



## مروری بر تصویربرداری ملکولی در مطالعات سرطان

مطهره رضوان<sup>۱\*</sup>، هدی کشمیری نقاب<sup>۲</sup>، افشان شیرکوند<sup>۱</sup>

۱- گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
۲- گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۱۶، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۱۸

### چکیده

پیشرفت‌ها در تصویربرداری سرطان از تشخیص و اندازه‌گیری ضایعه، به سمت ارزیابی کمی فرآیندهای متابولیک و فعل و انفعالات سلولی و ملکولی با سرعت بالا در حال انجام است. استرومای تومور به‌عنوان یک عامل اساسی در پاتوفیزیولوژی تومور نقش مهمی را در استراتژی‌های درمانی و هدف قرار دادن محیط ریزتومور بازی می‌کند. از همین رو کنترل موفقیت‌آمیز سرطان نیازمند بررسی برهم‌کنش‌های پیچیده سلولی و ملکولی در بافت سرطان می‌باشد. ادغام پیشرفت‌های صورت گرفته در زیست‌شناسی ملکولی، شیمی سنتتیک و تکنیک‌های تصویربرداری، تشخیص بر پایه تصویربرداری را به سمت حوزه ملکولی - عملکردی سوق داده است. بنابراین علم تصویربرداری به‌دنبال یافتن برنامه‌های کاربردی در تحقیقات علوم پایه، پیش بالینی و مطالعات ترجمانی سرطان می‌باشد. تصویربرداری هسته‌ای، تصویربرداری نوری و تصویربرداری تشدید مغناطیسی مغناطیسی (MRI: Magnetic resonance imaging) از ابزارهای اولیه هستند که برای تشخیص سرطان در حال توسعه می‌باشند. این تکنیک‌ها به‌واسطه رشد و پیشرفت پروب‌های ملکولی که اخیراً برای ثبت خصوصیات ملکولی و فیزیولوژیکی در داخل بدن بهبود یافته‌اند، در حال توسعه می‌باشند. در این مطالعه به مروری بر تکنیک‌های تصویربرداری ملکولی و پروب‌های رایج و همچنین استراتژی‌های به‌کارگیری آنها می‌پردازیم.

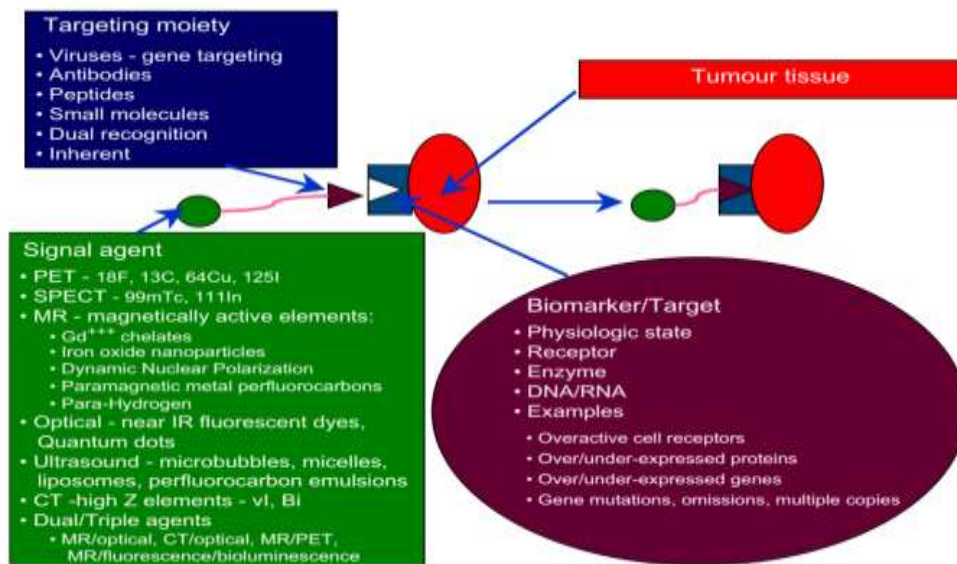
**واژه‌های کلیدی:** تصویربرداری ملکولی، تشخیص، سرطان، پروب.

\*نویسنده مسئول: تهران، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، پژوهشکده یارا، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، گروه پژوهشی لیزر پزشکی، تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۶۲۹۱۵، شماره: ۰۲۱-۶۶۴۶۲۹۱۵  
Email: motahare.rezvan@gmail.com

**ارجاع:** رضوان مطهره، کشمیری نقاب هدی، شیرکوند افشان. مروری بر تصویربرداری ملکولی در مطالعات سرطان. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛ ۱۶(۴): ۶۳-۷۶.

## مقدمه

اندازه و پرفیوژن تومور، رایج می‌باشد. این در حالی است که در مطالعات پیش بالینی، بیومارکرهای ملکولی استفاده بیشتری دارند (۲) و (۳). در تصویربرداری از بیومارکرهای ملکولی، ارزیابی پارامترهای مختلف از جمله ارزیابی متابولیسم، تکثیر و مهاجرت سلولی، بیان گیرنده، بیان ژن، انتقال سیگنال، هایپوکسی، آپوپتوز، رگ زایی و عملکرد عروق، در بررسی علائم اولیه بیماری، ارزیابی پاسخ به درمان و مقاومت دارویی حائز اهمیت می‌باشند (۴). شکل ۱، اصول تصویربرداری بیومارکرهای مختلف را با استفاده از فناوری‌های مختلف نشان می‌دهد.



شکل ۱- تصویربرداری بیومارکر (۴)

در کنار سیستم‌های تصویربرداری، عوامل تصویربرداری نیز از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشند. به‌طور معمول عوامل تصویربرداری، پروب‌هایی هستند که پس از اتصال به گیرنده موردنظر در محل هدف تجمع پیدا می‌کنند. با استفاده از این روش می‌توان کنتراست تصویر را مستقیماً به حضور یا عملکرد یک ملکول هدف نسبت داد که در نهایت انتظار می‌رود تصویربرداری مولکولی از گیرنده‌های تومور و عملکرد آنزیم‌ها، تأثیر عمده‌ای در تشخیص و درمان هدفمند سرطان داشته باشد (۵-۷).

تحقیقات سرطان در دو دهه گذشته، ارتباط جدی میان بیومارکرهای سرطان و جستجو یا استفاده از پروب‌های تصویربرداری را نشان می‌دهد. میزان بیان بیومارکرها در سرطان، سطح بدخیمی یا میزان پاسخ‌دهی تومور به درمان را مشخص می‌کند.

با گسترش فرآیندهای تشخیصی و درمانی سرطان، توسعه بیومارکرها و تکنیک‌های تصویربرداری کمی، به‌عنوان یک الویت تحقیقاتی در حوزه تصویربرداری پزشکی محسوب می‌شود (۱). بیومارکر به یک شاخص قابل سنجش در فرآیندهای زیستی، فرآیندهای بیماری‌زا یا پاسخ دارویی به یک مداخله درمانی اطلاق می‌شود. در مطالعات بالینی و پیش بالینی، خصوصیات آناتومیکی، فیزیولوژیکی/عملکردی و ملکولی، از طریق بیومارکرهای تصویربرداری قابل ارزیابی می‌باشند. به‌طوری‌که در مطالعات بالینی معمولاً تصویربرداری از مارکرهای آناتومیکی و عملکردی از جمله ارزیابی

با توجه به اهمیت ارزیابی اولیه پتانسیل درمانی داروهای توسعه‌یافته و همچنین درک بهتر فرآیندهای زیستی، انجام مطالعات پیش بالینی به شیوه کلاسیک دارای محدودیت‌هایی می‌باشد. به‌طوری‌که انجام چنین مطالعاتی با استفاده از گروه بزرگی از حیوانات و کشتن آنها در مقاطع زمانی مختلف و به دنبال آن برداشت بافت و انجام تست هیستوپاتولوژی صورت می‌پذیرد.

در حال حاضر با در دسترس بودن فناوری‌های تصویربرداری حساس و با وضوح بالا، بسیاری از مشخصه‌های زیستی و پاتولوژیکی بافت به‌صورت غیر تهاجمی و در بازه زمانی طولانی‌تر قابل ارزیابی می‌باشد. این روش نه تنها به کاهش استفاده از حیوانات کمک می‌کند، بلکه در مقایسه با فن‌آوری‌های کلاسیک اطلاعات دقیق‌تری را نیز فراهم می‌آورد.

می‌باشند. در حال حاضر PET نسبت به SPECT حساس تر بوده (مرتبه قدرتی ~ ۳-۲) و از وضوح بهتری برخوردار است (۱۰). از سوی دیگر روش SPECT نسبت به PET ارزان تر بوده و دارای آرایه‌های وسیع‌تری از رادیونوکلئیدهای تأیید شده است که قادر است چندین انرژی انتشار را به‌طور همزمان تشخیص دهد (۱۵-۱۱).

این روش‌ها نقش مهمی را در مرحله‌بندی سرطان، نظارت بر پاسخ تومور به درمان و همچنین ژن درمانی سرطان، بازی می‌کنند. در هر دو روش تصویربرداری، رادیوایزوتوپ‌ها به‌عنوان پروب جهت نشان‌دار کردن نمونه موردنظر استفاده می‌شود (۱۶ و ۱۷). در روش PET پس از به‌کار بردن رادیودارو مناسب به داخل هدف، تصاویری از توزیع استاتیک و دینامیک پروب می‌توان ایجاد کرد که اطلاعاتی را از جریان خون، متابولیسم تکثیر سلولی، رگ‌زایی، هایپوکسی، غلظت آنزیم و ریسپتور و بیان ژن فراهم می‌آورد (۱۸).

PET با استفاده از ساطع‌کننده‌های پوزیترون که شایع‌ترین آنها  $^{18}\text{F}$  و  $^{11}\text{C}$  می‌باشند، پرتوهای گاما ناشی از فروپاشی پوزیترون / الکترون را تشخیص می‌دهد. رادیو داروهای برجسته شده با  $^{64}\text{Cu}$ ،  $^{82}\text{Rb}$ ،  $^{13}\text{N}$ ،  $^{15}\text{O}$ ،  $^{11}\text{C}$  و  $^{68}\text{Ga}$  که در روش PET مورد استفاده قرار می‌گیرند با فروپاشی پوزیترون سبب آزاد شدن دو پرتو گاما  $^{511}\text{KeV}$  می‌شوند (۱۹ و ۱۰). SPECT ابزار قدرتمندی برای تعیین توزیع کمی ترکیبات و پروب‌های رادیواکتیو است. زمانی که یک رادیوایزوتوپ SPECT دچار واپاشی می‌شود، یک یا چند پرتو گاما که دارای انرژی‌های خاص است در چندین جهت تصادفی آزاد می‌شود. از آنجا که فوتون‌های انرژی‌زا را نمی‌توان با استفاده از لنزهای معمولی متمرکز کرد، از کولیماتورها برای محدود کردن زوایای فوتون‌های ناشی که به آشکارساز می‌رسند، استفاده می‌شود (۲۰). با ردیابی تشعشعات فوتون‌های پرتو گاما که حاصل از نشر رادیو داروهای توزیع شده در میان بافت‌ها یا اندام‌های مختلف بدن است، می‌توان اطلاعات مرتبط با عملکرد بافت‌ها و اندام‌ها را به‌دست آورد (۲۱).

