



## معرفی یک عامل تصویر برداری هسته ای جدید با استفاده از رادیونوکلید گالیوم-۶۸ و فناوری نقاط کوانتومی

قرقانی، شیمیا<sup>(۲)</sup> - فضائلی، سید یوسف\*<sup>(۱)</sup> - زارع، حکیمه<sup>(۲)</sup> - شهزاد فیضی<sup>(۱)</sup>

سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها  
دانشگاه یزد، دانشکده فیزیک، گروه حالت جامد

### چکیده:

نقاط کوانتومی، نانوبلورهای فلورسنت معدنی با اندازه بین ۱ تا ۲۰ نانومتر هستند. به دلیل خصوصیات ساختاری متمایز، در قیاس با بلورها در مقیاس ماکرو، آنها دارای ویژگیهای متمایز و رفتارهای مختلف در بسیاری از شاخه های زندگی بشر هستند. نقاط کوانتومی تلورید کادمیوم با ناخالصی گادولینیوم، با رادیونوکلید  $^{68}\text{Ga}$  برای دسترسی سریع به تومور در داخل بدن و تصویربرداری PET از تومورها نشاندار سازی شدند. توزیع زیستی نانوکامپوزیت در داخل بدن موش هایی دارای تومور فیبرو سارکوما، بعد از دوره های زمانی مختلف پس از تزریق مورد بررسی قرار داده شد.  $^{68}\text{Ga} @ \text{QD}$  با هدف گیری / تصویربرداری عالی از تومور و شدت شوی سریع از بدن به عنوان یکی از مؤثرترین و امیدوار کننده ترین نانومواد در تشخیص سرطان و مبتنی بر فناوری نانو شناخته شد.

کلمات کلیدی: نقاط کوانتومی، گادولینیوم، گالیوم-۶۸، پت.

### مقدمه:

نقاط کوانتومی نانوذرات نیم رسانایی هستند که ابعاد آنها کم تر از شعاع اکسایتون بوهراست و نسبت به ملکولهای آلی نورتاب، دارای نورتابی بالاتر و پایداری بیشتری هستند و به واسطه همین ویژگیها در زیست فناوری، دیودهای نورگسیل، حسگرها و سلولهای خورشیدی استفاده شده اند [۱]. همچنین نقاط کوانتومی به دلیل تنوع طول موج گسیل، وجود لیگاندهای سطحی به منظور اتصال گونه های مختلف (مانند دارو، مولکولهای زیستی، مولکولهای آلی، نانوذرات) به سطح آن و نورتابی بالا و قابل تغییر با اندازه ی ذرات در زیست فناوری از جایگاه ویژه ای برخوردار هستند [۲]. در کنار ساختارهای ساده تولید شده در زمینه نانو، نانوترکیبها از جمله نانوذرات مغناطیسی نورتاب بر پایه نقاط کوانتومی، می تواند به پیشرفت در حوزه فناوری نانو کمک کند. همانطور که گفتیم نقاط کوانتومی خواص نورتابی بالایی دارند و اگر با نانوذرات مغناطیسی ترکیب شوند دو ویژگی یکپارچه در یک نانوذره تنها داریم که یک عامل مهم برای تصویربرداری همزمان فلورسانس و تشدید مغناطیسی می باشد. در سالهای اخیر، پژوهش های زیادی در جهت استفاده از نقاط کوانتومی



