

آفاق جديدة في المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية

يجب أن يركز الطب النووي على قدراته الفريدة إذا أراد الاستمرار في تأكيد فوائده السريرية والبقاء قاعلا عند دخوله القرن الجديد.

يتبنى الأشخاص البحث في مجال الصيدلة الإشعاعية لأسباب مختلفة. فالعاملون في الصناعة الصيدلانية يتبعون استراتيجيات تطوير محددة وفق غاية أساسية تهدف إلى إنتاج مواد جديدة وزيادة أموال الشركة. يتعلق هذا المقال في معظمه بالأعمال المنفذة في المعاهد الأكاديمية حيث تسود المعايير الفكرية بدلا من المالية. إن أهم مشاريع الأبحاث الناجحة عادة هي تلك التي تهدف لحل مشكلة سريرية استثنائية. ويشترط ذلك التركيز الضروري على المشروع إضافة إلى منح الباحثين ارتياحا مطلقا ليروا مساعيهم مكرسة لاستخدامات مفيدة. ومع تحسينات الوسائل التشخيصية المتنافسة -مثل التصوير الطبقي المحوري الحلزوني والأصواج فوق الصوتية (دوبلر) والتصوير الطبقي بالرنين المغناطيسي لتحديد مواضع الأمراض ومدى انتشارها- هناك حاجة متزايدة لأن يركز الطب النووي على قدرته الفريدة على إجراء تقييم وظيفي للنسج، خاصة فيما يتصل بمحاولة تقييم التبدلات ضمن الخلية أو خارجها، وتقييم هذه التبدلات. وقد أعطت الدراسات الحديثة في مجال المعالجة بالنويات الإشعاعية الموجهة قوة دفع جديدة للعمل في هذا الحقل.

تقدم هذه المراجعة وجهة نظر الكاتب الشخصية حول بعض أهم المجالات الواعدة لأبحاث المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية الحالية. ويمكن اختصار ذلك بـ:

- تصوير الضمخ.
- تصوير السرطان.

- معالجة السرطان.
- تصوير المستقبلات العصبية.
- كيمياء المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية.

قد يكون تصوير الأضلاع المجال الأكثر اتساعا لتطوير المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية. وإن نظرة على المطبوعات المتخصصة ستزودنا بعشرات المواد الجديدة المهمة، لكن القليل منها، إن وجد، لم يخضع لاختبار الزمن. والتحديات الرئيسية في تصوير الضمخ هي مقدرة تمييز الضمخ الحقيقي من التفاعلات الالتهابية العقيمة والحاجة إلى كاشف شامل للالتهاب يحل محل استخدام الخلايا البيضاء الموسومة إشعاعيا. وفي مجال السرطان، اتمحرت تطبيقات الطب النووي التشخيصية عن الكشف المبكر وتشخيص الورم البطني إلى تحديد المرحلة من خلال الكشف عن النقايل ومدى الاستجابة للعلاج. ونظرا لتوافر إمكانات معالجة بيولوجية جديدة مكلفة، سيكون تحديد طرائق التعرف على أولئك المرضى الذين سيستفيدون من تلك المعالجة أمرا جوهريا.

لأول مرة خلال عدة سنوات أظهرت المعالجة بمستحضرات صيدلانية إشعاعية جديدة - مثل أضداد ال-CD20 الموسومة في معالجة اللقموما ومضاهئات الأكتينويد octreotide analogs الموسومة إشعاعيا في معالجة الأورام الغدية العصبية و فوسفونات موسومة إشعاعيا للانتقالات الورمية العظمية - فائدة سريرية حقيقية. وقد حفز ذلك أبحاثا لاحقة في مجال تطبيقات علاجية أخرى. وحتى استخدام نوى مشعة جديدة مثل مصدرات بيتا Lu-177 ومصدرات ألفا مثل Bi-213.

يتمثل التحدي في تصوير المستقبلات العصبية في ترجمة النجاحات التي تحققت في مجال التصوير الطبقي بإصدار البوزترون (PET) إلى منقفيات (SPECT)، وعلى الرغم

من تطور عدد من الرابطة الموسومة بالنظير ^{99m}Tc ، التي ترتبط بالمستقبلات في أنابيب الاختبار، إلا أن تطبيقاتها في الجسم الحي مازالت محدودة نظرا لقيطها الدماغي المتدني نتيجة الخصائص الفيزيائية والكيميائية تحت المثل لهذه المركبات.

