



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Temmuz 2026

Cilt: 12

Sayı: 2 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Prof. Dr. Elif Özdemir, MD

Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: elifozdemir@ybu.edu.tr

Editör / Editor

Prof. Dr. Özlem Özmen, MD

University of Health Sciences Türkiye, Ankara Etlik City Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: ozmenozlem@yahoo.com

Yardımcı Editör / Associate Editor

Prof. Dr. Semra İnce, MD

University of Health Sciences Türkiye, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: drsemra@gmail.com

Editöryal Kurul / Editorial Board

Prof. Dr. Çiğdem Soydal, MD

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: csoydal@yahoo.com

Prof. Dr. Tunç Öneş, MD

Marmara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: tones@marmara.edu.tr

Prof. Dr. Nalan Alan, MD

Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: nalansalcuk@yeditepe.edu.tr

Prof. Dr. Yasemin Şanlı, MD

İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: yaseminsanli75@yahoo.com

Prof. Dr. M. Özdeş Emer, MD

Güven Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: ozdesemer@yahoo.com

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Society of Nuclear Medicine.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 530 177 30 97

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr / yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Temmuz 2026/July 2026

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Derginin “Amaç ve Kapsam”, “Yazarlara Bilgi” ve “Yayın Etiği” konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://nukleertipseminerleri.org/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, “şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri” ile uyum içindedir. Nükleer Tıp Seminerleri, **Scopus**, **EBSCO**, **Embase**, **Gale**, **ProQuest**, **J-Gate**, **IdealOnline**, **Türk Medline** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

İmtiyaz Sahibi: Türkiye Nükleer Tıp Derneği

Baş Editör: Özlem ÖZMEN

Please refer to the journal’s webpage (<https://nukleertipseminerleri.org/>) for “Aims and Scope”, “Instructions to Authors” and “Ethical Policy”.

The editorial and publication processes of the Nuclear Medicine Seminars are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **Scopus**, **EBSCO**, **Embase**, **Gale**, **ProQuest**, **J-Gate**, **IdealOnline**, **Türk Medline** and **Turkish Citation Index**.

The journal is published online.

Owner: Turkish Society of Nuclear Medicine

Responsible Manager: Özlem ÖZMEN

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Klinik nükleer tıbbın bugünkü başarısı, şüphesiz klinik öncesi araştırmaların sağlam temelleri üzerine kurulmuştur. Klinik öncesi görüntüleme, yeni geliştirilen radyofarmasötiklerin biyodağılımını, farmakokinetiğini ve hedefe yönelik afinitesini canlı organizmada gerçek zamanlı olarak anlamamızı sağlayan, laboratuvarıdan kliniğe uzanan köprünün en kritik taşıdır. Yüksek çözünürlüklü mikro-PET, mikro-SPECT ve hibrit sistemler (mikro-PET/BT, mikro-PET/MR), sadece hastalık modellerinin patofizyolojisini hücre ve moleküler düzeyde aydınlatmakla kalmayıp, aynı zamanda teranostik yaklaşımların ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının da önünü açmaktadır. Hayvan modellerinden elde edilen kantitatif ve fonksiyonel veriler, klinik çalışmaların güvenliğini ve etkinliğini optimize ederken, başarısız olma riski yüksek olan moleküllerin erken evrede elenmesini sağlayarak zaman ve kaynak tasarrufu sunar. Dolayısıyla, klinik öncesi nükleer tıp görüntülemesi, sadece bir araştırma basamağı değil, nükleer tıbbın geleceğini şekillendiren çok dinamik bir süreçtir.

Bu sayımızda klinik öncesi moleküler görüntüleme sistemleri, klinik öncesi modellemede yapay zeka, moleküler onkolojide hastalık modelleri, hedefe yönelik radyofarmasötiklerde biyodağılım konuları detaylı olarak ele alınmıştır. Ayrıca klinik öncesi görüntülemede teranostik uygulamalar, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi, klinik öncesi SPECT ve PET görüntüleme sistemlerinin teranostik radyofarmasötik geliştirme süreçlerindeki rolü ve toksisite çalışmaları konularına da yer verilmiştir. Başta konuk editörümüz Prof. Dr. Funda Üstün hocamız olmak üzere bu güzel sayının oluşmasında emek veren derneğimizin Klinik Öncesi Görüntüleme Çalışma Grubu'nun kıymetli hocalarına katkıları için en derin şükranlarımı sunuyorum, geniş kapsamlı sayımızı ilgiyle okumanızı temenni ediyorum.

Prof. Dr. Semra İnce

Editör

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin "Klinik Öncesinde Onkolojik Çalışmalar" başlıklı bu sayısı TNTD Klinik Öncesi Görüntüleme Çalışma Grubu üyelerinin hazırladığı derlemelerden oluşmaktadır. Dergi editörlerine nazik davetleri için teşekkür ediyorum.

Bu sayıda amacımız, klinik öncesi onkolojik araştırmaların temel ilkelerini, kullanılan deneysel modelleri, araştırma yöntemlerini ve yeni kanser tedavisi için ilaç geliştirme sürecindeki önemini açıklamak; bu çalışmaların klinik araştırmalara geçişteki rolünü değerlendirmektir. Bu kapsamda yer alan yazılar onkolojik çalışmaları planlamadan görüntüleme sistemlerine ve yapay zeka uygulamalarına dek bilgileri kapsamaktadır.

Klinik öncesi çalışmalardaki genel kavramlar ilk makalede tanımlanmış; çalışmayı planlamadaki bu önemli süreç vurgulanmıştır. Yapay zeka klinik öncesi araştırmalarda ilaç geliştirme sürecini hızlandıran ve maliyetleri azaltan önemli bir teknolojidir. Geleneksel klinik öncesi çalışmalar; laboratuvar deneyleri, hücre kültürleri ve hayvan modellerine dayanırken, yapay zeka büyük veri kümelerini analiz ederek yeni ilaç adaylarının belirlenmesi, toksisite tahmini ve biyolojik hedeflerin keşfi gibi karar verme sürecinde önemli destek araçlarını sunmaktadır. İlgili bölümde klinik öncesi modellemede yapay zekanın yeri ve önemi ayrıntılı olarak vurgulanmıştır. Hastalık modelinin belirlenmesi çalışmanın en kritik noktası olup; onkolojik hastalıklara bakış açısı ile sunulmuştur. Elde edilen hastalık modelinin görüntülenmesi için kullanılan sistemlerden ayrıntılı bahsedilmiştir. Teranostik, tanı ve tedaviyi aynı moleküler hedef veya ajan üzerinden birleştiren, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının önemli bileşenlerinden birisidir. Deney hayvanlarında veya deneysel modellerde biyolojik süreçlerin invaziv olmayan yöntemlerle uygulandığı klinik öncesi araştırmalarda teranostik uygulamalar, yeni ilaçların geliştirilmesi, tümör biyolojisinin anlaşılması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle onkoloji alanında, gelişmiş görüntüleme teknikleri ile hedefe yönelik tedavilerin bir arada kullanılması, klinik öncesi araştırmaların translasyonel değerini artırmakta ve kişiselleştirilmiş tıbbın gelişimine önemli katkılar sunmaktadır. Bu sayede tümör gelişimi, ilaç dağılımı ve tedavi yanıtı dinamik olarak değerlendirilebilmektedir. Bu amaçla teranostik alanında genel bilgiler, yeni nesil ilaçlar, biyodağılım ve ilaç etkileşimi hakkında ayrıntılı bilgiler ardışık bölümlerde ayrıntılı sunulmuştur. Son olarak da aday ilacın veya biyolojik ürünün güvenlik profilini değerlendirmek, olası yan etkilerini belirlemek ve insanlarda uygulanabilecek güvenli doz aralığını öngörmek için yapılan klinik öncesi toksisite çalışmalarından bahsedilmiştir.

Bu sayıya katkıda bulunan emeklerini ve değerli zamanlarını ayıran çalışma grubumuzun değerli üyeleri Gülay Altun, Güneş Yavuz, Aziz Gültekin, Çiğdem Soydaş, Gül Gümüşer, Emine Gökür Işık, Zehra Pınar Koç ve Seyhan Karaçavuş'a çok teşekkür ediyorum.

Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin Temmuz 2026 sayısında Klinik Öncesi Görüntüleme Çalışma Grubu'nun özetlemeye çalıştığım başlıklarda yer alan güncel kapsamlı bilgilerinin bu konuda çalışmak isteyen genç meslektaşlarımıza faydalı birer rehber olmasını diler saygılarımla sunarım.

Prof. Dr. Funda Üstün

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İçindekiler/Contents

DERLEMELER/REVIEWS

- 96 **Klinik Öncesi Çalışmalarda Genel Kavramlar ve Akış**
General Concepts and Outline in Preclinical Studies
Funda Üstün
- 105 **Moleküler Onkolojide Hastalık Modelleri**
Disease Models in Molecular Oncology
Gülşay Durmuş Altun, Deniz Bedel
- 112 **Klinik Öncesi Moleküler Görüntüleme Sistemleri: Teknolojik Gelişmeler ve Translasyonel Tıptaki Güncel Rolü**
Preclinical Molecular Imaging Systems: Technological Advances and Their Current Role in Translational Medicine
Güneş Yavuz
- 119 **Teranostik Uygulamalarda Klinik Öncesi Görüntüleme**
Preclinical Imaging in Theranostic Applications
Aziz Gültekin
- 128 **Klinik Öncesi SPECT ve PET Görüntüleme Sistemlerinin Teranostik Radyofarmasötik Geliştirme Süreçlerindeki Rolü**
The Role of Preclinical SPECT and PET Imaging Systems in Theranostic Radiopharmaceutical Development Processes
Çiğdem Soydal
- 134 **Hedefe Yönelik Radyofarmasötiklerde Biyodağılım**
Biodistribution Evaluation of Targeted Radiopharmaceuticals
Gül Gümüşer, Yasemin Parlak
- 143 **Klinik Öncesi Teranostik Görüntülemelerde İlaç Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Drug Interactions in Preclinical Theranostic Imaging
Emine Gökür Işık
- 151 **Klinik Öncesi Radyonüklid Görüntüleme ve Tedavide Toksikite Çalışmaları**
Toxicity Studies in Preclinical Radionuclide Imaging and Treatment
Zehra Pınar Koç
- 156 **Klinik Öncesi Modellemede Yapay Zeka**
Artificial Intelligence in Preclinical Modeling
Fadime Demir, Hilal Yıldız, Seyhan Karaçavuş



Klinik Öncesi Çalışmalarda Genel Kavramlar ve Akış

General Concepts and Outline in Preclinical Studies

İD Funda Üstün

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Öz

Klinik öncesi çalışmalar bilimsel projelerde ve klinik çalışmalara geçişte önemli role sahiptir. Bu çalışmalarda iyi bir hipotez kurmak, kapsamlı literatür taraması ile çalışmanın şeklini vermek, deneydeki hayvan sayısını belirlemek ve sonuçları yorumlamada istatistikçi desteği almak ve tüm bunları etik çerçevede yürütmek önem taşır. Uygun kontrol gruplarının seçimi ve pilot çalışmaların kullanımı önemlidir. Bu çalışmaların tasarım ve yürütülmesindeki plansız ve hatalı uygulamalar sadece çalışmanın klinik uygulamaya geçişini engellemekle kalmaz, aynı zamanda araştırma kaynaklarının israfına da yol açar. Bu derlemede deneysel tasarımlar hakkında genel bilgiler verilecek ve klinik öncesi çalışmaların planlama aşamalarına genel bakış sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Klinik öncesi çalışma, araştırma tasarımı, hayvan deneyleri, deneysel tasarım

Abstract

Preclinical studies play a crucial role in scientific projects and the transition to clinical trials. These studies require formulating a sound hypothesis, conducting a comprehensive literature review to define the study design, determining the number of animals in the experiment, obtaining statistical support for interpreting results, and conducting all of these processes within an ethical framework. The selection of appropriate control groups and the use of pilot studies are also important. Unplanned and flawed practices in the design and execution of these studies not only hinder the transition to clinical application but also lead to a waste of research resources. This review will provide general information about experimental designs and offer an overview of the planning stages of preclinical studies.

Keywords: Preclinical study, research design, animal experiments, experimental design

Giriş

Klinik öncesi çalışmalar; hastalıkların patofizyolojisini ve tedavisini çözmeye yardımcı olarak klinik çalışmalara köprü kuran, aynı zamanda ilaç ve tıbbi cihaz geliştirme çalışmalarıdır. Bu çalışmalar, deneyin amacına ve hedefine bağlı olarak iki kategoriye ayrılabilir. Hipotez üreten (keşifsel) çalışmalar hastalığın patofizyolojisiyle ilgili ve potansiyel ilaç hedefleri ile ilgili test edilebilir teoriler üretmeyi, hipotez test eden (doğrulamalı) çalışmalar ise keşifsel bulguları ilgili hayvan modellerinde yeniden üretmeyi amaçlar. Aynı çalışmalar içinde her iki bileşen de olabilir.

Klinik öncesi çalışmada öncelikle deney hayvanı kullanımının gerekliliği gözden geçirilmelidir. Bu deneyler titizlikle tasarlanmalı, yürütülmeli, analiz edilmeli ve raporlanmalıdır. İyi planlanmış bir çalışma hem etik hem de bilimsel açıdan önem taşır. Doğru planlama çalışmanın tekrarlanabilirliğini artırır. Deneylere başlamadan önce istatistiksel analiz planını da içeren net protokoller hazırlanmalıdır. Yapılan yanlış istatistik ve süreçler yanlış sonuçlar ile yayın yanlışlığına neden olabilir. Tüm tanımlanan bu ön hazırlıklara uyulmaması, yanlış süreç (homojen olmayan olgu grubu kullanımı, ön çalışma yapmama gibi) ve istatistik uygulanmasına bağlı hatalı sonuçlara ait örnekler Festing'in (1) makalesinde ayrıntılı vurgulanmıştır.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Funda Üstün, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: seytifunda@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3250-1032

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atf: Üstün F. General concepts and outline in preclinical studies. Nucl Med Semin. 2026;12:96-104



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Türkiye’de klinik öncesi çalışmalarda deney hayvanlarının kullanımı yasal düzenlemelere tabidir. Bu kurallar çalışmalarda öncelikle hayvan refahını ve etik kuralları temel almaktadır. Deney hayvanı çalışmalarındaki temel kanunlar ve yönetmelikler:

- **5199 Sayılı Hayvanları Koruma Kanunu (1 Temmuz 2004, sayı: 25509)**

Hayvanların korunması, acı ve eziyet çekmelerinin önlenmesi amacıyla deneylerin nasıl yapılması gerektiğini düzenleyen ana kanundur (2).

- **DeneySEL ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik (13 Aralık 2011, sayı: 28141)**

Deney hayvanlarının üretimi, bakımı, barınması ve deneylerde kullanımı ile ilgili detaylı şartları içerir (3).

- **Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik (15 Şubat 2014, sayı: 28914)**

Çalışmaların etik kurallara uygunluğunu denetleyen Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu (HADMEK) etik kurulların çalışma prensiplerini belirler (4).

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programına dair genelge (02.04.2019) ile HADYEK’ler tarafından düzenlenecek Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programındaki dersler ve eğitim hedefleri yayınlanmıştır (5).

Türkiye’deki yasal mevzuat, uluslararası kabul görmüş olan 3R kuralına dayanmaktadır (6):

Replacement (yerine koyma): Hayvan deneyleri yerine, hayvan kullanılmayan alternatif yöntemlerin (hücre kültürü, bilgisayar modellemesi gibi) tercih edilmesi.

Reduction (azaltma): Bilimsel sonuç için gereken minimum hayvan sayısının kullanılması.

Refinement (iyileştirme): Hayvanların acı, ağrı ve stresini minimuma indirecek, yaşam koşullarını en iyi hale getirecek yöntemlerin kullanılması.

Bu kanun ve kurallar çerçevesinde klinik öncesi çalışma planlarken; deney yapılmadan önce mutlaka kurumsal bir etik kuruldan (HADYEK) onay alınmalıdır. Deneylerde görev alacak araştırmacıların, onaylı bir eğitim programından geçerek “Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası” almaları zorunludur. Yasal izinler olmadan, sertifikasız personel ile ve 3R kurallarına uymadan deney hayvanı kullanmak suçtur.

Bu derlemede klinik öncesi çalışmaların tasarımıyla ilgili genel kavram ve prensipleri açıklayacağız, klinik öncesi çalışmaların tasarımında yer alan adımları ve kavramları tanımlayıp, bu süreçte dikkate alınması gereken konulara genel bakış sunacağız. Bu bölüm aynı zamanda bu sayıda yer alan diğer yazılara da ön bilgi olup; klinik öncesi çalışmaları tasarlamamızda yol gösterici olacaktır.

Klinik Öncesi Çalışma Nasıl Planlanır?

Çalışmayı planlamada yer alan tüm aşamaların doğru planlanması ve tasarımı, bilimsel olarak geçerli ve tekrarlanabilir veriler üretecek bir deney tasarlamak için kritik öneme sahiptir. İş akışını en baştan belirlemek, bunun için bir akış şeması çizmek ve kontrol listesi oluşturmak, oluşabilecek olumsuzluklara karşı çözüm planları en baştan belirlemek süreci kolaylaştıracaktır.

Literatür Taraması

DeneySEL tasarım aşaması için gerekli olan tüm bilgileri irdelemek için çok kapsamlı bir literatür taraması yapılması en önemli ilk aşamadır ve bu konuda deneyimli kişiler ile süreç tartışılmalıdır.

Literatür taramasının amacı ilgili çalışmaları ve yöntemleri öğrenmek, uygun hayvan modellerini belirlemek, hayvanların kullanımı yerine alternatif yöntemlerin varlığını sorgulamak ve gereksiz araştırma tekrarlarını ortadan kaldırmaktır. Ayrıca önerilen yaklaşımın bilimsel amaca uygun olup olmadığını ve modelin belirtilen hedeflere gerçekten ulaşım sağlayacağına dair de yol gösterecektir.

Hipotez Kurma

Araştırmacı çalışmada cevaplanacak sorunun ne olduğunu belirtmelidir. Esas sorunu ortaya koyan ve araştıran temel bir hipotez ile alternatif hipotez/hipotezleri ortaya koymak uygun olacaktır.

Bazı durumlarda iki hipotez öne sürülebilir: sıfır hipotezi ve alternatif hipotez (7). Alternatif hipotez, deneySEL manipülasyonun ölçülen yanıt üzerinde bir etkisi olduğu varsayımını, sıfır hipotezi ise hiçbir değişiklik veya hiçbir etki olmadığını ifade eder. Bunu bir örnek ile açıklayalım:

- **Sorun:** Egzersiz esnasında hangi diyet sıçanlarda kas dokusunu korur: A diyeti mi yoksa B diyeti mi?
- **Sıfır hipotezi:** Grupların aynı sonucu göstermesi beklenir (A diyetiyle beslenen sıçanlar, B diyetiyle beslenen sıçanlarla aynı miktarda kilo alacaktır).
- **Alternatif hipotez:** Deneysel grupların farklı sonuçlar göstermesi beklenir (sıçanlar A diyetiyle B diyetine göre daha fazla kilo alacaktır veya tam tersi).
- **Test edilemeyen hipotez:** Bir sonuç kolayca tanımlanamaz veya yorumlanamaz (A diyetiyle beslenen sıçanlar, B diyetiyle beslenen sıçanlardan daha iyi görünecektir). “Daha iyi” ne anlama gelir? Test edilebilir bir hipotez oluşturmak için tanım açıkça belirtilmelidir. Net olmayan ifadelerden kaçınılmalıdır.

Çalışmada Kimler Yer Almalı?

Çalışmada yer alan kişilerin mutlaka deney hayvanı kullanım sertifikasına sahip olması gereklidir. Projede yer alan tüm personel, bu proje için uygulayacakları yöntemler konusunda nitelikli ve eğitilmiş olmalıdır. Proje planlanırken hangi uzmanlık alanlarının gerekli olduğu gözden geçirilmeli ve bu branşlar ile iletişime geçilmeli, çalışmada ne derecede yer alacakları, görev ve sorumlulukları başlangıçtan itibaren konuşulmalıdır.

Deney Hayvanı Seçimi ve Deneysel Modeli Belirleme

Hayvan deneyleri tasarımındaki en kritik adım sorulan deneysel soruyu ele almak için en uygun hayvan modelinin belirlenmesidir (8).

Bir hayvan modeli, “etioloji, patofizyoloji, semptomatoloji ve terapötik müdahalelere yanıt açısından insan durumuna benziyorsa” geçerli olarak tanımlanır (9). Genellikle, bu genel geçerlilik üç açıdan ele alınır: öngörücü geçerlilik (testteki performans, modellenen koşuldaki performansı öngörür), yüz geçerliliği (modellenen koşulla fenomenolojik benzerlik) ve yapısal geçerlilik (modelin sağlam bir teorik gerekçesi vardır).

En uygun modeli seçerken şu özellikler dikkate alınmalıdır:

- (1) Canlıların evrimsel süreçteki yerini ve karmaşıklık düzeyini göz önüne alarak öncelikle gelişimdeki en düşük seviyedeki hayvanın kullanımı tercih edilmelidir.

- (2) Çalışmadaki tür ve/veya suş olarak özgün özelliklere sahip hayvanlar kullanılmalıdır. Bir tür içinde kritik olabilecek suş veya ırk farklılıklarının olduğunu hatırlamak önemlidir. Hem tür hem de suş, bilimsel geçerlilik için karşılaştırılabilir olmalıdır.
- (3) Deneysel modeli belirlemede birden fazla seçenek varlığında her birinin avantajları ve sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır (8). Sonuçların insanlara genelleştirilmesi gerektiğinde tür seçimi kritik olabilir. Benzer genetik yatkınlıklara veya metabolik yollara sahip veya insanlara benzer patoloji gösteren hayvan türlerinin daha iyi modeller olma olasılığı yüksektir.
- (4) Deney süresi boyunca hayvan modelinin edinilmesi ve bakımıyla ilgili maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır.
- (5) Kapsamlı bir literatür taraması sonrası seçilen model bu konuda deneyimli meslektaşlarınız ile tartışılmalıdır.
- (6) Hayvan modelini edinmek için ticari satıcılar veya devlet destekli hayvan model depoları ile görüşülmelidir.
- (7) Çalışmada istenmeyen değişkenlerin etkisini en aza indirmek için standardizasyon kullanılmalıdır (10). Hayvanları (örneğin, tek cinsiyetli akraba çiftleşmesinden doğan hayvanlar), çevreyi (örneğin, standart barınma ve bakım koşulları), test prosedürünü ve zamanı (örneğin, deneyi aynı anda tek bir grupta yürütmek) standartlaştırmalıdır. Bu durum kullanılan hayvan sayısının da azaltılmasına katkıda bulunur.
- (8) Deney hayvan modelini belirlerken değerlendirme ve girişimlerde uygun zaman noktalarını belirlemek için modelde hastalığın ilerleme süreci ile modelde yer alacak personel ve deneylerin gerçekleştirilmesiyle ilgili tüm maliyetler dikkate alınmalıdır.
- (9) Hayvanlara kimyasal veya biyolojik tedaviler uygulanacaksa, uygun uygulama yöntemi belirlenmelidir (enjeksiyon yolu veya gavaj gibi).
- (10) Hayvan modelinin nihai olarak belirlenmesinden önce beraber çalışacağınız deney hayvanları laboratuvarının veteriner hekimine danışılmalıdır. Çalışmanın süreci açısından bu hayvanın uygunluğu, çalışmada kullanacağınız hayvan için uygun koşullar olup olmadığı konuşulmalıdır. Deneysel modeli oluşturmak için yerel olarak yeterli tesislerin mevcudiyeti araştırılmalıdır.

Örnek: A hastalığının tedavisi için yeni geliştirilen bir antibiyotik molekülün etkinliğini statik böbrek sintigrafisi, böbrek ultrasonografisi ve biyokimyasal parametreler ile değerlendireceğimiz çalışmada öncelikle tercih edeceğimiz hayvan ve koşullar değerlendirilmelidir. Kritik nokta görüntüleme yapılacak cihazlar için sistem rezolüsyonu nedeni ile hayvan boyutu olacaktır. Deney hayvanı için uygun sistem yokluğunda insan sistemleri ile görüntülenebilen tavşan ya da hamster düşünülebilir. Görüntülemeye kullanılacak cihazların uygunluğu ilgili klinikler ile ayrıntılı tartışılmalıdır. Soracağınız bazı sorular şunlardır:

- Deneyde kullanılması planlanan hayvanlar A modeli için uygun mudur?
- Beraber çalışacağın laboratuvarında bu hayvan var mı yoksa alınması mı gerekli? (+ maliyet)
- Özel barınma koşulları gerektiriyor mu? Bu koşullar laboratuvarında var mı? Yoksa oluşturulabilecek mi? (özel kafes sistemleri gibi) (+ maliyet)
- Deneyssel model oluşturulduğunda birden fazla hayvan ayrı kafeste mi tutulmalı? Bu uygun mu?
- Model ne kadar zamanda oluşuyor? Bu model hayvanın deneyde değerlendirilecek parametrelerine olumsuz etkili mi?
- Modeli doğru ve hassas bir şekilde oluşturmak için gerekli uzmanlık mevcut mu? Personel hayvanın daha sonra ve yaşamı boyunca bakımını üstlenebilecek durumda mı?

Küçük deney hayvanı görüntüleme sistemi bulunan laboratuvar ile iletişime geçerek süreci tartışmanız gerekmektedir. Süreçte kendi laboratuvarınızda modeli üretilip görüntülemeleri ilgili laboratuvarında yürütebileceğiniz gibi (ancak bu koşulda hayvan transferi ile ilgili yasal süreçleri uygulamanız gereklidir) tüm süreci orada da yürütebilirsiniz.

Diğer kritik nokta biyokimyasal analizdir. Ne zaman ve kaç kez biyokimyasal parametre ölçülecektir ve hayvanlar için kullanılan biyokimyasal kitler farklıdır, bunlar alınabilecek mi? (+ maliyet) Ülkemizde bu kitler mevcut mu? Bu hayvanlar ardışık kan alımına uygun mu? Bu durum onlarda stres oluşturup sonucu etkileyecek mi? Asgari kaç mL kan gereklidir ve her seferinde hayvandan asgari kaç mL kan alınabilir?

Deney Hayvanı Sayısını Belirleme

Hesaplamanın nasıl yapılacağına dair ayrıntılı yayınlar mevcuttur (11).

“3R” hayvan sayısının azaltılması (*reduction*), yöntemlerin iyileştirilmesi (*refinement*) ve hayvan dışı alternatiflerle değiştirilmesi (*replacement*) bu aşamada dikkate alınmalıdır (6).

Etik kurul izninde mutlak deney hayvan sayısı belirtilmelidir. Ayrıca hayvanların çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri de belirtilmelidir.

Doğru sayıda hayvan/deney birimi seçmek önemlidir. Pilot çalışma ne kadar hayvan kullanılacağını tahminde yardımcı olabilir. Deneyleri daha iyi planlayarak araştırmalarda kullanılan hayvan sayısını azaltmak mümkündür. Bazı deneyler yalnızca küçük varyasyonlarla tekrar tekrar yapılır ve tasarımda çok küçük iyileştirmeler bile zaman içinde önemli hayvan tasarrufu sağlar. Çok az hayvan seçmek, biyolojik olarak önemli etkilerin gözden kaçmasına neden olabilir, çok fazla hayvan seçmek ise hayvanların israfına yol açacaktır. Deneyler ve ilgili teknikler belirli bir sonucu elde etme amacıyla en az sayıda hayvanı kullanacak şekilde optimize edilirse, hayvan kullanımında önemli bir azalma ve bilimsel kaynaklarda önemli tasarruf sağlanacaktır.

İncelenecek faktörler (12);

- Doğrudan hayvan ile ilgili özellikler (örneğin, cinsiyet, ırk, yaş, beslenme ve sağlık durumu) (araştırmacının kontrol edebileceği değişkenler),
- Çevresel faktörler (örneğin, kafes ve grup büyüklüğü, altlık malzemesi) (araştırmacının kontrol edebileceği değişkenler),
- Protokole özgü faktör (örneğin, hayvan modelinin hazırlama yöntemleri, doz seviyesi, test bileşiklerinin uygulama zamanı, uygulama yolu ve yöntem, gözlem yöntemleri ve zamanı),
- Ek değişkenler (örneğin, hayvanlar arasındaki farklılıklar gibi kontrol edilmesi zor veya imkansız olan değişkenler),
- Sonuç ölçümünü etkileyebilecek ancak araştırmacı için doğrudan ilgi çekici olmayan istenmeyen değişkenler (örneğin, deneyin günü, hayvanların farklı günlerde kullanılması veya temel vücut ağırlığı veya lokomotor aktivite gibi) (13). Her deneyde istenmeyen değişkenler bulunur. Bunları protokol aşamasında belirlemek önemlidir.

Bir araştırmacının ölçebileceği üç tür değişken vardır (14):

- (1) İkili değişken, genellikle bir evet/hayır sonucunun oranı veya yüzdesi olarak ifade edilir, örneğin hastalık oluşumu veya belirli bir zamanda hayatta kalma;
- (2) Sürekli değişken, örneğin vücut sıvısındaki bir maddenin konsantrasyonu veya kan akış hızı veya idrar çıkışı gibi fizyolojik bir fonksiyon;
- (3) Bir olayın meydana gelme süresi, örneğin hastalığın veya ölümün ortaya çıkması.

Canlı deneylerden elde edilen verileri analiz etmenin birçok yolu vardır; analiz planını oluşturmanın ilk adımı, bağımsız değişkenleri belirlemektir (13). Bağımsız değişkenler iki tür olabilir:

(i) Araştırmacının hipotezini test etmek için özellikle manipüle ettiği değişkenler (örneğin, farklı dozlarda ilaç uygulaması),

(ii) Sonuç ölçümünü etkileyebilecek ancak araştırmacı için doğrudan ilgi çekici olmayan diğer değişkenler (örneğin, hayvanların farklı günlerde kullanılması).

Bu değişkenlerle başa çıkmak için çeşitli yöntemler mevcuttur. Basitçe bağımsız değişken sayısına göre denek sayısını hesaplamaya ait yöntemler mevcuttur (11). Gözlemlerin yapılmasında karmaşık protokoller söz konusu olduğunda değişkenliği etkileyen birçok faktör ortaya çıkar. İncelenen/araştırılacak faktör sayısı arttığı zaman farklı yaklaşımlar ile denek sayısını azaltmak amacı ile faktöriyel tasarımlar belirlenir (11).