رادیوداروهای مورد استفاده برای اهداف تصویربرداری هسته‌ای به ویژگی‌ها و نوع طیف نثری آن‌ها وابسته هستند. رادیو داروهای لیل شده با رادیونوکلئیدهای  $^{111}\text{In}$ ،  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ،  $^{123}\text{I}$  سبب فروپاشی پرتو گاما می‌شوند (۱۰). از محدودیت روش‌های PET و SPECT می‌توان به هزینه بالا و وضوح مکانی و زمانی پایین (۳۰-۱ دقیقه، ۱۰-۴ میلی‌متر) نسبت به سایر روش‌های تصویربرداری اشاره کرد. محدودیت دیگر این روش‌ها سرطان‌زا بودن پرتو یونیزان می‌باشد. بنابراین، تحقیقاتی که با استفاده از پرتوهای یونیزان بر روی بیماران صورت می‌گیرد، به‌دلیل تأثیرات سوء زیستی با محدودیت مواجه است. در نتیجه سعی می‌شود دوز رادیواکتیویته پایین (100-1000 MBq) نگه داشته شود. از سوی دیگر اگر نتایج حاصل از

در تصویربرداری هدفمند که دقیق‌ترین دسته از تصویربرداری ملکولی می‌باشد، یک لیگاند که قابلیت اتصال به گیرنده یا مارکر اختصاصی در سطح سلول را دارد نشان دار می‌کند. گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، اینتگرین  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ ، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF: Vascular endothelial growth factor)، آنتی‌ژن کارسینوماامبریونیک (CEA: Carcinoembryonic antigen)، آنتی‌ژن محرک غشای پروستات (PSMA: Prostate-specific membrane antigen)، گیرنده MC-1 (Melanocortin 1 receptor)، گیرنده سوماتواستاتین، گیرنده‌های ترانسفرین، و گیرنده‌های فولات از جمله مارکرهای اختصاصی سلول‌های توموری می‌باشند (۸ و ۹) که هر کدام به نوبه خود می‌توانند به‌عنوان اهداف تصویربرداری ملکولی در نظر گرفته شوند

تشخیص بر مبنای تصویربرداری ملکولی یکی از ارکان جامع و مهم در پیگیری درمان سرطان است که مزایای بسیاری از جمله کم‌تهاجمی یا غیرتهاجمی بودن، نظارت بر زمان‌های دقیق، دسترسی به تغییرات زیستی غیر مخرب بافت، امکان پیش‌بینی و برنامه‌ریزی درمانی، امکان بررسی پاسخ به درمان و عود بیماری، راهنمای نمونه‌برداری، غربالگری و تعیین مرحله سرطان دارد (۴).

با توجه به تحولات چشمگیر در زمینه فناوری‌ها و پروب‌های تشخیصی سرطان و همچنین جهت‌گیری مطالعات تصویربرداری در به‌کارگیری بیومارکرهای سرطان، هدف از این بررسی توصیف متداول‌ترین روش‌های تصویربرداری ملکولی و تحولات پروب‌های تصویربرداری جهت تصویربرداری In-vivo سرطان است.

#### روش‌های تصویربرداری

در میان روش‌های مختلف تصویربرداری سه روش تصویربرداری هسته‌ای، تصویربرداری نوری و تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) در خط مقدم تحقیقات تصویربرداری ملکولی In-vivo قرار دارند. هر کدام از این روش‌ها از نظر حساسیت، تفکیک مکانی، تفکیک زمانی، میزان عمق نفوذ به بافت و هزینه، دارای تفاوت‌هایی می‌باشند.

#### ۱-۲- تصویربرداری هسته‌ای

تصویربرداری هسته‌ای، تشخیص زمانی/ مکانی پرتو یونیزان از رادیونوکلئیدهای تزریق شده است. روش‌های اصلی که از طریق آنها تصویربرداری سرطان در محیط In-vivo انجام می‌شود، توموگرافی تابش پوزیترون (PET: Positron emission tomography) و توموگرافی رایانه‌ای تابش تک فوتون (SPECT: Single-photon emission computerized tomography) است. هر دو روش تصویربرداری PET و SPECT روش‌های ارزشمند تصویربرداری ملکولی هستند چرا که هر دو قادر به تشخیص کمی پروب رادیو اکتیو

حداقل رساندن اتوفلورسانس بافت غیر هدف، نفوذ به داخل بافت را به حداکثر می‌رساند. تصویربرداری فلورسانس NIR، مبتنی بر عملکرد فوتون‌هایی با پهنای باند مشخص می‌باشد که با ماده فلورسنت به‌عنوان پروب نوری برهم‌کنش می‌دهد. سپس ملکول فلورسنت سیگنالی با ویژگی‌هایی طیفی مختلف را ساطع می‌کند که می‌تواند با فیلتر انتشار ادغام شده و توسط دوربین CCD (Charge-coupled device) ضبط شود (۲۴ و ۲۵).

#### ۲-۲-۲- تصویربرداری بیولومینسانس (BLI)

BLI به‌عنوان یک روش تصویربرداری تکمیلی و سودمند برای حیوانات کوچک پدید آمده است. در این روش از انتشار فوتون‌های قابل مشاهده بر اساس واکنش‌های وابسته به انرژی که توسط لوسیفرازها کاتالیز می‌شوند، بهره می‌برند. لوسیفرازها خانواده‌ای از فتوپروتئین‌ها هستند که در اثر متابولیسم سوبستراهایی مانند لوسیفیرین به اکسی لوسیفیرین، فوتون‌های قابل تشخیص را در حضور اکسیژن و ATP منتشر می‌کنند. به‌طور معمول نور حاصل از این واکنش‌های آنزیمی دارای طیف‌های انتشار بسیار گسترده‌ای است که اغلب به بیش از ۶۰۰ نانومتر می‌رسد که به‌دلیل انتقال آسان از طریق بافت برای تصویربرداری بسیار مفید است (۲۶). مطالعات نشان می‌دهد BLI می‌تواند یک روش سریع و حساس برای سنجش فرایند سرطان‌زایی و پیشرفت بیماری در حیوانات زنده فراهم آورد. علاوه بر این BLI در مدل‌های حیوانی تکمیل‌کننده سایر تحولات در تصویربرداری ملکولی از جمله دسترسی به اطلاعات دقیق پاتوفیزیولوژیک در ارگان‌های زنده می‌باشد. از لوسیفرازها برای تصویربرداری بیان ژن در کشت‌های سلولی، مطالعات تک سلول، ارگانیسم کامل و تریاریخته استفاده می‌شود. همچنین BLI در نظارت بر رشد تومور و بررسی رگرسیون کینتیک سلول‌های توموری که توسط شیمی درمانی پاکسازی شده‌اند (۲۷).

#### ۲-۳- تصویربرداری MRI

از دیگر روش‌های قدرتمند تصویربرداری ملکولی تشدید مغناطیسی هسته است که تحت عنوان MRI شناخته می‌شود و از انرژی فرکانس رادیویی (RF: Radio frequency) استفاده می‌کند. در این روش از پرتوهای یونیزان استفاده نمی‌شود و این موضوع برای بیمارانی که محدودیت در معرض قرار گرفتن اشعه X را دارند، بسیار با اهمیت است (۱۰). در حالت عادی سلول‌های بدن نسبت به انرژی در محدوده RF طیف الکترومغناطیسی حساس نیستند، با این حال، در یک میدان الکترومغناطیسی قوی، پروتون‌ها آماده تحریک شده و حالت چرخشی پروتون‌ها با انرژی RF برهم‌کنش می‌دهد. به‌طور کلی، از اتم‌های هیدروژن در ملکول‌های آب به‌عنوان منبع پروتون در بدن انسان

کارآزمایی، توزیع زیستی بالای پروب رادیواکتیو در بافت و اندام‌های خاص را نشان دهد، این محدودیت نیز بیشتر خواهد شد (۱۱).

ایزوتوپ‌های مورد استفاده در روش PET به دلیل وجود روش سنتز مشکل، داشتن هزینه بالا و همچنین نیمه عمر بسیار پایینی که دارند به‌طور مرتب مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. مقایسه صورت گرفته از رادیونوکلئیدهای مورد استفاده در این روش نشان می‌دهد،  $^{11}\text{C}$  (با نیمه عمر ۲۰ دقیقه) و  $^{18}\text{F}$  (با نیمه عمر ۱۱۰ دقیقه) از جمله ساطع‌کننده‌های تک فوتونی هستند که به‌طور قابل توجهی نیمه عمر بیشتری دارند. با این حال رادیونوکلئیدهای  $^{64}\text{Cu}$ ،  $^{76}\text{Br}$ ،  $^{124}\text{I}$ ، نیز نیمه عمر قابل مقایسه‌ای با ساطع‌کننده‌های تک فوتونی دارند. به‌طور کلی نیمه عمر بالا در رادیوایزوتوپ‌ها یک مزیت محسوب شده و در پیشرفت تحقیقات رادیوایزوتوپ‌ها نقش داشته است. در تصویربرداری هسته‌ای امکان بررسی شاخص‌های مختلف به‌صورت همزمان با استفاده از برچسب‌گذاری عوامل مختلف توسط رادیوایزوتوپ‌هایی با انرژی متفاوت وجود دارد (۲۲).

#### ۲-۲- تصویربرداری نوری:

تصویربرداری نوری در محیط *In-vivo*، حاصل جمع‌آوری و پردازش اطلاعات به‌دست آمده از برهم‌کنش فوتون‌های نوری با اجزای سلولی می‌باشد. در برنامه‌های کاربردی تصویربرداری نوری، از طیف وسیعی از فرکانس‌های نور (فرابنفش دور تا مادون قرمز نزدیک) استفاده می‌شود. از آنجا که انرژی این فوتون‌ها با طول موج‌های ۳۰۰-۸۰۰ نانومتر مرتبط است، فوتون‌ها با تک‌تک ملکول‌های بافت ارتباط برقرار می‌کنند. این برهم‌کنش به‌طور بالقوه می‌تواند منجر به تبدیل انرژی فوتون به انواع انرژی‌های نوری، شیمیایی، حرکتی و گرما شود. نوری که توسط یک منبع نور ساطع می‌شود، می‌تواند از طریق عبور از این اجزا، بازتاب، شکسته، پراکنده یا جذب شود (۲۳). تکنیک‌های تصویربرداری نوری که اخیراً مورد استفاده قرار گرفته‌اند شامل تصویربرداری فلورسانس مادون قرمز نزدیک (Near-infrared fluorescence) و تصویربرداری بیولومینسانس (BLI) هستند.

#### ۲-۲-۱ تصویربرداری فلورسانس

به‌طور معمول از نور در محدوده طول موج مرئی برای میکروسکوپ‌های Conventional و Intravital استفاده می‌شود. از آنجا که هموگلوبین (جذب‌کننده اصلی نور مرئی)، آب و لیپیدها (جذب‌کننده اصلی نور مادون قرمز) کمترین ضریب جذب را در امواج مادون قرمز نزدیک (NIR)، منطقه تقریبی ۹۰۰-۶۵۰ نانومتر دارند، استفاده از نور NIR برای تصویربرداری از بافت‌های عمیق ایده‌آل است. تصویربرداری در طیف NIR (۹۰۰-۷۰۰ نانومتر) علاوه بر به

(۳-۲ میلی‌متر) برخوردار است. علاوه بر این، طیف گسترده‌ای از فلوروفورها با رنج انتشار از طیف مرئی (۳۹۰-۶۵۰) تا نزدیک مادون قرمز (NIR650-390) در این تکنیک در دسترس هستند (۱۱).