إن تقدم كيمياء المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية، مثل تطور الاستخدام المائي لطلائع ثلاثي كربونيل ^{99m}Tc ، لإنتاج معقدات جديدة ذات مواصفات جديدة سيفتح آفاقا غير مطروقة في الاستعمالات السريرية في السنوات القادمة.

منذ ولادة الصيدلة الإشعاعية قبل نحو خمسين عاما، خضع تطورها لعدة مراحل. فقد اتسمت المرحلة ما بين بداية الخمسينيات وحتى بداية الستينيات بالتطبيق السريري للأصواع ذات الإشعاع الطبيعي مثل اليويد ^{131}I والفوسفات ^{32}P حيث تبعتها استخدام ^{99m}Tc والتطورات التي نجمت عنه مثل بيروفسفات ^{99m}Tc لتصوير العظام. أما المرحلة اللاحقة وحتى بداية الثمانينيات فقد تركزت على تطوير المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية التي تنقلها الأعضاء الرئيسية في الجسم عبر اليات متنوعة - غروانيات لمسح الكبد ^{99m}Tc -MAA و تكديسات ضخمة لتصوير الرئتين و ^{99m}Tc -DTPA و ^{99m}Tc -DMSA للتصوير الكلوي وغيرها. استأثرت أعوام الثمانينيات بتطبيقات الكيمياء التناسقية للتكنيسيوم وأسفرت عن إنتاج عدد من القفاات التي تقيس التروية للأعضاء أو وظيفتها: ^{99m}Tc -exametazime لتروية الدماغ و ^{99m}Tc -sestamibi tetrofosmin و ^{99m}Tc -MAG3 للتروية العضلية القلبية و ^{99m}Tc -MAG3 في حالة الإفراز الأنثوي الكلوي.

وفي التسعينيات حصل تحول نحو تصوير خصائص مجموعة من الخلايا بدلا من كامل العضو. فقد تم تطوير الأضداد وحيدة النسيلة الموسومة إشعاعيا المستهدفة للمحددات المستضدة المرافقة

للأورام والبيبتيدات العصبية - مثل مضاهئات السوماتوستاتين somatostatin analogues من أجل تصوير التعبير المفرط لمستقبلاتها على سطح الخلايا الخبيثة.

ولا يزال هذا التوجه مستمراً في هذه الألفية ويبدو أنه سيستمر كذلك في المستقبل المنظور. إن ازدياد توافر أنماط التصوير المنافسة الفعالة مثل التصوير بالرنين المغنطيسي والتصوير الطبقي المحوري الحلزوني يعني أنه يجب على الطب النووي التركيز على نقاط قوته المتفردة إذا ما أراد الاستمرار في إثبات أنه مفيد سريريا ومن ثم البقاء فاعلاً عند دخوله القرن الجديد.

أما أهم صفتين مميزتين للطب النووي فهما: (أ) استخدام القوائف ذات الفعالية النوعية العالية التي تسمح بإمكانية تصوير الآليات ذات الاستطاعة الضعيفة في الجسم الحي و (ب) تطبيقات المعالجة بالنكليدات المشعة المستهدفة. كما أن تطورات المستحضرات الصيدلانية الأكثر فائدة في المستقبل ستنتج عن تطبيق نقاط القوة هذه في حل المشاكل السريرية الحقيقية. وهكذا فإن توجهات البحث في المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية سوف تعنى بالانتقال من تحديد موقع المرض إلى تقييم وظيفي للخلايا ومن أهداف على السطح الخارجي للأغشية الخلوية إلى تلك المختبئة عميقاً في السيتوبلازما والنويات الخلوية ومن التصوير البسيط في أقسام الطب النووي إلى تطبيقات تدخلية في غرف العمليات ومن تشخيص الأمراض إلى معالجتها.

ومن المحتمل أن تحدث هذه التطورات بشكل رئيسي في المجالات التالية من البحث:

- تصوير الالتهابات.
- تصوير السرطان.
- معالجة السرطان.
- تصوير المستقبلات العصبية.
- كيمياء المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية.

