

# Ocena zastosowania radioznaczników w monitorowaniu postępów terapii zmian pozawałowych u myszy



Tomasz Jan Kolanowski<sup>a</sup>, Weronika Wargocka-Matuszewska<sup>b</sup>, Agnieszka Zimna<sup>a</sup>, Łukasz Cheda<sup>b</sup>, Joanna Zyprych<sup>a</sup>, Anna Rugowska<sup>a</sup>, Monika Drabik<sup>c</sup>, Michał Fiedorowicz<sup>c</sup>, Seweryn Krajewski<sup>d</sup>, Łukasz Steczek<sup>d</sup>, Cezary Kozanecki<sup>d</sup>, Zbigniew Rogulski<sup>b</sup>, Natalia Rozwadowska<sup>a</sup>, Maciej Kurpisz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

<sup>b</sup>Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

<sup>c</sup>Synektik S.A., ul. Józefa Piłsudskiego 3, 00-728 Warszawa

<sup>d</sup>Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

## Cele badań

Mimo coraz lepszej diagnostyki i coraz to nowszych metod leczenia, choroby układu krążenia stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce, ale także w innych wysoko rozwiniętych krajach. Zapadalność znacznie wzrasta wraz z wiekiem, zwłaszcza u mężczyzn, jednakże odnotowuje się też częste przypadki u młodszych osób. Nieinwazyjna ocena funkcjonalności serca oraz innowacyjne metody regeneracyjne dają nowe spojrzenie na przywrócenie prawidłowej struktury organu.

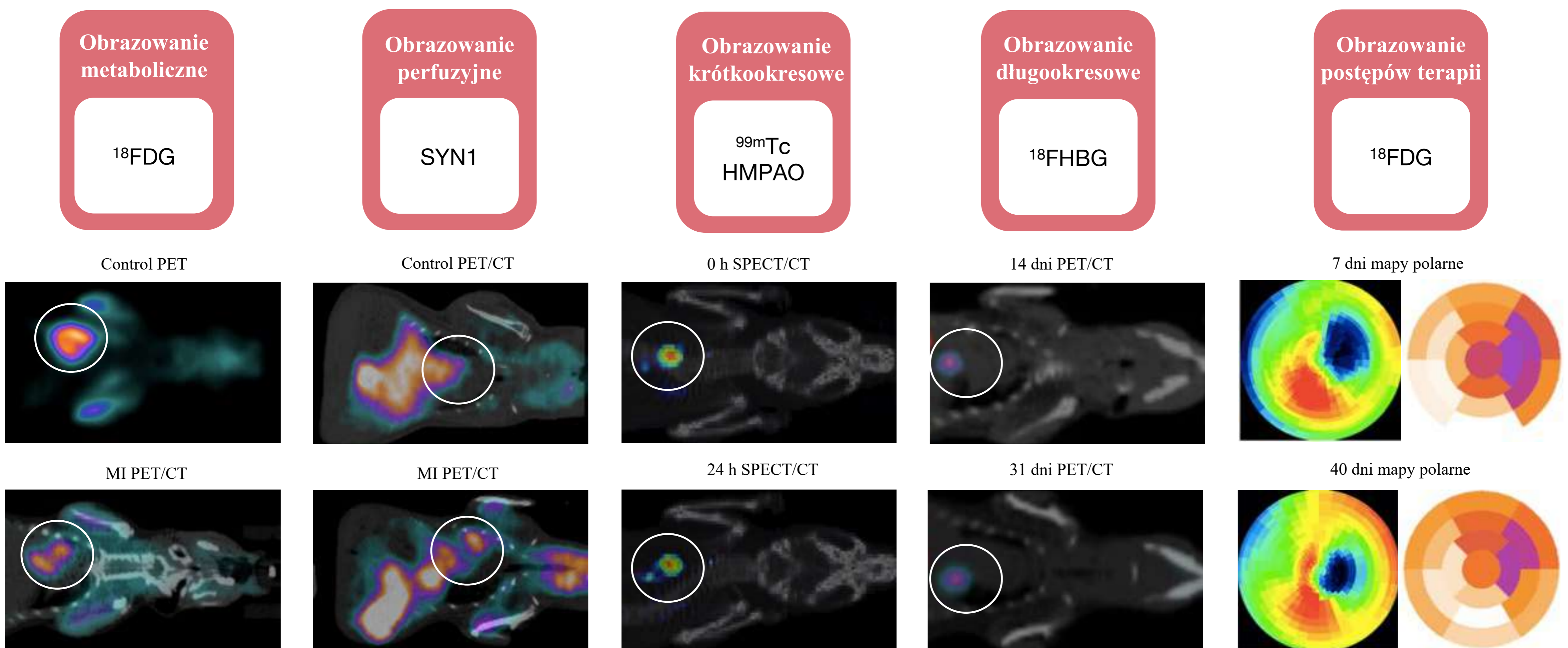
W niniejszej pracy poddano ocenie słusność stosowania technik izotopowych z wykorzystaniem radioznaczników w monitorowaniu terapii serca pozawałowego (MI). Do badań wybrane zostały myszy szczepu NOD-SCID, u których wywołano zawał mięśnia sercowego na drodze podwiązania lewej tętnicy wieńcowej. Metabolizm serca zarówno zdrowego, jak i uszkodzonego w wyniku zawału kontrolowano z użyciem <sup>18</sup>F-fluorodeoksyglukozy, natomiast do procedury perfuzyjnej zastosowano znacznik SYN1 firmy Synektik (wcześniej znany jako CAD-SK-FMO-011) znakowany izotopem fluoru-18. Następnie zwierzęta poddano terapii regeneracyjnej uszkodzonej tkanki poprzez implantację modyfikowanych genetycznie komórek macierzystych. Komórki zmodyfikowano tak, aby możliwie było ich monitorowanie na przestrzeni dnia (obrazowanie krótkookresowe) i miesiąca (obrazowanie długookresowe) po podaniu do organizmu zwierzęcia. Zasiedlenie materiału biologicznego monitorowano dwukrotnie <sup>99m</sup>Tc-HMPAO (0 h oraz 24 h po podaniu), a także w większych odstępach czasowych <sup>18</sup>FHBG. W procedurach z radioznacznikami wykorzystano technikę pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), tomografii pojedynczych fotonów (SPECT) oraz tomografii komputerowej (CT). Do oceny funkcji hemodynamicznych serca wykorzystano rezonans magnetyczny (MRI).

