

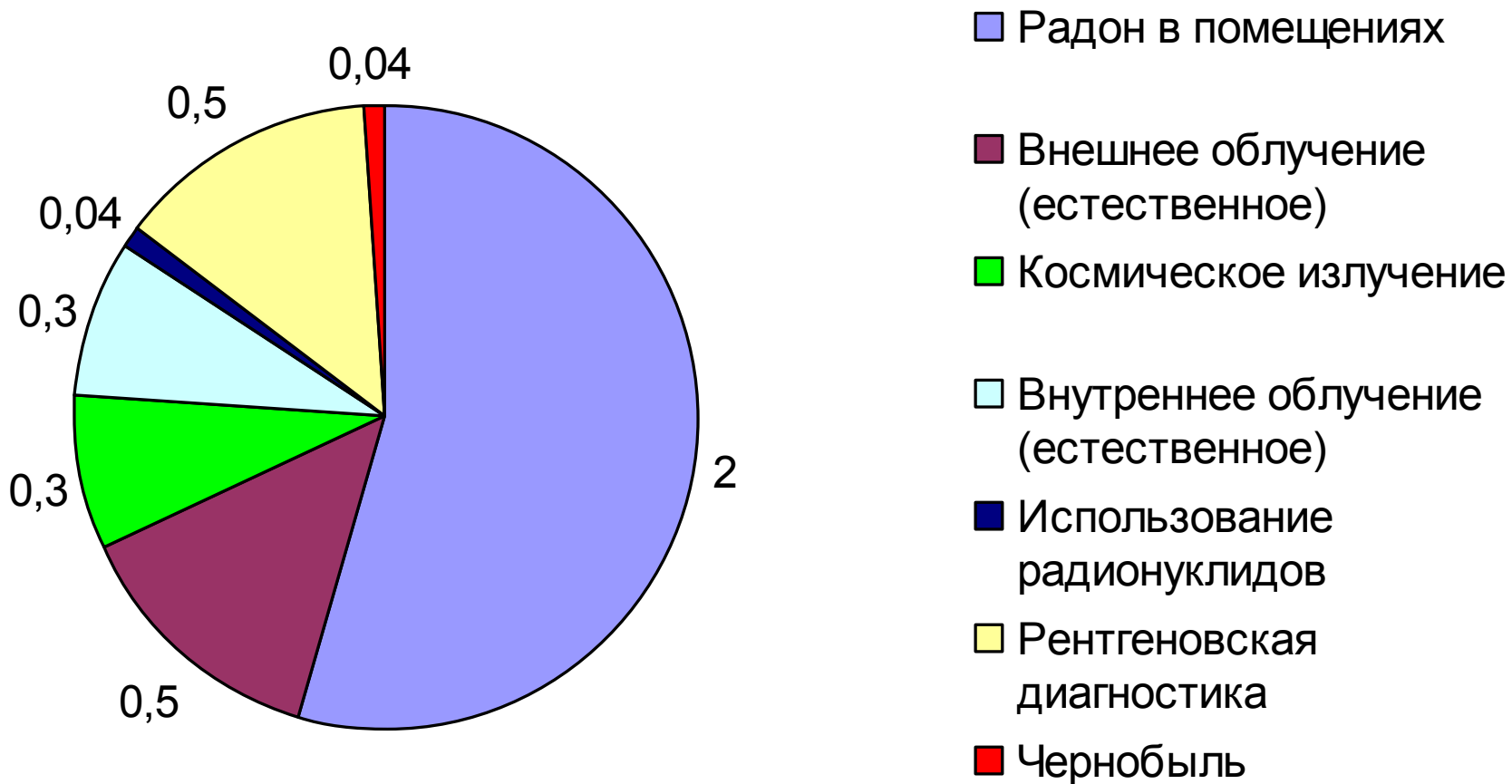
Ядерная медицина сегодня

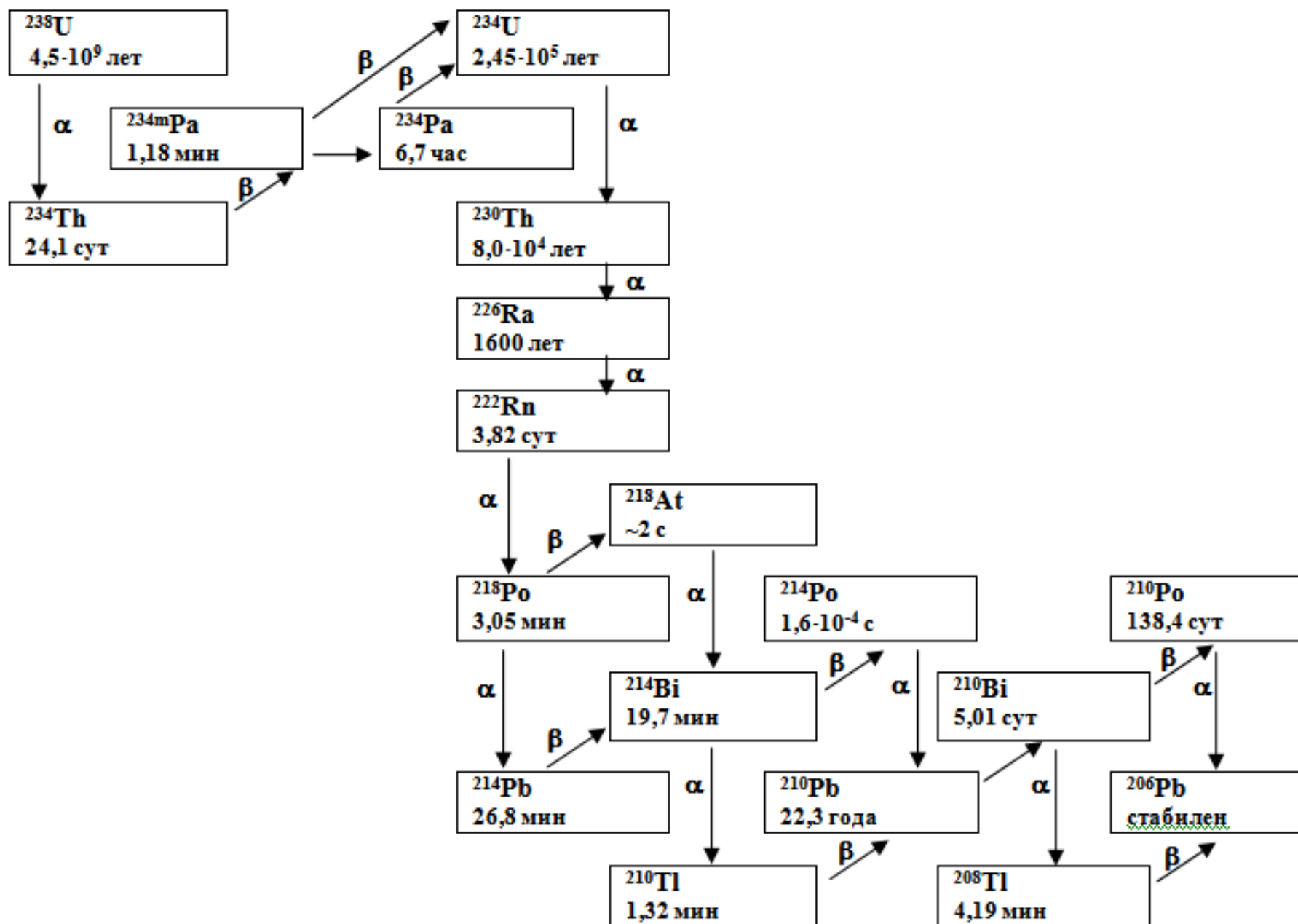
Калмыков Степан Николаевич

МГУ и НИЦ «Курчатовский Институт»

Stepan_5@hotmail.com

Составляющие индивидуальной дозы (мЗв), полученной среднестатистическим жителем Финляндии в 2000 г.



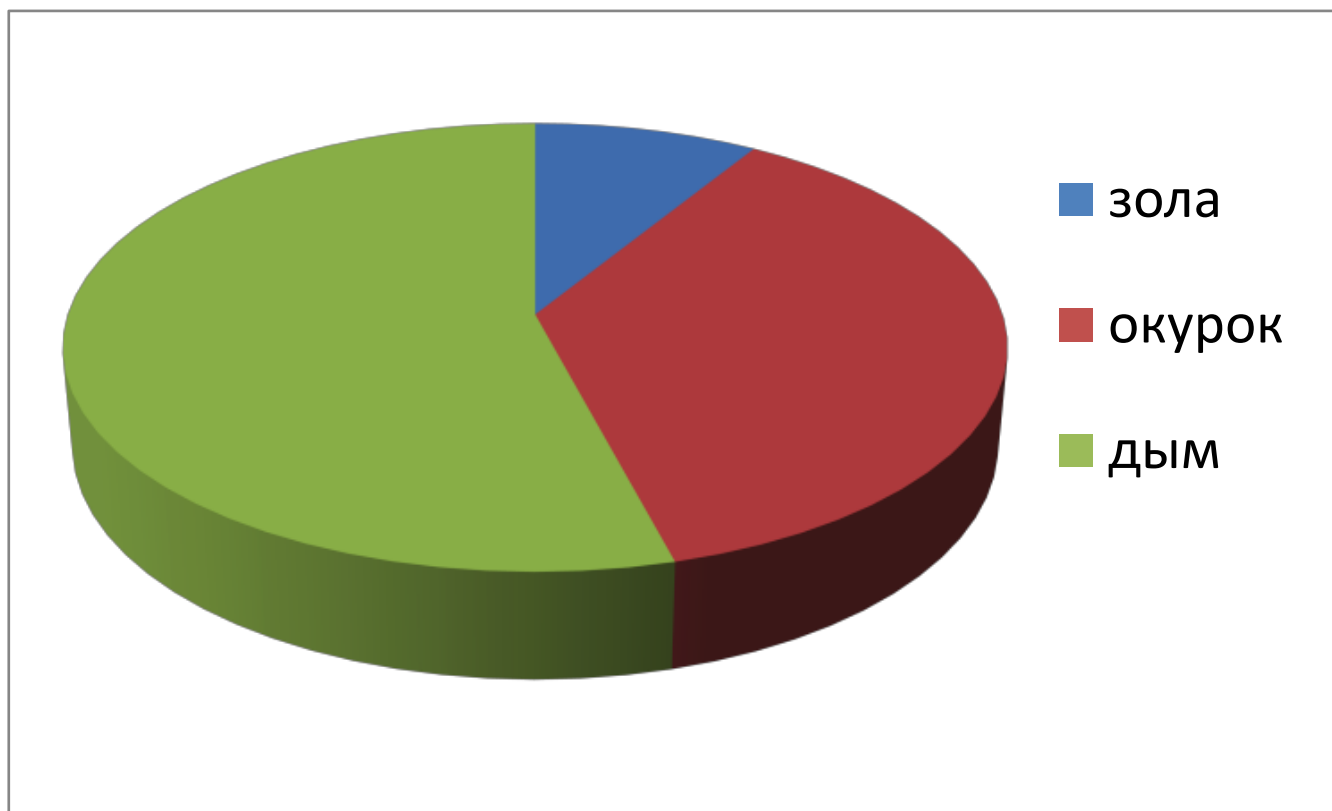


Как радон попадает в дом



Доза, получаемая при курении 2 пачек сигарет в день превосходит в 7 раз дозу от естественных источников,

Общая активность десятки- сотни мБк,



Современные радиационные технологии в нашей жизни



Этапы развития

Фундаментальный этап

Создание ядерного оружия

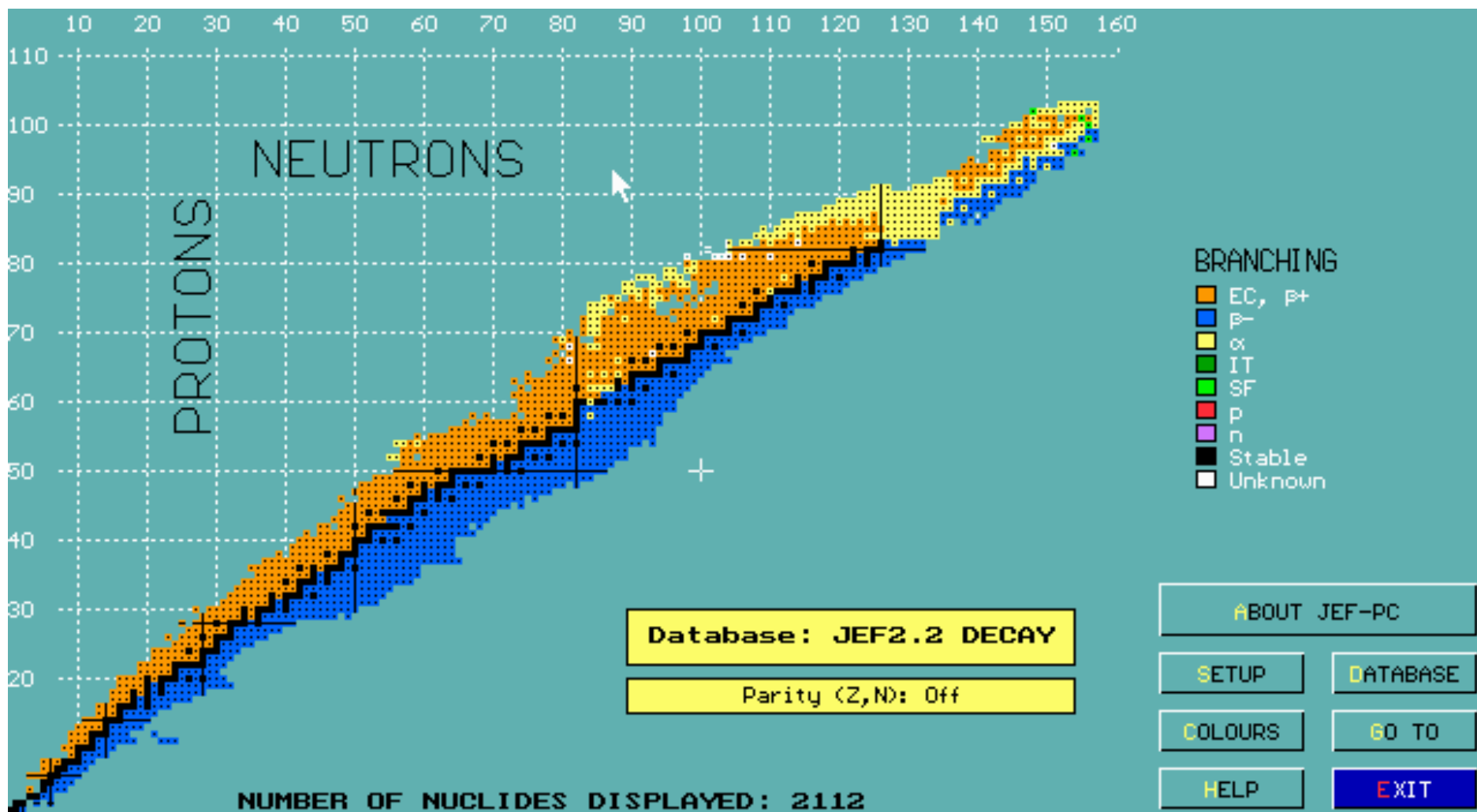
«Мирный» этап

Энергетика

Медицина

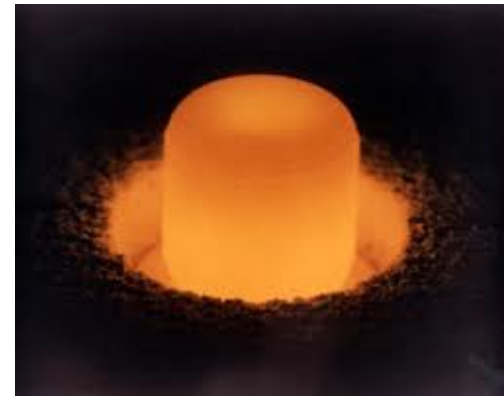
Другие радиационные технологии

Стабильные и радиоактивные ядра



Примеры:

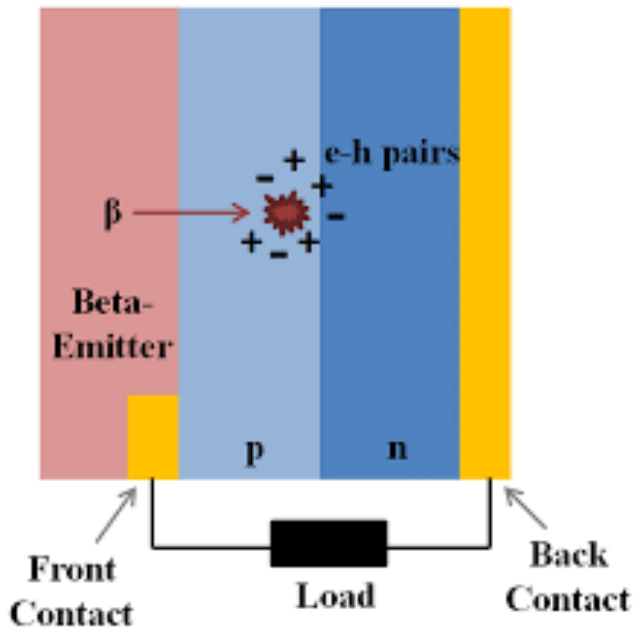
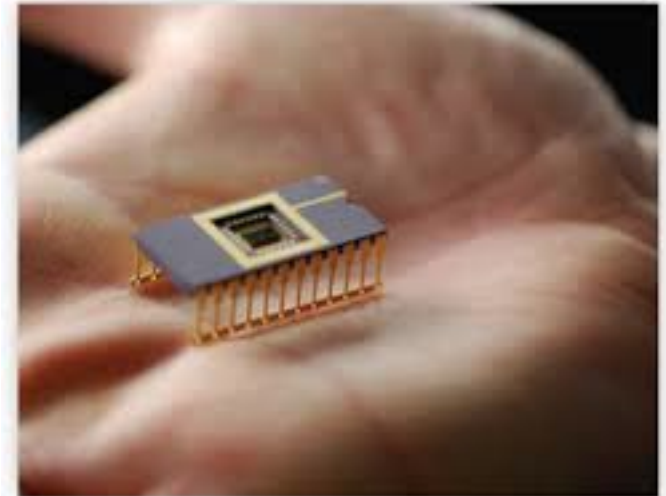
- Полимеры – памперсы
- Облучение продуктов
- Детекторы взрывчатых веществ
- Ядерные батарейки
- Ядерные фильтры – гемодиализ
- Ядерная медицина
- ...



