25, Cytiva) a byla testována jejich stabilita v PBS a FBS za různých teplotních podmínek po dobu 10 dní. Označené konjugáty byly dále podrobeny buněčným studiím, kdy byla ověřena specifita vazby obou radiokonjugátů na buňkách s nadměrnou expresí HER2 (SKOV-3) a buňkách s nízkou expresí HER2 (MDA-MB-231). Rovněž byla pomocí saturační studie stanovena afinita vazby k HER2 receptorům a byl studován stupeň internalizace obou radiokonjugátů. Radiokonjugát <sup>225</sup>Ac-DOTA-pertuzumab byl vybrán pro ex vivo biodistribuční studii na zdravých a nádorových myších modelech trvající 7 dní.

Výtěžek značení obou DOTA-konjugátů se od poměru 1 : 2000 pohyboval nad 80 %. Oba konjugáty rovněž vykazovaly dlouhodobou stabilitu do 10 dní od přípravy v obou testovacích médiích. Radiochemická čistota neklesla pod 90 % ani u vzorků skladovaných za laboratorní teploty. V ex vivo biodistribuční studii s nádorovými modely byla sledována výrazná akumulace aktivity ve SKOV-3 tumoru (až (50 ± 14) % ID/g) a minimální uptake v MDA-MB-231 tumoru (max. (5,0 ± 1,7) % ID/g) a zdravých tkáních.

Byly tedy připraveny a <sup>225</sup>Ac značeny dva konjugáty HER2 cílicích protilátek. Bylo zjištěno, že oba radiokonjugáty, <sup>225</sup>Ac-DOTA-trastuzumab a <sup>225</sup>Ac-DOTA-pertuzumab, jsou stabilní minimálně po dobu 10 dní a vykazují vysokou afinitu k HER2 receptorům. Ex vivo biodistribuční studie s konjugátem <sup>225</sup>Ac-DOTA-pertuzumab potvrdily in vitro získané výsledky a tento radiokonjugát by měl být dále studován v in vivo terapeutických studiích.

## Oddělení nukleární medicíny Krajské nemocnice Liberec, a. s. v novém kabátě

Chvátalová V.

Oddělení nukleární medicíny, Krajská nemocnice Liberec, a. s.  
veronika.chvatalova@nemlib.cz

Oddělení nukleární medicíny Krajské nemocnice Liberec, a. s. má novou podobu. V říjnu roku 2023 byl slavnostně otevřen pavilon, který vznikl na místě bývalé budovy ředitelství nemocnice. Třípodlažní prosklená stavba poskytuje velkorysý prostor všem osobám

na oddělení, zejména pak pacientům. Těm je určená nejen terasa v 2. NP, která je dominantou objektu, ale i vzdušné a prosvětlené prostory čekáren a odpočíváren s výhledy do zeleně. Pavilon je vybaven nejmodernější technologií v oboru, včetně jedné PET/CT kamery, jedné SPECT/CT kamery, jedné SPECT kamery a čistých prostor laboratoře pro přípravu radiofarmak.

V 2. NP je kromě terasy a odpočívárny pro pacienty umístěna chodba s popisovkami, primářovnou, dalšími kanceláři a zasedací místnostmi. V 1. NP se nachází hlavní vchod, skrze který pacienti vstupují do prostoru recepce s dětským koutkem. Odtud se dle žádanky přesouvají do úseku pro SPECT či PET vyšetření. Úsek pro SPECT vyšetření tvoří tři aplikační místnosti (jedna včetně ergometru), malá popisovna, čekárna pro naaplikované ležící pacienty, prostor potrubní pošty, malá ovladovna, kabinky pro pacienty a dvě vyšetřovny (t. č. využívaná pouze jedna s umístěnou SPECT kamerou). Prostřední chodba 1. NP vede do denní místnosti personálu. Úsek pro PET vyšetření sestává z aplikační místnosti, čekárny pro naaplikované pacienty, velké ovladovny, kabinek pro pacienty a dvou vyšetřoven. V jedné je umístěna PET/CT kamera, v druhé SPECT/CT kamera. 1. PP sestává ze zadního vchodu pro personál a ležící pacienty, šaten personálu, technických místností a prostoru radiofarmaceutické laboratoře. Ten je rozdělen na čisté prostory, potrubní poštu, sklad radiofarmak, vymírací místnost, kanceláře farmaceutů a prostor pro příjem radiofarmak se samostatným vchodem přímo z pláště budovy.

## Radionuklidy a radiofarmaka pro teranostiku: optimální vlastnosti

Ullmann V., Havel M., Koláček M., Kraft O., Golisová J., Materová H.

Klinika nukleární medicíny Fakultní nemocnice Ostrava  
vojtech.ullmann@fno.cz

Scintigrafická diagnostika a biologicky cílená radionuklidová terapie, optimálně integrovaná do teranostického přístupu, je založena na aplikaci vhodných radiofarmak. Molekulární zobrazení při scintigrafii – planární, SPECT a PET, v koprodukcii s anatomicou korelací na obrazech CT či MRI – umožňuje individuální (personalizovanou) biologicky cílenou radionuklidovou terapii s vysokým procentem úspěšnosti.

Jako nosiče teranostického účinku u nádorových onemocnění jsou nejvhodnější radioimunokonjugáty monoklonálních protilátek díky možnosti navázání diagnostických a následně terapeutických radionuklidů.

Citlivá a přesná scintigrafická diagnostika jakož i úspěšná radionuklidová terapie s minimalizací nežádoucích vedlejších účinků je do značné míry závislá na vlastnostech použitých radionuklidů a biochemickém chování vektorových molekul, na něž jsou navázány.

U radionuklidů záleží na především na třech vlastnostech:

1. Poločas radioaktivní přeměny T<sub>1/2</sub>, který by měl korelovat s biologickou dynamikou diagnostikovaného nebo terapeutického procesu.
2. Druh a energie – spektrum emitovaného záření: gama pro scintigrafii či beta nebo alfa pro radionuklidovou terapii.
3. Chemické vlastnosti – mocenství, oxidační číslo atomů daného radionuklidu, které rozhoduje o jeho schopnosti vazby s požadovanou biochemickou cílovou molekulou.

U biomolekul – nosičů, které „dopravují“ radionuklid do cílové tkáně pro zobrazení nebo terapii, se uplatňuje řada chemických a farmakokinetických vlastností:

1. Nejdůležitější je samozřejmě co nejselektivnější afinita k buňkám cílové tkáně.
2. Nízké vychytávání v ostatních tkáních a orgánech, aby nebyl snížený kontrast scintigrafických obrazů – horší detekovatelnost lézí či u terapeutických radiofarmak nedocházelo k nadměrným vedlejším účinkům.
3. Internalizace molekul radiofarmaka v cílových buňkách během doby zobrazení a terapie.