تصوير الالتهابات

تكمن نقاط الخلاف في تصوير الالتهابات في التعقيد المميز للطريقة المعيارية المتوفرة حالياً والمتمثلة بالخلايا البيضاء الموسومة، وكذلك في عدم إمكانية التمييز بين الالتهابات الناجمة عن خمج مستوطن وتلك الناجمة عن أسباب أخرى. فالتطبيق الشائع الاستخدام لوسم عناصر الدم يستهلك وقتاً طويلاً، ويتطلب مهارات وأدوات خاصة كما يحمل خطورة العدوى الناجمة عن تلوث الإبر بالالتهابات من منشأ دموي كالتهاب

الكبد والأيدز. تضمنت محاولات التغلب على هذه العضلة استخدام القفائف التي تسم الخلايا البيضاء في الحي في كامل الدم، الأمر الذي يستبعد الحاجة إلى التعامل مع الدم خارج الحي. وقد يكون المثال الأكثر استخداماً هو (Leukoscan[™] ^{99m}Tc-Sulesomab)، وهو شذفة لجسم ضدي موسوم إشعاعياً يرتبط بالمحددة المستضدية NCA-90 على الخلايا البيضاء. ورغم أنه طور على أساس المفهوم القائل إن الجسم الضدي يرتبط بالخلايا البيضاء المتحركة التي تهاجر لاحقاً إلى مكان الخمج، إلا أن الآلية الحقيقية المطبقة تبدو غير ذلك. ويعزى القبط جزئياً إلى تسرب لا نوعي للجسم الضدي الموسوم عند موضع الخمج، و الذي ربما يعقبه ارتباط بالخلايا البيضاء المحلية الموجودة في الجوار. ويتم حالياً اكتشاف رباط أخرى، مثل السيتوكينات Cytokines وبيبتيدات التكتيك الكيميائي، التي تتعرف على سمات مختلفة موجودة على تجمعات مختلفة من الخلايا البيضاء، والتي قد تجد تطبيقات أوسع في المستقبل. ومع ذلك، فالمعرفة بأن آليات لا نوعية يمكنها أن تساهم في تصوير الالتهاب دفعت عدة مجموعات بحثية لإيجاد حلول لهذه المشكلة لا وساطة فيها تماماً للخلايا البيضاء. ومن بين أنجح هذه الطول استخدام الغلوبولينات المناعية اللانوعية (HIG) والجسيمات الشحمية، والتي يمكن وسماها بعدد من النظائر المشعة، والتي نذكر منها التكنيسيوم-^{99m}Tc والإنديوم-111. ولذلك فإنها تمتلك امكانية الاستخدام في التصوير سواء في اليوم ذاته أو بعد عدة أيام من إعطائها. لقد أوضحت التجارب السريرية مع هذه الكواشف حساسية عالية في اكتشاف الالتهاب، لكن أياً منها لم يحقق استخداماً واسع النطاق. وقد يرجع السبب الرئيسي لذلك إلى أنه ولعوامل مختلفة لم يقم أي مصنع تجاري بتطوير هذه المادة، أو يحصل على تفويض من السوق لجعله متوفراً على نطاق عالمي. فمن دون هذا التطوير التجاري، تبقى أي مستحضرات صيدلانية إشعاعية محصورة بالاهتمامات الأكاديمية.

القضية الهامة الثانية في تصوير الالتهابات هي تحديد مصدر الالتهاب. ويتمثل السؤال الهام في مواصلة استخدام المضادات الحيوية أو التوقف عن استخدامها. وهكذا تتم محاولات لتطوير مستحضرات صيدلانية إشعاعية لانتثار بآليات الدفاع الذاتية في الجسم بل بالأحياء الدقيقة الغازية ذاتها. ومن بين المرشحين الحاليين المثيرين للاهتمام نذكر المدافعات - أي بيبتيدات تتشكل بصورة طبيعية وترتبط بطيف واسع من