Pu-238

$T_{1/2}=87$ лет

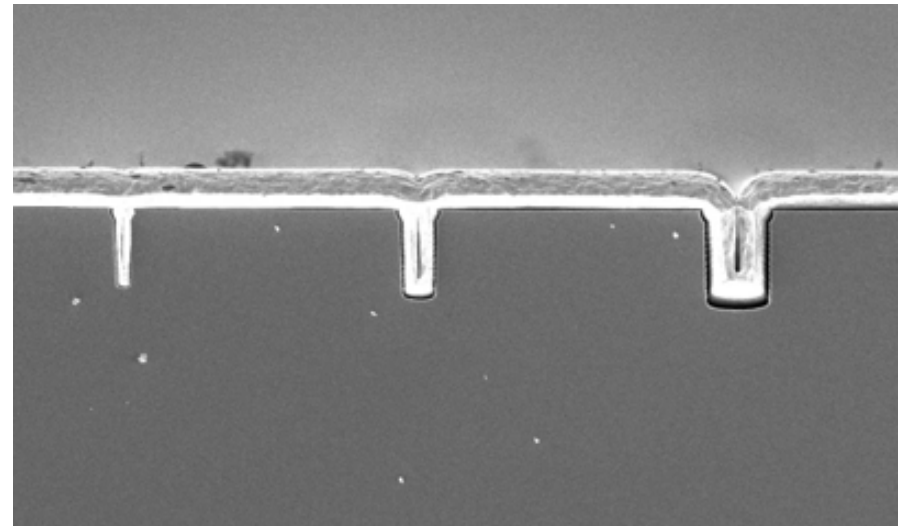
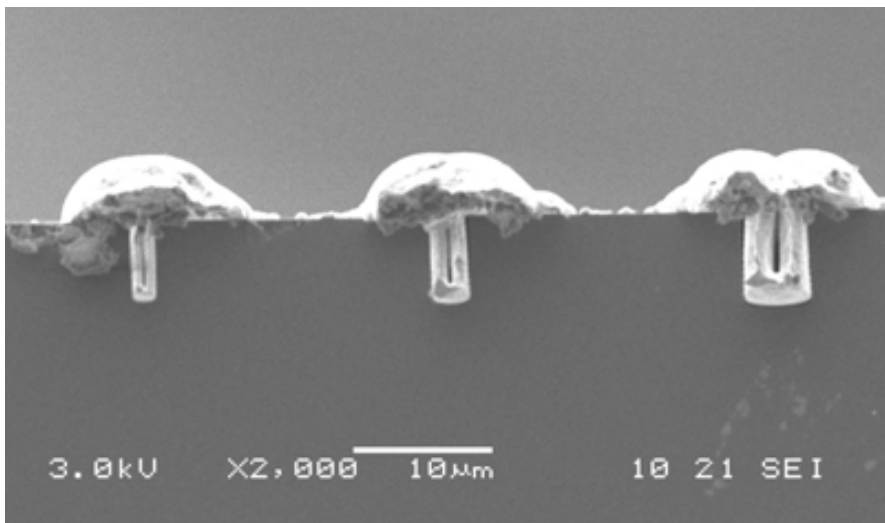
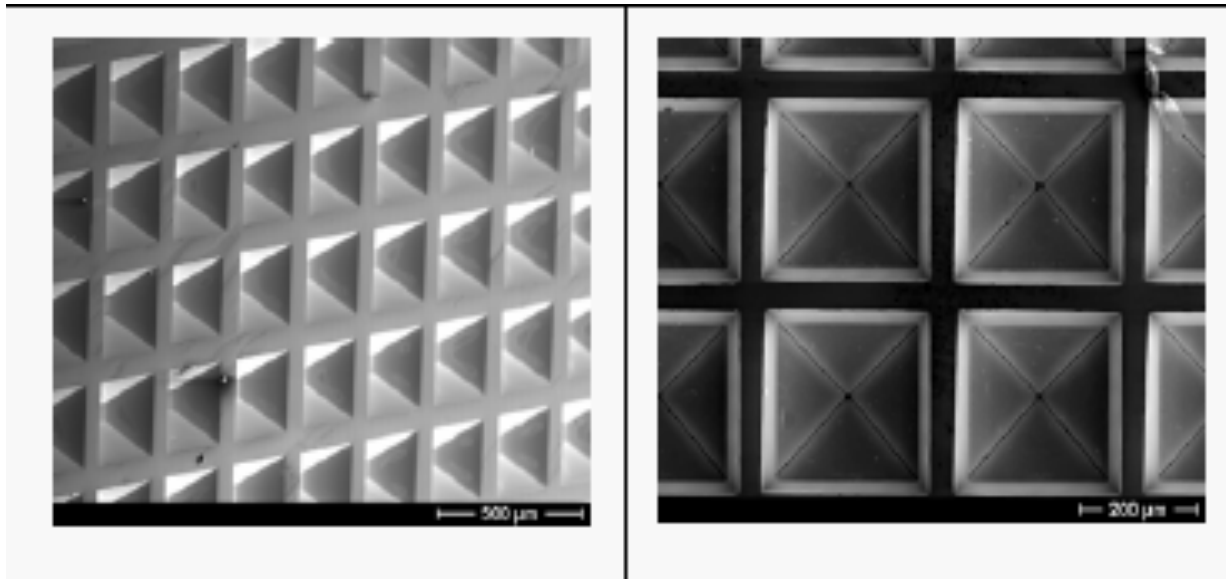
Ядерные батарейки



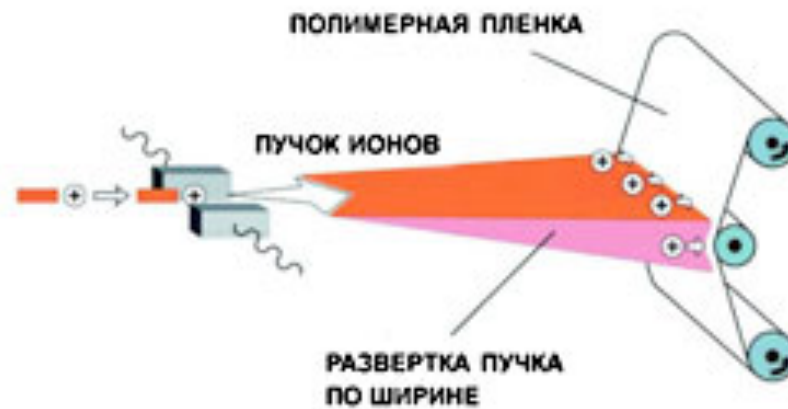
Использование:
Кардиостимуляторы,
Маяки,
Оборонная промышленность

H-3, Sr-90, Ni-63

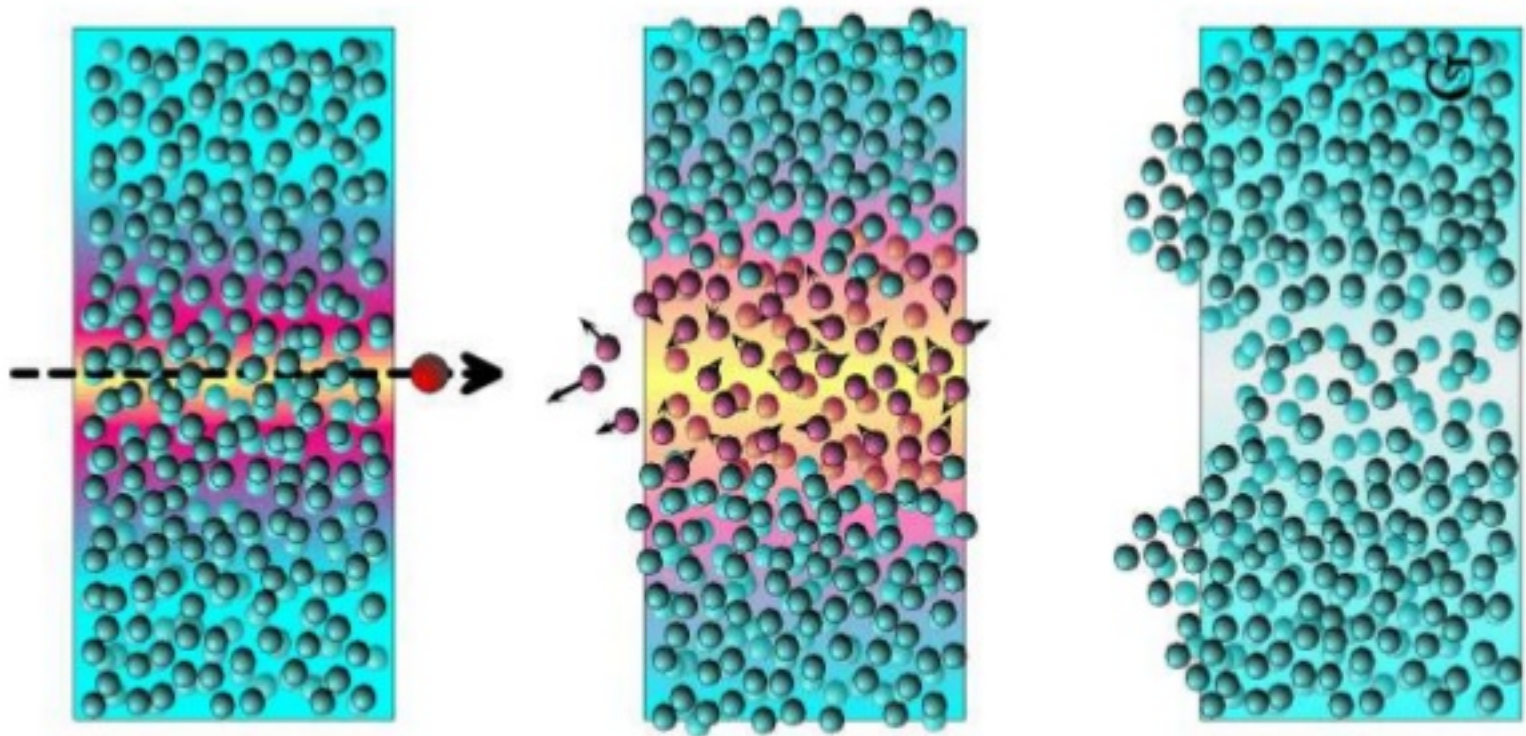
Структура поверхности Si

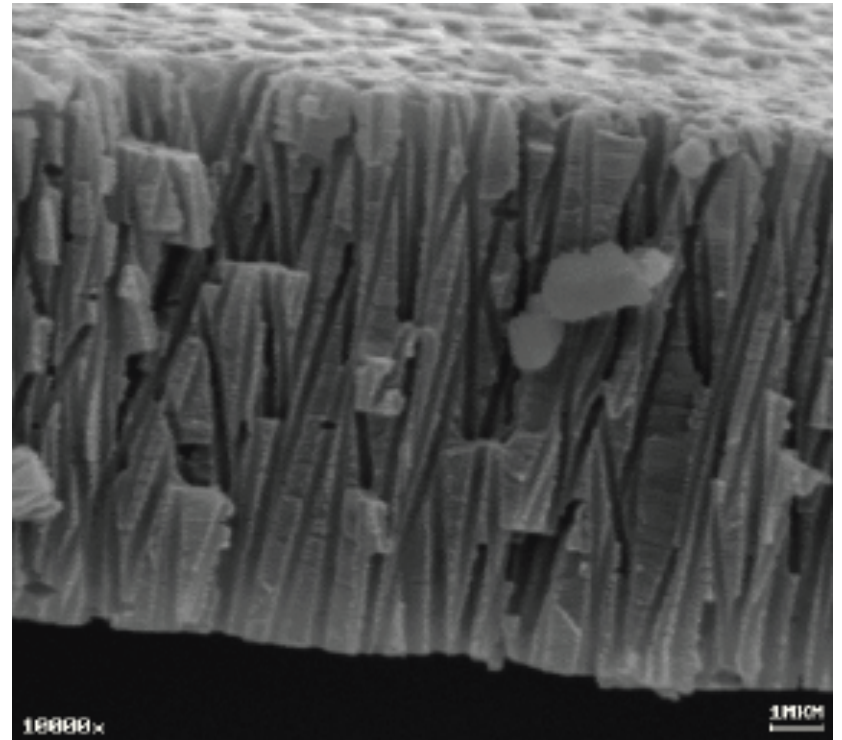
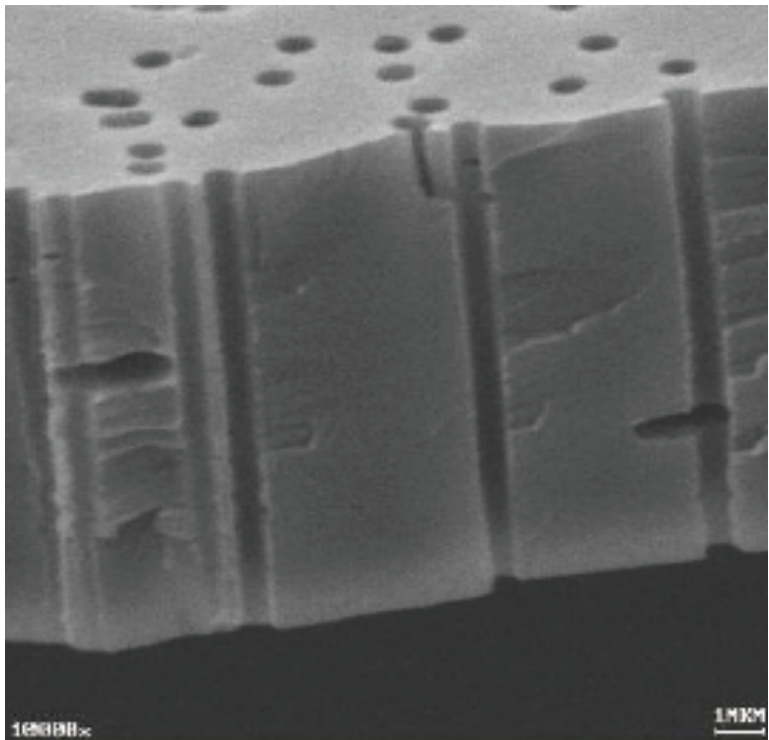
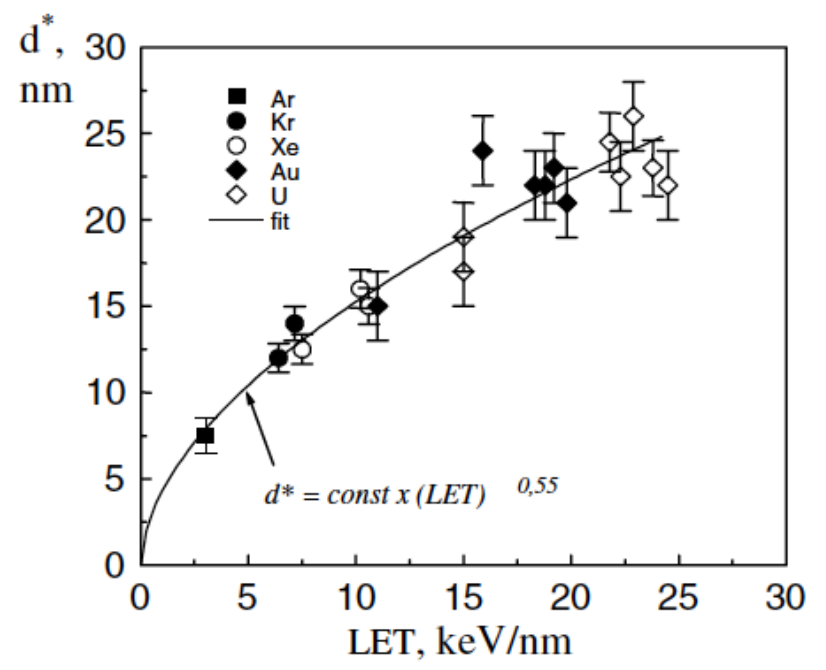
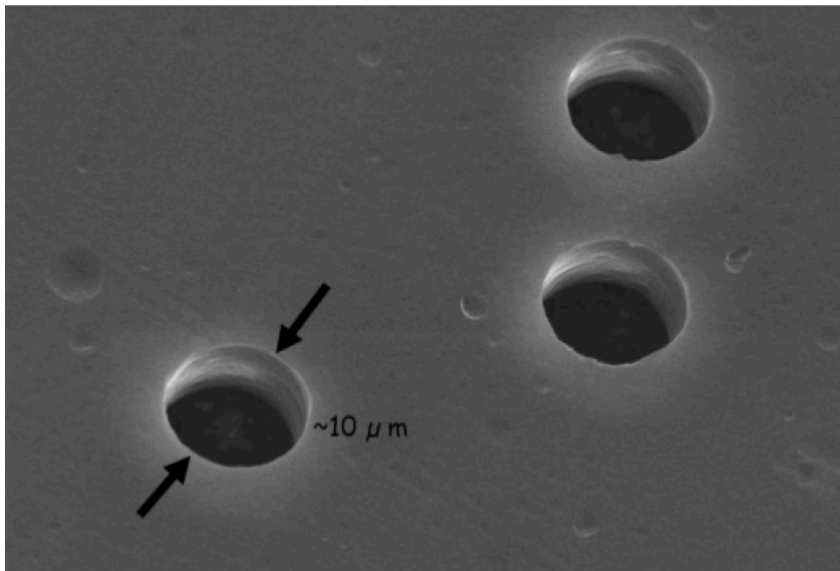


