مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره ششم، شماره بیست و چهارم- پائیز۱۳۹۵

Research Article
مقاله تحقیقی

# اثر سمیت $^{177}$Lu-PA-DOTA-Herceptin بر روی رده های سلولی سرطان پستان

**سمیرا رسانه،فریبا جوهری دها**

پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، سازمان انرژی اتمی

## چکیده

**سابقه و هدف:** هرسپتین یک آنتی بادی مونوکلونال انسانی است که برای درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می گیرد. در این تحقیق این آنتی بادی مونوکلونال با لوتشیم-۱۷۷ به کمک شلاتورPA-DOTA نشاندار شده و به عنوان اولین قدم، اثر درمانی آن بر روی سه رده سلولی سرطان پستان SKBR۳، MCF۷ و A۴۳۱ بررسی شد.

**مواد و روش ها:** تست های کنترل کیفی آزمایشگاهی شامل بازده نشان دارسازی، ایمونوراکتیویته، پایداری در بافر و سرم و انجام شد. اثر سمیت این ترکیب بر روی سه رده سلولی سرطان پستانSKBR3 ، MCF7 و A431 تا ۱۶۸ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته ها:** بازده نشان دارسازی ۵±۸۵٪ به دست آمد. پایداری در بافر فسفات و سرم خون تا ۹۶ ساعت به ترتیب ۵± ۷۳٪ و ۳± ۶۵٪ بود ایمونوراکتیویته، ۸±۷۲٪ محاسبه شد. اثر سمیت هرسپتین- لوتشیم-۱۷۷، بر روی سلول هایSKBR3، ۵برابر بیش تر در مقایسه با هرسپتین غیرنشان دار به دست آمد.

**بحث:** این مطالعه نشان داد که اثر سمیت هرسپتین- لوتشیم-۱۷۷، بر روی سلول هایSKBR3، در مقایسه با هرسپتین غیرنشان دار ۵ برابر بیش تر است.

**نتیجه گیری:** نتایج نشان می دهند که این ترکیب نشان دار جدید می تواند یک کاندیدای امیدوارکننده برای بررسی های آتی در حیوان و در آینده در انسان باشد به عنوان داروی جدید رادیوایمونوتراپی برای درمان سرطان پستان باشد.

**کلمات کلیدی:** هرسپتین ، سرطان پستان، لوتشیم، سمیت

## مقدمه

از میان سرطان ها شیوع سرطان پستان در اکثر کشورهای پیشرفته، در حال توسعه می باشد. سرطان پستان شایع‌ترین علت مرگ زنان در محدوده سنی ۳۵ تا ۵۵ سالگی را تشکیل می‌دهد. به دلیل مرگ آور بودن و میزان ابتلای زیاد، مبارزه علیه این سرطان با اهمیت زیادی دنبال می شود.(۱۷)

تشخیص و شروع به درمان سریع در مراحل اولیه این بیماری، از عوامل موثر در بهبود بیماران مبتلا به سرطان پستان است.(۲) پیشرفت روزافزونی در طی سال های گذشته در درمان سرطان ها از جمله سرطان پستان انجام گرفته است. در حال حاضر درمان هایی که برای سرطان پستان مطرح است بسته به شدت و درجه بدخیمی شامل جراحی قسمت یا تمام پستان، شیمی درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی و درمان های جدید ژن درمانی، نوردرمانی و رادیوایمونوتراپی است.(۲) به طور معمول ۵۰ درصد بیماران با درمان مرکب که ترکیبی از جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی است معالجه می شوند.(۲)

درمان موفق زمانی است که حتی یک سلول سرطانی بعد از درمان هم باقی نماند، چون همین تک سلول می تواند دوباره کل مجموعه را بازسازی و احیا نماید. درمان به روش ایمونوتراپی با آنتی بادی هرسپتین، یکی از موثرترین روش های درمانی در سرطان پستان است. هرسپتین با نام ژنریک Trastuzumab یک آنتی بادی انسانی است که در سال ۱۹۹۸، از سوی FDA آمریکا برای استفاده در درمان سرطان پستان تایید شده است. (۸) این آنتی بادی علیه آنتی ژن HER2 که زیر مجموعه ای از EGFR می باشد، ساخته شده است. HER2 از آن دسته آنتی ژن های تومور است که در سطح سلول های سالم هم وجود دارد ولی در سلول های سرطانی به مقدار خیلی زیاد بیان می شود. (۱۸) این ژن عامل انتقال علائم بیرون سلولی به درون آن است. در افراد سالم وجود HER2 به صورت کم باعث ارسال منظم سیگنال های رشد سلولی و اتصال سلول های یک بافت به یکدیگر و