- ۲- پروب‌های تصویربرداری ملکولی  
 ۳-۱- پروب‌های تصویربرداری هسته‌ای  
 ۳-۱-۱- رادیولیبیل‌ها

پزشکی هسته‌ای از لیگاندها یا آنتی‌بادی‌های رادیو لیبل شده که توانایی برهمکنش با اهداف مولکولی که در ایجاد یا درمان سرطان نقش دارند به‌عنوان رادیو دارو استفاده می‌کند. در سال‌های اخیر پروب‌های تصویربرداری جدید که قابلیت تشخیص و نظارت بر درمان سرطان را دارند گسترش پیدا کرده‌اند. این پروب‌ها مبتنی بر گیرنده تومور یا نشان‌گرهای زیستی بوده که اطلاعات آن به صورت خلاصه در جدول ۱ آمده است (۳۳).

رادیوشیمیست‌ها در انتخاب پروب‌ها در مرحله نخست به مشخصات و فارماکوکینتیک ایزوتوپ‌ها و سپس نیمه عمر آنها توجه دارند. آنتی‌بادی‌هایی که زمان پاکسازی طولانی دارند و متعاقباً رادیوایزوتوپ‌هایی با عمر طولانی‌تر از قبیل  $^{177}\text{Lu}$ ،  $^{67}\text{Ga}$ ،  $^{186}\text{Re}$ ،  $^{111}\text{In}$ ،  $^{131}\text{I}$  برای SPECT و  $^{64}\text{Cu}$ ،  $^{86}\text{Y}$  برای تصویربرداری PET در ارجحیت قرار دارند. از سویی دیگر مولکول‌های کوچک که به سرعت از بدن پاکسازی می‌شوند ممکن است نیاز به لیبل کردن با ایزوتوپ‌هایی با عمر کوتاه‌تر مانند  $^{11}\text{C}$  و  $^{18}\text{F}$  داشته باشند (جدول ۲).

استفاده می‌شود. با حذف RF، پروتون‌های پر انرژی به چرخش اصلی خود باز می‌گردند و همزمان از خود سیگنال ساطع می‌کنند که این سیگنال توسط MRI شناسایی می‌شود (۳۲-۲۸).

تکنیک‌های تصویربرداری ملکولی نوری In-vivo به تصویربرداری فوتون‌های سبک با دوربین CCD اطلاق می‌شود. این دوربین‌ها امکان تصویربرداری از نور را در داخل و خارج از محدوده مرئی NIR و UV فراهم می‌کنند. فلورسانس منبع کنتراست برای اکثر تصویربرداری‌های ملکولی نوری در شرایط In-vivo است به طوری که نوری که هنگام انتقال یک ملکول بر انگیخته الکترونی از پایین‌ترین حالت واحد به حالت پایه خود ساطع می‌شود توسط دوربین ثبت می‌شود. در مقایسه با روش‌های تصویربرداری هسته‌ای و MRI، تکنیک‌های نوری مقرون به صرفه‌تر بوده و به‌طور گسترده در دسترس هستند. دو روش نوری که برای تصویربرداری In-vivo بیشترین استفاده را دارند بیولومینسانس (تصویربرداری از واکنش‌های شیمیایی تولیدکننده نور با واسطه آنزیمی) و تصویربرداری با شدت فلورسانس (که در آن یک فلورفور تزریق شده توسط یک نور بیرونی تحریک می‌شود تا نشر فلورسانس داشته باشد) می‌باشند. فلورسانس درون‌زا برای تصویربرداری بیولومینسانس از طریق دستکاری ژنتیکی سلول یا بافت برای تولید یک پروتئین فلورسنت ایجاد می‌شود که کاتابولیسم آن نور ایجاد می‌کند. تصویربرداری با شدت فلورسانس (FII) اولین تکنیک نوری می‌باشد که در آن از مجموعه گسترده‌ای از پروب‌های ملکولی استفاده می‌شود. FII همچنین از وضوح زمانی و مکانی بالایی

جدول ۱- پروب‌های جدید با پتانسیل تشخیص و بررسی اثرات درمان در سرطان (۳۳)

نوع تومور	هدف	ایزوتوپ	پروب‌های تشخیصی
سرطان سلول‌های بنیادی	بیان CD۱۳۳	$^{99m}\text{Tc}$	آنتی‌بادی منوکلونال SHNH-AC133
پستان و پانکراس	هایپوکسیا	$^{18}\text{F}$	میسونیدازول
کلون	سلول‌های T لنفوسیت	$^{89}\text{Zr}$	P- ایزوتیوسیانوبنزیل-درفوکسی آمین CD3-
ملانوما بدخیم	آنتی‌ژن‌های تأخیری-۴ (VLA-4)	$^{177}\text{Lu}/^{86}\text{Ga}$	DOTA-PEG4-LLP2A
تومور Ehrlich Ascites (EAT)	گاما گلوتامیل ترنسفرز	$^{99m}\text{Tc}/^{86}\text{Ga}$	DT (GSHMe)- سیستم پپتیدی homobivalent
پرورسات	انتقال دهنده آمینواسید زوج شده با پروتون (PAT)	$^{11}\text{C}$	سارکوزین
پانکراس	اینترگرین $\alpha 6\beta 4$	$^{111}\text{In}$	آنتی‌بادی منوکلونال آنتی $\alpha 6\beta 4$ انسانی (IgG1)

جدول ۲- ایزوتوپ‌های موجود برای تصویربرداری مولکولی (۱۱)

ایزوتوپ	نیمه عمر	انرژی مورد نیاز (KeV)	ساطع کننده بتا (% و $\pm$ )
$^{125}\text{I}$	۶۰/۱ روز	۳۶	-Auger
$^{131}\text{I}$	۸/۰۲ روز	۳۶۵	$\beta^-$ ، ۶۰۶keV (۸۹/۹%)
$^{177}\text{Lu}$	۶/۷۳ روز	۲۰۸	$\beta^-$ ، ۴۹۸.۳keV (۷۸.۶%)
$^{186}\text{Re}$	۳/۷۲ روز	۱۳۷	$\beta^-$ ، ۹۳۲keV (۲۱.۵%) ۱۰۶۹ .keV (۷۰/۹%)
$^{67}\text{Ga}$	۳/۲۶ روز	۳۰۰، ۱۸۵، ۹۳	-
$^{201}\text{Tl}$	۳/۰۵ روز	۱۶۷، ۸۰-۶۹	-
$^{111}\text{In}$	۲/۸۰ روز	۲۴۵، ۱۷۱	-(Ica)
$^{113}\text{I}$	۱۳/۱۳ ساعت	۱۵۹	-

-	۱۴۱	۶/۰۲ ساعت	<sup>۹۹m</sup> Tc
$\beta^+$ ۱۵۳۵keV (11.8 %), ۲۱۳۸keV (۱۱%)	۵۱۱	۴/۱۷ روز	<sup>۱۲۴</sup> I
$\beta^+$ ۱۲۵۴keV (۱۲/۴%), ۱۵۷۸keV (۵/۶%)	۵۱۱	۱۴/۷۴ روز	<sup>۸۶</sup> Y
$\beta^+$ ۱۷۴۰keV (۷۵/۵%)	۵۱۱	۹۶ دقیقه	<sup>۷۵</sup> Br
$\beta^+$ ۱۸۹۹keV (۸۷/۷%)	۵۱۱	۶۸ دقیقه	<sup>۶۸</sup> Ga
$\beta^+$ ۴۱۵۳keV (۴۹/۳%)	۵۱۱	۹/۴ ساعت	<sup>۶۶</sup> Ga
$\beta^+$ ۶۵۳keV(۱۷/۹%), b- ۵۷۸/۷keV (۳۹%)	۵۱۱	۱۲/۷ ساعت	<sup>۶۴</sup> Cu
$\beta^+$ ۶۳۳keV (۹۶/۷%)	۵۱۱	۱۰۹/۸ دقیقه	<sup>۱۸</sup> F
$\beta^+$ ۱۷۳۲keV (۹۹/۹%)	۵۱۱	۲ دقیقه	<sup>۱۵</sup> O
$\beta^+$ ۱۱۹۹keV (۹۹/۸%)	۵۱۱	۱۰ دقیقه	<sup>۱۳</sup> N
$\beta^+$ ۹۶۰keV (۹۹/۸%)	۵۱۱	۲۰/۳۹ دقیقه	<sup>۱۱</sup> C

موج‌های بلندتر و در منطقه نزدیک مادون قرمز (۹۰۰-۶۵۰) NIR نانومتر) در مقایسه با طول موج‌های مرئی کاهش پیدا می‌کند. بنابراین، فلوروفورهای که در منطقه NIR فعالیت می‌کنند برای کاربردهای تصویربرداری داخل بدن مناسب هستند (۳۶).

به‌طور کلی فلوروفورها به سه کلاس اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند.

I. فلوروفورهای سنتزی کوچک که عمده ملکول‌های فلوروسنت موجود در بازار را تشکیل می‌دهند. آرایه‌ای از فلوروفورهای مصنوعی با وزن ملکولی پایین و ساختارهای اصلی متفاوت از جمله فلورسئین، BODIPY، رودامین و مشتقات سیانین که به‌صورت تجاری در دسترس هستند و محدوده طیف نشری آبی تا NIR را در بر می‌گیرند. به‌طور کلی آن دسته از فلوروفورهایی که شفاف، کوچک، آبدوست و فاقد هرگونه بار خالص هستند، کاندیداهای بهتری برای تصویربرداری داخل بدن هستند. فلوروفورهای با وزن ملکولی پایین را می‌توان به گونه‌ای طراحی کرد که نسبت به تجزیه آنزیمی حساس باشند تا در محیط‌های خاص فعال شوند (۴۰-۳۷). سایر شرایط مانند PH اسیدی، وجود تک اکسیژن یا گونه‌های اکسیژن فعال می‌توانند بر عملکرد فلوروفورهای کوچک ملکول تأثیر بگذارند (۴۳-۴۱).

