بررسی ترکیبات گادولینیوم به عنوان عوامل کنتراست جدید رزونانس مغناطیسی در تشخیص سلول‌های سرطان پستان (MCF-7)

داریوش شهبازی گهرویی [۱*]، محمدباقر توکلی [۲]، مریم روفه [۳]، وحیده نظری [۳]

خلاصه

سابقه و هدف: در این تحقیق، دو عامل گادولینیوم ـ هماتوپورفیرین و ترکیب گادولینیوم با آنتی‌بادی تک‌دودمانی C595 به عنوان عوامل کنتراست اختصاصی رزونانس مغناطیسی برای اولین بار جهت تشخیص افتراقی سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) از طریق بررسی اندازه‌گیری میزان تغییر زمان آسایش اسپین ـ شبکه (طولی)، غلظت یون گادولینیوم و شدت سیگنال به کار گرفته شده است.

مواد و روش‌ها: سلول‌های سرطانی پستان (MCF-7) همراه با عوامل کنتراست Gd-H، Gd-DTPA-C595، Gd-DTPA و $GdCl_3$ مورد بررسی قرار گرفتند. پس از انکوباسیون و سانتریفوژ، محلول‌های شستشو به منظور تعیین غلظت Gd موجود در آنها توسط دستگاه اسپکتروفتومتری و نیز اندازه‌گیری زمان آسایش اسپین ـ شبکه و همچنین شدت‌های سیگنال به وسیله دستگاه NMR انجام شد و نتایج به دست آمده با هم مقایسه گردیدند.

نتایج: نتایج نشان می‌دهند که بیشترین زمان آسایش (۶۳/۷±۱۰۲۶) میلی‌ثانیه و (۲۶/۹±۱۱۲۳) میلی‌ثانیه و در نتیجه کمترین شدت‌های سیگنال (۱۷۰٪ و ۱۸۰٪) به ترتیب مربوط به محلول‌های شستشوی حاصل از عامل کنتراست Gd-H و Gd-DTPA-C595 با سلول‌های سرطان پستان بوده است. همچنین نتایج نشان می‌دهند که این عوامل بیشتر به غشای سلول‌های سرطانی متصل شده و کمتر در محلول شستشو وجود داشته است. کمترین مقدار زمان آسایش و بیشترین شدت سیگنال نیز مربوط به ترکیب $GdCl_3$ بوده و بیانگر این است که تمامی این ماده در محلول شستشو باقی مانده است و به غشای سلول‌های سرطانی متصل نشده است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که دو عامل Gd-H، Gd-DTPA-C595 دارای قابلیت‌های زیادی به عنوان عوامل کنتراست جدید رزونانس مغناطیسی برای تشخیص سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) می‌باشند.

واژگان کلیدی: عوامل کنتراست، آنتی‌بادی تک‌دودمانی، هماتوپورفیرین، تصاویر رزونانس مغناطیسی، سلول سرطان پستان (MCF-7)

۱- دانشیار گروه فیزیک پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

۲- استاد گروه فیزیک پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

۳- کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی داشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

* **نویسنده مسوول:** دکتر داریوش شهبازی گهرویی.

آدرس: اصفهان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی.

پست الکترونیک: Shahbazi24@yahoo.com

تلفن: ۰۳۱۱ ۷۹۲۲۴۹۵

دورنویس: ۰۳۱۱ ٦٦٨٨٥٩٧

تاریخ دریافت: ۸٤/۲/۲۵

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۵/۷/۲

مقدمه

علاوه بر این که رزونانس مغناطیسی، روشی غیر تهاجمی و موثق برای تشخیص سرطان در مراحل اولیه است، برای ارزیابی نتایج درمان و تهاجمی بودن تومور و میزان گسترش به اطراف که در نقشه‌های جراحی کاربرد فراوان دارد، نیز مفید می‌باشد. همچنین شاید بتوان عنوان کرد که جدیدترین این عوامل ترکیبات یون‌های پارامغناطیس با آنتی‌بادی‌ها و متالوپورفیرین‌ها هستند که دارای قابلیت‌های بالقوه‌تری نسبت به سایر عوامل کنتراست رزونانس مغناطیسی برای تشخیص سلول‌های سرطانی می‌باشند. تشخیص صحیح و به موقع مخصوصا در بیماریهایی مثل انواع سرطان‌ها که ظهور علایم آنها پس از پیشرفت ضایعه در بدن است و غیر قابل پیشگیری نیز می‌باشند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. امروزه روش تشخیصی رزونانس مغناطیسی، تشخیص افتراقی سرطان را در حد سلولی و بدون نیاز به بیوپسی، امکان‌پذیر