Örneklem büyüklüğü, grup başına deney birimi sayısıdır. Deney birimi, diğer tüm birimlerden bağımsız olarak bir müdahaleye tabi tutulan varlıktır (7). Deney birimleri belirlendikten sonra, istenilen örneklem büyüklüğü farklı karşılaştırma gruplarına ayrılır.

Örnek: A tedavisi IV enjeksiyon ile farelere uygulanırsa, deney birimi hayvandır. Grup başına deney birimi sayısı ve grup başına hayvan sayısı aynıdır. Ancak bir kafes içindeki fareler arasında herhangi bir kontaminasyon varsa (örneğin, kullanılan ilaç idrar yolu ile atılıyorsa), bir fareye verilen tedavi o kafesteki diğer fareleri etkileyebilir ve bir kafesteki tüm fareleri aynı tedaviye tabi tutmak ve kafesi deney birimi olarak ele almak daha uygun olur.

Örnek 2: Eğer tedavi bir balık tankındaki suya eklenirse, aynı tanktaki iki balık farklı tedaviler alamaz; bu nedenle deney birimi tanktır ve örneklem büyüklüğü grup başına tank sayısıdır (7).

Deney hayvanı modellerinin sayısını belirlemede ayrıntılı bilgiler istatistik kitaplarında, istatistiksel analizler için kullanılan çeşitli bilgisayar programlarının kılavuzlarında ve istatistik üzerine temel düzeyde dersler sunan web sitelerinde ve çeşitli literatürlerde bulunabilir (14). Deney hayvanı sayısı belirleme çalışmanın en kritik ve geri dönüşümü olmayan aşaması olduğundan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmek ve uygun deneysel tasarımın sağlanması amacıyla çalışmanın başında mutlak bir istatistikçiye danışmanızı öneririz.

Pilot Çalışma

Ana çalışmadan önce ön veriler üretmek ve/veya yöntemi ve teknikleri sağlamlaştırmak ve eksiksiz olmasını sağlamak için az sayıda hayvan kullanılarak yapılan çalışmalardır. Özellikle yeni prosedürlerde veya yeni bileşikler test edilirken bu çalışmalar kullanılır. Bu çalışmalar, değişkenler hakkında fikir vermek ve asıl çalışma sırasında karşılaşılabilecek olası sorunları belirlemek için de yararlıdır (8). Bazen orijinal tasarım, pilot çalışma sırasında edinilen sonuçlar nedeniyle değiştirilir (15). Ayrıca deneyin büyüklüğü, yani gerekli olabilecek hayvan sayısı hakkında fikir verir ve hesaplamaya olanak tanır. Pilot çalışmalarda hayvanların verileri ana çalışmada da kullanılabileceğinden, hayvan israfı anlamına gelmez. Pozitif ve negatif kontrolleri belirlemede çok faydalıdır.

Örnek: A maddesinin X tümörünün gelişimini hızlandırdığı hipotezi olan çalışmada farede öncelikle X tümör modelini oluşturmalıyız. Tümör modeli gelişimi görsel takip mi edilecek? O halde cilt altına enjeksiyon yapılmalı. Ne zaman tümörün oluştuğu (Kaç gün? İki katına çıkma süresi?) takip edilmeli ki A maddesinin tümör gelişimine etkisi için ne zaman uygulamaya başlanacağı planlanmalı. Bu sürecin hepsi pilot çalışmayı içerir.

Deney bir maddenin veya belirli bir hücrenin veya dokunun fizyolojik bir tepki üzerindeki etkisini belirlemek için yapılacaksa, öncelikle bu tepkinin gerçekten meydana geldiğini gösteren bir pilot çalışma yapılmalıdır. Bilinen durumlarda ise (örneğin pankreatektomiye bağlı diabetes mellitus gelişimi gibi) pilot çalışma gerekmez.

Örnek: C maddesi böbrek fonksiyonlarını azaltır hipotezi varsa; ilk aşamada pilot çalışma olarak C maddesinin farklı dozlarda uygulandığında böbrek fonksiyonunu azalttığı gösterilmelidir. Hangi doz ve sürede olduğu teyit edilir. Bu aşamadan sonra ana çalışmaya geçilir; C maddesini X doz ve Y sürede kullanan sıçanlarda B, D ve K maddelerinin bu etkiyi önlemedeki etkileri değerlendirilir.

Pilot çalışmanın bir diğer önemli olduğu durum da hayvanlara acı ve ızdırap süreçlerinin aşamalı olarak uygulanmasıdır (8). Motive edici ya da negatif uygulamalar önce düşük seviyeden başlanarak artırılmalıdır. Örneğin, çalışmanın fizyolojik kapsamını etkilemeyecek açlık ile motivasyon süresi gibi. Buna diğer örnekler; bir hayvanın yaşam kalitesi için önemli olan çift organlardan yalnızca birinin kullanımını etkilemek (örneğin, kırık/artrit veya kas-iskelet araştırmalarında bacaklar; gözler ve kulaklar gibi duyu organlarından biri); hayvanın kendi böbreklerini çıkarmak yerine kasık bölgesine üçüncü bir böbrek nakletmek, tüm bacağı yüksek sinir kesimiyle etkisiz hale getirmek yerine, bacağın distal kısmındaki sadece bir kası etkileyecek düşük bir sinir kesimi yapılması gibi.

Kontrol Grubu

Genetik ve çevresel faktörler gibi pek çok değişken hayvanlarla yapılan çalışmaların sonucunu potansiyel olarak etkileyebilir. Bu nedenle bu dışsal değişkenlerin etkisini en aza indirmek veya istenmeyen değişkenlerin olası varlığını tespit etmek için kontrol grubu hayvan kullanımı çok önemlidir. Çalışmalarda kullanılacak kontrol grupları şöyle sınıflandırılabilir (15,16):

1. **Pozitif kontrol:** Deneyel gruplar arasındaki şiddet farkını ölçmek için standart görevi görür. Ayrıca bir yanıtın tespit edilebileceğini göstermek için de kullanılır ve böylece deneyel yöntemler üzerinde kalite kontrolü de sağlar.
2. **Negatif kontrol:** Amacı; bilinmeyen bir değişkenin deneydeki hayvanları olumsuz etkilemediğinden emin olmak ve böylece yanlış pozitif bir sonucu önlemektir. Negatif kontrolün normal durumdan herhangi bir değişiklik üretmemesi beklenir.

Örnek 1: Deney hayvanına bir toksin uygulanır ve bunun fizyolojik değişikliklere veya lezyonlara yol açması izlenir. Ardından bu değişikliklerin önlenip önlenemeyeceği veya tedavi edilip edilemeyeceğini belirlemek için deneyel gruplarda yeni tedaviler kullanılabilir (pozitif kontrol). Negatif kontrol toksinle tedavi edilmemiş hayvanlardan oluşacaktır.

Örnek 2: İki farklı diyetin sıçanlarda yetersiz beslenmenin iyileşmesi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada bunun pozitif bir kontrol grubuyla karşılaştırılmasıdır (pozitif kontrol). Negatif kontrol grubu deney boyunca standart sıçan yemiyle beslenen grup olacaktır.

3. **Sham kontrol:** Sahte kontrol, bir prosedürü veya tedaviyi taklit etmek için kullanılır; ancak

prosedürün veya test maddesinin gerçekte kullanılması söz konusu değildir.

Örnek 1: Plasebo, ilaç araştırmalarında kullanılan sahte kontrol örneğidir.

Örnek 2: Enfeksiyon modelinde organa “X” maddesinin cerrahi olarak yerleştirilmesi. Tedavi edilen hayvanlara X yerleştirilirken, sahte kontrol hayvanlarına da aynı cerrahi işlem uygulanır; organ tedavi edilen hayvanlarda olduğu gibi açılır, ancak X maddesi yerleştirilmez.

4. **Taşıyıcı kontrolü:** Tuzlu su veya mineral yağ gibi deneyel bir bileşiğin bir çözeltisi için taşıyıcı olarak yer aldığı çalışmalarda kullanılır. Bir taşıyıcı kontrolünde, sözde zararsız madde tek başına kullanılır ve deneyel bileşik ile birlikte kullanılacağı şekilde uygulanır. İşlem görmemiş kontrol ile karşılaştırıldığında, taşıyıcı kontrolü, taşıyıcının tek başına herhangi bir etkiye neden olup olmadığını belirleyecektir.
5. **Karşılaştırmalı kontrol:** Bilinen bir tedaviyle doğrudan karşılaştırma için kullanılan pozitif bir kontroldür.

Örnek: X kanser tedavisinde bulunan yeni bir bileşiğin günümüzde “kabul görmüş” bir ilaç ile kıyaslayarak kanser önlemesini iyileştirip iyileştirmediyi belirlemek.

Değişkenlerin Kontrolü (15)

Deneyin insan çalışmalarına köprü olabilmesi için genelleştirilebilirliği iç ve dış geçerliliklerine bağlıdır.

İç geçerlilik, şu soruya yanıt verir: “Çalışma popülasyonunun sonuçları, kaynak popülasyonunu temsil ediyor mu?” (17)

Bir hayvan deneyinde yeterli iç geçerliliğin varlığı, farklı müdahaleler uygulanan hayvan grupları arasında gözlemlenen farklılıkların, rastgele hatanın dışında, araştırılan tedaviden kaynaklanacağı anlamına gelir (17). Bir deneyin iç geçerliliği; seçim önyargısı, performans önyargısı ve tespit önyargısı tarafından etkilenir (7,17,18,19).

- **Seçim önyargısı:** Hayvanların farklı tedavi gruplarına yanlış bir şekilde tahsis edilmesidir, tedavi grupları arasında temel özelliklerde farklılıklara yol açar. Önlemek için rastgeleleştirme (randomizasyon) yöntemi kullanılmalıdır (19).
- **Performans önyargısı:** Bir çalışma sırasında grupların nasıl ele alındığı konusunda sistematik farklılıklar olduğunda ortaya çıkar. Tedavi grupları arasında hayvanların performansını

etkileyebilecek tedavi dışındaki faktörlere maruz kalma yer alır. Örneğin; barınma koşulları, diyet, kafes başına grup boyutları gibi hayvanlara bakım sağlayan deneycilerin tedavi gruplarına karşı kör olmaması nedeniyle farklı şekilde yönetilmesinin bir sonucudur. Çalışmadaki tedavi gruplarına karşı körleştirilme (*blinding*) sağlayarak bu yanlılıktan kaçınılabılır.

- **Tespit önyargısı:** Sonuçların nasıl belirlendiği, teşhis edildiği veya doğrulandığı konusunda değerlendiricinin grupları bildiği durumlarda ortaya çıkar. Çalışmanın sonuçları sistematik olarak bozulur. Önlemenin tek yolu verileri analiz edenlerin de tamamen körleştirilmesidir (*blinding*).
- **Kayıp önyargısı (7):** Tedavi grupları arasında protokolden sapmaların ve takipte kayıpların eşit olmayan şekilde meydana gelmesidir. Hayvanlar sonuçlar gözlemlenmeden önce ölürse veya çalışmadan çıkarılırsa ortaya çıkabilir, bu da istem dışı yanlılığa neden olur. Deneyciler, her deney grubu için kayıp bilgilerini rapor etmelidir. Ayrıca, kayıp yanlılığının etkisini en aza indirmek için bir istatistikçiye danışmak faydalıdır.

Dışsal geçerlilik, sonuçların hedef popülasyona ne ölçüde yansıtılabileceğini ve bulguları farklı ölçümler, ortamlar ve zamanlara genelleştirme yeteneğini ifade eder (19). Deneylerin aynı hastalığın farklı modellerinde, farklı türlerde tekrarlanabiliyor olması ve bulguların bağımsız olarak tekrarlanması bu geçerliliği iyileştirmek için gereklidir. Dış geçerliği azaltan faktörler (17);

- İncelenen hastalığın genç ve sağlıklı hayvanlarda indüklenmesi; oysa insanlarda hastalık çoğunlukla yaşlı bireylerde ortaya çıkar ve eşlik eden hastalıkları mevcuttur.
- Homojen bir hayvan grubunda tedavi etkisi değerlendirilmektedir, oysa hastalıklar heterojen gruptadır.
- Sadece erkek veya dişi hayvanların kullanılması, oysa hastalık hem erkek hem de kadın hastalarda görülür.
- Klinikte gerçekçi olmayan tedavi başlangıç gecikmeleri; toksik veya hastalar tarafından tolere edilemeyen dozların kullanılması.
- Hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar arasında sonuç ölçütlerinde ve sonuç değerlendirme zamanlamasında farklılıklar.

Çalışmada cinsiyet, yaş ve hayvanın ağırlığı gibi yardımcı değişkenler gruplar arasında benzer olmalıdır. Tercihen, izojenik suşlar kullanılmalıdır. Hayvan modeli seçildikten sonra, araştırmacı varyasyonu kontrol etmeli, seçilen model sonuçlarda minimum varyasyon gösteren tedaviye duyarlı olmalıdır.

Laboratuvar ortamı, bir deneyin seyrini etkileyebilir. Birçok önemli biyokimyasal verinin oda sıcaklığına ve örneğin gündüz veya gece toplanmasına bağlı olarak değişebileceğini gösteren önemli kanıtlar vardır. Bu koşullara özen gösterilmelidir. Hayvanların beslenmesine deneyin türüne göre özellikle dikkat edilmelidir. Farklı besin maddeleri test edilirken, tüm gruplardaki diyetler aynı özellikte olmalıdır. Veri toplayan personel, projede kullanılan prosedürler konusunda değişmeden kalmalı, nitelikli ve eğitilmiş olmalıdır. Eğer cerrahi işlemler söz konusuysa, farklılıktan kaçınmak için tercihen aynı cerrah tüm operasyonları gerçekleştirmelidir.

Hayvanların gruplara ayırırken rastgele gruplara ve alt gruplara atanması, minimum varyasyon elde etmek için hayvanları bloklara bölerek sağlanabilir. Bu tekniğe “bloklama” denir ve rastgeleleştirme sırasında daha az varyasyon sağlar (13,15,17). Bu önyargıları önlemek, grupların aynı tedaviyi alma olasılığına sahip olmasını garanti etmek ve varyasyonu kontrol etmek için; rastgele atama ve körleme yöntemleri uygulanır, yanlılığı azaltır ve elde edilen kanıtları güçlendirir (13,15).

Örnek: A tedavisi iki farklı zaman noktasında iki gruptaki iyileşmeyi araştırmayı amaçlıyorsa, bu dört tedavi alt grubu olacaktır (17). Kafes başına dört benzer hayvanın katlarını tahsis etmek ve ardından bunları dört tedaviyi alacak şekilde rastgele atamak daha iyi olacaktır. Bu şekilde bloklama, hayvanlar arasında daha fazla denge sağlar ve ağırlık ve diyet gibi yardımcı değişkenlerdeki varyasyonu en aza indirir.

Neleri ve Nasıl Ölçelim?

Sonuçları değerlendirmek için ölçümler alınır; bunlar sonuç ölçütleri olarak (bağımlı değişken olarak da bilinir) kaydedilir. Tek bir deneyde bir dizi sonuç ölçütü kaydedilebilir; örneğin, kazma davranışı ölçülüyorsa, sonuç ölçütü yerinden oynatılan çakılın ağırlığı olabilir veya histolojik beyin kesitlerinden nöron yoğunluğu ölçülüyorsa, sonuç ölçütü nöron sayısı olabilir (7). Birincil sonuç ölçütü, deneyin planlama aşamasında belirlenmeli ve protokolda belirtilmelidir; bu ana deneysel soruyu yanıtlayacak olan en önemli sonuçtur.

İstatistiksel analiz amacıyla, sonuç ölçütleri iki geniş kategoriye ayrılır (7):

1. **Sürekli ölçütler:** Nicel veridir ve sayısal ölçekle ölçülür. (a) Sürekli veriler: örneğin, vücut ağırlığı, sıcaklığı, geçen süre. (b) Ayrık veriler: örneğin, yavru sayısı, doğru yanıt sayısı veya klinik skor.
2. **Kategorik ölçütler:** Sayısal olmayan bir ölçekte ölçülür; sıralı (şiddet skoru; hafif/orta/şiddetli), nominal (davranışsal yanıt, sol/sağ kol) veya ikili (hastalık durumu, mevcut/yok) olabilir.

Sürekli yanıtların ölçülmesi daha uzun sürebilir, ancak daha fazla bilgi içerir. Kategorik yanıt yerine sürekli bir yanıt ölçmek tercih edilir, daha yüksek güce sahip parametrik analizler kullanılarak analiz edilebilir; bu da gereken örneklem boyutunu azaltır (7).

Sonuçları Nasıl Yorumlayalım?

Analiz planı, deney başlamadan ve herhangi bir veri toplanmadan önce oluşturulmalı ve protokole dahil edilmelidir. Verilerin analizinden sonuçlar çıkarılacak ve ilk soru cevaplanacak ve/veya hipotezler kabul edilecek veya reddedilecektir. Bu süreç nihayetinde yeni soruların ve hipotezlerin formüle edilmesine veya yeni deneysel tasarımların yapılmasına yol açacaktır.

Sonuç

Klinik öncesi çalışmada iş akışında ve planlamada araştırmacılara şunları yapmalarını öneriyoruz:

Hazırlık Çalışmaları

1. Deneysel tasarım sürecine başlamadan önce, konuyu iyice öğrenmek için teknikler konusunda deneyimli uzmanlara danışın ve tam bir literatür taraması yapın.
2. Belirli bir soru sorun ve/veya uygun bir hipotez oluşturun. Bu sorunu/soruyu ele almak için deneyleri tasarlayın.
3. İlgilenilen yanıt(lar)da varyasyona neden olabilecek tüm olası faktörleri düşünün.
4. İlgili değişkenin değerlendirilmesini sağlamak için uygun kontroller seçin.
5. Kullanılacak toplam hayvan sayısını belirleyin. Hayvanları zamanında sipariş edin. Unutmayın! Hayvanların yeni bir ortama uyum sağlamaları birkaç hafta sürebilir.

6. Hayvanların nasıl barındırılacağını ve hangi rastgeleleştirme prosedürünün kullanılacağını planlayın.
7. Deneyleri gerçekleştirdikten sonra değil, projenin tasarım aşamasında bir biyoistatistikçiye danışın.
8. Ön veriler oluşturmak ve prosedürleri ve teknikleri belirlemek için çalışmaya küçük bir pilot proje ile başlayın. Sonra istatistiksel anlamlılık oluşturmak için daha büyük ölçekli deneylere geçin.
9. Orijinal soruyu ve prosedürleri değiştirin, yeni sorular sorun ve yeniden başlayın.
10. İş akış şeması oluşturun. Mutlaka alternatif yollar ve planlar belirleyin. Bunu farklı aşamalarda tekrar tekrar gözden geçirin.
11. Bilinen veya potansiyel tehlikeleri belirleyin ve bu tehlikelerden kaynaklanan riski en aza indirmek için uygun önlemleri plana dahil edin. Tüm deneysel prosedürleri, iyi laboratuvar uygulama standartlarına uygun koşullarda gerçekleştirin.
12. Mutlaka kontrol listeleri oluşturun, her aşamada tekrar gözden geçirin ve yapıldığını doğrulayın.
13. 3R çerçevesinde etik onay alın.

Deneylerin Gerçekleştirilmesi

1. Herhangi bir gözlem ve tasarım protokolünden sapmaların sonuçlarla birlikte kaydedildiğinden emin olun, çünkü bunlar istatistiksel analizi etkileyebilir.
2. Sonuçları etkileme olasılığı düşük olsa bile, deneylerden elde edilen tüm verileri kaydedin.

Deneyin Sonlanması ve Veri Analizi

1. Verileri analiz edin. Ortalama yanıtların analizine geçmeden önce tek tek hayvanlar için veri grafikleri oluşturun.
2. Deneyin sağlığını kontrol edin, sonuçlara etki edebilecek varyasyonları araştırın, etkilerine bakın.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Makalenin yazarı, Funda Üstün, Temmuz ayında konuk editör olarak görev yapmıştır. Ancak kendisi bu makalenin editöryal değerlendirme ve hakemlik sürecinde yer almamış, hakem değerlendirmelerine ilişkin herhangi bir bilgiye erişmemiş ve nihai karar sürecine dahil olmamıştır.

Kaynaklar

1. Festing MF. Reduction of animal use: experimental design and quality of experiments. *Lab Anim.* 1994;28:212-221.
2. Hayvanları Koruma Kanunu, Kanun No: 5199 [İnternet]. 2004. Erişim linki: <https://www.mevzuat.gov.tr/-mevzuat?MevzuatNo=5199&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5> 17.05.2026
3. Deneyisel ve Diğer Bilimsel Amaçlar için Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik (Resmî Gazete Tarihi: 13.12.2011/28141) [İnternet]. 2011. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111213-4.htm>
4. Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik (Resmî Gazete Tarihi: 15.02.2014/ 28914) [İnternet]. 2014. Erişim linki: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/02/20140215-6.htm>
5. T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programına Dair Genelge (Genelge No: 2019/3) [İnternet]. Ankara: Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü; 2019. [https://www.tarimorman.gov.tr/DKMP/Belgeler/MEVZUAT/5199%20Say%C4%B1%C4%B1%20Hayvanlar%C4%B1%20Koruma%20Kanunu/11\)Deney%20Hayvanlar%C4%B1%20Kullan%C4%B1m%20Sertifikas%C4%B1%20E%C4%9Fitim%20Program%C4%B1na%20Dair%20Genelge.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/DKMP/Belgeler/MEVZUAT/5199%20Say%C4%B1%C4%B1%20Hayvanlar%C4%B1%20Koruma%20Kanunu/11)Deney%20Hayvanlar%C4%B1%20Kullan%C4%B1m%20Sertifikas%C4%B1%20E%C4%9Fitim%20Program%C4%B1na%20Dair%20Genelge.pdf)
6. Balls M, Bass R, Curren R, et al. 60 years of the 3Rs symposium: lessons learned and the road ahead. *ALTEX.* 2024;41:179-201.
7. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, Rice ASC. General principles of preclinical study design. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;257:55-69.
8. Morton DB. The importance of non-statistical design in refining animal experiments. *REDVET.* 2008;9:1-14.
9. Varga OE, Hansen AK, Sandøe P, Olsson IA. Validating animal models for preclinical research: a scientific and ethical discussion. *Altern Lab Anim.* 2010;38:245-248.
10. Karp NA, Fry D. What is the optimum design for my animal experiment? *BMJ Open Sci.* 2021;5:e100126.
11. Shaw R, Festing MF, Peers I, Furlong L. Use of factorial designs to optimize animal experiments and reduce animal use. *ILAR J.* 2002;43:223-232.
12. Festing MF. The design and statistical analysis of animal experiments. *ILAR J.* 2002;43:191-193.
13. Rowe A. Recommendations to improve use and reporting of statistics in animal experiments. *Lab Anim.* 2023;57:224-235.
14. Dell RB, Holleran S, Ramakrishnan R. Sample size determination. *ILAR J.* 2002;43:207-213. Erratum in: *ILAR J.* 2003;44:239.
15. de Aguilar-Nascimento JE. Fundamental steps in experimental design for animal studies. *Acta Cir Bras.* 2005;20:2-8.
16. Johnson PD, Besselsen DG. Practical aspects of experimental design in animal research. *ILAR J.* 2002;43:202-206.
17. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.* 2010;7:e1000245.
18. Sena ES, Currie GL, McCann SK, Macleod MR, Howells DW. Systematic reviews and meta-analysis of preclinical studies: why perform them and how to appraise them critically. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34:737-742.
19. O'Connor AM, Sargeant JM. Critical appraisal of studies using laboratory animal models. *ILAR J.* 2014;55:405-417.



Moleküler Onkolojide Hastalık Modelleri

Disease Models in Molecular Oncology

✉ Gülay Durmuş Altun¹, ✉ Deniz Bedel²

¹Atlas Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Öz

Moleküler onkoloji; kanserin gelişimini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtını belirleyen karmaşık genetik ve hücresel süreçlerin moleküler düzeyde anlaşılmasını ve bu bilginin kişiselleştirilmiş tıp stratejilerine dönüştürülmesini hedefler. Bu sürecin başarısı, insan hastalıklarını yüksek doğrulukla taklit edebilen klinik öncesi hastalık modellerinin oluşturulmasına bağlıdır. Bu derleme orijinal insan tümörünün genetik heterojenliğini ve mimarisini koruyarak klinik yanıt öngörüsünde %80-90 başarı sunan hasta kaynaklı ksenogreftler, kanserin erken evrelerini ve kendiliğinden gelişimini incelemeye olanak tanıyan Genetik Mühendisliği ile Geliştirilmiş Fare Modellerini ve immün terapi çalışmaları için vazgeçilmez olan insanlaştırılmış modeller hakkında bilgi sağlamak amacıyla oluşturulmuştur. Ayrıca, nükleer tıp teknolojilerinin [pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT) ve tek foton emisyon BT/BT] bu modellerle entegrasyonu, tümör mikro çevresindeki biyolojik süreçlerin invaziv olmayan değerlendirmesini ve teranostik yaklaşımların doğrulanması ve geliştirilmesi açısından da ele alınmıştır. Sonuç olarak, klinik öncesi çalışmalarda oluşturulan bu hastalık modelleri, ileri görüntüleme yöntemlerini kullanarak onkoloji uygulamalarının temelini oluşturmaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Moleküler onkoloji, PDX, GEMM, insanlaştırılmış fareler, nükleer tıp, teranostik

Abstract

Molecular oncology focuses on understanding the complex genetic and cellular processes governing cancer development, progression, and treatment response at the molecular level, translating this knowledge into personalized medicine strategies. The success of this field relies heavily on the availability of preclinical disease models that can faithfully recapitulate human pathology. This review article comprehensively evaluates patient-derived xenografts, which maintain the genetic heterogeneity and architecture of the original human tumor and offer 80-90% accuracy in predicting clinical outcomes, as well as Genetically Engineered Mouse Models that allow for the study of early-stage disease and spontaneous tumor development. Furthermore, syngeneic and humanized models, which are indispensable for immunotherapy research, are discussed. The integration of nuclear medicine technologies, particularly positron emission tomography/computed tomography (CT) and single-photon emission CT/CT, into these models is examined for the non-invasive visualization of biological processes within the tumor microenvironment and the validation of theranostic approaches. Overall, disease models established in the preclinical setting, when coupled with advanced imaging methods, constitute a cornerstone of oncological research and clinical translation.

Keywords: Molecular oncology, PDX, GEMM, humanized mice, nuclear medicine, theranostics

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Gülay Durmuş Altun, Atlas Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: gulaydurmusaltun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9773-5390

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Durmuş Altun G, Bedel D. Disease models in molecular oncology. Nucl Med Semin. 2026;12:105-111



Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş

Moleküler onkoloji; kanserin gelişimini, ilerlemesini ve tedaviye yanıtını belirleyen karmaşık genetik ve hücrel süreçlerin moleküler düzeyde incelenmesine odaklanan onkoloji disiplininin en dinamik alt dallarından biridir. Bu disiplinin temel amacı, tümör biyolojisindeki anormallikleri moleküler seviyede anlamak ve elde edilen bu bilgileri kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına dönüştürmektir.

Kanser, özünde genetik bir hastalıktır. Onkogenezi süreci, proto-onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin (TSG) fonksiyon kaybı gibi bir dizi moleküler olay sonucunda hücrenin kontrolsüz çoğalma yeteneği kazanmasıyla başlar. Klinik onkolojideki en büyük zorluklardan biri, her hastanın tümörünün kendine özgü genetik manzarası, intratümöral heterojenliği ve tedaviye verdiği değişken yanıtıdır.

Bu karmaşıklığı çözmek, ilaç geliştirme süreçlerindeki yüksek başarısızlık oranlarını azaltmak ve yeni terapötik hedefler belirlemek için insan hastalıklarını yüksek benzerlikle taklit eden klinik öncesi hastalık modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Geleneksel iki boyutlu (2D) hücre kültürlerinden, tümör mimarisini ve mikroçevresini daha iyi temsil eden “hasta kaynaklı ksenogreftler (PDX)”, üç boyutlu organoidler ve “Genetik Mühendisliği ile Geliştirilmiş Fare Modelleri (GEMM)”, kanser araştırmalarının temelini oluşturur.

Hastalık modelleri, sadece tümör biyolojisinin anlaşılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) gibi ileri nükleer tıp yöntemleri aracılığıyla biyolojik süreçlerin invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesi ve sayısallaştırılmasına olanak tanır (1,2). Bu özelliği nedeniyle de klinik öncesi ve klinik araştırmalar arasında bir köprü görevi görür. Özellikle görüntüleme ve tedaviyi aynı moleküler hedef üzerinde birleştiren teranostik yaklaşımlar, bu modeller üzerinde doğrulanarak kişiselleştirilmiş onkolojik tedavi dönemini başlatmıştır.

Bu derleme çalışması, moleküler onkolojide kullanılan güncel hastalık modellerini, bu modellerin temelini oluşturan biyolojik mekanizmaları ve bu sistemlerin nükleer tıp alanındaki kritik uygulamalarını incelemeyi amaçlamaktadır.

Moleküler Onkolojide Kabul Görmüş ve Yaygın Olarak Kullanılan Canlı Hayvan Modelleri

Kanser araştırmalarında canlı hayvan modelleri, tümör hücrelerinin karmaşık bir mikro dokuda nasıl etkileşime

girdiğini ve sistemik tedavilere nasıl yanıt verdiğini anlamak için hayati önem taşır. Kemirgenler, özellikle fareler, genetik modifikasyona uygunlukları, hızlı üreme döngüleri ve insan genomu ile olan yüksek benzerlikleri nedeniyle biyomedikal araştırmaların merkezinde yer almaktadır (3). Modern onkolojik araştırmalarda, her biri belirli araştırma hedeflerine hizmet eden çeşitli model kategorileri geliştirmiştir.

PDX (*Patient-Derived Xenografts*)

PDX modelleri, hastadan cerrahi operasyon veya biyopsi yoluyla alınan taze tümör parçalarının doğrudan immün yetmezliği olan farelere nakledilmesiyle oluşturulur (4,5). Bu modellerin en belirgin özelliği, orijinal insan tümörünün genetik çeşitliliğini, mimarisini ve stromal bileşenlerini büyük ölçüde korumasıdır (4,6). Geleneksel 2D hücre kültürü modellerinin aksine PDX, hastanın klinik yanıtını öngörmeye çok daha yüksek bir potansiyele sahiptir. Örneğin, pankreas kanallı adenokarsinomu araştırmalarında PDX modelleri, hastaların tedaviye verdiği yanıtı taklit ederek klinik uygulamalara yol gösteren veriler sağlamaktadır (4).

