

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

داریوش شهابازی گهره‌یی<sup>۱\*</sup> ، محمدباقر توکلی<sup>۲</sup> ، مریم رووفه<sup>۳</sup> ، و حمیده نظری<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** در این تحقیق، دو عامل گادولینیوم - 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 - 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 و GdCl<sub>3</sub> Gd-DTPA باعث شستشو محلول‌های شستشو به منظور تعیین غلظت Gd موجود در آنها توسط دستگاه اسپکتروفتومتری و نیز اندازه‌گیری زمان آسایش اسپین - 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 ( $10.26 \pm 0.63$ )/(۷) میلی ثانیه و در نتیجه کمترین شدت‌های سیگنال ( $17.0\%$  و  $18.0\%$ ) به ترتیب مربوط به محلول‌های شستشو حاصل از عامل کنتراست Gd-DTPA-C595 و Gd-H با سلول‌های سرطان پستان بوده است. همچنین نتایج نشان می‌دهند که این عوامل بیشتر به غشاء 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<sub>3</sub> بوده و بیانگر این است که تمامی این ماده در محلول شستشو باقی مانده است و به غشاء سلول‌های سرطانی متصل نشده است.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که دو عامل H-Gd-DTPA-C595 و Gd-DTPA باعث 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 دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\* نویسنده مسؤول: دکتر داریوش شهابازی گهره‌یی.

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

پست الکترونیک: Shahbazi24@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۰۴/۰۲/۲۵

تلفن: ۰۳۱۱ ۷۹۲۲۴۹۵

تاریخ پذیرش نهایی: ۰۵/۰۷/۰۲

دورنویس: ۰۳۱۱ ۶۶۸۸۵۹۷

### مقدمه

علاوه بر این که رزونانس مغناطیسی، روشی غیر تهاجمی و موئق 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 مخصوصاً در بیماریهای 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 یوپسی، امکان‌پذیر

Andersen-Berg گادولینیوم از طریق ترکیب با مشتق آنهرید DTPA به تک دودمانی آنتی بادی پیوند داده شد. این بررسی نشان داد که ۱۰۰-۱۰۰۰ یون گادولینیوم در هو ترکیب آنتی بادی لازم است تا غاظت کافی در بافت سرطانی جهت افزایش سیگال در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی حاصل شود. Curtet و همکاران او با استفاده از ترکیب تک دودمانی آنتی بادی ۱۹-۹ (mab) ویژه آدنوکارسینومای کولون انسان همراه با عامل کنترast Gd-25-DTPA، اثبات کردند که این عامل کنترast تزریق شده به موش حامل آدنوکارسینومای کولون انسان شده و سبب کاهش زمان  $T_1$  پروتون های آب (۲۰٪) می شوند و کنترast تصاویر به دست آمده بسیار خوب بود [۱۵]. با وسعت روزافزون کاربردهای MRI، تلاش جهت دستیابی به عوامل کنترast دیگر نیز آغاز گردید. اولین گزارش در معروفی عوامل خاص مربوط به منگنز پورفیرین بود [۴، ۱۶، ۱۷، ۱۹]. ابتدا تاثیر یون های منگنز، آهن، مس و پالادیوم همراه با لیگاندی از مشتقات پورفیرین، TPPS4 (tetraphenylsolfonyl)، MnTPPS4 از مشتقات منگنز پورفیرین در تومور های L1210 مورد بررسی واقع شد [۴، ۱۸]. در سال های اخیر تمامی تلاش های تحقیقاتی، در بیشینه کردن انتقال عوامل افزاینده کنترast مبتنی بر  $T_1$  به بافت سرطانی متمرک شده است [۱۰]. از دیگر تحقیقات صورت گرفته در زمینه سنتز و کاربرد Gd-H و Gd-TCP، دو عامل کنترast جدید، توسط نگارنده و همکاران می باشد که در زمینه تشخیص ملانومای MM-138 در موش به کار گرفته شد [۸، ۷]. اگر چه تعداد اتم های گادولینیوم متصل شده به کمپلکس DTPA-protein، اثر عامل واسطه روی ویژگی آنتی بادی و پایداری Gd-DTPA-Mab و نیز مشکل مزدوج کردن تعداد مناسب از مولکول های پارامغناطیس به یک بخش غیرفعال از آنتی بادی جهت تضمین درجه تاثیر تشخیصی مناسب و کافی ترکیب، مساله ساز است اما تلاش جهت رفع این مشکل را می توان با افزایش تعداد یون های پارامغناطیس که به McAb متصل شده اند یا اتصال چندین یون پارامغناطیس به یک ماکرومولکول که به نوعه خود به McAb متصل شده است برطرف کرد. در این تحقیق برای حل این ویژگی، از یون های پارامغناطیس بیشتر با آنتی بادی ها در ترکیب Gd-DTPA-Mab خصوصا آنتی بادی C595 بر ضد سلول های آدنوکارسینومای سرطان پستان (MCF-7) صورت گرفت. تلاش برای طراحی عوامل کنترast