II. پروتئین‌های رمزگذاری شده ژنتیکی که اغلب به‌صورت فلوروفور طبیعی در سلول‌ها تولید می‌شوند. پروتئین‌های فلوروسنت رمزگذاری شده ژنتیکی از طیف وسیعی از موجودات در طبیعت تهیه می‌شوند. همچنین پروتئین‌های مصنوعی و درون‌زا که با طول موج انتشار مشابه مادون قرمز در طبیعت یافت نمی‌شوند نیز تولید شده‌اند. به‌طور معمول چنین فلوروفورهایی از نظر ژنتیکی رمزگذاری شده و در ژنوم سلول میزبان ترانسفکت می‌شود. از پروتئین‌های فیوژن با محصولات مختلف ژنی برای ردیابی سرنوشت پروتئین‌های اختصاصی در محیط In-vivo استفاده می‌شود. از پروتئین‌های درون‌زا می‌توان به GFP، پروتئین فلوروسنت زرد (YFP) و پروتئین‌های فلوروسنت قرمز (RFP) اشاره کرد. برخی از آنها دارای ویژگی‌های منحصر به فرد از جمله تغییر طولانی

این ایزوتوپ‌ها به دلیل نیمه عمر کوتاه، باید به سرعت سنتز شوند. به‌عنوان مثال از آنجایی که نیمه عمر <sup>۱۱</sup>C بیست دقیقه می‌باشد، فرآیند سنتز و خالص‌سازی در مدت ۶۰ دقیقه باید انجام شود. بنابراین رادیونوکلیدهای که نیمه عمر کوتاهی دارند نیازمند واکنش‌های ساده و سریع می‌باشند که این امر اغلب برای رادیوشیمیست‌ها چالش برانگیز است. از آنجایی که رادیونوکلیدها همیشه روشن هستند، پروب‌هایی که پیوند نشدند سیگنال‌های پس‌زمینه‌ای زیادی ایجاد می‌کنند که نسبت مؤثر تومور را به پس‌زمینه کاهش می‌دهند. به‌علاوه این ویژگی همیشه روشن بودن رادیونوکلیدها، در شرایطی که ایزوتوپ از پروب هدف فرار کند نیز باعث ایجاد سیگنال غیراختصاصی می‌شود. از این رو فارماکوکنتیک یک عامل بسیار مهم در طراحی رادیو لیبل‌ها می‌باشد. یک پروب ایده‌آل به راحتی به بافت نفوذ می‌کند و تمایل بالایی برای پیوند به هدف دارد و از طرف دیگر عوامل پیوند نشده به هدف، به سرعت از سیستم خارج می‌گردند. گردش سیستماتیک طولانی‌تر، هدف‌های بیشتری را در معرض قرار می‌دهد که برای اهداف درمانی مطلوب می‌باشد. بنابراین در طراحی منطقی یک عامل تصویربرداری برقراری تعادل بین هدف رقابتی، اتصال کافی و دفع سریع الزامی است (۱۱ و ۳۴).

۳-۲- پروب‌های تصویربرداری نوری

فلوروفورها با دامنه‌های تحریک و انتشار مختلف می‌توانند براساس مطالعات مختلف In-vitro و In-vivo انتخاب شوند. معمولاً فلوروفورها در محدوده مرئی با طول موج نشری ۶۰۰-۴۰۰ نانومتر از جمله جمله ۷- آمینو ۴- متیل کومارین (AMC)، ایزوتیوسیانان فلورسئین (FITC) و ۵- کربوکسی تترا متیل رودامین (TAMRA) برای تصویربرداری سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما استفاده از این فلوروفورها در مطالعات In-vivo یک اشکال قابل ملاحظه دارد، چراکه نفوذ نور مرئی می‌تواند توسط اتو فلورسنت بافت مختل شود و تحت تاثیر منفی اجزای موجود در بدن از جمله آب، هموگلوبین و دئوکسی هموگلوبین قرار گیرد (۳۵). میزان اتو فلورسنت بافت در طول

گادولینیوم ( $Gd^{+3}$ ) و منگنز ( $Mn^{+2}$ ) دارای یک الکترون جفت نشده هستند و در اثر اعمال میدان مغناطیسی خارجی، الکترون‌های جفت نشده خود را با میدان همسو کرده و موجب تقویت میدان می‌شوند. ترکیبات سوپراپارامغناطیس شامل یک هسته اکسید آهن یا کامپوزیت  $Fe/Mn$  هستند که در ماتریکس پلیمری قرار گرفته‌اند. پروب‌های پارامغناطیس و سوپرمغناطیس به واسطه پرفیوژن عمل می‌کنند و در فضای داخل عروقی و فضای بینابینی توزیع می‌شوند. این پروب‌ها به دلیل تعداد زیاد عروق و تخلیه لنفاوی ناکارآمد، به خوبی می‌توانند در تصویربرداری تومور و ارزیابی پاسخ به درمان به کار گرفته شوند. بعلاوه موفقیت این پروب‌ها در افتراق تومورهای بدخیم از خوش‌خیم نشان داده شده است. اگرچه اتصال این پروب‌ها به پپتیدها و آنتی‌بادی‌ها همانند سایر روش‌ها، تحویل هدفمند عوامل کنتراست MRI را میسر می‌سازد اما این روش به طور گسترده پذیرفته نیست (۵۴).

حساسیت پایین مهم‌ترین مانع در توسعه عوامل کنتراست MRI می‌باشد. به عنوان مثال غلظت مناسب برای ایجاد ۵۰ درصد افزایش کنتراست برای پروب‌های مبتنی بر  $Gd^{+3}$ ، ۰/۵ میلی مولار میلی‌مولار می‌باشد (۵۵). اگرچه افزایش غلظت پروب افزایش کنتراست را به دنبال دارد اما سمیت مربوط به ماده حاجب را نیز به همراه خواهد داشت. علاوه بر آن گیرنده‌ها الزاماً همیشه به یک میزان لازم بیان نمی‌شوند. بنابراین برای حمل بار مغناطیسی بیشتر می‌توان از اتصال نانو ذرات مغناطیسی به مولکول حامل هدف از جمله پپتید، دندیرم، لیپوزوم و ... استفاده کرد. اگرچه این امر فارماکوکینتیک پروب و همین‌طور اثر مغناطیسی نانو ذره فلز را تغییر می‌دهد، اما با این وجود شمار زیادی از این پروب‌ها در مطالعات پیش بالینی موفق عمل نموده‌اند.

ذرات یون اکسید آهن فوق العاده کوچک سوپراپارامغناطیس، از عوامل کنتراست MRI هستند که ظرفیت تصویربرداری از غدد لنفاوی را دارند. به صورت داخل وریدی تزریق می‌شوند و توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شوند و در سیستم شبکه-اندوتلیال غدد لنفاوی تجمع می‌یابند. از آنجایی که در بافت گرهی طبیعی تمرکز سیگنال کاهش می‌یابد چرا که بافت گرهی نرمال قادر به جذب یون اکسید آهن سوپراپارامغناطیس نیستند و در نتیجه تومورهای بافت گرهی شروع به ایجاد سیگنال می‌کنند. مطالعات بالینی متعددی تصویربرداری با ذرات یون اکسید آهن را یک تکنیک حساس و مؤثر نشان داده‌اند. محدودیت این تکنیک این است که ممکن است یک غده لنفاوی سالم میکرومتاستاز را پنهان کند و غده لنفاوی به دلیل فعال شدن مسیر التهاب پر از سیگنال تولیدکننده لنفوسیت می‌شود. بعلاوه این تکنیک دارای ارزش محدودی برای تصویربرداری از عروق لنفاوی

شیفت استوکس و قابلیت تعویض توسط یک پالس خاص از نور محرک هستند.

همچنین ساختارهای جدید از این فلوروفورها را می‌توان به صورت مشروط فعال کرد. به طوری که فلورسانس فقط در شرایط خاص زیستی، مثلاً در حین بیان یک ژن خاص مشاهده شود. از محدودیت‌های این پروتئین‌ها می‌توان به اندازه نسبتاً بزرگ (۳۰-۵۰ کیلو دالتون) آنها اشاره کرد که این امر سبب ایجاد محدودیت در تحویل آنها شده و استفاده از آن را به عنوان یک پروب پروتئینی فلورسنت اختصاصی قابل تزریق، غیرعملی می‌کند (۴۴ و ۴۵).

III. در مطالعات نانوکریستال‌های بسیاری گزارش شده‌اند که برخی از آنها دارای خواص نوری منحصر به فرد هستند. کوانتوم دات‌ها (QD)، نانوکریستال‌های نیمه رسانا و تابش‌کننده نور هستند که به عنوان یک عامل تصویربرداری ملکولی قدرتمند ظاهر شده‌اند. از ویژگی‌های آنها می‌توان به دامنه تحریک وسیع، پیک نشر باریک، مقاومت در برابر فتوبلیچینگ و قدرت روشنایی بسیار بالا اشاره کرد (۴۶ و ۴۷). علاوه بر این رنگ‌های مختلف QD می‌توانند به طور همزمان توسط یک منبع نوری با حداقل همپوشانی طیفی تحریک شوند که این امر مزایای قابل توجهی برای تشخیص چندگانه ملکول‌های هدف فراهم کند (۴۸-۵۰). گروه دیگری از کریستال‌های نوری منحصر به فرد نانوکریستال‌های Upconversion هستند. فلوروفورهای معمولی طول موج نوری نشر بلندتری نسبت به طول موج تحریک دارند. Upconverting نانوکریستال‌ها فلوروفورهای منحصر به فردی هستند که پس از تحریک در NIR، نور را در طول موج کوتاه‌تر (مرئی و مادون قرمز) نشر می‌دهد. این امر منجر به کاهش چشمگیر اتو فلورسنس پس زمینه می‌شود زیرا فلوروفورهای درون‌زا با طول موج تحریکی بلندتر تحریک نمی‌شوند. نسبت بالای قدرت تفکیک ملکول هدف نسبت به پس زمینه و نفوذ خوب در بافت به واسطه استفاده از NIR در تحریک و نشر ایجاد می‌شود (۵۱). یک نگرانی عمده برای نانو مواد، سمی بودن آنها است. QDها حاوی فلزات سنگین مانند کادمیوم و سلنیوم در هسته هستند. به طور کلی این بلورهای فلورسنت بزرگ‌تر از حد دفع کلیه‌ها هستند (قطر < ۶) (۵۲). مگر اینکه نانو ذرات به اندازه‌ای کوچک ساخته شوند که بتوانند از طریق کلیه دفع شوند. به طور معمول این ذرات با تأخیر از بدن پاکسازی می‌شوند و از طریق کبد و صفرا بدون متابولیسم قابل توجهی دفع می‌شوند (۵۳).

### ۳-۳- پروب‌های MRI

پروب‌های MRI شامل انواعی از پروب‌های رزونانس مغناطیسی، پارامغناطیس و سوپراپارامغناطیس می‌باشد. ترکیبات پارامغناطیس (مانند

می‌باشد. دندریمرها و کره های پلیمری که که قابل طراحی در سایز مشخصی هستند، می‌توانند برای هردو تصویربرداری سیستم لنفاوی و غدد لنفاوی استفاده شود (۱۱).

### ۳- تصویربرداری علایم برجسته سرطان

در تحقیقات بالینی و پیش بالینی سرطان، نشانگرهای زیستی تصویربرداری می‌توانند از طریق خصوصیات آناتومیکی، فیزیولوژیکی/عملکردی و ملکولی مورد ارزیابی قرار گیرند. به‌طور معمول اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی تصویربرداری آناتومیکی و فیزیولوژیکی بر اساس اندازه تومور و پرفیوژن تومور در مطالعات بالینی استفاده می‌شود، اما در مطالعات پیش بالینی این موارد کمتر مورد استفاده قرار گرفته و بیشتر تحقیقات به سمت استفاده از نشانگرهای زیستی تصویربرداری ملکولی پیش می‌رود (۲). در دو دهه گذشته در تحقیقات سرطان جستجو و استفاده از نشانگرهای زیستی تصویربرداری به شدت با مشخصه‌های بارز سرطان ارتباط داشته است. این مشخصه‌های بارز از ویژگی‌های مهم تومورها است که سطح بدخیمی و میزان پاسخ به درمان را در آنها مشخص می‌کند. از سوی دیگر این خصوصیات را می‌توان به عنوان پیش آگهی بیمار در نظر گرفت (۵۶).