V přednášce rozebíráme fyzikální vlastnosti radionuklidů pro scintigrafickou diagnostiku ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ) a biologicky cílenou radionuklidovou terapii ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{227}\text{Th}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) – rozpadová schémata a změřená spektra na našem pracovišti. Některé alfa radionuklidy s rozpadovým řetězcem fungují jako „in vivo generátory“; analyzujeme možnosti jejich internalizace či naopak úniku dceřiných radionuklidů z monoklonální protilátky.

Reference: <http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm>  
<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#BiologTerapie>  
<http://www.astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#RadionuklTerapie>

### **Jak postavit PET/CT na zelené louce**

Zahrádka F.

Nemocniční lékárna, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

FZahrádka@seznam.cz

Sdělení představuje nové pracoviště využívající metod nukleární medicíny, které je v provozu od října 2023 v ÚVN Praha.

Pracoviště tradiční nukleární medicíny fungovalo v ÚVN historicky od r. 1970 do r. 2010, v letech 2014–2022 bylo provozováno privátním subjektem.

Ambulance PET/CT je součástí radiodiagnostického odd. ÚVN, vzniklo rozšířením stávajícího oddělení formou vestavby. Disponuje hybridním přístrojem GE Discovery MI Gen2. První aplikace 18-FDG pacientovi se uskutečnila 25.10.2023. V danou chvíli provádíme vyšetřování výhradně s 18-FDG, se dvěma závozy denně pro cca celkem 10 pacientů.

Aplikace radiofarmaka je prováděna infúzním systémem Medrad Intego.

Dodávky radiofarmak a jejich výdej pro klinické použití zajišťuje pracoviště přípravy radiofarmak, které je součástí nemocniční lékárny ÚVN. Samotná laboratoř v tuto chvíli neprovádí přípravu, podmínky pro přípravu radiofarmak (tř. čistoty A) budou k dispozici až po instalaci izolátoru Tema v dohledné době. Samotné čisté prostory (C) jsou již vybavené standardním způsobem dle platné legislativy. Dokončením přístrojového vybavení laboratoře se otevře možnost dalšího vývoje metod pro PET.

Personálně je provoz zajišťován radiofarmaceutem a farmaceutickou asistentkou, v nejbližší době bude zahájeno zapracování dalších asistentek a farmaceutů, včetně vlastních sanitářů.

### **Výzkum a vývoj radiofarmak na bázi $^{161}\text{Tb}$**

Kozempel J., Vlk M., Janská T., Štíbr M., Skálová M.

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT v Praze

jan.kozempel@jfifi.cvut.cz

Terbium-161 je slibným teranostickým nuklidem, který kromě emise nízkenergetických elektronů nabízí doprovodné gama záření využitelné pro SPECT zobrazování. Mohlo by tak zaplnit mezeru mezi

účinnějším a více toxickým  $^{225}\text{Ac}$  a v současnosti používaným  $\beta$ -zářičem  $^{177}\text{Lu}$ . Kvůli nedostatku obohaceného cílového materiálu  $^{160}\text{Gd}$  je však jeho dostupnost zatím poměrně omezená.

V tomto příspěvku jsou diskutovány možnosti výroby  $^{161}\text{Tb}$  pomocí sekvence reakcí  $^{160}\text{Gd}(n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$  i naše zkušenosti s jeho výrobou v ČR. To zahrnuje přípravu terčů, jejich ozařování v jaderném reaktoru, separaci Gd/Tb, purifikaci a formulaci produktu  $^{161}\text{Tb}$ , recyklaci obohaceného  $^{160}\text{Gd}$  a testování značení  $^{161}\text{Tb}$ . Značením PSMA-617, PSMA-I&T a dalších látek bylo ověřeno, že lze takto vyrobené  $^{161}\text{Tb}$  použít pro preklinické a potenciálně i klinické zkoušky. K dnešnímu dni bylo v naší laboratoři provedeno přibližně 20 produkčních cyklů, což vedlo k celkové aktivitě  $^{161}\text{Tb}$  ve výši  $A_{\text{EOB}} = 150 \text{ GBq}$ . Konečné aktivity produktu dosahovaly až  $A_{\text{EOB}} = 22 \text{ GBq}$  na šarži vysoce čistého  $^{161}\text{Tb}$  s radionuklidovou čistotou nad 99,999 % a měrnou aktivitou v rozmezí  $a_m(\text{Tb}) = 1,9 - 4 \text{ GBq}/\mu\text{g}$ .

Poděkování: Tato práce byla podpořena projektem „Účinná terapie nádorových onemocnění nízkenergetickými elektrony terbia-161.“ (ELLECTRA) financovaným z programu KAPPA, uděleným Norskem a Technologickou agenturou České republiky (grant č.: TO01000074).

### **Příprava in vitro a in vivo charakterizace $^{161}\text{Tb}$ -značené antiangiogenní monoklonální protilátky ramucirumab cílené na VEGFR2-positivní karcinomy**

Bárta P.<sup>1</sup>, Nový Z.<sup>2</sup>, Vlk M.<sup>3</sup>, Maixnerová J.<sup>1</sup>, Kozempel J.<sup>3</sup>, Trejtnar F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova; <sup>2</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc; <sup>3</sup> Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, ČVUT v Praze

pavel.barta@faf.cuni.cz

Proces nádorového bujení je doprovázen angiogenezí, která je klíčová i pro jeho šíření v organismu. Angiogeneze je mimo jiné řízena vaskulárními endoteliálními růstovými faktory (VEGFs) působícími přes tyrosin-kinázové receptory (VEGFRs), především pak VEGFR typu 2 (VEGFR2). Díky své účasti na nádorovém procesu se VEGFR2 stal jedním z cílů terapie. Léčiva inhibující aktivitu VEGFR2 zahrnují tyrosin-kinázové inhibitory anebo monoklonální protilátku ramucirumab (RAM). Předkládaná studie se zabývala značením protilátky ramucirumab emitorem Augerových elektronů terbiem-161. Připravený [ $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-DOTA-RAM byl následně podroben in vitro a in vivo testování.