Bununla birlikte, PDX modellerinin bazı sınırlamaları mevcuttur. En önemlisi transfer edilen insan tümöründeki stromal hücreler, zamanla konakçının (farenin) stromal hücreleriyle yer değiştirmektedir (5). Bu durum, insan tümörü ile insan stroması arasındaki etkileşimlerin incelenmesini zorlaştırmaktadır, çünkü fare sitokinleri ile insan sitokinleri her zaman insan karsinom hücreleri üzerinde aynı etkiye sahip değildir (5). Ayrıca, bu modellerin oluşturulması için immün sistemi baskılanmış farelerin kullanılması gerekliliği, bağışıklık sistemi ile tümör arasındaki etkileşimlerin incelenmesini engellemektedir (7). Bu sorunu çözmek için “insanlaştırılmış fare modelleri” geliştirilmekte olup, bu sistemlerde fareye insan bağışıklık sistemi hücreleri de nakledilmektedir (7).

GEMM (*Genetically Engineered Mouse Models*)

GEMM modelleri, belirli onkogenlerin aktivasyonu veya TSG’lerin inaktivasyonu yoluyla tümörlerin farede kendiliğinden gelişmesini sağlar (3,4). Bu modeller, tümörün doğal anatomik konumunda (ortotopik) ve baskılanmamış bir bağışıklık sistemi ile birlikte gelişmesine olanak tanır (3). Pankreas kanseri çalışmalarında kullanılan KPC modeli insan hastalığının metastatik seyrini ve stromal reaksiyonlarını başarıyla taklit eden en önemli GEMM örneklerinden biridir (4). GEMM’ler, özellikle kanserin erken evrelerini, prekanseröz lezyonların gelişimini ve tümör mikroçevresindeki immün hücre dinamiklerini incelemek için en uygun

modelleridir (4,8). Ancak, uzun tümör gelişim süreleri ve yüksek maliyetler bu modellerin geniş çaplı kullanımını zorlaştırmaktadır (4,7).

İmmünokompetan-Singenik ve Ortotopik Modeller

İmmünokompetan-singenik modeller, fare kaynaklı kanser hücrelerinin aynı genetik arka plana sahip sağlıklı farelere nakledilmesiyle oluşturulur (7). Bu modellerde bağışıklık sistemi tam işlevsel olduğundan ve stroma-tümör ilişkisi doğru şekilde çalıştığından, immünoterapi ilaçlarının (örneğin, kontrol noktası inhibitörleri) etkinliğini değerlendirmek için standart olarak kullanılmaktadırlar (7).

Ortotopik modeller ise hücrelerin veya tümör parçalarının doğrudan köken aldıkları organa nakledilmesini tanımlar. Bu yaklaşım, tümörün invazyon ve metastaz kapasitesini daha gerçekçi bir şekilde yansıtırken, subkutan (deri altı) modellere göre izlenmesi daha zor olmaktadır (3,7). Bu zorluğu aşmakta araştırmalara yardımcı en önemli teknoloji günümüzde yaygın olarak kullanılan, küçük deney hayvanları için geliştirilmiş PET/bilgisayarlı tomografi (BT) ve SPECT/BT görüntülemeleridir.

Dolaşımdaki Hücre Kaynaklı (Circulating Cell-Derived Xenografts-CDX) Modeller

Hastanın kan dolaşımında bulunan sirküle (dolaşımdaki) tümör hücrelerinden (CTC) türetilen özel bir ksenograft türüdür (1,2,3).

CDX modellerinin en büyük avantajı, cerrahi müdahalenin riskli olduğu veya tümörün konumundan dolayı biyopsi yapılamayan durumlarda veri sağlama yeteneğidir. Bu yöntem, invaziv olmayan “likit biyopsi” yaklaşımının canlı bir model sistemine dönüştürülmüş halidir.

Bu modeller, özellikle metastatik kanser hücrelerinin genomik ve transkriptomik özelliklerini belirlemek ve geç evre kanserlerin tedavisine rehberlik etmek için kritik bir araçtır (4,5). CTC’ler genellikle metastazın “öncü hücreleri” olarak kabul edildiğinden, bu hücrelerden türetilen modeller yayılım mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olur.

CDX modellerinin oluşturulması oldukça zordur; çünkü kanda dolaşan tümör hücreleri oldukça nadir bulunur, toplanmaları zahmetlidir ve dolaşımda hayatta kalma süreleri çok kısadır (1,2,3).

CDX modelleri, PDX modellerine benzer bir klinik öngörü kapasitesine sahip olsa da doku örneği yerine kan örneğinden yola çıkmasıyla onkolojideki kişiselleştirilmiş tıp araştırmalarında önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Moleküler onkolojide kullanılan canlı modellerin biyolojik özelliklerini karşılaştırması Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Moleküler onkolojide kullanılan canlı modellerin biyolojik özelliklerini karşılaştırması (3,4,5,6,7)

Model tipi	Tanım ve uygulama	Temel avantajlar	Temel dezavantajlar/kısıtlamalar
Heterotopik (subkutan)	Hücrelerin veya dokunun fare vücudunda uygun bir bölgeye nakli ile yapılır	Kolay uygulama, tümör boyutunun kumpasla kolay ölçümü	Zayıf tümör mikroçevresi ve sınırlı metastatik potansiyele sahiptir
Ortotopik	Dokunun orijinal organına (örneğin akciğer, pankreas) nakli ile yapılır	Doğal mikroçevre sağlar ve klinik olarak anlamlı metastaz seyrini taklit eder	Cerrahi teknik olarak uzmanlık gerektirir, invaziv veya ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyar
PDX (hasta kaynaklı)	Taze insan tümör parçalarının nakli ile yapılır	Genetik heterojenliğin korunmasını sağlar, biomarkerlar ile doğrulama yapılabilir	İmmün sistem eksikliği nedeniyle ilişki değerlendirilemez, Tümör uzun oluşum süresine ihtiyaç duyar, Konak ve tümör stromal hücrelerinin yer değiştirmesine bağlı sınırlamalar mevcuttur
GEMM (genetik mühendisliği)	Onkogenik gen transferi ile spontan tümör gelişimi sağlanır	Sağlam bağışıklık sistemi var olduğundan tümör-immün sistem etkileşimi net bir şekilde değerlendirilebilir, erken evre kanserinde çalışma imkânı sağlar	Uzun latent periyot süresi gerektirir, Tek bir onkogen değişikliği nedeniyle düşük klonal heterojenlik gösterir
CDX (dolaşımdaki hücre kaynaklı)	Sirküle tümör hücrelerinden (CTC) türetilen modellerdir	Biyopsi yapılamayan durumlarda veri sağlama yeteneğine sahiptir	CTC’lerin toplanma zorluğu ve kısa yaşam süreleri sorun oluşturur

Moleküler Onkolojide Hastalık Modellerinde Tanımlanmış Biyolojik Mekanizmalar

Kanser, temelinde genetik bir hastalıktır ve onkogenezi süreci, hücrenin büyüme sinyallerini kendi kendine yeterli hale getirmesi, ölüm sinyallerine duyarsızlaşması ve sınırsız çoğalma yeteneği kazanması gibi bir dizi moleküler olaydan oluşur (9). Bu süreçlerin temelindeki biyolojik mekanizmalar, hastalık modellerinin tasarımını belirleyen ana unsurlardır.

I. Onkogen Aktivasyonu ve Proto-Onkogenler

Proto-onkogenler, normal hücrelerde proliferasyon, farklılaşma ve hayatta kalma süreçlerini düzenleyen genlerdir. Ancak mutasyonlar, gen duplikasyonları, kromozomal translokasyonlar veya viral enfeksiyonlar yoluyla bu genler aşırı aktif “onkogenlere” dönüşebilir (9,10). Onkogenler dominant karakterdedir; yani bir hücrenin malign transformasyonu için tek bir onkogenik alelin aktivasyonu yeterli olabilir (9). Büyüme faktörü sinyallerini alan reseptörlerin aşırı ekspresyonu, hücreye sürekli bölünmeye zorlar (10). Sinyal iletiminde bozukluğa yol açan mutasyonlar, proteinin sürekli aktif formda kalmasına yol açarak hücre içi sinyal yollarını hiperaktif hale getirir (4,10). Transkripsiyon faktörleri birçok metabolik ve proliferatif geni regüle ederek tümör büyümesini hızlandırır (10).

II. TSG ve “İki Vuruş” Hipotezi

TSG, normalde hücre büyümesini inhibe eden, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarını onaran ve gerektiğinde hücreyi ölüme (apoptoz) yönlendiren koruyucu genlerdir (10). Bu genlerin fonksiyon kaybı genellikle resesiftir ve tümör oluşumu için her iki kopyanın da inaktive olması gerekir.

p53 (TP53): Genomun koruyucusu olarak bilinen, insan kanserlerinin %50’den fazlasında mutasyona uğramıştır. Bu genin kaybı, DNA hasarlı hücrelerin hayatta kalmasına ve kontrolsüzce çoğalmasına neden olur (3,10).

Retinoblastoma: Hücre döngüsünün kısıtlama noktasını kontrol eder. İlgili protein inaktivasyonu, hücrenin S fazına kontrolsüz geçişini tetikler (10).

BRCA1/2: DNA çift zincir kırıklarının onarımında kritik rol oynarlar ve bu genlerdeki mutasyonlar meme ve over kanseri riskini belirgin şekilde artırır (10).

III. Viral Onkogenezi

Virüsler, konakçı hücrenin genetik materyaline onkogenler ekleyerek veya proto-onkogenlerin regülasyonunu bozarak kansere yol açabilirler (9,10). Retrovirüsler, kendi genomlarını hücrenin kromozomuna entegre ederek onkogenleri hücreye tanıtabilirler ve bu durum hücresel proliferasyonun regülasyonunu tamamen bozabilir (9).

Onkogen ve Tümör Baskılayıcı Sınıflandırması

Kanser biyolojisinde bu genler, ürünlerinin fonksiyonlarına göre beş temel kategoride incelenir (4,10,11,12). Tablo 2’de kategorilerin özellikleri ve örnek genler özetlenmiştir.

Kanserde Moleküler Biyoloji ile İlişkili İşlevler

Kanser hücreleri, sadece kontrolsüz bölünmekle kalmaz, aynı zamanda hayatta kalmak ve yayılmak için normal hücrelerden farklı fonksiyonel özellikler geliştirirler. Bu fonksiyonlar hem hastalık modellerinde hem de nükleer tıp görüntülemeye hedeflenen temel süreçlerdir.

Metabolik Adaptasyon ve Glikolitik Kayma

Normal hücreler enerjiyi çoğunlukla mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile üretirken, kanser hücreleri oksijen varlığında bile “aerobik glikoliz” yolunu (Warburg etkisi) tercih ederler (13,14). Bu durum, hücrenin yapıtaşlarını üretmesi için gereken ara metabolitleri sağlar. Bu fonksiyonel değişiklik, PET görüntülemenin temelini oluşturur; tümörler glikozu normal dokulardan kat kat daha fazla tüketirler (13,15).

Tablo 2. Ürünlerinin fonksiyonlarına göre kanser biyolojisinde yer alan genlerin fonksiyonel rolü ve örnekleri (4,10,12)

Onkogen/TSG tipi	Fonksiyonel rolü	Örnek genler
Büyüme faktörü reseptörleri	Hücre yüzeyinden büyüme sinyallerini alır	EGFR, HER2, MET
İntrasellüler sinyal transdüsörleri	Sinyali çekirdeğe ileten kinazlar ve GTPazlar	KRAS, BRAF, ABL
Transkripsiyon faktörleri	Gen ekspresyonunu doğrudan kontrol eder	MYC, WT1, FOS
Hücre döngüsü düzenleyicileri	Kontrol noktalarını denetleyen proteinler	Rb, p16 (INK4), CDK4
Apoptoz regülatörleri	Programlanmış hücre ölümünü başlatır veya engeller	p53, BCL2, BAX
TSG: Tümör baskılayıcı genler		

Anjiyogenez ve Vasküler Manipülasyon

Büyüyen bir tümörün oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için yeni kan damarları oluşturması (anjiyogenez) şarttır. Kanser hücreleri, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi pro-anjiyogenetik faktörler salgılayarak damar gelişimini tetikler (10). Klinik öncesi modellerde bu fonksiyon, endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen integrin gibi molekülleri hedefleyen radyofarmasötikler ile görüntülenebilir (8).

Bağışıklık Sisteminden Kaçış ve T-Hücre Dinamikleri

Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminin T-hücreleri tarafından tanınmamak için çeşitli moleküler “kalkanlar” (örneğin, programlanmış hücre ölümü ligandı-1) kullanır (16). Moleküler onkolojideki en güncel işlevsel araştırmalar, tümör mikro çevresindeki CD8+T-hücrelerinin miktarını ve aktivitesini belirlemeye odaklanmıştır. İmmüno-PET yöntemleri, bu hücrelerin tümör içine sızma (infiltrasyon) kapasitesini canlı modellerde ölçebilmekte kullanılmaktadır (16).

Ribonükleik Asit (RNA) *Splicing* ve Terapi Direnci

Son araştırmalar, kanser hücrelerinin RNA *splicing* (ilmeleme) programlarını yeniden düzenleyerek terapiye direnç kazandığını göstermiştir (12). Mutasyona uğramış *splicing* faktörleri, hücrenin hayatta kalmasını sağlayan protein varyantlarının üretimine yol açar. Bu moleküler fonksiyon, özellikle *KRAS* ve *BRAF* sürücü mutasyonlarına sahip tümörlerde yeni bir terapötik hedef haline gelmiştir (12).

Kanserin işlevsel özellikleri Tablo 3’ de sunulmuştur.

Tablo 3. Kanser işlevsel özellikleri (10,15,16,17,18)

Özellik	Uygulama alanı
Glikoz yakalama	Tümörlerdeki GLUT1 reseptör yoğunluğu, FDG-PET görüntüsünün parlaklığını (SUV değeri) doğrudan belirler
Hipoksi yanıtı	Oksijensiz kalan tümör bölgeleri, HIF-1 aracılığıyla anjiyogenezi ve metastazı teşvik eden genleri aktive eder
Stres etkisi	Kronik stres hormonu glukokortikoidlerin, tümör hücrelerinin göç ve invazyon kapasitesini artırdığı moleküler modellerde kanıtlanmıştır
İmmün takip	Radyoizotoplarla işaretlenmiş antikorlar (immüno-PET), tüm vücut taraması yaparak immünoterapiye yanıt verecek “sıcak” tümörleri tespit edebilir

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, SUV: Standartlaştırılmış tutulum değeri

Tablo 4. Nükleer tıp uygulamalarında verilerin standartlaştırılması için kullanılan nicel analiz ölçüm parametreleri (17,18,19,20,21,22,23,24,25)

Ölçüm parametresi	Tanım	Kullanım amacı
Standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV)	Tümördeki radyoaktivite yoğunluğunun, vücut ağırlığı ve enjekte edilen doza oranı	Klinik ve klinik öncesi çalışmalarda tümör aktivitesini karşılaştırmak
Gram başına enjekte edilen doz yüzdesi (%ID/g)	Bir gram dokuda bulunan enjekte edilmiş radyoaktivite yüzdesi	Hayvan modellerinde biyodağılım ve ilaç tutulumunu ölçmek
Tümör-zemin aktivite oranı	Tümördeki sinyalin, çevre sağlıklı dokudaki (arka plan) sinyale oranı	Görüntü kontrastını ve lezyon tespit edilebilirliğini değerlendirmek
Zirve standartlaştırılmış tutulum değeri (SUV _{peak})	Maksimal tutulumun olduğu bölgedeki yaklaşık 1 cm ³ ’lük hacmin ortalaması	İstatistiksel gürültüyü azaltarak daha güvenilir veri elde etmek

Moleküler Onkolojide Kullanılan Hastalık Modellerinin Nükleer Tıp Alanında Kullanımı

En klasik ve kısa tanımıyla nükleer tıp, moleküler onkolojide tanımlanan biyolojik anormallikleri canlı organizmalarda görselleştirmek, karakterize etmek ve ölçmek için radyoaktif izleyicileri (radyofarmasötikler) kullanır (1,2). Bu sayede, biyopsi gibi invaziv yöntemlerin sağlayamadığı “tüm vücut” ve “dinamik” verileri eş zamanlı olarak elde eder.

Hastalık modellerinde nükleer tıp yöntemleri, tümörün evresini belirlemek, metastazları saptamak ve hastalığın seyrini öngörmek için kullanılır (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13). PET/BT veya SPECT/BT sistemleri, fonksiyonel (moleküler) bilgiyi anatomik detaylarla birleştirerek teşhis doğruluğunu artırır (13). Örneğin, bir hayvan modelinde tümörün glikoz metabolizmasının azalması, tümör boyutu henüz küçülmeden tedavinin başarılı olduğunu gösterebilir (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20).

Yeni tasarlanan ilaçların tümöre ne kadar ulaştığı ve hedef proteine ne kadar güçlü bağlandığı nükleer tıp teknikleriyle ölçülebilir (8). Klinik öncesi modellerde yapılan “mikro-dozlama” çalışmaları, ilacın insanlardaki davranışını öngörmek için kritik veriler sağlar. Nicel analizler için standardize tutulum değeri veya enjekte edilen dozun gram başına yüzdesi gibi ölçüm parametreleri kullanılır (17,18,19,20,21).

Nükleer tıp uygulamalarında verilerin standartlaştırılması için kullanılan temel ölçü birimleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Nükleer tıp, biyokimyasal değişiklikleri anatomik değişikliklerden aylar önce tespit edebilir (2). Radyoizleyiciler pikomolar düzeyde çalışabildikleri için vücuttaki normal biyolojik dengeyi bozmazlar ve modellenen hastalıklar üzerine etki oluşturmazlar (8). Hibrit sistemlerin kullanımı, PET ve SPECT'in görüntülerini %30-40 daha net hale getirmiştir (19,26). Hayvan modellerinden elde edilen biyodağılım verileri, insanlara uygulanacak güvenli radyasyon dozunun hesaplanmasında temel teşkil eder (8,27).

Sonuç ve Gelecek Beklentileri

Moleküler onkolojide hastalık modelleri, kanser biyolojisinin teorik bilgisini klinik olarak uygulanabilir verilere dönüştüren temeli oluşturmaktadır. PDX modelleri hastaya özel tedavi seçimlerinde (Avatar modelleri) kritik rol oynarken, GEMM'ler kanserin erken evrelerindeki moleküler mekanizmaları aydınlatmaya devam etmektedir. Nükleer tıp teknolojileri, bu modellerden elde edilen biyolojik hedefleri görüntüleyerek ve teranostik ajanlarla doğrudan tedavi ederek "bireyselleştirilmiş onkoloji" çağını başlatmıştır.

Gelecekte, fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü gibi tümörün sadece kanser hücrelerini değil, onu besleyen stromasını da hedefleyen teranostik ajanların yaygınlaşması beklenmektedir (28). Ayrıca, yapay zeka destekli görüntü analizi ve tüm vücut PET tarayıcılarındaki gelişmeler, nükleer tıbbın tanısal gücünü artırarak en küçük metastatik odakların bile henüz hücresel düzeydeyken yok edilmesine olanak tanıyacaktır. Bu entegrasyon, kanseri kronik ama yönetilebilir bir hastalık haline getirme yolundaki en güçlü stratejidir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Kramer-Marek G, Capala J. The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer. *Tumour Biol.* 2012;33:629-640.
- Rowe SP, Pomper MG. Molecular imaging in oncology: current impact and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:333-352.
- Oliveira RC, Abrantes AM, Tralhão JG, Botelho MF. The role of mouse models in colorectal cancer research-the need and the importance of the orthotopic models. *Animal Model Exp Med.* 2020;3:1-8.
- Garcia PL, Miller AL, Yoon KJ. Patient-derived xenograft models of pancreatic cancer: overview and comparison with other types of models. *Cancers (Basel).* 2020;12:1327.
- Yoshida GJ. Applications of patient-derived tumor xenograft models and tumor organoids. *J Hematol Oncol.* 2020;13:4.
- Liu Y, Wu W, Cai C, Zhang H, Shen H, Han Y. Patient-derived xenograft models in cancer therapy: technologies and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:160.
- Ireson CR, Alavijeh MS, Palmer AM, Fowler ER, Jones HJ. The role of mouse tumour models in the discovery and development of anticancer drugs. *Br J Cancer.* 2019;121:101-108.
- Franc BL, Acton PD, Mari C, Hasegawa BH. Small-animal SPECT and SPECT/CT: important tools for preclinical investigation. *J Nucl Med.* 2008;49:1651-1663.
- Imran A, Qamar HY, Ali Q, et al. Role of molecular biology in cancer treatment: a review article. *Iran J Public Health.* 2017;46:1475-1485.
- Gulati P, Singh CV. The crucial role of molecular biology in cancer therapy: a comprehensive review. *Cureus.* 2024;16:e52246.
- Yoon JK, Park BN, Ryu EK, An YS, Lee SJ. Current perspectives on 89Zr-PET imaging. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4309.
- Akari Therapeutics. Akari therapeutics appoints globally recognized expert in RNA biology and cancer research, Olga Anczukow, Ph.D., to its Scientific Advisory Board [Internet]. Yahoo Finance; 2026. Available from: <https://finance.yahoo.com/news/akari-therapeutics-appoints-globally-recognized-135000518.html>
- International Atomic Energy Agency. Recent developments in nuclear medicine for cancer management: from nuclear medicine to molecular imaging [Internet]. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010. Available from: https://www.iaea.org/sites/default/files/gc/gc54inf-3-att1_en_0.pdf
- Zizinia S. Standardized uptake value (SUV) numbers on PET scans: what do they mean? [Internet]. Houston: MD Anderson Cancer Center; 2024. Available from: <https://www.mdanderson.org/cancerwise/standardized-uptake-value--suv--numbers-on-pet-scans--what-do-they-mean.h00-159698334.html>
- Dimitrakopoulou-Strauss A, Pan L, Sachpekidis C. Non-[¹⁸F] FDG PET-radiopharmaceuticals in oncology. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17:1641.
- Zhang J, Du B, Wang Y, et al. The role of CD8 PET imaging in guiding cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2024;15:1428541.
- Oikonen V. Standardized uptake value (SUV) [Internet]. Turku: Turku PET Centre, University of Turku; 2008 [updated 2023 Jun 14]. Available from: https://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_suv.html
- Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:240-248.
- Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008;49:1305-1319. Erratum in: *J Nucl Med.* 2008;49:1407.

20. Jie J, Bin LK, Wan Rosli WR. Applications of nuclear medicine in the field of molecular imaging. *Oncology and Radiotherapy* 2023;17:836-843.
21. Kuntner C, Stout D. Quantitative preclinical PET imaging: opportunities and challenges. *Front. Phys.* 2014;2:12.
22. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010;31:496-505.
23. Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58:235-242.
24. Rosar F, Burgard C, Larsen E, et al. $[^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -PSMA-617 PET/CT characterization of indeterminate $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT findings in patients with biochemical recurrence of prostate cancer: lesion-based analysis. *Cancer Imaging.* 2024;24:27
25. Duclos V, Iep A, Gomez L, Goldfarb L, Besson FL. PET molecular imaging: a holistic review of current practice and emerging perspectives for diagnosis, therapeutic evaluation and prognosis in clinical oncology. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4159.
26. Lee WW; K-SPECT Group. Clinical applications of technetium-99m quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53:172-181.
27. Encarnação PMCC, Correia PMM, Mehrdel B, et al. Individual and simultaneous imaging of 99m Tc and ^{177}Lu with a preclinical broad energy-spectrum CZT-based SPECT. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci.* 2025;9:564-577.
28. ClinicalTrials.gov. ^{68}Ga -DOTA-FAPI and ^{177}Lu -DOTA-FAPI theranostic pair in patients with various types of cancer (locally advanced or metastatic cancer) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2021. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04849247. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04849247>



Klinik Öncesi Moleküler Görüntüleme Sistemleri: Teknolojik Gelişmeler ve Translasyonel Tıptaki Güncel Rolü

Preclinical Molecular Imaging Systems: Technological Advances and Their Current Role in Translational Medicine

© Güneş Yavuz

Boğaziçi Üniversitesi, XLAB- Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Öz

Moleküler görüntüleme; hücresel ve moleküler ölçekteki patolojik ve fizyolojik süreçlerin canlı organizmalarda (*in vivo*), yapısal bütünlüğe zarar vermeden (non-invaziv) izlenmesini, tanımlanmasını ve nicel olarak ölçülmesini sağlayan çok disiplinli bir alandır. Laboratuvar ortamında geliştirilen klinik öncesi (preklinik) moleküler görüntüleme teknolojileri; küçük hayvan modelleri üzerinde hastalıkların gelişim mekanizmalarını çözmek, yeni tedavi edici ajanların farmakokinetik süreçlerini değerlendirmek ve ilaç Araştırma ve Geliştirme çalışmalarını hızlandırmak adına translasyonel tıpta stratejik bir köprü görevi üstlenir. Geleneksel yöntemlerin aksine bu teknolojiler, aynı deney hayvanının boyutsal (*longitudinal*) olarak zaman içinde takip edilmesine olanak tanıyarak biyolojik verilerin gücünü artırır ve onkoloji, sinirbilim, kardiyoloji gibi alanlardaki araştırmalara katkı sunar. Bu derleme çalışmasında, klinik öncesi araştırmalarda aktif olarak kullanılan temel sistemler detaylıca ele alınmıştır. Bu bağlamda; mikron düzeyinde anatomik detay sunan mikro-bilgisayarlı tomografi (μ BT) ve mikro-manyetik rezonans görüntüleme (μ MRG), yüksek hassasiyetli metabolik veri üreten mikro-pozitron emisyon tomografisi (μ PET) ve mikro-tek foton emisyonlu BT (μ SPECT) nükleer sistemleri incelenmiştir. Ayrıca, biyoluminesans ve floresan tabanlı optik görüntüleme teknikleri ile mikro-ultrason yöntemleri değerlendirilmiştir. Özellikle biyoluminesans ve floresan optik görüntüleme sistemleri, iyonizan radyasyon içermemesi ve nispeten düşük maliyetli ve yüksek verimli deneysel uygulamalara olanak tanıması nedeniyle klinik öncesi

Abstract

Molecular imaging is a multidisciplinary field that enables the *in vivo*, non-invasive visualization, characterization, and quantitative assessment of pathological and physiological processes at the cellular and molecular levels without compromising structural integrity. Preclinical molecular imaging technologies developed in laboratory settings serve as a strategic bridge in translational medicine by facilitating the investigation of disease mechanisms in small animal models, evaluating the pharmacokinetic behavior of novel therapeutic agents, and accelerating drug discovery and development processes. Unlike conventional approaches, these technologies allow longitudinal monitoring of the same experimental animal over time, thereby enhancing the robustness of biological data and contributing significantly to research in oncology, neuroscience, and cardiology. In this review, the main imaging modalities widely used in preclinical research are discussed in detail. These include micro-computed tomography (μ CT) and micro-magnetic resonance imaging (μ MRI), which provide high-resolution anatomical detail; micro-positron emission tomography (μ PET) and micro-single-photon emission CT (μ SPECT), which offer highly sensitive metabolic and molecular information; as well as optical imaging techniques based on bioluminescence and fluorescence, together with micro-ultrasound systems. Optical imaging approaches, particularly bioluminescence and fluorescence-based methods, are widely utilized in preclinical studies due to their non-ionizing nature, relatively low cost, and high experimental throughput.

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Güneş Yavuz, Boğaziçi Üniversitesi, XLAB- Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

E-posta: gunesyavuz75@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6745-1741

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 03.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Yavuz G. Preclinical molecular imaging systems: technological advances and their current role in translational medicine. Nucl Med Semin. 2026;12:112-118



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde bu sistemlere ek olarak, dedektör teknolojilerindeki gelişmelere bağlı olarak ortaya çıkan dijital klinik öncesi PET ve SPECT sistemleri, artırılmış sinyal-gürültü oranı, daha yüksek sayım verimliliği ve gelişmiş kantitatif doğruluk sayesinde konvansiyonel fotomultiplier tüp tabanlı sistemlere kıyasla önemli performans üstünlükleri sunmaktadır. Tekil sistemlerin kısıtlılıklarını aşmak adına geliştirilen μ PET/ μ BT ve μ PET/ μ MR görüntüleme gibi hibrit konfigürasyonların, yapay zeka destekli görüntü yeniden yapılandırma algoritmaları ve hedefe yönelik akıllı kontrast ajanlar sayesinde performans sınırlarını genişlettiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Moleküler görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, klinik öncesi araştırma, çok modellen görüntüleme

Recent advances in detector technology have led to the emergence of digital preclinical PET and SPECT systems, which provide improved signal-to-noise ratio, higher count sensitivity, and enhanced quantitative accuracy compared with conventional photomultiplier tube-based systems. Furthermore, hybrid imaging configurations such as μ PET/ μ CT and μ PET/ μ MRI, combined with artificial intelligence-assisted image reconstruction algorithms and targeted smart contrast agents, have significantly expanded the performance limits of these modalities. Overall, preclinical imaging systems represent an indispensable component of the translational research pipeline, and ongoing integration of digital technologies is expected to further advance spatial resolution, sensitivity, and quantitative imaging capabilities in the future.

Keywords: Molecular imaging, positron emission tomography, magnetic resonance imaging, preclinical research, multimodal imaging

Giriş

Canlı organizmalardaki biyolojik süreçleri moleküler ve hücresel düzeyde haritalandıran moleküler görüntüleme, konvansiyonel anatomik görüntüleme yöntemlerinin sınırlarını aşarak patolojilerin henüz makroskobik yapısal değişiklikler ortaya çıkmadan çok daha erken evrelerde tespit edilmesine olanak tanımıştır (1). Tarihsel süreçte biyolojik mekanizmaların anlaşılmasında *in vitro* (laboratuvar ortamı) ve *ex vivo* (doku temelli) yöntemler önemli katkılar sağlamış olsa da bu yaklaşımlar canlı organizmanın dinamik ve bütüncül fizyolojisini tam olarak yansıtmakta yetersiz kalmıştır. Bu metodolojik sınırlılıklar, canlı sistemlerin doğrudan incelenmesine imkân tanıyan klinik öncesi küçük hayvan görüntüleme sistemlerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır (2).