تصویربرداری از اهداف ملکولی معمولاً شامل ارزیابی حضور یا فعالیت یک ملکول خاص است. برای این امر استراتژی‌های مختلفی از جمله استفاده از پروب‌های تصویربرداری که توسط یک لیگاند خاص کاربردی شده‌اند، پروب‌های تصویربرداری حاوی یک سوبسترای خاص که برای بررسی عملکرد ملکول هدف ساخته می‌شوند یا استفاده از تکنولوژی ژن گزارشگر می‌باشد. به‌طور کلی پروب‌های تصویربرداری از طریق اتصال به لیگاند خاص از جمله آنتی بادی، پپتید، ایتامر، آمینواسید یا لکتین به ملکول‌های بیان شده در سطح سلول‌ها مانند گیرنده‌های سوماتواستاتین (HER2، (۵۷) Human epidermal growth factor receptor 2) (۵۸)، گیرنده‌های VEGF (۵۹) و اینتگرین‌ها (۶۰) کاربردی می‌شوند. ملکول‌های سطح تومور در تکثیر، مهاجرت، مقاومت دارویی نقش داشته باشند، بنابراین می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی تصویربرداری در تشخیص، پیش‌آگهی و ارزیابی پاسخ به درمان استفاده شوند. پروب‌های تصویربرداری که حاوی سوبسترای خاص برای عملکرد ملکولی مولکول هدف هستند، اغلب تحت عنوان "پروب‌های هوشمند"، "پروب‌های فعال شونده" یا "پروب‌های پاسخ‌دهنده" نامیده می‌شوند. مشخصه این پروب‌ها بر این است که در حالت طبیعی تا حد زیادی قابل شناسایی نمی‌باشند اما در پی تعامل با ملکول هدف، تحت تغییرات فیزیوکوشیمیایی سیگنال قابل تشخیص تولید می‌کنند. اهداف معمول برای این پروب‌های تصویربرداری آنزیم‌هایی مانند

۴-۱- تصویربرداری تکثیر و رشد سلول

تکثیر سریع و رشد کنترل نشده سلول‌ها یکی از نشانه‌های بارز سرطان است و زمینه ساز مشخصه‌های دیگر تومور از جمله رگ‌زایی و پروفایل‌های متابولیکی تغییر یافته است. از آنجا که تکثیر بیش از حد سلول با رشد تومور در ارتباط است بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی مناسب در پیش آگهی تومور محسوب شود (۶۸). روش‌های تصویربرداری هسته‌ای بر پایه ارزیابی مسیر تیمید، با استفاده از پروب‌هایی مثل F-FLT18، C-FMAU11 و Br-BFU76 صورت می‌گیرد که نمونه‌های شناخته شده‌ای در تصویربرداری تکثیر و رشد سلول هستند (۶۹). در مطالعات In-vitro و In-vivo ارتباط معناداری بین جذب این پروب‌ها و فعالیت تکثیری سلول‌ها در نمونه‌های بیوپسی در محیط Ex-vivo پیدا شده است (۷۰-۶۸). در برخی از مطالعات پیش بالینی کاهش عمده جذب F-FLT18 به دنبال استفاده از درمان‌های ضد توموری مشاهده شده است که در پی آن کاهش تکثیر و رشد تومور دیده شده است. با وجود آنکه علی‌رغم این واقعیت که مشاهدات مشابهی در مطالعات بالینی انجام شده است، محدودیت‌های مختلفی از جمله ترکیب این ماده با DNA میتوکندری به جای DNA هسته‌ای دیده شده است که منجر به جذب زیاد آن در کبد و مغز استخوان می‌شود که این ویژگی از پروب‌ها بررسی تکثیر واقعی سلول را محدود می‌کند (۷۴-۷۱).

### ۴-۲- تصویربرداری متابولیسم ردیاب

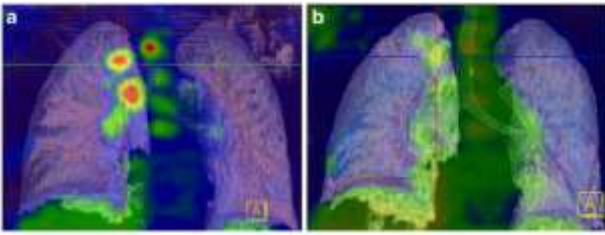
در دهه‌های گذشته تصویربرداری از متابولیسم، به ویژه جذب گلوکز به‌عنوان یک روش غالب در زمینه تصویربرداری ملکولی بوده است. افزایش گلیکولیز حتی در شرایط نورموکسیک بهترین روش برای فهم تغییرات انرژی متابولیسم در سرطان می‌باشد. آنالوگ گلوکز (F-FDG) <sup>18</sup>F-Fluoro-2deoxy-D-glucose مهم‌ترین ابزار تصویربرداری مولکولی به حساب می‌آید. FDG در ابتدا به‌عنوان یک عامل شیمی



(شکل ۳). از آنجایی که گلیکولیز یک مکانیسم غیراختصاصی است که در بافت‌های طبیعی و بافت‌های بدخیم وجود دارد اغلب نمی‌تواند تومورهای خوش خیم را از بدخیم تمایز دهد. بدین منظور تلاش‌هایی برای غلبه بر محدودیت‌های  $^{18}\text{F-FDG}$  مبنی بر توسعه جایگزین‌هایی برای تصویربرداری مبتنی بر گلوکز انجام شد. به‌عنوان مثال تیمیدین رادیولیبیل که یک آنالوگ نوکلئوتید است و معیاری از میزان تکثیر DNA سلولی است. پرکاربردترین آنالوگ تیمیدین در تصویربرداری داخل بدن،  $^{18}\text{F}$ -۳۰-فلورو-۳-دئوکسی-L- تیمیدین ( $^{18}\text{F-FDG}$ ) است که مشابه تیمیدین وارد سلول می‌شود و از آنجایی که تمایل بالایی برای فسفریلاسیون دارد، توسط تیمیدین کیناز فسفریله می‌گردد. در حالی که تیمیدین به سرعت در ساختار DNA گنجانده می‌شود، کمتر از یک درصد  $^{18}\text{F-FDG}$  منوفسفاته در DNA گنجانده می‌شود و بخش اعظمی از پروب در داخل سیتوپلاسم محصور می‌شود. در دوزهای بالا  $^{18}\text{F-FDG}$  به‌عنوان مهارکننده رقابتی تیمیدین کیناز عمل می‌کند و باعث سرکوب مغز استخوان و مسمومیت کبدی می‌شود اما در دوزهای پایین محدوده‌ی ردیابی  $^{18}\text{F-FDG}$  مشابه  $^{18}\text{F-FDG}$  کاملاً بی‌خطر گزارش شده است. اگرچه هنوز استفاده بالینی  $^{18}\text{F-FDG}$  تأیید نشده است، اما به‌دلیل اختصاصیت برای تیمیدین کیناز و مقاوم به دژنراسیون بودن، این ترکیب به‌عنوان امیدوارکننده‌ترین آنالوگ تیمیدین ظاهر شده است.  $^{18}\text{F-FDG}$  جذب تومور بالاتری را در مقایسه با  $^{18}\text{F-FDG}$  نشان می‌دهد که به‌دلیل افزایش نسبت تومور به پس زمینه، دارای حساسیت بالایی می‌باشد. در مقابل  $^{18}\text{F-FDG}$  به نظر می‌رسد که از اختصاصیت بالایی برای تشخیص سرطان برخوردار است که می‌تواند برخی از محدودیت‌های  $^{18}\text{F-FDG}$  مرتفع سازد. به‌طور مثال، در بافت مغز جذب طبیعی  $^{18}\text{F-FDG}$  بالاست که جذب توسط تومورهای متابولیک را می‌پوشاند و بالعکس  $^{18}\text{F-FDG}$  در بافت مغز جذب ضعیفی دارد و نشان داده شده است که پروب مؤثرتری در تصویربرداری از تومورهای مغزی است. اگرچه هنوز مشخص نیست که جذب  $^{18}\text{F-FDG}$  در تومورهای مغزی ناشی از نشت سد خونی مغزی آسیب دیده است یا تکثیر سلولی، اما آنچه مسلم است این است که  $^{18}\text{F-FDG}$  در مقایسه با  $^{18}\text{F-FDG}$  تصویربرداری با وضوح مناسب‌تری از تومورهای مغزی را امکان‌پذیر می‌سازد. امید است که تصویربرداری از تکثیر سلول با  $^{18}\text{F-FDG}$  امکان درجه‌بندی غیرتهاجمی تومور و متعاقباً ارزیابی پاسخ سرطان را به درمان فراهم سازد (۸۱).

عروق تومور یکی از گسترده‌ترین موارد مطالعات ریز محیط تومور است. فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) عامل اصلی رگ زایی تومور می‌باشد که در پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد.

درمانی در سلول‌هایی که سطح بالایی از گلیکولیز را داشتند توسعه یافت. در دوزهای درمانی دارو، FDG منجر به سمیت سیستم عصبی مرکزی شده و مصرف آن کنار گذاشته شد (۷۵). با توجه به حساسیت بالای سیستم تصویربرداری PET،  $^{18}\text{F-FDG}$  می‌تواند در دوزهای ایمن تجویز شده و ابزاری برای تخمین میزان مصرف گلوکز فراهم کند.  $^{18}\text{F-FDG}$  از طریق ناقلین گلوکز وارد سلول می‌شود و توسط هگزوکینازها فسفریله می‌شود. محصول فسفریله شده ۲-فلوئورو-۲-دئوکسی گلوکز-۶-فسفات ( $^{18}\text{F-FDG-p}$ ) به‌دلیل وجود یک اتم فلئور در موقعیت C۲) نه می‌تواند چرخه گلیکولیتیک را ادامه دهد و نه می‌تواند از سلول خارج شود بنابراین درون سلول گیر افتاده و تجمع می‌یابد (شکل ۲).  $^{18}\text{F}$  باید در جایگاه C۲ باشد چرا که در موقعیت C۱ ساختار حلقه نمی‌تواند شکل بگیرد، در جایگاه C۳ توسط هگزوکیناز شناسایی نمی‌شود، در C۴ در داخل بدن ناپایدار است و در C۶ نمی‌توان فسفریله کرد. خروج  $^{18}\text{F-FDG}$  می‌تواند از طریق دفسفوریلایسیون با گلوکز-۶-فسفات رخ دهد اما با سطح سازنده پایین آنزیم این روند کند است. از آنجایی که متابولیسم بی‌هوازی در مقایسه با متابولیسم هوازی برای تولید یک ATP به ۱۸ برابر تعداد مولکول‌های گلوکز بیشتری نیاز دارد. لازم به ذکر است که سلول‌هایی که از میزان بالای گلیکولیز برخوردارند با حساسیت بالا تشخیص داده می‌شوند و همچنین کنتراست تصویر با خروج هرچه سریع‌تر  $^{18}\text{F-FDG}$  و عوامل پیوند نشده از کلیه‌ها و عروق بهبود می‌یابد. از طرفی نیمه عمر  $^{18}\text{F}$  به اندازه کافی طولانی است (۱۱۰ دقیقه) که امکان تولید در نزدیکی آزمایشگاه رادیوشیمی و انتقال هرچه سریع‌تر آن به تسهیلات تصویربرداری وجود دارد و نیاز به وجود سیکلوترون‌ها را کاهش می‌دهد. علیرغم فراگیر بودن متابولیسم گلوکز در کل بدن،  $^{18}\text{F-FDG}$  موفقیت‌آمیز عمل کرده زیرا سلول‌های سالم در حضور اکسیژن نرخ گلیکولیز پایین‌تری دارند درحالی‌که بسیاری از سلول‌های سرطانی حتی در صورت وجود اکسیژن تمایل زیادی به مسیر گلیکولیز در شرایط بی‌هوازی را دارند (۷۶). اگرچه این ارجحیت مکانیسم ناکارآمد تولید انرژی، متناقض به نظر می‌رسد، اما نظریه‌های فعلی این اثر را ناشی از سازگاری تومور با شرایط هیپوکسی بیان می‌کنند (۷۷). به استثناء بافت میوکارد و مغز که جذب گلوکز بسیار بالاست، هرگونه تجمع  $^{18}\text{F-FDG}$  در سلول‌های هایپرمتابولیک، بسیاری از نئوپلاسم‌ها را شناسایی می‌کند. علاوه بر آن از نظر بالینی، میزان جذب  $^{18}\text{F-FDG}$  اغلب می‌تواند معیاری برای تهاجمی بودن تومور (۷۸ و ۷۹) باشد و تخمین دقیقی از فعالیت متابولیکی و زنده مانی تومور ارائه دهد (۸۰). به‌طور مثال کاهش معنادار جذب  $^{18}\text{F-FDG}$  بعد درمان مرتبط با بهبود بقا در بیماران مبتلا به سرطان ریه، لنفوم و سرطان روده بزرگ است