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

ساخته است [۱]. از جدیدترین عوامل کنتراست در روش رزونانس مغناطیسی، ترکیبات گادولینیوم با تک‌دودمانی آنتی‌بادی‌ها و نیز متالوپورفیرین‌ها هستند که دارای قابلیت‌های بالقوه‌تری نسبت به سایر عوامل کنتراست رزونانس مغناطیسی می‌باشند. پورفیرین‌ها گروه منحصر به فردی از عوامل واسطه‌ای فلزات بوده و در تصاویر MRI به چند دلیل مورد توجه هستند [۱، ۲، ۳، ٤، ٥]. پورفیرین‌ها از جمله ترکیبات تتراپیرول‌های حلقوی حاضر در کلیه دستگاه‌های بیولوژیکی هستند و به عنوان هسته اصلی تشکیل‌دهنده هموگلوبین و زنجیره سیتوکروم در متابولیسم جانداران هوازی نقش حیاتی دارند. این ترکیبات در آب حل می‌شوند و به دلیل حساسیت به نور در معرض تابش، سمی شده که البته میزان این سمیت و حساسیت در برابر نور در اثر ترکیب با فلزات به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد [۱، ۳]. این مواد قادرند به صورت داخل سلولی در میتوکندری جایگزین شده و به دلیل تمایل به تجمع در بافت سرطانی جهت از بین بردن سلول‌های سرطانی و همچنین فتودینامیک درمانی نیز به کار روند [٥، ٦، ۷، ۸]. پورفیرین‌ها با بسیاری از فلزات پارامغناطیس ترکیبات پایدار در شرایط in-vivo تشکیل می‌دهند و تحت عنوان متالوپورفیرین‌ها به صورت ویژه در بافت جذب و نسبت به بافت سالم در درجات بالاتری در بافت سرطانی حبس می‌شوند و نسبت به عوامل واسطه مثل EDTAها موثرتر عمل می‌کنند [۱]. یک رویکرد دیگر در جهت افزایش ویژگی کنتراست تصاویر رزونانس مغناطیسی، استفاده از آنتی‌بادی تک‌دودمانی (Mab) ترکیب شده با عامل کنتراست Gd-DTPA (Gadolinium-Diethylenetriaminepenta-Acetic Acid) می‌باشد [٦، ۷، ۸، ۹، ۱۰]. ترکیبات تک‌دودمانی آنتی‌بادی به همراه عوامل کنتراست پارامغناطیسی مثل Gd-DTPA، کاهش مشخصی در زمان‌های آسایش T_1 و T_2 در شرایط in-vivo و in-vitro ایجاد می‌کند. عامل واسطه DTPA به خوبی با گادولینیوم ترکیب شده، از سمی بودن آن جلوگیری کرده و سبب افزایش مولکول‌های آب گادولینیوم می‌شود. Gd-DTPA به دلیل سرعت بالا در نفوذ به فضای خارج سلولی بیشتر برای اسکن‌های دینامیک نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱٤]. استفاده از آنتی‌بادی‌ها برای تصویربرداری تشخیصی در جستجوی بافت‌های سرطانی در سال ۱۹۵۳ توسط Pressman و Korngold منتشر شد [۱۱]. Mach و همکاران او اولین شرح بررسی‌های کلینیکی همراه با تک‌دودمانی آنتی‌بادی anti-CEA را در سال ۱۹۸۱ منتشر کردند [۱۲]. اولین تحقیقات in-vivo همراه با گادولینیوم نشان‌دار شده با