Protilátka ramucirumab byla nejprve konjugována s chelátorem p-SCN-Bn-DOTA po dobu 24 h při 4 °C a následně radioaktivně značena terbiem-161 ([ $^{161}\text{Tb}$ ]TbCl<sub>3</sub> v 0.1 M HCl) po dobu 30 min při 37 °C. Následovalo přečištění radioimunokonjugátu s výslednou více než 95% radiochemickou čistotou, kdy konečná specifická aktivita byla cca 11 kBq/1 μg. [ $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-DOTA-RAM byl dále charakterizován in vitro studiích (internalizační, saturační a kompetitivní) z hlediska vazby k VEGFR2 exprimovaném na nádorových buňkách lidského prostatického (PC-3) a ovariálního (SK-OV-3) karcinomu. Ex vivo biodistribuční studie proběhla na SCID xenograftech s indukovaným PC-3 karcinomem v časových intervalech 1, 3, 6 a 10 d p.i. U PC-3 xenograftu proběhlo i SPECT/CT zobrazení v časech 1, 3 a 6 d p.i.

In vitro testování afinity [ $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-DOTA-RAM zjistilo poměrně silnou vazbu k VEGFR2, kdy hodnoty rovnovážné disociační konstanty byly  $K_D = 23.2 \pm 9.7 \text{ nM}$  (PC-3) a  $K_D = 24.6 \pm 7.0 \text{ nM}$  (SK-OV-3).

Ex vivo biodistribuční studie demonstrovala rychlý záchyt [ $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-DOTA-RAM v cílovém tumoru (10.6 % ID/g) již 24 h p.i. Očekávatelně se potvrdil záchyt radioimunokonjugátu i ve slezině, plicích, ledvinách a játrech (32.0, 10.3, 8.7 a 9.4 % ID/g v tomto pořadí). Rychlý záchyt  $^{161}\text{Tb}$ -značené protilátky v PC-3 tumoru byl zaznamenán i při SPECT/CT snímkování již po 1 d p.i.

Slibné výsledky in vitro a in vivo experimentů s [ $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-DOTA-RAM otevírají možnost jeho terapeutické aplikace u angiogenních VEGFR2 pozitivních nádorových procesů. Nicméně míru terapeutického efektu ještě zbývá ověřit in vitro na nádorových buněčných liniích včetně porovnání [ $^{161}\text{Tb}$ ]Tb-DOTA-RAM s monoklonální protilátkou ramucirumab značenou luteciem-177 plánované v tomto roce.

*Poděkování: Autoři studie děkují za finanční podporu Agentuře pro zdravotnický výzkum České republiky (NU23-08-00214).*

### Preklinické hodnocení nových protinádorových látek značených aktiniem-225 cílených na PSMA

Nový Z.<sup>1</sup>, Petřík M.<sup>1</sup>, Bendová K.<sup>1</sup>, Kurfürstová D.<sup>2</sup>, Bouchal J.<sup>2</sup>, Reissig F.<sup>3</sup>, Mamat C.<sup>3</sup>, Hajdúch M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav molekulární a translační medicíny a Czech Advanced Technology and Research Institute, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, ČR; <sup>2</sup> Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, ČR; <sup>3</sup> Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institute for Radiopharmaceutical Cancer Research, Drážďany, Německo  
novy.zbynek@gmail.com

**Úvod:** Prostatický specifický membránový antigen (PSMA) je u karcinomu prostaty exprimován ve významně vyšších hladinách ve srovnání se zdravou tkání. Proto se PSMA ukázal jako velmi vhodný cíl pro molekulární zobrazování i cílenou radionuklidovou terapii metastatického kastrocně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). V této studii jsme zkoumali in vivo chování dvou nových inhibitorů PSMA, jmenovitě [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-mcp-D-PSMA a [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-mcp-M-alb-PSMA modifikovaného skupinou vázající se na albumin. Hlavní motivací tohoto projektu bylo zlepšit vychytávání inhibitorů v nádoru a tím i terapeutickou účinnost těchto nových látek.

**Metody:** Provedli jsme in vivo studie zahrnující dlouhodobou studii toxicity na zdravých myších s následným imunohistochemickým vyšetřením ledvin a slinných žláz. Provedli jsme také studii terapeutické účinnosti u myší s LNCaP nádorem. Ledviny, játra a nádory byly vyšetřeny pomocí imunohistochemických metod k detekci exprese PSMA, poškození DNA ( $\gamma\text{H2AX}$ ), stavu proliferace (Ki67) a nekrózy (H&E).

**Výsledky:** Studie toxicity neodhalila žádný významný toxický účinek ve studovaných parametrech. Terapeutická studie neprokázala žádný účinek dvou nižších dávek (5 a 15 kBq/myš) na objem nádoru nebo přežití. Dávka 45 kBq/myš měla významný dopad na oba zmíněné parametry, kde [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-mcp-M-alb-PSMA fungoval lépe než dimerní varianta a PSMA-617.

**Závěr:** In vivo experimenty na zdravých myších ukázaly velmi nízkou toxicitu testovaných inhibitorů PSMA. Terapeutická účinnost nových látek byla srovnatelná se zlatým standardem  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617, v případě [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-mcp-M-alb-PSMA se jeví být ještě vyšší.

*Poděkování: Tato práce byla podpořena grantovým projektem Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, ID:LX22NPO5102) - Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.*

### Ohlédnutí za pěti lety galliové radiofarmacie

Budinský M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ústavní lékárna, Masarykův Onkologický Ústav, Brno;

<sup>2</sup> Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova Univerzita, Brno

budinsky@mou.cz

**Úvod:** Galliová radiofarmacie a nukleární medicína byly pro česká pracoviště po dlouhou dobu spíš snem než realitou. Až registrovaný radionuklidový generátor Gallipharm, registrované kity pro přípravu radiofarmaka (SOMAKit TOC, Locametz) nebo kity pro přípravu radiofarmak v režimu specifického léčebného programu (PSMA-11 sterile cold kit) a klinických studií umožnily širší rozšíření těchto radiofarmak i na česká pracoviště nukleární medicíny.

**Metodika:** Práce představuje prezentaci pětiletých zkušeností s přípravou a hodnocením jakosti radiofarmak  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 na pracovišti Masarykova Onkologického Ústavu (MOÚ) Brno.

**Výsledky:** V průběhu pěti let bylo v MOÚ provedeno více než 500 syntéz radiofarmak  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 pro bezmála 1000 pacientů. Úspěšnost syntézy byla v případě radiofarmaka  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC 97,0 %, v případě  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 pak 98,8 %.

**Závěr:** Radiofarmaka značená galliem-68 již nejsou pro mnohá česká pracoviště nukleární medicíny žádnou novinkou. V průběhu pár let se rozšířila z původních dvou pracovišť (MOÚ Brno a FN Plzeň) na další pracoviště (VFN Praha, Nemocnice České Budějovice, FN Olomouc, Nemocnice Na Homolce) a stala se tak pro pacienty více dostupnými. Při ohlédnutí za pěti lety zkušeností s jejich přípravou a hodnocením jakosti lze tato radiofarmaka zhodnotit jako technologicky zvládnutelná a pohledem dneška je lze považovat za zcela rutinní záležitost.