Ядерные фильтры



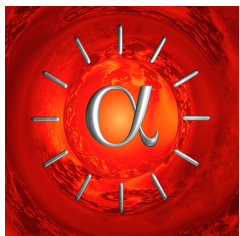
Nuclear Tracks in Solids: Principles & Applications (Fleischer, Price & Walker, 1975)



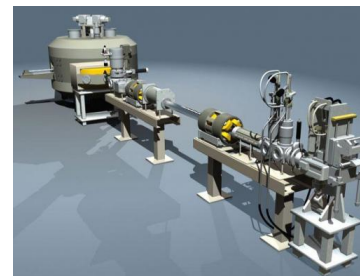


Ядерная медицина

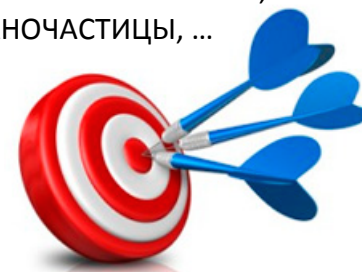
ВЫБОР МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ: ЯДЕРНЫЕ РЕАКЦИИ, СЕЧЕНИЯ, ВЫХОДЫ, ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ



УНИКАЛЬНЫЕ УСТАНОВКИ: УСКОРИТЕЛИ, РЕАКТОРЫ, МИШЕНИ, ИЗОТОПНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ



ВЕКТОРЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ: ПЕПТИДЫ, МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА, БЛОЧНЫЕ НАНОТРАНСПОРТЕРЫ, НАНОЧАСТИЦЫ, ...

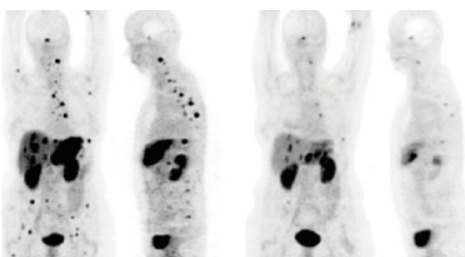


КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ: СЕНСОРЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

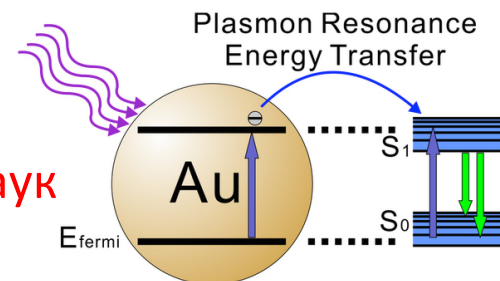
ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ, СИНТЕЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РФП



ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ТЕРАНОСТИКА: ОНКОЛОГИЯ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА, БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА



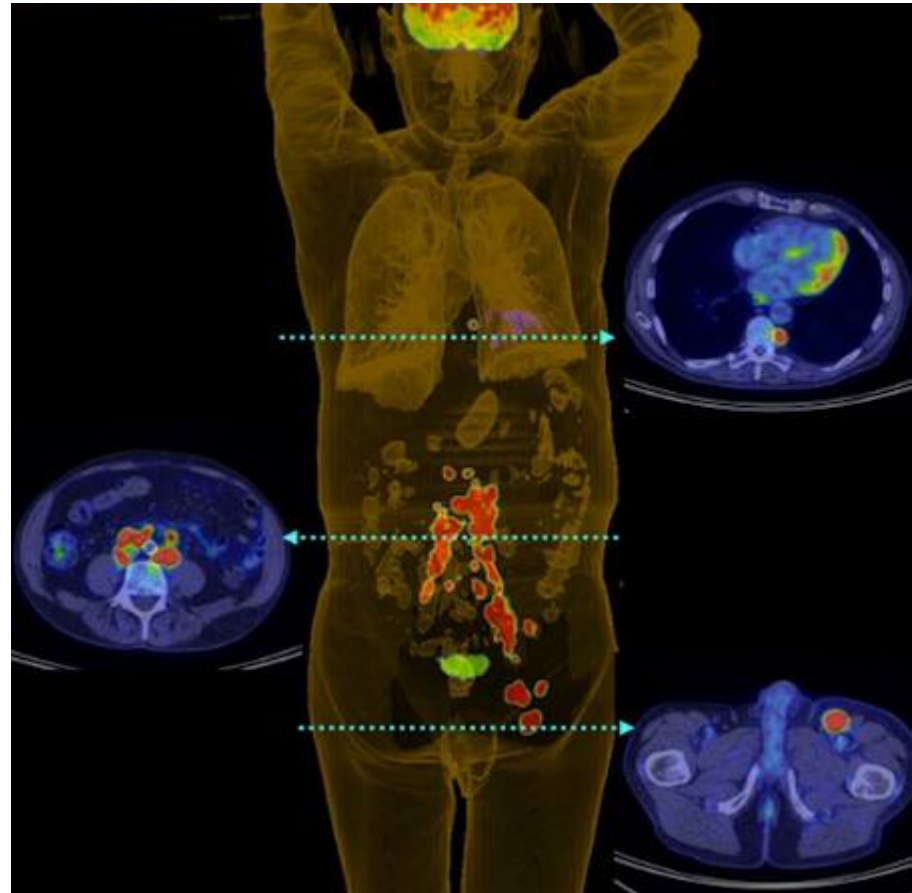
Ядерная медицина - конвергенция наук



Органотропность - свойство того или иного вещества накапливаться в различных тканях организма.



Одно из первых исследований щитовидной железы с использованием ^{131}I



FDG-PET/CT scan in patient with merkel cell carcinoma (^{18}F -дизоксиглюкоза)
<https://www.facebook.com/photo.php?fbid=10151859561367357&set=a.10151859561282357.1073741830.364429672356&type=3&theater>

Основные диагностические методы (medical imaging)

- Сонография (УЗИ)
- Рентгенологические методы
- Компьютерная рентгеновская томография (КТ)
- Магнитно-резонансная томография (МРТ)
- **Планарная (гамма) сцинтиграфия (ПС)**
- **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)**
- **Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)**
- **ОФЭКТ-КТ**
- **ПЭТ-КТ**
- **ПЭТ-МРТ**

Позитрон излучающий радионуклид



Позитрон



Электрон

511 кэВ
гамма-квант

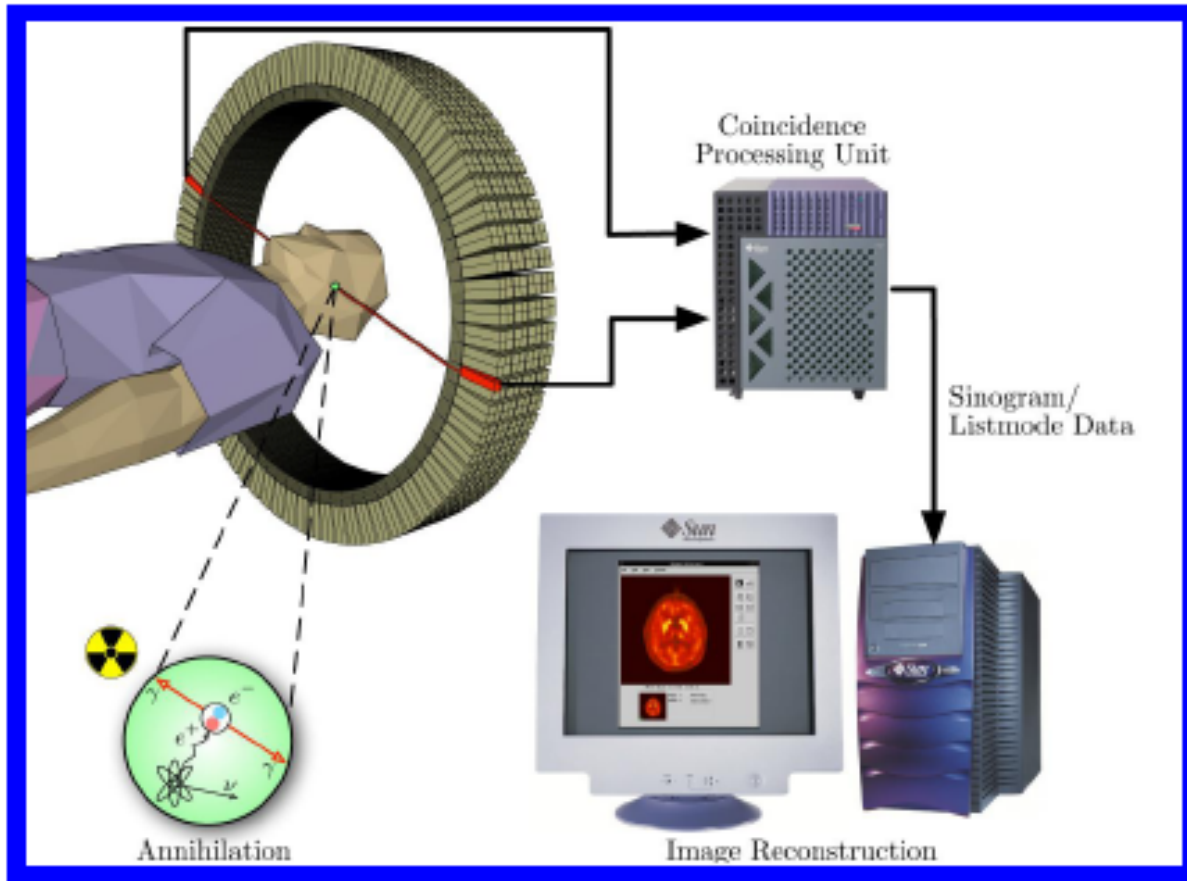
511 кэВ
гамма-квант

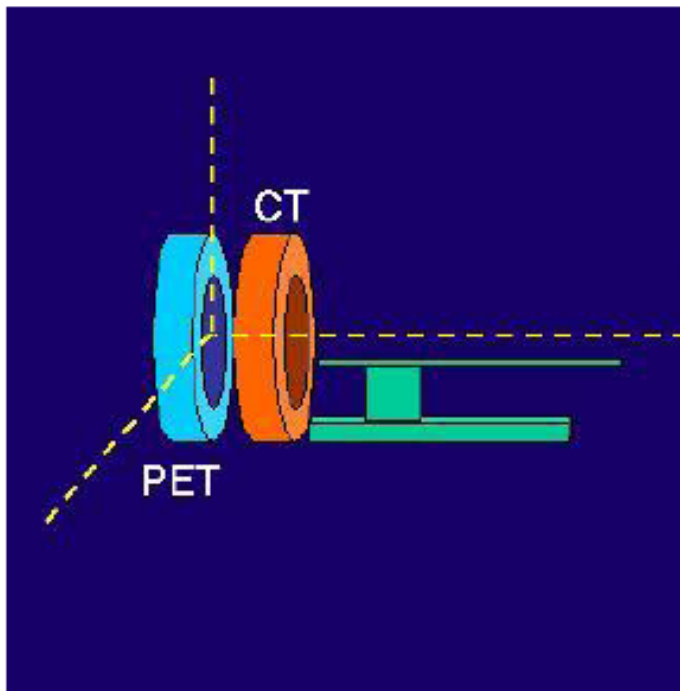
Максимальный пробег в мышце:

4,1 мм (углерод-11)

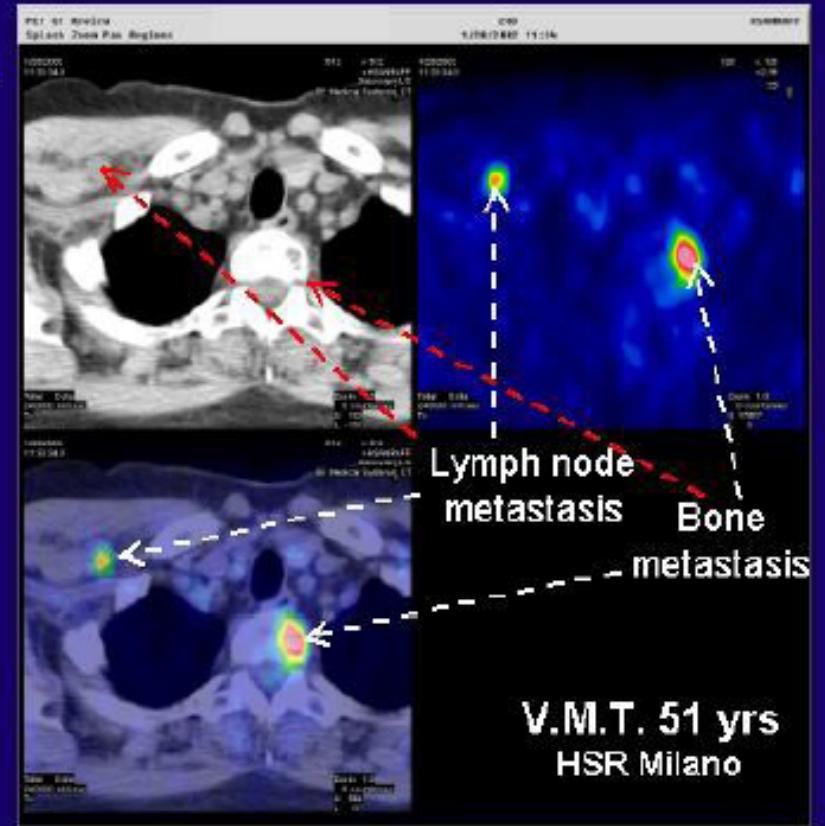
2,39 мм (фтор-18)

9,3 мм (галлий-68)





**ПЭТ КТ позволяет
соотнести
распределение
радиотрейсера (ПЭТ)
с анатомической
структурой (КТ)**



DLS+

Основные позитрон-излучающие радионуклиды для ПЭТ

углерод-11 ($T_{1/2} = 20,4$ мин.)

кислород-15 ($T_{1/2} = 2,03$ мин.)

азот-13 ($T_{1/2} = 9,96$ мин.)

фтор-18 ($T_{1/2} = 109,8$ мин.)

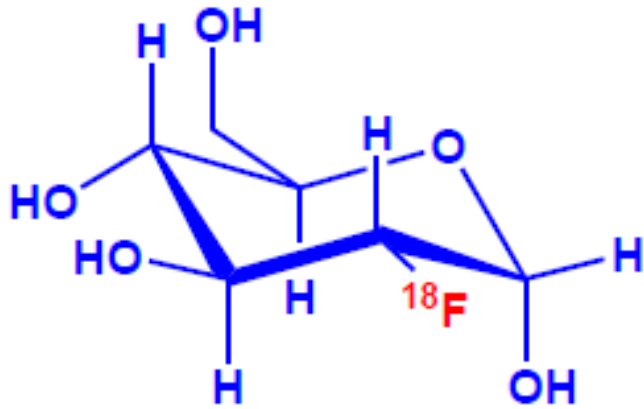
йод-124 ($T_{1/2} = 4,18$ сут.)

циклотронные

германий-68/галлий-68 ($T_{1/2} = 68$ мин.)

стронций-82/рубидий-82 ($T_{1/2} = 75$ сек.)

генераторные



Злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза, что обусловлено повышенным уровнем белков, транспортирующих глюкозу (транспортеров глюкозы Глут1 1 и Глут 2), и, в большей степени, увеличением активности гексокиназы в неоплазме.