نویسنده مسئول :

سازمان انرژی اتمی-پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای- پژوهشکده کاربرد پرتوها

پست الکترونیکی: samira_rasaneh@hotmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۴/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۰۱

[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

مانع از جدا شدن و رشد بدون کنترل سلول ها می شود. (۱۸) اما در سلول های ناسالم سرطانی، این آنتی ژن به مقدار زیادی وجود دارد که باعث تکثیر بی رویه سلول ها و تهاجمی شدن و در نهایت بروز سرطان می گردد. این آنتی ژن در ۳۵-۴۵٪ از سرطان های پانکراس، ۲۵-۳۰٪ از سرطان های تخمدان، ۲۰-۲۵٪ انواع سرطان های کولن و ۲۰-۳۰٪ از سرطان های پستان (مراحل اولیه) به صورت خیلی زیاد بیان می شود.(۱۰)

هرسپتین با وجود موفقیت بسیار زیاد در درمان قطعی سرطان پستان، در ۷-۱۰ درصد بیماران ایجاد صدمات قلبی می کند. این مسئله زمانی پیچیده تر می شود که بیمار مبتلا به سرطان پستان دچار مشکل قلبی نیز باشد.(۸) یکی از مناسب ترین روش های درمانی جایگزین برای این دسته افراد، درمان به روش رادیوایمونوتراپی (نشاندار کردن هرسپتین با یک ماده پرتوزای درمانی) است. رادیوایمونوتراپی از دسته درمان های هدف مند است که با استفاده از آنتی بادی ها مواد رادیواکتیو درمانی را در موقعیت تومور و سلول های سرطانی متمرکز می کند. به این ترتیب میزان داروی مصرفی کاهش می یابد، آسیب بافت های سالم کم شده و بازده درمانی بالاتر می رود.

در این تحقیق آنتی بادی هرسپتین با رادیوایزوتوپ لوتشیم۱۷۷(یک عنصر بتازا و بسیار مناسب برای درمان سرطان است) با کمک شلاتور PA-DOTA نشاندار شد تا یک داروی رادیوایمونوتراپی ساخته شود و در فاز اول، اثر کشندگی این ترکیب بر روی سه رده سلولی سرطان پستان: SKBR3، MCF7 و A431 مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

### مواد

آنتی بادی هرسپتین، محصول شرکت Genthech آلمان است که در ویال ۱۴۰ میلی گرم از داروخانه ۱۳ آبان تهیه شد. لوتشیم ($^{177}$Lu): لوتشیم اکتیو ($^{177}$Lu) از بمباران نوترونی لوتشیم ۱۷۶ به صورت اکسید لوتشیم($^{176}Lu_2O_3$) با فلوی نوترونی $n.Cm^{-2}.S^{-1}$ ۱۰$^{۱۳}$ ×۶/۲ به مدت ۱۴ روز در راکتور تحقیقاتی تهران به دست آمد. اکسید لوتشیم از شرکت CAMPRO scientific آلمان با خلوص ۷۰٪ تهیه شد. شلاتور PA-DOTA، به میزان ۱۰۰ میلی گرم از شرکت Macro cyclic آمریکا و سایر مواد از شرکت SIGMA تهیه شد. در این تحقیق سه رده سلولی SKBR3 (درجه های بالایی از آنتی ژن HER2 را بیان می کند)، MCF7 (درجه های متوسطی از آنتی ژن HER2 را بیان می کند) و A431 (درجه های ضعیفی از آنتی ژن HER2 را بیان می کند) مورد بررسی قرار گرفت که هر سه مورد از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران تهیه شد.