ساخته است [۱]. از جدیدترین عوامل کنترast در روش رزونانس مغناطیسی، ترکیبات گادولینیوم با تک دودمانی آنتی بادی ها و نیز متالوپورفیرین ها هستند که دارای قابلیت های بالقوه تری نسبت به سایر عوامل کنترast رزونانس مغناطیسی می باشند. پورفیرین ها گروه منحصر به فردی از عوامل واسطه ای فلزات بوده و در تصاویر MRI به چند دلیل مورد توجه هستند [۱، ۲، ۳، ۴، ۵]. پورفیرین ها از جمله ترکیبات تراپاپرول های حلقی حاضر در کلیه دستگاه های بیولوژیکی هستند و به عنوان هسته اصلی تشکیل دهنده همو گلوبین و زنجیره سیتوکروم در متاپولیسم جانداران هوایی نقش حیاتی دارند. این ترکیبات در آب حل می شوند 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 می یابد [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 سلول های سرطانی و همچنین فنودینامیک درمانی نیز به کار روند [۵، ۶، ۷، ۸]. پورفیرین ها با بسیاری از فلزات پارامغناطیس ترکیبات پایدار در شرایط in-vivo in-vivo تشکیل می دهند و تحت عنوان متالوپورفیرین ها به صورت ویژه در بافت جذب و نسبت به بافت سالم در درجات بالاتری در بافت سرطانی حبس می شوند و نسبت به عوامل واسطه مثل EDTA ها موثر تر عمل می کنند [۱]. یک رویکرد دیگر در جهت افزایش ویژگی کنترast تصاویر رزونانس مغناطیسی، استفاده از آنتی بادی تک دودمانی (Mab) ترکیب شده با عامل Gadolinium (-) Gd-DTPA کنترast —————— می باشد [۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰]. ترکیبات تک دودمانی آنتی بادی به همراه عوامل کنترast پارامغناطیسی مثل Gd-DTPA، کاهش مشخصی در زمان های آسایش  $T_1$  و  $T_2$  در شرایط in-vitro و in-vivo ایجاد می کند. عامل واسطه DTPA به خوبی با گادولینیوم ترکیب شده، از سمی بودن آن جلوگیری کرده و سبب افزایش مولکول های آب گادولینیوم می شود. Gd-DTPA به دلیل سرعت بالا در نفوذ به فضای خارج سلولی بیشتر برای اسکن های دینامیک نیز مورد استفاده قرار می گیرد [۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴]. استفاده از آنتی بادی ها برای تصویربرداری تشخیصی در جستجوی بافت های سرطانی در سال ۱۹۵۳ توسط Korngold و Pressman متشر شد [۱۱]. Mach و همکاران او اولین شرح بررسی های کلینیکی همراه با تک دودمانی آنتی بادی anti-CEA را در سال ۱۹۸۱ متشر کردند [۱۲]. اولین تحقیقات in-vivo همراه با گادولینیوم نشان دار شده با تک دودمانی آنتی بادی Unger و همکاران و نیز