البكتيريا. ورغم أن هذه المدافعات أظهرت درجة من الانتقائية حيال الخمج بدلاً من الالتهاب العقيم، فإن نسبة النتائج التي تم إحرازها (الهدف)، بالمقارنة مع الخلفية، كانت متواضعة نسبياً ولم يحصل متابعة لاستخدامها في العيادات الطبية حتى الآن. على نقيض ذلك، تمت دراسة استخدام السيبروفلوكساسين Cyprofloxacin الموسوم بالنظير ^{99m}Tc، وهو من الصادات الفلوروكينولونية، على أكثر من 1000 مريض، وكانت النتائج جيدة. وفي واقع الأمر، السيبروفلوكساسين ليس سوى واحد من الصادات الحيوية الكثيرة التي تم سوماها بهدف تصوير الأخماج. ومن المتوقع حدوث مزيد من التطوير في هذا الحقل مع اكتشاف صادات لها تأثيرات بكتيرية نوعية أشد وأنماط للتوزيع الحيوي أكثر قبولا. ويحظى استخدام هذه العقاقير لتصوير الأخماج غير البكتيرية أهمية خاصة. وقد تكتسب الصادات الحيوية الخاصة بالأخماج الفطرية أو الطفيلية أهمية كبرى في نطاق الأخماج العرضية لدى المرضى ذوي المناعة المعطوبة أو في العالم النامي.

تصوير الورم السرطاني

تشمل مجالات التطبيق المحتملة للمستحضرات الصيدلانية الإشعاعية في تدبير مرضى السرطان والعناية بهم:

- المسح السكاني.
- تشخيص الورم البدئي.
- تحديد مرحلة الورم.
- قياس الاستجابة للعلاج.
- تحديد العلاج الأفضل والاستجابة لهذا العلاج.

من ناحية عملية، تشير النتائج الاقتصادية- الاجتماعية، بالإضافة إلى الوقائع السريرية، إلى أن الطب النووي لا يلعب دوراً مهماً في المسح أو في تشخيص الورم البدئي. لكن يمكنه أن يلعب تدريجياً دوراً مهماً في تدبير المجالات الثلاثة المتبقية.

يتطلب تحديد مرحلة الورم السرطاني الإجراءات التصويرية الذي يقدم نتيجة سريعة و تصويراً لكامل الجسم و حساسية ونوعية عاليتين. ففي السنوات الأخيرة أقر بأن ¹⁸FDG يمكنه على الأقل تحقيق أولى هاتين الميزتين، وأن تطوير مركز تصوير سريري بالإصدار البوزيتروني (PET) يعد التطبيق الأسرع تطوراً في الطب النووي في دول العالم المتقدمة. وفي الوقت الحالي، لا يوجد في الأفق، مستحضر صيدلاني إشعاعي

آخر قادر على منافسة ^{18}F FDG في هذا الميدان. لذا، من المحتمل توجيه تطويرات جديدة لإنتاج قفاءات تكملية (متممة) يمكنها المساعدة في تجاوز محدودية فعالية FDG. ومن بين المقاربات المستثمرة ظهرت استخدامات للبتيدات العصبية الموسومة إشعاعياً. وبالرغم من أن تطبيقها عادة مقتصر على تلك الأمراض النوعية التي يتعاظم فيها تعبير المستقبلات، فإن هذه المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية تحمل إمكانية سد النقص الحالي في تحديد مرحلة المرض. وحتى هذا التاريخ، إن أوسع مجال تم اكتشافه في تصوير المستقبلات العصبية المحيطة يبقى في فئة مستقبلات الهرمون العصبي متعدد الببتيدات. مع ذلك، ونظراً لنجاح هذا التطبيق، فإنه يشجع أيضاً على تطوير تقانة حديثة للوسم بالإشعاع التي لم تحسن أداء مستقبل الهرمون العصبي متعدد الببتيدات فحسب، بل سيكون لها فائدة أكبر في مجال استهداف مستقبل الببتيد العصبي. تشمل الأمثلة تطوير طرائق محسنة لوسم الببتيدات بال $^{99\text{m}}\text{Tc}$. وهكذا، فقد أثبت استخدام مركب الهيدرازونيكوتيناميد (HYNIC) مع مجموعة متنوعة من مبروبات تشاركية لتنسيق التكنيسيوم أن له تأثيراً عميقاً على أداء هذه القفاءات في عملية التصوير وأن تطوير طريقة بسيطة لإنتاج مركبات ببنية تفاعلية من ثلاثي كربونيل التكنيسيوم والتكنيسيوم ثلاثي الماء يوفر فرصة للحصول على معقدات ببتيدية جديدة ذات خصائص تصويرية حديثة. وسيظهر المستقبل تطبيق هذه الكيمياء الجديدة على مجموعة من مبروبات تربط مستقبلات عصبية ببتيدية أخرى مثل تلك التي تخص النوروتنسين neurotensin والغاسترين والببتيد المطلق للغاسترين والببتيد المعوي ذي التفاعلية الوعائية.