آلاییده با یون‌های مغناطیسی برای تصویربرداری دوگانه فلئورسانس و تشدید مغناطیسی انجام شده است ولی در زمینه استفاده از نقاط کوانتومی در تصویربرداری هسته‌ای گزارشات کمی وجود دارد. برای مثال، یه و همکارانش، نقاط کوانتومی کادمیوم سلناید آلاییده به گادولینیوم را به روش آلی-فلزی ساختند. ذرات ساخته شده قابلیت تصویربرداری همزمان تشدید مغناطیسی و فلورسانس را دارد. لیو و همکارانش روش ساده‌ای برای تولید نقاط کوانتومی روی اکسید آلاییده به گادولینیوم با اندازه کمتر از ۶ نانومتر با سمیت کم گزارش دادند. نقاط کوانتومی بهینه، برای تصویربرداری دوگانه فلورسانس و تشدید مغناطیسی در سلول‌های HeLa استفاده شد [۳]. لیو یانگ و همکارانش نقاط کوانتومی  $ZnAgInS_3$  آلاییده به گادولینیوم را با قابلیت تصویربرداری دوگانه فلورسانس و تشدید مغناطیسی ساختند. این ترکیب دارای نورتابی در محدوده طول‌موج مادون قرمز (۶۵۰-۷۸۰ نانومتر) با بازده کوانتومی ۳۰ درصد است [۴]. معمولاً برای ساخت نقاط کوانتومی نورتاب از دو روش آبی و آلی-فلزی استفاده می‌شود. به‌منظور استفاده از نقاط کوانتومی در زیست فناوری لازم هست نقاط کوانتومی در محیط آبی پخش شوند. در روش آبی علاوه بر اینکه نقاط کوانتومی مستقیماً در محیط آب ساخته می‌شوند، این روش ساده، زیست سازگار و کم هزینه است. از بین نقاط کوانتومی، نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید ساخته شده به روش آبی با بازده بیش از ۹۰ درصد و بلورینگی بالا گزارش شده است [۵]. از طرفی رادیونوکلید های گالیم-۶۸ دارای قابلیت نشاندارسازی بالایی هستند که برای دارورسانی هدفمند و بهینه می‌توان از آنها استفاده کرد. در این پژوهش نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلاییده شده با گادولینیوم در محیط آبی ساخته شده و سپس با رادیو نوکلید های گالیم-۶۸ نشاندار می‌شود و خواص نوری و مغناطیسی و توزیع زیستی این نقاط کوانتومی در موش های توموری مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

## روش کار :

نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلاییده به گادولینیوم به روش آبی ساخته شد. ۰/۱۱ گرم پودر تلوریوم ۰/۲۷۶ گرم از پودر سدیم بورو هیدرید با ۷ میلی لیتر آب بدون اکسیژن ترکیب و به بالن سه دهانه اضافه شد و در دمای اتاق و تحت گاز آرگون هم زده شد و بعد از گذشت زمان ۳ ساعت، محلول شیری رنگ حاصل شد. TGA ۰/۳۶ به ۰/۶۱۲ گرم از پودر کادمیم سولفاید و ۰/۱ درصد جرم مولی پودر کلرید گادولینیوم اضافه و با ۱۵۰ میلی لیتر آب مقطر ترکیب شدند و با استفاده از  $pH=NaOH$  محلول، ۱۰ تنظیم شد. سپس محلول اول به محلول Cd-TGA افزوده و به مدت ۵ ساعت در حمام روغن در دمای  $100^{\circ}C$  حرارت داده شد. و برای نشان‌دارسازی نقاط کوانتومی ساخته شده با گالیم-۶۸، ۵۰ میکرولیتر از محلول نقاط کوانتومی کادمیم تلوراید آلاییده با گادولینیوم با غلظت  $1\text{ mg/cm}^3$  به ۱۰۰ مگا بکرل  $[^{68}_{31}Ga]GaCl_3$  و  $2\text{ cm}^3$  از بافر استات سدیم  $pH=5.5$  اضافه شد. سوسپانسیون به مدت نیم ساعت رفلاکس و از فیلتر ۰/۲۲ میکرومتر گذرانده شد. بدین ترتیب نقاط کوانتومی با