### Chromatografické metody v radiofarmacii

Vlk M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze; <sup>2</sup> Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, Fakultní nemocnice v Motole

martin.vlk@fnmotol.cz

Chromatografie patří mezi základní analytické metody, které jsou klíčové jak ve výrobě, tak i přípravě radiofarmak. Jedná se o separační metodu, při které dochází v procesu dělení k rozdělování molekul analytu mezi stacionární a mobilní fázi. Dělené složky analytů interagují různě se stacionární i mobilní fází. Analyty, které se pouštají více ke stacionární fázi, se pohybují pomaleji a jsou zadržovány déle, než analyty, které se ke stacionární fázi pouštají méně.

### Kontrola radiochemické čistoty přípravku BRO-MO-BILIARON

Tichý I.

Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Kyjov

tichy.igor@nemkyj.cz

**Úvod:** V rámci nově schváleného specifického léčivého programu lze od prosince loňského roku na pracovištích nukleární medicíny používat preparát BROMO-BILIARON. Jeho účinnou látkou je mebrolfenin [N-(3-brom-2,4,6-trimetylfenyl)-karbamoylmetyl]

iminodiocetová kyselina] a je určený pro scintigrafická vyšetření jater a žlučových cest. Zatímco příprava tohoto kitového radiofarmaka je nenáročná, kontrola jeho radiochemické čistoty (RCHČ) uvedená v souhrnu údajů o přípravku (SPC) je problematictější.

**Metoda:** SPC BROMO-BILIARONu předepisuje stanovení RCHČ tenkovrstvou chromatografií na prouzcích ITLC-SG za použití jedné soustavy mobilní fáze – 20% roztoku chloridu sodného. Přičemž uvedené hodnoty retenčních faktorů značeného radiofarmaka a nečistot se překrývají, což značně ztěžuje správné stanovení RCHČ. Navíc existuje nesoulad mezi jazykovými mutacemi SPC preparátu. Alternativní metody stanovení RCHČ derivátů iminodiocetové kyseliny uvedené např. v Českém lékopisu nebo doporučených EANM nabízejí použití 2 soustav mobilních fází. Obdobně tomu bylo i v SPC dnes již nevyráběného kitu HIBIDA s obsahem mebrofeninu. Stanovení se provádí v soustavách chlorid sodný (300 g/l) a směs acetonitril – voda (1:1 v/v). V první mobilní fázi je radiofarmakum (RF) nanášeno na vrstvu ITLC-SA a umožní stanovení nečistot ve formě koloidního, redukovaného technecia. Druhá fáze s RF nanášeným na proužku ITLC-SG zase určuje množství volného technecianu. Celková RCHČ (vyjádřená v procentech) se následně určí ze vztahu  $RCHČ (\%) = 100 - (\% \text{ nečistoty A} + \% \text{ nečistoty B})$ .

**Závěr:** K získání odpovídajících hodnot RCHČ  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu značením kitu BROMO-BILIARON je vhodné použít tenkovrstvou chromatografií ve dvou fázích namísto postupu uvedeného v SPC preparátu. Použití alternativní metody stanovení musí být validováno.

### Radiochemická čistota exametazimu a její stanovení pomocí dvou různých metod

Gottliebová M.

Oddělení nukleární medicíny Nemocnice Pelhřimov  
gottliebova.marcela@seznam.cz

Radiochemická čistota je na běžných pracovištích nukleární medicíny často jediný ukazatel kvality připraveného radiofarmaka. Metody stanovení tedy musí být rychlé a dostupné i s ohledem na rozpad produktu. Výhodné je mít více metod ke stanovení čistoty radiofarmaka z důvodů i dočasné nedostupnosti jedné z metod. Nejčastěji se ke stanovení čistoty používají chromatografické metody, které využívají dělení analytu mezi stacionární a mobilní fázi. V podmínkách na pracovišti NM jsou to různé typy chromatografických papírů a tenká vrstva, mobilní fázi jsou různá rozpouštědla nebo jejich směsi. V menší míře se používá extrakční metoda v systému dvou kapalin – vytřepávání.

Exametazim při značení technecianem sodným vytváří 5 druhů možných nečistot, které se v běžných podmínkách přípravy radiofarmak jen těžko oddělují. Příbalová informace k exametazimu v komerčním kitu Leuco-scint uvádí 3 možné nečistoty a dvě metody ke stanovení radiochemické čistoty – tenkovrstvou chromatografií a extrakcí chloroformem. Součástí práce bylo stanovit radiochemickou čistotu exametazimu souběžně oběma metodami, popsat metodiku práce a porovnat dosažené výsledky a výhody a nevýhody jednotlivých metod.

### 3D tisk a programování v běžném provozu oddělení nukleární medicíny

Urbánek L., Navrátil R., Karhan P., Ptáček J., Fiala P.

Klinika nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc  
lubor.urbanek@fnol.cz

Doba vedení záznamů pouze v papírové podobě je již dávno minulostí. Každé pracoviště, včetně radiofarmaceutické laboratoře a oddělení nukleární medicíny, se snaží stále více procesů automatizovat a záznam dat v těchto provezech je stále častěji veden v elektronické podobě. Vzhledem k tomu, že licence komerčně dostupných vysoce sofistikovaných programů bývají velmi drahé, tak se každý, kdo nemá dostatečné finanční prostředky, snaží využít levnějších a dostupnějších řešení. Nejčastěji se jedná o používání běžně dostupných programů společnosti Microsoft (např. MS Excel) nebo si sám naprogramuje s pomocí volně přístupných knihoven vlastní program, který přesně vyhovuje požadavkům laboratoře i oddělení.

Dalším fenoménem současnosti je 3D tisk, který nachází stále větší uplatnění nejen v průmyslu, ale i v domácnostech. Rovněž zdravotnictví představuje oblast, kde se 3D tisk velmi úspěšně využívá. Kromě výroby speciálních stomatologických či protetických zdravotních pomůcek lze s pomocí 3D tisku vytvořit pomůcky přesně na míru, jak právě vyžaduje daná situace. Výsledkem pak mohou být různé stojany, držáky, modely orgánů, ale i pomůcky zajišťující ochranu zdravotnického personálu před radioaktivním zářením.

### Cílená alfa částicová terapie: dozimetrie a radiační ochrana

Davídková M.