تک‌دودمانی آنتی‌بادی توسط Unger و همکاران و نیز Andersen-Berg و همکاران او انجام گرفت [۱۳، ۱٤]. گادولینیوم از طریق ترکیب با مشتقات آنهیدرید DTPA، به تک‌دودمانی آنتی‌بادی پیوند داده شد. این بررسی نشان داد که ۱۰۰۰-۱۰۰ یون گادولینیوم در هر ترکیب آنتی‌بادی لازم است تا غلظت کافی در بافت سرطانی جهت افزایش سیگنال در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی حاصل شود. Curtet و همکاران او با استفاده از ترکیب تک‌دودمانی آنتی‌بادی ۱۹-۹ (mab) ویژه آدنوکارسینومای کولون انسان همراه با عامل کنتراست Gd-25-DTPA، اثبات کردند که این عامل کنتراست تزریق شده به موش حامل آدنوکارسینومای کولون انسان شده و سبب کاهش زمان T_1 پروتون‌های آب (۲۰٪) می‌شوند و کنتراست تصاویر به دست آمده بسیار خوب بود [۱۵]. با وسعت روزافزون کاربردهای MRI، تلاش جهت دستیابی به عوامل کنتراست دیگر نیز آغاز گردید. اولین گزارش در معرفی عوامل خاص مربوط به منگنز پورفیرین بود [٤، ١٦، ۱۷، ۱۹]. ابتدا تاثیر یون‌های منگنز، آهن، مس و پالادیوم همراه با لیگاندی از مشتقات پورفیرین، TPPS4، (tetraphenylsolfonyl) بر روی آهنگ آسایش توده آب بررسی شد. در این تحقیق میزان تجمع آب آزاد در بافت‌ها و نوع لیگاند نیز در بازدهی عوامل کنتراست دخیل دانسته شده است. همچنین MnTPPS4 از مشتقات منگنز پورفیرین در تومورهای L1210 مورد بررسی واقع شد [٤، ۱۸]. در سال‌های اخیر تمامی تلاش‌های تحقیقاتی، در بیشینه کردن انتقال عوامل افزاینده کنتراست مبتنی بر T_1 به بافت سرطانی متمرکز شده است [۱۰]. از دیگر تحقیقات صورت گرفته در زمینه سنتز و کاربرد Gd-H و Gd-TCP، دو عامل کنتراست جدید، توسط نگارنده و همکاران می‌باشد که در زمینه تشخیص ملانومای MM-138 در موش به کار گرفته شد [٦، ۷، ۸]. اگر چه تعداد اتم‌های گادولینیوم متصل شده به کمپلکس DTPA-protein، اثر عامل واسطه روی ویژگی آنتی‌بادی و پایداری Gd-DTPA-Mab و نیز مشکل مزدوج کردن تعداد مناسب از مولکول‌های پارامغناطیس به یک بخش غیرفعال از آنتی‌بادی جهت تضمین درجه تاثیر تشخیصی مناسب و کافی ترکیب، مساله‌ساز است اما تلاش جهت رفع این مشکل را می‌توان با افزایش تعداد یون‌های پارامغناطیس که به McAb متصل شده‌اند یا اتصال چندین یون پارامغناطیس به یک ماکرومولکول که به نوبه خود به McAb متصل شده است برطرف کرد. در این تحقیق برای حل این ویژگی، از یون‌های پارامغناطیس بیشتر با آنتی‌بادی‌ها در ترکیب Gd-DTPA-Mab، خصوصا آنتی‌بادی C595 بر ضد سلول‌های آدنوکارسینومای سرطان پستان (MCF-7) صورت گرفت. تلاش برای طراحی عوامل کنتراست