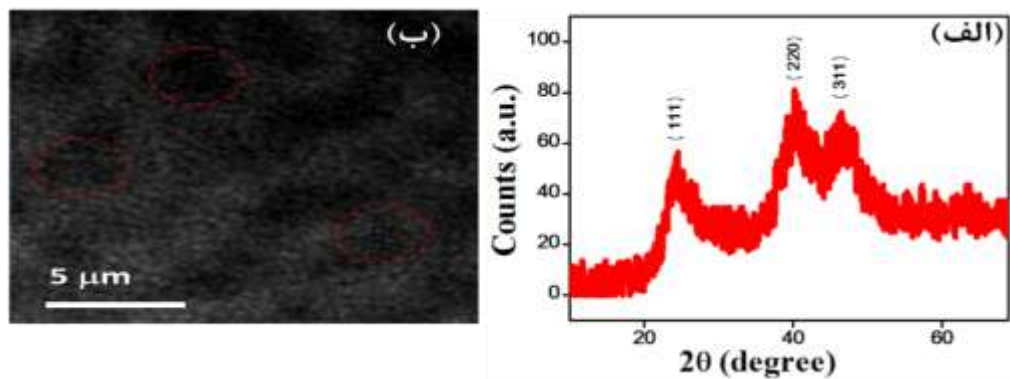


گالیم-۶۸ نشان دار شد. بعد از ساخت رادیودارو برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی و درصد نشان داری آن از سیستم کروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد. بعد از بررسی پایداری و خلوص، رادیودارو به موش تزریق شد. پس از تزریق رادیودارو به موش‌های نرمال، بعد از ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه و موش‌های توموری بعد از ۲، ۱۳ و ۲۴ دقیقه، با استفاده از سیستم اسپکت دوگانه از موش‌ها تصویربرداری شد. بلافاصله بعد از تصویربرداری از موش، تعیین توزیع زیستی ترکیب نشان دار شده بین بافت‌ها انجام شد.

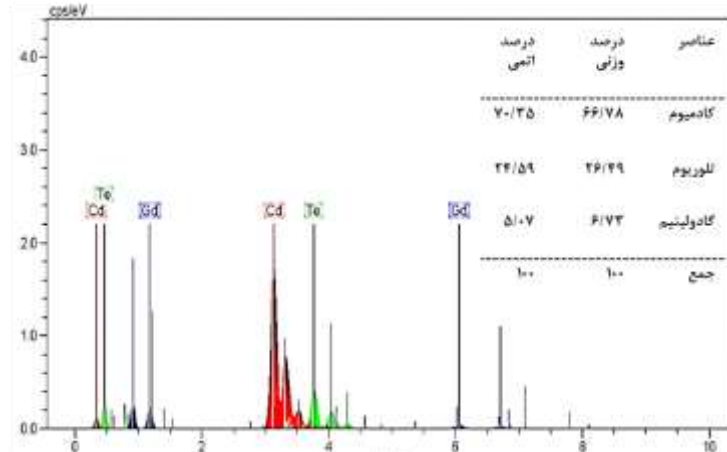
از نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلییده به گادولینیم طیف XRD با دستگاه EDS و MPD Philips X-Pert Pro با دستگاه HRTEM و RONTEC EDS با دستگاه JEOL, JEM-2100F, 200KV TEM شد.

### نتایج :

شکل ۱ (الف)، الگوی پراش اشعه ایکس کادمیم تلوراید آلییده به گادولینیم را نشان می‌دهد. بر طبق شکل، نمونه دارای سه قله در صفحات (۱۱۱)، (۲۲۰) و (۳۱۱) بوده که بیان‌گر این است که در ساختار بلوری مکعبی متبلور شده‌اند. شکل ۱ (ب) تصویر HRTEM از نقاط کوانتومی که نشان‌دهنده تک‌بلور بودن و کروی بودن ذرات با اندازه متوسط ۳/۵ نانومتر است. شکل ۲ طیف EDS از نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلییده به گادولینیم را نشان می‌دهد. قله‌های عنصر گادولینیم و درصد اتمی و وزنی نشان داده شده در شکل، حضور عنصر گادولینیم را در ساختار نقاط کوانتومی تایید می‌کند.