Státní ústav radiační ochrany  
marie.davidkova@suro.cz

Cílená alfa částicová terapie (TAT) je forma léčby rakoviny schopná doručit vysoce lokalizovanou dávku do prostředí nádoru a zároveň šetřit okolní zdravou tkáň. Dozimetrie je důležitou součástí plánování a sledování léčby. Přesné stanovení dávky záření do cílové oblasti a zdravých orgánů umožňuje individualizaci terapie a předpis optimální aktivity alfa zářičů pro klinickou aplikaci. V příspěvku jsou diskutovány aktuální klíčové problémy dozimetrie v TAT:

1. Biodistribuce/biokinetika: Omezujícím faktorem pro přesnou dozimetrii je přesnost stanovení distribuce radionuklidů v těle pacienta. Biodistribuci radionuklidů emitujících alfa částice v celém těle je obtížné zobrazit přímo, prostřednictvím alternativních radionuklidů, odběrem vzorků krve nebo moči či experimentálních studií na zvířatech.
2. Dceřiné radionuklidy: energie rozpadu alfa je postačující k přerušení vazby mezi radionuklidem a cílícím vektorem, což vede k uvolnění dceřiného radionuklidu. Při terapii je proto nezbytné počítat s migrací dceřiných radionuklidů v těle a s tím spojenou dávkou zdravým orgánům.
3. Dozimetrie a mikrodozimetrie: kvůli krátkému dosahu alfa částic a heterogenní distribuci radiofarmak v cílovém objemu je nutné používat odpovídající metody dozimetrie resp. mikrodozimetrie.



## ► Vliv chiralit sideroforů u aplikací molekulárního zobrazování

Neužilová B., Krasulová K., Dvořáková-Bendová K., Nový Z., Popper M., Petřík M.

<sup>1</sup> Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

barbora.neuzilova@upol.cz

**Úvod:** Radioaktivně značené siderofory představují slibný nástroj pro zobrazování infekcí. Siderofory jsou nízkomolekulární chelátory železa produkované mnoha mikroorganismy pro získávání a skladování železa. Železo v sideroforech je možné nahradit galliem-68 bez ztráty aktivity a umožnit molekulární zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Ferrirhodin (FRH) a ferrirubin (FR) jsou mikrobiální izomerní siderofory typu ferrichromu. Ferrirhodin má trans konfiguraci kyseliny anhydromevalonové jako acylové skupiny, zatímco konformace ferrirubinu je cis. Již dříve bylo prokázáno, že chiralita sideroforů hraje důležitou roli v rozpoznávání, vychytávání a využití buňkami. Zde byl sledován vliv chiralit sideroforů na jejich použití pro molekulární zobrazování infekce.

**Metody:** FR a FRH byly značeny galliem-68 za použití acetátového pufru. Radiochemická čistota komplexů byla měřena pomocí RP-HPLC. Byly stanoveny základní in vitro charakteristiky <sup>68</sup>Ga-FR a <sup>68</sup>Ga-FRH. Vychytávání obou <sup>68</sup>Ga-sideroforů in vitro bylo hodnoceno u různých mikrobiálních patogenů. Ex vivo studie biodistribuce byly provedeny 30 a 90 minut po aplikaci stejně jako in vivo PET/CT zobrazení u zdravých myši Balb/c.

**Výsledky:** Testované siderofory byly značeny <sup>68</sup>Ga s vysokou (> 95%) radiochemickou čistotou. Výsledné komplexy se lišily svými in vitro charakteristikami. <sup>68</sup>Ga-FRH vykazoval méně hydrofilní vlastnosti (log P = -1,91 ve srovnání s -2,72, v tomto pořadí) a vyšší hodnoty vazby na proteiny (~ 50 % vs. 6 % při 120minutové inkubaci) než <sup>68</sup>Ga-FR. Studie stability potvrdily vysokou stabilitu obou <sup>68</sup>Ga-sideroforů ve všech zkoumaných médiích. <sup>68</sup>Ga-FRa <sup>68</sup>Ga-FRH vykazovaly in vitro absorpci ve stejných mikrobiálních kulturách s mírně odlišnou účinností. Biodistribuce byla testována u normálních myši, <sup>68</sup>Ga-FR vykazovala rychlou renální clearance s nízkou retencí krve (1,59 ± 0,06 %ID/g 30 min) a rychlou clearance z vyšetřovaných orgánů, zatímco <sup>68</sup>Ga-FRH vykazovala střední retenci v krvi (5,98 ± 0,35 %ID/g 90 min). Tyto výsledky byly v souladu s PET/CT snímky zdravých myši Balb/c.

**Závěr:** Rozdílnost sideroforů v jejich chiralitě se projevila v různých hodnotách log P a vazbě na bílkoviny, kde FR je více hydrofilní a má nižší vazbu na bílkoviny než FRH. Tyto hodnoty také korelují s tím, že při zobrazování PET je FR rychleji odbouráváno z těla myši, dochází tedy k menší zátěži organismu a také k lepší orientaci a detekci infekce v těle myši při vyhodnocování snímků.

*Práce vznikla v rámci projektu Národní ústav virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID Projekt č. LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Nová generace EU a Evropským fondem pro regionální rozvoj (Projekt ENOCH č. CZ.02.1. 01/0,0/0,0/16\_019/0000868).*

## ► Rozšíření a rekonstrukce PET/CT pracoviště ve FN Olomouc

Navrátil R., Urbánek L.

Klinika nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc  
radek.navratil@fnol.cz

Ve Fakultní nemocnici Olomouc bylo dne 22. 11. 2023 uvedeno do provozu rozšířené pracoviště PET/CT. Historie kliniky nukleární

medicíny v Olomouci je velmi pestrá a rekonstrukce stávající části i rozšíření staré budovy nebylo vůbec jednoduché. Realizace byla provedena s ohledem na udržení architektonické jednoty při maximálním zachování provozu kliniky.

Práce byly rozděleny do 2 hlavních bloků:

1. stavba a vybavení přístavby (budova X2)
2. rekonstrukce a stavební úpravy ve stávající části (budova X1). Vlastnímu budování předcházela rozsáhlá projekční příprava. Stavební práce byly zahájeny 23. 3. 2022. V průběhu projektování i během stavby bylo třeba vyřešit řadu problémů vycházejících ze specifických potřeb radionuklidového pracoviště. V celkovém součtu bylo nutné kompletně přerušit provoz pouze na 6 týdnů.

Rozšíření kapacity o novou hybridní PET/CT kameru umožnilo navýšit počet vyšetřených pacientů za den. V důsledku čehož nyní dochází k lepšímu využívání dodávek <sup>18</sup>F-fludeoxyglukosu (FDG) a rovněž vznikl prostor pro vyšetření pomocí non-FDG radiofarmak včetně přípravků značených <sup>68</sup>Ga, jejichž příprava byla spuštěna ještě v průběhu rekonstrukce.

