



Klinik Öncesi Teranostik Görüntülemede İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Drug Interactions in Preclinical Theranostic Imaging

Emine Gökür Işık

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Teranostik, tanısal görüntüleme ile hedefe yönelik radyonüklid tedavinin ortak bir molekül üzerinde birleştirilmesi esasına dayanmakta ve nükleer tıp pratiğinde köklü bir dönüşüme yol açmaktadır. Bu derlemede, klinik öncesi teranostik araştırmalarda biyodağılım, hedef ekspresyonu ve dozimetriyi doğrudan etkileyen ancak sistematik biçimde ele alınmayan ilaç etkileşimleri dört ana mekanizma (farmakokinetik, farmakodinamik, radyosensitivite modifikasyonu ve toksik etkileşimler) çerçevesinde incelenecektir. Günümüzde klinik kullanımda en yerleşik teranostik sistemler olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ve peptid reseptör radyonüklid tedavisinde (PRRT) ilaç etkileşimlerinin en iyi karakterize edildiği görülmektedir. Androjen deprivasyon tedavisi ve androjen reseptör yolağı inhibitörlerinin PSMA ekspresyonunu sekiz kata kadar yukarı regüle ettiği, buna karşın taksan kemoterapisinin aynı hedefi baskıladığı gösterilmiştir; bu bulgular radyoligandın terapötik zamanlamasını doğrudan belirlemektedir. PRRT’de soğuk somatostatin analogu ile yarışmalı reseptör inhibisyonu klinikte tanımlı bir yönetim protokolünü zorunlu kılmakta; poli adenosin difosfat-riboz polimeraz enzimi inhibitörleriyle kombinasyonu ise deoksiribonükleik asit çift zincir kırığı birikimini artırarak anlamlı radyosensitivite sinerjisi yaratmaktadır. Fibroblast aktivasyon proteini hedefli teranostiklerde bağışıklık kontrol noktası inhibitörleriyle kurulan sinerjik etkileşim, tümör mikro ortamının yeniden yapılanması üzerinden gerçekleşmekte ve klinik öncesi modellerde tümör infiltrate eden lenfosit artışı ile programlanmış hücre ölümü ligand-1 yukarı regülasyonu ile kendini göstermektedir. CXC kemokin reseptör tipi 4’te pleriksfor ile doğrudan reseptör rekabeti ve hematolojik tedavilerin (ibrutinib, granülosit-koloni stimüle

Abstract

Theranostics—integrating diagnostic imaging and targeted radionuclide therapy on a shared molecular platform—is driving a fundamental transformation in nuclear medicine practice. This review systematically examines drug interactions that directly alter biodistribution, target expression and dosimetry in preclinical theranostic research, yet are rarely incorporated into standard development protocols. Four mechanistic categories are considered: pharmacokinetic, pharmacodynamic, radiosensitivity modification, and toxic interactions. Among clinically approved theranostic radioligands, prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted agents are subject to marked modulation by androgen deprivation therapy and androgen-receptor pathway inhibitors, which upregulate PSMA expression up to eightfold, while taxane chemotherapy suppresses the same target—findings that directly govern optimal radioligand timing. In peptide receptor radionuclide therapy, competitive receptor inhibition by cold somatostatin analogues mandates a defined washout period before treatment, while combination with polyadenosine-diphosphate-ribose polymerase inhibitors amplifies deoxyribonucleic acid double-strand break accumulation and produces clinically relevant radiosensitivity synergy. Fibroblast activation protein-targeted radioligands interact synergistically with immune checkpoint inhibitors through tumour microenvironment remodeling, evidenced by increased tumour-infiltrating lymphocytes and programmed death ligand-1 upregulation in preclinical models. With CXC chemokine receptor type 4-targeted radioligands, direct receptor competition from plerixafor and the expression-altering effects of hematological agents (ibrutinib, granulocyte colony-stimulating factor)

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Emine Gökür Işık, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: egoknur@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3786-8052

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Işık EG. Evaluation of drug interactions in preclinical theranostic imaging. Nucl Med Semin. 2026;12:143-150



eden faktör) ekspresyon dinamiğini bozması özgün etkileşim başlıkları oluşturmaktadır. Alfa yayan radyonüklidlerde kız nüklid redistribüsyonu ve kombine toksisite, bakır (^{64}Cu) tabanlı sistemlerde bakır şelatörlerinin taşıyıcı rekabeti, astatinde (^{211}At) deastatinasyon mekanizması ve zorunlu bloke edici ajan kullanımı radyofarmasötığe özgü öncelikli etkileşim kategorilerini tanımlamaktadır. Anestezik ajan seçimi, gözden kaçan ancak biyodağılımı kritik ölçüde etkileyen metodolojik bir değişken olarak öne çıkmaktadır. Fizyolojik tabanlı farmakokinetik modelleme bu etkileşimlerin nicel değerlendirilmesinde ve translaşyonel tahminde giderek artan bir öneme sahip olmaktadır. Klinik öncesi evrede sistematik ilaç etkileşimi değerlendirmesi, radyofarmasötik geliştirme süreçlerini hızlandıracak ve gelecekteki kombine tedavi rejimlerinin güvenlik çerçevesini sağlamlaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, nanotıp, radyofarmasötikler, ilaç etkileşimleri, moleküler görüntüleme, neoplazmlar