هناك عدة معالجات سرطانية شائعة ذات سمية شديدة ويتمثل أحد أخطر مظاهر العجز في المعالجة الحالية للمرضى في عدم قدرتنا على تحديد ما إن كان بعض المرضى سيستفيدون من خليط معين من العقاقير. إن القياس التقليدي لضمور الورم قادر على تقديم المعلومات فقط بعد مرور بعض الوقت على تلقي المريض للجرعة العلاجية التي غالباً ما تصيبه بالوهن. ويمكن للبحث الذي يوفر معلومات حول فاعلية علاج ما، حتى ولو بعد جرعة واحدة، أن يحقق أهمية كبيرة وقد يوفر كثيراً من المال إضافة إلى تجنب كثير من التسمم لمرضى لن يستفيدوا كثيراً من علاجهم. ومن أهم مقاييس تجاوب الدواء هو مدى تأثيره في تكاثر خلايا الورم. ويهدف المحاولة

لتصوير هذه العملية، وسم الباحثون مجموعة متنوعة من المواد الخاصة باستقلاب الخلية تشتمل عدداً من الأنماط النيكلوتيدية والأحماض الأمينية. ومن أكثر هذه المواد شمولاً بالدراسة ثلاثي-ديوكسي-ثلاثي-فليوروثيميدين الفلور-18 (FLT) 18F -3'-deoxy-3'-fluorothymidine (FLT) إن التصوير بالإصدار البوزيتروني (PET) باستخدام FLT يرسم بدقة المواقع الرئيسية لانتشار الخلايا الطبيعي، خاصة في نقي العظم، كما يستطيع FLT، وبكفاءة لافتة، تصوير العديد من الأورام وإن كان بقيم SUV أقل من FDG. ومن المرجح أن يكون FLT أحد متصديري العائلة الجديدة من المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية لتصوير التكاثر الخلوي والذي، عندما يوصف قبل وبعد دواء سام للخلايا، يستطيع توفير قياس كمي لتجاوب الدواء. ولكن من المهم، بغية تفسير الاستخدام السريري لمثل هذه القفاءات، تقييم آلية القبط والتخزين التي تتمتع بها وبعد FLT نموذجاً جيداً لمثل هذه الدراسات. ينتشر FLT عبر غشاء الخلايا ليدخل العصارة الخلوية حيث يتم احتجازه بعد فسفرته بواسطة كيناز التايميدين TK_1 (thymidine kinase). وهكذا، فإن قبط النسيج ل FLT سيعتمد على مستوى نشاط TK_1 في ذلك المكان. وبغية تحديد ما إذا كان نشاط TK_1 مرتبط بالتكاثر، قام راسي Rasey ومساعدوه (في مقال نشرته: مجلة الطب النووي عام 2002، العدد 43، 1210-7) بمقارنة القبط الخلوي ل FLT مع عدد الخلايا المنقسمة ومستوى TK_1 واكتشفوا علاقة خطية في كلا الحالتين. يستنتج المرء من كل هذا أن قبط FLT هو بالفعل مقياس للتكاثر. ولكن، في خلية محولة ذات شهية متزايدة للمواد الاستقلابية كالتيميدين، قد تنشأ حالات ترتفع فيها مستويات TK_1 بصورة مستقلة عن تكاثر الخلايا لأن ذلك قد يوفر فائدة من أجل البقاء على قيد الحياة. ودرس فاغنر Wagner ومساعدوه (في مقالة نشرتها مجلة "التصوير الجزيئي الطبي النووي"، عام 2002، عدد 29، صفحة 1174-81)، مستويات نشاط TK_1 (وأنزيمات أخرى) في مجموعة من خطوط خلوية بنكرياسية، فوجدوا أن مستويات نشاط TK_1 تتغير دون ارتباط بتكاثر الخلايا. وستتجز العديد من مثل هذه الدراسات في السنوات القليلة المقبلة لتقييم استخدام واسمات التكاثر قبل البدء بتطبيقها الروتيني سريرياً ومن الآليات التي تتوسط تأثير علاجات الأورام السرطانية هو الموت الخلوي المبرمج. ويحصل هذا عندما ترصد أنظمة استطلاع الخلايا مستويات عالية من تلف الـ "DNA"