میلی لیتر تغليظ شده که پس از فیلتراسیون، با مخلوط آب سرد و بخ (۲۰۰/۵ mL) شسته شده و در نهایت در اون درجه سانتی گراد خشک شد و در نهایت Gd-H (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 کتراست بسیار مرسوم که کاربردهای کلینیکی زیادی دارد یعنی Gd-DTPA و همچنین  $\text{GdCl}_3$ ، هر دو به صورت محلول در PBS، نیز جهت مقایسه مورد استفاده قرار گرفتند. دریافت و آماده سازی سلول ها: سلول های سرطانی پستان ۷- MCF با شماره تجاری C135 در فلاکسکی به حجم  $50\text{ ml}$ ,  $6 \times 10^7 \text{ cell/ml}$  که در محیط کشت PBS+10% DMSO قرار داشتند، به صورت سوسپانسیون از انسستیو پاستور تهران خریداری شد. در مرحله بعد، انکوباسیون  $(5\%$ )  $\text{Co}_2$  سلول های سرطانی MCF-7 با عامل کتراست در مدت ۲۴ ساعت در دمای  $37^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد که در نتیجه آن سلول ها از عامل کتراست اشباع می شوند، صورت گرفت. سلول های مورد نظر در پنج گروه ۵ تایی بررسی شدند. یک گروه همراه با عامل کتراست Gd-H، گروه دوم با عامل کتراست Gd-DTPA-C595، گروه سوم همراه با Gd-DTPA، گروه چهارم با عامل  $\text{GdCl}_3$  و در نهایت گروه آخر سلول های سرطانی بدون عامل کتراست در تعداد مشابه در هر ویال با گروه قبل مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد سلول ها در هر ویال  $1200 \text{ rpm}$  به مدت ۵ دقیقه ساتریفیوژ شدند. بدین ترتیب محلول های شستشو و سلول های سرطانی برای انجام آزمایش در ویال های مجرا قرار گرفتند. آنالیز محلول های شستشو به منظور تعیین غلاظت Gd موجود در آنها توسط دستگاه (Spectronic Gene System), UV Spect. اسپکترو فوتومتری ۲، Spectronic Instrument بنفس که روی طول موج جذبی  $342/249 \text{ nm}$  برای Gd. تنظیم شد، انجام گرفت. اندازه گیری ها برای هر ویال ۳ بار تکرار شد و میانگین آنها به عنوان معرف مقدار Gd که با سلول ها متصل نشده است و معیاری جهت تعیین مقدار یون پارامغناطیس متصل شده با غشای سلول های سرطانی می باشد. روش اندازه گیری زمان آسایش اسپین - شبکه و همچنین شدت های سیگنال توسط اعمال پالس IR به وسیله دستگاه NMR (۵۰۰ MHz) و میدان مغناطیسی ۱۱/۴ Tesla (DRX500 Advancebruker) (DRX500 Advancebruker) واقع در دانشگاه تربیت مدرس تهران صورت گرفت.

مناسب تر با هدف دستیابی به عواملی که قابلیت انتخاب هدف (Specificity) مورد نظر را دارند، به صورت فرایندهای می تواند کتراست را افزایش داده، دوز کمتری به بیمار تحمیل کند و مسمومیت پایین تری داشته باشد، در حال انجام است [۸]. تحقیقات جهت یافتن لیگاند هایی که با گادولینیوم متصل شده و ویژگی های بهتری داشته باشند، ادامه دارد و هر کمپلکس جدید را با تنها عامل کتراست کلینیکی Gd-DTPA مقایسه می کنند. در این تحقیق دو عامل کتراست جدید Gd-DTPA-, Gd-H C595 به عنوان عوامل کتراست اختصاصی برای اولین بار جهت تشخیص افتراقی سلول های سرطان پستان (MCF-7) از طریق بررسی میزان تغییر زمان آسایش اسپین - شبکه (طولی) و اندازه گیری شدت سیگنال به کار گرفته شده است.