constitute distinct interaction categories. Radioligand-specific priorities include daughter-nuclide redistribution and combined toxicity for alpha emitters, copper-chelator transporter competition for ^{64}Cu -based radiopharmaceuticals, and *in vivo* deastatination with mandatory normal-tissue blocking for ^{211}At . Anesthetic agent selection emerges as an underappreciated methodological variable that substantially affects biodistribution outcomes. Physiologically based pharmacokinetic modelling is increasingly central to the quantitative assessment and translational prediction of these interactions. Systematic evaluation of drug interactions in the preclinical phase will accelerate radiopharmaceutical development and strengthen the safety framework for future combination treatment regimens.

Keywords: Theranostic, nanomedicine, radiopharmaceuticals, drug interactions, molecular imaging, neoplasms

Giriş

Teranostik, aynı moleküler yapının tanısal ve terapötik radyonüklidlerle etiketlenerek hem görüntüleme hem de tedavide kullanılması esasına dayanmaktadır (1). $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -dodekan tetraasetik asit tyr³-oktreotat (DOTATATE) ve $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-617'nin sırasıyla gastroentropankreatik nöroendokrin tümörler ve metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri için *Food and Drug Administration* (FDA) onayı alması bu kavramın klinik gerçekliğe dönüştüğünün en somut kanıtlarıdır. Bununla birlikte CXCR4 kemokin reseptör tipi 4 (CXCR4) hedefli pentiksafor/pentiksather, fibroblast aktivasyon proteini (FAP) hedefli FAP inhibitörü (FAPI) bileşikler, bakır (^{64}Cu) ve astatin (^{211}At) tabanlı radyofarmasötikler ise hızla gelişmektedir.

Radyofarmasötiklerle ilgili ilaç etkileşimleri, karaciğer sitokrom P450 metabolizmasının çok ötesinde mekanizmalar üzerinden gerçekleşir: hedef ekspresyonunun modülasyonu, reseptör rekabeti, tümör mikro ortamının yeniden yapılanması ve deoksiribonükleik asit (DNA) hasar onarım yollarının farmakolojik değişimi bu mekanizmaların başında gelmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda bu yollar değerlendirilmediğinde ya da geliştirme protokollerine sistematik biçimde dahil edilmediğinde bu durum tanısal görüntünün kalitesini, hesaplanan dozimetriyi ve tedavi etkinliğini olumsuz etkileyebilir (2). Bu derleme, en sık kullanılan teranostik ajanlarda klinik öncesi düzeyde tanımlanan başlıca

ilaç etkileşimlerini ele almakta; deneysel modelleri, farmakokineziyi ve metodolojik değişkenleri tartışmakta; araştırmacılara yönelik pratik bir başvuru çerçevesi sunmayı amaçlamaktadır.

Temel Kavramlar ve Sınıflandırma

Radyofarmasötiklerle ilişkili ilaç etkileşimleri dört ana başlık altında sınıflandırılabilir:

- (i) Farmakokinetik etkileşimler-biyodağılım, klirens ve plazma yarılanma ömrü değişiklikleri,
- (ii) Farmakodinamik etkileşimler-hedef ekspresyonunun modülasyonu ve reseptör doluluğu,
- (iii) Radyosensitivite modifikasyonu-DNA hasar onarım yollarının inhibisyonu veya aktivasyonu,
- (iv) Toksik etkileşimler-kritik organ birikimindeki değişimler ve kombine organ toksisitesi.

Tablo 1'de radyofarmasötiklerle ilişkili ilaç etkileşimleri iki FDA onaylı ve iki gelecek vaat eden radyofarmasötik için özetlemektedir.

Fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modelleme, organ perfüzyonu, reseptör bağlanma kinetiği ve protein bağlanmasını entegre ederek birden fazla ajanın eş zamanlı varlığında radyofarmasötüğün biyodağılımını simüle edebilmektedir (2). ^{177}Lu -PSMA ve ^{68}Ga -DOTATATE için geliştirilen PBPK modelleri, ligand miktarı ve eş zamanlı ilaç kullanımının biyodağılıma etkisini nicel olarak değerlendirmiş; bireyler arası dozimetrik değişkenliğin ^{177}Lu -PSMA tedavisinde %31-59 arasında olduğunu ortaya koymuştur (3,4).