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

مناسب‌تر با هدف دستیابی به عواملی که قابلیت انتخاب هدف (Specifity) مورد نظر را دارند، به صورت فزاینده‌ای می‌توانند کنتراست را افزایش داده، دوز کمتری به بیمار تحمیل کند و مسمومیت پایین‌تری داشته باشد، در حال انجام است [۱، ۸]. تحقیقات جهت یافتن لیگاندهایی که با گادولینیوم متصل شده و ویژگی‌های بهتری داشته باشند، ادامه دارد و هر کمپلکس جدید را با تنها عامل کنتراست کلینیکی Gd-DTPA مقایسه می‌کنند. در این تحقیق دو عامل کنتراست جدید Gd-H، Gd-DTPA-C595 به عنوان عوامل کنتراست اختصاصی برای اولین بار جهت تشخیص افتراقی سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) از طریق بررسی میزان تغییر زمان آسایش اسپین ــ شبکه (طولی) و اندازه‌گیری شدت سیگنال به کار گرفته شده است.

مواد و روش‌ها

تهیه ترکیب تک‌دودمانی آنتی بادی (DTPA-Mab): (cDTPAa, 0.1 Cyclic anhydride DTPA (mg در کلروفورم (1ml) حل شده و تحت بخار نیتروژن به مدت یک ساعت، خالص‌سازی شد. محلول آنتی‌بادی (, 2 mg 1ml) مخصوص سرطان پستان C595 به آن اضافه شده و مخلوط در دمای $0^{\circ}C$ برای مدت ٤٥ دقیقه انکوباسیون شد. نسبت مولی DTPA به C595، ۲۰ به ۱ می‌باشد. محلول نهایی درون یک ستون PD-10، سفادکس GM-25 و 10 cm, Pharmacia, (1× Biotech) پر شده و با ۰/۵ M استات سدیم با (PH=5.5) رقیق شده و در نهایت 2 ml جمع‌آوری و فراهم شد.

Gd-DTPA-Mab: گادولینیوم کلراید هگزا هیدرات (۱/۸mg) در ۲ ml آب مقطر حل شد و به این محلول DTPA-C595 (۲ ml و ٤ mg) افزوده شد. با افزودن یک مولار استات سدیم PH آن روی ۵ تنظیم گردید. پس از یک ساعت هم زدن در دمای اتاق، محلول به یک ستون PD-10 اضافه شده و با کلرید سدیم (۰/۱۵ M , PH = 5) شسته شده و در قسمت‌های ۱ml جمع‌آوری شد در نهایت چهارمین و پنجمین قسمت با هم ترکیب شدند تا ۲ ml از ترکیبات گادولینیوم حاصل شود.

تهیه گادولینیوم ـ پورفیرین: پودر هماتوپورفیرین با فرمول شیمیایی ([8,13-bis (1-hydroxyethyl)-3, 7, 12, 17-tetramethyl-21H, 23H-porphine-2, 18-dipropionic acid]) به مقدار (۰/٦٦ mmol، ۰/٤) در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت محلول درآمده و به $Gd(No3)_2$ در همین مقدار که با ۲ میلی‌لیتر آب مقطر مخلوط شده است، اضافه شد تا به صورت یک مخلوط همگن درآید. سپس زمانی که مخلوط فوق با اتاق هم‌دما شد، تحت دما و فشار، به حجم ۱ میلی‌لیتر تغلیظ شده که پس از فیلتراسیون، با مخلوط آب سرد و یخ (۲×۰/۵ mL) شسته شده و در نهایت در اون ۸۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد و در نهایت Gd-H به صورت پودر جامد (۰/۱۱gr) با خلوص (۲۱٪) حاصل گردید. این ترکیب در مرحله نهایی، به صورت محلول در PBS به کار برده شد. در این تحقیق عامل کنتراست بسیار مرسوم که کاربردهای کلینیکی زیادی دارد یعنی Gd-DTPA و همچنین $GdCl_3$، هر دو به صورت محلول در PBS، نیز جهت مقایسه مورد استفاده قرار گرفتند. دریافت و آماده‌سازی سلول‌ها: سلول‌های سرطانی پستان MCF-7 با شماره تجاری C135 در فلاسکی به حجم ۵۰ml، ٦×10^{٦} cell/ml که در محیط کشت DMSO 10%+PBS قرار داشتند، به صورت سوسپانسیون از انستیتو پاستور تهران خریداری شد. در مرحله بعد، انکوباسیون (۵٪) Co2 سلول‌های سرطانی MCF-7 با عامل کنتراست در مدت ٢٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد که در نتیجه آن سلول‌ها از عامل کنتراست اشباع می‌شوند، صورت گرفت. سلول‌های مورد نظر در پنج گروه ۵ تایی بررسی شدند. یک گروه همراه با عامل کنتراست Gd-H، گروه دوم با عامل کنتراست Gd-DTPA-C595، گروه سوم همراه با Gd-DTPA، گروه چهارم با عامل GdCl3 و در نهایت گروه آخر سلول‌های سرطانی بدون عامل کنتراست در تعداد مشابه در هر ویال با گروه قبل مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد سلول‌ها در هر ویال (۲×۱۰٦ cell/ml) همراه با مقداری از محیط کشت بود. پس از انکوباسیون، سلول‌ها با محلول PBS دو بار شستشو داده شده و هر بار با دور ۱۲۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شدند. بدین ترتیب محلول‌های شستشو و سلول‌های سرطانی برای انجام آزمایش در ویال‌های مجزا قرار گرفتند. آنالیز محلول‌های شستشو به منظور تعیین غلظت Gd موجود در آنها توسط دستگاه اسپکتروفتومتری .UV Spect، (Spectronic Gene System) 2, Spectronic Instrument در محدوده طول موج ماورای بنفش که روی طول موج جذبی ۳٤۲/۲٤۹ nm برای Gd، تنظیم شد، انجام گرفت. اندازه‌گیری‌ها برای هر ویال ۳ بار تکرار شد و میانگین آنها به عنوان معرف مقدار Gd که با سلول‌ها متصل نشده است و معیاری جهت تعیین مقدار یون پارامغناطیس متصل شده با غشای سلول‌های سرطانی می‌باشد. روش اندازه‌گیری زمان آسایش اسپین ـ شبکه و همچنین شدت‌های سیگنال توسط اعمال پالس IR به وسیله دستگاه NMR (۵۰۰ MHz) و میدان مغناطیسی ۱۱/٤ تسلا (DRX500 Advancebruker) واقع در دانشگاه تربیت مدرس تهران صورت گرفت.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