والذي يؤدي، في حال السماح للخلية بالانقسام الطبيعي، إلى خطر تشويه متوارث في الراموز الوراثي. ويتمثل أحد تأثيرات موت الخلايا في إعادة طي غشاء الخلية الذي ينجم عنه تعريض العناصر التي تكون عادة على السطح الداخلي للعوامل الخارجية، بعد زوال الغشاء عنها. ويمكن استخدام هذه العناصر كأهداف للمستحضرات الصيدلانية الإشعاعية التي ترمي إلى تصوير عملية موت الخلايا كمقياس لاستجابة الورم للعلاج. وتتمثل الطريقة الأكثر تطوراً باستخدام الأنيكسين-V الموسوم إشعاعياً، والذي يرتبط بفسفاتيديلسيرين الذي يعد أحد مكونات غشاء الخلية التي يتم تعريضها أثناء المراحل الأولى لموت الخلية. يوسم الأنيكسين-V بال $^{99\text{m}}\text{Tc}$ تمت دراسته في عدة اختبارات سريرية يتوقع فيها حدوث موت الخلايا. ورغم تطويره أصلاً كواسم لاستجابة الأورام وتجريبه على نماذج حيوانية، فإن أكثر الصور إبهاراً تم الحصول عليها في عمليات الموت "الطبيعي" للخلايا كما يحدث في احتشاء العضلة القلبية. وعلى الرغم من رؤية قبط الأنيكسين-V الموسوم بال $^{99\text{m}}\text{Tc}$ في الأورام في أعقاب المعالجة بالأدوية السامة للخلايا أو المعالجة الإشعاعية، فإن درجة القبط مختلفة جداً ونوعية الصور رديئة. ويرجع هذا بالتأكيد إلى عدد من الأسباب، ليس أقلها أن موت الخلايا ظاهرة سريعة الزوال ولا يمكن التنبؤ بتوقيتها المتغير. بيد أن من العوامل المساعدة حقيقة أن الأنيكسين-V نفسه ليس مادة مثالية للمركب الصيدلاني الإشعاعي. فهو بروتين ضخم نسبياً ويتلاشى ببطء في الدم، وكالبروتينات الأخرى، لا ينتشر بسرعة في الأورام. وهكذا فإن نسب الهدف إلى الخلفية، المحققة ليست مثالية. ومن المرجح أن الأنيكسين-V سيكون نموذجاً لجيل جديد من الصيدلانيات الإشعاعية بهدف تصوير موت الخلايا تمتلك خصائص مثالية في مجال حرائك الدواء.

وبينما تتصل واسمات الاستجابة هذه بصورة أساسية بعلاجات السرطان التقليدية المثبتة، فإن للصيدلانيات الإشعاعية أيضاً استعمالاً ممكناً في تحديد دور العلاجات الحديثة العهد. فعلى سبيل المثال، لا يوجد تأثير فوري يذكر للعلاجات المضادة لتنشؤ الأوعية على حجم الورم، ولا يمكن قياس فاعليتها باستخدام التصوير البنيوي التقليدي. فالقفاءات، التي تستهدف VEGF والواسمات الأخرى المجسدة أثناء عملية تكوين الأوعية، يمكن استخدامها كواسمات بدائل لجدوى الدواء في التجارب السريرية لهذه المركبات.

