

یکی از طرق مطمئن برای تشخیص زودهنگام کانسر رادیواکتیوسازی محل تومور با استفاده از مواد رادیواکتیو می‌باشد. که البته این عمل برای مدت زمان کوتاهی صورت می‌گیرد. در اینصورت دستگاههای پرتونگاری می‌توانند محل تجمع تومور را ردیابی کنند و بدینوسیله محل تومور را در بدن مشخص سازند. اما چگونه می‌توان مواد رادیواکتیو را به بافت تومور رساند و در آنجا متجمع نمود؟ آنتی‌بادی‌های ویژه برای آنتی ژنهای توموری را می‌توان به عنوان یک راهنمای

□ یکی از طرق مطمئن برای تشخیص زودهنگام سرطان، رادیواکتیوسازی محل تومور با استفاده از مواد رادیواکتیو می‌باشد.

داوطلب برگزید. می‌توان آنها را با توکسینها، داروها، و یا مواد رادیوایزوتوپ کانژوگ نمود و بدین ترتیب این مواد را به بافت مورد نظر (تومور) رساند. از اینرو به اینگونه آنتی‌بادیها تیر جادویی نیز (magic bullet) می‌گویند. آنتی‌بادیهای کانژوگ شده با رادیو ایزوتوپها را می‌توان طراحی نمود و با استفاده از تکنیکهای پرتونگاری تشخیصی در ردیابی تومورها از آنها استفاده کرد. می‌توان رادیو ایزوتوپهای مناسب را به آنتی‌بادیهای که آنتی‌ژنهای مخصوص را در سلولهای سرطانی تشخیص می‌دهند متصل نمود. یک آنتی‌بادی ایده‌آل، دارای خصوصیات زیر است:

۱- specificity، ویژگی بالایی برای سلولهای توموری داشته باشد.

۲- با رادیوایزوتوپهای مناسب براحتی label شود.