### روش انجام کار

آنتی بادی هرسپتین با کمک شلاتور PA-DOTA با لوتشیم نشاندار شد و آزمون های کنترل کیفی شامل تعیین بازده نشاندارسازی، بررسی پایداری در بافر فسفات، سرم خون و ایمونوراکتیویته مطابق روش Lindmo انجام شد.(۹)

برای یافتن محدوده غلظتی مناسب که بتوان در آن اثر سمیت بر سلول ها را مشاهده کرد، غلظت های nM ۱، ۱۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ از کمپلکس را بر روی سلول های SKBr3 تاثیر داده و بعد از ۲۴ ساعت، بقای سلولی با روش MTT اسی مورد سنجش قرار گرفت.(۱۳) سپس محدوده غلظتی مناسب انتخاب و در این رنج سمیت کمپلکس تا هفت روز بررسی شد. در plate های ۲۴ خانه ای تعداد $۱۰^۴$ سلول در هر چاهک، کشت داده شد. بعد از یک شبانه روز سلول ها سه بار شسته شدند و نمونه مورد نظر بر روی آن ها ریخته و به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، در داخل انکوباتور $CO_2$ استراحت داده شدند. بعد از برداشتن محلول و شسته شو دادن سلول ها، محیط کشت به آن ها اضافه شد . در زمان های۲۴، ۴۸، ۷۲، ۹۶، ۱۲۰، ۱۴۴ و ۱۶۸ساعت بعد از تاثیر کمپلکس های مورد نظر، با روش MTT اسی میزان سمیت بررسی و درصد بقای سلولی محاسبه گردید. نمونه هایی که اثر درمانی آن ها بررسی شدند شامل ۵ گروه: هرسپتین، لوتشیم ۱۷۷، لوتشیم-۱۷۶، هرسپتین-لوتشیم ۱۷۷ و گروه کنترل بود. میزان غلظت یکسان از هرسپتین و لوتشیم معادل با هرسپتین-لوتشیم ۱۷۷در این نمونه ها در نظر گرفته شد. لوتشیم-۱۷۷ از بمباران نوترونی لوتشیم-۱۷۶ در داخل راکتور به دست می آید و چون بازده راکتور صد درصد نیست همواره مقداری لوتشیم-۱۷۶ به همراه لوتشیم اکتیو وجود دارد. از آنجایی که خود لوتشیم-۱۷۶ یک عنصر سمی است برای بررسی میزان سمیت احتمالی، در غلظتی که در کمپلکس نهایی وجود دارد مورد آزمایش قرار گرفت. تعداد چاهک های سلولی برای هر گروه ۸ عدد بود که در نهایت با آنالیز آماری آنووا اثر سمیت گروه های درمانی با یکدیگر مقایسه شدند.

## یافته ها

بازده نشاندارسازی با روش کروماتوگرافی کاغذی ۵±۸۵ درصد محاسبه شد. نتایج نشان داد که کمپلکس نهایی بعد از گذشت ۹۶ ساعت در سرم خون ۳± ۶۵٪ و در بافر فسفات تا ۵± ۷۳٪ پایدار بود که نشان می دهد تغییرها در محدوده قابل قبول برای آزمون سلولی است. ایمونوراکتیویته مطابق روش Lindmo و با کمک سلول های SKBR3، ۸±۷۲٪ به دست آمد. اثر سمیت