ويتعين على المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية الخاصة بتصوير المستقبلات العصبية إظهار درجة عالية من الاستقرار في المحلول والمصل. وفي أنابيب الاختبار ألفة ترابط عالية، وانتقائية ترابط جيدة، وقبلاً دماغياً مقبولاً وقبلاً نوعياً من المستقبل الحي. وبينما يمكن تحقيق المتطلبات الثلاثة الأولى، فإن ربطها مع درجة كافية من القبط الدماغي يمثل مشكلة حقيقية. وحتى الآن، ظل تطوير القفاة الفعالة مقتصرًا على هدف وحيد هو ناقل الدوبامين. وهناك اعتقاد بأن أهدافاً أخرى لا تزال على الطريق.

الخلاصة

إن التقانة، التي تربط جميع التطبيقات السريرية الموصوفة في هذه المراجعة، هي الكيمياء الصيدلانية إشعاعية. ويعد فهم الكيمياء التنسيقية، التي تسمح بتخصير المعقدات المستقرة، وتقدير العلاقة بين هذه الكيمياء وسلوك المقتربات الإشعاعية في بيئة وبيولوجية، أمراً جوهرياً للاستمرار في تطوير تصاميم المستحضرات الصيدلانية المشعة. وسوف تمكننا القدرة على استغلال استقرار الجزيئات الكيميائية والشحنة والحجم والنزعة إلى دهون للشيلات ثنائية الوظيفة بشكل خاص من إنتاج معقدات جديدة ذات خواص كيميائية-فيزيائية مبتكرة تترجم إلى نماذج جديدة للتوزعات الحيوية وبالتالي توفر جيلاً جديداً من المستحضرات الصيدلانية المشعة ما وراء الأفق.

العوامل الهامة التي تحدد نجاعة العلاج إحدى الصعوبات الرئيسية في مجال الأبحاث هذا. إننا، في واقع الأمر، نستخدم عدداً من النكليدات المشعة المختلفة التي تمتلك خواص تفكيك فيزيائي مختلفة ومتباينة دون فهم حقيقي لعمر النصف الأمثل أو نوع وطاقة الإشعاع الجسيمية. كما أننا لا نعلم الكثير عن آلية عمل العلاج الإشعاعي المهدف باستخدام جرعات منخفضة، وما إن كانت الآلية ذاتها التي يعمل بها العلاج بالتشعيع الخارجي باستخدام جرعات عالية، أي تشطر الجديلة المضاعفة للـ DNA بشكل أولي، أو أن الآليتين مختلفتان حقاً؟ وهناك حاجة للمزيد من الأبحاث الأساسية لتحديد هذه العوامل. في الوقت نفسه، يجادل البعض أن، وبغض النظر عن الآليات التي ينطوي عليها العلاج، أهم أنواع الدراسات يمكن في التجارب المطبقة على الجسم الحي لاختبار جدوى العلاج سواء على المرضى أو نماذج حيوانية. ويمثل القلق الأكبر لمثل هذه الدراسات، بتوفر النظائر المشعة لا بطريقة تفككها. لقد ازداد عدد النكليدات المشعة المتاحة تجارياً في السنوات الأخيرة، فظهرت مصادر عدة للإيتريوم-99. وفي الآونة الأخيرة اللوتيسيوم-177. ومن المرجح أن يؤدي هذا إلى زيادة كبيرة في قدرة الباحثين على إجراء تجارب سريرية في هذا المضمار.

تصوير المستقبل العصبية

لسنوات كثيرة، اقتصر تطوير المستحضرات الصيدلانية المشعة لتصوير المستقبلات العصبية في الدماغ على كيميائي PET المتخصصين. ونتيجة لعملهم، طُوِّر عدد كبير من الرابطة المشعة ذات الألفة إلى جملة من الأنواع الرئيسية والفرعية للمستقبلات، لكن تطبيقات هذه القفاة بقيت حصرًا على عدد قليل من المراكز المتخصصة. وإذا ما أردنا لهذا النمط من المستحضرات الصيدلانية المشعة استخداماً أوسع، فإننا نحتاج أن تتوفر هذه التقانة في المزيد من المراكز (وهو احتمال وارد وواقعي في ظل تطوير نظام PET السريري)، أو تطوير مماثلات لهذه القفاة موسومة بفتوتون منفرد يصدر نكليدات مشعة. لقد تم تشكيل مركبات عديدة موسومة باليور-123. واحد منها على الأقل مُصرَّح به للاستخدام العام (DatScan™ أو ¹²³I-FP-CIT). بيد أن ثمن اليور-123 وندرته يمثلان مشكلة قائمة. ولا تزال مجموعات كثيرة في مجال الأبحاث ترمي إلى الحصول على رابطة مستقبلات موسومة بـ ^{99m}Tc. لكن تحقيق هذا الهدف لا يزال صعباً.