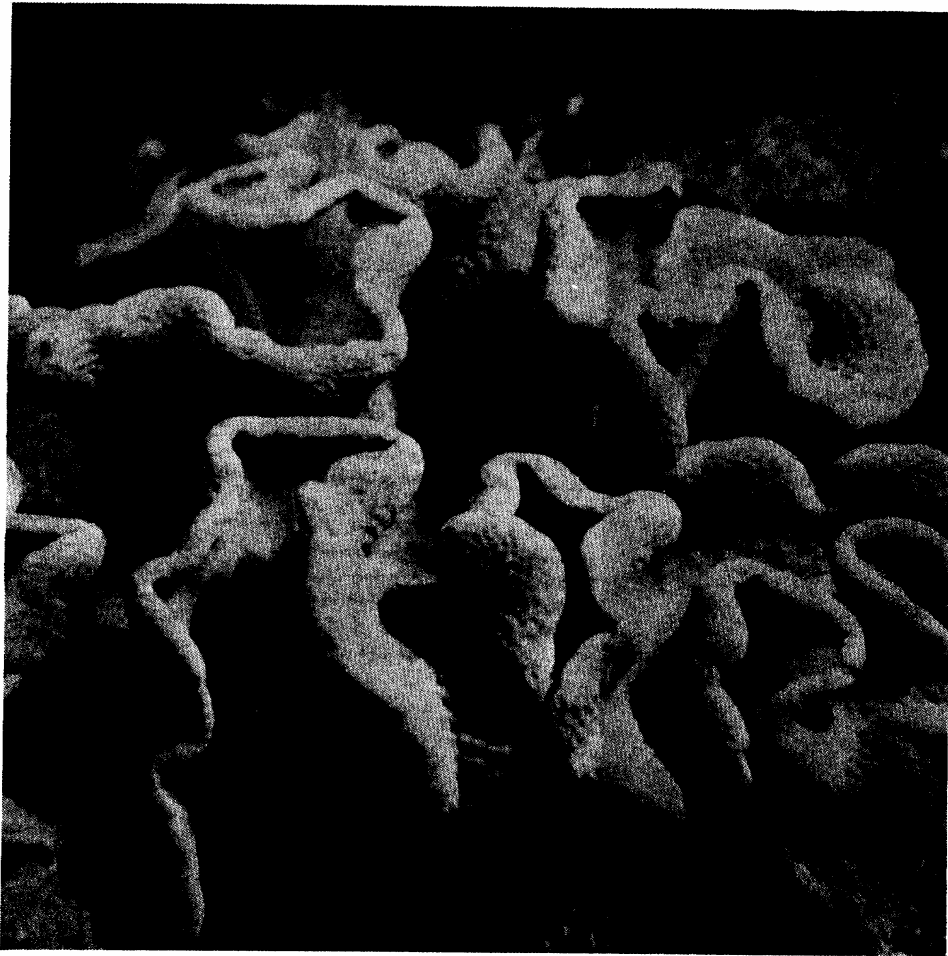
چاره‌های تازه برای مقابله با سرطان

سرطان (CANCER) رشد و توسعه بدون کنترل سلولهای غیرطبیعی بدن می‌باشد. روند کانسر را اغلب با روشهای جراحی، تشعشع، شیمی درمانی، ایمونوتراپی، و یا ترکیبی از این روشها می‌توان تغییر داد. از زمان پیدایش شیمی درمانی، زمان زندگی بعد از تشخیص و تعداد بیمارانی که بهبود یافته‌اند بطور قابل توجهی افزایش یافته است. مهمترین عامل در کنترل موفقیت آمیز کانسر تشخیص زودهنگام آن می‌باشد. از آنجاییکه بیشتر از ۵۰٪ تومورهای بدخیم انسان قبل از مرحله تشخیص به مرحله متاستاز می‌رسند نمی‌توان آنها را بوسیله جراحی یا پرتو درمانی معالجه نمود.

۳- در طی labeling حداقل خاصیت آنتی‌بادی خود را در مقابل آنتی‌ژن مذکور از دست دهد.

آنتی‌بادیهای نشاندار بعد از تجویز بصورت *in vivo* باید به محل تومور برسند تا اثرات مطلوب (درمانی، تجمع برای پرتونگاری) را ایجاد کنند و ضمناً باید حداقل سمیت را برای سلولهای طبیعی داشته باشند. بنابراین می‌توان با استفاده از رادیونوکلئیدهایی که پرتوهای پوزیترون ساطع می‌کنند آنتی‌بادیها را نشاندار نمود. سپس این

آنتی‌بادیها را برای تشخیص محل تومور بوسیله تکنیکهای ویژه بکار برد. همچنین می‌توان آنتی‌بادی‌هایی را طراحی نمود که با رادیونوکلئیدهایی که پرتوهای آلفا یا بتا ساطع می‌کنند نشاندار شده باشند و اینگونه آنتی‌بادیها را برای درمان سرطان بکار برد. آنتی‌بادی منوکلونال B ۷۲/۳ یک آنتی‌بادی از نوع IgG 1 می‌باشد که توسط مورین در مقابل آنتی‌ژنهای سلولهای سرطانی متاستاتیک انسانی که در بافتهای بدن او جایگزین شده‌اند ایجاد



می‌گردد. آنتی‌ژنی که با آن واکنش می‌دهد با وزن مولکولی بالاتر از ۱۰۶ و از نوع گلیکوپروتئین می‌باشد و ۷۲ TAG نامیده می‌شود. این آنتی‌ژن در ۸۵٪ سلولهای کارسینومای روده‌ای، ۷۰٪ سلولهای کارسینومای سینه و ریه و ۹۵٪ سلولهای کارسینومای تخمدانی یافت می‌شوند ولی در سلولهای نرمال دیده نشده و یا به مقدار بسیار کم وجود دارند. به علت واکنش دهندگی انتخابی B ۷۲/۳ در مطالعات ایمنولوژیک، می‌توان از آن در درمان و ردیابی کارسینومای کولورکتال استفاده کرد. قبلاً نشان داده شده است که B ۷۲/۳ نشاندار شده با I^{131} و I^{125} می‌تواند بطور انتخابی و موثری در سلولهای سرطانی انسان که بطور XENOGRAFT در کبد موش جای داده شده است و سرطان کبدی ایجاد می‌کند تجمع

■ آنتی‌بادی‌های کانژوگه شده با رادیوایزوتوپها را می‌توان طراحی نمود و با استفاده از تکنیکهای پرتونگاری تشخیصی در ردیابی تومورها از آنها استفاده کرد.

حاصل کند.

این تجمع انتخابی به ما در درمان و جراحی موفق‌تر کمک می‌کند. در روشهای قبلی درمان با استفاده از جراحی، قسمت آسیب‌دیده به همراه مقداری از بافت سالم برای افزایش اطمینان برداشت می‌شد. ولی در روش جدید با استفاده از scanning - y ناحیه آسیب‌دیده را دقیقاً مشخص نموده و فقط آن را برمی‌داریم. با مطالعاتی که صورت گرفته به این نتیجه رسیده‌اند که آنتی‌بادی منوکلونال B ۷۲/۳ مفیدترین

آنتی‌بادی در تجمع کلینیکی و مطالعات درمانی براساس نتایج مطالعات نمونه‌های حیوانی می‌باشد. یس‌دار کردن آنتی‌بادی‌های منوکلونال با تکنیک‌های استاندارد به انجام می‌رسد. آنتی‌بادی خالص B ۷۲/۳ بوسیله I^{125} و I^{131} با استفاده از متد ICI یا Iodogen نشاندار می‌شود. کارآیی متد Labeling براساس میزان ید متصل به آنتی‌بادی نسبت به ید اضافه شده به مخلوط واکنش سنجیده می‌شود.