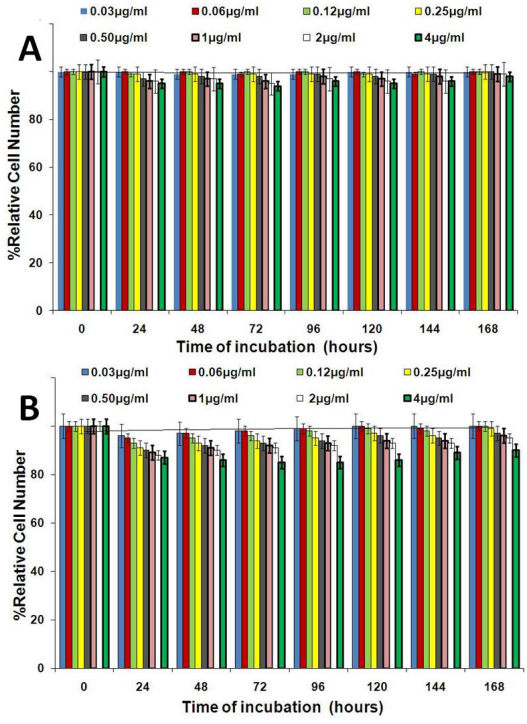


[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

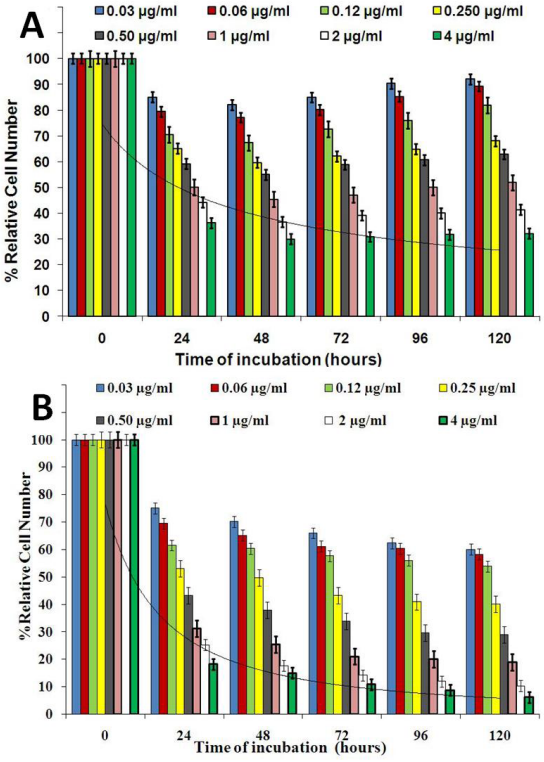
کمپلکس های درمانی بر روی سلول های SKBR3، MCF7 و A431 در غلظت های مختلف هرسپتین: ۰-۴ µg/ml، لوتشیم-۱۷۷: ۰-۱۰ µCi/ml و لوتشیم-۱۷۶: ۰-۲۰۰ ng/ml مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مربوط به اثر سمیت لوتشیم-۱۷۶ و لوتشیم-۱۷۷ در غلظت های مختلف بر روی سلول های SKBR3 در شکل ۱ نشان داده شده است. آزمون آنووا نشان داد که لوتشیم-۱۷۷ در غلظت های زیاد به صورت معنی داری (۰/۰۰۱۱ : ۰/۰۵ >p-value) تعداد سلول ها را کاهش می دهد. ولی نتایج این آزمون در مورد مقایسه لوتشیم-۱۷۶ با کنترل نتایج معنی داری را نشان نداد (۰/۰۰۲۳: ۰/۰۵ >p-value). یعنی لوتشیم-۱۷۶ در این غلظت مورد استفاده اثر سمیتی برای سلول ها ندارد.

نتایج مربوط به بررسی اثر کشندگی هرسپتین و هرسپتین-لوتشیم در غلظت ها و زمان های مختلف به ترتیب در شکل A-۲ و B-۲ نشان داده شده است. همان طور که در شکل A-۲ دیده می شود، آنتی بادی هرسپتین بعد از گذشت ۲۴ ساعت یک کاهش ناگهانی در تعداد سلول ها ایجاد می کند که با افزایش زمان، سلول ها شروع به رشد مجدد کرده و تعداد آن ها افزایش می یابد تا این که بعد از ۱۶۸ ساعت به طور تقریبی به تعداد سلول ها در گروه کنترل می رسند. با افزایش غلظت آنتی بادی هرسپتین این روند کاهش شدیدتر و بازیابی مجدد سلول ها کندتر انجام می شود.




شکل ۱. مقایسه اثر سمیت ، لوتشیم-۱۷۶ (A) و لوتشیم-۱۷۷(B) در غلظت های مختلف در سلول های SKBR3

در نمودار سمیت هرسپتین-لوتشیم(B-۲) نیز همین روند با کمی تغییر و شدت بیش تری دیده می شود. بعد از ۲۴ ساعت یک کاهش ناگهانی در تعداد سلول ها نسبت به گروه کنترل دیده می شود که با گذشت زمان تعداد سلول ها کاهش می یابد. در ابتدا این روند بسیار شدید و در زمان های بعدی به آرامی ادامه می یابد. چون افزایش غلظت هرسپتین، افزایش مقدار اکتیویته را به دنبال دارد این اثر کشندگی بیش تر نمایان می شود. در گروه هرسپتین در غلظت ۴ µg/ml بعد از ۴۸ ساعت درصد بقای سلولی به ۳/۵±۳۶ درصد رسیده و به آرامی افزایش می یابد تا در ۱۶۸ ساعت به ۴/۹±۴۳ درصد می رسد. در گروه هرسپتین-لوتشیم در همین غلظت و زمان درصد بقای سلولی ۲±۱۴ درصد و در ۱۶۸ ساعت به ۰/۹±۵ درصد می رسد.