وبالإضافة إلى كونها مؤشرات على الاستجابة للعلاج في حالات السرطان، فقد تساعد المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية في التعرف على المرضى الذين قد يستفيدون من نوع معين من العلاج. ومعلوم منذ زمن بعيد أن الأورام التي ينقصها الأكسجين، لا تستجيب للعلاج بالتشعيع الخارجي كتلك الأورام التي تحتوي معدلات طبيعية من الأكسجين. وهكذا، سرع ذلك البحث عن مستحضرات صيدلانية إشعاعية تحدد امتصاصها مستويات الأكسجين. وتعدّ التروإيميدازولات أكثر فصولاً المركبات اكتشافاً وبحثاً. فهذه المركبات يمكن إرجاعها بسهولة وبالتالي ربطها بالأنسجة المعوزة للأكسجين، وإذا وُسمت إشعاعياً، ويمكن استخدامها لتصوير التوزع الأكسجيني في الأورام وأعضاء الجسم الأخرى كالقلب مثلاً. يتم وسم التروإيميدازولات بجملة من النكليدات المشعة بما فيها 18F والـ اليور-123. أضف إلى ذلك ^{99m}Tc. وتستخدم معظم هذه النكليدات في تجارب سريرية رغم أن دورها والعلاقة بين القبط وأسماط ضغط الأكسجين الأخرى لم تتأكد بعد. وبرزت في الآونة الأخيرة فصيلة جديدة من المستحضرات الصيدلانية الإشعاعية التي ترتكز على النحاس، وتظهر درجات متفاوتة من التخزين في النسيج المعوزة للأكسجين أو ذات معدلات الأكسجين الطبيعية. وتمثل آلية تخزين هذه الأنواع من قفاة N4 semithiocarbazone في خفض الـ Cu (II) إلى Cu (I) ليعقب ذلك فقدان المعدن المشع من المركب. وبدا واضحاً للعيان أن تنوع البدائل في محيط المركب يمكن أن يغير من قدرة القلب النحاسي على خفض درجة الأكسدة. وبإدخال تعديل مناسب، يمكن تصميم مركب تخزنه جميع الخلايا ذات مستويات الأكسجين الطبيعية، على سبيل المثال Cu-ATSM، أو أن يقتصر تخزينه على الخلايا المعوزة للأكسجين، على سبيل المثال Cu-PTSM.

معالجة الورم السرطاني

كما جاء في مستهل هذه المراجعة، تتمثل إحدى أقوى الخصائص الفريدة للطب النووي بإمكانية العلاج المهدف بالنكليدات المشعة. وشهدت السنوات الأخيرة تجدد الاهتمام في هذا الحقل. وبما حفز ذلك، تطوير مؤشرين جديدين للعلاج المهدف -أضداد CD20 الموسومة إشعاعياً- لعلاج اللغوما ومضاهات الأكتينوتويد الموسومة إشعاعياً لعلاج السرطانات الغدية العصبية. وتعدّ قلة المعرفة الأساسية بماهية

منذ عام 2001، يعمل الدكتور ستيفن ماذر Stephen Mather أستاذاً جامعياً للصيدلة الإشعاعية في مستشفى القديس بارثولوميو ومستشفى لندن الملكي وكلية الطب البشري وطب الأسنان في جامعة لندن. وهو أيضاً رئيس مخبر أبحاث الطب النووي في مستشفى القديس بارثولوميو ألف أكثر من 100 دراسة منشورة وأشرف على تنقيح كتابين كما نشر أكثر من 150 مَقْتطفاً من مؤتمرات طبية. لمزيد من التفاصيل يمكنكم الاتصال بكتاب المقال على البريد الإلكتروني التالي.

E-mail: Stephen.mather@cance.org.uk