Bu alandaki literatür verileri incelendiğinde, ilk klinik öncesi görüntüleme sistemlerinin insan ölçekli klinik cihazların küçük laboratuvar hayvanlarına uyarlanmasıyla ortaya çıktığı; ancak yetersiz uzaysal çözünürlük ve anatomik uyumsuzluk gibi kısıtlamalar nedeniyle zamanla küçük hayvan anatomisine özgü, mikron ölçekli yüksek çözünürlüklü özel sistemlerin geliştirildiği görülmektedir (3). Günümüzde klinik öncesi moleküler görüntüleme teknolojileri; onkoloji, nöroloji ve kardiyovasküler tıp araştırmalarının yanı sıra yenilikçi farmakolojik ajanların geliştirilmesinde de kritik bir rol oynamakta, biyolojik süreçlerin non-invaziv olarak izlenmesine imkan sağlayarak translaşyonel araştırmaların en önemli itici güçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (4). Bu

derlemenin amacı, modern klinik öncesi moleküler görüntüleme sistemlerini yapısal, fonksiyonel ve metabolik kapasiteleri açısından karşılaştırmalı olarak incelemek ve bu sistemlerin translaşyonel tıptaki güncel rolünü değerlendirmektir (5).

1. Teknolojiler, Görüntüleme Sistemleri ve Endüstriyel Analiz

1.1. Mikro-Bilgisayarlı Tomografi (μ BT)

μ BT, X-ışını kullanarak mikron düzeyinde uzaysal çözünürlükte üç boyutlu anatomik görüntüler elde edilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (4). Bu sistemler klinik öncesi çalışmalarda özellikle kemik doku analizleri, akciğer görüntülemesi ve kontrast ajanlar aracılığıyla vasküler yapıların incelenmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, yumuşak doku kontrastının sınırlı olması ve canlı hayvanlarda iyonizan radyasyon maruziyeti oluşturmaya başlıca kısıtlılıkları arasında bulunmaktadır (5).

Önemli Husus: μ BT, yüksek kemik ve anatomik çözünürlük gereksinimlerinde başlıca görüntüleme yöntemlerinden biri olmakla birlikte, boylamsal çalışmalarda kümülatif iyonizan radyasyon etkisi dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

1.2. Mikro-Manyetik Rezonans Görüntüleme (μ MRG)

Klinik öncesi MRG sistemleri, küçük hayvan modellerinde yüksek sinyal-gürültü oranı ve üstün uzaysal çözünürlük elde etmek amacıyla genellikle

4,7-15,2 T (Tesla) aralığında ultra-yüksek manyetik alan gücü kullanmaktadır (Şekil 1) (2). İyonizan radyasyon içermemesi ve mükemmel yumuşak doku kontrastı sağlaması, bu sistemleri klinik öncesi araştırmalarda vazgeçilmez görüntüleme araçlarından biri haline getirmiştir. Özellikle beyin tümörlerinin görüntülenmesi, nörodejeneratif süreçlerin izlenmesi ve kardiyak fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesinde, diğer birçok görüntüleme sistemine kıyasla üstün anatomik ve fonksiyonel bilgi sağlayarak hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına ve yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadır (2,6,7). En büyük kısıtlılığı ise yüksek kurulum maliyeti ve uzun tarama süreleridir.

Önemli Husus: μ MRG, yumuşak doku patolojilerinin non-invaziv ve uzun dönemli takibinde yüksek düzeyde anatomik ve fonksiyonel doğruluk sağlayan önemli bir görüntüleme sistemi olarak öne çıkmaktadır.



A



B

Şekil 1. A. Bruker- BioSpec Maxwell: Kriyojensiz yeni jenerasyon μ MRG serisi (6) ve B. Mediso 3T, 7T μ MRG Sistemleri (7)
 μ MRG: Mikro-manyetik rezonans görüntüleme

1.3. Nükleer Tıp Görüntüleme Sistemleri

Mikro-pozitron emisyon tomografisi (μ PET) ve mikro-tek foton emisyonlu BT (μ SPECT), pikomolar düzeyde duyarlılıkları sayesinde metabolik süreçlerin doğrudan görüntülenmesine olanak tanıyan moleküler görüntüleme teknikleridir (8). Bu yöntemlerde kullanılan radyofarmasötikler aracılığıyla tümör metabolizması, reseptör-ligand etkileşimleri ve gen ekspresyonu izlenebilmektedir (9). μ SPECT'in bazı uygulamalarda μ PET'e kıyasla daha iyi uzamsal çözünürlük sunabilmesine karşın, μ PET genellikle daha yüksek duyarlılık ve daha güçlü kantitatif analiz kapasitesi ile öne çıkmaktadır (10).

Önemli Husus: Nükleer görüntüleme sistemleri, hücrel metabolizma ve farmakokinetik süreçlerin kantitatif analizinde yüksek duyarlılık ve güvenilirlik sağlayarak translasyonel araştırmalarda önemli bir rol üstlenmektedir.

1.4. Optik Görüntüleme Sistemleri: Biyoluminesans ve Floresan Görüntüleme

Optik görüntüleme, lüsiferaz geni ile işaretlenmiş hücrelerden (biyoluminesans) veya floresan problemlerden yayılan ışığın yüksek duyarlılığa sahip dedektörler aracılığıyla tespit edilmesi esasına dayanmaktadır (1). Bu yöntem, iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek duyarlılığı ve nispeten düşük maliyetli ve yüksek verimli uygulama imkanı sunması nedeniyle klinik öncesi araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ışığın biyolojik dokularda saçılma ve absorpsiyona uğraması nedeniyle özellikle derin doku görüntülemesinde penetrasyon derinliği ve uzaysal çözünürlük belirgin şekilde sınırlanmaktadır (2,11).

Önemli Husus: Optik görüntüleme, erken evre ilaç taramaları ve tümör progresyon takibinde yüksek hızlı ve düşük maliyetli en ideal tarama yöntemidir.

1.5. Hibrit (Çoklu-Modalite) Sistemler

Tek bir görüntüleme modalitesinin hem yüksek uzamsal çözünürlük hem de yüksek moleküler duyarlılığı aynı anda sağlayamaması, hibrit görüntüleme sistemlerinin (örneğin, μ PET/ μ BT ve μ PET/ μ MRG) geliştirilmesini gerekli kılmıştır (10). Bu sistemler, metabolik veriyi anatomik lokalizasyon ile entegre ederek teşhis ve izlem süreçlerinde daha kapsamlı bilgi sunmaktadır (5).

Klinik öncesi araştırmalarda tek bir görüntüleme yöntemi çoğu zaman biyolojik sürecin tüm boyutlarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu bağlamda PET, düşük konsantrasyonlardaki hedef moleküllerin ve

radioişaretli izleyicilerin yüksek duyarlılıkla izlenmesine olanak sağlarken; MRG, yumuşak doku kontrastı ile birlikte morfolojik, fonksiyonel ve difüzyon/perfüzyon temelli ek parametreler sağlar. BT ise yüksek anatomik çözünürlük ile kesin lokalizasyon bilgisi sağlamaktadır. Hibrit görüntüleme yaklaşımları, bu tamamlayıcı veri setlerini aynı zaman noktasında birleştirerek fizyolojik değişkenlik, pozisyon farklılıkları ve zamansal uyumsuzluklardan kaynaklanan belirsizlikleri azaltmaktadır.

Hibrit sistemler; tümör biyolojisi, beyin reseptör haritalaması, kardiyak fonksiyon değerlendirmesi, farmakokinetik analiz, izleyici doğrulaması ve tedavi yanıtının erken değerlendirilmesi gibi birçok alanda güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır. Aynı deney hayvanı üzerinde elde edilen eş zamanlı moleküler ve anatomik veriler, veri bütünlüğünü artırarak daha güvenilir korelasyonların kurulmasına ve deney başına daha yüksek bilgi çıktısına olanak tanımaktadır. Bu özellikleri sayesinde hibrit görüntüleme sistemleri, onkoloji, nörobilim, kardiyoloji, teranostik ve immünoloji alanlarında translasyonel araştırma değerini önemli ölçüde artırmaktadır.

Translasyonel açıdan bakıldığında, aynı hayvan üzerinde ardışık PET/BT, SPECT/BT veya PET/SPECT/BT görüntülemelerinin gerçekleştirilebilmesi; biyodağılım, farmakokinetik, hedef bağlanımı ve tedavi yanıtı gibi parametrelerin daha güçlü istatistiksel temellerle değerlendirilmesine imkân sağlamaktadır. Bu durum, elde edilen verilerin yalnızca prelinik modellemeyi değil, aynı zamanda klinik araştırmaya geçiş kararlarını da daha güvenilir biçimde desteklemesine katkıda bulunmaktadır (5,7,8,10,12).

Önemli Husus: Klinik öncesi araştırmaların geleceğinin, veri kaybını minimize eden ve eş zamanlı veri analizi imkanı sunan hibrit görüntüleme sistemlerinin entegrasyonu ile daha da güçleneceği öngörülmektedir.

1.6. Klinik Öncesi Görüntüleme Sistemlerinde Hayvan Uyumluluğu ve Görüş Alanı (FOV) Sınırlamaları

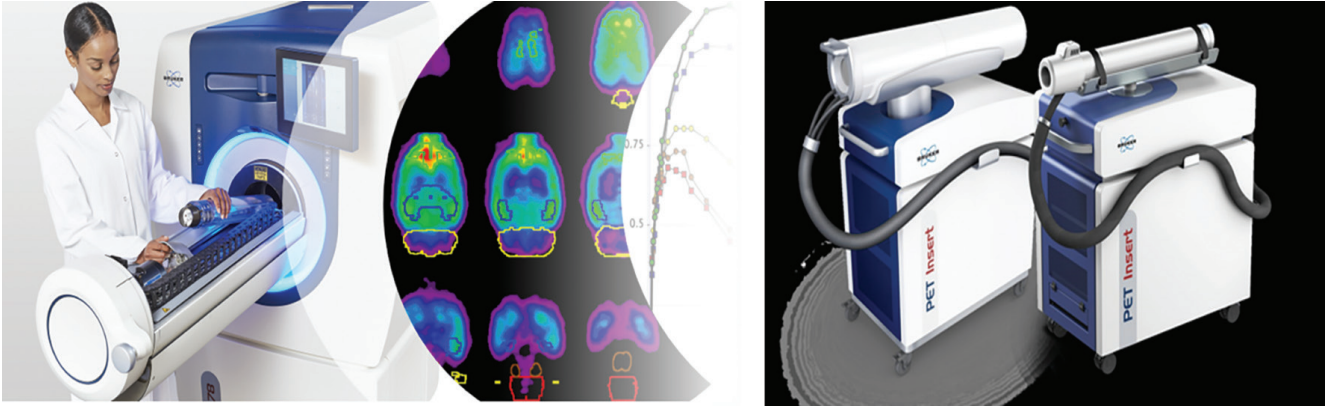
Klinik öncesi moleküler görüntüleme sistemleri, mikron düzeyinde uzaysal çözünürlüğü koruyabilmek amacıyla genellikle dar tünel çapı ve sınırlı bir FOV (*field of view*) ile tasarlanmaktadır (8). Bu nedenle, kullanılabilecek hayvan modeli, sistemin fiziksel geometrisi, dedektör tasarımı ve tarama hacmi gibi teknik parametrelere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (13).

- **Mikro-Ultrason (μ US):** μ US sistemleri, yüksek frekanslı transdüserler (30-70 MHz) kullanarak yüksek uzaysal çözünürlük sağlamaktadır. Ancak bu frekans aralığı, akustik dalgaların doku içerisindeki penetrasyon derinliğini yaklaşık 1,5-2 cm ile sınırlandırmaktadır (13,14). Bu fiziksel kısıt nedeniyle μ US, özellikle fare, sıçan ve zebra balığı gibi küçük hayvan modellerinde yüzeysel ve orta derinlikteki yapısal ve fonksiyonel görüntüleme uygulamalarında tercih edilmektedir. Daha derin anatomik yapılarda sinyal penetrasyonunun azalması nedeniyle, yetişkin kemirgenler veya tavşan gibi daha büyük modellerde derin doku görüntülemesi sınırlı kalmaktadır.

- **μ BT:** μ BT sistemlerinde masaüstü cihazların yatak ve tünel çapı genellikle 5-8 cm aralığında değişmektedir (4,15). Bu geometrik sınırlamalar, aynı anda birden fazla küçük kemirgenin veya tek bir yetişkin sıçanın görüntülenmesine olanak tanırken, tavşan veya primat gibi daha büyük hayvan modelleri için uygunluğu önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

- **μ MRG:** μ MRG sistemlerinde manyetik alan gücünün artışı, sistem tasarımına bağlı olarak mıknatıs tünel çapının daralması ile ilişkilidir (2). Dar tünelli (7-12 cm) sistemler genellikle fare ve sıçan gibi küçük kemirgen modellerin görüntülenmesine uygunken, daha geniş tünel açıklığına sahip (20-30 cm) prelinik MRG sistemleri gelişmiş gradyent bobinleri ile birlikte tavşan, kedi ve küçük primat gibi daha büyük hayvan modellerinin görüntülenmesine olanak sağlamaktadır (6,12).

- **Nükleer Hibrit Sistemler (μ PET/BT, μ PET/MR):** Nükleer hibrit sistemler, sistem tasarımına bağlı olarak farklı hayvan modellerine uyum göstermektedir. Kompakt ve masaüstü tasarıma sahip sistemler (maksimum ~10 cm tünel çapı), genellikle fare ve orta boy sıçan gibi küçük kemirgen modellerin görüntülenmesine olanak tanırken; modüler ve genişletilebilir hibrit sistemler, yaklaşık 25-30 cm'ye kadar ulaşabilen tarama uzunlukları sayesinde yetişkin tavşanlar ile küçük boy primat modellerinin tüm vücut düzeyinde metabolik görüntülenmesine imkan sağlamaktadır (Şekil 2) (8). Benzer şekilde, bağımsız nükleer modüllerin yüksek alanlı mıknatıslarla fiziksel kombinasyonu, küçük hayvanlarda eş zamanlı multimodal veri üretimini mümkün kılmaktadır (Şekil 3) (16).



Şekil 2. A. Bruker- Tüm vücut/düşük Doz μ PET/CT ve B. Bruker- μ PET insert platformu
 μ PET: Mikro-pozitron emisyon tomografi, CT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 3. MR Solutions- Klinik öncesi, cryogen-free 7T MRG ve entegre μ PET insert sistemi (16)
 MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, μ PET: Mikro-pozitron emisyon tomografi

Önemli Husus: Klinik öncesi moleküler görüntüleme sistemlerinde hayvan uyumluluğu, büyük ölçüde cihazın donanımsal tasarımına bağlıdır. Optik ve μ US sistemleri genellikle küçük kemirgen modelleri ile sınırlı görüntüleme kapasitesi sunarken, modüler nükleer hibrit sistemler ve geniş tünel açıklığına sahip MRG platformları tavşan ve küçük primat modellerine kadar uzanan daha geniş bir hayvan spektrumunun görüntülenmesine olanak tanımaktadır.

1.7. Endüstriyel Üreticiler ve Teknolojik Çözümler

Klinik öncesi moleküler görüntüleme pazarı, yüksek araştırma-geliştirme maliyetleri ve mikron düzeyinde mühendislik gereksinimleri nedeniyle küresel ölçekte faaliyet gösteren sınırlı sayıda uzman üretici tarafından şekillendirilmektedir (5,8,13). Bu alanda öne çıkan başlıca

firmalar arasında *Bruker*, *Molecubes*, *Mediso*, *MILabs*, *MR Solutions* ve *Revvity* (eski *PerkinElmer*) yer almaktadır.

Siemens Healthineers ve GE HealthCare ise ağırlıklı olarak klinik görüntüleme sistemlerinde lider konumda olmakla birlikte, klinik öncesi alanda da yüksek çözünürlüklü çözümler geliştirmiştir (13). Bu kapsamda Siemens tarafından geliştirilen Inveon platformu ile GE HealthCare'in eXplore serisi, μ PET/ μ BT ve yüksek çözünürlüklü klinik öncesi PET sistemlerine örnek olarak gösterilebilir.

- **Bruker Corporation:** Klinik öncesi görüntüleme alanında önde gelen üreticilerden biridir. Şirket, özellikle BioSpec serisi yüksek alan güçlü klinik öncesi MRG sistemleri ile tanınmaktadır (6). Sıvı helyum ihtiyacını ortadan kaldıran *cryogen-free* süper iletken mıknatıs teknolojileri ile sistemlerin operasyonel maliyetlerini azaltmaya yönelik çözümler geliştirmektedir. Portföyü, fare, sıçan ve küçük primat modellerine uyumlu farklı tünel çapı seçeneklerini içermektedir.

- **Molecubes:** Masa üstü ve modüler tasarıma sahip μ PET, μ SPECT ve μ BT sistemleri geliştiren bir üreticidir (15). Kompakt yapısı sayesinde laboratuvar alanı kısıtlı araştırma merkezlerinde tercih edilmektedir. Ancak sistem geometrisi nedeniyle genellikle fare ve sıçan gibi küçük kemirgen modelleri ile sınırlı görüntüleme kapasitesi sunmaktadır.

- **Mediso Medical Imaging Systems:** Klinik öncesi PET ve SPECT tabanlı multimodal görüntüleme sistemlerinde (nanoScan serisi) uzmanlaşmıştır (7). Geliştirdiği dedektör teknolojileri, özellikle PET/CT ve PET/MR uygulamalarında yüksek uzaysal çözünürlük ve kantitatif

doğruluk sağlamaktadır. Geniş FOV seçenekleri ile tavşan modellerine kadar uzanan uygulamalara olanak tanımaktadır.

- **MILabs (Rigaku):** SPECT görüntülemeye çoklu iğne deliği (*multi-pinhole*) kolimasyon teknolojisini kullanan yüksek çözünürlüklü sistemler geliştirmektedir (17). Tek bir gantri içerisinde PET, SPECT, BT ve optik görüntüleme modüllerini entegre edebilen multimodal platformlar sunmaktadır.

- **MR Solutions:** Klinik öncesi multimodal görüntüleme sistemlerinde (PET/MR ve SPECT/MR) öncü firmalardan biridir. Özellikle *cryogen-free* MRG teknolojisi ve PET insert çözümleri ile eş zamanlı multimodal görüntüleme uygulamalarına olanak sağlamaktadır (Şekil 3) (16).

- **Revvity (PerkinElmer):** Optik moleküler görüntüleme alanında önemli üreticilerden biridir. Şirketin IVIS serisi, biyoluminesans ve floresan görüntüleme uygulamalarında yaygın olarak kullanılan klinik öncesi platformlar arasında yer almaktadır (11). Sistemler, özellikle fare ve yeni doğan sıçan gibi küçük hayvan modellerinin *in vivo* görüntülenmesine uygun olarak kullanılmaktadır.

Önemli Husus: Klinik öncesi görüntüleme sistemleri pazarı, yüksek manyetik alan gücüne sahip tam ölçekli sistemler geliştiren üreticiler (*Bruker, Mediso*) ile modüler, kompakt ve masaüstü çözümler sunan üreticiler (*Molecubes, MILabs, MR Solutions*) arasında farklı teknolojik yaklaşımlar temelinde çeşitlilik göstermektedir (Tablo 1).

Klinik öncesi moleküler görüntüleme sistemleri, hücrel ve moleküler düzeyde elde edilen biyolojik veriler ile klinik uygulamalarda kullanılan makroskobik

tanısal yöntemler arasında önemli bir translayonel köprü oluşturarak modern biyomedikal araştırmaların temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir (1,5). Bu derlemede gösterildiği üzere, nükleer tıp yöntemlerinin yüksek moleküler duyarlılığı ile manyetik rezonans ve BT'nin yüksek uzamsal çözünürlüğü, çoklu modalite sistem mimarileri içerisinde birleştirilerek tekil görüntüleme tekniklerinin fiziksel ve teknik sınırlılıklarının aşılmasına olanak sağlamaktadır (5,10).

Görüntüleme sistemlerinin tünel geometrisi, dedektör hassasiyeti ve sinyal penetrasyon özellikleri; fare ve sıçan gibi küçük kemirgenlerden tavşan ve primat gibi daha büyük translayonel modellere kadar uzanan farklı hayvan modellerinde kullanılabilirliği belirleyen temel teknik parametrelerdir (8,12). Son yıllarda yaşanan teknolojik gelişmeler, bu sistemleri yalnızca anatomik ve fonksiyonel görüntüleme araçları olmaktan çıkarak, yapay zeka destekli rekonstrüksiyon algoritmaları ve teranostik yaklaşımların entegrasyonu sayesinde kantitatif biyobelirteç üretimine imkân veren gelişmiş araştırma platformlarına dönüştürmüştür (13,18,19,20).

Gelecekteki çalışmaların, çok hedefli moleküler problemlerin geliştirilmesi, yeni nesil dedektör teknolojilerinin (örneğin, kuantum tabanlı dedektör yaklaşımları) entegrasyonu ve translayonel süreçlerde standardizasyonu güçlendirecek metodolojik çerçevelerin oluşturulması üzerine yoğunlaşması beklenmektedir (13,20). Bu gelişmelerin, klinik öncesi ve klinik araştırmalar arasındaki translayonel bariyerlerin azaltılmasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir (13,18).

Tablo 1. Klinik öncesi görüntüleme sistemlerinde başlıca üreticiler ve teknolojik odak alanları

Firma	Ana modaliteler	Teknolojik odak	Hayvan uyumluluğu
<i>Bruker</i> (6)	µMRG	Yüksek alan MRG, <i>cryogen-free</i> (helyum gerektirmeyen) mıknatıs teknolojileri	Fare, sıçan, küçük primatlar
<i>Molecubes</i> (15)	µPET, µSPECT, µBT	Modüler kübik (masaüstü) sistem mimarisi	Fare, sıçan
<i>Mediso</i> (7)	µPET/BT, µPET/MR, µSPEC	Yüksek çözünürlüklü multimodal görüntüleme (nanoScan platformu)	Fare, sıçan, tavşan
<i>MILabs</i> (17)	µPET, µSPECT, µBT, optik görüntüleme	Çok iğne delikli (<i>multi-pinhole</i>) SPECT ve entegre multimodal sistemler	Fare, sıçan, tavşan (sınırlı sistemlerde)
<i>MR Solutions</i> (16)	µMRG, PET/MR, SPECT/MR	<i>Cryogen-free</i> MRG teknolojisi ve PET insert sistemleri	Fare, sıçan, küçük primatlar
<i>Revvity</i> (11) (<i>PerkinElmer</i>)	Optik görüntüleme	IVIS biyoluminesans ve floresan görüntüleme sistemleri	Fare, yenidoğan kemirgenler

µMRG: Mikro-manyetik rezonans görüntüleme, µPET: Mikro-pozitron emisyon tomografi, µBT: Mikro-bilgisayarlı tomografi, µSPECT: Mikro-tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, IVIS: *In vivo* görüntüleme sistemi

Sonuç

Sonuç olarak, klinik öncesi görüntüleme alanı cihaz merkezli bir yapıdan, entegre çoklu modalite sistemlere dayalı veri odaklı bir araştırma ekosistemine doğru evrilmektedir. Bu dönüşümün, translasyonel araştırmalarda veri bütünlüğü, doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından önemli kazanımlar sağlaması beklenmektedir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yapay Zeka (AI) Kullanım Beyanı: Dil düzeltme, metin düzenleme, veri analizi ve literatür desteği alınmıştır.

Kaynaklar

- Weissleder R, Pittet MJ. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*. 2008;452:580-589.
- James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiol Rev*. 2012;92:897-965.
- Chatziioannou AF. Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:98-114.
- Cunha L, Horvath I, Ferreira S, et al. Preclinical imaging: an essential ally in modern biosciences. *Mol Diagn Ther*. 2014;18:153-173.
- Serkova NJ, Glunde K, Haney CR, et al. Preclinical applications of multi-platform imaging in animal models of cancer. *Cancer Res*. 2021;81:1189-1200.
- Grandjean J, Canella C, Anckaert C, et al. Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. *NeuroImage*. 2020;205:116278.
- Nagy K, Tóth M, Major P, et al. Performance evaluation of the small-animal nanoScan PET/MRI system. *J Nucl Med*. 2013;54:1825-1832.
- Bruzgo-Grzybko M, Kalita IS, Olichwier AJ, Bielicka N, Chabielska E, Gromotowicz-Popławska A. Preclinical PET and SPECT imaging in small animals: technologies, challenges and translational impact. *Cells*. 2025;15:73.
- Kuntner C, Stout D. Quantitative preclinical PET imaging: opportunities and challenges. *Front Phys*. 2014;2:12.
- Xu S, Liu G, Wei Q, et al. Recent advances in radionuclide medical imaging techniques. *Front Med*. 2025;12:1062020.
- Mezzanotte L, van 't Root M, Karatas H, Goun EA, Löwik CWGM. In vivo molecular bioluminescence imaging: new tools and applications. *Trends Biotechnol*. 2017;35:640-652.
- Hettiarachchi P, Park T. Choice of animal models to investigate cell migration and invasion in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2025;17:2776.
- Kim SJ, Lee HY. In vivo molecular imaging in preclinical research. *Lab Anim Res*. 2022;38:31.
- Moran CM, Pye SD, Ellis W, et al. A comparison of the imaging performance of high resolution ultrasound scanners for preclinical imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37:493-501.
- Muller FM, Vanhove C, Vandeghinste B, Vandenberghe S. Performance evaluation of a micro-CT system for laboratory animal imaging with iterative reconstruction capabilities. *Med Phys*. 2022;49:3121-3133.
- Emvalomenos G, Trajanovska S, Pham BTT, et al. Performance evaluation of a PET insert for preclinical MRI in stand-alone PET and simultaneous PET-MRI modes. *EJNMMI Phys*. 2021;8:68.
- Beekman FJ, van der Have F, Vastenhout B, et al. U-SPECT-I: a novel system for submillimeter-resolution tomography with radiolabeled molecules in mice. *J Nucl Med*. 2005;46:1194-1200.
- Saboury B, Bradshaw T, Boellaard R, et al. Artificial intelligence in nuclear medicine: opportunities, challenges, and responsibilities toward a trustworthy ecosystem. *J Nucl Med*. 2023;64:188-196.
- Zaidi H, El Naqa I. Quantitative molecular positron emission tomography imaging using advanced deep learning techniques. *Annu Rev Biomed Eng*. 2021;23:249-276.
- Visvikis D, Lambin P, Beuschaus Mauridsen K, et al. Application of artificial intelligence in nuclear medicine and molecular imaging: a review of current status and future perspectives for clinical translation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:4452-4463.



Teranostik Uygulamalarda Klinik Öncesi Görüntüleme

Preclinical Imaging in Theranostic Applications

© Aziz Gültekin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Teranostik radyofarmasötikler, tanı ve tedaviyi aynı moleküler hedef üzerinden birleştiren bir yaklaşımdır ve klinik öncesi moleküler görüntüleme, bu çift yapının doğrulanmasında önemli bir rol üstlenir. Bu derlemede, teranostik radyonüklid çiftlerinin klinik öncesi değerlendirilmesinde görüntülemenin işlevi; başlıca teranostik radyonüklid çiftleri, *surrogate* (temsili) görüntüleme stratejileri, görüntüleme tabanlı dozimetri öngörüsü ve teranostik çift tutarlılığı kapsamında ele alınmaktadır. Alfa yayıcı ajanlara özgü mikrodosimetri heterojenliği ve kız radyonüklid redistribüsyonu zorlukları tartışılmış; prostat spesifik membran antijeni, dodekan tetraasetik asit tyr³-oktreotat ve *nanobody* tabanlı ajanlar üzerinden somut transasyon örnekleri sunulmuştur. Derlemenin ana teması, görüntüleme verisinin tanısal ve terapötik aşamalar arasında nasıl bir köprü işlevi gördüğü; teranostik ajanların optimizasyonu ile dozimetri öngörüsünü nasıl yönlendirdiği üzerinedir.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, klinik öncesi görüntüleme, radyonüklid çifti, *surrogate* görüntüleme, dozimetri

Abstract

Theranostic radiopharmaceuticals represent an approach that combines diagnosis and therapy through the same molecular target, and preclinical molecular imaging plays a critical role in validating this dual structure. This review addresses the function of imaging in the preclinical evaluation of theranostic radionuclide pairs within the scope of major theranostic radionuclide pairs, surrogate imaging strategies, imaging-based dosimetry prediction, and theranostic pair consistency. The challenges of microdosimetric heterogeneity and daughter radionuclide redistribution specific to alpha-emitting agents are discussed, and concrete translational examples are presented through prostate-specific membrane antigen, dodecane tetraacetic acid tyr³-octreotate, and nanobody-based agents. The main theme of the review is how imaging data functions as a bridge between the diagnostic and therapeutic phases, and how it guides the optimization of theranostic agents and dosimetry prediction.

Keywords: Theranostics, preclinical imaging, pair of radionuclide, surrogate imaging, dosimetry

Giriş

Teranostik yaklaşım, tanı ve tedaviyi aynı moleküler platform altında birleştiren ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının nükleer tıptaki en önemli örneklerinden birini oluşturan transasyonel bir paradigmadır (1,2,3). “Therapy” ve “diagnostics” sözcüklerinin birleşiminden türeyen bu kavram; hedef molekülün önce görüntülenmesini, ardından aynı biyolojik hedefin terapötik bir radyonüklid ile tedavi edilmesi esas almaktadır (1,2).

Teranostiğin tarihsel kökeni, radyoaktif iyodun diferansiye tiroid kanserinde hem tanısal hem terapötik amaçla kullanılmasına kadar uzanmakla birlikte, modern radyoteranostik yaklaşım özellikle son on yılda hedefe yönelik peptidlerin, küçük moleküllerin ve monoklonal antikorların gelişimiyle büyük ivme kazanmıştır (1,2,3). Pozitron veya gama yayıcı tanısal radyonüklidler ile beta ya da alfa yayıcı terapötik radyonüklidlerin aynı moleküler hedef üzerinde eşleştirilmesi, teranostik yaklaşımın

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç. Dr. Aziz Gültekin, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: agulteakin@pau.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0311-8077

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

Cite this article as/Atıf: Gültekin A. Preclinical imaging in theranostic applications. Nucl Med Semin. 2026;12:119-127



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

temelini oluşturmaktadır (Şekil 1) (2,3). Özellikle ^{177}Lu -dodekan tetraasetik asit tyr^3 -oktreotat (DOTATATE) ve ^{177}Lu -prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-617'nin kliniğe aktarılan translasyonel başarısı, radyofarmasötik temelli teranostik uygulamaların onkolojideki yerini belirgin biçimde güçlendirmiştir (4,5).

Teranostik radyofarmasötik geliştirme sürecinin merkezinde klinik öncesi görüntüleme yer almaktadır. Küçük hayvan pozitron emisyon tomografisi/tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET/SPECT) sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalar; hedef ekspresyonunun doğrulanması, biyodağılımın belirlenmesi, farmakokinetik analiz, tümör/organ oranlarının değerlendirilmesi, dozimetri hesaplamaları ve terapötik etkinliğin öngörülmesi açısından kritik rol oynamaktadır (6,7,8). Klinik öncesi görüntüleme aynı zamanda aday ajanların klinik çeviriye uygunluğunu belirleyen temel translasyonel karar mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (3,6).