Samostatnou kapitolou celého projektu bylo vybudování zcela nových čistých prostor, které zahrnují i laboratoř, která v budoucnu umožní výrobu radiofarmak v souladu s požadavky Správné výrobní praxe.

## ► “ONE-POT” alkylace pomocí <sup>2</sup>H/<sup>3</sup>H-značených alkylačních činidel generovaných in situ

Brož B., Marek A.

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Praha  
ales.marek@uochb.cas.cz

Značení organických molekul těžkými izotopy vodíku (<sup>2</sup>H a <sup>3</sup>H) pomocí alkylace značenými alkylačními činidly poskytuje rychlý a spolehlivý přístup k syntéze regio-specificky značeného materiálu s vysokou specifickou aktivitou. S takovými činidly je však obecně spojená nesnadná manipulace: jsou těkavá, karcinogenní a velmi často mají omezenou stabilitu i komerční dostupnost. Z literatury je známa příprava methyljodidu značeného vodíkem, není však rutinní a vyžaduje speciální skleněnou aparaturu pro syntézu i mikrodestilaci produktu. V rámci příspěvku bude představena nová metoda využívající in-situ generované <sup>2</sup>H/<sup>3</sup>H-značené alkylační činidlo; metoda eliminuje potřebu izolace alkylačních činidel a představuje jednoduchý one-pot systém pro přípravu cílových sloučenin nesoucích značený alky.

Využili jsme reaktivity monofluor-substituovaných substrátů, kde je vazba C-F aktivována fluorofilním činidlem – silnou Lewisovou kyselinou. Zdrojem vodíku pro substituci F→<sup>x</sup>H je molekula <sup>x</sup>H<sub>2</sub>, elegantně aktivovaná pomocí tzv. frustrovaného Lewisova páru (FLP). Protože ostatní halogeny (Cl, Br, I) za těchto podmínek reakci nepodléhají, umožňuje toto reakční uspořádání efektivně generovat vodíkem značené alkylhalogeny. Pro ověření konceptu byly úspěšně generovány <sup>2</sup>H/<sup>3</sup>H-značené haloalkany o různé délce (C2, C4, C12), které byly využity pro one-pot alkylation různých substrátů.

*Tento projekt vznikl za finanční podpory AV ČR z programu RVO: 61388963.*

## ► Deuterace pirtobrutinibu

Hojcsková J.<sup>#1</sup>, Krieglstein M.<sup>#1</sup>, Hroch M.<sup>2</sup>, Marek A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Praha;

<sup>2</sup> Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

#autoři se podíleli stejnou měrou, jana.hojcskova@uochb.cas.cz

Pirtobrutinib (1) je účinnou látkou nedávno schváleného protinádoro-

vého léčiva Jaypirca, které se používá k léčbě určitých typů leukémií a lymfomů. Stejně jako ostatní látky ze třídy Brutonových tyrozinkinázových (BTK) inhibitorů, **1** působí skrze inhibici BTK. **1** ale inhibuje BTK reverzibilně a cílí na jiné vazebné místo, čímž zamezuje vzniku rezistence způsobené mutací BTK.

Izotopicky značený **1** není komerčně dostupný, a proto jsme studovali zavedení tří deuterií do jeho struktury pro následné studium hmotnostní spektrometrie a kvantifikace **1**.

Tradiční syntetické přístupy pro syntézu značeného materiálu udávané v literatuře vyžadují několikakrokovou syntézu (5–8 kroků), používají drahé značené stavební bloky a poskytují deuteriem nedostatečně obohacený značený produkt. My jsme využili techniku vodíkové izotopové výměny s uplatněním iridiového katalyzátoru a řídicích skupin ve struktuře **1** k výměně vodíku za deuterium z deuteriového plynu nad reakční směsí. Získali jsme deuterovaný pirtobrutinib s vysokým izotopickým obohacením (7,7 D/molekula) s vysokým izolovaným výtěžkem (73 %) a čistotou (99 %), přičemž nebyl pozorován žádný vedlejší produkt.

*Tato práce byla podpořena univerzitním grantovým programem Cooperatio ONCO Univerzity Karlovy a Akademií věd České Republiky (RVO 61388963).*

### **In vitro stability značených nanočástic magnetitu**

Štíbr M., Vlk M., Janská T.

*Katedra jaderné chemie, FJFI, ČVUT v Praze*

*stibrmat@cvut.cz*

Nanočástice magnetitu ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) představují slibný nástroj v oblasti nukleární medicíny. Kromě biokompatibility mají nanočástice magnetitu velký měrný povrch, který umožňuje jeho modifikaci celou řadou látek, což představuje jejich potenciální využití pro cílený transport. Zároveň díky svým superparamagnetickým vlastnostem je lze využít jako kontrastní látky pro zobrazování magnetickou rezonancí anebo při terapii pomocí hypertermie. V této práci byly připraveny  $^{67}\text{Ga}$  objemově značené nanočástice magnetitu modifikované pomocí APTES.

**Metody:** Značené nanočástice  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  byly připraveny koprecipitací z roztoku  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  a  $^{67}\text{Ga}^{3+}$ . V dalším kroku byly modifikovány (3-aminopropyl)triethoxysilanem (APTES) za účelem zavedení amino skupin na povrch. In vitro sledování uvolňování  $^{67}\text{Ga}$  do biologických matric bylo sledováno při 37 °C po dobu 7 dnů. Byla testována následující prostředí: fyziologický roztok, hovězí krevní plasma, hovězí krevní sérum, 5% roztok hovězího albuminu.

**Výsledek:** Metodou XRPD byla potvrzena syntéza nanočástic magnetitu. Modifikace povrchu byla potvrzena pomocí infračervené spektrometrie, změnou polarizace  $\zeta$ -potenciálu oproti nanočásticím magnetitu a nárůstem jejich hydrodynamického průměru. Při aktivních experimentech byl stanoven výtěžek značení 93 %. V prostředí fyziologického roztoku bylo uvolněno v rámci 7 dní 3,4 % celkové aktivity, v prostředí 5% hovězího albuminu došlo k uvolnění 3,8 % celkové aktivity, v prostředí hovězího séra bylo uvolněno 6,0 % celkové aktivity, v prostředí hovězí plasmy bylo uvolněno 9,2 % celkové aktivity.