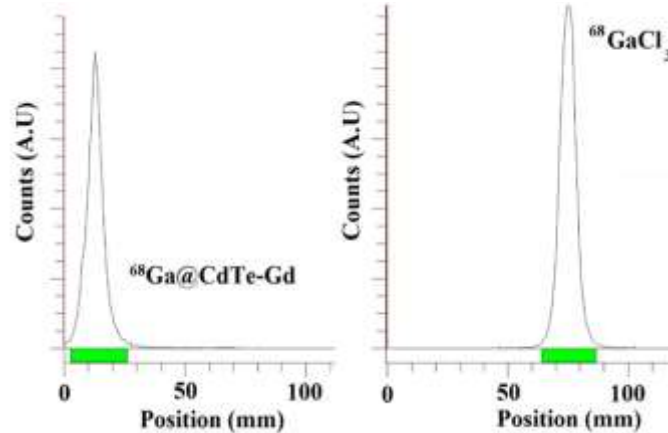


شکل ۱- الف) طیف XRD و ب) طیف HRTEM از نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلییده به گادولینیم.



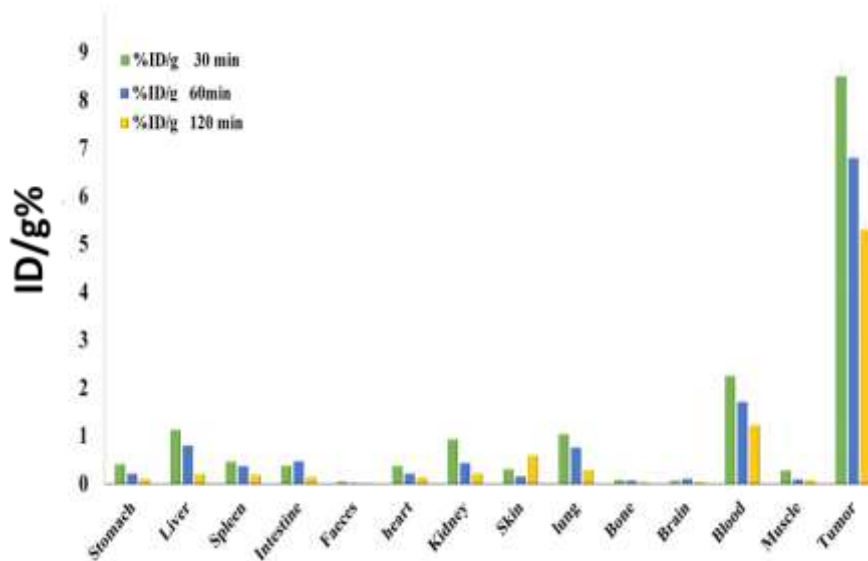
شکل ۲- طیف EDS از نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلاینده به گادولینیوم.

نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلاینده به گادولینیوم ساخته و مشخصه یابی شده، با گالیم- ۶۸ نشان دار و به عنوان رادیودارو به موش تزریق شد. پس از نشان داری، نحوه اتصال گالیم- ۶۸ به نقاط کوانتومی به این صورت پیش بینی شد که از آن جایی که برای ساخت نانوذرات از گروه‌های عاملی گوگردی و کربوکسیلیک اسید به عنوان پایدار کننده استفاده می‌شود، لیگاند مرکاپتو با یون‌های گالیم، به صورت لیگاند دو دندان عمل می‌کند و نشان دار کردن ترکیب نقاط کوانتومی کادمیوم تلوراید آلاینده به گادولینیوم با گالیم- ۶۸ با خلوص رادیوشیمیایی بالا صورت گرفت. سیستم کروماتوگرافی لایه نازک برای تشخیص میزان نانوترکیب نشان دار شده و یون گالیم آزاد مورد استفاده قرار گرفت. خلوص نانوترکیب نشان دار شده با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی معمولی و فاز متحرک محلول  $DTPA\ 0.1\ M$  بررسی شد به این صورت که نانوترکیب نشان دار شده اساس رفتار ذره‌ای ترکیبات نشان دار شده را حفظ کرده و به صورت تک قله در ابتدای کاغذ ثابت ماند ولی گالیم آزاد با ترکیب شدن با  $DTPA$  به سمت  $R_f$  بالاتر حرکت کرد ( $0.72\ mm$ ). همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، نقاط کوانتومی نشان دار شده در مبدا کاغذ به عنوان یک تک قله است و خلوص رادیوشیمیایی ۹۹ درصد را نشان می‌دهد. عدم حضور پیک گالیم آزاد در  $R_f$  بالا نشان از خلوص بسیار بالای ترکیب نشان دار دارد.