PSMA ve somatostatin reseptörü temelli ajanların yanı sıra fibroblast aktivasyon proteini (FAP), gastrin salgılatıcı peptid reseptörü (GRPR), CXCR4 kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4) ve tümör mikroçevresini hedefleyen yeni moleküler platformlar da güncel klinik öncesi teranostik araştırmaların odağında yer almaktadır (6,9,10,11,12,13,14). Bu yeni hedeflere yönelik geliştirilen radyofarmasötikler yalnızca görüntüleme başarısı açısından değil; tümör tutulumunun kantifikasyonu, dozimetri optimizasyonu ve klinik çeviri potansiyeli açısından da değerlendirilmektedir (3,12,14).

Bu derlemede; teranostik radyofarmasötiklerin keşfinde ve translasyon sürecinde klinik öncesi görüntülemenin önemi anlatılmaktadır. Ana tema, klinik öncesi görüntüleme verisinin tanısal ve terapötik aşamalar arasında nasıl bir köprü işlevi gördüğü; teranostik çift tutarlılığının doğrulanmasında, *surrogate* (temsilci) görüntüleme stratejilerinde ve görüntüleme tabanlı dozimetri öngörüsünde nasıl belirleyici rol üstlendiği üzerinedir. Başlıca teranostik radyonüklid çiftleri, alfa yayıcı ajanların oluşturduğu özgün görüntüleme zorlukları, yeni nesil moleküler hedefler ve klinik çevrim sürecinin klinik öncesi görüntüleme tarafı güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Teranostik Radyonüklid Çiftleri ve Temsilci Görüntüleme

Teranostik yaklaşımda; aynı hedefleme vektörü ve benzer şelatör sistemi kullanılarak önce görüntüleme

amacıyla tanısal radyonüklid ile işaretleme yapılmakta, ardından terapötik radyonüklid ile hedefe yönelik tedavi uygulanmaktadır (1,2,3). Böylece hastaya özgü hedef ekspresyonunun doğrulanması, uygun hasta seçimi, doz optimizasyonu ve tedavi yanıtının öngörülmesi mümkün hale gelmektedir (1,2).

Klinik uygulamada en yaygın kullanılan teranostik sistemler $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ tabanlı radyonüklid çiftleridir. ^{68}Ga ile işaretli PET ajanları yüksek sensitivite ve kantitatif görüntüleme avantajı sağlarken; ^{177}Lu uygun yarı ömrü, beta emisyonu ve eşlik eden gama fotonları sayesinde hem tedavi hem de post-terapötik görüntüleme amacıyla kullanılabilir (1,4,5,6,7). Özellikle ^{68}Ga -DOTATATE/ ^{177}Lu -DOTATATE ve ^{68}Ga -PSMA/ ^{177}Lu -PSMA teranostik çiftleri, klinik öncesi görüntüleme verilerinin başarılı klinik çevirisine örnek oluşturan en önemli teranostik modeller arasında yer almaktadır (4,5).

Son yıllarda hedefe yönelik alfa tedavilerinin gelişmesiyle birlikte ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{223}Ra ve ^{211}At gibi alfa yayıcı radyonüklidler de teranostik aday olarak ön plana çıkmıştır (2,8,9,10). Alfa partiküllerinin yüksek lineer enerji transferine (LET) ve kısa doku penetrasyon mesafesine sahip olması, özellikle mikrometastatik hastalıkta önemli biyolojik avantaj sağlamaktadır (2,8). Bununla birlikte alfa yayıcı radyonüklidlerin çoğu doğrudan tedavi sonrası yüksek kaliteli kantitatif görüntüleme için uygun değildir. Bu durum, klinik öncesi teranostik araştırmalarda temsilci görüntüleme stratejilerinin önemini arttırmıştır (8,9,10).

Temsilci görüntüleme yaklaşımında, terapötik radyonüklidin biyolojik davranışını öngörmek amacıyla PET veya SPECT görüntülemeye uygun eşlikçi bir radyonüklid kullanılmaktadır (8). Bu strateji özellikle doğrudan görüntüleme kapasitesi sınırlı olan alfa yayıcı ajanlarda kritik öneme sahiptir. Kondo ve ark. (11) insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)-pozitif meme kanseri ksenograft modelinde ^{111}In -DOTA-trastuzumab immünoglobulin G (IgG), F(ab')_2 ve antijen bağlayıcı fragman (Fab) formatlarının SPECT/bilgisayarlı tomografi biyodağılımını karşılaştırmış ve bu verileri kullanarak ^{225}Ac -DOTA-trastuzumab dozimetri tahminlerini elde etmişlerdir; IgG ve F(ab')_2 formatları Fab'a göre sırasıyla yaklaşık 4 ve 3 kat daha yüksek tümör tutulumu göstermiştir. Bu yaklaşım, hem teranostik çift tutarlılığının doğrulanmasında hem de antikor formatının dozimetri öngörüsü üzerindeki etkisinin tek bir görüntüleme platformu üzerinden değerlendirilebilmesine örnek niteliğindedir. Benzer şekilde ^{212}Pb için ^{203}Pb ve ^{211}At

için ise ^{124}I temsilci görüntüleme radyonüklidi olarak kullanılabilir (9,10).

$^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ çifti, temsilci görüntüleme paradigmasının pratikteki kapsamını göstermesi açısından dikkat çekici bir örnek oluşturmaktadır. Aynı teranostik çift üzerinde küçük molekül tabanlı PSMA ligandlarından (^{212}Pb -PSMA-617, ^{212}Pb -ADVC001), peptid tabanlı somatostatin reseptörü hedefli ajanlara (^{212}Pb -DOTAMTATE, $^{203}/^{212}\text{Pb}$ -VMT- α -NET) ve HER2 hedefli monoklonal antikorlara (^{212}Pb -TCMC-trastuzumab) uzanan geniş bir taşıyıcı molekül yelpazesi paralel olarak araştırılmaktadır (15). Bu çeşitlilik, temsilci görüntüleme stratejisinin yalnızca tek bir vektör sınıfı ile sınırlı kalmadığını; küçük molekül, peptid, antikor ve nanopartikül temelli ajanların tümünde dozimetri öngörüsü ve hasta seçimi için ortak bir çerçeve sağlayabildiğini ortaya koymaktadır.

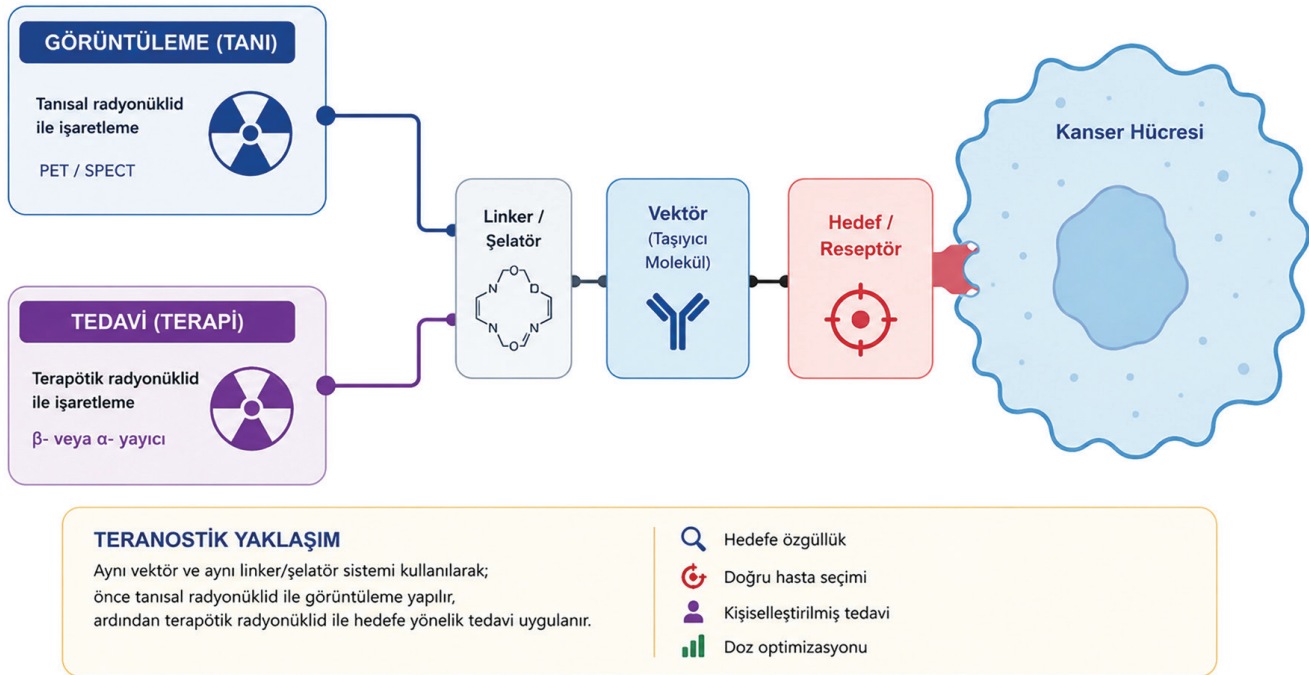
Şekil 2'de yaygın kullanılan alfa ve beta tedavi edici radyonüklidler ile bunların PET/SPECT görüntüleme eşdeğerleri özetlenmiştir. Özellikle alfa yayıcı sistemlerde temsilci görüntüleme stratejilerinin merkezi rolü dikkat çekmektedir. Ayrıca skandiyum ve terbiyum gibi aynı element içerisinde hem görüntüleme hem de tedaviye olanak sağlayan “eşleşmiş teranostik izotop” yaklaşımları,

biyodağılım ve dozimetri değerlendirmelerinde daha güvenilir translasyonel veriler sunma potansiyeline sahiptir (7,10,12). Bu açıdan terbiyum; ^{149}Tb (α), ^{152}Tb (β^+ /PET), ^{155}Tb (SPECT) ve ^{161}Tb (β^- /Auger) izotoplarıyla aynı element çatısı altında tanısal ve terapötik radyonüklidlerin tümünü barındıran benzersiz bir “matched quadruplet” oluşturmaktadır; bu durum hedefleme vektörünün kimyasal davranışında izotoplar arası farkın bulunmaması nedeniyle biyodağılım ve dozimetri öngörüsü için kayda değer bir translasyonel avantaj sunmaktadır (16).

Güncel teranostik araştırmalar yalnızca klasik PSMA ve somatostatin reseptörü hedefleriyle sınırlı değildir. FAP, GRPR, CXCR4, integrin $\alpha\text{v}\beta 3$ ve tümör mikroçevresine yönelik hedefler de klinik öncesi görüntüleme çalışmalarında giderek daha fazla yer almaktadır (3,13,14,17). Bunun yanı sıra enfeksiyon ilişkili viral, fungal ve bakteriyel hedeflere yönelik teranostik platformlar da deneysel araştırmalarda dikkat çekmektedir (Şekil 3) (14).

Translasyonel Süreçte Klinik Öncesi Görüntüleme

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda moleküler görüntüleme yöntemleri, yalnızca hedef doğrulaması amacıyla değil; aynı zamanda biyodağılım, farmakokinetik



Şekil 1. Teranostik yaklaşımın temel prensibi; aynı moleküler hedefe yönelen tanısal ve terapötik radyofarmasötiklerin kullanımı ile görüntüleme ve tedavinin bütünleşik uygulaması şematiği olarak gösterilmiştir
PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

özellikler, dozimetri ve terapötik etkinliğin öngörülmesi açısından da merkezi rol üstlenmektedir (1,2,3). Küçük hayvan PET ve SPECT sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen longitudinal görüntüleme çalışmaları sayesinde aynı deney hayvanında zamana bağlı radyofarmasötik dağılımı değerlendirilebilmekte, böylece dinamik biyolojik süreçler non-invaziv olarak izlenebilmektedir (6,7).

Teranostik radyofarmasötiklerin klinik öncesi değerlendirilmesinde temel amaçlardan biri, hedef doku tutulumu ile normal organ dağılımı arasındaki dengenin belirlenmesidir. Özellikle tümör/non-tümör oranı, tümör retansiyon süresi ve kritik organ tutulumu, klinik transasyon açısından belirleyici parametreler arasında yer almaktadır (3,18).

Zhang ve ark. (19) tarafından geliştirilen yüksek afiniteli karsinoembriyonik antijen (CEA)-hedefli *nanobody* ajanında, hızlı tümör hedeflenmesi ve uygun farmakokinetik özellikler sayesinde ^{68}Ga PET görüntüleme ile klinik öncesi etkinlik gösterilmiş; ardından sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen ilk insan dozimetri ve güvenlik çalışmasıyla klinik basamağa geçilmiştir. Benzer şekilde albumin bağlayıcı modifikasyonlar ve multivalan ligand yapıları kullanılarak tümör retansiyonunun artırılması hedeflenmektedir; ancak bu modifikasyonlar normal organ biyodağılımını da etkileyebildiğinden klinik öncesi görüntüleme, optimizasyon sürecinin vazgeçilmez bileşenlerinden biri haline gelmiştir (8).

Klinik öncesi görüntüleme aynı zamanda teranostik ajanların klinik transasyon sürecinde karar verici rol üstlenmektedir. Hedef özgüllüğü düşük, tümör retansiyonu yetersiz veya kritik organ tutulumu yüksek olan ajanlar genellikle erken geliştirme aşamasında elenmektedir (1,3). Buna karşılık yüksek tümör uptake değeri, uygun tümör/organ oranı ve sürdürülebilir farmakokinetik profile sahip ajanlar ileri prelinik ve klinik çalışmalara taşınmaktadır (1). Bu nedenle moleküler görüntüleme, modern teranostik radyofarmasötik geliştirme sürecinin temel transasyonel araçlarından biri olarak kabul edilmektedir (1,2,3).

Teranostik Dozimetrik Çalışmalarda Klinik Öncesi Görüntüleme

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda dozimetri, radyofarmasötiklerin terapötik etkinliği ile normal doku toksisitesi arasındaki dengenin değerlendirilmesinde temel bileşenlerden biridir (1,2,3). Teranostik yaklaşımın temel avantajlarından biri, tanısal görüntüleme ajanları aracılığıyla elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak hedef ve normal organ dozlarının tedavi öncesinde öngörülebilmesidir (1,2). Bu nedenle klinik öncesi görüntüleme tabanlı dozimetri çalışmaları, radyofarmasötik geliştirme sürecinin transasyonel açıdan en kritik aşamalarından birini oluşturmaktadır.

ALFA TERANOSTİKLERİ				BETA TERANOSTİKLERİ			
Terapötik radyonüklid (α yayıcı)	PET eşdeğeri (pozitron yayıcı)	SPECT eşdeğeri (gama yayıcı)		Terapötik radyonüklid (β yayıcı)	PET eşdeğeri (pozitron yayıcı)	SPECT eşdeğeri (gama yayıcı)	
^{225}Ac Aktinyum-225	^{137}La ^{133}La , ^{132}La , ^{134}Ce	^{225}Ac ^{225}Ac		^{47}Sc Skandiyum-47	^{44}Sc ^{44}Sc	—	
^{212}Pb Kurşun-212 ($\rightarrow$ ^{212}Bi)	—	^{203}Pb ^{203}Pb		^{67}Cu Bakır-67	^{64}Cu ^{64}Cu	—	
^{211}At Astatin-211	^{124}I ^{124}I	^{123}I ^{123}I , ^{131}I , ^{209}At		^{90}Y İtiryum-90	^{86}Y ^{86}Y	—	
^{223}Ra Radyum-223	—	^{131}Ba ^{131}Ba		^{131}I İyot-131	^{124}I ^{124}I	^{123}I ^{123}I , ^{131}I	
^{224}Ra Radyum-224	—	^{131}Ba ^{131}Ba		^{188}Re Renyum-188	—	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$	
^{227}Th Toryum-227	—	^{134}Ce ^{134}Ce					
^{149}Tb Terbiyum-149	^{152}Tb ^{152}Tb	^{155}Tb ^{155}Tb					
α yayıcı (terapötik)	β yayıcı (terapötik)	PET eşdeğeri (pozitron yayıcı)	SPECT eşdeğeri (gama yayıcı)				

Şekil 2. Yaygın kullanılan alfa ve beta tedavi edici radyonüklidler ve bunların PET/SPECT görüntüleme eşdeğerleri
PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

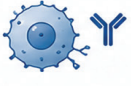
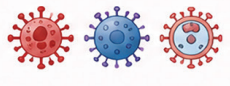
Klinik öncesi dozimetri değerlendirmelerinde temel amaç; tümör dokusunda yeterli absorbe doz sağlanırken kritik organlarda toksisite sınırlarının aşılmamasıdır (2,4). Bu süreçte longitudinal PET/SPECT görüntüleme ile elde edilen *time-activity curve* verileri kullanılarak *residence time* ve organ absorbe doz hesaplamaları yapılmaktadır (3,5). Küçük hayvan görüntüleme sistemlerinin gelişmesiyle birlikte aynı deney hayvanında çoklu zaman noktalarında kantitatif veri elde edilmesi mümkün hale gelmiş, böylece dinamik dozimetri analizlerinin doğruluğu belirgin biçimde artmıştır (5).

Görüntüleme tabanlı dozimetri yaklaşımı özellikle teranostik radyonüklid çiftlerinde büyük avantaj sağlamaktadır. PET veya SPECT ile elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak tedavi radyonüklidinin normal organ ve tümör dozları öngörülebilmektedir (1,3). Miller ve ark. (18) tarafından vurgulandığı üzere; teranostik çiftlerde fiziksel bozunma özellikleri, biyolojik dağılım ve radyobiyojik etkiler birlikte değerlendirilmeden güvenilir dozimetri analizi yapmak mümkün değildir. Özellikle farklı radyonüklidlerin yarı ömürleri, emisyon enerjileri ve doku penetrasyon özellikleri dozimetri

sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Bu çerçevede Verburg ve ark. (20) ^{177}Lu yerine ^{161}Tb kullanıldığında DOTATATE ve PSMA-617 tabanlı ajanların tümör absorbe dozunun yaklaşık %40 oranında artabildiğini; ancak böbrek ve kemik iliği dozlarındaki paralel artış nedeniyle standart 7,4 GBq'lık ^{177}Lu -DOTATATE dozunun ^{161}Tb -DOTATATE için yaklaşık 5,3-5,4 GBq'e düşürülmesi gerektiğini göstermiştir. Bu örnek, klinik öncesi dozimetri öngörüsünün tedavi protokollerinin uygulanabilir aktivite seçimine doğrudan yön verebildiğini somut biçimde ortaya koymaktadır.

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda voxel tabanlı dozimetri ve üç boyutlu görüntü analizi yöntemleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar sayesinde heterojen tümör tutulumu, intratümöral radyasyon dağılımı ve kritik organ alt bölgelerindeki doz farklılıkları daha ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir. Özellikle yüksek çözünürlüklü küçük hayvan PET/SPECT sistemleri, mikrodozimetri analizleri açısından önemli avantaj sağlamaktadır (5).

Alfa yayıcı teranostiklerde dozimetri değerlendirmesi beta yayıcı ajanlara göre daha karmaşıktır (8). Alfa partiküllerinin yüksek LET ve çok kısa doku penetrasyon

KANSER HÜCREŞİ HEDEFLERİ	TÜMÖR MİKROÇEVRESİ HEDEFLERİ	VİRAL HEDEFLER	FUNGAL HEDEFLER	BAKTERİYEL HEDEFLER
 • PSMA (Prostat spesifik membran antijeni) • SSTR2 (Somatostatin reseptörü tip 2) • GRPR (Gastrin salgılatıcı peptid reseptörü) • GLP-1 (Glukagon benzeri peptid-1 reseptörü) • GnRH-R (Gonadotropin salgılatıcı hormon reseptörü) • NTR1 (Nörotensin reseptörü 1) • NK1R (Nörokinin-1 reseptörü) • HER2 (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) • VPAC1 (Vazoaaktif intestinal peptid reseptörü 1) • CCK2R (Kolesistokin-2 reseptörü) • STEAP1 (Prostat altı transmembran epitel antijeni 1) • MC1R (Melanokortin-1 reseptörü) • Melanin (Melanin pigmenti) • CD20 (B-lenfosit yüzey antijeni) • CD30 (Hodgkin lenfoma ve aktive lenfositlerde) • CD38 (Plazma hücreleri / multipl miyelom) • CD33 (Akut miyeloid lösemi hedefi)	 • FAP (Fibroblast aktivasyon proteini) • CD206 (Mannoz reseptörü, M2 makrofaj belirteci) • CD163 (Hemoglobin-haptoglobin reseptörü, M2 makrofaj belirteci) • TSPO (Translokator protein 18 kDa) • FRβ (Folat reseptörü beta) • αvβ3 integrin (Anjiyogenez ve tümör damarlanması belirteci) • APN/CD13 (Aminopeptidaz N / Farklılaşma kümesi 13) • VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) • PSMA (Tümör neovaskülaritesinde de ekspresye edilir) • PD-1/PD-L1 (İmmün kontrol noktaları) • CXCR4 (C-X-C kemokin reseptörü tip 4) • CXCL12 (SDF-1) (Stromal hücre kaynaklı faktör-1) • FAB4 (FABP4) (Yağ asidi bağlayıcı protein 4) • FASN (Yağ asidi sentaz)	 • GP41 (HIV zarf glikoproteini 41) • GP120 (HIV zarf glikoproteini 120) • CD4bs (CD4 bağlanma bölgesi; HIV gp120 üzerinde nötrale edici antikor hedefi) • SARS-CoV-2 spike protein S1 (SARS-CoV-2 dikensi proteinin S1 alt birimi; ACE2 reseptörüne bağlanmadan sorumlu bölge)	 • GXM (Glukuronoksilomannan) • HSP60 (Isı şoku proteini 60) • Melanin (Fungal melanin) • BDG ((1,3)-β-D-glukan) • GlcCer (Glukozilseramid)	 • PPS8 (Pnömonikal polisakarit serotip 8) • WTA (Teikoik asit) • PA 10F4 (B. anthracis koruyucu antijen hedefi) • LF 14FA (B. anthracis letal faktör hedefi) • BclA (Bacillus koleksin benzeri antijen A)

Tabloda, kanser hücresi, tümör mikroçevresi, viral, fungal ve bakteriyel teranostik hedeflere ait seçilmiş moleküler yapılar ve bunların kısa açıklamaları özetlenmiştir. Hedeflerin seçimi; doku ekspresyonu, biyolojik rolü ve teranostik uygulamadaki potansiyeline göre yapılmıştır.

Şekil ilgili literatürden yararlanılarak yazar tarafından oluşturulmuştur. BioRender.com kullanılmıştır.

Şekil 3. Klinik öncesi teranostik araştırmalarda kullanılan başlıca moleküler hedefler

mesafesine sahip olması nedeniyle, mikroskobik düzeyde heterojen doz dağılımı ortaya çıkabilmektedir (2,8). Ayrıca *recoil* (geri tepme) etkisi sonucu oluşan kız radyonüklidlerin primer hedef molekülden ayrılması, beklenmeyen organ tutulumu ve toksisiteye neden olabilmektedir (8). Özellikle ^{225}Ac temelli ajanlarda kız radyonüklid redistribüsyonu, klinik öncesi dozimetri çalışmalarındaki en önemli zorluklardan biri olarak kabul edilmektedir (8). Benzer bir sorun ^{212}Pb tabanlı ajanlarda da gözlemlenmekte olup; şelatör seçimine bağlı olarak kız radyonüklid ^{212}Bi 'nin yaklaşık %16-30 oranında serbest kalabildiği bildirilmiştir (15). Bu bağlamda $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ çifti, ^{225}Ac için kimyasal ve kinetik olarak uyumlu yeni nesil bir temsilci PET çifti olarak öne çıkmaktadır; ^{134}Ce bozunumunda açığa çıkan oldukça düşük geri tepme enerjisinin (<0,2 eV) kız radyonüklid ^{134}La 'nın şelatör kompleksinden ayrılmasını engellemesi, görüntüleme stabilitesini koruyarak kız radyonüklid redistribüsyonu sorununa yapısal bir çözüm sunmaktadır (16).

Temsilci görüntüleme stratejileri alfa yayıcı teranostiklerde dozimetri açısından da önemli rol üstlenmektedir. "Teranostik Radyonüklid Çiftleri ve Temsilci Görüntüleme" bölümünde tartışılan $^{111}\text{In}/^{225}\text{Ac}$ -DOTA-trastuzumab örneğine ek olarak $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ ve $^{133}\text{La}/^{225}\text{Ac}$ gibi teranostik çiftler, klinik öncesi dozimetri optimizasyonunda giderek daha fazla önem kazanmaktadır (10,12).

Görüntüleme tabanlı dozimetri verilerinin klinik translasyona aktarımı, teranostik radyofarmasötik geliştirmenin belirleyici aşamalarındandır. Ells ve ark. (21) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta analizde ^{177}Lu -PSMA tedavilerinde görüntüleme tabanlı organ doz tahminlerinin hastalar arasında geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği bildirilmiş; bu durum, görüntüleme protokollerinin ve kantifikasyon yöntemlerinin standardizasyonunun klinik öncesinden klinik aşamaya taşınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik öncesi düzlemde Sachindra ve ark. (17) tarafından Capan-2 pankreatik kanser ksenograft modelinde gerçekleştirilen ^{177}Lu -DOTA-integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ çalışması, SPECT/CT görüntülemenin tümör (1. gün ~3 %IA/g) ve böbrek (~19 %IA/g) tutulumunun zamana bağlı evrimini ortaya koymasıyla görüntüleme verisinin doz öngörüsüne nasıl dönüştürülebileceğine somut bir örnek sunmaktadır. Bu örnekte böbrek aktivitesinin tümöre kıyasla daha hızlı klirens göstermesi, teranostik aday değerlendirmesinde yalnızca pik tutulum değerinin değil zamana bağlı eğri analizinin de belirleyici olduğunu vurgulamaktadır.

Klinik öncesi dozimetri çalışmaları ilk insan çalışmaları için güvenli başlangıç dozlarının belirlenmesi açısından da kritik öneme sahiptir (1,3). Hayvan modellerinden elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak insan organ doz tahminleri yapılabilmekte ve klinik translasyon süreci daha kontrollü şekilde planlanabilmektedir (3). Bu nedenle görüntüleme tabanlı klinik öncesi dozimetri, modern teranostik radyofarmasötik geliştirme sürecinin temel translasyonel araçlarından biri olarak kabul edilmektedir (1,2,3).

Klinik Öncesi Görüntüleme Verisinin Klinik Çevrimdeki Yeri

Teranostik radyofarmasötik geliştirme süreci, hedef molekülün tanımlanmasından klinik uygulamaya kadar uzanan çok aşamalı translasyonel bir yaklaşımı içermektedir (1,2,3). Klinik öncesi görüntüleme bu sürecin merkezinde yer almakta; hedef doğrulaması, biyodağılım analizi, dozimetri değerlendirmesi ve tedavi yanıtının öngörülmesi gibi kritik basamaklarda karar verici rol üstlenmektedir (1,3). Özellikle küçük hayvan PET/SPECT sistemleri kullanılarak elde edilen görüntüleme verileri, aday teranostik ajanların klinik translasyon potansiyelinin belirlenmesinde temel araçlardan biri olarak kabul edilmektedir (3,4).

Modern teranostik yaklaşımın en başarılı translasyon örneklerinden biri PSMA hedefli radyofarmasötiklerdir. Klinik öncesi çalışmalarda PSMA ekspresyonunun doğrulanması, yüksek tümör tutulumu ve uygun tümör/organ oranlarının gösterilmesi sonrasında ^{68}Ga -PSMA PET görüntüleme ve ^{177}Lu -PSMA tedavisi klinik uygulamaya taşınmıştır (5,6,22). VISION çalışması ile metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde ^{177}Lu -PSMA-617'nin sağkalım avantajı göstermesi, klinik öncesi görüntüleme temelli teranostik yaklaşımın başarılı translasyonuna önemli örnek oluşturmuştur (5).

Benzer şekilde somatostatin reseptörü hedefli teranostik ajanlar da klinik translasyon açısından önemli başarı sağlamıştır. Klinik öncesi görüntüleme çalışmaları ile nöroendokrin tümörlerde somatostatin reseptör ekspresyonunun doğrulanmasının ardından ^{68}Ga -DOTATATE PET ve ^{177}Lu -DOTATATE tedavisi klinik pratiğe girmiştir (2,4). NETTER-1 çalışmasının sonuçları, ileri evre midgut nöroendokrin tümörlerde ^{177}Lu -DOTATATE tedavisinin belirgin klinik fayda sağladığını ortaya koymuştur (4). Bu süreç, klinik öncesi moleküler görüntüleme ile başlayan translasyonel teranostik geliştirmenin en başarılı örneklerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Beta yayıcı ^{177}Lu -DOTATATE'in klinik başarısının ardından, somatostatin reseptörü hedefli teranostiğin alfa yayıcı eşdeğeri olarak ^{212}Pb -DOTAMTATE klinik araştırmaya taşınmıştır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında 2,5 MBq/kg/siklus dozunda dört siklus halinde uygulanan ajanın birleşik objektif yanıt oranı yaklaşık %50 düzeyinde bildirilmiş; PRRT-naif hastalarda 36 aylık genel sağkalım %88 olarak raporlanmıştır (15). Bu sonuçlar NETTER-1 çalışmasında ^{177}Lu -DOTATATE için bildirilen %18 objektif yanıt oranıyla karşılaştırıldığında, alfa yayıcı teranostiklerin beta yayıcı eşdeğerlerine üstünlük gösterebileceğine dair ilk klinik kanıtları sunmaktadır. Bu süreçte ^{203}Pb tabanlı ön dozimetri görüntülemesinin tedavi planlamasını yönlendirmesi, temsilci görüntüleme stratejisinin klinik translyasyon değerini somut biçimde örneklemektedir (15).