Badania wykonane w ramach niniejszej pracy zostały przeprowadzone w oparciu o Uchwałę Lokalnej Komisji Etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach w Poznaniu nr 16/2018 z dnia 25.05.2018 r. Praca powstała w ramach realizacji projektu badawczego PBS finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, lider konsorcjum Instytut Genetyki Człowieka PAN, numer umowy PBS3/A7/27/2015.

## Wyniki

Wstępne badania funkcjonalności serca pozwoliły wykazać znaczące różnice w akumulacji znacznika metabolicznego <sup>18</sup>FDG oraz perfuzyjnego SYN1 między zwierzętami kontrolnymi i pozawałowymi. Oba związki ujawniły ubytki w przewidywanej strefie okołozawałowej odpowiadającej upośledzonej tkance. Zastosowanie map polarnych podziału serca umożliwiło lokalizację i ocenę wielkości nieprawidłowo funkcjonujących segmentów mięśnia sercowego lewej komory. Radioznacznik SPECT, którym bezpośrednio wyznakowano komórki można było obserwować 22 +/- 2 h po implantacji komórek macierzystych wykazując przy tym ich prawidłowe podanie i zasiedlenie. W przypadku obrazowania długookresowego ze znacznikiem <sup>18</sup>FHBG komórki obrazowano w 14 i 31 dniu po podaniu. Ostatnim etapem obrazowania izotopowego było potwierdzenie poprawy funkcjonalności metabolicznej serca, gdzie na podstawie map polarnych zaobserwowano zmniejszenie ilości segmentów nieaktywnych metabolicznie z użyciem <sup>18</sup>FDG.

Badania izotopowe dały obraz fizjologicznego rozmieszczenia radioznaczników wykorzystanych w badaniach, stąd dodatkowo przeprowadzono skanowanie CT w celu fuzji z obrazem anatomicznym i dokładnego wskazania stref akumulacji. Końcowe obrazowanie z użyciem MRI potwierdziło poprawę funkcji hemodynamicznych serca po zastosowanej terapii komórkowej wskazując na wzrost frakcji wyrzutowej i zmniejszenie strefy dysfunkcyjnej segmentów serca w okolicy lewej tętnicy wieńcowej.



## Wnioski

- Znacznik metaboliczny <sup>18</sup>FDG oraz perfuzyjny SYN1 pozwalają w szybki, nieinwazyjny i prosty sposób określić rozmiar i lokalizację strefy martwiczej powstałej w wyniku zawału mięśnia sercowego.
- Zarówno w obrazowaniu krótko-, jak i długookresowym z użyciem <sup>99m</sup>Tc-HMPAO lub <sup>18</sup>FHBG możliwie było obserwowanie retencji i biodystrybucji implantowanego materiału biologicznego.
- Sprzężenie technik PET/SPECT/CT umożliwiło potwierdzenie słusności wykorzystania radioznaczników w obrazowaniu postępów terapii zmian pozawałowych serc mysich.