Облучение мишени на циклотроне



Синтез в горячих камерах



Контроль
качеств и
дозирование

Радионуклиды для терапии

- Бета
- Альфа
- Оже

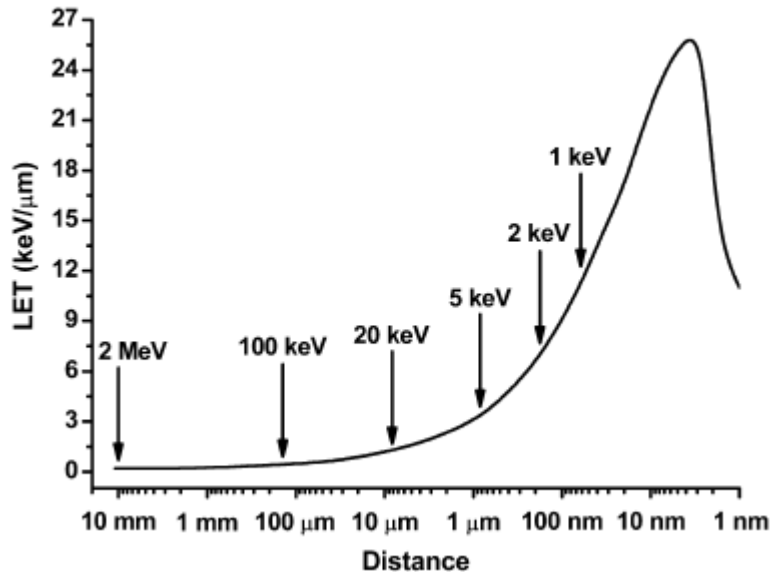


Table 2. Physical Characteristics of Potential Therapeutic Radionuclides

nuclides	$T_{1/2}$	radiation type (MeV)	particle maximum range
^{80}mBr	4.42 h	Auger, γ (0.037)	<10 nm
^{67}Ga	3.26 d	Auger, γ (0.09)	10 nm
^{125}I	60.0 d	Auger, γ (0.027)	10 nm
^{211}At	7.2 h	α (6.8)	65 μm
^{212}Bi	1.0 h	α (7.8), γ (0.72)	70 μm
^{169}Er	9.5 d	β (0.34)	1.0 mm
^{177}Lu	6.7 d	β (0.497), γ (0.208)	1.5 mm
^{161}Tb	6.91 d	β (0.51), γ (0.025)	1.7 mm
^{67}Cu	2.58 d	β (0.54), γ (0.185)	1.8 mm
^{105}Rh	1.48 d	β (0.57), γ (0.320)	1.9 mm
^{131}I	8.04 d	β (0.6), γ (0.364)	2.0 mm
^{77}As	1.62 d	β (0.68), γ (0.239)	2.5 mm
^{127}Te	9.4 h	β (0.7)	2.6 mm
^{153}Sm	1.95 d	β (0.8), γ (0.103)	3.0 mm
^{198}Au	2.7 d	β (0.97), γ (0.411)	4.4 mm
^{111}Ag	7.47 d	β (1.05), γ (0.34)	4.8 mm
^{149}Pm	2.21 d	β (1.07), γ (0.289)	5.0 mm
^{186}Re	3.77 d	β (1.08), γ (0.131)	5.0 mm
^{89}Sr	50.5 d	β (1.49)	8.0 mm
^{32}P	14.3 d	β (1.71)	8.7 mm
^{188}Re	16.95 h	β (2.13), γ (0.155)	11.0 mm
^{142}Pr	19.1 h	β (2.16), γ (1.6)	11.3 mm
^{90}Y	2.67 d	β (2.28)	12.0 mm

^{223}Ra – перспективный радионуклид для радиотерапевтического использования

- Естественный остеотроп, изоморфен Са, накапливается в костной ткани с коэффициентом накопления 10,3 (для ^{89}Sr и ^{153}Sm = 1,6 и 4,4).
- Отсутствие дозолимитирующей токсичности до 200 кБк/кг;
- В отличие от других остеотропных радионуклидов, экскреция ^{223}Ra происходит через гастроинтестинальный тракт, и лишь 10% - почками.
- Инъекции приводят к уменьшению болевого синдрома (70-75%) со снижением уровня PSA у всех больных.
- Независимый Комитет мониторинга данных прервал исследование по лечению больных раком простаты и костными метастазами ^{223}Ra за счет очевидности преимуществ по сравнению с другими методами.

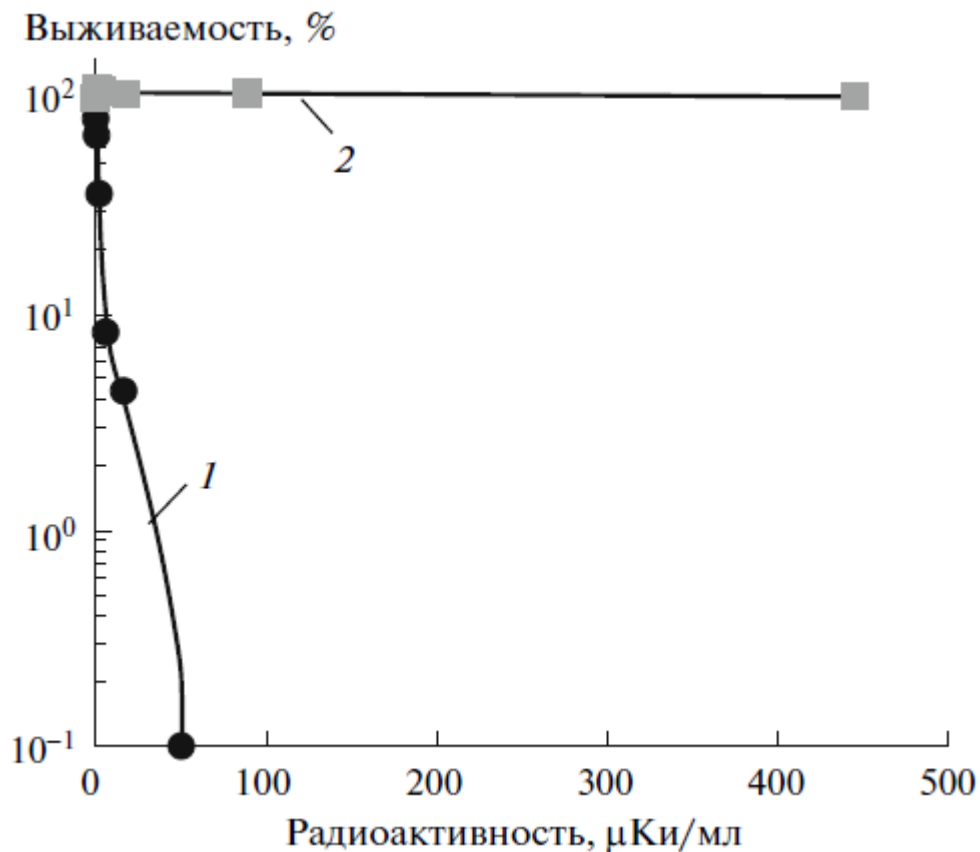
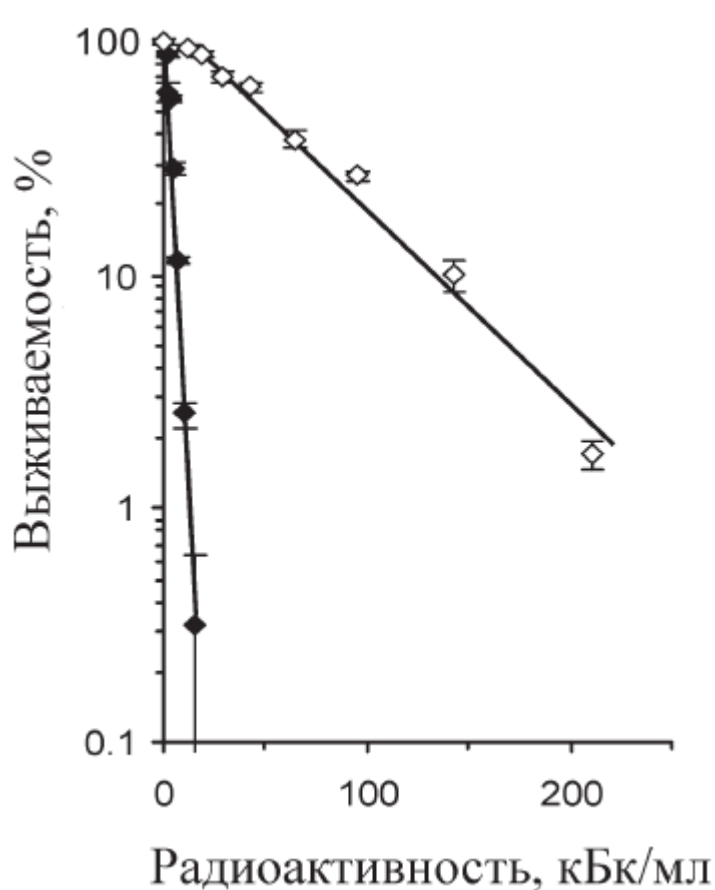
Препарат Alpharadine® (Xofigo) :

$^{223}\text{RaCl}_2$ в изотоническом растворе NaCl/NaCit для внутривенного введения (Algeta ASA, Норвегия)

<http://www.medplus24.ru/magazine/mens-health/628.html>



НАПРАВЛЕННАЯ АЛЬФА-ТЕРАПИЯ (^{211}At и ^{125}I)



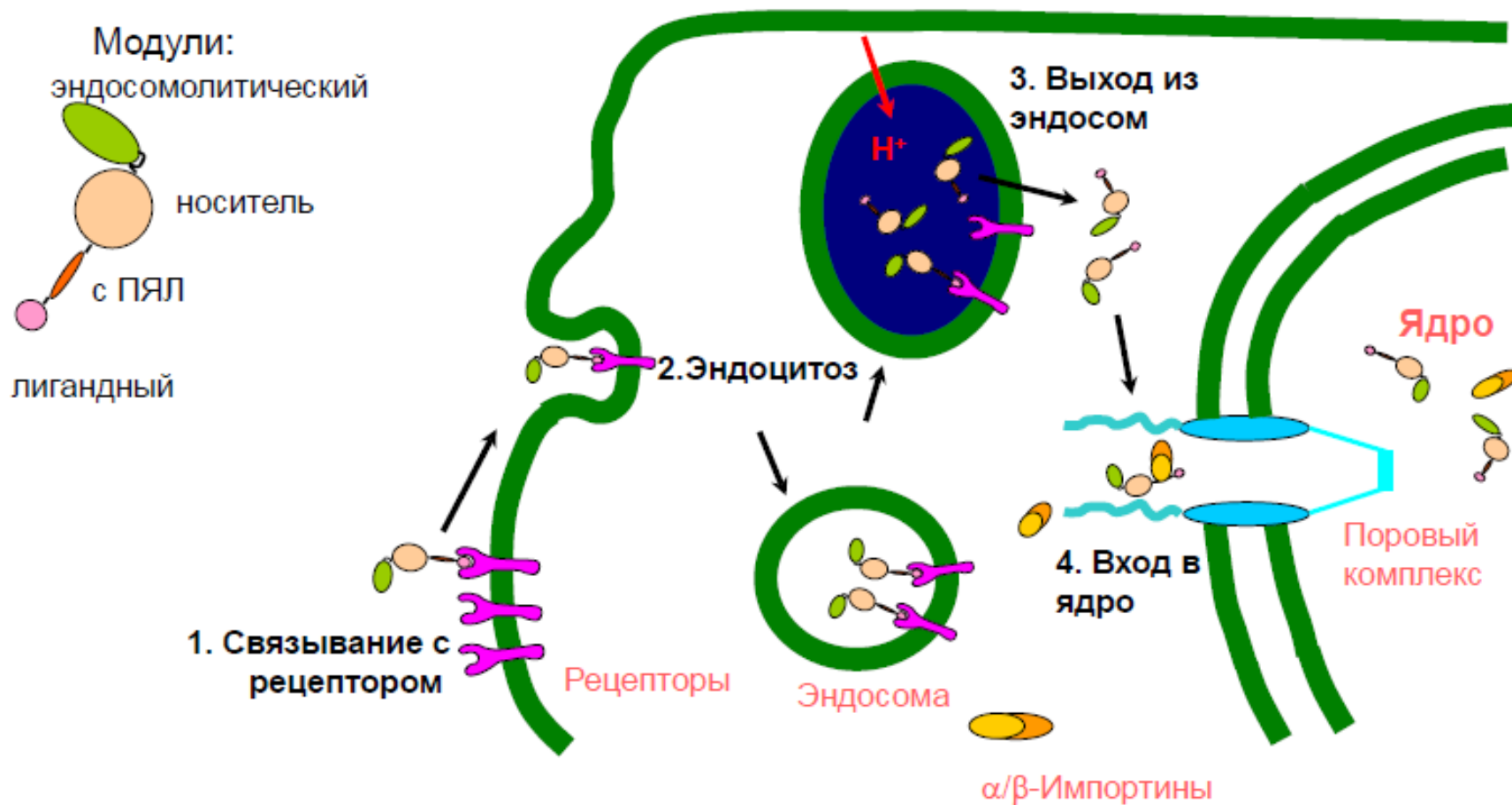
<http://nano.msu.ru/files/basics/2012/lecture11-Sobolev.pdf>

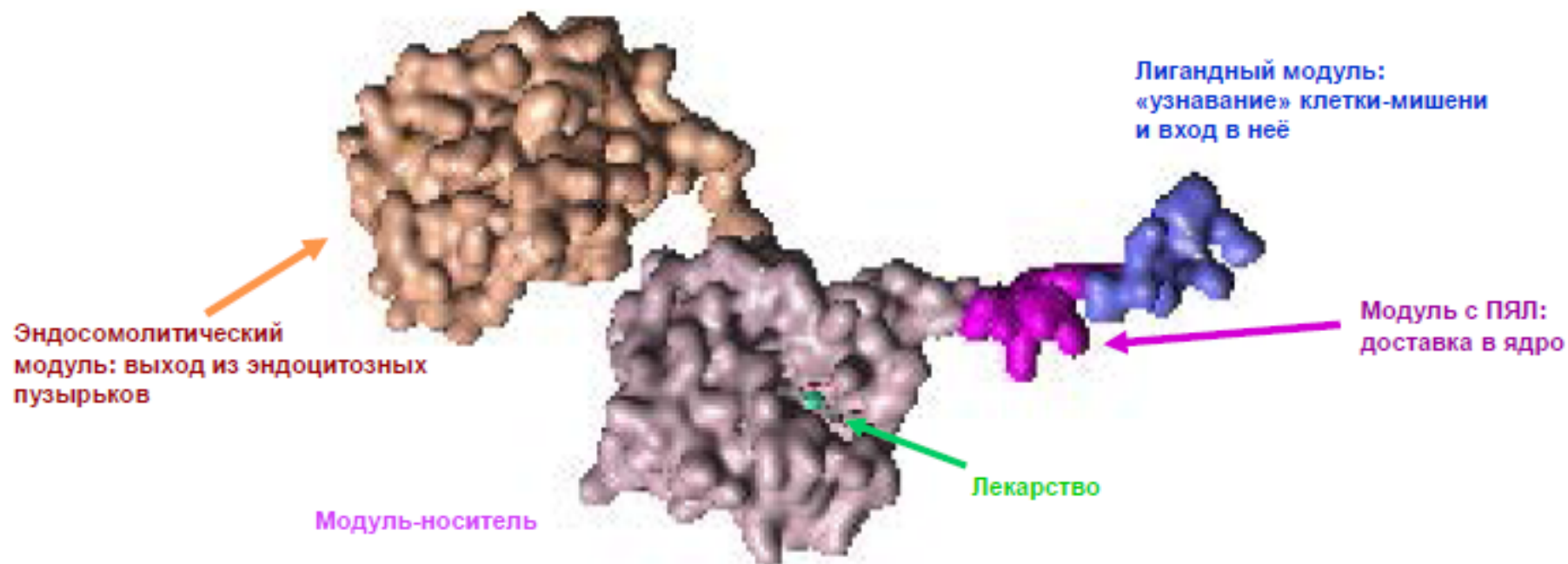
<http://www.inbi.ras.ru/ubkh/49/Sobolev.pdf>

<http://www.genebiology.ru/structure/VES0685.pdf>

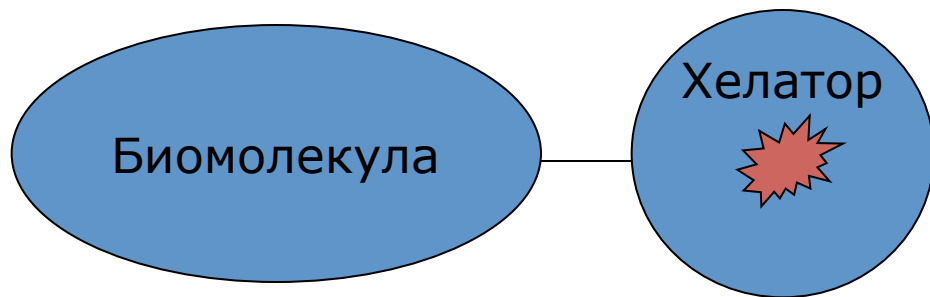
Схема строения модульного нанотранспортера (МНТ) и этапов его проникновения в клетку-мишень