شکل ۲. بررسی اثر سمیت هرسپتین(A) و هرسپتین-لوتشیم۱۷۷ (B) در غلظتهای ۰-۴ µg/ml در سلول های SKBR3

مقایسه ای بین اثر سمیت همه گروه های درمانی در یک غلظت یکسان بر روی سلول های SKBR3 انجام شد که نتایج آن در شکل ۳ نشان داده شده است.



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

از آنجایی که میزان بیان آنتی ژن HER2 در سطح سلول های MCF7 در حد متوسط و سلول های A431 در حد ضعیف است، میزان اتصال کمپلکس نیز به سطح این سلول ها کم تر در نتیجه میزان مرگ و میر در آن ها نیز از سلول های SKBR3 کم تر است.

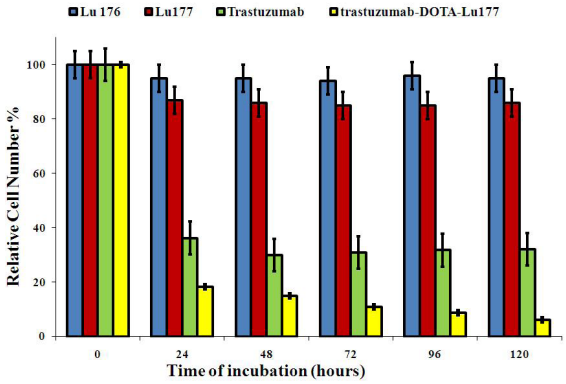
## بحث

هرسپتین یکی از آنتی بادی های پر استفاده و گران قیمت در درمان سرطان پستان است که نتایج بسیار قابل اعتمادی در درمان قطعی این سرطان ایجاد می کند. (۷،۶) هرسپتین بر علیه آنتی ژن HER2 عمل می کند و در ۲۰-۳۰ درصد سرطان های پستان که از نوع بیان کننده بسیار زیاد HER2 هستند از این آنتی بادی استفاده می شود. (۴،۱۸) از عوارض جانبی داروی هرسپتین ایجاد صدمه های قلبی در افراد استفاده کننده است. این وضعیت در بیمارانی با عارضه قلبی، بسیار خطر ساز است. (۵،۱۱) عوارض جانبی هرسپتین به علت دوز بالای درمانی (۱۴۰ میلی گرم در هر بار تزریق) ایجاد می شود.

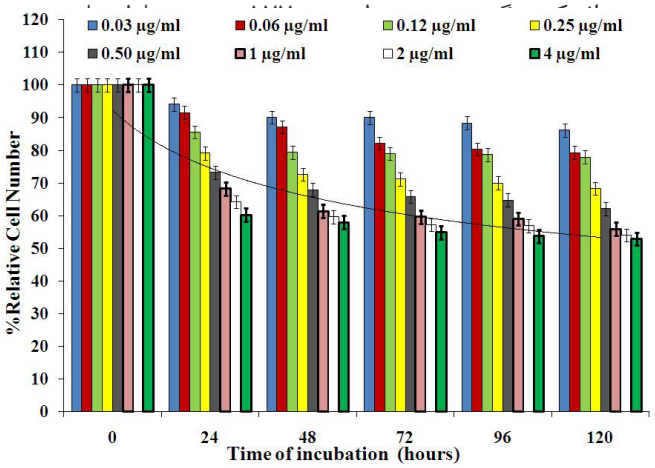
به وسیله همراه کردن هرسپتین با یک ماده سمی دیگری، می توان دوز درمانی آن را تا حدی کاهش داد. رادیوایمونوتراپی، به دلیل استفاده از آنتی بادی با غلظت کم تر می تواند یک درمان جایگزین و مناسب برای بیماران مبتلا به سرطان پستان با مشکل قلبی باشد. با این ترتیب عوارض جانبی هرسپتین و تا حدی هزینه درمان کاهش می یابد. (۱۲)

در رادیوایمونوتراپی انتخاب آنتی بادی و پرتوداروی مناسب برای درمان اهمیت بسیار زیادی داد. از آنجایی که ایمونوتراپی و رادیوایمونوتراپی در سرطان پستان به هدف درمان متاستازها انجام می شود پرتوداروی با LET بالا و عمق نفوذ کم می تواند دوز بیش تری به سلول های سرطانی و در مقابل دوز کم تر به بافت های سالم اطراف برساند.(۱۲) لوتشیم-۱۷۷، یک فلز از دسته عناصر گروه لانتانیدها و بتا زا است که ماکزیمم انرژی بتا (۷۸٪) ۴۹۷ KeV، عمق نفوذ در بافت ۱/۳-۰/۰۴ mm دارد. به نظر می رسد که لوتشیم یک کاندید مناسب برای استفاده در درمان به روش رادیوایمونوتراپی باشد.(۱۴)