نتایج

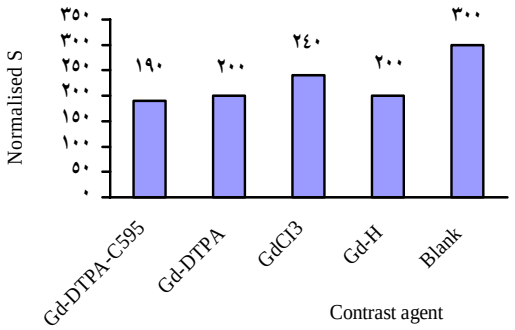
نتایج حاصل از اندازه‌گیری زمان‌های آسایش، شدت‌های سیگنال و غلظت یون پارامغناطیس در نمونه‌های حاوی محلول‌های شستشو که حاصل از سانتریفوژ سلول‌های سرطانی MCF-7 همراه با عوامل کنتراست مختلف مورد استفاده در این تحقیق بود، در جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ و ۲ آورده شده است. مقادیر میانگین زمان آسایش محلول‌های شستشو در جدول شماره ۱ نشان داده شده است که برای آب خالص مقدار زمان آسایش بیشتر از بقیه است [۲، ٦، ۱۰]. پس از آن بیشترین زمان آسایش مربوط به Gd-H, Gd-C595 می‌باشد و نتایج نشان می‌دهد که بین زمان‌های آسایش این دو عامل کنتراست نیز اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشت ($p<۰/۰۵$).

جدول ۱- میانگین زمان‌های آسایش اسپین ـ شبکه در محلول‌های شستشو، حاصل از اندازه‌گیری دستگاه NMR

عامل کنتراست	زمان آسایش [SD ± T_1] بر حسب (ms)
Gd-DTPA-C595	۱۱۲۳±۲٦ /۹*
Gd-DTPA	۹۳۳±۳۱
$GdCl_3$	٥٦۰±٤۲/۱
Gd-H	۱۰۲٦±٦۳/۷
Water[a]	۲۰٤۸/۳±۳۳/۲
PBS[b]	۱۰۱۳/۸±٤۱/٤
سلول بدون عامل کنتراست (کنترل)	٤۹۳/۷±۲۷/۳

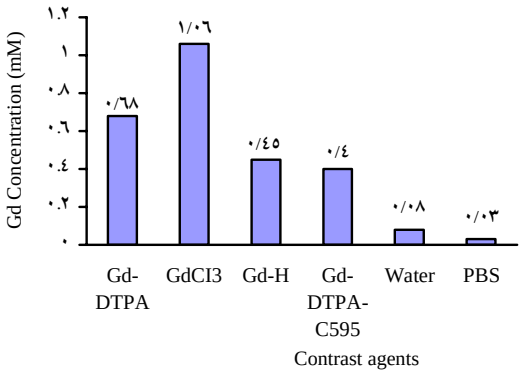
* میانگین و انحراف معیار است.

مقادیر میانگین شدت‌های سیگنال در محلول‌های شستشو در نمودار شماره ۱ آورده شده است. همچنانی که از این نمودار پیداست، بیشترین شدت سیگنال مربوط سلول‌های بدون عامل کنتراست و پس از آن مربوط به دو عامل $GdCl_3$ و Gd-DTPA می‌باشد. البته می‌بایست یادآوری کرد که برای Gd-DTPA شدت سیگنال، افزایش سریع و ناپایداری در حد چند دقیقه داشت.



نمودار ۱- مقادیر میانگین شدت‌های سیگنال نرمالیزه شده در محلول‌های شستشو، حاصل از اندازه‌گیری دستگاه NMR.