Модульные нанотранспортеры и их модули





Радионуклиды для терапии



- ^{90}Y
- ^{166}Ho
- ^{177}Lu
- ^{213}Bi
- ^{212}Bi
- ^{211}At
- ^{225}Ac

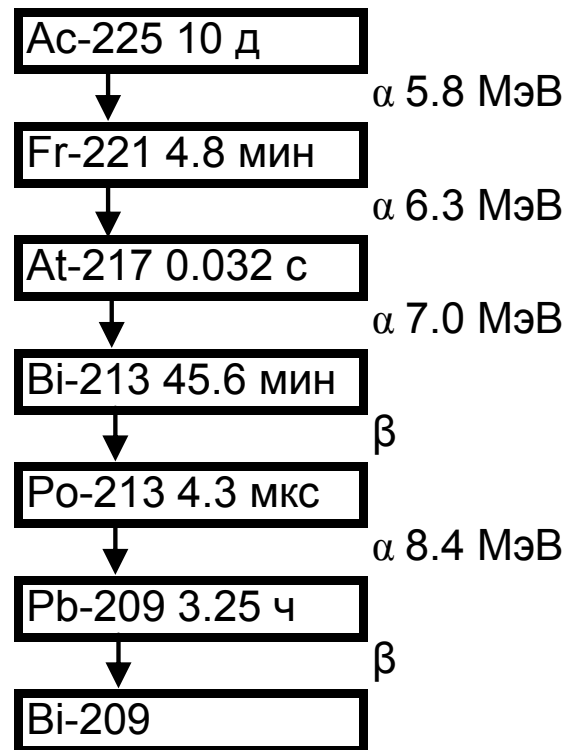
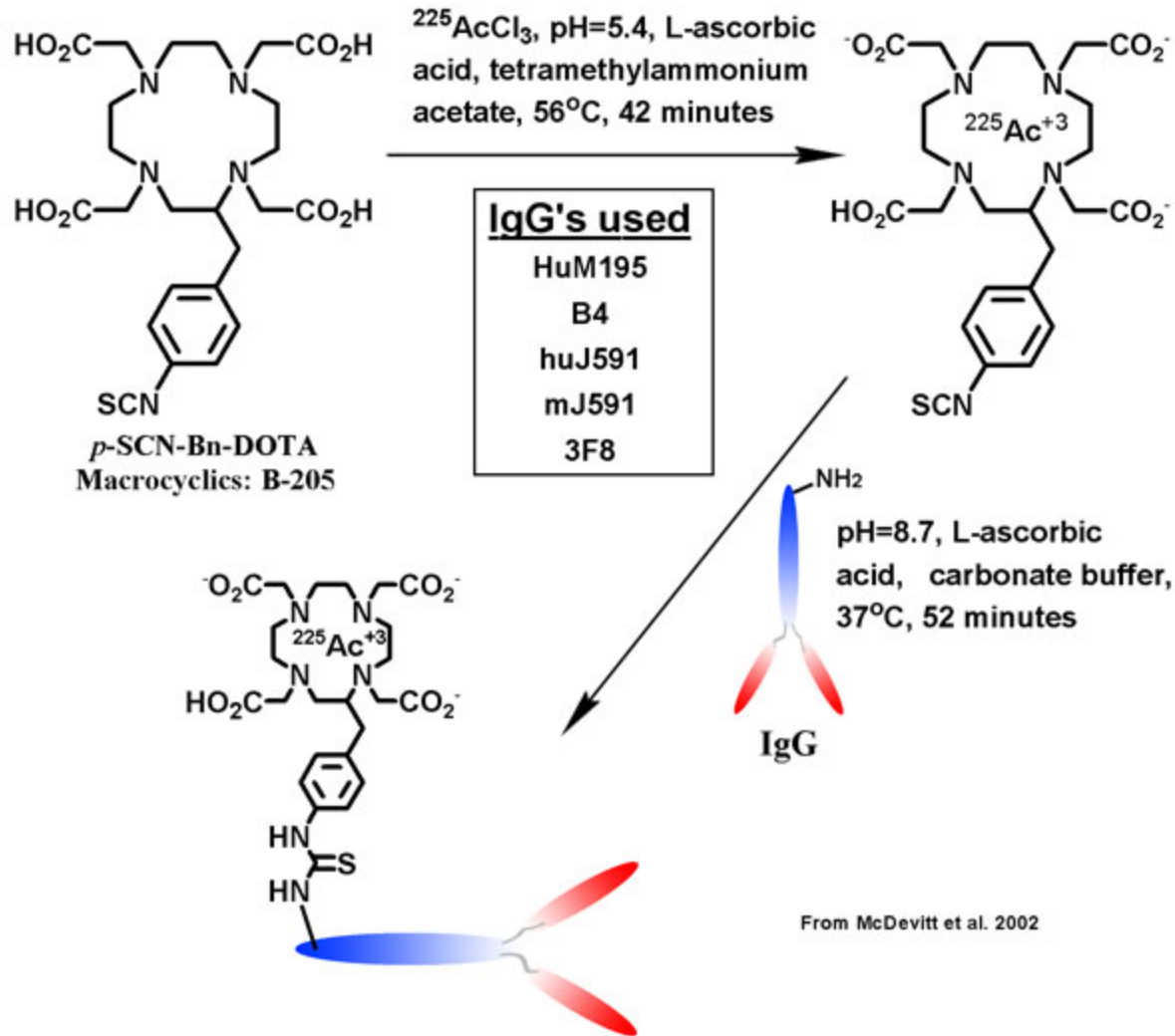
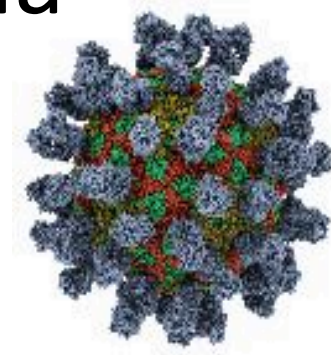


Схема синтеза



Таргетные вектора доставки ИЗОТОПОВ-АНТИТЕЛА



HER-2	Рак молочной железы
CD20	Лимфома (^{131}I , ^{90}Y)
CEA	Рак яичника, эмбриональные опухоли
Mucin-1	Рак предстательной железы, рак молочной железы
TAG-27	Рак легкого
VEGF	Рак почки, рак легкого, опухоли головы и шеи, предстательной железы
EGF	Рак почки, мочевого пузыря, рак предстательной
железы	
Mindin	Рак предстательной железы
PSMA	Рак предстательной железы
Annexin	Все виды опухолей (апоптоз)

Таргетные вектора доставки изотопов-пептиды

Октреотид, DOTA-ТОС, DOTA-TATE, DOTA-NOC

- Нейроэндокринные опухоли
- Мелкоклеточный рак легкого
- Рак щитовидной железы
- Рак молочной железы
- Рак почки
- Лимфома
- Опухоли мозга (медуллобластома, глиома)

Бомбезин и др. аналоги ГРФ, АМВА

- Рак предстательной железы
- Рак молочной железы
- Рак легкого
- Рак толстой кишки
- Мелкоклеточный рак легкого
- Опухоли мозга (медуллобластома)

• ^{99}Tc , ^{111}In

• ^{68}Ga ,

• ^{90}Y , ^{177}Lu ,

Таргетные вектора доставки ИЗОТОПОВ-пептиды

α -Меланостимулирующий гормон

- Меланома

Аналоги АФП, TOVNO, TOVNOGNES

- Рак молочной железы
- Рак яичника
- Рак предстательной железы

Интегрины $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, RGD

- Рак молочной железы
- Рак предстательной железы
- Рак яичника
- Опухоли мозга (глиома)

Субстанция P

- Рак молочной железы
- Медулярный рак щитовидной железы
- Мелкоклеточный рак легкого
- Опухоли мозга (глиома)

Нейротензин

- Рак поджелудочной железы
- Глиобластома
- Саркомы

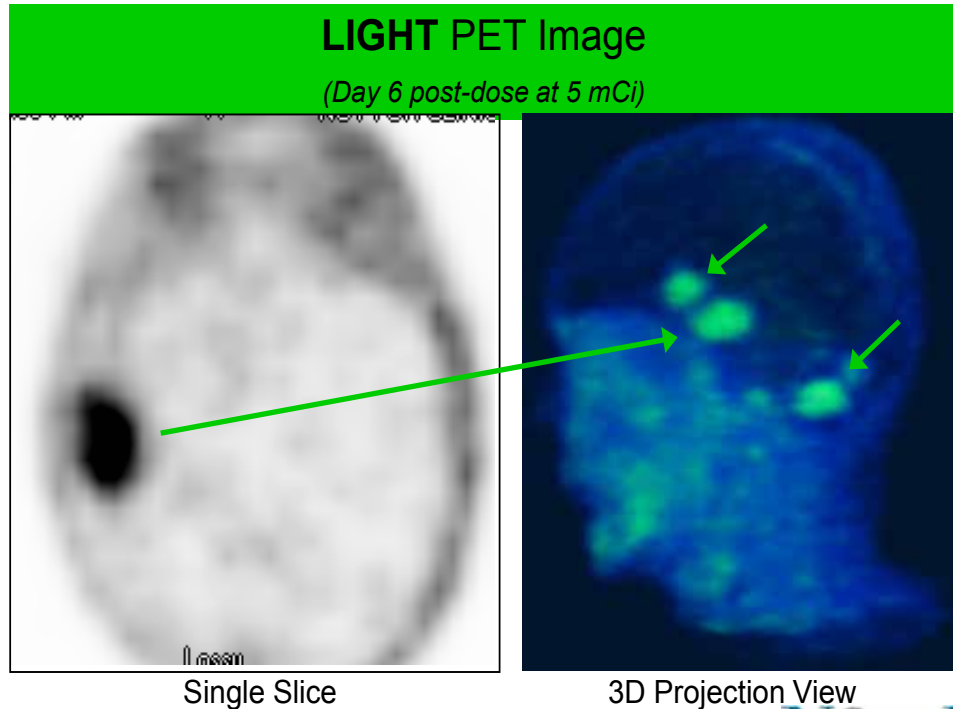
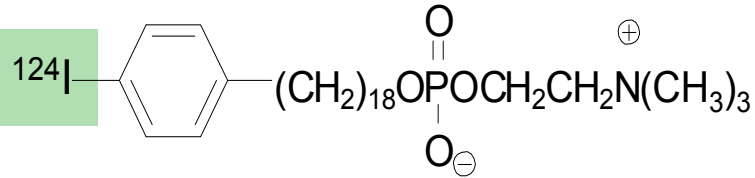
• ^{99}Tc , ^{111}In

• ^{68}Ga ,

• ^{90}Y , ^{177}Lu ,

Пример инновационного РФП

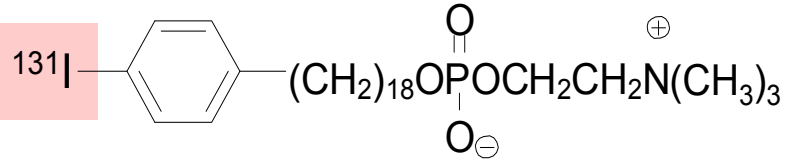
Novelos США – Селектрум Россия



- Фосфолипидный высокоспецифичный вектор доставки изотопов в любые опухоли
- Потенциал замены 18-FDG

Пример инновационного РФП

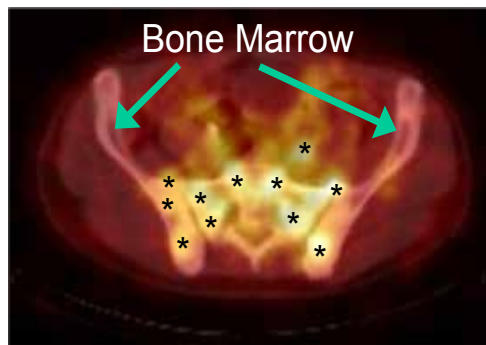
Novelos США – Селектрум Россия



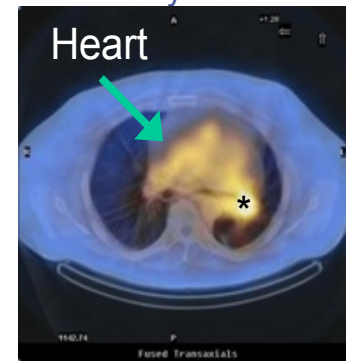
Novelos

Phase 1a – Two Patients with Prostate Cancer and Colorectal Cancer – SPECT/CT at day 6

Metastases in Lumbar, Spine, Pelvis, Sacrum



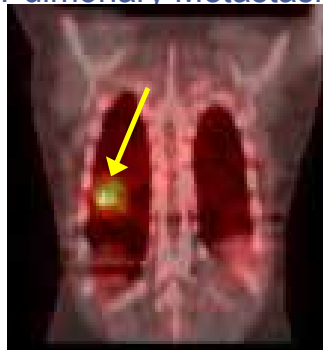
Pulmonary Metastasis



* = Tumor

Phase 1b – Patient with Colorectal Cancer – SPECT/CT at day 21 (26.8 mCi)

Pulmonary Metastasis



Hepatic Metastasis



IND TREAT FOLLOW UP

- Фосфолипидный высокоспецифичный вектор доставки изотопов в любые опухоли
- Терапия с использованием I-131 – классический пример Theranostics

«Биология»

Способы доставки генетического материала в клетки организма:

Нативная ДНК

Вирусные векторы,

Невирусные системы, включая клеточные системы доставки генов

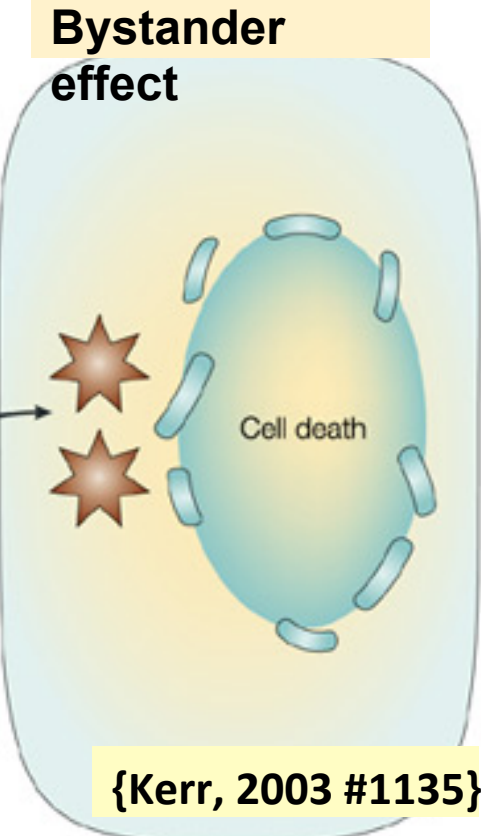
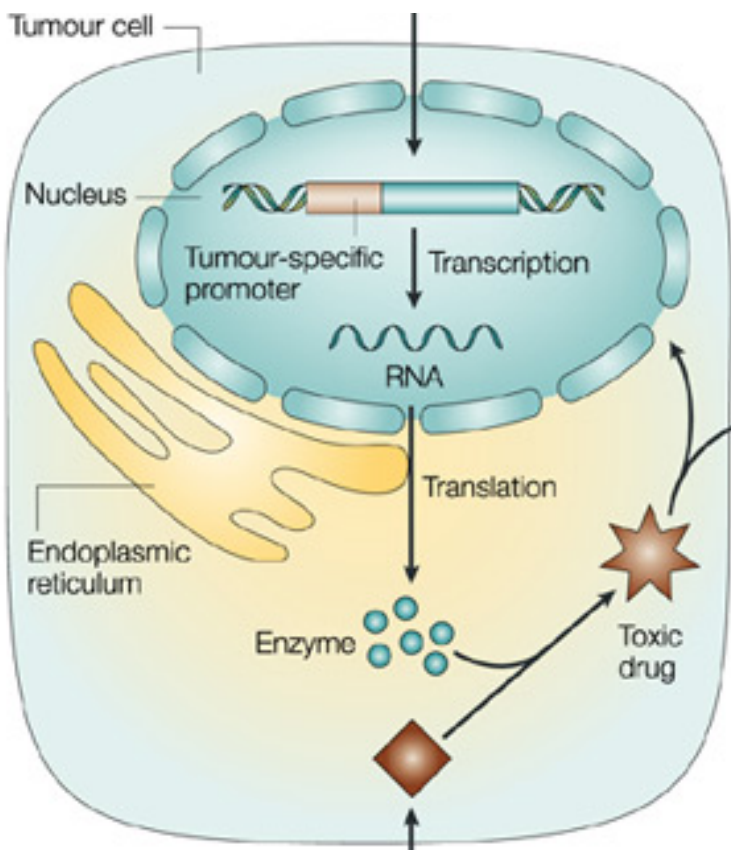
От персонализированной медицины для богатых к генерализованной медицине для всех

Ген-направленная энзим-продраг ген-терапия
Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy, GDEPT
Suicide gene therapy

Учитывая опыт таргетной медицины, в том числе и CAR-T иммунотерапии, ориентированных на молекулярные особенности индивидуальных опухолей, например на опухолевый антиген, варьирующих от опухоли к опухоли (HER-2 рецептор 20% индивидуумов с раком мол. Железы)

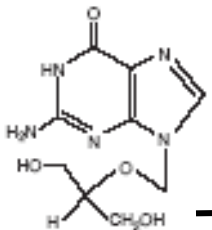
Мы ориентируемся на максимально универсальное свойство опухолей – повышенную способность к репликации. На это ориентируется химиотерапия. Но она токсична.