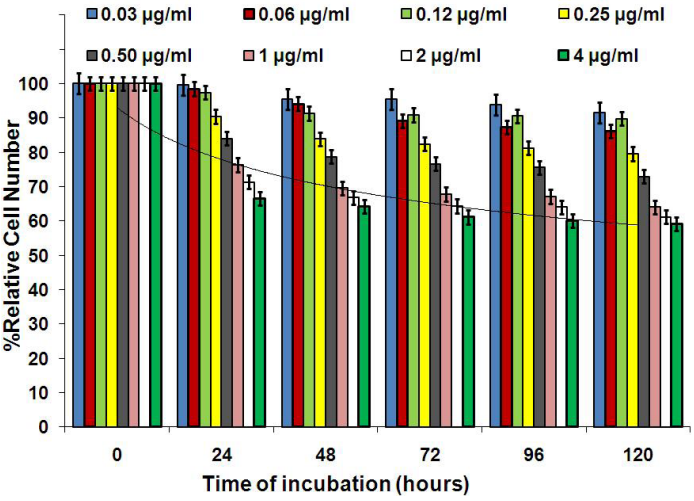
در مطالعه های گذشته، هرسپتین به کمک شلاتور-DOTA NHS با لوتشیم-۱۷۷ نشاندار شد و کلیه تست های کنترل کیفی و بررسی آثار درمانی آن روی سلول و موش انجام شد. (۱۵،۱۶) در این تحقیق از شلاتور PA-DOTA که نسبت DOTA-NHS پیوند محکم تر و قوی تری را بین هرسپتین و لوتشیم برقرار می کند استفاده شد و بعد از انجام آزمون های کنترل کیفی به عنوان اولین قدم اثر سمیت آن بر روی سه رده




شکل۳. مقایسه اثر سمیت لوتشیم-۱۷۶، لوتشیم-۱۷۷، هرسپتین و هرسپتین-لوتشیم-۱۷۷ نسبت به گروه کنترل در غلظت یکسان(µg/ml ۴) در سلول های SKBR3 تا ۱۶۸ ساعت