شکل ۳- (a) جذب  $^{18}\text{F}$ -FDG در ضایعه اولیه و غدد لنفاوی متعدد دیده می‌شود (b) ۱۴ روز پس از درمان با مهارکننده EGFR (Erlotinib) عامل عامل factor receptor) کاهش قابل توجهی در فعالیت PET نشان می‌دهد (۱۰۰).

#### ۳-۴- تصویربرداری ملکولی از عروق تومور

توالی RGD (Arg-Gly-Asp) که در سال ۱۹۸۴ توسط روسلاحتی و همکاران کشف شد، به‌عنوان یک نمونه پایه در طراحی انواع پروب‌های هدف گیرنده  $\alpha\text{v}\beta 3$  اینتگرین بوده است (۸۵). پپتید سیکلیک RGD (cRGD) نسبت به فرم خطی از ثبات بیشتری در داخل بدن برخوردار بوده و ساختار مطلوبی را برای اتصال به اینتگرین انتخابی دارد. از همین رو عوامل مبتنی بر RGD یک کلاس امیدوارکننده از پروب‌های تصویربرداری سرطان به حساب می‌آیند. اتصال چند ظرفیتی پروب هدفمند cRGD به  $\alpha\text{v}\beta 3$  اینتگرین توسط پروب‌های مولتی مر و مونومر در تصویربرداری نوری نشان داده شده است (۸۶ و ۸۷). مطالعات مختلف کارایی c-RGD را در تصویربرداری MRI با استفاده از نانوذرات پارامغناطیس و نانوذرات اکسید آهن به منظور تصویربرداری رگ‌زایی، ارزیابی تأثیر عوامل درمانی و تشخیص متاستاز تومور نشان داده‌اند (۹۲-۸۸).

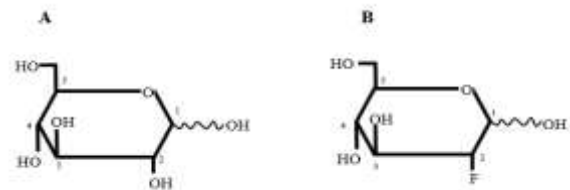
#### ۴- نانوتکنولوژی در تصویربرداری پیش بالینی

توسعه ابزارهای جدید صنعتی و امکان دستکاری مواد در مقیاس نانو، فرصت‌هایی برای کاربردهای جدید تکاملی علوم پزشکی را فراهم کرده است. این توسعه، به نوبه خود، دریچه‌ای برای راه‌حل‌های جدید برای مشکلات معمول پزشکی مانند عوامل بیماری‌زای مقاوم در برابر دارو درمانی، توسعه واکسن، درمانی و تشخیص سرطان را باز نموده است. از سال ۱۹۷۴، اصطلاح فناوری نانو شروع به توصیف تکنیک‌های اعمال شده برای دستکاری مواد در مقیاس نانو حدود ۱۰۰-۱ نانومتر نمود (۹۳ و ۹۴).

در پزشکی استفاده از ابزارهای مختلف فناوری نانو برای ایجاد راه‌حل‌های بهتر برای مشکلات معرفی شده است. همچنین، نانوترانوستیک‌ها فرمولاسیون ترکیبی هستند که همزمان دارای ویژگی‌های تشخیصی و درمانی می‌باشند که به‌صورت نانومواد دستکاری شده در حال تحقیق می‌باشند (۹۷-۹۵).

سنسورهای چند منظوره نانو طراحی شده‌اند تا بتوانند شاخص‌های آسیب‌شناختی، پروتئین‌ها / آنتی‌ژن‌های خارجی و مواد سمی مختلف را

VEGFها خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌ها هستند که عمدتاً از VEGF-A، VEGF-B، VEGF-C، VEGF-D و فاکتور رشد جفت تشکیل شده‌اند. لیگاند‌های VEGF به گیرنده‌های تیروزین کیناز اختصاصی اندوتلیوم (VEGFR) متصل شده و مسیر سگنالینگ VEGF/VEGFR را فعال می‌کنند. بیان بیش از اندازه VEGF/VEGFR با پیش‌آگهی بالینی ضعیف در بیماران همراه بوده است. آنتی‌بادی‌ها (Bevacizumab و Cetuximab) و کوچک‌ملکول‌ها علیه VEGFR و کمپلکس آنها به‌عنوان ترکیبات ضد رگ‌زایی در بالین مورد استفاده می‌باشند (۸۲). این ترکیبات برای توسعه پروب‌های تصویربرداری ملکولی از جمله پروب‌های رادیویی PET و SPECT، کاوشگر فلورسنت و MRI نیز مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۸۳). در مطالعه‌ای (scVEGF single-chain vascular endothelial growth factor construct) سیستمین تگ که با رپورتر ملکول‌های مختلف از جمله CY5.5 برای تصویربرداری NIR، کمپلکس  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  برای تصویربرداری SPECT و شلاتور  $^{64}\text{Cu}$  برای تصویربرداری PET نشان‌دار شدند. ملکول‌های گزارشگر از طریق پپتید Cys-tag به scVEGF متصل شده که بر عملکرد scVEGF تأثیر نمی‌گذارد. نتایج نشان می‌دهد این پروب‌ها در مقایسه با پروب‌های غیر هدفمند در تومور موشی 4T1-Luc2 تجمع پیدا کرده است. همچنین تصویربرداری نوری با پروب scVEGF Cy5.5 سبب افزایش کنتراست در تومور شده و شدت فلورسانس برای مدت تقریبی ۷ روز ثابت بوده است. تصویربرداری SPECT با پروب  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -scVEGF سبب افزایش نسبتاً کم کنتراست در تومور به دلیل ترخیص سریع  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  شده است (۸۴). از دیگر گیرنده‌هایی که در رگ‌زایی تومور نقش دارند اینتگرین‌ها می‌باشند. اینتگرین‌ها هتروداپم‌هایی هستند که از زیر واحدهای  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل شده‌اند. بیان اینتگرین‌ها در مراحل مختلف سرطان مانند رشد، پیشرفت، تهاجم و متاستاز تومور نقش دارند. اینتگرین‌هایی مانند  $\alpha 5\beta 1$ ،  $\alpha\text{v}\beta 3$  و  $\alpha\text{v}\beta 5$  بیش از اندازه در عروق خونی تومور نسبت به عروق طبیعی بیان می‌شوند که اهداف مناسبی برای تصویربرداری ملکولی به شمار می‌روند.



شکل ۲- (A) D گلوکز، (B) 18F فلورو دی اکسی D گلوکز (۱۱)

5. Bernsen MR, Vaissier PE, Van Holen R, Booij J, Beekman FJ, de Jong M. The role of preclinical SPECT in oncological and neurological research in combination with either CT or MRI. *EJNMMI* 2014;41:36-49. doi:10.1007/s00259-013-2685-3
6. De Jong M, Essers J, Van Weerden WM. Imaging preclinical tumour models: improving translational power. *Nature Reviews Cancer* 2014;14:481-93. doi:10.1038/nrc3751
7. Jaffer FA, Ntziachristos V, Weissleder R. Molecular Imaging of Cancer Using Fluorescent Probe Technology. *Image-Guided Diagnosis and Treatment of Cancer*: Springer; 2003. p. 247-67. doi:10.1007/978-1-59259-422-1\_12
8. Czernin J, Weber WA, Herschman HR. Molecular imaging in the development of cancer therapeutics. *Annu Rev Med* 2006;57:99-118. doi:10.1146/annurev.med.57.080904.190431
9. Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003;2:566-80. doi:10.1038/nrd1130
10. Kundra V, Schellingerhout D, Jackson EF. Targeted and functional imaging. *Targeted Cancer Therapy*: Springer;2008.p.335-60. doi:10.1007/978-1-60327-424-1
11. Alford R, Ogawa M, Choyke PL, Kobayashi H. Molecular probes for the in vivo imaging of cancer. *Molecular BioSystems* 2009;5:1279-91. doi:10.1039/b911307j
12. Chen K, Chen X, editors. Positron emission tomography imaging of cancer biology: current status and future prospects. *Seminars in oncology*; 2011: Elsevier. doi:10.1053/j.seminoncol.2010.11.005
13. Chowdhury F, Scarsbrook A. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology* 2008;63:241-51. doi:10.1016/j.crad.2007.11.008
14. Devous Sr MD, Lowe JL, Payne JK. Dual-isotope brain SPECT imaging with technetium-99m and iodine-123: validation by phantom studies. *J Nucl Med* 1992;33:2030-5.
15. Koba W, Jelicks LA, Fine EJ. MicroPET/SPECT/CT imaging of small animal models of disease. *Seminars in Oncology* 2013;182:319-24. doi:10.1016/j.ajpath.2012.09.025
16. Cook G. Oncological molecular imaging: nuclear medicine techniques. *BJR* 2003;76:S152-S8. doi:10.1259/bjr/16098061
17. Shah K, Jacobs A, Breakefield X, Weissleder R. Molecular imaging of gene therapy for cancer. *Gene Therapy* 2004;11:1175-87. doi:10.1038/sj.gt.3302278
18. Schober O, Riemann B. Molecular imaging in oncology: Springer; 2013. doi:10.1007/978-3-642-10853-2
19. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:683-93. doi:10.1038/nrc882
20. Frangioni JV. New technologies for human cancer imaging. *JCO* 2008;26:4012. doi:10.1200/JCO.2007.14.3065
21. Blankenberg FG, Strauss HW. Nuclear medicine applications in molecular imaging: 2007 update. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007;51:99.
22. Meikle SR, Kench P, Kassiou M, Banati RB. Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies. *Physics in Medicine & Biology* 2005;50:R45. doi:10.1088/0031-9155/50/22/R01
23. Pomper MG, Gelovani JG. Molecular imaging in oncology: CRC Press; 2008. <https://www.routledge.com/Molecular-Imaging-in-Oncology/Pomper-Gelovani/p/book/9780367403485>
24. Becker A, Hensenius C, Licha K, Ebert B, Sukowski U, Semmler W, et al. Receptor-targeted optical imaging of tumors with near-infrared fluorescent ligands. *Nature Biotechnology* 2001;19:327-31. doi:10.1038/86707
25. Brown EB, Campbell RB, Tsuzuki Y, Xu L, Carmeliet P, Fukumura D, et al. In vivo measurement of gene expression, angiogenesis and physiological function in tumors using multiphoton laser scanning microscopy. *Nature Medicine* 2001;7:864-8. doi:10.1038/89997

تشخیص دهند. اخیراً، بارکدهای زیستی نیز ساخته شده‌اند تا پروتئین مارکرهای بیماری آنتی‌ژن خاص پروستات (PSA: Prostate-specific antigen) را هدف‌گذاری نمایند. چنین حسگرهای زیستی می‌توانند به‌عنوان مثال سرطان پروستات را در مراحل اولیه بیماری بر اساس آنتی‌بادی‌های ضد PSA با حساسیت مورد قبول، بسیار بیشتر از حساسیت روش‌های متداول تشخیص دهند (۹۴).