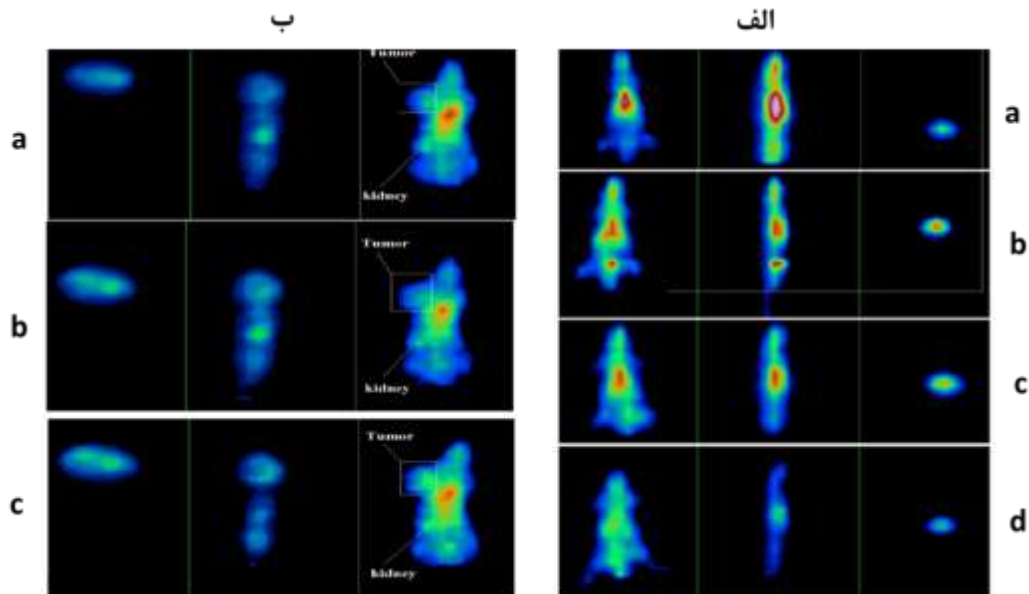
شکل ۳- کروماتوگرافی کاغذی  $^{68}\text{Ga}$  @ CdTe-Gd QDs (چپ) و  $^{68}\text{GaCl}_3$  (راست). تکه های سبز رنگ نشان دهنده فعالیت گالیم-۶۸ است.

نتایج توزیع زیستی نقاط کوانتومی نشان دار شده با مواد رادیواکتیو، در بافت موش طی بازه زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه در شکل ۴ نشان داده شده است. با توجه به نمودار، بیشترین جذب در تومور در ۳۰ دقیقه بعد از تزریق از طریق ورید دمی مشهود است که به دلیل ویژگی چربی دوستی متوسط و تمایل  $^{68}\text{Ga}$  @ CdTe-Gd QDs به جذب در تومور می باشد. البته جذب در تومور نسبت به  $^{68}\text{Ga}$  @ CdTe QDs به خاطر حضور گادولینیوم کمی کم تر شده است و جذب بیش تر این ماده در کبد است و علت اصلی جذب بیش تر در کبد، افزایش اندازه نانوذره می باشد. علاوه بر تومور و کبد، جذب در کلیه ها، خون و ریه نیز دیده شد ولی اکتیویته تجمعی در مدفوع، استخوان و مغز در تمام مدت ناچیز است. اکتیویته خون در تمام مدت بالا بوده که بیان می کند توزیع نانوذره از طریق خون به خوبی انجام می شود. از آنجایی که مجاری ادراری مهم ترین مسیر دفع یون گالیوم است، دفع سریع دارو از کلیه ها و مثانه مشهود است. پس از بررسی تغییر وزن و رفتار موش های نرمال طی یک دوره ۸ ماهه، علائمی از مسمومیت و کاهش وزن دیده نشد. همانطور که می دانیم تومور در بدن یک اختلال محسوب شده و سرعت تکثیر آن خیلی بیش تر از قسمت های سالم بدن است در نتیجه برای تکثیر به انرژی زیادی (غذا و پروتئین) نیاز دارد. نقاط کوانتومی نشان دار شده ۲۰ دقیقه پس از تزریق از طریق ورید دمی، به صورت هدفمند به تومور می رسد.