В наших системах Химиотерапевтический агент образуется внутри раковой клетки, поэтому менее токсичен, действует как ингибитор репликации и поэтому имеет универсальный характер



The bystander effect is the major driving force behind any genetic surgery strategy. Numerous studies performed with a variety of suicide gene/prodrug combinations have demonstrated that near complete tumor eradication is possible even when the suicide gene product is expressed in less than 10% of the tumor cells

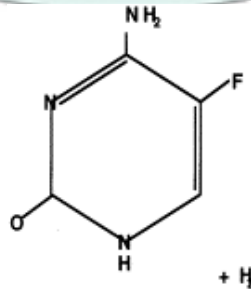
Intravenous administration of prodrug



Enzyme **HSV-tk**

GCV -p-p-p

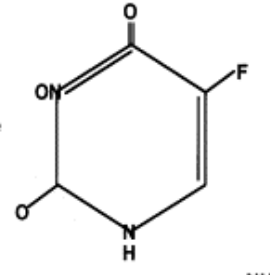
Toxic drug



Prodrug
5-Fluorocytosine

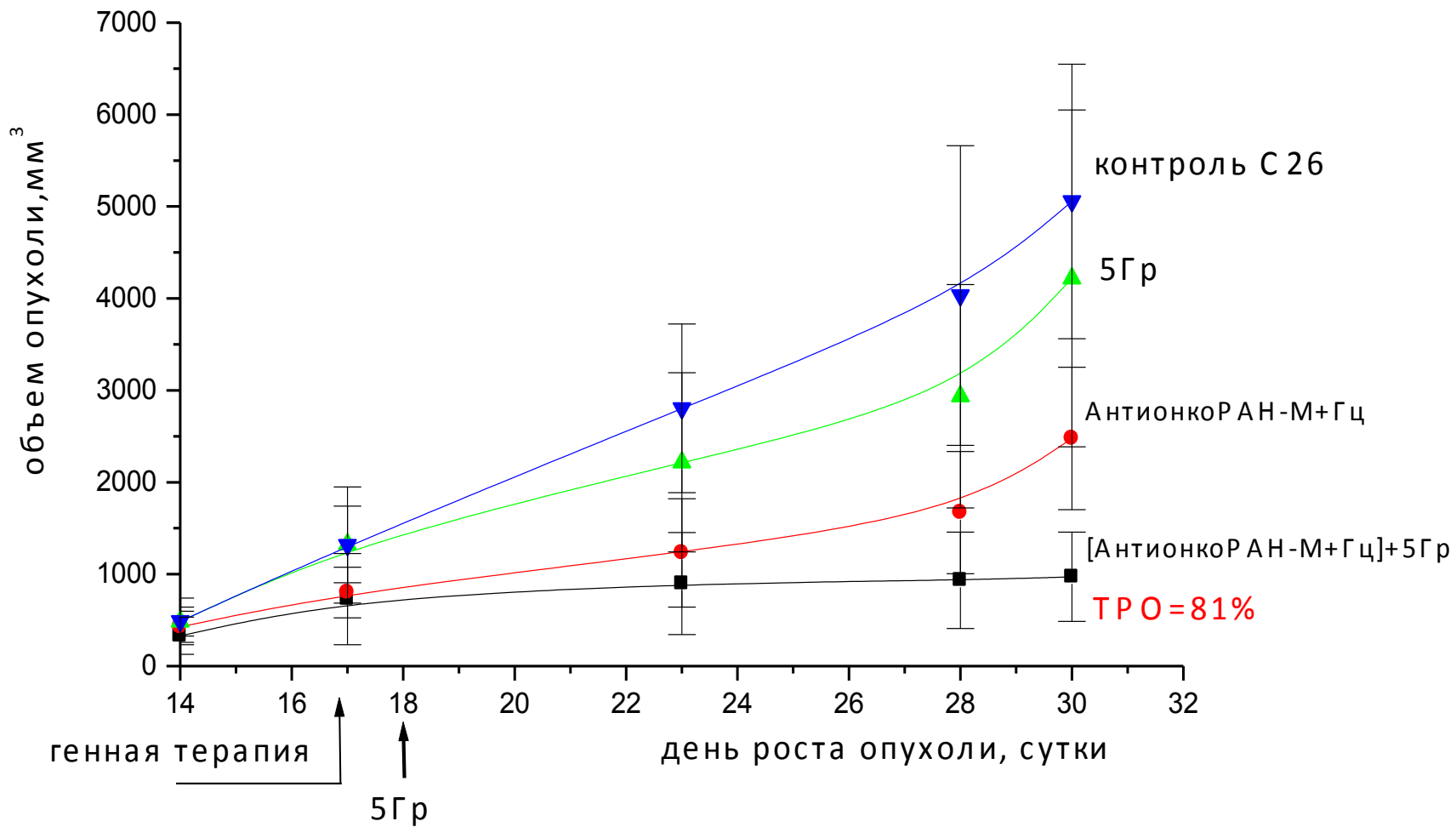
Cytosine Deaminase

Enzyme



Toxic drug
5-Fluorouracyl

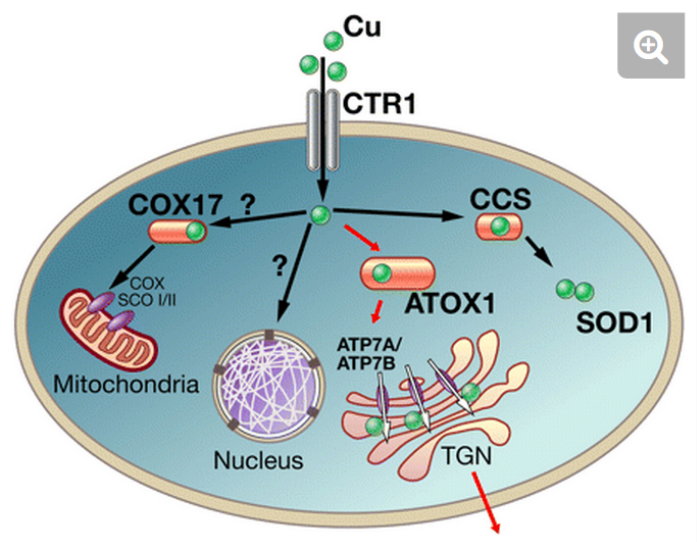
Prodrug
Ganciclovir (GCV)



Therapeutic gene improving – radionuclide transporters as therapeutic genes

Human copper transporter 1 (CTR1, SLC31A1).

натрий-йодидный симпортер (НИС)



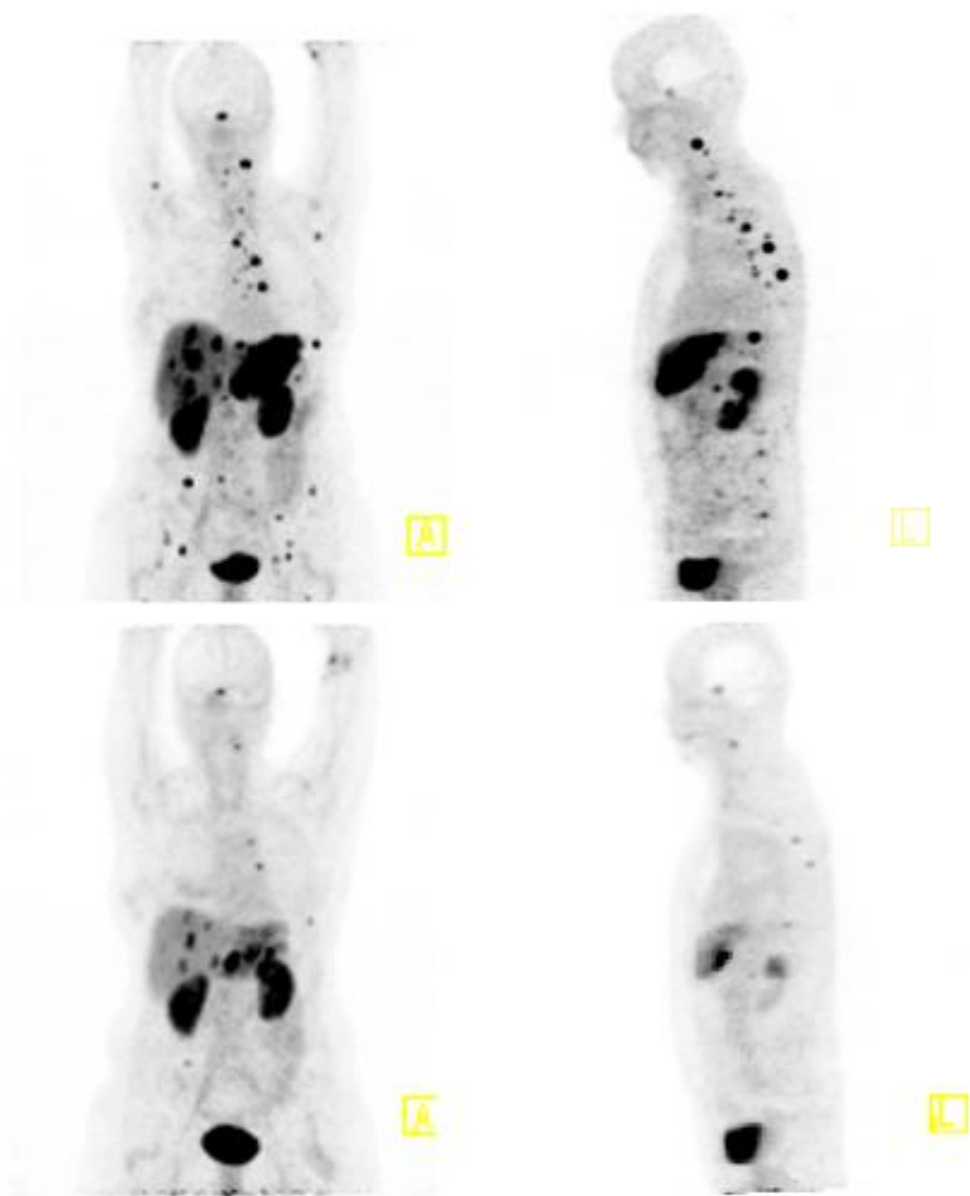
^{64}Cu	29	35	63.9297642(6)	12.700(2) h	β^+ (61%) β^- (39%)
^{65}Cu	29	36	64.9277895(7)		Stable
^{66}Cu	29	37	65.9288688(7)	5.120(14) min	β^-
^{67}Cu	29	38	66.9277303(13)	61.83(12) h	β^-
^{68}Cu	29	39	67.9296109(17)	31.1(15) s	β^-
^{125}I [n 3]	53	72	124.9046302(16)	59.400(10) d	
^{131}I [n 4][n 3]	53	78	130.9061246(12)	8.02070(11) d	β^-

Bystander effect – Убийство соседних клеток излучением

Универсальность независимость от опухоли

"Image of the year": alpha therapy results on digestive tumors

Bi-213-DOTATOC



Способы получения ^{225}Ac и ^{223}Ra

 ^{225}Ac ^{223}Ra

Генераторы



Облучения нейтронами



Облучение зараженными частицами



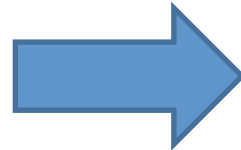
Другие возможности



Мировое производство Ас-225, ГБк (мКи)

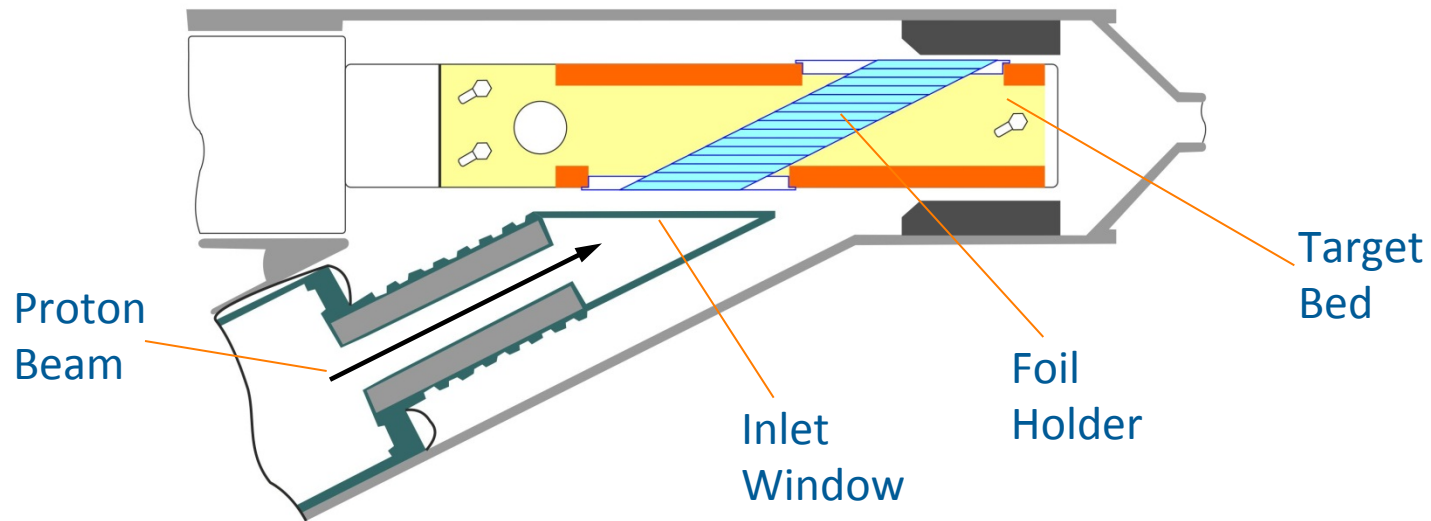
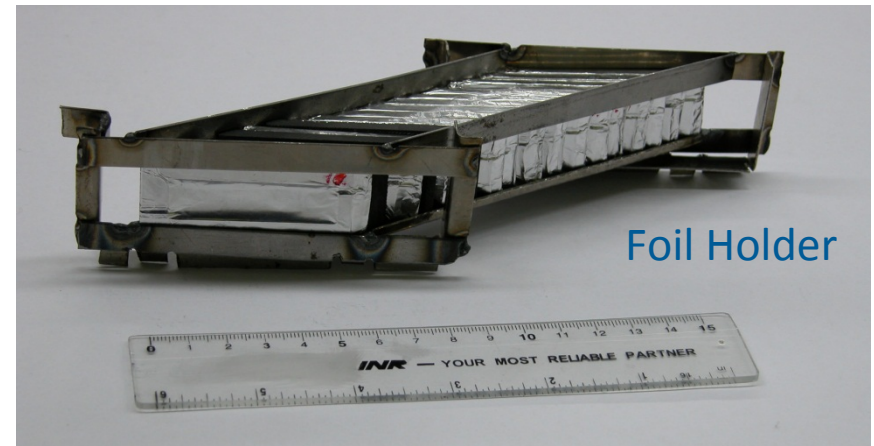
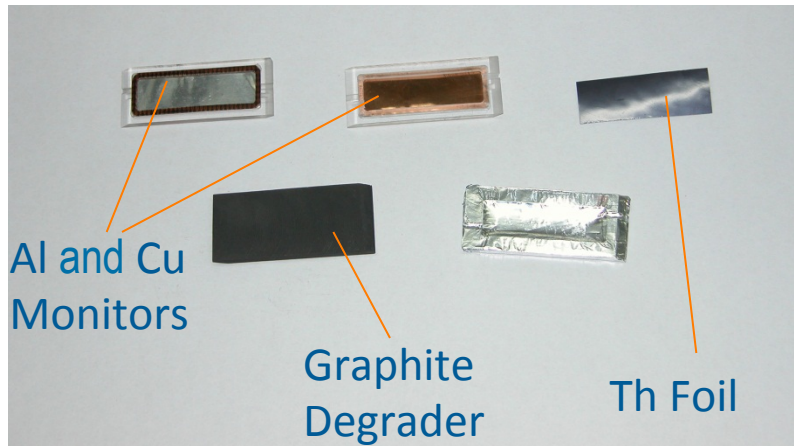
	JRC ITU (ЕС)	ORNL (US)	ФЭИ (Россия)
Запас	1,7 (45,6)	5,55 (150)	5,55 (150)
Макс. кол-во производимого Ас-225	13 (350)	22,2 (600)	26,6 (720)
Единичная поставка	1,3 (35)	2,2 (60)	1,85 (50)