مواد حاجب تصویربرداری ایده‌آل اکنون با استفاده از انواع مختلف نانومواد به‌دلیل مشخصات منحصر بفرد نوری، شیمیایی و فیزیکی آنها، و توزیع زیستی کنترل شده ساخته شده و برای تصویربرداری در چندین مدالیته سونوگرافی، MRI، PET و SPECT استفاده می‌شوند. به‌دلیل نشت در مویرگ‌های موجود در داخل بافت‌های سرطانی و تومورال، نانوذرات تمایل به جمع شدن در فضاهای بینابینی تومور دارد. این سبب می‌شود تا تشخیص ضایعات بسیار کوچکی که توسط عوامل تصویربرداری کلاسیک قابل تشخیص نیستند، حاصل شود. مجموع تحقیقات موجود در زمینه نانو مواد و تشخیص، فناوری نانو را در مسیر پیشرفت بی‌حد و مرزی به ویژه در ایجاد نوآوری‌های قابل ملاحظه در تخصص‌های تشخیصی پزشکی و مراقبت‌های بهداشتی قرار داده است (۹۳، ۹۴، ۹۷، ۹۸ و ۹۹).

### جمع بندی

این بررسی مروری دید گسترده‌ای در مورد پتانسیل‌های نوین و نوظهور پروب‌های مورد استفاده در تصویربرداری و دارورسانی موجود برای مطالعات آزمایشگاهی و پیش بالینی در اختیار خوانندگان قرار می‌دهد. به‌منظور دستیابی به تصویربرداری مؤثر در تشخیص زودهنگام ضایعات بیماری و آسیب‌شناختی، فناوری‌های نوین ما را قادر به درک متقابل مکانیسم‌های درگیر در پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها و کنترل زمان واقعی پاسخ درمانی می‌نماید. توسعه فن‌آوری‌های تحلیلی و پروب‌های نوین تشخیصی در ایجاد و ارزیابی مؤثر درمانی در درمان انواع بیماری‌ها و مهمتر از همه درمان سرطان بسیار حایز اهمیت است.

### References

1. Kessler LG, Barnhart HX, Buckler AJ, Choudhury KR, Kondratovich MV, Toledano A, et al. The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Statistical Methods in Medical Research* 2015;24:9-26. doi:10.1177/0962280214537333
2. Decristoforo C, Penuelas I, Elsinga P, Ballinger J, Winhorst A, Verbruggen A, et al. Radiopharmaceuticals are special, but is this recognized? The possible impact of the new Clinical Trials Regulation on the preparation of radiopharmaceuticals. Springer; 2014.
3. Downing G. Biomarkers definitions working group. Biomarkers and Surrogate Endpoints. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2001;69:89-95. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02435.x
4. Fass L. Imaging and cancer: a review. *Molecular Oncology* 2008;2:115-52. doi:10.1016/j.molonc.2008.04.001

26. Contag CH, Ross BD. It's not just about anatomy: in vivo bioluminescence imaging as an eyepiece into biology. *JMRI* 2002;16:378-87. doi: 10.1002/jmri.10178
27. Shah K, Weissleder R. Molecular optical imaging: applications leading to the development of present day therapeutics. *NeuroRx* 2005;2:215-25. doi: 10.1602/neurorx.2.2.215
28. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151-3. doi: 10.1126/science.171.3976.1151
29. Damadian R, Zaner K, Hor D, DiMaio T. Human tumors detected by nuclear magnetic resonance. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1974;71:1471-3. doi: 10.1073/pnas.71.4.1471
30. Hussain T, Nguyen QT. Molecular imaging for cancer diagnosis and surgery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014;66:90-100. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.007
31. Jacobs RE, Cherry SR. Complementary emerging techniques: high-resolution PET and MRI. *Current Opinion in Neurobiology* 2001;11:621-9. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00259-2
32. Sorensen AG. Magnetic resonance as a cancer imaging biomarker. *J Clin Oncol* 2006;24:3274-81. doi: 10.1200/JCO.2006.06.6597
33. Fernandes RS, de Aguiar Ferreira C, Soares DCF, Maffione AM, Townsend DM, Rubello D, et al. The role of radionuclide probes for monitoring anti-tumor drugs efficacy: a brief review. *Biomed Pharmacother* 2017;95:469-76. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.079
34. Boswell CA, Brechbiel MW. Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view. *Nucl Med Biol* 2007;34:757-78. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2007.04.001
35. Weissleder R, Ntziachristos V. Shedding light onto live molecular targets. *Nature Medicine* 2003;9:123-8. doi: 10.1038/nm1013-123
36. Frangioni JV. In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol* 2003;7:626-34. doi: 10.1016/j.cbpa.2003.08.007
37. Bremer C, Bredow S, Mahmood U, Weissleder R, Tung C-H. Optical imaging of matrix metalloproteinase-2 activity in tumors: feasibility study in a mouse model. *Radiology* 2001;221:523-9. doi: 10.1148/radiol.2212010368
38. Kamiya M, Kobayashi H, Hama Y, Koyama Y, Bernardo M, Nagano T, et al. An enzymatically activated fluorescence probe for targeted tumor imaging. *J Am Chem Soc* 2007;129:3918-29. doi: 10.1021/ja067710a
39. Kobayashi T, Urano Y, Kamiya M, Ueno T, Kojima H, Nagano T. Highly activatable and rapidly releasable caged fluorescein derivatives. *J Am Chem Soc* 2007;129:6696-7. doi: 10.1021/ja070376d
40. Pham W, Choi Y, Weissleder R, Tung C-H. Developing a peptide-based near-infrared molecular probe for protease sensing. *Bioconjug Chem* 2004;15:1403-7. doi: 10.1021/bc049924s
41. Blinco JP, Fairfull-Smith KE, Morrow BJ, Bottle SE. Profluorescent nitroxides as sensitive probes of oxidative change and free radical reactions. *Australian Journal of Chemistry* 2011;64:373-89. doi: 10.1071/CH10442
42. Koide Y, Urano Y, Kenmoku S, Kojima H, Nagano T. Design and synthesis of fluorescent probes for selective detection of highly reactive oxygen species in mitochondria of living cells. *J Am Chem Soc* 2007;129:10324-5. doi: 10.1021/ja073220m
43. Urano Y, Asanuma D, Hama Y, Koyama Y, Barrett T, Kamiya M, et al. Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. *Nature Medicine* 2009;15:104-9. doi: 10.1038/nm.1854
44. Abedin ZR, Ma Z, Reddy EP. Increased angiogenesis in Cdk4R24C/R24C: Apc+/Min intestinal tumors. *Cell Cycle* 2010;9:2456-63. doi: 10.4161/cc.9.12.12055
45. Heim R. Improved green fluorescence. *Nature* 1995;373:663-4. doi: 10.1038/373663b0
46. Alivisatos AP. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science* 1996;271:933-7. doi: 10.1126/science.271.5251.933
47. Burda C, Chen X, Narayanan R, El-Sayed MA. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes. *Chem Rev* 2005;105:1025-102. doi: 10.1021/cr030063a
48. Kobayashi H, Hama Y, Koyama Y, Barrett T, Regino CA, Urano Y, et al. Simultaneous multicolor imaging of five different lymphatic basins using quantum dots. *Nano Lett* 2007;7:1711-6. doi: 10.1021/nl0707003
49. Morgan NY, English S, Chen W, Chernomordik V, Russo A, Smith PD, et al. Real time in vivo non-invasive optical imaging using near-infrared fluorescent quantum dots. *Academic Radiology* 2005;12:313-23. doi: 10.1016/j.acra.2004.04.023
50. Santra S, Xu J, Wang K, Tand W. Luminescent nanoparticle probes for bioimaging. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2004;4:590-9. doi: 10.1166/jnn.2004.017
51. Hines MA, Guyot-Sionnest P. Synthesis and characterization of strongly luminescing ZnS-capped CdSe nanocrystals. *J Phys Chem* 1996;100:468-71. doi: 10.1021/jp9530562
52. Ohlson M, Sorensson J, Haraldsson B. A gel-membrane model of glomerular charge and size selectivity in series. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F396-F405. doi: 10.1152/ajprenal.2001.280.3.F396
53. Longmire M, Choyke PL, Kobayashi H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats. *Nanomedicine (Lond)* 2008. doi: 10.2217/17435889.3.5.703
54. Kehagias DT, Gouliamos AD, Smyrniotis V, Vlahos LJ. Diagnostic efficacy and safety of MRI of the liver with superparamagnetic iron oxide particles (SH U 555 A). *J Magn Reson Imaging* 2001;14:595-601. doi: 10.1002/jmri.1224
55. Geraldes CF, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast media & Molecular Imaging* 2009;4:1-23. doi: 10.1002/cmmi.265
56. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013
57. Lewis JS, Lewis MR, Srinivasan A, Schmidt MA, Wang J, Anderson CJ. Comparison of four 64Cu-labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy. *J Med Chem* 1999;42:1341-7. doi: 10.1021/jm980602h
58. Smith TA. Towards detecting the HER-2 receptor and metabolic changes induced by HER-2-targeted therapies using medical imaging. *The British Journal of Radiology* 2010; 83:638-44. doi: 10.1259/bjr/31053812
59. Blankenberg FG, Levashova Z, Sarkar SK, Pizzonia J, Backer MV, Backer JM. Noninvasive assessment of tumor VEGF receptors in response to treatment with pazopanib: a molecular imaging study. *Transl Oncol* 2010;3:56-64. doi: 10.1593/tlo.09271
60. Winter PM, Caruthers SD, Allen JS, Cai K, Williams TA, Lanza GM, et al. Molecular imaging of angiogenic therapy in peripheral vascular disease with  $\alpha\beta_3$ -integrin-targeted nanoparticles. *Magn Reson Med* 2010;64:369-76. doi: 10.1002/mrm.22447
61. Himmelreich U, Aime S, Hieronymus T, Justicia C, Uggeri F, Zenke M, et al. A responsive MRI contrast agent to monitor functional cell status. *Neuroimage* 2006;32:1142-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.009
62. Ntziachristos V, Bremer C, Tung C, Weissleder R. Imaging cathepsin B up-regulation in HT-1080 tumor models using fluorescence-mediated molecular tomography (FMT). *Acad Radiol* 2002;9:S323-S5. doi: 10.1016/s1076-6332(03)80217-9
63. Watkins GA, Jones EF, Shell MS, VanBroeklin HF, Pan M-H, Hanrahan SM, et al. Development of an optimized activatable MMP-14 targeted SPECT imaging probe. *Bioorg Med Chem* 2009;17:653-9. doi: 10.1016/j.bmc.2008.11.078