**Závěr:** Úspěšně byly připraveny  $^{67}\text{Ga}$  objemově značené nanočástice  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  modifikované APTES. In vitro experimenty sledující uvolňování aktivity prokázaly uvolnění < 10 % celkové aktivity během 7 dní ve všech studovaných biologických médiích. Připravené nanočástice tak prokázaly svoji perspektivu pro budoucí využití v cílené diagnostice a terapii.

*Tato práce byla podpořena granty ČVUT SGS22/188/OHK4/3T/14, TAČR TO01000074 a AZV NU23-08-00214.*

### **Příprava $^{161}\text{Tb}$ -bevacizumabu**

Brzková B.<sup>1</sup>, Vlk M.1, Nový Z.<sup>2</sup>, Kozempel J.<sup>1</sup>, Trejtnar F.<sup>3</sup>, Petřík M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze;* <sup>2</sup> *Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci;* <sup>3</sup> *Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova*

*brzkobar@jfifi.cvut.cz*

Zajímavou terapeutickou modalitou při léčení nádorových onemocnění je použití monoklonálních protilátek (MAb), které selektivně cílí diseminované nádorové buňky a přitom šetří zdravé tkáně. MAB mohou být účinně radioaktivně značeny škálou radionuklidů a poskytovat tak užitečné informace o distribuci molekul v těle či dokonce zvýšit účinnost léčby.

Bevacizumab je monoklonální protilátka cílená proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru (VEGF), který stimuluje angiogenezi. Bevacizumab se váže na receptor na endoteliích, čímž brání vazbě VEGF. To následně vede k regresi nádorové cévní sítě a k inhibici růstu nádoru.

Při přípravě protilátky na označení byl bevacizumab separován z infuzního roztoku komerčního preparátu a následně konjugován s chelátorem DOTA-NHS. Po přečištění od nezreagované DOTA-NHS chromatografií na PD10 koloně/alternativně cetrifugací byl konjugát značen  $^{161}\text{TbCl}_3$  o aktivitě 10–100 MBq. Výtěžky značení dosahovaly 20 %. Značený konjugát byl opět vyčištěn od volného Tb-161 a aplikován do nádorové (SKOV3) myši. Po 7 dnech od aplikace byla většina protilátky vychytána v nádorové tkáni. Získaný výsledek ukazuje na budoucí možné využití protilátky v léčbě nádorových onemocnění.

### **Kontrola kvality preparátu 161-Tb**

Janská T.<sup>1,2</sup>, Štíbr M.<sup>1</sup>, Vlk M.<sup>1,2</sup>, Kozempel J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Katedra jaderné chemie, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení v Praze;* <sup>2</sup> *Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, Fakultní nemocnice v Motole*

*tereza.janska@jfifi.cvut.cz*

Terbium-161 je slibný radionuklid pro využití v rámci nukleární medicíny. Přeměňuje se beta minus rozpadem s poločasem rozpadu 6,89 dní, zároveň na jeden rozpad vyzáří přibližně 12 konverzních a Augerových elektronů, což zvyšuje jeho potenciální terapeutický efekt oproti klinicky používanému  $^{177}\text{Lu}$ . Dále vyzáří gama záření o energii 75 keV, které je využitelné pro zobrazování pomocí SPECT.

Terbium-161 se rozpadá na stabilní  $^{161}\text{Dy}$ . Vzhledem k velmi podobným chemickým vlastnostem těchto dvou prvků dochází se stárnutím zásobního roztoku ke snižování výtěžků značení daných molekul.

Pro kontrolu obsahu stabilního  $^{161}\text{Dy}$  v zásobním roztoku byla vyvinuta metoda značení molekuly DOTA v čase. Výtěžky značení byly sledovány v závislosti na molárním poměru DOTA:Tb s postupně stárnoucím zásobním roztokem  $^{161}\text{Tb}$ .

Bylo ukázáno, že výtěžky značení molekuly DOTA závisí na množství stabilního  $^{161}\text{Dy}$  v zásobním roztoku  $^{161}\text{Tb}$  a že tuto metodu lze použít pro kontrolu separace aktivního  $^{161}\text{Tb}$  a stabilního  $^{161}\text{Dy}$ .

*Tato práce byla podpořena granty ČVUT SGS22/188/OHK4/3T/14 a TAČR TO01000074.*

## Syntéza, charakterizace a studium vlastností funkčních konjugátů protilátek

Stránská A.<sup>1</sup>, Vetrík M.<sup>1</sup>, Vlk M.<sup>2</sup>, Kabešová M.<sup>3</sup>, Vratovic L.<sup>1</sup>, Kučka J.<sup>1</sup>, Volesak Francová P.<sup>4</sup>, Duša M.<sup>4</sup>, Walterová Z.<sup>1</sup>, Kozempel J.<sup>2</sup>, Hrubý M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Praha;

<sup>2</sup> Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze, <sup>3</sup> 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze; <sup>4</sup> Centrum pokročilého preklinického zobrazování, Praha

stranska.andrea22@gmail.com

Radioimuniterapie kombinuje biologickou léčbu s využitím vysoce účinného radioaktivního záření, čímž umožňuje efektivnější a šetrnější terapii nádorových onemocnění. Naše studie se zaměřuje na využití terapeutického radioizotopu <sup>161</sup>Tb, který se vyznačuje emisí nízkoenergetických elektronů a gama záření, což umožňuje monitorování terapie a cílení na rakovinné buňky, metastázy a celé nádory. Tento teranostický přístup nabízí zvýšenou účinnost léčby zejména v raných stádiích onemocnění. Prezentovaná práce se zabývá modelovou studií konjugátů monoklonální protilátky rituximab, která byla fluorescenčně označena za použití fluoresceinové značky. Kovalentní vazba mezi imunoterapeutickým konjugátem a fluorescenční značkou byla realizována za využití volných aminoskupin lysinů a pomocí bioortogonální chemie. Byl vyvinut biologicky aktivní konjugát protilátky s fluorescenční značkou, který umožnil přímé sledování vazby konjugátu na buňky s expresí CD20 pomocí konfokálního mikroskopu. Následně byl testován radioaktivní konjugát rituximabu modifikovaný chelátorem p-SCN-Bn-CHX-A<sup>4</sup>-DTPA, který byl následně označen radioizotopem <sup>161</sup>Tb. Biologická aktivita radioimunokonjugátu byla stanovena pomocí in vitro experimentů. Biodistribuce radioimunokonjugátu byla sledována po intravenózním podání, přičemž in vivo testy prokázaly retenci látky v těle pokusného laboratorního zvířete.

Tento projekt byl finančně podpořen prostřednictvím programu INTER-EXCELLENCE II INTER-ACTION LUAUS24203 a projektu TAČR TO0100074.