ИТОГО:
около 63 ГБк (1,7 Ки) ^{225}Ac

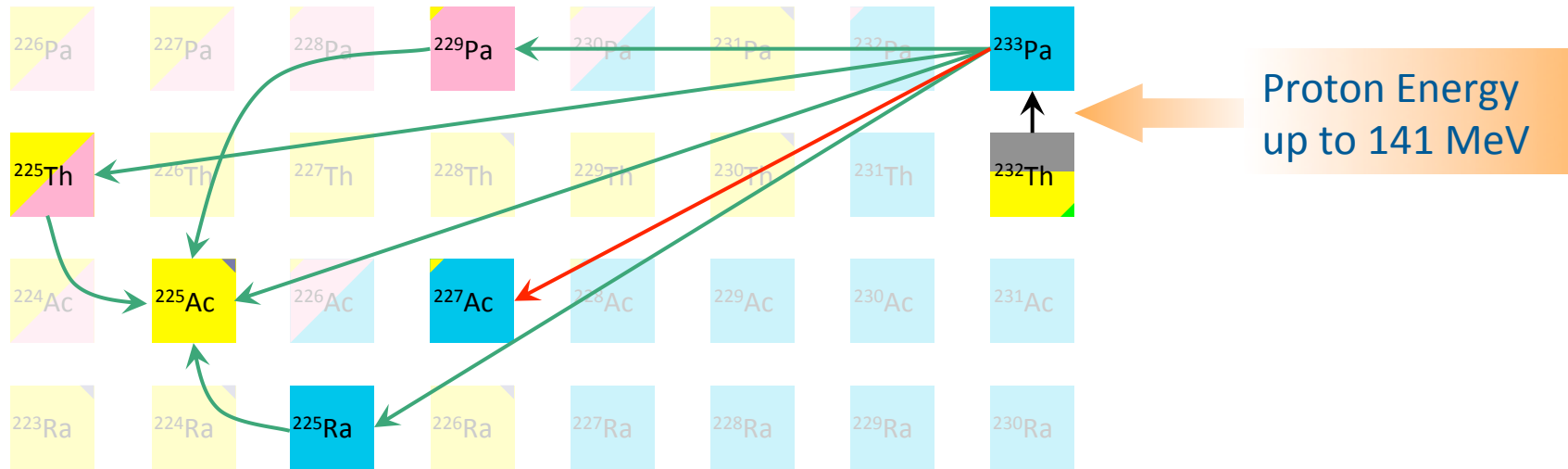


100-200 пациентов

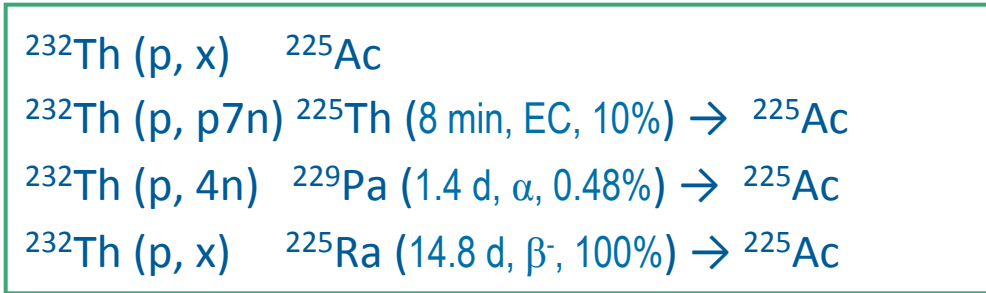
Измерение сечений



Main Nuclear Reactions Resulting in ^{225}Ac and ^{227}Ac



^{225}Ac



^{227}Ac

(chemically inseparable impurity)



2,6 Ки ^{225}Ac

4,5 Ки ^{223}Ra

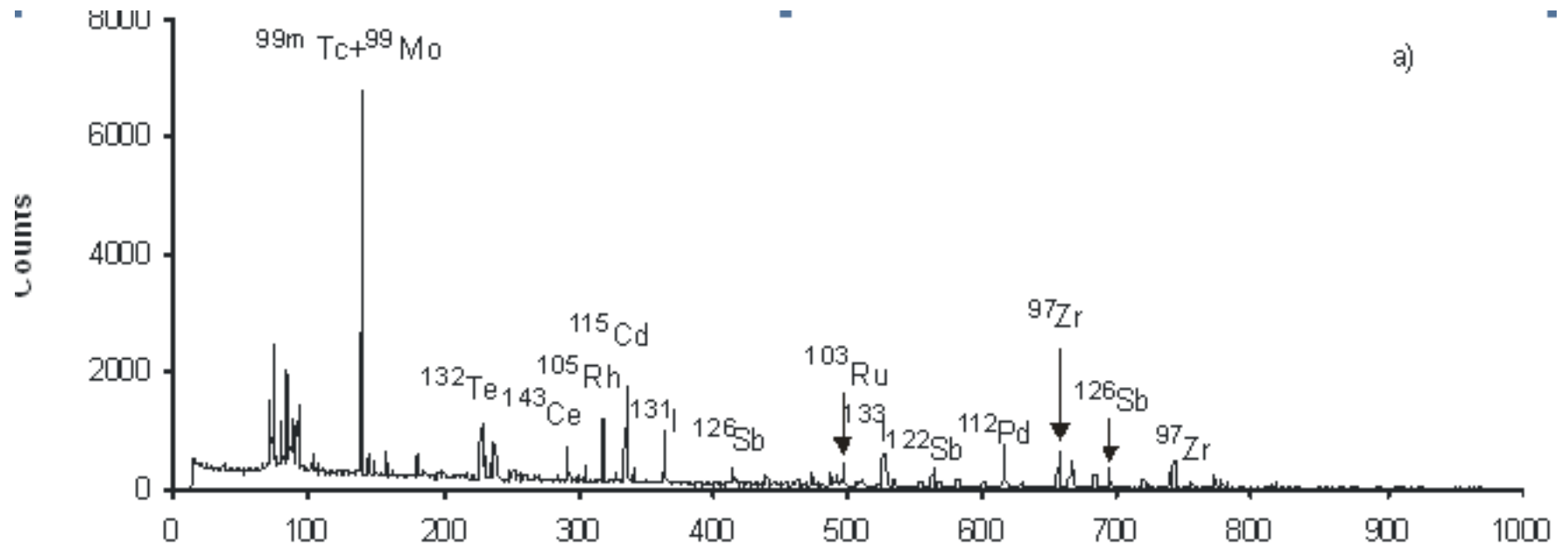
10 дней облучения

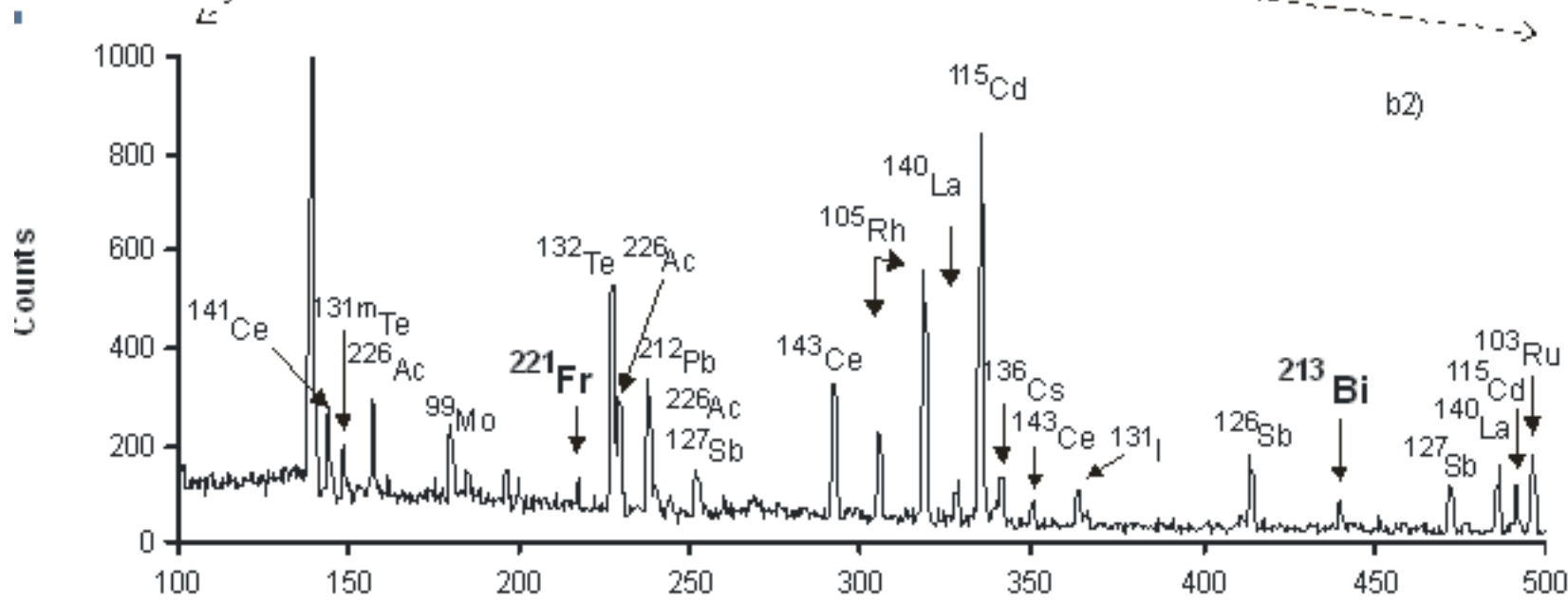
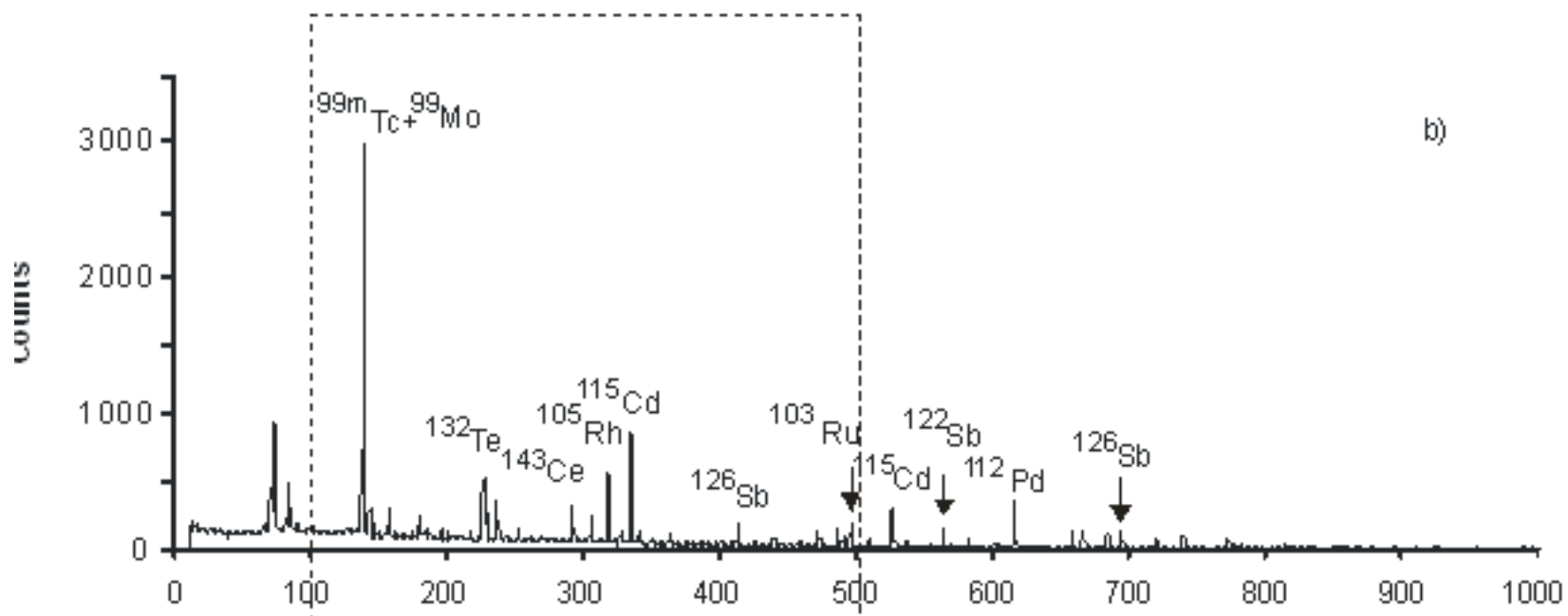
100 мкА

10 дней выдержки

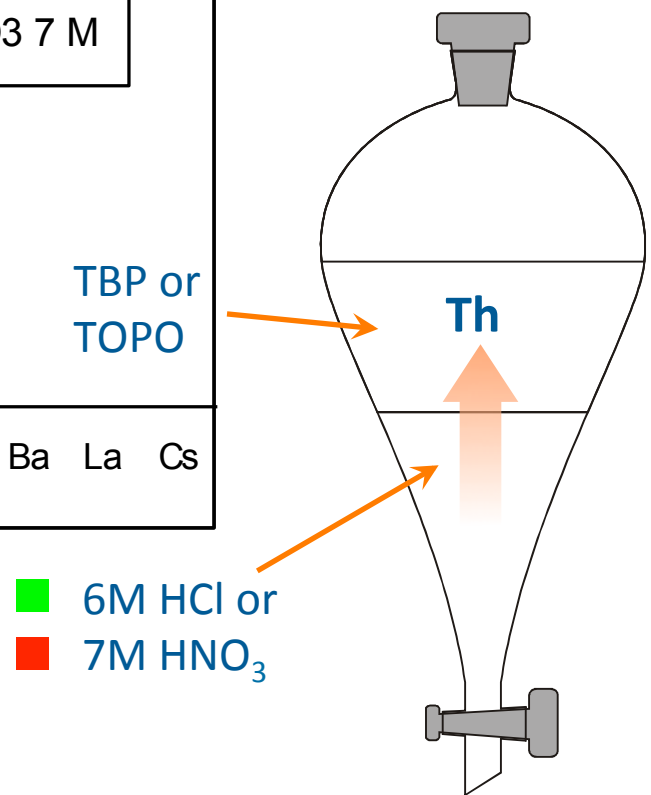
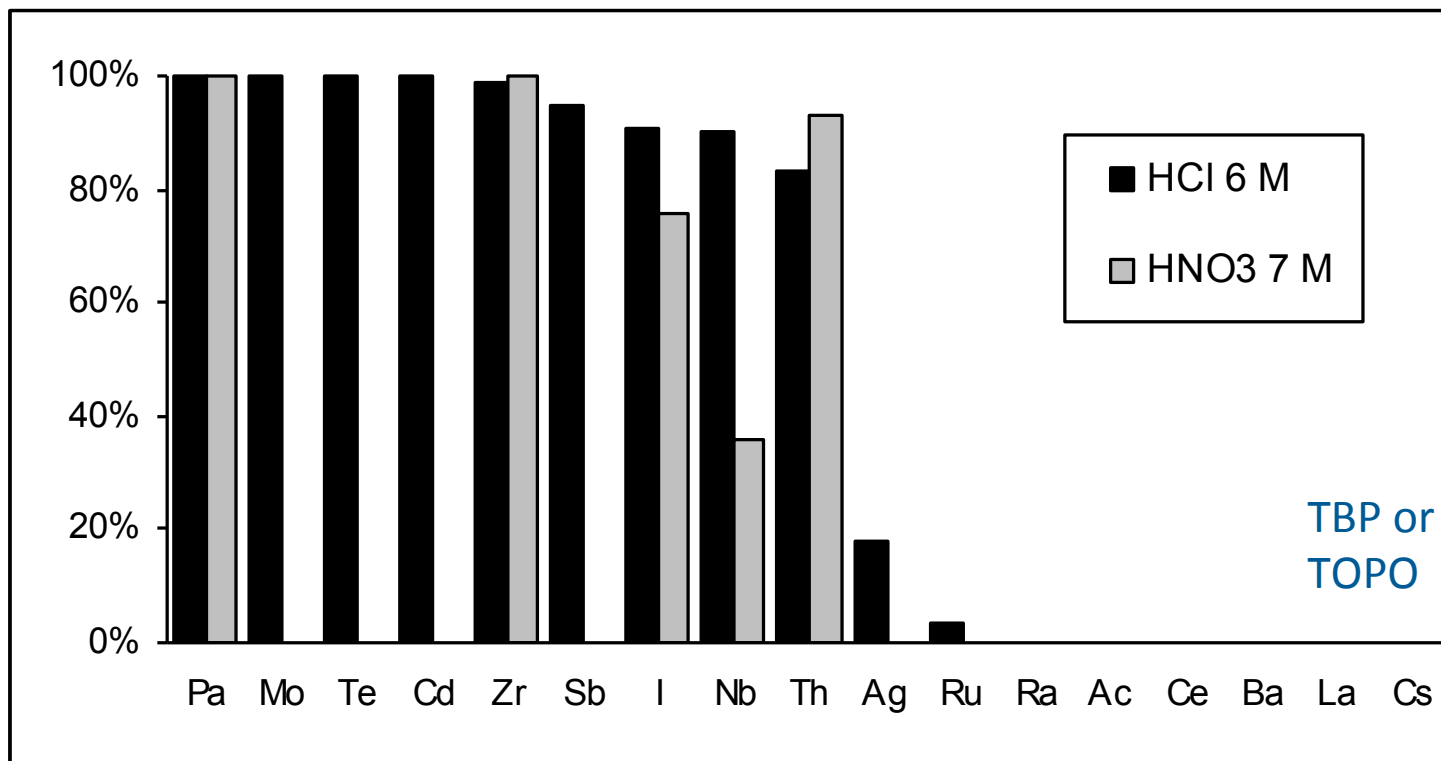
^{227}Ac 0,23 % от активности ^{225}Ac