**شکل ۴.** اثر سمیت هرسپتین-لوتشیم۱۷۷ در غلظت های µg/ml ۴-۰ در سلول های MCF7 تا ۱۶۸ ساعت




**شکل ۵.** اثر سمیت هرسپتین-لوتشیم۱۷۷ در غلظت های µg/ml ۴-۰ در سلول های A431 تا ۱۶۸ ساعت



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

سلولی سرطان پستان مورد ارزیابی قرار گرفت.
برای این منظور، کلیه اجزای کمپلکس به تنهایی و با هم بر سلول های SKBR3، MCF7 و A431 تاثیر داده شد و بقای سلولی تا ۷ روز با MTT اسی تعیین شد.
لوتشیم-۱۷۷ از بمباران نوترونی لوتشیم-۱۷۶در راکتور به دست می آید. چون بازده راکتور صد درصد نیست همواره مقداری لوتشیم-۱۷۶ در کمپلکس باقی می ماند. از آنجایی که این فلز سمی است برای تعیین این که آیا در غلظتی که در کمپلکس باقی مانده و تبدیل نشده اثر سمیتی در کل ترکیب ایجاد می کند یا خیر، بقای سلولی بعد از تاثیر لوتشیم-۱۷۶ اندازه گرفته شد. نتایج نشان داد که در این غلظت هیچ اثر سمیت معنی داری از لوتشیم ۱۷۶ در سلول ها ایجاد نشده است.
لوتشیم-۱۷۷ در غلظت های کم هیچ اثر کشندگی بر روی سلول ها نشان نداد ولی در غلظت های زیاد چون احتمال اتصال اتفاقی یکی از این عناصر به سطح سلول ها افزایش می یابد، اثر سمیت کمی در غلظت ۱۰ Ciμ دیده شد. اتصال حتی یک لوتشیم ۱۷۷ به صورت اتفاقی می تواند تعداد زیادی سلول را تابش دهد و نابود سازد.
هرسپتین یک کاهش ناگهانی بعد از ۲۴ ساعت در تعداد سلول ها ایجاد می کند و بعد از آن به علت تکثیر مجدد سلول ها سیر کاهش به آرامی جای خود را به افزایش در تعداد سلول ها می دهد. هرچه غلظت هرسپتین بیش تر باشد کشندگی بیش تر و سلول ها کندتر بازیابی می شوند.
رفتار کمپلکس هرسپتین-لوتشیم مشابه هرسپتین است با این تفاوت که چون هرسپتین و لوتشیم-۱۷۷ هر دو خاصیت کشندگی دارند، اثر سمیت کمپلکس نهایی افزایش پیدا کرده و کاهش در تعداد سلول ها ۲۴ ساعت بعد با شدت بیش تری اتفاق می افتد و روند آن هم چنان تا ۱۶۸ ساعت ادامه دارد. علت آن به خاطر تابش گیری سلول ها از ذرات بتای لوتشیم متصل به آنتی بادی است. بعد از تاثیر هرسپتین-لوتشیم با غلظت μg/ml ۴: ۱۰μCi بر سلول های SKBR3، درصد سلول های زنده مانده بعد از ۱۲۰ ساعت، به ۱۰ درصد رسید. این درحالی است که با غلظت μg/ ml ۴ هرسپتین بعد از همین زمان درصد سلول ها به ۴۱ درصد رسیده است. این نشان می دهد که اثر سمیت هرسپتین با نشاندار شدن با لوتشیم-۱۷۷، ۴-۵ برابر افزایش یافته است.
در مورد سلول های MCF7 و A431، وضعیت مشابه با منحنی هرسپتین-لوتشیم است با این تفاوت که به خاطر کم بودن تعداد گیرنده های HER2 در سطح این سلول ها، میزان اتصال کمپلکس کم تر و اثر سمیت کاهش یافته است.
در مقایسه با نتایج مطالعه قبلی(۱۵،۱۶) که نشاندار سازی با DOTA-NHS انجام شده بود و در این مطالعه با PA-DOTA، انتظار می رفت که مقادیر بازده، پایداری در بافر سالین و سرم خون بالاتر باشد ولی نتایج به دست آمده به طور کامل مغایرت داشت. در پی گیری هایی که انجام شد علت آن در کاهش توان راکتور در بمباران نوترونی و به دنبال آن کاهش بازده تبدیل $^{176}Lu$ به $^{177}Lu$ به دست آمد. بنابراین درجه خلوص رادیو شیمیایی لوتشیم اکتیو بسیار پایین تر نسبت به مطالعه قبلی محاسبه گردید که منتج به کاهش بازده و پایداری در نشاندارسازی با آنتی بادی هرسپتین شده بود.
در یک مطالعه هرسپتین با عنصر آلفازا Actinium-225 نشاندار شده و بعد از انجام مراحل کنترل کیفی برای بررسی اثر سمیت بر روی سه رده سلولی سرطان پستانBT-474، MDA-MB-361 وMCF7 مورد آزمایش قرار گرفت. این سلول ها درجه های متفاوتی از گیرنده HER2 را بیان می کنند و برای مشابهت بیش تر به شرایط بافت به صورت spheroids رشد داده شدند. اثر سمیت این کمپلکس با سنجش فلوئورسانس مورد آزمایش قرار گرفت. خلوص رادیو شیمیایی ترکیب ۹۰ درصد و ایمونوراکتیویته ۷۰-۸۰ درصد محاسبه شد. نتایج نشان داد که هرسپتین با غلظت μg/ml ۱۰ هیچ اثر سمیتی بر روی سلول ها ندارد و سمیت این کمپلکس در سلول هایی که مقدار زیادی گیرنده HER2 دارند بیش تر است.(۱)
در تحقیق دیگری، هرسپتین با $In^{111}$ (دارای الکترون های اوژه با قدرت نفوذ نانومتر تا میکرومتر در بافت) نشاندار شده و اثر سمیت آن بر روی رده های سلولی سرطان پستان با بیان درجه های مختلف آنتی ژن HER2 مورد آزمایش قرار گرفت. در غلظتی از کمپلکس که بر روی سلول ها SKBr3 مورد آزمایش قرار گرفت(μg/ml ۷۰) درصد سلول های زنده مانده بعد از تاثیر کمپلکس $^{111}$In-Trastuzumab به ۵۲ درصد رسیده بود که نشان داد اثر سمیت هرسپتین ۱/۲ برابر افزایش یافته است.(۳)