## Využití indocyaninové zeleně v chirurgii

Jaroščiaková S., Haruštiak T., Lischke R.

III. chirurgická klinika 1. LF Univerzity Karlovy a FN Motol, Praha

silvia.jarosciakova@lfmotol.cuni.cz

Indocyaninová zeleň (ICG) je fluorescenční barvivo, které má excitační i emisní spektrum v tzv. blízké infračervené oblasti (NIR – near infrared). V důsledku příznivých optických vlastností lidských tkání mohou fotony s vlnovou délkou v NIR spektru projít lidskými tkáněmi dál než fotony s vlnovými délkami ve viditelném spektru, čímž umožňují získat další informace z povrchových a podpovrchových struktur. V klinické praxi se ICG používá již několik desetiletí pro hodnocení průtoku krve v játrech, v sítnici a měření srdečního výdeje. V posledních letech je fluorescenční zobrazování rychle se rozvíjející zobrazovací technikou v chirurgii. Využívá se pro identifikaci anatomických struktur a nádorů, zhodnocení vaskularizace tkání, pro detekci a mapování lymfatických uzlin. V onkologické chirurgii kromě toho může být ICG konjugována například s uměle vytvořenými protilátkami pro markery nádorů, jako je karcinoembryonální antigen pro identifikaci tumorů nebo s radiofarmakem pro detekci sentinelových uzlin. Díky snadné aplikaci, relativně nízkým nákladům, extrémně nízké toxicitě a výskytu alergických reakcí je v sou-

časnosti nejpoužívanějším fluoroforem v chirurgii. Cílem přednášky je přehled informací o možnostech využití ICG v chirurgii.

## Radioaktivní značení a zhodnocení derivátů sideroforů pro PET zobrazování invazivní aspergilózy

Dvořáková Bendová K.<sup>1</sup>, Petřík M.<sup>1</sup>, Hubmann I.<sup>2</sup>, Mular A.<sup>3</sup>, Neužilová B.<sup>1</sup>, Aguiar M.<sup>4</sup>, Caballero P.<sup>4</sup>, Shanzer A.<sup>5</sup>, Kozłowski H.<sup>2</sup>, Haas H.<sup>4</sup>, Decristoforo C.<sup>2</sup>, Gumienka-Kontecka E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ústav molekulární a translační medicíny a Czech Advanced Technology and Research Institute, Lékařská fakulta Univerzita Palackého, Olomouc, ČR; <sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, Lékařská Univerzita v Innsbrucku, Rakousko; <sup>3</sup> Fakulta Chemie, Vratislavská univerzita, Polsko; <sup>4</sup> Institut molekulární biologie, Biocenter, Lékařská Univerzita v Innsbrucku, Rakousko; <sup>5</sup> Oddělení organické chemie, Weizmannův institut věd, Rehovot, Israel

bendova.katerina@email.cz

**Úvod:** Invazivní aspergilóza (IA) je nebezpečné a život ohrožující onemocnění imunokompromitovaných pacientů. Pro boj s tímto onemocněním je stále nedostupný rychlý, dostatečně specifický a citlivý diagnostický nástroj, který by mohl mít pozitivní vliv na přežití těchto pacientů. V této práci se zabýváme využitím umělých derivátů sideroforu ferrioxaminu E (FOX E), chelátoru produkovaného bakteriemi *Streptomyces* spp., který by na základě předchozích experimentů mohl být využit pro diagnostiku IA.

**Metody:** Deriváty FOX E byly nasyceny tak, jak bylo popsáno v předchozích experimentech a byly označeny <sup>68</sup>Ga. Byly provedeny in vitro studie zkoumající uptake sideroforů kulturami *A. fumigatus* (Af) a *Staph. aureus* (SA). Dále byly provedeny biodistribuční studie ve zdravých BALB/c myších a také PET/CT zobrazování v potkaních s pneumonií vyvolanou kulturami Af a SA.

**Výsledky:** In vitro studie prokázala specifický uptake kulturou Af pro radioaktivně značený FOX 2-5 a FOX 2-4. Studie ve zdravých myších ukázala rychlou biodistribuci komplexů a jejich rychlé vyloučení z organismu. Dynamické zobrazování v infekčním modelu prokázalo akumulaci komplexů v infikované tkáni.

**Závěr:** Tato práce ukazuje, že radioaktivně značené deriváty FOX E jsou slibnými kandidáty pro zobrazování infekce vyvolané Af. In vitro a in vivo výsledky naznačují, že nejhodnějším kandidátem pro zobrazování IA je [<sup>68</sup>Ga]Ga-FOX 2-5.

Tato práce byla podpořena Národním institutem virologie a bakteriologie (program EXCELES, ID projekt číslo LX22NPO5103) – financováno z prostředků Evropské unie, Next generation EU a grantem IGA\_LF\_2024\_007.

## Transportní obalové soubory <sup>18</sup>F radiofarmak

Komžák O., Mládková E.

ÚJV Řež, a. s., Husinec-Řež

ondrej.komzak@ujv.cz

Pro převoz a manipulaci s radiofarmaky jsou vyžadovány speciální stínící obalové soubory, které zajistí ochranu před poškozením při převozu a ochranu před ionizujícím zářením při manipulaci s vialkou obsahující radiofarmakum, která je umístěna uvnitř obalového souboru. Vialku s radiofarmakem není vhodné s ohledem na radiační bezpečnost přesouvat z obalového souboru používaného pro přesun

na pracovišti do certifikovaného transportního obalového souboru (TOS) určeného pro převoz po pozemních komunikacích, a proto jsou často využívány TOS i pro manipulaci na pracovištích, a to jak výrobních, tak v místě aplikace.

V prezentaci jsou shrnuty informace o různých typech TOS běžně využívaných v ČR, legislativních požadavcích, vlastnostech běžně používaných stínících materiálů v TOS a o dopadech výše uvedených informací na radiační ochranu pracovníků a BOZP.

V některých typech TOS je využíván jako stínící materiál ochuzený uran. Využití tohoto materiálu má řadu specifíků, která budou hodnocena v porovnání s dalšími využívanými materiály jako je wolfram a olovo. Jedním z legislativních požadavků na tyto TOS je evidence jejich pohybu, za tímto účelem byla vyvinuta mobilní aplikace a jsou testována GPS zařízení.

K zajištění úspěšných dodávek radiofarmak je nezbytné využití certifikovaných TOS. Při výběru konkrétního TOS je nicméně nezbytné zohledňovat všechny aspekty práce s nimi, a to jak při manipulaci na konci výrobního procesu před expedicí, tak po doručení při přípravě dávek k aplikaci pacientům v nemocnicích.