مقادیر میانگین غلظت یون گادولینیوم در محلول‌های شستشو، حاصل از اندازه‌گیری‌های دستگاه اسپکتروفتومتر ماورای بنفش نیز در نمودار شماره ۲ آورده شده است. چنانچه از روی این نمودار پیداست کمترین مقدار یون گادولینیوم مربوط به آب و محلول PBS خالص و پس از آنها مربوط به Gd-H , Gd-DTPA-C595 می‌باشد.



نمودار ۲- میانگین غلظت یون گادولینیوم در محلول‌های شستشو، حاصل اندازه‌گیری‌های دستگاه اسپکتروفتومتر ماورای بنفش

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده در این تحقیق، زمان آسایش T_1 محلول شستشوی حاوی عوامل Gd-DTPA-C595 و Gd-H به ترتیب از بقیه مقادیر بیشتر است که نشان‌دهنده جذب و ترکیب بیشتر گادولینیوم با غشای سلول‌های مورد نظر توسط عامل کنتراست Gd-DTPA-C595 و سپس عامل کنتراست Gd-H می‌باشد. بعد از آن زمان آسایش T_1 محلول شستشوی حاوی عامل کنتراست Gd-DTPA قرار دارد و عامل کنتراستی است که به طور متداول مورد استفاده قرار می‌گیرد و مبنای مقایسه با سایر عوامل کنتراست جدید می‌باشد. محلول شستشوی سلول‌های سرطانی فاقد عامل کنتراست دارای کمترین زمان آسایش T_1 می‌باشد که این خود بیانگر این مطلب است که عوامل کنتراست در هر سه گروه فوق منجر به کاهش زمان آسایش T_1 شده و در نتیجه کنتراست تصویر را بهبود می‌بخشند. زمان آسایش T_1 محلول شستشوی همراه با $GdCl_3$ نیز کمی بیشتر از سلول‌های سرطانی فاقد عامل کنتراست است که این امر نیز بیانگر عدم توانایی آن در ترکیب یون گادولینیوم به غشای سلول بوده است و نشان می‌دهد که بیشترین میزان یون گادولینیوم در این محلول شستشو وجود دارد که زمان آسایش T_1 آن کوتاه می‌باشد. همچنین می‌توان گفت که تفاوت بین زمان آسایش آب خالص با محلول PBS به این دلیل است که آب آزاد از آب متصل شده در محلول PBS زمان