اهداف:

امروزه یک زمینه تحقیقاتی مناسب و مهم، الحاق این رادیونوکلوئیدها به آنتی‌بادیهای خاص توموری می‌باشد. قبلاً آنتی‌بادی‌ها را مستقیماً یدار می‌کردند و این کار را با جایگزینی ید در باقیمانده تیروزینی انجام می‌دادند (متدهای ICI)، ولی این آنتی‌بادیها ممکن است متحمل پروسه‌های (Deiodination - In vivo) شوند که در طی آن ید رادیواکتیو از آنتی‌بادی در داخل بدن جدا شده و با این واکنشها نیمه عمر موثر آنتی‌بادی نشاندار شده کاهش می‌یابد. این امر موجب کاهش میزان پرتودهی برای درمان سرطان می‌شود، همچنین ید رادیواکتیو جدا شده از آنتی‌بادی در تیروئید یا معده بدام می‌افتد و موجب تماس بافتهای سالم با اشعه می‌گردد که البته این موارد ناخواسته می‌باشد. هدف اولیه مطالعاتی که در این مقاله به آن پرداخته شده بهبود عوامل ایمنولوژیک یددار بوده است و این بهبود در جهت کاهش میزان از دست دادن ید در بدن می‌باشد. این میزان با اندازه‌گیری میزان Uptake ید رادیواکتیو توسط تیروئید بدست می‌آید، هرچه ید بیشتری از آنتی‌بادی در بدن جدا شود میزان Uptake آن در تیروئید بیشتر خواهد شد.

MALEIMIDE :

deiodination تا حدود زیادی جلوگیری می‌شود. ضمناً از اتصال مستقیم ید به پروتئین که منجر به تخریب ساختمان پروتئین می‌گردد جلوگیری می‌گردد و مهمتر آنکه پس از اتصال به آنتی‌بادی مورد نظر در خواص ویژه آن برای آنتی‌ژن هیچگونه تغییری ایجاد نمی‌کند.

جمع‌بندی:

این مطالعات نشان می‌دهد که سنتز IPM به عنوان یک Immuno Conjugator دارای ارزش می‌باشد، چرا که این ترکیب تحت شرایط ملایم به پروتئینها اتصال می‌یابد و باقیمانده یدوفنیل پایداری بیشتری در برابر روند Deiodination نسبت به باقیمانده یدوفنیل که مستقیماً به تیروزین پروتئین متصل می‌شود نشان می‌دهد. در مورد این ترکیب می‌توان این پیش‌بینی را داشت که بدون آنکه به اضافه کردن ناقل دیگری احتیاج داشته باشیم می‌توانیم به راحتی آنتی‌بادی مورد نظر را کائز و گه نمائیم بدون آنکه جایگاه فعال برای واکنش با آنتی‌ژنهای اختصاصی کوچکترین تغییری کند و به این ترتیب می‌توان از آن در استفاده‌های درمانی و تشخیصی سود برد.

مآخذ:

- 1) Srivastava, P.C. Buchsbaum, D.J. *Drugs of the future* 16(11): 1004-1007, 1991
- 2) Hainfeld, J.F. *A Small gold conjugated antibody label. Science* 236: 750-453, 1987
- 3) Contreras, M.A, Bale, W.F, Spar L.L *Iodine monochloride (ICL) iodination techniques. Metod. Enzymol* 92: 277-222, 1983
- 4) Colcher, D. Esteban, J.M., Carrasquillo, J.A., Sugar barker, P. *analyses of Selective radiolabeled monoclonal antibody localization in metastatic lesions of colorectal cancer patients. cancer Res* 47: 1185-1189, 1987

ترکیبات maleimide با استخلاف N به راحتی و بطور انتخابی با گروه‌های سولفیدریل پروتئینها در pH ۶-۸ واکنش می‌دهند همچنین با گروه‌های آمین که pKa کمتر یا مساوی با ۸ دارند با سرعت کمتری واکنش می‌دهند. در حالت ایده‌آل Labeling آنتی‌بادیها با ترکیبات maleimide ترجیحاً از طریق واکنش با گروه عامل سولفیدریل در باقیمانده سیستئین آنتی‌بادی رخ می‌دهد اما آنتی‌بادیها معمولاً حاوی گروه‌های سولفیدریل آزاد نیستند مگر آنکه با یک عامل احیا کننده واکنش دهند. چاره دیگر برای اتصال این ترکیبات با پروتئینها آن است که در pH بالاتر از ۷ maleimide می‌تواند با گروه آمین باقیمانده لیزین آنتی‌بادی واکنش دهد.

(¹²⁵I) - IPM

N - (4-[¹²⁵I] - iodophenyl) maleimide

اخیراً ترکیبی بنام IPM طراحی شده است. مشتقی از Maleimide که در آن استخلاف N یک P-Phenyliodide می‌باشد، این ترکیب برای اتصال باقیمانده Maleimide به آنتی‌بادی بعنوان یک ناقل رادیونوکلیید طراحی شده است.

اما چرا این ترکیب طراحی شد؟ همانطور که گفته شد یددار کردن مستقیم آنتی‌بادیها منجر به پروسه deiodination در داخل بدن می‌شود که مضرات آن ذکر شد. با طراحی این ترکیب و اتصال آن به ید به عنوان یک واسطه برای labeling پروتئین، از پروسه