## مواد و روش ها

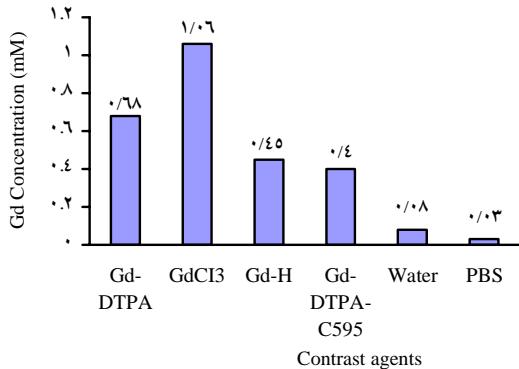
**DTPA- تهیه ترکیب تک دودمانی آنتی بادی**: (cDTPAA, ۰.۱ Cyclic anhydride DTPA :Mab (cDTPAA, ۰.۱ Cyclic anhydride DTPA :Mab) در کلروفورم (1ml) حل شده و تحت بخار نیتروژن به مدت یک ساعت، خالص سازی شد. محلول آنتی بادی (2 mg, 1ml) مخصوص سرطان پستان C595 به آن اضافه شده و مخلوط در دمای  $0^\circ\text{C}$  برای مدت ۴۵ دقیقه انکوباسیون شد. نسبت مولی DTPA به C595 به ۱ می باشد. محلول نهایی درون یک سenton PD-10, Sfardex, GM-25 و (1× Biotech) پر شده و با  $0.5 \text{ M}$  استات سدیم با (PH=5.5) رقیق شده و در نهایت 2 ml جمع آوری و فراهم شد.

**Gd-DTPA-Mab**: گادولینیوم کلراید هگزا هیدرات DTPA (۱/۸mg) در ۲ ml آب م قطر حل شد و به این محلول- C595 (۲ ml و ۴ 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 سenton PD-10 اضافه شده و با کلرید سدیم (۰/۱۵ M, PH = ۵) شسته شده و در قسمت های ۱ml جمع آوری شد در نهایت چهارمین و پنجمین قسمت با هم ترکیب شدند تا ۲ ml از ترکیبات گادولینیوم حاصل شود.

**تھیه گادولینیوم - 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  $0.04/66 \text{ mmol}$  در ۲ میلی لیتر آب م قطر به صورت محلول درآمده و به  $2\text{ mol/L}$  (No3) در همین مقدار که با ۲ میلی لیتر آب م قطر مخلوط شده است، اضافه شد تا به صورت یک مخلوط همگن درآید. سپس زمانی که مخلوط فوق با اتاق هم دما شد، تحت دما و فشار، به حجم ۱

## نتایج

نتایج حاصل از اندازه‌گیری زمان‌های آسایش، شدت‌های سیگنال و غلظت یون پارامغناطیس در نمونه‌های حاوی محلول‌های MCF-7 سیستمی که حاصل از سانتریفیوژ سلول‌های سرطانی همراه با عوامل کنتراسٹ 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 سیستمی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است که برای آب خالص مقدار زمان آسایش بیشتر از بقیه است [۲، ۶، 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 کنتراسٹ نیز اختلاف معنی‌دار آماری وجود داشت ( $p < 0.05$ ).



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

## بحث

بر اساس نتایج به دست آمده در این تحقیق، زمان آسایش  $T_1$  محلول شستشوی حاوی عوامل  $T_1$  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 Gd-DTPA-C595 و پس از عامل کنتراسٹ Gd-DTPA می‌باشد. بعد از آن زمان آسایش  $T_1$  محلول شستشوی حاوی Gd-DTPA-C595 قرار دارد و عامل کنتراسٹ است که عوامل متداول موردنظر توجه قرار می‌گیرد و مبنای مقایسه با سایر عوامل کنتراسٹ جدید می‌باشد. محلول شستشوی سلول‌های سرطانی قادر عامل کنتراسٹ دارای کمترین زمان آسایش  $T_1$  می‌باشد که این خود بیانگر این مطلب است که عوامل کنتراسٹ در هر سه گروه فوق منجر به کاهش زمان آسایش  $T_1$  شده و در نتیجه کنتراسٹ تصویر را بهبود می‌بخشند. زمان آسایش  $T_1$  محلول شستشوی همراه با GdCl<sub>3</sub> نیز کمی بیشتر از سلول‌های سرطانی قادر عامل کنتراسٹ 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 از ازد از آب متصل شده در محلول PBS زمان