## نتیجه گیری

با توجه به نتایج می توان این طور نتیجه گرفت که این ترکیب جدید هرسپتین-لوتشیم به شرط افزایش درجه خلوص، نیز به طور احتمال می تواند جایگزینی مناسب برای درمان سرطان پستان، به روش رادیوایمونوتراپی در بیمارانی که نمی توانند دوز درمانی هرسپتین را تحمل کنند باشد که البته نیاز به مطالعه های بیش تر حیوانی در آینده دارد.

## سپاسگزاری

از حمایت و پشتیبانی گروه رادیودارو، به ویژه بخش کشت سلولی پژوهشکده کاربرد پرتوها در پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، تشکر و قدردانی می گردد.

[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]
[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

## منابع

1.Ballangrud ÅM, Yang WH, Palm S, Enmon R, Borchardt PE, Pellegrini VA, McDevitt MR, Scheinberg DA, Sgouros G. Alpha-Particle Emitting Atomic Generator (Actinium-225)-Labeled Trastuzumab (Herceptin) Targeting of Breast Cancer Spheroids: Efficacy versus HER2/neu Expression. Clin Cancer Res. 2004; 10 (13):4489-4497.

2.Boughey JC, Gonzalez RJ, Bonner E, Kuerer HM. Current Treatment and Clinical Trial Developments for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Oncologist, 2007; 12:1276-87.

3.Costantini DL, Chan C, Cai Z, Vallis KA, Reilly RM. (111)In-labeled trastuzumab (Herceptin) modified with nuclear localization sequences (NLS): an Auger electron-emitting radiotherapeutic agent for HER2/neu-amplified breast cancer. J Nucl Med. 2007; 48 (8):1357-1368.

4.Davoli A, Hocevar BA, Brown TL. Progression and treatment of HER2-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 2010; 65 (4):611-623

5.Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving transtuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? Semin Oncol. 1999; 26:96-101.

6.Fleck LM. The costs of caring: Who pays? Who profits? Who panders? Hastings Cent Rep. 2006; 36:13-7.

7.Huszno J, Nowara E Risk factors for disease progression in HER2-positive breast cancer patients based on the location of metastases. Prz Menopauzalny. 2015; 14:173-7.

8.Jiang H, Rugo HS. Human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) metastatic breast cancer: how the latest results are improving therapeutic options. Ther Adv Med Oncol. 2015;7 :321-39.

9.Lindmo T, Boven E, Cuttitta F, Fedorko J, Bunn PJ. Determination of the immunoreactive fraction of radiolabeled monoclonal antibodies by linear extrapolation to binding at infinite antigen excess. J Immunol Methods. 1984; 72:77–89.

10.Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer - a systematic review. Breast Cancer Res. 2015 ;17:140.

11.Milano G, Chamorey E, Ferrero JM.Trastuzumab and Cardiac Outcomes in Breast Cancer: A Story We Know by Heart? JAMA Oncol. 2015; 5: 1-2.

12.Milenic DE, Brady ED, Brechbiel MW. Antibody-targeted radiation cancer therapy. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3 (6):488-498.

13.Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983;65:55-63.

14.Nayak D, Lahiri S. Application of radioisotopes in the field of nuclear medicine. J Radioanal Nucl Chem. 1999; 242 (2):423-432.

15.Rasaneh S, Rajabi H, Akhlaghpoor S, Sheybani S. Radioimmunotherapy of mice bearing breast tumors with Lu-177-labeled trastuzumab. Turk J Med Sci. 2012; 42: 1292-8.

16.Rasaneh S, Rajabi H, Babaei M, Johari Daha F. Toxicity of trastuzumab labeled 177Lu on MCF7 and SKBr3 cell lines. Appl Radiat Isot. 2010 ;68 :1964-6.



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

17.Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62:10-29 .
18.Valle PM, Mosegui GB, Vianna CM, Araújo RL, Felicissimo T, Lima IJ. Trastuzumab Emtansine for Her2 Positive Breast Cancer Patients: an Updated Systematic Review. Value Health. 2015;18 : 816

[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]

[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-02-21 ]

[ DOR: 20.1001.1.22285458.1395.6.24.2.1 ]