Son yıllarda FAP, CEA, GRPR ve CXCR4 gibi yeni moleküler hedeflere yönelik teranostik ajanların translyasyonel gelişimi hız kazanmıştır (6,12,22). Ben-Naim ve ark. (13) tarafından geliştirilen FAP hedefli $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ -Nb159 *nanobody* platformunda, ^{89}Zr -Nb159 PET ile FAP-pozitif U87 tümörlerinde FAP-negatif HCT116 tümörlerine kıyasla anlamlı ölçüde yüksek tutulum gösterilmiş (48. saatte SUV ortalama 0,45 vs. 0,09; $p < 0,0001$); PEGilasyon ve lizin koenjeksiyonu ile renal retansiyon azaltılarak ^{177}Lu -PEG-Nb159 ile gözlenebilir toksisite olmaksızın tümör büyüme inhibisyonu sağlanmıştır (13). Bu örnek, görüntüleme verisinin yalnızca biyodağılım göstergesi olarak değil; aynı zamanda ajan optimizasyonunu (PEGilasyon, renal koruma) yönlendiren bir geri besleme aracı olarak da kullanılabilirliğini göstermektedir. Zhang ve ark. (19) ise yüksek afiniteli CEA hedefli *nanobody* ajanını ^{68}Ga PET görüntüleme ile klinik öncesi düzeyde değerlendirmiş; ardından sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen ilk insan dozimetri ve güvenlik çalışmasıyla klinik basamağa geçişi gerçekleştirmiştir. Bu iki örnek, *nanobody* tabanlı teranostik platformların görüntüleme yönlendirmeli translyasyonel potansiyelini ortaya koymaktadır.

Klinik öncesi görüntüleme translyasyon sürecinde yalnızca hedef doğrulaması açısından değil; aynı zamanda dozimetri tahmini, güvenlik değerlendirmesi ve hasta seçim stratejileri açısından da kritik rol oynamaktadır (1,3). PET/SPECT tabanlı biyodağılım analizleri sayesinde doz sınırlayıcı organlar önceden belirlenebilmekte ve ilk insan çalışmalarında güvenli başlangıç dozları planlanabilmektedir (3,11). Ayrıca tümör heterojenitesinin görüntüleme ile değerlendirilmesi, tedaviye yanıt olasılığı yüksek hasta gruplarının belirlenmesine katkı sağlamaktadır (1,2).

Yeni nesil translyasyonel teranostik yaklaşımlar arasında yapay zeka destekli görüntü analizi, radyomik tabanlı biyobelirteçler, tüm vücut PET sistemleri ve kişiselleştirilmiş dozimetri uygulamaları yer almaktadır (13,14). Özellikle görüntüleme verilerinin yapay zeka algoritmaları ile bütünleştirilmesi sayesinde tedavi yanıt tahmini ve bireyselleştirilmiş teranostik planlama olanaklarının artacağı öngörülmektedir (14). Bunun yanı sıra yeni nesil radyonüklidler, *nanobody* tabanlı platformlar ve tümör mikroçevresini hedefleyen ajanlar gelecekte teranostik translyasyonun temel araştırma alanları arasında yer alacaktır (10,13).

Teranostik Görüntülemeye Özgü Zorluklar ve Gelecek Yönelimler

Teranostik uygulamalarda klinik öncesi görüntüleme, tanı ve tedavi radyonüklid çiftlerinin biyolojik davranışının birbiriyle uyumlu biçimde değerlendirilmesini gerektirmesi nedeniyle kendine özgü zorluklar içermektedir (1,2,3). Görüntüleme ile elde edilen biyodağılım verilerinin tedavi dozimetrisini öngörmeye kullanılabilmesi, tanısal ve terapötik radyonüklidler arasındaki farmakokinetik benzerliğin doğrulanmasını ön koşul kılmaktadır (3).

Alfa yayıcı teranostiklerde karşılaşılan zorluklar daha da belirgindir. “Teranostik Radyonüklid Çiftleri ve Temsilci Görüntüleme” ve “Teranostik Dozimetrik Çalışmalarda Klinik Öncesi Görüntüleme” bölümlerinde ele alındığı üzere mikrodozimetri heterojenliği ve kız radyonüklid redistribüsyonu klinik translyasyonun en önemli engelleri olarak öne çıkmakta; özellikle ^{225}Ac temelli teranostiklerde temsilci görüntüleme ve mikrodozimetri analizlerinin entegre kullanımını zorunlu kılmaktadır (2,5,8).

Temsilci görüntüleme stratejileri teranostik geliştirme sürecinde önemli avantajlar sağlamakla birlikte, terapötik ve görüntüleme radyonüklidleri arasındaki biyolojik eşdeğerliğin her zaman tam olarak sağlanamaması önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır (5,6). Koordinasyon kimyası, yük dağılımı, serum protein bağlanması ve farmakokinetik farklılıklar biyodağılım sonuçlarını etkileyebilmektedir (6). Bu nedenle her yeni teranostik çift için klinik öncesi validasyon çalışmalarının dikkatle planlanması gerekmektedir.

Gelecekte teranostik araştırmaların daha çok kişiselleştirilmiş görüntüleme ve dozimetri temelli yaklaşımlara yönelmesi beklenmektedir (1,7). Yapay zeka destekli görüntü analizi, radyomik tabanlı biyobelirteçler ve otomatik dozimetri sistemleri sayesinde görüntüleme verilerinin daha ayrıntılı ve standartlaştırılmış biçimde

değerlendirilmesi mümkün olabilir (7). Ayrıca tüm vücut PET tarama sistemleri ve yüksek duyarlılıklı yeni nesil görüntüleme teknolojileri ile düşük aktivitede daha hassas kantitatif analizler gerçekleştirilebileceği öngörülmektedir (4,7).

Yeni nesil teranostik araştırmalar yalnızca klasik PSMA ve somatostatin reseptörü hedefleri ile sınırlı kalmayacaktır. FAP, GRPR, CXCR4, immün kontrol noktaları ve tümör mikroçevresine yönelik hedefler gelecekte klinik translayon açısından önemli araştırma alanları arasında yer alacaktır (8,9). Bunun yanı sıra *nanobody* temelli radyofarmasötikler, multivalan ligand sistemleri ve nanopartikül taşıyıcı platformlar da daha yüksek tümör hedeflenmesi ve optimize farmakokinetik özellikler sağlama potansiyeline sahiptir (8).

Sonuç

Klinik öncesi moleküler görüntüleme, teranostik radyofarmasötik geliştirmenin yalnızca bir destek bileşeni değil; tanı-tedavi çiftleri arasındaki köprüyü kuran belirleyici aşamadır. Görüntüleme verisi, terapötik radyonüklidin biyolojik davranışını ön görmenin tek non-invaziv yolunu sunarken; aynı zamanda ajan optimizasyonunu doğrudan yönlendiren geri besleme mekanizması olarak da işlev görmektedir. Bu kapsamda iki nokta öne çıkmaktadır. Birincisi, alfa yayıcı ajanlarda temsilci görüntüleme stratejileri ile teranostik çift tutarlılığının doğrulanması; klinik aşamada kantitatif dozimetri çıkarımlarının doğruluğunu belirleyen kritik bir önkoşul olarak değerlendirilmelidir. İkincisi, FAP, GRPR ve CXCR4 gibi yeni nesil moleküler hedeflere yönelik *nanobody* ve multivalan platformların prelinik görüntüleme çalışmaları, ajan tasarımının iteratif optimizasyonuna açısından klasik radyofarmasötik geliştirme paradigmasından farklı bir yaklaşım gerektirmektedir. Yakın gelecekte teranostik geliştirme süreçlerinin başarısının; klinik öncesi görüntüleme protokollerinin standardizasyonu, kantifikasyon yöntemlerinin merkezler arası uyumu ve prelinikten kliniğe aktarılabilir dozimetri çerçevelerinin oluşturulmasına bağlı olacağı yönündedir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yapay Zeka (AI) Kullanım Beyanı: Metin düzenleme ve dil düzeltme desteği alınmıştır. Şekiller ilgili literatürden yararlanılarak yazar tarafından yapay zeka yardımı ile oluşturulmuştur.

Kaynaklar

1. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:534-550.
2. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:589-608. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:819.
3. 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.
4. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al.; NETTER-1 investigators. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus highdose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1752-1763. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022;23:e59.
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1091-1103.
6. Tran HH, Yamaguchi A, Manning HC. Radiotheranostic landscape: a review of clinical and preclinical development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2025;52:2685-2709.
7. Bruzgo-Grzybko M, Kalita IS, Olichwier AJ, Bielicka N, Chabielska E, Gromotowicz-Popławska A. Preclinical PET and SPECT imaging in small animals: technologies, challenges and translational impact. *Cells.* 2025;15:73.
8. Kleynhans J, Ebenhan T, Cleeren F, Satheke MM. Can current preclinical strategies for radiopharmaceutical development meet the needs of targeted alpha therapy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51:1965-1980.
9. Scaffidi-Muta JM, Abell AD. ²¹²Pb in targeted radionuclide therapy: a review. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2025;10:34.
10. Trommer J, Ullrich M, Reissig F, et al. It's a match: use of the radionuclide theranostic pair ¹³³La/²²⁵Ac for the radiopharmacological characterization of EGFR-targeted single-domain antibodies. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2025;10:31.
11. Kondo M, Cai Z, Chan C, Brown MK, Reilly RM. Preclinical comparison of [¹¹¹In]In- and [²²⁵Ac]Ac-DOTA-trastuzumab IgG, F(ab')₂ and Fab for theranostic SPECT/CT imaging and α -particle radioimmunotherapy of HER2-positive human breast cancer. *Mol Pharm.* 2025;22:474-487.
12. Watabe T, Hirata K, Iima M, et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med.* 2025;39:909-921.
13. Ben-Naim L, Prabhu S, Ferreira M, et al. Developing a theranostic nanobody targeting FAP for cancer imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2025;10:82.
14. Hu M, Zhang C, Fan D, Yang R, Bai Y, Shi H. Advances in preclinical research of theranostic radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2025;17:4337-4353.

15. Berckmans Y, Kleynhans J, Van Mechelen S, et al. Lead radionuclides for theranostic applications in nuclear medicine: from atom to bedside. *Theranostics*. 2026;16:2887-2917.
16. Lee SY, Manning HC. Contemporary opportunities and potential of Auger electron-emitting theranostics. *Theranostics*. 2026;16:3735-3770.
17. Sachindra S, Hellberg T, Exner S, et al. SPECT/CT imaging, biodistribution and radiation dosimetry of a ^{177}Lu -DOTA-Integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ cystine knot peptide in a pancreatic cancer xenograft model. *Front Oncol*. 2021;11:684713.
18. Miller C, Rousseau J, Ramogida CF, Celler A, Rahmim A, Uribe CF. Implications of physics, chemistry and biology for dosimetry calculations using theranostic pairs. *Theranostics*. 2022;12:232-259.
19. Zhang L, Zhou M, Lu C, et al. A high-affinity CEA-targeted nanobody for ^{68}Ga PET imaging and ^{177}Lu -based radioisotope therapy: preclinical and first-in-human evaluation. *J Nanobiotechnology*. 2025;23:734.
20. Verburg FA, de Blois E, Koolen S, Konijnenberg MW. Replacing Lu-177 with Tb-161 in DOTA-TATE and PSMA-617 therapy: potential dosimetric implications for activity selection. *EJNMMI Phys*. 2023;10:69.
21. Ells Z, Grogan TR, Czernin J, Dahlbom M, Calais J. Dosimetry of [^{177}Lu]Lu-PSMA-targeted radiopharmaceutical therapies in patients with prostate cancer: a comparative systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2024;65:1264-1271. Erratum in: *J Nucl Med*. 2024;65:1819. Erratum in: *J Nucl Med*. 2026;67:480.
22. Primac I, Tabury K, Tasdogan A, Baatout S, Herrmann K. The molecular blueprint of targeted radionuclide therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22:869-894.



Klinik Öncesi SPECT ve PET Görüntüleme Sistemlerinin Teranostik Radyofarmasötik Geliştirme Süreçlerindeki Rolü

The Role of Preclinical SPECT and PET Imaging Systems in Theranostic Radiopharmaceutical Development Processes

Çiğdem Soydal

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

Öz

Teranostik konsepti, aynı moleküler hedefe yönelik tanısal ve terapötik radyofarmasötiklerin entegrasyonu ile kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında devrim yaratmıştır. Yeni teranostik ajanların laboratuvarından kliniğe (translasyonel) aktarılmasında, küçük hayvan modelleriyle yapılan klinik öncesi (preklinik) moleküler görüntüleme çalışmaları kritik bir eşiktir. Bu derlemede, yeni radyofarmasötik geliştirme süreçlerinde klinik öncesi mikro-tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve mikro-pozitron emisyon tomografi (PET) sistemlerinin rasyonel kullanım alanları, metodolojik standartları ve literatürdeki güncel translasyonel başarı öyküleri incelenmiştir. Teranostik çiftlerin geliştirilmesinde mikro-görüntüleme; *in vivo* stabilitenin gösterilmesi, biyodağılımın haritalanması, tümör kinetiğinin belirlenmesi ve kritik organ dozimetrisinin hesaplanması amacıyla kullanılmaktadır. Görüntüleme protokollerinin optimizasyonu (dinamik vs. seri statik), cihaz kalibrasyonları, yüksek spesifik aktivite gereksinimi, enjeksiyon rotaları (intravenöz, intraperitoneal, intranasal) ve anestezi ajanlarının farmakokinetik üzerindeki etkileri klinik öncesi standardizasyonun temel taşlarını oluşturmaktadır. Literatürde prostat spesifik membran antijeni (PSMA) (PSMA-

Abstract

The theranostic concept has revolutionized personalized medicine by integrating diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals targeted at the same molecular biomarker. Preclinical small-animal molecular imaging is a critical checkpoint in translating novel theranostic agents from bench to bedside. This review evaluates the rational applications, methodological standards, and recent translational success stories of preclinical micro-single-photon emission computed tomography (SPECT) and micro-positron emission tomography (PET) systems in the development of novel radiopharmaceuticals. Micro-imaging in theranostic development is utilized to demonstrate *in vivo* stability, map biodistribution, determine tumor kinetics, and estimate critical organ dosimetry. Optimization of imaging protocols (dynamic vs. serial static), system calibrations, the necessity of high specific activity, injection routes (intravenous, intraperitoneal, intranasal), and the impact of anesthetic agents on pharmacokinetics constitute the cornerstones of preclinical standardization. In the literature, the role of these preclinical phases is prominent in the clinical translation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) (PSMA-617) and fibroblast activation protein (FAP) (FAPI-46) targeted agents,

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Çiğdem Soydal, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: csoyda@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6199-8551

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Soydal Ç. The role of preclinical SPECT and PET imaging systems in theranostic radiopharmaceutical development processes. Nucl Med Semin. 2026;12:128-133



Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

617) ve fibroblast aktivasyon proteini (FAP) (FAPI-46) hedefli ajanların klinik başarıya ulaşmasında bu klinik öncesi basamakların rolü büyüktür; günümüzde ise insan trofoblast hücre yüzey antijeni 2 ve Nectin-4 gibi yeni nesil hedefler öne çıkmaktadır. Klinik öncesi PET ve SPECT görüntüleme, potansiyel teranostik ajanların *in vivo* davranışlarını insan öncesi aşamada öngören en güvenilir yöntemlerdir. Erken evrede saptanan *in vivo* instabilite durumları (örneğin, serbest iyot-124 ayrışması gibi) gereksiz insan çalışmalarını önlerken, başarılı klinik öncesi tasarımlar geleceğin rutin klinik ajanlarının kapısını aralamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, klinik öncesi görüntüleme, mikro-PET, mikro-SPECT, radyofarmasötik geliştirme, biyodağılım

while novel targets such as Trop-2 and Nectin-4 are currently emerging. Preclinical PET and SPECT imaging are the most reliable modalities to predict the *in vivo* behavior of potential theranostic agents prior to human translation. Early detection of *in vivo* instability (e.g., free iodine-124 detachment) prevents futile clinical trials, whereas successful preclinical designs pave the way for future routine clinical agents.

Keywords: Theranostics, preclinical imaging, micro-PET, micro-SPECT, radiopharmaceutical development, biodistribution

Giriş

Teranostik terimi, İngilizce tedavi (*therapy*) ve tanı (*diagnosis*) kelimelerinin birleşiminden türetilmiş olup, aynı moleküler hedefe bağlanan tanısal ve terapötik radyofarmasötiklerin hastalık yönetiminde eş zamanlı veya ardışık olarak kullanılmasını ifade eder. Bu kavram doğrultusunda, öncelikle gerçekleştirilen moleküler görüntüleme ile hedeflenen reseptörün tümör dokusundaki ekspresyon düzeyi ve hastalığın anatomik yaygınlığı nesnel olarak değerlendirilir. Elde edilen görüntüleme verileri sayesinde, aynı hedefe bağlanacak olan tedavi radyofarmasötığının tümörde ne düzeyde tutulum göstereceği önceden öngörülebilmektedir. Böylelikle teranostik yaklaşım, tedavi etkinliğinin henüz uygulama aşamasına geçilmeden tahmin edilmesine ve dolayısıyla tedavinin kişiselleştirilmesine olanak tanır. Tanısal aşamayı takiben, aynı hedefi rehber edinen beta (β) veya alfa (α) yayıcı terapötik radyonüklidler ile hedefe yönelik tedavi uygulanır.

Günümüzde teranostik konseptine dayalı yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi süreci ivme kazanarak devam etmektedir (1,2). Bu moleküllerin geliştirilme ve translasyonel tıp aşamalarında, klinik öncesi (preklinik) tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) sistemleri ile yürütülen küçük hayvan görüntüleme çalışmaları kritik bir yer teşkil etmektedir. Bu derleme makalesinde, klinik öncesi SPECT ve PET sistemlerinin yeni ajan geliştirme süreçlerinin hangi aşamalarında ve ne şekilde kullanılabileceği güncel literatür ışığında özetlenmiştir.

Yeni Radyofarmasötik Geliştirme Süreçleri ve *In Vitro/In Vivo* Değerlendirmeler

Teranostik amaçla kullanılacak yeni radyofarmasötiklerin geliştirilme sürecinde ilk adım; tümör hücresinde veya tümör mikroçevresinde uygun bir biyobelirtecini (hedefin) seçilmesi ve bu hedefe yüksek afinite ile bağlanabilecek sentetik bir ligandın üretilmesidir. Sonraki aşamada bu ligand, uygun bir gama (γ) veya pozitron (β^+) yayıcı radyonüklid ile işaretlenir. Laboratuvar ortamında radyokimyasal saflığı ve stabilitesi doğrulanan bu potansiyel görüntüleme ajanının, hücresel çalışmalar aracılığıyla *in vitro* ortamda hücre içi stabilitesi ve hedef reseptöre bağlanma kinetiği değerlendirilir (3,4).

Tüm bu basamakları başarıyla tamamlayan yeni bir görüntüleme radyofarmasötığının bir sonraki test ortamı, uygun hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilecek SPECT veya PET görüntülemeleridir. Bu aşamada; ajanın fizyolojik biyodağılımı, olası toksisiteye veya yan etkilere yol açabilecek hedef dışı organ tutulumları ve nihayetinde farklı tümör modellerindeki tutulum düzeyleri ile tümör-arka plan oranları kantitatif olarak analiz edilebilir. Geliştirilen radyofarmasötik bir gama yayıcı radyonüklid içeriyorsa mikro-SPECT, bir pozitron yayıcı radyonüklid içeriyorsa mikro-PET görüntüleme modalitesi tercih edilmelidir.

Teranostik geliştirme sürecindeki bir sonraki basamak ise teranostik çiftin tedavi bileşeninin tasarlanmasıdır. Bu aşamada, aynı hedefe bağlanan ligand bu kez beta veya alfa yayıcı terapötik radyonüklidler ile işaretlenir. Tedavi radyofarmasötığının terapötik etkinliğinin öngörülmesi sürecinde, *ex vivo* biyodağılım ve diseksiyon çalışmalarının

yanı sıra, eğer kullanılan terapötik radyonüklid eş zamanlı bir gama bozunumu da sergiliyorsa [örneğin, lutesyum-177 (^{177}Lu) gibi], mikro-SPECT görüntüleme çalışmalarından yararlanılır. Bu çalışmalarda temel amaç; radyofarmasötüğün *in vivo* biyodağılımını belirlemek, kritik organların soğurduğu dozları hesaplamak ve ajanın tümördeki kalış süresini (retansiyonunu) saptayarak terapötik açıdan yeterli tümör dozlarına ulaşılmasını araştırmaktır (4,5).

Yeni bir teranostik çiftin geliştirilmesi süreçlerinde mikro-SPECT ve mikro-PET çalışmalarının temel kullanım amaçları şu şekilde sıralanabilir:

- *In vivo* biyodağılımın kantitatif olarak değerlendirilmesi,
- *In vivo* kimyasal ve metabolik stabilitenin izlenmesi,
- Terapötik etkinliğin ve tümör kinetiğinin öngörülmesi,
- Kritik organ ve tümör dozimetri çalışmalarının yürütülmesi.

Görüntüleme Protokollerinin Optimizasyonu ve Zaman Faktörü

Teranostik çiftlerin geliştirilmesi aşamasında, yeni görüntüleme radyofarmasötüğünün tümörde optimal tutulum gösterdiği zaman diliminin belirlenmesi ve net biyodağılım profilinin ortaya konulabilmesi amacıyla, kullanılan radyonüklidin fiziksel yarı ömrü ve ligandin biyolojik yarı ömrü göz önünde bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda dinamik görüntüleme protokollerinin veya farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirilen seri (çok zamanlı) statik görüntülemelerin yapılması gereklidir.

Örneğin, insan trofoblast hücre yüzey antijeni 2 (Trop-2)'ye bağlanan monoklonal antikör yapısındaki bir ligandin, uzun fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklid ile işaretlenmesiyle elde edilen ^{64}Cu -NO-TA-hIMB1636 molekülünün mikro-PET çalışmasında; tümördeki tutulum düzeyini ve tümörde kalış süresini doğru değerlendirebilmek adına enjeksiyon sonrası 4., 24. ve 48. saatlerde seri görüntüler alınmıştır (5). Bu geniş zaman aralığı, hem radyonüklidin fiziksel yarı ömrünün hem de monoklonal antikörün hedef reseptöre uzun süreli bağlanma ve klerens potansiyelinin bir gerekliliğidir.

***In vivo* Stabilitenin Kritik Önemi ve Başarısız Adayların Elenmesi**

In vitro ortamda stabilitesi kanıtlanmış yeni bir radyofarmasötüğün *in vivo* sistemlerde de yapı bütünlüğünü koruyup koruyamadığının belirlenmesi, klinik öncesi görüntülemenin en hayati amaçlarından

biridir. Geliştirilen ajan *in vivo* ortamda hızla metabolize olur veya kimyasal modifikasyona uğrarsa, hedef reseptöre bağlanma afinitesi dramatik şekilde düşecek ve tanılabilir/tedavi edici etkinliği azalacaktır. Daha da önemlisi, bağından ayrılan serbest radyonüklidler veya ortaya çıkan farklı metabolitler, sağlıklı dokularda birikerek istenmeyen toksisitelere yol açabilir.

Bu duruma çarpıcı bir örnek olarak, yazarların daha önce *in vitro* ortamda yüksek stabilitesini gösterdikleri iyot-124 (^{124}I) ile işaretli altın nanopartiküllerin, bir ksenograft fare modelinde *in vivo* stabilitesini değerlendirdikleri çalışma verilebilir. Enjeksiyon sonrası alınan seri mikro-PET görüntülerinde, 20. dakikadan itibaren hayvanların tiroid bezinde ve karaciğerinde serbest ^{124}I ayrışmasına bağlı belirgin bir radyoaktivite birikimi izlenmiştir (6). Bu bulgu, nanopartikül ile ^{124}I arasındaki bağın *in vivo* koşullarda stabil olmadığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Klinik öncesi görüntüleme sayesinde elde edilen bu olumsuz veri doğrultusunda, söz konusu nanopartikülün insanlarda ilk uygulama (faz) çalışmalarına geçilmemiş; böylece hem kaynak israfı hem de potansiyel bir klinik risk erkenden önlenmiştir.

Klinik Öncesi Merkezlerde Standardizasyon ve Metodolojik Esaslar

Teranostik geliştirme sürecinde mikro-PET ve mikro-SPECT çalışmalarına yeni başlayacak olan merkezlerde belirli metodolojik standartların sağlanması, verilerin güvenilirliği açısından büyük önem arz etmektedir. Aksi takdirde, klinik translayon aşamasında yetersiz veri setlerine veya yanlış yorumlamalara yol açacak sonuçlara ulaşılması kaçınılmazdır.

1. Cihaz Kalibrasyonu ve Fantom Çalışmaları: Kullanılacak görüntüleme sisteminin, söz konusu radyofarmasötüğün içerdiği spesifik radyonüklid için çapraz kalibrasyonunun yapılmış olması ve duyarlılık/çözünürlük analizlerinin fantom çalışmaları ile doğrulanması kritik bir öneme sahiptir. Bu standardizasyon, özellikle hipofiz ve tiroid gibi milimetrik küçük organlardaki fizyolojik tutulumların ve küçük tümör odaklarının doğru kantifiye edilmesi açısından vazgeçilmezdir.

2. Doz ve Spesifik Aktivite Seçimi: Uygulanacak radyofarmasötik dozu ve görüntüleme protokolleri, literatürdeki benzer kimyasal yapıdaki ajanlar referans alınarak tasarlanmalıdır. Deney hayvanlarına güvenle uygulanabilecek intravenöz enjeksiyon hacimleri oldukça sınırlı olduğundan (örneğin, fareler için maksimum 100-200 μL), hayvanı kütleli (soğuk ligand) olarak satüre

etmeden yeterli radyoaktiviteyi (sıcak ligand) enjekte edebilmek adına yüksek spesifik aktivitelerin (molar aktivite) tercih edilmesi gerekmektedir.

3. Farmakokinetik ve Biyodağılım Analizleri:

Biyodağılımın ve organ klerenslerinin net gösterilebilmesi için ideal protokol; enjeksiyon sonrasındaki ilk 1 saatlik süreçte kesintisiz dinamik görüntüleme yapmak, ardından daha geç zaman dilimlerinde statik görüntülerle süreci desteklemektir. Dinamik görüntüleme; emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon süreçlerini gerçek zamanlı izlemek ve dolaşımdan hızlı temizlenen ajanların tanınabilir performansını saptamak için idealdir. Monoklonal antikorlar gibi uzun yarı ömre sahip makromoleküller için ise geç statik görüntüler daha rasyoneldir. Görüntüleme sekanslarının tamamlanmasının ardından, hayvanların sakrifikasyonu ve organ diseksiyonu (*organ harvesting*) yapılarak gama sayıcılarla (*gamma counter*) gerçekleştirilen ölçümler, görüntülemekten elde edilen kantitatif verilerin doğrulanmasını [gerçek yüzde enjekte edilen doz/gram (%ID/g) değerlerini] sağlar. Ek olarak, belirli zamanlarda alınan kan ve idrar örneklerinin kütle spektrometrisi, florometri, spektrofotometri veya gama sayıcılar ile analizi, dolaşımdan temizlenme kinetiğini ve üriner/hepatobilyer atılım dinamiklerini aydınlatır.

4. Enjeksiyon Teknikleri:

Teranostik ajan çalışmalarında standart yaklaşım intravenöz bolus enjeksiyondur. Ancak özellikle nörolojik reseptör çalışmalarında radyofarmasötüğün plazmada kararlı bir konsantrasyonda kalması isteniyorsa sürekli infüzyon protokolleri gerekebilir. İntranazal veya retro-orbital uygulamalarda lokal doku hasarını ve hacim yükünü önlemek için spesifik aktivite optimize edilmelidir.

Intraperitoneal tümör modellerinde ise ajanın doğrudan intraperitoneal yolla uygulanması hedefe yönelik lokal tutulum performansını değerlendirmek açısından avantaj sağlayabilir (7,8,9).

5. Anestezi Yönetimi:

Hayvan enjeksiyonu ve görüntüleme prosedürleri genellikle genel anestezi altında yürütüldüğünden, seçilen anestezi ajanının (örneğin, izofluran, ketamin/ksilazin) kardiyak debi, organ perfüzyonu ve dolayısıyla radyofarmasötüğün biyodağılımı üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Anestezi süresi ve derinliği farmakokinetiği doğrudan etkileyebileceğinden, tüm deney gruplarında tamamen eşit ve standart anestezi koşulları sağlanmalıdır.

Klinik öncesi mikro-PET ve mikro-SPECT çalışmalarında metodolojik standardizasyon parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Literatürdeki Güncel Translasyonel Başarı Öyküleri ve Geleceğin Hedefleri

Klinik öncesi görüntülemenin en aktif ve başarılı şekilde entegre edildiği teranostik süreçlerin başında prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefli ajanlar gelmektedir. Ruigrok ve ark. (9), PSMA I&T ve PSMA-617 ligandlarının ¹⁷⁷Lu ile işaretli formlarının biyodağılımını ve tümör tutulum düzeylerini, PSMA ekspresyonu gösteren bir tümör modelinde karşılaştırmışlardır (10). Farklı zaman dilimlerinde elde ettikleri seri mikro-SPECT/BT görüntülemeleriyle; ¹⁷⁷Lu-PSMA-617'nin tümörde PSMA I&T ile benzer ve yüksek bir tutulum sergilediğini, ancak böbrek ve tükürük bezi absorbe dozlarının anlamlı derecede daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu preklinik veriler, ajanın insan çalışmalarındaki yüksek terapötik indeksin erken bir kanıtı olmuştur.