Tablo 1. Teranostik ajanlar ve ilaç etkileşim kategorileri

Ajanlar	Hedef	Farmakokinetik	Farmakodinamik/radyosensitivite	Toksisite
PSMA	PSMA/FOLH1	ADT → klirens ↓	ADT/ARPI → ekspresyon ↑ ↑; Taksan → ↓; PARP-i → DSB ↑	Böbrek kümülatif doz
DOTATATE/PRRT	SSTR2	Soğuk SSA yarışmalı inhibisyon	PARP-i ile DSB ↑; everolimus → SSTR2 ↓	Kemik iliği + renal
FAPi	FAP (stroma)	ICI → TME yeniden yapılanması	Anti-PD-1/PD-L1 sinerjik immün aktivasyon	Kombine immün toksisite
CXCR4	CXCR4	Pleriksafor → blokaj; G-KSF → mobilizasyon	İbrutinib → CXCR4+ hücre redistribüsyonu	Hematolojik + renal

ADT: Androjen deprivasyon tedavisi, SSA: Somatostatin analogu, TME: Tümör mikro ortamı, DSB: Çift zincir kırığı, ICI: İmmün kontrol noktası inhibitörü, ARPI: Androjen reseptör yolağı inhibitörü, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, DOTATATE: Dodekan tetraasetik asit tyr3-oktreotat, FAPi: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü, CXCR4: CXCR4 kemokin reseptör tipi 4, SSTR2: Somatostatin reseptör tip 2, G-KSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, PARP-i: Poli adenozin difosfat-riboz polimeraz enzimi inhibitörü, PD-1: Hücre ölümü proteini-1, PD-L1: Hücre ölümü ligandı-1

PSMA Hedefli Teranostiklerde İlaç Etkileşimleri

Androjen Reseptör Yolağı İnhibitörleri

PSMA/folat hidrolaz 1, androjen reseptör sinyal yolağı tarafından negatif olarak düzenlenmektedir. Bu nedenle androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ve androjen reseptör yolağı inhibitörleri PSMA ekspresyonunu belirgin biçimde yukarı regüle etmektedir (5,6). Abirateron asetat ile 48 saatlik ön inkübasyon, kastrasyona dirençli prostat kanseri (CRPC) hücre modelinde ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC alımını 3. saatte beş kattan fazla artırmış; androjen-sensitif revCRPC modelinde ise bu artış 8 kata, eksternal testosteron da çekildiğinde 10 kata ulaşmıştır (7). Klinik prospektif çalışmalar da kısa süreli ADT'nin ⁶⁸Ga-PSMA-11 pozitron emisyon tomografi (PET)/manyetik rezonans görüntülemelerde tümör uptake'ini anlamlı biçimde artırdığını doğrulamıştır (8). Enzalutamid ile 21 günlük ön tedavinin tümör hücrelerinde γ-H2AX ile ölçülen DNA çift zincir kırığını 3,4 kat artırdığı; ancak bu artışın ek tümör büyüme baskılanmasına dönüşmediği (p=0,372) gözlemlenmiş ve PSMA ekspresyon artışının tek başına tedavi yanıtını belirlemediğine dikkat çekilmiştir (9).

Taksan Kemoterapisi

Dosetaksel ve kabazitaksel gibi taksanlar PSMA ekspresyonunu baskılama eğilimindedir. Klinik kohort çalışmaları, kemoterapi öncesi hastalarda PSMA PET uptake değerlerinin kemoterapi sonrası hastalara kıyasla belirgin biçimde farklılaştığını ortaya koymuştur (10). Bu bulgu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617'nin kemoterapi öncesi uygulanmasının potansiyel avantajını desteklemekte ve PSMAFore çalışmasının tasarımıyla örtüşmektedir (11). Soğuk PSMA inhibitörü 2-PMPA'nın *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda PSMA-hedefli radyofarmasötiklerin tümör ve böbrek alımını spesifik biçimde baskıladığı gösterilmiştir (12,13).

Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisinde (PRRT) İlaç Etkileşimleri

Soğuk Somatostatin Analogu (SSA) Yarışması ve Reseptör Kinetiği

PRRT'de en iyi bilinen ilaç etkileşimi, SSA olan oktreotid veya lanreotidin somatostatin reseptör tip 2 (SSTR2) üzerinde yarışmalı inhibisyonudur (14,15). PBPK modelleme çalışmaları, uzun etkili oktreotid LAR'ın ¹⁷⁷Lu-DOTATATE bağlanmasını anlamlı ölçüde baskıladığını göstermiş; bu nedenle klinik protokollerde PRRT'den 4-6 hafta önce uzun etkili SSA kesilmesi önerilmektedir (14,16). Moleküler dinamik simülasyonları SSTR2 ile altı farklı radyofarmasötik arasındaki bağlanma konformasyonlarını atomik düzeyde aydınlatmış; şelatör türü ve radyonüklidin bağlanma bölgesi rekabetini etkileyebildiğini ortaya koymuştur (14).