64. Gao GH, Im GH, Kim MS, Lee JW, Yang J, Jeon H, et al. Magnetite-Nanoparticle-Encapsulated pH-Responsive Polymeric Micelle as an MRI Probe for Detecting Acidic Pathologic Areas. *Small* 2010;6:1201-4. doi: 10.1002/sml.200902317
65. Garcia-Martin ML, Martinez GV, Raghunand N, Sherry AD, Zhang S, Gillies RJ. High resolution pHe imaging of rat glioma using pH-dependent relaxivity. *Magn Reson Med* 2006;55:309-15. doi: 10.1002/mrm.20773
66. Kobayashi H, Nishikawa M, Sakamoto C, Nishio T, Kanazawa H, Okano T. Dual temperature-and pH-responsive fluorescence molecular probe for cellular imaging utilizing a PNIPAAm-fluorescein copolymer. *Anal Sci* 2009;25:1043-7. doi: 10.2116/analsci.25.1043
67. Serganova I, Blasberg RG. Molecular imaging with reporter genes: has its promise been delivered. *J Nucl Med* 2019;60:1665-81. doi: 10.2967/jnumed.118.220004
68. Bading JR, Shields AF. Imaging of cell proliferation: status and prospects. *J Nucl Med* 2008;49:64S-80S. doi: 10.2967/jnumed.107.046391
69. Lu L, Samuelsson L, Bergström M, Sato K, Fasth K-J, Långström B. Rat studies comparing <sup>11</sup>C-FMAU, <sup>18</sup>F-FLT, and <sup>76</sup>Br-BFU as proliferation markers. *J Nucl Med* 2002;43:1688-98.
70. Chalkidou A, Landau D, Odell E, Cornelius V, O'Doherty M, Marsden P. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and <sup>18</sup>F-fluorothymidine uptake in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. 2012;48:3499-513. *Eur J Cancer* doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.001
71. Leyton J, Alao JP, Da Costa M, Stavropoulou AV, Latigo JR, Perumal M, et al. In vivo biological activity of the histone deacetylase inhibitor LAQ824 is detectable with 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F] fluorothymidine positron emission tomography. *Cancer Res* 2006;66:7621-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3962
72. Leyton J, Latigo JR, Perumal M, Dhaliwal H, He Q, Aboagye EO. Early detection of tumor response to chemotherapy by 3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F] fluorothymidine positron emission tomography: the effect of cisplatin on a fibrosarcoma tumor model in vivo. *Cancer Res* 2005;65:4202-10. doi: doi.org/10.1371/journal.pone.0012965
73. Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, Harada N, Fukumoto D, Kakiuchi T, et al. Evaluation of 3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice. *J Nucl Med* 2004;45:1754-8.
74. Waldherr C, Mellinshoff IK, Tran C, Halpern BS, Rozengurt N, Safaei A, et al. Monitoring antiproliferative responses to kinase inhibitor therapy in mice with 3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine PET. *J Nucl Med* 2005;46:114-20.
75. Eary JF, Hawkins DS, Rodler ET, Conrad III EU. <sup>18</sup>F-FDG PET in sarcoma treatment response imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2011;1:47.
76. Bui T, Thompson CB. Cancer's sweet tooth. *Cancer Cell* 2006;9:419-20. doi: 10.1016/j.ccr.2006.05.012
77. Gatenby RA, Gillies RJ. A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008;8:56-61. doi: 10.1038/nrc2255
78. de Geus-Oei LF, van der Heijden HF, Corstens FH, Oyen WJ. Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer: a systematic review. *Cancer* 2007;110:1654-64. doi: 10.1002/cncr.22979
79. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, et al. FDG PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun* 2000;21:707-14. doi: 10.1097/00006231-200008000-00002
80. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:853-63. doi:10.1016/s0360-3016(03)00346-8
81. Witney TH, Lewis DY. Imaging cancer metabolism with positron emission tomography (PET). *Cancer Metabolism*: Springer; 2019. p. 29-44. doi:10.1007/978-1-4939-9027-6\_2
82. Florea A, Mottaghy FM, Bauwens M. Molecular Imaging of Angiogenesis in Oncology: Current Preclinical and Clinical Status. *Int J Mol* 2021;22:5544. doi: 10.3390/ijms22115544
83. Zhou Z, Lu Z-R. Molecular imaging of the tumor microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev* 2017;113:24-48. doi: 10.1016/j.addr.2016.07.012
84. Backer MV, Levashova Z, Patel V, Jehning BT, Claffey K, Blankenberg FG, et al. Molecular imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature with single-chain VEGF-based probes. *Nature Medicine* 2007;13:504-9. doi: 10.1038/nm1522
85. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. 1984;309:30-3. *Nature* doi: 10.1038/309030a0
86. Anderson CR, Hu X, Tlaxca J, Decleves A-E, Houghtaling R, Sharma K, et al. Ultrasound molecular imaging of tumor angiogenesis with an integrin targeted microbubble contrast agent. *Invest Radiol* 2011;46:215. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182034fed
87. Dijkgraaf I, Rijnders AY, Soede A, Dechesne AC, van Esse GW, Brouwer AJ, et al. Synthesis of DOTA-conjugated multivalent cyclic-RGD peptide dendrimers via 1, 3-dipolar cycloaddition and their biological evaluation: implications for tumor targeting and tumor imaging purposes. *Org Biomol Chem* 2007;5:935-44. doi: 10.1039/B615940K
88. Ke T, Jeong E-K, Wang X, Feng Y, Parker DL, Lu Z-R. RGD targeted poly (L-glutamic acid)-cystamine-(Gd-DO3A) conjugate for detecting angiogenesis biomarker  $\alpha v \beta 3$  integrin with MR T1 mapping. *Int J Nanomedicine* 2007;2:191.
89. Park J-A, Kim JY, Lee YJ, Lee W, Lim SM, Kim T-J, et al. Gadolinium complex of 125I/127I-RGD-DOTA conjugate as a tumor-targeting SPECT/MR bimodal imaging probe. *ACS Med Chem Lett* 2013;4:216-9. doi: 10.1021/ml3003499
90. Peiris PM, Toy R, Doolittle E, Pansky J, Abramowski A, Tam M, et al. Imaging metastasis using an integrin-targeting chain-shaped nanoparticle. *ACS Nano* 2012;6:8783-95. doi: 10.1021/nn303833p
91. Schmieder AH, Caruthers SD, Zhang H, Williams TA, Robertson JD, Wickline SA, et al. Three-dimensional MR mapping of angiogenesis with  $\alpha 5 \beta 1$  ( $\alpha v \beta 3$ )-targeted theranostic nanoparticles in the MDA-MB-435 xenograft mouse model. *FASEB J*. 2008;22:4179-89. doi: 10.1096/fj.08-112060
92. Schmieder AH, Winter PM, Williams TA, Allen JS, Hu G, Zhang H, et al. Molecular MR imaging of neovascular progression in the Vx2 tumor with  $\alpha v \beta 3$ -targeted paramagnetic nanoparticles. *Radiology* 2013;268:470-80. doi: 10.1148/radiol.13120789
93. El-Sayed A, Kamel M. Advances in nanomedical applications: diagnostic, therapeutic, immunization, and vaccine production. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27:19200-13. doi: 10.1007/s11356-019-06459-2
94. Manuja A, Kumar B, Singh RK. Nanotechnology developments: opportunities for animal health and production. *Nanotechnology Development* 2012;2:e4-e. doi: 10.4081/ND.2012.E4
95. Guo Z, Cui Z. Fluorescent nanotechnology for in vivo imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2021:e1705. doi: 10.1002/wnan.1705
96. Hu Z, Chen W-H, Tian J, Cheng Z. NIRF nanoprobe for cancer molecular imaging: approaching clinic. *Trends Mol Med*. 2020;26:469-82. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.003
97. Rizzo LY, Theek B, Storm G, Kiessling F, Lammers T. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:1159-66. doi: 10.1016/j.copbio.2013.02.020

98. Chapman S, Dobrovolskaia M, Farahani K, Goodwin A, Joshi A, Lee H, et al. Nanoparticles for cancer imaging: The good, the bad, and the promise. *Nano Today* 2013;8:454-60. doi: [10.1016/j.nantod.2013.06.001](https://doi.org/10.1016/j.nantod.2013.06.001)
99. Mir M, Ishtiaq S, Rabia S, Khatoon M, Zeb A, Khan GM, et al. Nanotechnology: from in vivo imaging system to controlled drug delivery. *Nanoscale Res Lett* 2017;12:1-16. doi: [10.1186/s11671-017-2249-8](https://doi.org/10.1186/s11671-017-2249-8)
100. Hicks R. Role of FDG PET in response assessment in non-small cell lung cancer. *J Nuc Med* 2009;50:31S-42S. doi: [10.2967/jnumed.108.057216](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057216)



## Molecular Imaging in Cancer Studies: A Review

Motahareh Rezvan (Ph.D. Student)<sup>1\*</sup>, Hoda Keshmiri Neghab (Ph.D.)<sup>2</sup>, Afshan Shirkavand (Ph.D.)<sup>1</sup>

1- Dept. of Medical Laser, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran.

2- Dept. of Photo Healing and Regeneration, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran.

Received: 7 July 2021, Accepted: 10 October 2021

### Abstract:

**Introduction:** *Advancements in cancer imaging are rapidly moving from the detection and size measurement of a lesion to the quantitative assessment of metabolic processes and cellular and molecular interactions. Tumor stroma as an important factor in tumor pathophysiology plays an important role in treatment strategies and targeting the tumor microenvironment. Therefore, successful cancer control requires the study of complex cellular and molecular interactions in cancer tissue.*

*The integration of advances in molecular biology, synthetic chemistry, and imaging techniques has shifted imaging-based diagnosis to molecular function. Therefore, imaging science seeks to find applications in basic science, preclinical, and translational research in cancer. Positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, optical imaging, and magnetic resonance imaging are the primary tools being developed for oncologic imaging. These techniques are being developed due to the development of molecular probes that have recently been improved to record in vivo molecular and physiological properties. Herein, we review molecular imaging techniques and common probes in preclinical studies, as well as their application strategies.*

**Keywords:** Molecular imaging, Diagnosis, Cancer, Prob.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: M. Rezvan, Email: motahare.rezvan@gmail.com

**Citation:** Rezvan M, Keshmiri Neghab H, Shirkavand A. Molecular imaging in cancer studies: A review. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;16(4):63-77.