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

آسایش بیشتری دارد [٦، ۷، ۸]. با توجه به نتایج حاصله، ماده $GdCl_3$ به عنوان یک عامل کنتراست عمل نکرده و بین عوامل کنتراست دیگر که همگی در رساندن یون گادولینیوم به غشای سلولی موفق بوده‌اند، این عامل کارآیی چندانی ندارد. عامل کنتراست Gd-DTPA-C595 در رساندن یون گادولینیوم به غشای سلول‌ها و در نتیجه کمتر شدن تعداد یون‌ها در محلول شستشو موثرتر بوده است. بیشترین زمان آسایش T_1 در این محلول شستشو بیانگر این امر است که T_1 خود سلول‌های سرطانی با استفاده از این عامل کنتراست، کمترین مقدار می‌باشد. پس از عامل کنتراست Gd-DTPA-C595، عامل کنتراست Gd-H عاملی موثر در متصل کردن یون‌های گادولینیوم به غشای سلولی می‌باشد و هر دو این عوامل کنتراست جدید از عامل کنتراست کلینیکی متداول Gd-DTPA موثرتر بوده و قابلیت انتخاب هدف را دارا می‌باشند. اگر ماده $GdCl_3$ به عنوان شاهد در نظر گرفته شود، (چرا که عامل کنتراست نمی باشد) مشاهده می‌شود که عامل کنتراست Gd-DTPA به طور نسبی حدودا ٦۷٪ زمان آسایش T_1 را تحت تاثیر قرار داده است و سهم عوامل کنتراست Gd-DTPA-C595 و Gd-H در تغییر زمان آسایش T_1 به ترتیب ۱۰۰٪ و ۸۳٪ می‌باشند. مطابق این تحقیق، کاربرد گادولینیوم همراه با تک‌دودمانی آنتی‌بادی و پورفیرین منجر به بهبود بیشتری در کنتراست حاصل از بافت‌های سرطانی شد. این تحقیق مثل نتایج حاصل از دیگر تحقیقات لیگاند پورفیرین و نوع یون را در میزان تاثیر بیشتر کنتراست، تایید می‌کند [۲، ۳، ٤، ٥]. همچنین نتایج این تحقیق همخوانی قابل قبولی با کارهای قبلی نگارنده برای استفاده از این عامل کنتراست جهت تشخیص سلول‌های سرطانی پوست را دارد [٦، ۷، ۸]. از طرفی، زمان آسایش T_1 برای یک ماده به خصوص، به نوع مولکول، فرکانس رزونانس، دما، ویسکوزیته (قدرت حرکت مولکول‌ها)، وجود مولکول‌های درشت در محل و وجود یون‌ها یا مولکول‌های پارامغناطیس وابسته است [۱، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱٤، ۱٥، ۱٦، ۱۷، ۱۸]. با اندازه‌گیری زمان آسایش T_1 برای محلول شستشوی عوامل کنتراست مورد نظر، افزایش زمان آسایش T_1 در محلول که بیانگر کاهش زمان T_1 در خود سلول حاوی این عوامل می‌باشد، رابطه بین افزایش غلظت عامل کنتراست با کاهش زمان آسایش T_1 تایید شد. اثر قدرت میدان مغناطیسی و وابسته بودن T_1 به فرکانس بر روی زمان‌های آسایش نیز به صورت افزایش مقادیر T_1 را هنگامی که از قدرت میدان مغناطیسی بزرگتر استفاده می‌شود به همراه دارد. از طرفی هم وابستگی زمان آسایش اسپین ـ شبکه به میدان مغناطیسی، در چندین تحقیق با استفاده از قدرت میدان کم، اندازه‌گیری شده است [٦، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱]. با توجه به متفاوت بودن میدان مغناطیسی در تحقیقات، امکان مقایسه مستقیم مقادیر وجود ندارد، ولی به طور نسبی نتایج با هم همخوانی دارند [٦، ۷، ۸، ۹، ۱۰]. از دیگر کارهای تحقیقاتی تکمیلی می‌توان مواردی مثل بررسی در شرایط in-vivo بر روی بدن موش، بررسی میزان پایداری (Stability) این عوامل کنتراست، بررسی آهنگ دفع این عوامل کنتراست از بدن و میزان مسمومیت آنها و نیز ویژگی این عوامل کنتراست در سرطان‌های پروستات و تخمدان (به علت وجود آنتی‌ژن مشابه با سرطان پستان) به عنوان عوامل کنتراست جدید را می‌توان ذکر کرد [۱۹، ۲۳].

نتیجه‌گیری

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در این تحقیق دو عامل گادولینیوم همراه با تک‌دودمانی آنتی‌بادی و هماتوپورفیرین به عنوان عوامل کنتراست جدید تصاویر رزونانس مغناطیسی برای اولین بار جهت تشخیص افتراقی سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) از طریق بررسی میزان تغییر زمان آسایش اسپین ـ شبکه (طولی) و شدت سیگنال به کار گرفته شد و نتایج قابل قبولی برای به کارگیری آنها در تشخیص سلول‌های سرطان پستان حاصل گردید.

References:

[1] Nelson JA. Schmiedl U. Porphyrins as contrast media. ***Magn Reson Med*** 1991; 22: 366-371.

[2] Young SW. Sidhu MK. Qing F. Muller HH. Neuder M. Zanassi G. et al. Preclinical evaluation of gadolinium (III) texaphyrin complex. A new paramagnetic contrast agent for magnetic resonance imaging .***Invest Radiol*** 1994; 29: 330-338.

[3] Ni Y. Petre C. Miao Y. Yu J. Cresens E. Adriaens P. et al. Magnetic resonance imaging-histomorphologic correlation studies on paramagnetic metalloporphyrins in rat models of necrosis. ***Invest Radiol*** 1997; 32: 770-779.

[4] Furmanski P. Longley C. Metalloporphyrin enhancement of magnetic resonance imaging of human tumor xenografts in nude mice. ***Cancer Res*** 1988; 48: 4604-4610.