Poli Adenozin Difosfat-Riboz Polimeraz Enzimi (PARP) İnhibitörleri ile Radyosensitivite Sinergisi

AR42J SSTR2+ nöroendokrin tümör modelinde talazoparib ile ¹⁷⁷Lu-DOTATATE kombinasyonu, DNA çift zincir kırığı birikimini tek ajan tedavisine kıyasla belirgin artırmıştır (17). Bu klinik öncesi sinerji, PARP inhibitörleriyle PRRT kombinasyonunun klinik araştırmalara taşınması için güçlü biyolojik gerekçe sunmaktadır. Bununla birlikte PARP inhibitörlerinin hematolojik toksisitesi ile PRRT'nin kemik iliği üzerindeki kümülatif etkisinin örtüşme riski, gelecekteki klinik öncesi güvenlik modellerinde öncelikli biçimde değerlendirilmesi gereken bir başlık olarak öne çıkmaktadır. Everolimus ise mTOR yolağı üzerinden SSTR2 ekspresyonunu etkileyebileceğinden kombinasyon planlamalarında dikkate alınması gerekmektedir (18).

FAP Hedefli Teranostiklerde İlaç Etkileşimleri

FAP, tümör ilişkili fibroblastların yüzeyinde eksprese olan bir serin proteazdır ve $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -FAPİ bileşikler geniş bir solid tümör spektrumunda araştırılmaktadır (19). FAP'ın stroma üzerinde eksprese olması, tümör mikro ortamını yeniden yapılandıran her türlü farmakolojik müdahalenin radyoliganın bağlanma verimliliğini etkileyebileceği anlamına gelmektedir. ^{177}Lu -FAP-2286 ile anti-programlanmış hücre ölümü (PD) proteini-1 kombinasyonu MCA205-mFAP modelinde tümör infiltre eden lenfosit sayısını artırmış, düzenleyici T-hücre oranını düşürmüş ve PD ligandı-1 (PD-L1) ekspresyonunu yukarı regüle etmiştir (20). Yeni dimerik bileşik $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-2P(FAP)₂ ile anti-PD-L1 kombinasyonu benzer sinerjik immün aktivasyon göstermiş (21); LLC1 ve B16F10 modellerinde kombine tedavinin miyeloid hücreler üzerindeki etkisi her iki tekil tedavinin toplamından güçlü bulunmuştur (22). Bu radyonüklid ile immün kontrol noktası inhibitör kombinasyonu planlanırken, bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin T-hücre aktivasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için işlevsel bir bağışıklık sistemine sahip singenik (*syngeneic*) fare modellerinin kullanımı zorunlu hale gelmektedir; bağışıklık sistemi baskılanmış standart ksenograft modelleri bu amaç için yetersiz kalmaktadır.

CXCR4 Hedefli Teranostikler: Pentiksafor/Pentiksather

CXCR4, multipl myelom, mantle hücreli lenfoma ve marginal zon lenfoma başta olmak üzere çok sayıda hematolojik malignite ve solid tümörde yüksek düzeyde eksprese olmaktadır (23,24,25). ^{68}Ga -pentiksafor tanısal görüntüleme, terapötik eşi ^{177}Lu -pentiksather ise Daudi B-hücre lenfoma ksenograft modelinde yüksek tümör uptake'i ve uzun tutulum süresi (7. günde tümör/kan oranı 499 ± 202) sağlamış; böbrekler doz kısıtlayıcı organ olarak saptanmıştır (26,27).

Bu ajanın en kritik ilaç etkileşimi, FDA onaylı CXCR4 antagonisti pleriksafor (AMD3100) ile gerçekleşen doğrudan reseptör yarışmasıdır. Pleriksafor, kök hücre nakli öncesinde hematopoietik kök hücreleri kemik iliğinden kana çıkarmak amacıyla kullanılan bir ilaçtır; bunu yaparken CXCR4 reseptörüne bağlanarak kemik iliği boyunca CXCL12 gradyanını dramatik biçimde tersine çevirir (28). Bu durum, CXCR4 hedefli pentiksafor görüntülemesinde tümörün tracer tutulumunu azaltabilir; pleriksafor ile eş zamanlı veya yakın zamanlı yapılan bir

PET/bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi yanıltıcı sonuçlar verebilir. Terapötik ajan pentiksather de aynı reseptörü hedef aldığından, pleriksafor varlığında tümöre erişimi kısıtlanabilir.

Ibrutinib (Bruton tirozin kinaz inhibitörü), mantle hücreli lenfomada tümör hücrelerini kemik iliğinden kana sürerek kemik iliğindeki tümör yükünü ve dolayısıyla CXCR4 hedeflenebilirlik profilini değiştirmektedir (29). Granülosit-koloni stimüle eden faktör ile pleriksafor kombinasyonu da bu etkiyi daha da belirginleştirdiğinden, bu ilaçları yakın zamanda almış hastalarda pentiksafor görüntülemesinin zamanlaması dikkatle planlanmalı ve yeterli bir ilaç arınma (*washout*) süresi öngörülmelidir.

Son olarak, pentiksafor ve pentiksather yapısal olarak birbirinden farklıdır: pentiksafor görüntüleme ^{68}Ga ile etiketlenirken, ^{68}Ga yerine ^{177}Lu konulduğunda CXCR4 bağlanma afinitesi belirgin biçimde düştüğünden tedavide farklı bir kimyasal iskelet olan pentiksather geliştirilmek zorunda kalınmıştır (26). Bu yapısal farklılık pratikte şu anlama gelir: görüntüleme kullanılan pentiksafor ile tedavide kullanılan pentiksather farklı bileşiklerdir ve ilaç etkileşimi değerlendirmeleri her ikisi için ayrı ayrı yapılmalıdır.