شکل ۴- توزیع زیستی از ترکیب  $[^{68}\text{Ga}]\text{@CdTe-Gd QD}$  در موش‌های توموری ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق. (ID/g%: درصد دز موجود در هر گرم بافت).

بنابراین از این ویژگی می‌توان برای تصویربرداری هسته‌ای از تومور استفاده کرد. برای بررسی بهتر، تصاویر نقاط کوانتومی  $[^{68}\text{Ga}]\text{@CdTe-Gd}$  در موش‌های نرمال (۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ دقیقه پس از تزریق) و توموری (۲، ۱۳، ۲۴ دقیقه پس از تزریق) در شکل ۵ باهم مقایسه شده‌اند. در تصاویر مربوط به موش‌های توموری، هدف نشان دادن سرعت ورود این نانومواد به تومور می‌باشد. همچنین دفع سریع از کلیه‌ها و مثانه در تصاویر مشهود است.



شکل ۵- نتایج تصویربرداری از نقاط کوانتومی CdTe-Gd@[<sup>68</sup>Ga] الف) در موش‌های نرمال (a) ۱۵ ، (b) ۳۰ ، (c) ۴۵ و (d) دقیقه ۶۰. ب) در موش‌های توموری (a) ۲ ، (b) ۱۳ و (c) ۲۴ دقیقه پس از تزریق.

### بحث و نتیجه گیری :

با توجه به بررسی‌های انجام شده نتیجه گرفتیم که نقاط کوانتومی کادمیوم تلورايد آلايیده شده با یون گادولینیوم با لیگاند تیوگولیکولیک اسید و اندازه ۳/۵ نانومتر، می‌تواند به‌عنوان عامل تشخیصی-درمانی سرطان استفاده شود.

### مراجع :

- [1] J. A. Schuller, E. S. Barnard, W. Cai, Y. C. Jun, J. S. White, and M. L. Brongersma, "Plasmonics for extreme light concentration and manipulation," *Nat. Mater.*, vol. 9, no. 3, pp. 193–204, Mar. 2010.
- [2] S.-U. Chen, Y.-R. Lien, Y.-Y. Cheng, H.-F. Chen, H.-N. Ho, and Y.-S. Yang, "Vitrification of mouse oocytes using closed pulled straws (CPS) achieves a high survival and preserves good patterns of meiotic spindles, compared with conventional straws, open pulled straws (OPS) and grids," *Hum. Reprod.*, vol. 16, no. 11, pp. 2350–2356, Nov. 2001.
- [3] Y. Liu, K. Ai, Q. Yuan, and L. Lu, "Fluorescence-enhanced gadolinium-doped zinc oxide quantum dots for magnetic resonance and fluorescence imaging," *Biomaterials*, vol. 32, no. 4, pp. 1185–1192, Feb. 2011.
- [4] Y. Liu, D. Li, Y. Zhang, Z. Liu, and R. Xie, "Greener Gd-doped ZnAgInS<sub>3</sub> quantum dots for fluorescent and magnetic resonance imaging applications," *Chem. Res. Chinese Univ.*, vol. 31, no.



بیست و ششمین کنفرانس هسته‌ای ایران

۸ و ۷ اسفندماه ۱۳۹۸ - دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی - تهران



- 1, pp. 1–3, 2015.
- [5] Y. Zheng, Y. Zou, and J. Jiang., “Synthesis of Gd-doped CuInS<sub>2</sub> quantum dots exhibiting photoluminescence and high longitudinal relaxivity,” *Mater. Lett.*, vol. 168, pp. 86–89, Apr. 2016.
- [6] L. Li *et al.*, “Electrochemiluminescence energy transfer-promoted ultrasensitive immunoassay using near-infrared-emitting CdSeTe/CdS/ZnS quantum dots and gold nanorods,” *Sci. Rep.*, vol. 3, no. 1, p. 1529, Dec. 2013.