[5] Oagan MD. Revel D. Metalloporphyrin contrast enhancement of tumors in magnetic resonance imaging. A study of human carcinoma, lymphoma, and fibrosarcoma in mice. ***Invest Radiol*** 1987; 22: 822-828.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

[6] Shahbazi-Gahrouei D. Williams M. Rizvi S. Allen BJ. In vivo studies of Gd-DTPA-monoclonal antibody and gd-porphyrins: potential magnetic resonance imaging contrast agents for melanoma. ***J Magn Reson Imag*** 2001; 14: 169-174.
[7] Shahbazi-Gahrouei D. Williams M. Allen BJ. Synthesis and application of Gd-porpyrins as MR imaging agent for cancer detection. ***Iranian Biomedical Journal*** 2001; 5: 87-95.
[8] Shahbazi-Gahrouei D. Williams M. Rizvi S. Allen BJ. In vitro studies of gadolinium-DTPA conjugated with monoclonal antibodies as cancer-specific magnetic resonance imaging contrast agents. ***Australas Phys Eng Sci Med*** 2002; 25: 31-38.
[9] Goher-Rosental S. Schmitt-Willich H. Ebert W. Conard J. The demonstration of human tumors on nude mice using gadolinium-labelled monoclonal antibodies for magnetic resonance imaging. ***Invest Radiol*** 1993; 28: 389-395.
[10] Cerdan S. Lotscher HR. Kunnecke B. Seelig J. Monoclonal antibody-coated magnetite particles as contrast agents in magnetic resonance imaging of tumors. ***Magn Reson Med*** 1989; 12: 151-163.
[11] Pressman D. Korngold L. The in vivo localization of anti-Wagner-osteogenic-sarcoma antibodies. ***Cancer*** 1953; 6: 619-623.
[12] Mach JP. Buchegger R. Forni M. Use of radiolabeled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. ***Immunol Today*** 1981; 2: 239-249.
[13] Unger EC. Totty WG. Neufeld DM. Otsuka FL. Murphy WA. Welch MS. et al. Magnetic resonance imaging using gadolinium-labeled monoclonal antibody. ***Invest Radiol*** 1985; 20: 693-700.
[14] Anderson-Berg WT. Strand M. Lempert TE. Rosenbaum AE. Joseph PM. Nuclear magnetic resonance and gamma camera tumor imaging using gadolinium-labeled monoclonal antibodies. ***J Nucl Medicine*** 1986; 27: 829-833.
[15] Curtet C. Bourgoin C. Bohy J. Gd-25DTPA-Mab, a potential NMR contrasts agent for MRI in the xenografted nude mouse: preliminary studies. ***Int J Cancer*** 1988; Suppl 2: 126-132.
[16] Kobayashi M. Tajiri H. Hayashi T. Kuroki M. Sakata I. Tumor-enhancement effect of a Mn3+ metalloporphyrin derivative (ATN-4T) in magnetic resonance imaging. ***Cancer Lett*** 1999; 137: 83-89.
[17] Fiel RJ. Button TM. Gilani S. Mark EH. Musser DA. Henkelman RM. et al. Proton relaxation enhancement by manganese (III) TPPS4 in a model tumor system. ***Magn Reson Imaging*** 1987; 5: 149-156.
[18] Bockhorst K. Els T. Kohno K. Hoehn-Berlage M. Localization of experimental brain tumors in MRI by gadolinium porphyrin. ***Acta Neurochir Suppl (wian)*** 1994; 60: 347-349.
[19] Ferrand Y. Bourre L. Simonneaux G. Thibaut S. Odobel F. Lajat Y. et al. Hydroporphyrins as tumour photosensitizers: synthesis and photophysical studies of 2, 3- dihydro-5, 15-di (3, 5- dihydroxyphenyl) porphyrin. ***Bioorg Med Chem Lett*** 2003; 13: 833-835.
[20] Bourre L. Simonneaux G. Ferrand Y. Thibaut S. Lajat Y. Patrice T. Synthesis, and in vitro and in vivo evaluation of a diphenylchlorin sensitizer for photodynamic therapy. ***J Photochem Photobiol B*** 2003; 69: 179-192.
[21] Artemov D. Mori N. Ravi R. Bhujwalla ZM. Magnetic resonance molecular imaging of the HER-2/neu receptor. ***Cancer Res*** 2003; 63: 2723-2727.
[22] Ito M. Ogino H. Oshima H. Shiraki N. Shibamoto Y. Kasai H. Evaluation of CH3-DTPA-Gd (NMS60) as a new MR contrast agent: early phase II study in brain tumors and dual dynamic contrast-enhanced imaging. ***Magn Reson Imaging*** 2006; 24: 625-630.
[23] Shapiro MG. Atanasijevic T. Faas H. Westmeyer GG. Gasanoff A. Dynamic imaging with MRI contrast agents: quantitative considerations. ***Magn Reson Imaging*** 2006; 24: 449-462.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]