Diğer Teranostik Ajanlar: ^{64}Cu , ^{211}At ve $\alpha\text{v}\beta 6$ -İntegrin

^{64}Cu Tabanlı Teranostikler

^{64}Cu , β^+ (PET) ve β^- + Auger elektron emisyonlarını eş zamanlı gerçekleştirerek "tek radyonüklid teranostik" konseptinin önemli bir örneğini sunmaktadır (30). ^{64}Cu 'ya özgü kritik ilaç etkileşimi kategorisi, bakır homeostazını hedef alan ajanlardır: tetrathiomolybdat ve disülfiram gibi bakır şelatörleri, bakır taşıyıcı protein 1 (CTR1) aracılı tümör alımını azaltabilir (31). Sisplatin (32) ve oksaliptatin de CTR1 taşıyıcısını kullanarak ^{64}Cu ile taşıyıcı rekabeti oluşturabilmekte; bu durum platin bazlı kemoterapi alan hastalarda ^{64}Cu biyodağılımını bozma potansiyeli taşımaktadır (33).

^{211}At Tabanlı Teranostikler

^{211}At (yarı ömür 7,2 saat), %100 alfa emitör olup eş zamanlı X-ışını emisyonu (77-92 keV) sayesinde tek foton emisyonlu BT ile dağılımı görüntülenebilmektedir (34). Klinik öncesi değerlendirmede [^{211}At]PSMA5, LNCaP ksenograft modelinde üç ^{211}At -PSMA bileşiği arasında en yüksek tümör tutulumunu sağlamış (3. saatte $30,6 \pm 17,8$ %ID/g); böbrekler doz kısıtlayıcı organ olarak saptanmış ve geç dönem böbrek histopatolojisinde rejeneratif tübüller

gözlemlenmiştir (34). ^{211}At -PSMA-5 ile gerçekleştirilen *first-in-human* deneyimi (35) bu radyofarmasötüğün klinik öncesi-klinik transasyon potansiyelini somutlaştırmıştır. Bu radyofarmasötiğe özgü en kritik ilaç etkileşimi *in vivo* deastatinasyondur: C-At bağı oksidatif koşullara son derece duyarlı olup lizozomal oksidanlar bu bağı kırarak serbest ^{211}At 'ı tiroid, mide, akciğer ve dalağa yönlendirmektedir (36). Deastatinasyona bağlı serbest ^{211}At birikimini önlemek amacıyla iyot bloğu önerilmiş; enjekte edilen soğuk kütle artışının kompetitif bağlanma yoluyla biyodağılımı etkileyebileceğine dikkat çekilmiştir (34). Potasyum iyodür, sodyum tiyosiyanat ve sodyum perklorat gibi bloke edici ajanların tiroid ve mide uptake'ini anlamlı biçimde azalttığı fare modellerinde gösterilmiştir (37); bu bulgular ^{211}At protokollerinde tiroid/mide korumasının zorunlu bir farmakolojik müdahale olduğunu kanıtlamaktadır.

$\alpha\text{v}\beta 6$ -İntegrin Hedefli Teranostikler: Gelecek Perspektifi

$\alpha\text{v}\beta 6$ -integrin, pankreas duktal adenokarsinomu ve çeşitli karsinomlarda belirgin biçimde yukarı regüle olmaktadır (38,39). ^{68}Ga -Trivehexin (^{68}Ga -NODAGA-LM3), integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ 'yı hedef alan bir PET radyofarmasötüğüdür. ^{68}Ga -Trivehexin ve terapötik eşi ^{177}Lu -DOTA-ABM-5G erken klinik öncesi aşamada değerlendirilmektedir (40). $\alpha\text{v}\beta 6$ ekspresyonu epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) aktivasyonu ile doğrudan bağlantılıdır (41). Bu süreçte $\alpha\text{v}\beta 6$, TGF- β 'nın birincil epitelyal aktivatörü olarak işlev görmek ve EMT'yi tetikleyerek tümör invazyonu ile metastazını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle EMT yolağını modüle eden farmakolojik ajanların $\alpha\text{v}\beta 6$ ekspresyonunu değiştirme potansiyeli bulunmaktadır. Standart pankreas duktal adenokarsinomu kemoterapötikleriyle etkileşim henüz klinik öncesi düzeyde sistematik olarak araştırılmamıştır. Gemcitabinin EMT üzerinde paradoks etkiler yaratabildiği—hem EMT'yi baskılayan hem de direnç koşullarında tetikleyen mekanizmalar—tanımlanmıştır (42). Bu nedenle gemcitabin ve FOLFIRINOX gibi standart rejimlerin $\alpha\text{v}\beta 6$ ekspresyonunu nasıl etkileyebileceğinin klinik öncesi modellerle araştırılması, bu platformun transasyonel gelişimine doğrudan katkı sağlayacaktır.