Tablo 1. Klinik öncesi mikro-PET ve mikro-SPECT çalışmalarında metodolojik standardizasyon parametreleri

Cihaz kalibrasyonu	Fantom çalışmaları, duyarlılık ve çapraz kalibrasyon analizleri	Hipofiz, tiroid gibi milimetrik organlardaki ve küçük tümör odaklarındaki kantitatif doğruluğu sağlar
Radyofarmasötik	Yüksek spesifik aktivite (molar aktivite), düşük enjeksiyon hacmi (<200 µL)	Deney hayvanını kütleli (soğuk ligand) olarak satüre etmeden, hedef reseptörleri bloke etmeden yeterli sinyal alınmasını sağlar
Farmakokinetik analiz	İlk 1 saat kesintisiz dinamik görüntüleme + geç seri statik görüntülemeler	Ajanın emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) süreçleri ile organ klerenslerini gerçek zamanlı ortaya koyar
Biyodağılım doğrulaması	Sakrifikasyon, organ diseksiyonu (<i>harvesting</i>) ve gama sayıcı ölçümleri	Görüntülemekten elde edilen verileri, doku başına gerçek yüzde enjekte edilen doz (%ID/g) olarak valide eder
Enjeksiyon rotası	i.v. bolus, sürekli infüzyon, i.p. veya retro-orbital uygulamalar	Radyofarmasötüğün plazma konsantrasyon eğrisini belirler; nörolojik veya intraperitoneal tümör modellerine göre optimize edilmelidir
Anestezi yönetimi	İzofluran veya ketamin/ksilazin standardizasyonu	Anesteziklerin kardiyak debi ve organ perfüzyonu üzerindeki etkilerini sabitleyerek gruplar arası farmakokinetik sapmaları önler

PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

Tablo 2. Klinik öncesi görüntülemeden klinik pratiğe aktarılan ve translasyonel aşamada olan temel teranostik hedefler

PSMA (prostat spesifik membran antijeni)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T	Seri mikro-SPECT/BT ile PSMA-617'nin tümör tutulumunun yüksek, böbrek ve tükürük bezi absorbe dozlarının daha düşük olduğunun gösterilmesi (9)	Klinik rutin. Prostat kanseri teranostik yönetiminde dünya çapında standart uygulama haline gelmiştir
FAP (fibroblast aktivasyon proteini)	⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu-FAPI-02/04 ⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu-FAPI-46/2286	Mikro-PET/SPECT ile ilk nesil FAPI'lerin hızlı klerensi görülmüş; sonraki nesil FAPI-46'nın tümörde daha uzun kalarak radyoterapiye daha uygun olduğu kanıtlanmıştır (8,9,10)	Klinik rutin/yoğun kullanım. Geniş tümör yelpazesinde tümör mikroçevresini hedefleyen güçlü bir ajan haline gelmiştir
Trop-2 (trofoblast hücre yüzey antijeni 2)	64Cu-NO-TA-h1MB1636 (monoklonal antikor)	Uzun yarı ömürlü radyonüklid ile 4., 24. ve 48. saatlerde yapılan seri statik görüntülerle antikorun tümör retansiyonu ve geç klerensi haritalanmıştır (5)	Translasyonel faz. Klinik öncesi çalışmaları hızla artmakta, yakın gelecekte klinik trial'larda yoğunlaşması beklenmektedir
Nectin-4	Yeni nesil teranostik peptid ve ligand tasarımları	Küçük hayvan PET ve SPECT modellerinde tümör hedefleme spesifitesi ve <i>in vivo</i> biyodağılım profilleri optimize edilmektedir	Translasyonel geliştirme. Yeni nesil akıllı molekül tasarımları klinik öncesi süzgeçten geçmektedir

PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

Son yıllarda klinik öncesi moleküler görüntülemenin kılavuzluk ettiği bir diğer devrimsel grup ise fibroblast aktivasyon proteini (FAP) hedefli teranostikler olmuştur. İlk geliştirilen türevlerden FAP inhibitörü (FAPI)-02 ve FAPI-04'ün FAP eksprese eden tümörlerde yüksek düzeyde tutulum gösterdiği ve vücuttan hızlı temizlendiği hayvan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (10,11). Bu gözlemin hemen ardından, radyonüklid tedavi için tümörde daha uzun kalış süresine (retansiyona) sahip moleküller tasarlanması amaçlanmış; FAPI-46 ve FAPI-2286 türevlerinin tümör dokusunda daha uzun süre kaldığı yine hayvan modellerinde yürütülen prelinik SPECT/PET çalışmalarıyla ortaya konulmuştur (12). Bu klinik öncesi verilerin ışığında, günümüzde ⁶⁸Ga-PSMA-617 ve ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ile birlikte ⁶⁸Ga-FAPI-46 ve ¹⁷⁷Lu-FAPI-46 çiftleri klinik pratikte yaygın ve güvenle kullanılan birer rutin radyofarmasötik haline gelmiştir.

Günümüzde prelinik çalışmalara sıklıkla konu olan ve yakın gelecekte translasyonel uygulamalarını, klinik faz çalışmalarını sıklıkla göreceğimiz iki yeni hedef ise Trop-2 ve Nectin-4'tür (13,14). Bu iki hedefe yönelik geliştirilen yeni nesil teranostik ajanların (antikor-ilac konjugatları benzeri radyofarmasötik tasarımlar veya küçük peptitler) klinik öncesi PET ve SPECT ile karakterizasyonunu içeren çalışmaların sayısı literatürde hızla artış göstermektedir. Klinik öncesi görüntülemeden klinik pratiğe aktarılan ve translasyonel aşamada olan temel teranostik hedefler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Sonuç olarak, yeni nesil teranostik radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde klinik öncesi mikro-PET ve mikro-SPECT görüntüleme sistemleri, moleküler tasarımların *in vivo* dünyadaki kaderini belirleyen en güçlü translasyonel köprüdür. Hücre kültürlerinde (*in vitro*) yüksek stabilite gösteren bir ajanın, *in vivo* karmaşık biyolojik sistemlerde karaciğer veya tiroid gibi sağlıklı dokularda serbest radyonüklid (örneğin, serbest ¹²⁴I) birikimine yol açabileceğinin bu sistemlerle gösterilmesi, başarısız adayların erken evrede elenmesini sağlayarak klinik araştırmaların güvenliğini ve maliyet etkinliğini artırmaktadır. Ancak bu çalışmaların klinik translasyon değerini koruyabilmesi; cihaz kalibrasyonlarından anestezi protokollerine, doğru enjeksiyon yöntemlerinden *ex vivo* diseksiyon doğrulamalarına kadar uzanan katı prelinik standartların sağlanmasına bağlıdır.

Geçmişte PSMA ve FAP hedefli ajanların mikro-görüntüleme basamaklarını başarıyla tamamlayarak günümüz klinik pratiğinin rutin birer parçası haline gelmesi, bu metodolojik süzgecin doğruluğunu kanıtlamaktadır. Yakın gelecekte, translasyonel fazda olan Trop-2 ve Nectin-4 gibi umut vaat eden yeni hedeflere yönelik geliştirilen teranostik ajanların da prelinik moleküler görüntüleme süzgecinden geçerek kişiselleştirilmiş onkolojik yönetimde yerlerini alacağı ve nükleer tıp pratiğini daha da ileriye taşıyacağı öngörülmektedir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yapay Zeka (AI) Kullanım Beyanı: Metin düzenleme ve dil düzeltme desteği alınmıştır. Şekiller ilgili literatürden yararlanılarak yazar tarafından yapay zeka yardımı ile oluşturulmuştur.

Kaynaklar

- Herrmann K, Larson SM, Weber WA. Theranostic concepts: more than just a fashion trend-introduction and overview. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):1S-2S.
- Mertz L. Nuclear imaging enters a new era: combining diagnosis and therapy, nuclear medicine has the potential to advance cancer treatment and care. *IEEE Pulse.* 2018;9:4-8.
- Watabe T, Hirata K, Lima M, et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med.* 2025;39:909-921.
- Gandhi N, Alaseem AM, Deshmukh R, et al. Theranostics in nuclear medicine: the era of precision oncology. *Med Oncol.* 2025;42:498.
- Li C, Liu J, Yang X, et al. Theranostic application of $^{64}\text{Cu}/^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-Trop2 monoclonal antibody in pancreatic cancer tumor models. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;50:168-183.
- MOLECUBES NV. I124 PET imaging in nanomedicine [Internet]. Gent: MOLECUBES NV; c2022. Available from: <https://www.molecubes.com/applications/i124-pet-imaging-in-nanomedicine/>
- Nanni C, Pettinato C, Ambrosini V, et al. Retro-orbital injection is an effective route for radiopharmaceutical administration in mice during small-animal PET studies. *Nucl Med Commun.* 2007;28:547-553.
- Slavine NV, Antich PP. Practical method for radioactivity distribution analysis in small-animal PET cancer studies. *Appl Radiat Isot.* 2008;66:1861-1869.
- Ruigrok EAM, van Vliet N, Dalm SU, et al. Extensive preclinical evaluation of lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1339-1350.
- Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med.* 2018;59:1415-1422.
- Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med.* 2018;59:1423-1429.
- Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:3651-3667.
- Paraíso P, van Deurzen CHM, Seimbille Y. Radionuclide-based pharmaceuticals for breast cancer imaging: state of the art. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2026;11:39.
- Kabunda J, Ndlovu H, Singh K, et al. Nectin-4, bladder cancer, and nuclear medicine: a theranostic frontier. *Semin Nucl Med.* 2025:S0001-2998(25)00118-7.



Hedefe Yönelik Radyofarmasötiklerde Biyodağılım

Biodistribution Evaluation of Targeted Radiopharmaceuticals

© Gül Gümüşer, © Yasemin Parlak

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Öz

Klinik öncesi değerlendirme, radyofarmasötikler (RF) de dahil olmak üzere tüm ilaç geliştirme süreçlerinin temel ve vazgeçilmez aşamalarından biridir. Son yıllarda biyoloji, moleküler görüntüleme, radyokimya ve farmasötik kimya alanlarında kaydedilen önemli ilerlemeler; radyoizotopları hücresel ve moleküler düzeyde spesifik hedeflere yönlendirebilen yeni nesil hedefe yönelik RF'lerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler, özellikle radyoşayetli moleküllerin biyodağılımı, farmakokinetiği, hedef özgüllüğü, dozimetrisi ve toksite profillerinin klinik öncesi aşamalarda ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine yönelik gereksinimi artırmıştır. Bu derleme, hedefe yönelik RF'lerdeki güncel gelişmeleri ele almakta ve RF geliştirme sürecinde önemli bir yere sahip temel klinik öncesi araştırma parametrelerini incelemektedir. Özellikle biyodağılım çalışmalarının; hedef doku tutulumu, normal organ dağılımı, dozimetri, terapötik etkinlik ve güvenlik açısından klinik öncesi değerlendirmedeki kritik rolü vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hedefe yönelik radyofarmasötik, biyodağılım, klinik öncesi, lineer enerji transferi

Abstract

Preclinical evaluation constitutes an essential and integral component of the development process of radiopharmaceuticals (RPs). Advances achieved over recent decades in the fields of biology, molecular imaging, radiochemistry, and pharmaceutical chemistry have enabled the development of next-generation targeted RPs capable of delivering radioisotopes to specific cellular and molecular targets. These developments have significantly increased the need for comprehensive preclinical assessment of radiolabeled molecules, particularly with respect to their biodistribution, pharmacokinetics, target specificity, dosimetry, and toxicity profiles. This review discusses current advances in targeted RPs and highlights the fundamental preclinical research parameters involved in their development. In particular, the critical role of biodistribution studies in preclinical evaluation is emphasized in terms of target tissue uptake, normal organ distribution, dosimetry, therapeutic efficacy, and safety assessment.

Keywords: Targeted radiopharmaceuticals, biodistribution, preclinical studies, linear energy transfer

Giriş

Yeni nesil radyofarmasötikler (RF), radyonüklidlerin lezyonlara doğru şekilde ulaştırılmasını ve hedef dışı birikimin azaltılmasını sağlamak amacıyla hedefleyici vektörler kullanmaktadır. Bu yaklaşım, tümör tanısının ve tedavisinin etkinliğini ve biyogüvenliğini artırır. Güncel çalışmalar, farklı hastalık hedeflerine yönelik yeni RF'lerin geliştirilmesine odaklanmakta; bu ajanların *in vivo* değerlendirmelerinde yüksek tümör tutulumu,

uzamış lezyon retansiyonu ve klinik standartlarla uyumlu avantajlı farmakokinetik özellikler bildirilmiştir (1).

Radyoteranostik ajanlar, tümör tanısı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, günümüzde uygulama alanları nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamatuvar süreçleri de kapsayacak şekilde genişlemektedir. Tanısal RF'ler, hasta seçimi, hastalık sınıflandırması ve tedavi planlamasında kritik rol oynayarak hedefe yönelik radyonüklid

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Gül Gümüşer, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: fggumuser@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7103-232

Geliş Tarihi/Received: 03.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Gümüşer G, Parlak Y. Biodistribution evaluation of targeted radiopharmaceuticals. Nucl Med Semin. 2026;12:134-142



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

tedavilerinde terapötik sonuçların iyileştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır (1).

Alfa ve Beta Yayıcılarının Radyofiziksel ve Radyobiyojik Özellikleri

Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu tarafından yayımlanan yaklaşık 1200 radyonüklid bulunmakta olup bunların yalnızca sınırlı bir bölümü klinik ve bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır (2).

Radyonüklidler; fiziksel yarı ömür, bozunma tipi, yayılan radyasyonun enerjisi, tümör dokusundaki tutulumu, biyolojik davranışı ve kullanım alanları açısından farklı fiziksel ve biyokimyasal özellikler göstermektedir. Bunun yanı sıra üretim yöntemleri, elde edilebilirlik ve radyokimyasal saflaştırma süreçleri de klinik kullanıma uygunluk açısından önemli parametrelerdir. Beta parçacıklarından farklı özelliklere sahip diğer bir radyasyon türü ise alfa parçacıklarıdır. Alfa parçacıkları, beta parçacıklarına kıyasla yüksek lineer enerji transferine (LET) ve düşük doku penetrasyonuna sahiptir. 2013 yılında geliştirilen ^{223}Ra RaCl_2 , ilk alfa parçacığı yayıcı RF olarak metastatik kanser tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır (3).

Marcu ve ark. (3) 2018 yılında alfa ve beta yayıcı parçacıkları klinik öncesi ve klinik çalışmalar temelinde küresel ölçekte karşılaştırmıştır. Ancak izotop üretimi ve saflaştırma teknolojilerindeki ilerlemeler ile astatin-211 (^{211}At), aktinyum-225 (^{225}Ac), bizmut-213 (^{213}Bi) ve kurşun-212 (^{212}Pb) gibi çeşitli alfa yayıcı radyonüklidler de yeni radyoilaletme yöntemlerinin geliştirilmesi, farklı kanser türleri için yeni terapötik seçeneklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu nedenle, yalnızca alfa yayıcılar değil, aynı zamanda beta yayıcı terapötik ajanların geliştirilmesinde de olumlu bir yön çizilebilmesi için, özellikle araştırmaların erken aşaması olan klinik öncesi çalışmalar temelinde güncellenmiş değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Alfa Yayıcılar

Enerji, LET, Doku Penetrasyonu ve Etki Mekanizması:

Alfa parçacıkları, dokularda sınırlı penetrasyon göstermeleri (genellikle yalnızca 50-80 μm) ve bu kısa mesafe boyunca yüksek LET'e sahip olmaları nedeniyle güçlü biyolojik etkiler sergileyen önemli radyasyon türleridir. Bu parçacıklar genellikle 5-9 MeV arasında enerjiye sahiptir ve farklı fiziksel yarı ömür gösterebilirler. Örneğin, ^{225}Ac yaklaşık 10 günlük uzun bir yarı ömre sahipken, ^{213}Bi yalnızca

45,6 dakikalık kısa bir yarı ömre sahiptir. Bununla birlikte, her iki radyonüklid de yaklaşık 80-100 keV/ μm aralığında LET değerleri oluşturarak benzer biyolojik etki profili gösterir. Bu son derece lokalize enerji bırakımı önemli bir avantajdır; çünkü çevredeki sağlıklı dokulara verilen hasarı en aza indirir ve alfa yayıcıları küçük tümörleri hedeflemek için ideal hale getirir (4).

Beta Yayıcılar

Enerji, LET, Doku Penetrasyonu ve Etki Mekanizması:

Beta parçacıkları, elektron veya pozitron yapısında, nispeten düşük kütleli parçacıklardır ve küçük boyutları nedeniyle alfa parçacıklarına kıyasla çok daha yüksek penetrasyona sahiptir. Bu beta yayıcıların daha uzun menzil, daha büyük veya daha yaygın tümörleri ya da heterojen ekspresyon paternine sahip lezyonları ışınlatabilmesine olanak tanır ve böylece daha geniş bir alanda daha homojen doz dağılımı sağlar (2). Çoğu beta parçacığı yaklaşık 0,1-1,0 keV/ μm LET değerine ve 50-2300 keV enerji aralığına sahiptir; bu değerler alfa parçacıklarına göre daha düşüktür. Beta yayıcılar genellikle benzer fiziksel yarı ömür değerleri gösterir. Örneğin, lutesyum-177 (^{177}Lu) ve iyot-131 (^{131}I) sırasıyla yaklaşık 6,6 ve 8,0 günlük yarı ömre sahiptir (3,4).

Temel Farklılıklar ve Terapötik Etkileri

Alfa ve beta yayıcılar arasındaki temel radyofiziksel farklılıklar, farklı terapötik sonuçlara yol açmaktadır. Alfa yayıcılar yüksek LET ve kısa menzilleri sayesinde küçük lezyonlar için son derece güçlü, lokalize bir doz bırakımı sağlar. Buna karşılık beta yayıcılar daha geniş bir "cross-fire" oluşturur; bu nedenle daha büyük tümör yüklerinde veya yaygın hastalık tablolarında daha uygundur. Alfa yayıcıların reaktif oksijen türlerinden bağımsız etki mekanizması, özellikle hipoksik tümör mikroçevrelerinde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hipoksi, beta yayıcı tedaviler için çoğu zaman zorluk oluştururken, alfa yayıcılar bu koşullarda etkili sitotoksik yanıt oluşturabilmektedir (3,4).

Klinik uygulamalarda ise radyonüklidler genel olarak iki temel grupta değerlendirilmektedir:

1. Tanısal görüntüleme amaçlı kullanılan radyoizotoplar,
2. Terapötik amaçlı kullanılan radyoizotoplar.

Radyonüklid görüntülemelerde tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) olmak üzere temel modalite vardır. Bu modalitelerde kullanılan radyonüklidler sırasıyla tek

foton yayıcılar ve pozitron yayıcılarıdır. Bu radyonüklidler daha kısa fiziksel yarı ömre sahip oldukları için hastaların maruz kaldığı radyasyon dozu azdır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan görüntüleme radyonüklidleri arasında teknesyum-99m (^{99m}Tc), flor-18 (^{18}F), galyum-68 (^{68}Ga) ve karbon-11 (^{11}C) yer almaktadır.

Terapötik radyonüklid seçimi yapılırken birkaç önemli unsur dikkate alınmalıdır. İlk olarak, radyonüklidin hedeflenen terapötik uygulama için uygun bir fiziksel yarı ömre sahip olması gerekir; terapötik radyonüklidler için uygun yarı ömür aralığı yaklaşık 6 saat ile 10 gün arasındadır (5). İkinci olarak, radyonüklidlerin tümör hücrelerini öldürebilecek yüksek LET'e sahip radyasyon yaymaları gerekmektedir. Bu özelliklere göre terapötik radyonüklidler üç gruba ayrılır: beta yayıcılar, alfa yayıcılar ve Auger elektron yayıcılarıdır (5).

Radyoteranostik

Radyoteranostik kavramı, hedef hücrelerin çoğunlukla tümör hücrelerinin aynı moleküler yapı kullanılarak hem görüntülenmesini hem de tedavi edilmesini ifade etmektedir. Böylece görüntülenen tümör hücrelerine hedefe yönelik sitotoksik bir yaklaşım sağlanırken sağlıklı dokular korunmuş olur (4).

Teranostik terimi tıp literatüründe ilk kez 2000'li yılların başında yer almış olsa da, prensibin kendisi nükleer tıp için yeni değildir. Teranostiğin ilk örneği 1941 yılında Dr. Saul Hertz'in hipertiroidili hastalarda tiroid hücrelerinin radyonüklid tedavisinde radyoiodu kullanmasıyla başlamıştır. O tarihten itibaren teranostik, nükleer tıp ve moleküler görüntülemenin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

Başarılı bir "teranostik çift" için uygun tanısal ve terapötik radyonüklidin seçimi kritik öneme sahiptir ve yalnızca sitotoksik radyasyon emisyon tipini değil, aynı zamanda LET ve fiziksel yarı ömürleri de dikkate alınmalıdır. Radyokimya ve radyofarmasi alanındaki gelişmeler; yeni radyoışaretleme teknikleri ve şelatörlerle birlikte bu alanı geliştirmiştir (4). Tümörlerin görüntülenmesi, tedaviye yanıt verme olasılığı yüksek bölgelerin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin izlenmesi sayesinde radyoteranostik, günümüze kadar kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarından biri haline gelmiştir (6).

Lutathera (^{177}Lu)-dodekan tetraasetik asit tyr³-oktreatat [DOTATATE]), Pluvicto (^{177}Lu)-prostat spesifik membran antijeni [PSMA]-617) ve bunların tamamlayıcı tanısal ajanları olan [^{68}Ga]-Ga-DOTATATE ile [^{68}Ga]-Ga-

PSMA-11'in *Food and Drug Administration* tarafından onaylanmasının ardından, hedefe yönelik RF temelli teranostik uygulamalar onkolojide klinik pratiğe giderek daha fazla entegre edilmekte ve bu durum RF'ler için yeni bir dönemin başlamasına yol açmıştır (1).

Hedefe Yönelik RF Geliştirilmesinde Temel Klinik Öncesi Araştırma Parametreleri

Hücre Bağlanma/İnternalizasyon/Canlılık/Hücre Öldürme Testleri

In vitro testler, RF'lerin özgülüğünü ve intrinsik sitotoksik potansiyelini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Temel parametreler arasında şunlar yer almaktadır:

- Dissosiasyon sabiti (K_D),
- Maksimum bağlanma bölgesi sayısı ($B_{\max}$),
- Bağlanma yüzdesi,
- İnternalizasyon yüzdesi,
- Yarı maksimal inhibitör konsantrasyon (IC_{50}),
- Gözlenen hücre canlılığı azalması.

Düşük K_D değerleri daha yüksek afiniteyi gösterirken, yüksek $B_{\max}$ değeri hedef hücrenin çok sayıda bağlanma bölgesine veya reseptöre sahip olduğunu göstermektedir.

RF'lerde bağlanma yüzdesi, RF'lerin hedefe ne kadar bağlandığını ifade eder. Örneğin, yapılan bir çalışmada, 4 saatlik inkübasyon sonrasında ^{99m}Tc işaretlemesinin $10,45 \pm 0,45$ 'inin LNCaP hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir (7).

Hücre membranına bağlanmanın ardından, hücre içerisine alınan RF miktarı ölçülmektedir. İnternalizasyon testleri, ajanların pasif difüzyon veya aktif mekanizmalar yoluyla hücre içi ortama girme yeteneği hakkında bilgi verir. Hücre bağlanmasını takiben yüksek internalizasyon oranı, radyofarmasötüğün yalnızca hücre yüzeyine bağlanmadığını, aynı zamanda hücre içine alındığını göstermektedir (8).

Düşük IC_{50} değerleri ise ajanların tümörlerdeki biyolojik süreçlerin %50'sini inhibe etme açısından daha yüksek potansiyele sahip olduğunu ifade eder. Son olarak, hücre canlılığı testleri hayatta kalan hücre yüzdesini değerlendirmektedir. Etkili RF'ler, yaşayan hücre oranını belirgin şekilde azaltmaktadır. Yine yapılan bir çalışmada, ^{131}I ile uygulanan 10, 20 ve 60 Gy radyasyon dozlarının TFK-1 hücre hattında apoptoza neden olarak hücre canlılığını %61'e kadar azalttığı ve bu etkinin radyasyon dozu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (9).

Diğer bir çalışmada da, 100 kBq/mL ^{225}Ac -DOTA-SP uygulaması, 72 saatlik inkübasyon sonrasında hücre canlılığını %80'e düşürmüştü; tedavinin 5. ve 6. günlerinde ise bu oranı %50'ye kadar azaltmaya devam etmiştir. Zaman içindeki hücre canlılığı farklılıkları, alfa parçacıklarının oluşturduğu ciddi çift zincir deoksiribonükleik asit (DNA) kırıklarından kaynaklanmaktadır. Akış sitometrisi analizlerinde, geç apoptozun temel ölüm mekanizması olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, hücrelerin G2/M (hazırlık) fazında oluşan DNA hasarını onaramaması ve bu nedenle mitoz fazına geçememesidir (8).

Biyodağılım Çalışmaları

Biyodağılım ve dozimetri çalışmaları, RF'lerin çeşitli organlardaki dağılımını ve ilgili organların maruz kaldığı radyasyon dozunu değerlendirmek amacıyla deney hayvanlarında gerçekleştirilir. Genel olarak tek bir hayvan türü yeterli kabul edilmekte olup, planlanan endikasyon yalnızca tek bir cinsiyete özgü değilse (örneğin, erkeklerde prostat kanseri veya kadınlarda over kanseri gibi durumlar hariç); her iki cinsiyet de değerlendirmeye dahil edilmektedir.

Biyodağılım çalışmalarının tasarımı, doz, uygulama yolu, eşzamanlı kullanılan ilaçlar ve etkilenmesi beklenen organlar açısından RF'nin klinik değerlendirmedeki planlanan kullanımını doğru şekilde yansıtmalıdır. Özellikle karaciğer, böbrekler ve kemik iliği dikkatle değerlendirilmesi gereken kritik organlardır.

Dozimetri değerlendirmesi, uygulama sonrasında yeterli süre boyunca her organ için aktivite-zaman eğrilerinin integrasyonunu içermelidir. Radyonüklidin doğal bozunma zincirinde kız ürünler bulunuyorsa, bu ürünler de biyodağılım ve dozimetri çalışmalarına dahil edilmelidir.

Hayvanlardan elde edilen biyodağılım verileri, insanlarda dozimetriyi tahmin etmek amacıyla kullanılır. Bununla birlikte, klinik çalışma başlatıldıktan sonra insan dozimetrisinin doğrudan hastalarda doğrulanması da gerekmektedir.

Ek olarak, biyodağılım ve dozimetri çalışmalarına klinik vital bulguların, vücut ağırlığının, hematolojik parametrelerin ve serum biyokimyasal analizlerinin dahil edilmesi önerilmektedir. Bu veriler, radyasyona bağlı toksisitenin değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği gibi, hesaplanan organ dozimetri değerlerinin tahmini organ radyasyon toksisitesine dönüştürülmesinde de yardımcı olmaktadır (6).

Klinik öncesi biyodağılım çalışmaları, geliştirilen RF'lerin hedef tümördeki tutulumu, normal organ dağılımı, farmakokinetiği ve potansiyel toksisite profillerinin değerlendirilmesinde temel basamaklardan biridir. Bu çalışmalar genellikle tümör taşıyan deney hayvanlarında gerçekleştirilmekte olup, ajanların *in vivo* davranışlarının kantitatif olarak analiz edilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle teranostik ajanların klinik uygulamaya translasyonunda biyodağılım verileri kritik öneme sahiptir; çünkü tümör tutulumu ile hedef dışı organ birikimi arasındaki denge, tedavi etkinliği ve güvenliğini doğrudan etkilemektedir (10).

Biyodağılım analizlerinde sıklıkla subkutan tümör modelleri kullanılmaktadır. Örneğin pankreatik kanser modeli olan Panc02 tümürlü farelerde gerçekleştirilen bir çalışmada, hayvanlar farklı zaman noktalarında değerlendirilmek üzere deney gruplarına ayrılmıştır. RF ajan intravenöz olarak uygulandıktan sonra hayvanlar belirlenen zaman aralıklarında sakrifiye edilerek ve tümör dokusu ile karaciğer, böbrek, dalak, akciğer, kalp, kan, kas ve kemik gibi kritik organlar diseke edilmiştir. Toplanan dokuların yaş ağırlıkları ölçülüp radyoaktivite düzeyleri gama sayacı kullanılarak belirlenmiştir (11).

Elde edilen veriler genellikle gram başına enjekte edilen doz yüzdesi (%ID/g) olarak ifade edilmektedir. Bu parametre, RF'nin belirli bir dokuda ne kadar biriktiğini gösteren temel kantitatif göstergelerden biridir. Yüksek tümör %ID/g değerleri, ajanın hedef dokuda etkin şekilde biriktiğini gösterirken; düşük normal organ tutulumu daha güvenli biyodağılım profiline işaret etmektedir. Ayrıca zamana bağlı biyodağılım analizleri, ajanların tümördeki retansiyon süresi ile normal dokulardan temizlenme kinetiğinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (11).

Klinik öncesi biyodağılım çalışmalarında farklı ligand veya RF'lerin karşılaştırmalı analizleri de yaygın olarak yapılmaktadır. Örneğin ^{68}Ga -Ga-fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü (FAPI)-RGD ajanının biyodağılım özellikleri, ^{68}Ga -Ga-FAPI-02 ve ^{68}Ga -Ga-c(RGDfK) gibi referans ajanlarla karşılaştırılarak değerlendirilebilmektedir. Bu tür karşılaştırmalar sayesinde yeni geliştirilen ajanların tümör hedefleme kapasitesi, farmakokinetik avantajları ve potansiyel klinik üstünlükleri ortaya konulabilmektedir (12).

Bunun yanında biyodağılım çalışmaları yalnızca tümör tutulumu açısından değil, aynı zamanda dozimetri ve toksisite öngörüsü açısından da önem taşımaktadır.

Özellikle böbrekler, tükürük bezleri ve kemik iliği gibi kritik organlarda yüksek ve kalıcı tutulum gözlenmesi, olası radyotoksosite riskini düşündürmektedir. Bu nedenle biyodağılım verileri, maksimum tolere edilebilir dozun (MTD) belirlenmesi ve güvenli tedavi protokollerinin oluşturulmasında temel rol oynamaktadır. Bu çalışmaların tasarımı, ajan için planlanan endikasyonları yansıtır. Örneğin, klinik öncesi çalışmalarda prostat kanseri için kullanılan PC-3 PIP hücre hattı, ajanın tümördeki birikimini ve retansiyonunu gözlemlemek amacıyla kullanılabilir (13).

Biyodağılım profilleri, bir radyofarmasötiğin klinik potansiyelinin kritik belirleyicileridir; çünkü tümörde birikim ile hedef dışı temizlenme arasındaki denge, etkinlik ve güvenliği doğrudan etkiler. DOTA ile konjuge edilen ve ^{225}Ac ile işaretlenen hTAB004 antikoru, kritik organlarda hedef dışı tutulum %10 ID/g'nin altında kalırken, tümörde % 65 ± 15 ID/g gibi yüksek bir tutulum göstermiştir. Bu ajan, hayvan modellerinde çalışma sonuna kadar (52 gün) %100 sağkalım sağlamıştır (14).

Bu durum, büyük olasılıkla ^{225}Ac 'nin 9,9 günlük uzun fiziksel yarı ömrü ile hTAB004 antikorunun uzun dolaşım süresi ve biyolojik yarı ömrünün eşleşmesinden kaynaklanmaktadır. Böylece, ^{225}Ac vücuttan atılmadan önce sitotoksik potansiyelini maksimum düzeyde kullanabilmektedir (14).

Dozimetri

Klinik öncesi biyodağılım verileri hem tümörlerde hem de kritik normal organlarda absorbe edilen radyasyon dozunun nicel olarak belirlenmesini sağlar ve MTD saptanması ile dozu sınırlayan organların belirlenmesi açısından büyük önem taşır. Temel parametreler arasında tümör, böbrekler, dalak, akciğerler ve kırmızı kemik iliği için ortalama absorbe doz değerleri (Gy/MBq veya mGy/kBq cinsinden) yer almaktadır. Belirli bir organda yüksek ortalama absorbe doz saptanması, o organın dozu sınırlayan organ olduğunu göstermektedir. Bu nedenle uygulanan aktivite (Bq), ilgili organ için belirlenen eşik radyasyon dozunun (Gy) aşmamalıdır; bu sınır değer RF'nin MTD'sini temsil etmektedir (4).