^{224}Ra 16 %

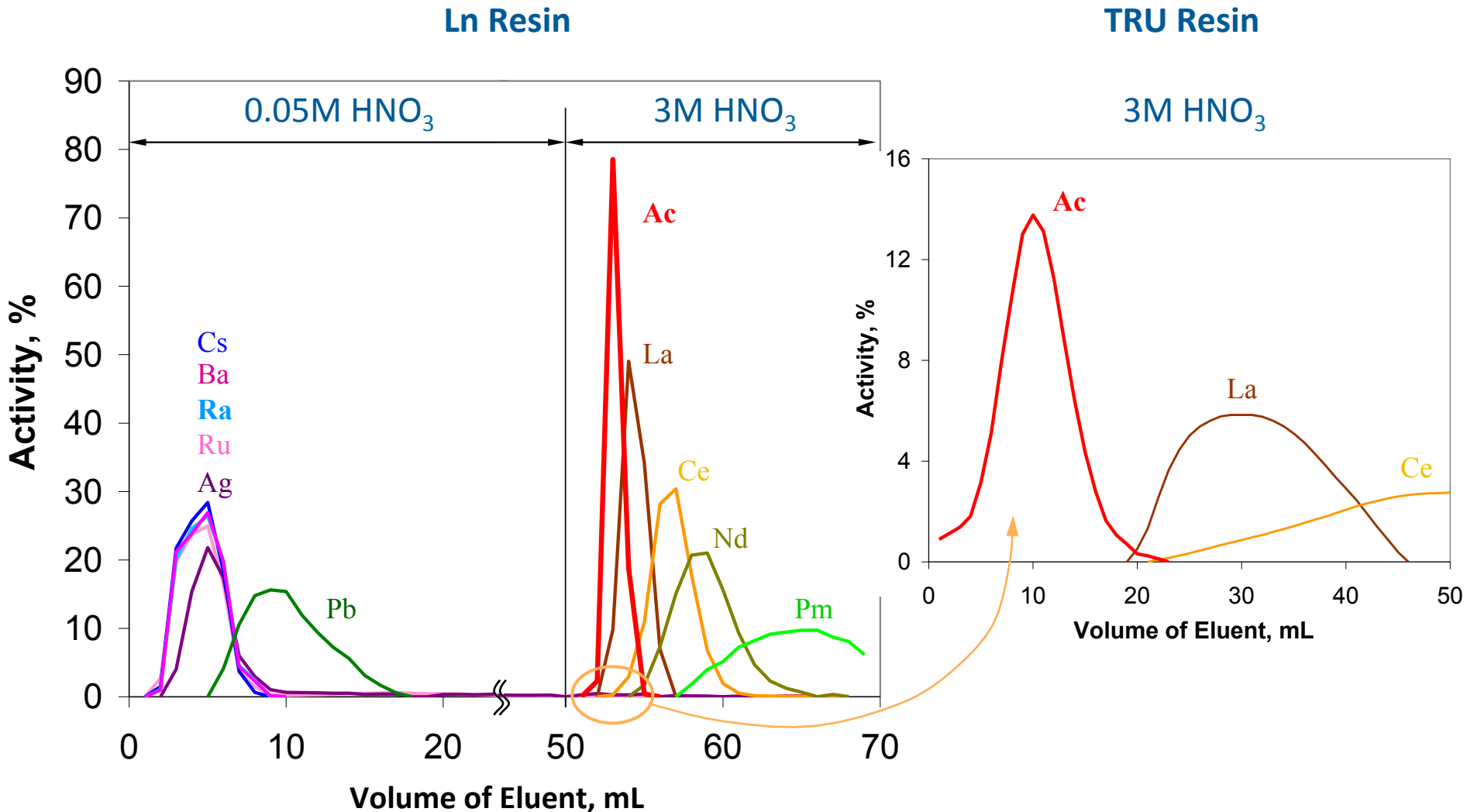




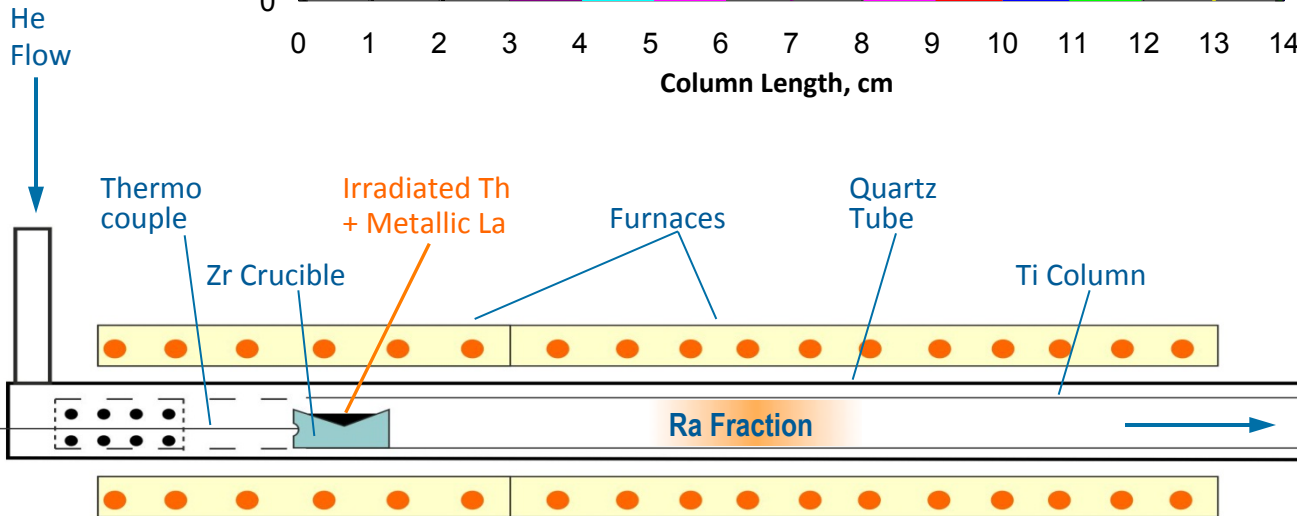
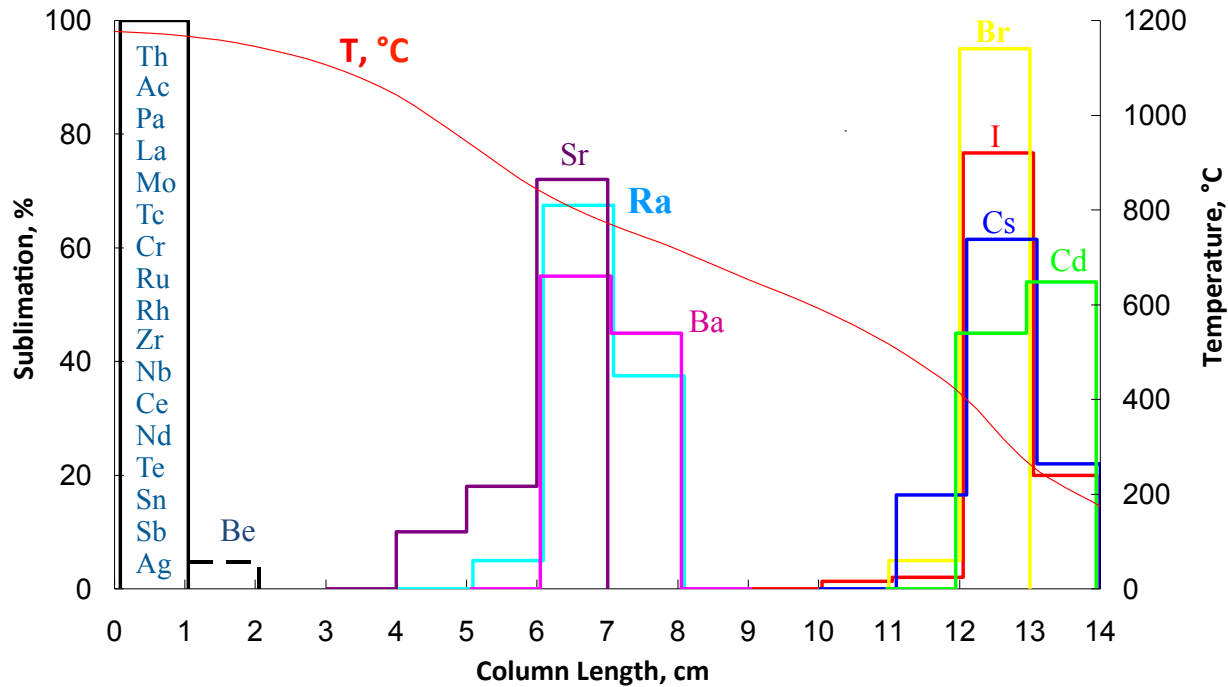
Отделение макроколичеств тория



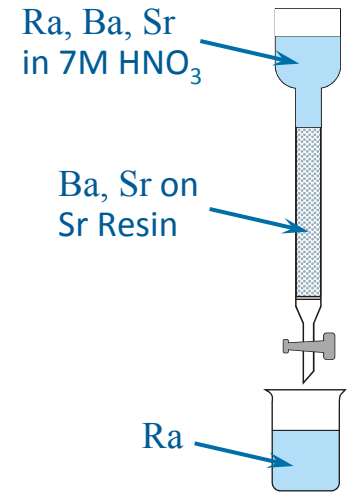
Actinium Isolation by Extraction Chromatography

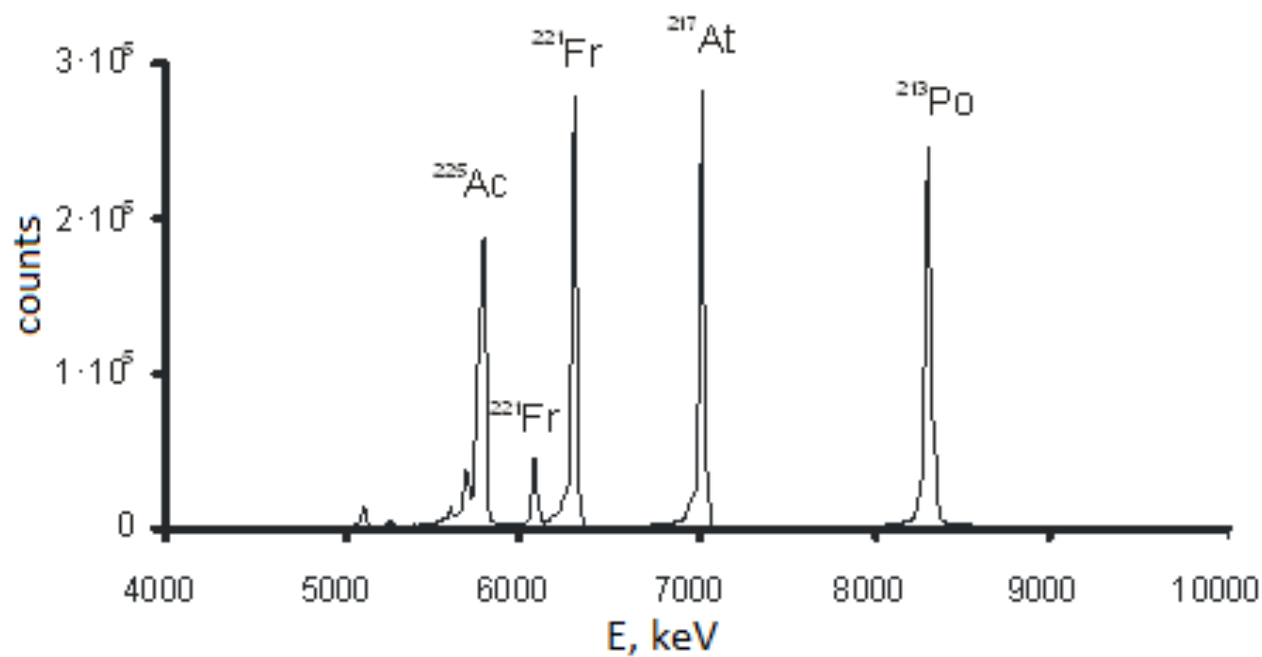
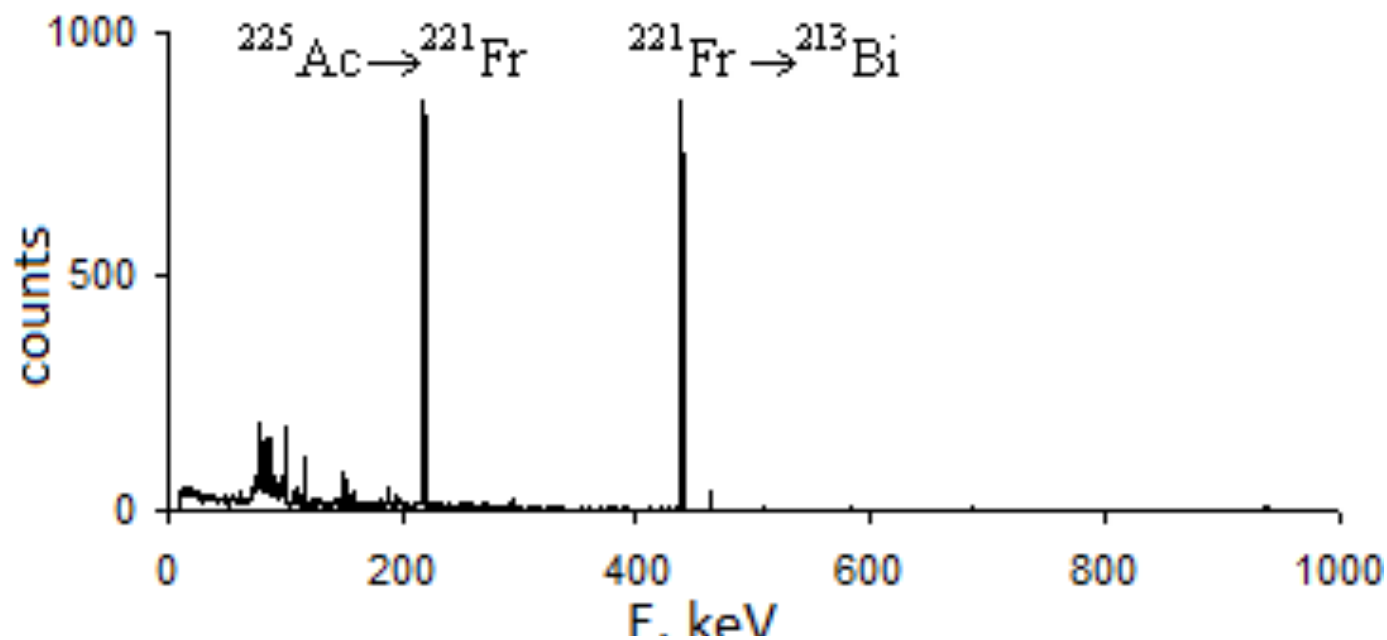


Thermochromatographic Separation of Radium Fraction



Final Purification on Sr Resin



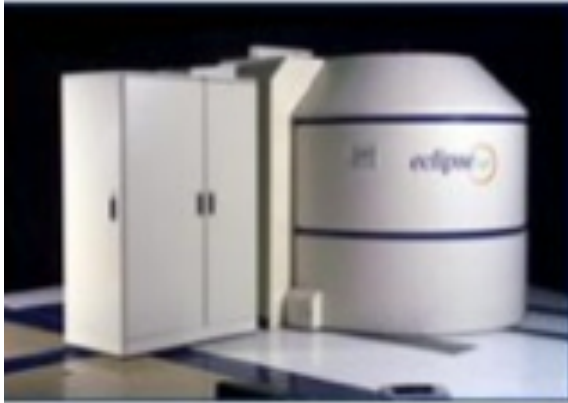




НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
"КУРЧАТОВСКИЙ
ИНСТИТУТ"



ЦЕНТР РАЗВИТИЯ
ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ



eclipse^{HP}



Beamlines Today

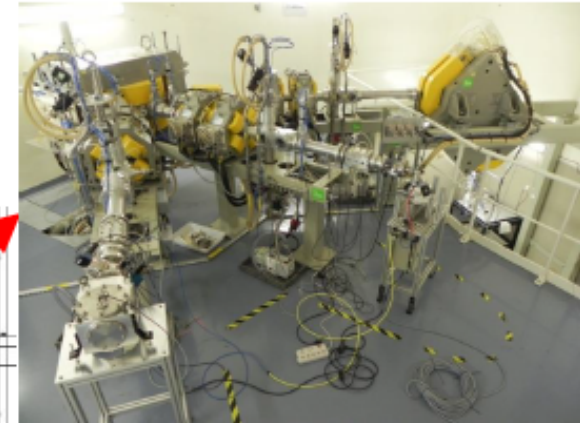
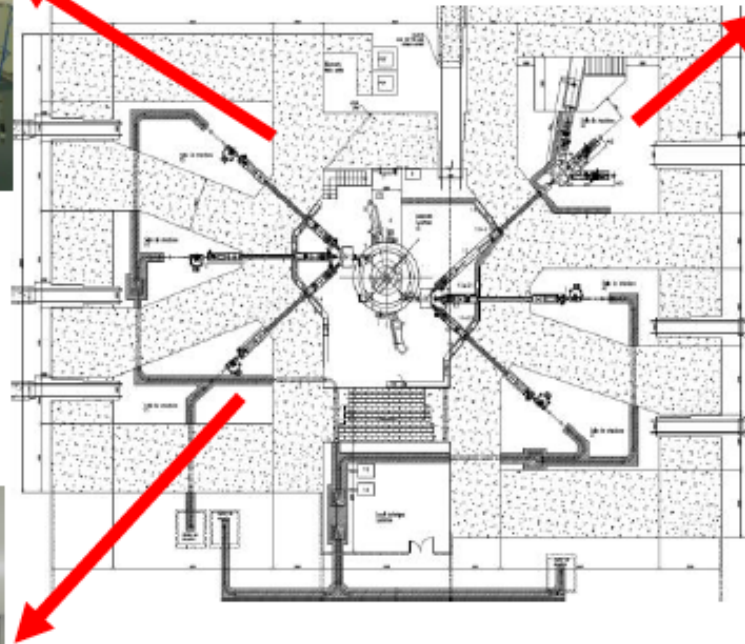


Beamline with irradiation station accomodating rabbits with samples

Beamline for neutronic activator



6 vaults, around the cyclotron, accomodate the beamlines



3 beamlines are dedicated to low current ($<1.2\mu\text{A}$) in the same vault

1 of these is a top-bottom line with a vertical dipole

Beamlines:

- 8 in total
 - 5 dedicated to average and high current
 - 3 dedicated to low (or very low) current

Спасибо за внимание