Metodolojik Bir Etkileşim: Anestezi

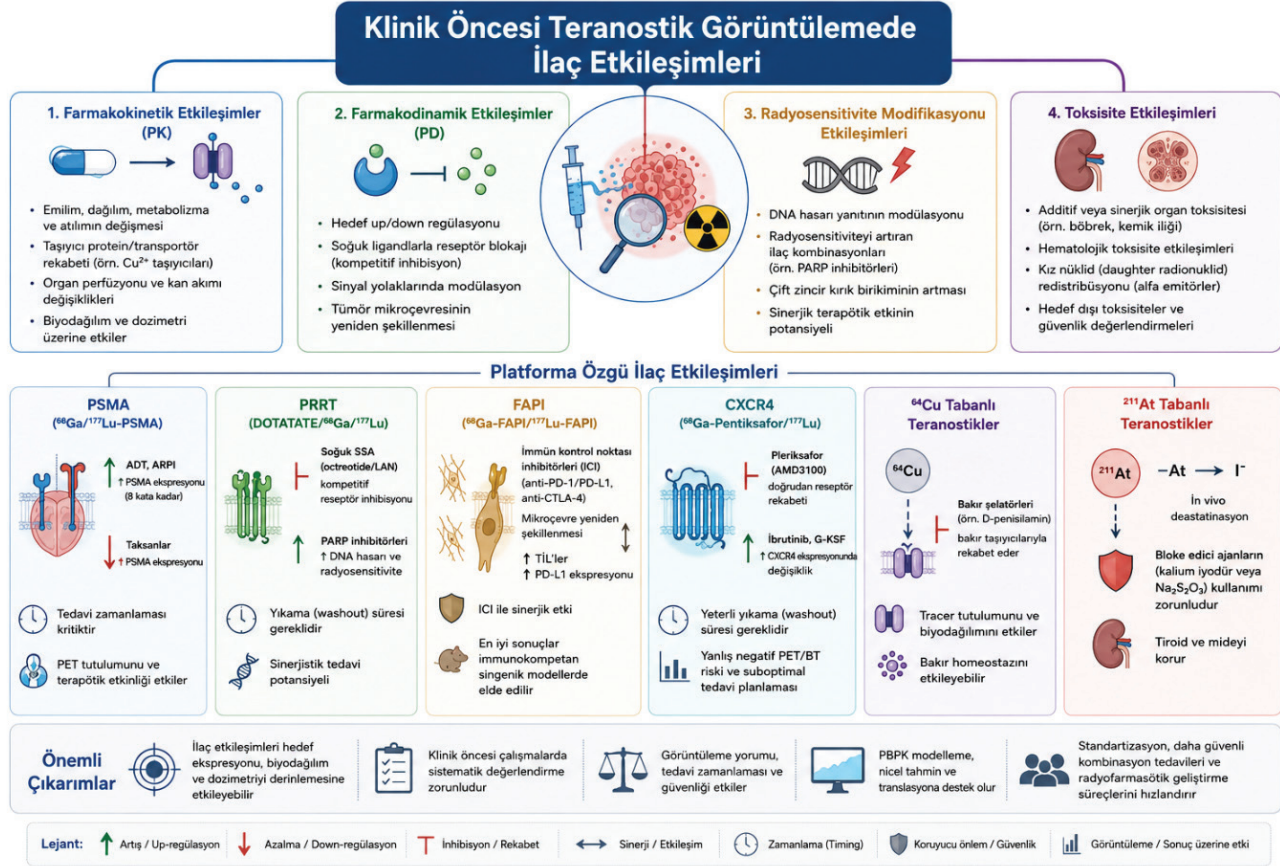
Klinik öncesi radyofarmasötik çalışmalarında anestezi, hareket artefaktını önlemek amacıyla rutin olarak kullanılmakla birlikte biyodağılım üzerinde doğrudan farmakolojik etkiler yaratan bir metodolojik değişkendir.

Hildebrandt ve ark. (43) anestezi ajanlarının hayvan fizyolojisi üzerindeki istenmeyen etkilerinin görüntüleme sonuçlarını farklı modalitelerde nasıl çarpıtılabileceğini kapsamlı biçimde ele almıştır. İzofluran, kan glukoz düzeyini yalnızca hafifçe yükseltmekte ve tümör flor-18-florodeoksiglukoz (^{18}F -FDG) tutulumunu anlamlı ölçüde etkilememektedir; bununla birlikte kahverengi yağ dokusu ve iskelet kasındaki FDG alımını azaltırken miyokardiyal tutulumu artırmaktadır (44). Buna karşın ketamin/ksilazin kombinasyonu belirgin hiperglisemiye yol açmakta (4 saatlik açlık koşulunda kan ^{18}F -FDG aktivitesi kontrole kıyasla 6,2 kat artmış: $6,8 \pm 0,9$ vs. $1,1 \pm 0,6$ % ID/g) ve tümör biyodağılım çalışmalarında ^{18}F -FDG tutulumunu yanlış yorumlamaya yol açabilmekte ve deneysel gruplar arasında karşılaştırmayı olanaksız hale getirebilmektedir (44,45).