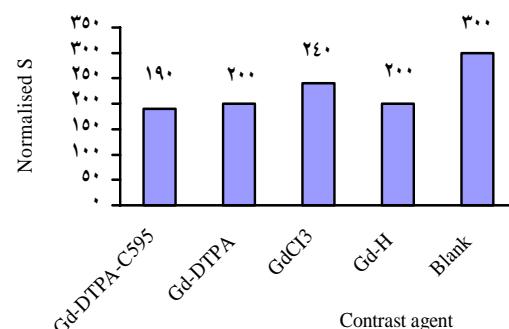
جدول ۱- میانگین زمان‌های آسایش اسپین - شبکه در محلول‌های

NMR شستشو، حاصل از اندازه‌گیری دستگاه

عامل کنتراسٹ	زمان آسایش (ms) (بر حسب $[T_1]$ )	$SD \pm T_1$
Gd-DTPA-C595	$1123 \pm 26$ *	9*
Gd-DTPA	$933 \pm 31$	
GdCl <sub>3</sub>	$560 \pm 42$ /۱	
Gd-H	$1026 \pm 63$ /۷	
Water <sup>a</sup>	$2048 / 3 \pm 33 / 2$	
PBS <sup>b</sup>	$1013 / 8 \pm 41 / 4$	
سلول بدون عامل کنتراسٹ (کنترل)	$493 / 7 \pm 27 / 3$	

\* 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 کنتراسٹ و پس از آن مربوط به دو عامل Gd-DTPA و GdCl<sub>3</sub> 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

برای محلول شستشوی عوامل کتراست 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 کتراست 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 – شبکه به میدان مغناطیسی، در چندین تحقیق با استفاده از قدرت میدان کم، اندازه‌گیری شده است [۶، 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 [۶، 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 کتراست، بررسی آهنگ دفع این عوامل کتراست از بدن و میزان سمومیت آنها و نیز ویژگی این عوامل کتراست در سرطان‌های پرتوسات و تخمدان (به علت وجود آنتیژن مشابه با سرطان پستان) به عنوان عوامل کتراست 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 کتراست جدید تصاویر رزونانس مغناطیسی برای اولین بار جهت تشخیص افتراقی سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) از طریق بررسی میزان تغییر زمان آسایش اسپین – 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.

آسایش بیشتری دارد [۶، ۷، ۸]. با توجه به نتایج حاصله، ماده  $GdCl_3$  به عنوان یک عامل کتراست عمل نکرده و بین عوامل کتراست دیگر که همگی در رساندن یون گادولینیوم به غشای سلولی موفق بوده‌اند، این عامل کارآیی چندان ندارد. عامل کتراست  $Gd-DTPA-C595$  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 خود سلول‌های سرطانی با استفاده از این عامل کتراست، کمترین مقدار می‌باشد. پس از  $Gd-DTPA-C595$ . عامل کتراست  $Gd-H$  عاملی موثر در متصل کردن یون‌های گادولینیوم به غشای سلولی می‌باشد و هر دو این عوامل کتراست جدید از عامل کتراست 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 کتراست نمی‌باشد) مشاهده می‌شود که عامل کتراست  $Gd-DTPA$  به طور نسبی حدودا ۶۷٪ زمان آسایش  $T_1$  را تحت تاثیر قرار داده است و سهم عوامل کتراست  $Gd$ -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 کتراست حاصل از بافت‌های سرطانی شد. این تحقیق مثل نتایج حاصل از دیگر تحقیقات لیگاند پورفیرین و نوع یون را در میزان تاثیر بیشتر کتراست، تایید می‌کند [۲، ۴، ۵]. همچنین نتایج این تحقیق همخوانی قابل قبولی با کارهای قبلی نگارنده برای استفاده از این عامل کتراست جهت تشخیص سلول‌های سرطانی پوست را دارد [۶، 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، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸]. با اندازه‌گیری زمان آسایش  $T_1$

- [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-porphyrins 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-Rosenthal 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 Mn<sup>3+</sup> 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 (Wien)* 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.