Fueger ve ark. (44) açlık ve ısıtma gibi hayvan hazırlama koşullarının tümör-organ oranlarını 17 kata kadar artırabildiğini; ketamin/ksilazin anestezisinin ise belirgin hiperglisemi nedeniyle FDG biyodağılımını ciddi ölçüde bozduğunu göstermiştir. Bu bulgular, ilaç etkileşimi araştırmalarının tasarımı anestezi protokolünün raporlanmasının ve tüm gruplarda aynı anestezi rejiminin kullanılmasının zorunlu olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. İzofluranın vazodilatör etkisi yüksek molekül ağırlıklı ^{64}Cu konjugatlarının tümör alımını etkileyebilirken, ksilazinin adrenerjik mekanizma üzerinden CXCL12/SDF-1 gradyanını bozarak pentiksafor biyodağılımını dolaylı yoldan etkileyebileceği de göz ardı edilmemelidir.

Sonuç

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda ilaç etkileşimleri, mevcut geliştirme protokollerinin büyük ölçüde göz ardı ettiği ancak görüntüleme doğruluğunu, dozimetriyi ve terapötik etkinliği doğrudan belirleyen kritik değişkenlerdir. Her radyofarmasötik ve kimyasal bileşen kendine özgü bir etkileşim profili taşımakta; PSMA ve PRRT'de bu profil görece iyi tanımlanmışken FAPI, CXCR4 farmasötikleri ve ^{64}Cu ve ^{211}At tabanlı bileşikler için kapsamlı veriler henüz yetersizdir. Standart klinik öncesi protokollerin etkileşim değerlendirme modülleri içermesi, PBPK modellerinin dinamik parametrelerle genişletilmesi ve ortak raporlama ölçütlerinin tanımlanması bu alandaki transasyonel ilerlemeyi doğrudan belirleyecektir (Şekil 1).



Şekil 1. Klinik öncesi teranostik görüntüleme ilaç etkileşimleri

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yapay Zeka (AI) Kullanım Beyanı: Dil düzeltme desteği alınmıştır. Şekil ilgili literatürden yararlanılarak yazar tarafından yapay zeka yardımı ile oluşturulmuştur.

Kaynaklar

- Nelson BJB, Krol V, Bansal A, Andersson JD, Wuest F, Pandey MK. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2024;14:6446-6470.
- Siebinga H, de Wit-van der Veen BJ, Stokkel MDM, Huitema ADR, Hendriks JJMA. Current use and future potential of (physiologically based) pharmacokinetic modelling of radiopharmaceuticals: a review. *Theranostics*. 2022;12:7804-7820.
- Begum NJ, Glatting G, Wester HJ, Eiber M, Beer AJ, Kletting P. The effect of ligand amount, affinity and internalization on PSMA-targeted imaging and therapy: a simulation study using a PBPK model. *Sci Rep*. 2019;9:20041.
- Hardiansyah D, Kletting P, Begum NJ, et al. Important pharmacokinetic parameters for individualization of ^{177}Lu -PSMA therapy: a global sensitivity analysis for a physiologically-based pharmacokinetic model. *Med Phys*. 2021;48:556-568.
- Olkowski C, Fernandes B, Griffiths GL, Lin F, Choyke PL. Preclinical imaging of prostate cancer. *Semin Nucl Med*. 2023;53:644-662.
- Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996;48:326-334.
- Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res*. 2015;5:66.

8. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. *J Nucl Med.* 2017;58:81-84.
9. Lückerrath K, Wei L, Fendler WP, et al. Preclinical evaluation of PSMA expression in response to androgen receptor blockade for theranostics in prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2018;8:96.
10. Yadav S, Tuchayi AM, Moradpour M, et al. Pre- or post-chemotherapy: effect on PSMA uptake. *EJNMMI Res.* 2025;15:36.
11. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al.; PSMAfore Investigators. ^{177}Lu -PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2024;404:1227-1239. Erratum in: *Lancet.* 2025;404:2542.
12. Eder M, Neels O, Müller M, et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [^{68}Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2014;7:779-796.
13. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015;56:914-920.
14. Gervasoni S, Öztürk I, Guccione C, Bosin A, Ruggerone P, Mallocci G. Interaction of radiopharmaceuticals with somatostatin receptor 2 revealed by molecular dynamics simulations. *J Chem Inf Model.* 2023;63:4924-4933.
15. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46:225-238.
16. Hope TA, Abbott A, Colucci K, et al. NANETS/SNMMI procedure standard for somatostatin receptor-based peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTATATE. *J Nucl Med.* 2019;60:937-943.
17. Cullinane C, Waldeck K, Kirby L, et al. Enhancing the anti-tumour activity of ^{177}Lu -DOTA-octreotate radionuclide therapy in somatostatin receptor-2 expressing tumour models by targeting PARP. *Sci Rep.* 2020;10:10196.
18. Däubler C, Böttcher C, Landwehr LS, et al. Impact of neuroendocrine neoplasm-specific systemic treatments on somatostatin receptors expression and function in neuroendocrine tumor cells. *Cancers (Basel).* 2026;18:1368.
19. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-805.
20. Zhao L, Pang Y, Zhou Y, et al. Antitumor efficacy and potential mechanism of FAP-targeted radioligand therapy combined with immune checkpoint blockade. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:142.
21. Chen J, Zhou Y, Pang Y, et al. FAP-targeted radioligand therapy with $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-2P(FAPI)₂ enhance immunogenicity and synergize with PD-L1 inhibitors for improved antitumor efficacy. *J Immunother Cancer.* 2025;13:e010212.
22. Capaccione KM, Doubrovin M, Braumüller B, et al. Evaluating the combined anticancer response of checkpoint inhibitor immunotherapy and fap-targeted molecular radiotherapy in murine models of melanoma and lung cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14:4575.
23. Buck AK, Serfling SE, Lindner T, et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:4133-4144.
24. Bögelein A, Stolzenburg A, Eiring P, et al. CXCR4 expression of multiple myeloma as a dynamic process: influence of therapeutic agents. *Leuk Lymphoma.* 2022;63:2393-2402.
25. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med.* 2015;7:477-487.
26. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A, et al. [^{177}Lu]pentixather: comprehensive preclinical characterization of a first CXCR4-directed endoradiotherapeutic agent. *Theranostics.* 2017;7:2350-2362.
27. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, et al. First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease. *J Nucl Med.* 2016;57:248-251.
28. Jørgensen AS, Daugvilaite V, De Filippo K, et al. Biased action of the CXCR4-targeting drug plerixafor is essential for its superior hematopoietic stem cell mobilization. *Commun Biol.* 2021;4:569.
29. Mayerhoefer ME, Raderer M, Lamm W, et al. CXCR4 PET imaging of mantle cell lymphoma using [^{68}Ga]Pentixafor: comparison with [^{18}F]FDG-PET. *Theranostics.* 2021;11:567-578.
30. Speltri G, Porto F, Boschi A, Uccelli L, Martini P. Recent advances in preclinical studies of the theranostic agent [^{64}Cu]CuCl₂. *Molecules.* 2024;29:4085.
31. Rieber M. Cancer Pro-oxidant therapy through copper redox cycling: repurposing disulfiram and tetrathiomolybdate. *Curr Pharm Des.* 2020;26:4461-4466.
32. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:14298-14302.
33. Lin X, Okuda T, Holzer A, Howell SB. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Pharmacol.* 2002;62:1154-1159.
34. Watabe T, Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, et al. Targeted α -therapy using astatine (^{211}At)-labeled PSMA1, 5, and 6: a preclinical evaluation as a novel compound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:849-858.

35. Watabe T, Hatano K, Naka S, et al. First-in-human SPECT/CT imaging of [²¹¹At]PSMA-5: targeted alpha therapy in a patient with refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:2253-2255.
36. Guérard F, Gestin JF, Brechbiel MW. Production of [(211)At]-astatinated radiopharmaceuticals and applications in targeted α -particle therapy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013;28:1-20.
37. Larsen RH, Slade S, Zalutsky MR. Blocking [211At]astatide accumulation in normal tissues: preliminary evaluation of seven potential compounds. *Nucl Med Biol*. 1998;25:351-357.
38. Sipos B, Hahn D, Carceller A, et al. Immunohistochemical screening for beta6-integrin subunit expression in adenocarcinomas using a novel monoclonal antibody reveals strong up-regulation in pancreatic ductal adenocarcinomas in vivo and in vitro. *Histopathology*. 2004;45:226-236.
39. Niu J, Li Z. The roles of integrin $\alpha\beta6$ in cancer. *Cancer Lett*. 2017;403:128-137.
40. Urso L, Napolitano R, Speltri G, et al. ⁶⁸Ga-Trivehexin: current status of $\alpha\beta6$ -integrin imaging and perspectives. *Cancers (Basel)*. 2025;17:1504.
41. Brzozowska E, Deshmukh S. Integrin alpha v Beta 6 ($\alpha\beta6$) and its implications in cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23:12346.
42. Ma J, Fang B, Zeng F, et al. Down-regulation of miR-223 reverses epithelial-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6:1740-1749.
43. Hildebrandt IJ, Su H, Weber WA. Anesthesia and other considerations for in vivo imaging of small animals. *ILAR J*. 2008;49:17-26.
44. Fueger BJ, Czernin J, Hildebrandt I, et al. Impact of animal handling on the results of ¹⁸F-FDG PET studies in mice. *J Nucl Med*. 2006;47:999-1006.
45. Lee KH, Ko BH, Paik JY, et al. Effects of anesthetic agents and fasting duration on ¹⁸F-FDG biodistribution and insulin levels in tumor-bearing mice. *J Nucl Med*. 2005;46:1531-1536.