Örneğin, eksternal ışın radyoterapisi verilerine dayanan yayımlanmış eşik doz değerlerine göre, tüm böbrek hacminde 18-23 Gy aralığında absorbe doz oluşmasının 5 yıl içerisinde böbrek hasarı riskini %5 oranında artırabileceği bildirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, uygulanan dozların MTD'yi aşması durumunda böbrek hasarı riski; aminoasitlerin (lizine ve arjinine) ve poligelinlerin (örneğin, gelofusin [Braun]) birlikte uygulanmasıyla azaltılabilmektedir (4).

Toksikoloji

Terapötik RF'lerin toksikolojik değerlendirilmesinde hem radyonüklid kaynaklı toksisite hem de ligand kaynaklı toksisite değerlendirilmelidir. Biyodağılım ve dozimetri analizleri tamamlandıktan sonra elde edilen veriler, radyasyona bağlı toksisitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu değerlendirme; ölçülen organ dozimetri değerlerinin, bilimsel literatürde tanımlanan yöntemler ve organ-spesifik dozimetri ile ilgili organ toksisite arasındaki ilişkiye dair genel bilimsel bilgiler kullanılarak organ toksisite tahminlerine dönüştürülmesiyle gerçekleştirilmektedir. Ayrıca biyodağılım çalışmaları sırasında elde edilen klinik vital bulgular ve organ değerlendirme verileri de dozimetrik hesaplamalara ek olarak kullanılabilir (2).

Vektör kaynaklı toksisite ise, tanısal RF'lerde ve radyoaktif olmayan farmasötiklerde ligand toksisitesinin değerlendirilmesine benzer şekilde, "soğuk" farmasötik (radyoaktif olmayan form) kullanılarak incelenmelidir. Çalışma tasarımı; uygulama sayısı ve doz açısından klinikte planlanan kullanım koşullarını doğru biçimde yansıtmalıdır. Dozimetri ve biyodağılım çalışmalarında kullanılan aynı hayvan türünün, ligand kaynaklı radyotoksitenin değerlendirilmesinde de kullanılması önerilmektedir.

Bazı durumlarda, ilk insan çalışmaları, hastalarda optimal kütle dozunu belirlemek amacıyla ajanın toplam kütlelerinin kademeli artırılmasını içerebilmektedir. Bu gibi durumlarda, ligand kaynaklı toksisite değerlendirmesinde kullanılan soğuk farmasötiğin miktarı, klinik uygulamada kullanılacak en yüksek olası kütleyi temsil etmelidir. Genel olarak, hayvanlardaki toksisite değerlendirmelerinde insan kütle dozunun, hayvan vücut ağırlığına göre uyarlanmış en az 100 katı dozların kullanılması önerilmektedir (2).

Terapötik RF'ler için genellikle ek genotoksosite, üreme toksisitesi veya karsinojenite testlerine ihtiyaç duyulmamaktadır; çünkü beta ve alfa radyasyonunun DNA hasarına yol açan doğal olarak genotoksik etkiler gösterdiği bilinmektedir (1,2).

Radyoişaretli İlaç Adayları ile Klinik Öncesi Çalışmalar

Değerlendirme aşamasındaki ilaç molekülleri uygun radyonüklidler ile işaretlenebilmektedir. Uygun radyonüklidin seçiminde hem ilacın kimyasal yapısı hem de biyolojik yarı ömrü dikkate alınmalıdır (15).

Kısa yarı ömürlü PET radyonüklidleri olan ^{11}C ve ^{18}F , genellikle küçük organik moleküllerin işaretlenmesinde kullanılmaktadır. Buna karşılık, biyolojik ajan temelli adaylar özellikle polipeptidler ve monoklonal antikorlar için daha uzun yarı ömre sahip radyometal tanısıal radyonüklidler tercih edilmektedir. Bunlar arasında bakır-64 (^{64}Cu), ^{177}Lu , indiyum-111 (^{111}In) ve zirkonyum-89 (^{89}Zr) yer almaktadır.

Geliştirilmekte olan radyoişaretli ilaçlarla gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalar; hedef bölgenin kesin lokalizasyonu ve farmakokinetik özellikler gibi çeşitli farmakolojik parametrelerin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır (15).

Biyodağılım Çalışmalarında Uygulama ve Örneklem

RF'nin uygulanması, ajanın sistemik dolaşıma güvenilir şekilde ulaşmasını sağlayacak ve hayvanda minimum rahatsızlık oluşturacak biçimde gerçekleştirilmelidir. Klinik öncesi çalışmalarda en yaygın kullanılan uygulama yöntemleri intravenöz ve intraperitoneal enjeksiyonlardır (15,16).

RF'lerin intravenöz enjeksiyonlarında kateter kullanımı sıklıkla önerilmektedir; çünkü önceden yerleştirilmiş bir kateter aracılığıyla enjeksiyon yapılması, radyoaktif sıvının elde tutulma süresini azaltmaktadır. Ayrıca yanlışlıkla damar dışına enjeksiyon yapılma riski de en aza indirilmektedir.

Enjeksiyonlar ve kan örneklemeleri aseptik teknik kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Kullanılan donanım deney hayvanı türüne uygun olmalıdır. Örneğin, küçük hayvanlarda daha ince iğneler kullanılmalıdır. Bununla birlikte, uygulanacak maddenin viskozitesi de iğne seçimi sırasında dikkate alınmalıdır. Daha yoğun ve viskoz sıvılar için daha geniş çaplı iğneler tercih edilmelidir (17).

Uygulama sırasında hayvanlarda oluşabilecek stresi en aza indirmek amacıyla deney hayvanlarının anestezi altında tutulması önerilmektedir. Önerilen uygulama hacimleri, hayvan türüne ve uygulama yoluna göre değişiklik gösterir. Genel olarak uygulanan maddenin hacmi mümkün olduğunca küçük tutulmalı ve fizyolojik sınırlar içerisinde kalmalıdır. Klinik öncesi çalışmalarda, kandaki veya plazmadaki radyoaktivite konsantrasyonunu belirlemek, plazmadaki RF'nin serbest fraksiyonunu ölçmek ve radyoaktif metabolitleri incelemek amacıyla düzenli olarak kan örneklemesi yapılmalıdır. Kan örneklemesi işlemleri yalnızca seçilen teknik ve donanım konusunda tam eğitilmiş personel

tarafından gerçekleştirilmelidir. Tüm bu işlemler hayvan anestezi altında iken yapılmalıdır.

Alınan kan hacmine ve kan çekim hızına bağlı olarak, kan örneklemesi hayvanda fizyolojik yanıt oluşturabilmektedir. Bu nedenle hem alınan kan miktarı hem de örneklemme hızı mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır (2,18).

Organ Biyodağılımı

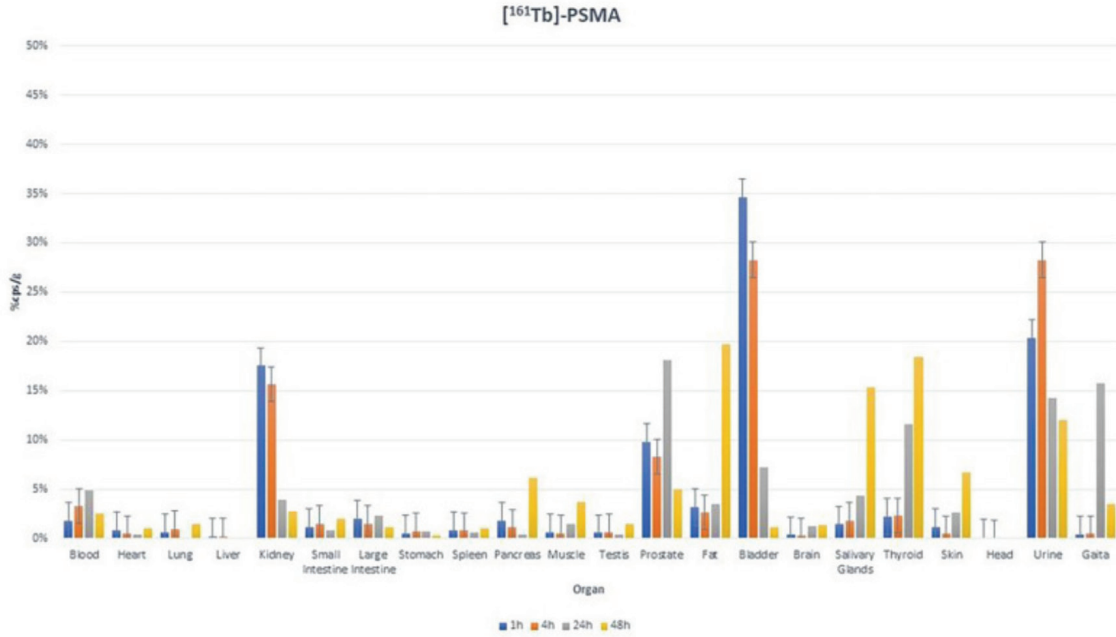
Ex vivo organ dağılım çalışmaları, enjeksiyon sonrasında belirli bir zaman aralığında RF'nin hayvan vücudu içerisindeki dağılımını ve retansiyonunu kantitatif olarak hesaplamayı amaçlamaktadır. Bu tür çalışmalarda RF hayvana uygulanmakta, belirlenen dağılım süresinin ardından hayvan sakrifiye edilmekte ve ilgili organlar ile dokular diseke edilerek biriken radyoaktivitenin ölçümü gerçekleştirilmektedir (2).

Şekil 1'de Uygur ve ark.'nın (19) albino Wistar sıçanlarında yaptığı çalışmada [^{161}Tb]-PSMA-617'nin biyodağılım sonuçları görülmektedir. Yirmi dört saatlik bir zaman dilimi içinde böbrek, mesane ve idrar kompartmanlarında bileşiğin dikkate değer bir konsantrasyonda birikimi izlenmiştir. Böbrek dokularına yönelik bu spesifik eğilim, [^{161}Tb]-PSMA-617 için atılım yolunun böbrekler olduğunu vurgulamaktadır. Kırk sekiz saatlik zaman noktasında pankreas, kas sistemi, yağ dokusu, tükürük bezleri ve tiroid dahil olmak üzere belirli anatomik bölgelerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme kaydedilmiştir (19).

Biyodağılım Yöntemi

RF uygulamasından sonra hayvanlar gerekirse bireysel kafeslerine geri alınabilmektedir. Bu durumda kontaminasyon riskini azaltmak amacıyla her kafeste yalnızca bir hayvan bulundurulması önerilir. İdrar ve dışkının ayrı toplanmasına olanak sağlayan metabolik kafesler, ekskresyon paternlerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesini sağlamaktadır; ancak bu sistemler pahalıdır ve fazla alan gerektirmektedir.

Belirlenen inkübasyon süresinin sonunda hayvanlar sakrifiye edilmelidir. Kan örnekleri, pıhtı oluşumunu önlemek amacıyla sakrifikasyonun hemen ardından veya terminal derin anestezi altında kardiyak ponksiyon yoluyla alınmalıdır. Bu yöntemle farelerden yaklaşık 1 mL'ye kadar kan örneği elde edilebilmektedir. Eritrosit hemolizini önlemek amacıyla kan örneklemesinde 23-26 G çapında iğnelerin kullanılması önerilmektedir.



Şekil 1. Terbium-161 (Tb-161) PSMA'nın biyodağılım çalışması (19)
PSMA: Prostat spesifik membran antijeni

Kan örneklemesinin ardından hayvan diseke edilmekte ve radyoaktivite ölçümü için ilgili organlar ve dokular çıkarılmaktadır. Bu dokular bütün halde uygun bir gama prob veya düz yatak geometrilili dedektör kullanılarak ölçülebileceği gibi, temsil edici bir doku örneği sayım tüpüne alınarak kuyu tipi gama sayacı ile de ölçülebilmektedir (18).

Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Biyodağılım çalışmalarında kullanılacak zaman noktaları, RF'nin fiziksel yarı ömrüne ve planlanan klinik uygulamaya göre seçilmektedir. Zaman noktaları; ilgi bölgesindeki uptake ve retansiyon paternini, hedef dışı tutulumları ve olası *washout* süreçlerini kapsayacak şekilde belirlenmelidir. Böylece *ex vivo* biyodağılım çalışmaları, RF'nin *in vivo* dağılımı ve farmakokinetiği hakkında kapsamlı bilgi sağlamaktadır.

Kısa ve orta yarı ömürlü radyonüklidler için, başlangıç aktivitesine bağlı olarak en az bir fiziksel yarı ömür boyunca *in vivo* dağılımın değerlendirilmesi önerilmektedir. Örneğin, miyokard perfüzyon ajanlarının enjeksiyondan birkaç dakika sonra kalpte tutulması, tümör hedefli radyoışaretli antikorların ilgi bölgesinde optimal tutulumu ulaşması için 24 saat veya daha uzun süre gerekebilmektedir.

Radyoaktivite ölçümü için çıkarılacak organ ve dokuların seçimi de RF'nin yapısına, olası metabolitlerine veya bozunma ürünlerine ve planlanan klinik uygulamaya bağlıdır. Organ ve doku seçiminde dikkate alınan temel kriterlerden biri hedefin varlığı veya yokluğudur. Örneğin, beyin reseptör görüntüleyicilerinde spesifik beyin bölgeleri, tümör ajanlarında implante edilen tümör dokularını hedefleyen bölgeler olarak değerlendirilmektedir. Buna karşılık, hedef/non-hedef kontrastını belirlemek amacıyla reseptör içermeyen beyin bölgeleri, iskelet kası, kardiyak kas, tam kan veya plazma gibi hedef bulunmayan dokular da analiz edilmektedir (2,18).

1. RF'nin ekskresyonunda rol alan organlar (örneğin, üriner atılım için böbrekler ve mesane; hepatobiliar atılım için karaciğer, safra kesesi ve barsaklar).
2. RF'nin immün sistem tarafından tanınmasında rol oynayan organlar (özellikle büyük moleküller veya nanopartiküller için karaciğer, dalak, akciğerler ve lenf düğümleri).
3. Metabolik enzimler tarafından RF'den ayrılan radyonüklidin biriktiği "sink" dokular (örneğin, ^{18}F işaretli bileşikler için kemik, ^{64}Cu işaretli bileşikler için karaciğer, radyoiyotlu bileşikler için mide ve tiroid bezi).

4. Eğer intravenöz enjeksiyonun tam olarak başarılamadığı ve RF'nin bir kısmının enjeksiyon bölgesinde kaldığı düşünülüyorsa, enjeksiyon bölgesinin (örneğin, kuyruğun ilgili kısmı) diseke edilmesi de gerekebilir.

Ex vivo biyodağılım değerlendirmesi için sıklıkla çıkarılan organlar arasında karaciğer, barsak, safra kesesi, mide, böbrek, kalp, akciğer, dalak, beyin ve tiroid yer almaktadır. Diseksiyon sırasında damarların zarar görmesini en aza indirmek için dikkatli çalışılmalıdır. Organların yüzeyindeki kanı uzaklaştırmak amacıyla organların serum fizyolojik veya fosfat tamponlu salin ile hafifçe yıkanması ve daha sonra yüzey neminin emici materyal ile kurulanması önerilmektedir.

Her organ ayrı ayrı tartılmakta ve ilişkili radyoaktivite gama sayacı veya gama spektrometresi ile ölçülmektedir. Tüm radyoaktivite ölçümleri arka plan düzeltmesi uygulanarak değerlendirilmelidir. Ayrıca enjeksiyon bölgesinde temizlenmeden kalan radyoaktivite fraksiyonunun da toplam enjekte edilen dozdan çıkarılması önemlidir. İntravenöz uygulamalarda bu bölge genellikle kuyruk venidir ve burada kalan aktivitenin toplam enjekte edilen radyoaktivitenin %5-7'sinden fazla olmaması beklenmektedir.

Kan, kas ve kemik dokularındaki toplam radyoaktivitenin ölçülmesinde, her dokudan temsil edici örnekler alınmakta, tartılmakta ve dikkatlice sayılmaktadır. Ölçülen örnek aktivitesi kullanılarak bu dokulara ait toplam doz tahmin edilmektedir. Bu hesaplamalarda hayvan modellerinde toplam vücut ağırlığının yaklaşık:

- %7-8'inin kan,
- %10'unun iskelet dokusu,
- %40'ının kas dokusu, olduğu varsayılmaktadır.

Ex vivo biyodağılım çalışmalarında toplam enjekte edilen dozun belirlenmesinde iki temel yöntem kullanılmaktadır (18):

1. Enjeksiyon Öncesi ve Sonrası Şırınga Aktivitesinin Ölçülmesi

Bu yöntemde şırınganın enjeksiyon öncesi ve sonrası aktivitesi ölçülerek toplam enjekte edilen aktivite hesaplanmakta, ardından organ ölçüm zamanına göre bozunma düzeltmesi uygulanmakta ve gama sayacının duyarlılığı ile ilişkilendirilmektedir.

2. Standart Çözelti Hazırlanması

Bu yöntemde bilinen miktarda RF çözeltisi, 1-2 mL salin/PBS içerisinde 5-10 mL'lik vial içerisinde standart olarak hazırlanmaktadır. Bu protokolde enjekte edilen RF miktarının tam olarak belirlenebilmesi için her şırınga enjeksiyon öncesi ve sonrası dikkatlice tartılmaktadır.

Standart çözelti, her organ seti ile sayılmakta ve her hayvan için gerçek enjekte edilen dozun hesaplanmasında kullanılmaktadır. Bu yöntem ek işlem gerektirse de, toplam enjekte edilen aktivitenin radyonüklid bozunması ve gama sayacı duyarlılığı açısından düzeltilmesi gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır.

Ölçülen organ ağırlıkları ve ilişkili radyoaktivite değerleri daha sonra uygulanan RF'nin dağılımını gösterecek şekilde işlenmektedir. Sonuçlar genellikle:

- Organ başına toplam enjekte edilen doz yüzdesi (%ID),
- Gram doku başına enjekte edilen doz yüzdesi (%ID/g) olarak ifade edilmektedir. Otomatik organ sayaçları, verileri işleyerek sonuçları doğrudan sağlayabilen dahili yazılımlara sahip olabilmektedir.

Her zaman noktası için organlar ve bunlara ait aktivite değerlerini içeren tablolar hazırlanmalıdır. Daha sonra bu tablolar, her organ için %ID/g veya toplam %ID değerlerini gösteren grafiklere dönüştürülebilmektedir. Böylece farklı zaman noktalarındaki izleyici dağılım paternleri karşılaştırılarak radyoizleyicinin genel farmakokinetik profili ortaya konulabilmektedir (2,6).

Sonuç

RF'lerde biyodağılım alanında gelecek gelişmeler kişiselleştirilmiş dozimetri, yapay zeka destekli organ segmentasyonu, dinamik PET/SPECT kantifikasyonu, çift hedefli ajanlar, yeni radyonüklidler ve akıllı taşıyıcı sistemler etrafında şekillenecektir. Özellikle tümör hücresi ile tümör mikroçevresini birlikte hedefleyen ajanlar daha dengeli biyodağılım ve daha yüksek terapötik indeks sağlayabilir.

RF'lerde biyodağılım, tanısal görüntülemeye radyonüklid tedaviye kadar nükleer tıbbın bütün uygulamalarında belirleyici bir kavramdır. Başarılı bir RF yalnızca hedefe bağlanan bir molekül değil; stabil, güvenli, öngörülebilir klirens sahip, kritik organ tutulumunu sınırlayan ve kantitatif dozimetriye uygun olmalıdır.

Gelecekte biyodağılımın daha hassas kontrolü ve kişiselleştirilmiş dozimetri yaklaşımları, RF'lerin klinik değerini önemli ölçüde artıracaktır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10:1.
2. International Atomic Energy Agency. Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2023. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 8. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB2031_web.pdf
3. Marcu L, Bezak E, Allen BJ. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: in vitro, in vivo and clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:7-20.
4. L Luhung A, Hasanah AN, Ramdhani D. Radiopharmaceutical: an update and comparison of preclinical investigation result of alpha and beta emitter radioisotope. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:570831.
5. Stokke C, Kvassheim M, Blakkisrud J. Radionuclides for targeted therapy: physical properties. *Molecules*. 2022;27:5429.
6. Duan H, Iagaru A, Aparici CM. Radiotheranostics - precision medicine in nuclear medicine and molecular imaging. *Nanotheranostics*. 2022;6:103-117.
7. Fuscaldi LL, Sobral DV, Durante ACR, et al. Radiochemical and biological assessments of a PSMA-I&S cold kit for fast and inexpensive ^{99m}Tc-labeling for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *Front Chem*. 2023;11:1271176. Erratum in: *Front Chem*. 2024;12:1539768.
8. Majkowska-Pilip A, Rius M, Bruchertseifer F, et al. In vitro evaluation of 225 Ac-DOTA-substance P for targeted alpha therapy of glioblastoma multiforme. *Chem Biol Drug Des*. 2018;92:1344-1356.
9. Brito AF, Abrantes AM, Teixo R, et al. Iodine-131 metabolic radiotherapy leads to cell death and genomic alterations through NIS overexpression on cholangiocarcinoma. *Int J Oncol*. 2020;56:709-727.
10. Tran HH, Yamaguchi A, Manning HC. Radiotheranostic landscape: a review of clinical and preclinical development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:2685-2709.
11. Sun F, Zhu Q, Li T, et al. Regulating glucose metabolism with prodrug nanoparticles for promoting photoimmunotherapy of pancreatic cancer. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8:2002746.
12. Zang J, Wen X, Lin R, et al. Synthesis, preclinical evaluation and radiation dosimetry of a dual targeting PET tracer [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-RGD. *Theranostics*. 2022;12:7180-7190.
13. Boinapally S, Alati S, Jiang Z, et al. Preclinical evaluation of a new series of albumin-binding ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-based low-molecular-weight radiotherapeutics. *Molecules*. 2023;28:6158.
14. Kelly VJ, Wu ST, Gottumukkala V, et al. Preclinical evaluation of an ¹¹¹In/²²⁵Ac theranostic targeting transformed MUC1 for triple negative breast cancer. *Theranostics*. 2020;10:6946-6958.
15. Crişan G, Moldovean-Cioroianu NS, Timaru DG, Andrieş G, Căinap C, Chiş V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT imaging: a literature review over the last decade. *Int J Mol Sci*. 2022;23:5023.
16. Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2011;50:600-613.
17. Máthé D, Balogh L, Polyák A, et al. Multispecies animal investigation on biodistribution, pharmacokinetics and toxicity of ¹⁷⁷Lu-EDTMP, a potential bone pain palliation agent. *Nucl Med Biol*. 2010;37:215-226.
18. Diehl KH, Hull R, Morton D, et al.; European Federation of Pharmaceutical Industries Association and European Centre for the Validation of Alternative Methods. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol*. 2001;21:15-23.
19. Uygur E, Sezgin C, Parlak Y, et al. The radiolabeling of [¹⁶¹Tb]-PSMA-617 by a novel radiolabeling method and preclinical evaluation by in vitro/in vivo methods. *Res Sq [Preprint]*. 2023;rs.3.rs-3415703.



Klinik Öncesi Teranostik Görüntülemelerde 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 radyofarmasötiğe 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 radyofarmasötiğin 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: CXC 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 Sinerjisi

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 önerilmiştir; 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

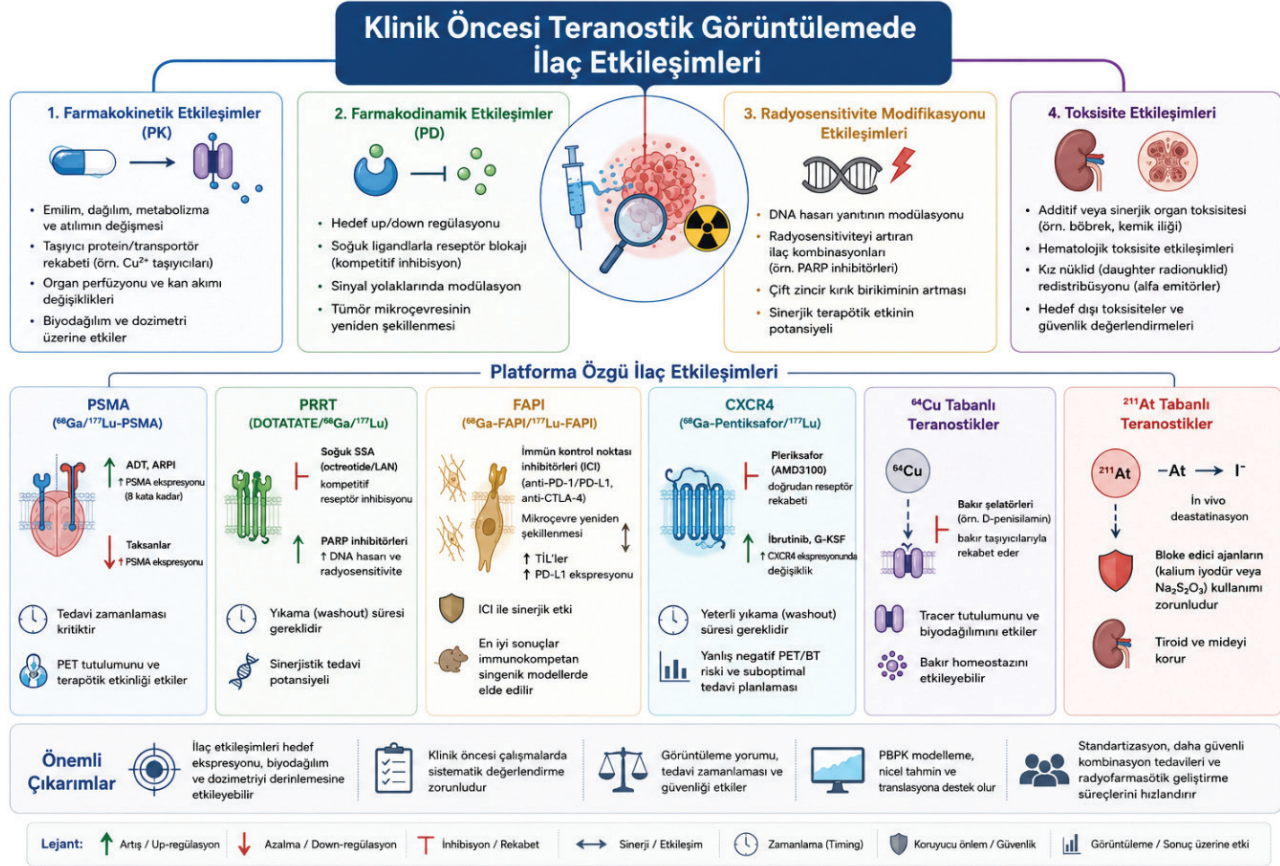
Klinik öncesi radyofarmasötik çalışmalarında anestezi, hareket artefaktını önlemek amacıyla rutin olarak kullanılmakla birlikte biyodağılım üzerinde doğrudan farmakolojik etkiler yaratan bir metodolojik değişkendir.

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.



Klinik Öncesi Radyonüklid Görüntüleme ve Tedavide Toksisite Çalışmaları

Toxicity Studies in Preclinical Radionuclide Imaging and Treatment

© Zehra Pınar Koç

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

Öz

Klinik öncesi görüntülemelerin en önemli parçalarından birisi toksisite çalışmalarıdır. Bir radyofarmasötik maddenin biyodağılımını ve toksik sonuçlarını bilmek, verilen maddenin dozunu belirlemek ve doz etkinlik, yan etki tahmini yapmak ancak bu çalışmalarla mümkün olmaktadır. Nükleer tıp pratiğinde sürekli yeni türde radyoaktif madde üretimi olduğu için toksisite çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Radyonüklid görüntüleme ve tedavilerin avantajı biyodağılım çalışması ve hesaplama yapabilmemizdir. Bu sayede diğer ilaçlar için gerekli diğer işlem basamaklarının bazılarının (tek tek organ doz hesaplaması) bilgisayar ortamında yapılması toksisite çalışmalarında kolaylık sağlasa da yapılması gereken toksisite çalışmalarıyla ilgili bilgiler ve son yıllarda yapılan bazı örnek çalışmalar ve literatür bilgileriyle birlikte bu makale kapsamında derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklid görüntüleme, toksisite, klinik öncesi

Abstract

The most important part of preclinical imaging is the toxicity studies. The prediction of the toxicity and biodistribution of a radiopharmaceutical and determination of the dose adverse events requires these studies. Since there is production of new kind of radiopharmaceuticals constantly in nuclear medicine toxicity studies are essential of this practice. The most important advantage of the radionuclide imaging and therapy modalities is that biodistribution and toxicity studies are relatively easy. By this specialty and computer aided analysis of the biodistribution of the radiopharmaceuticals (in organ basis calculations) there are some steps of the toxicity analysis might not be necessary contrary to other drugs. This review includes the recent studies and example analysis and literature summary about toxicity studies.

Keywords: Radionuclide imaging, toxicity, preclinical

Giriş

Toksisite çalışmalarının anlaşılmasından önce bu konuyla ilgili bazı kavramların bilinmesi gereklidir.

Bunlardan birincisi çalışma fazlarıdır. Kabaca Faz 1 çalışmaları sınırlı sayıda kişiyi içeren kademeli doz artışı çalışmaları olup; Faz 2 çalışmaları da daha yüksek sayıda gönüllü üzerinde daha uzun süreli çalışmaları kapsar. Faz 3 çalışmaları binlerce hasta ve gönüllü katılımı olan multisentrik çalışmalardır. Faz 4 ise ruhsatlanma

aşamasından sonraki çalışmalardır. Daha geniş çaplı bir güvenlik araştırması beklenmeyen saha yan etkilerinin gözlemlendiği aşamadır.

Anlaşılması gereken diğer kavramlar ise advers ilaç reaksiyonları ki bunlar hastalarda ortaya çıkabilecek istenmeyen cevapları kapsar ve ilacın kesilmesini, hastanede tedavi edilmesi gerektiren etkilerdir.

Farmakovijilans ise ilaç kullanımındaki yarar/zarar dengesinin kurulması ve bu dengenin hasta için en güvenli aralıkta tutulması için yapılan çalışmaların tümüdür (1).

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Zehra Pınar Koç, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

E-posta: zehrapinarkoc@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3274-5790

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Koç ZP. Toxicity studies in preclinical radionuclide imaging and treatment. Nucl Med Semin. 2026;12:151-155



Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Bu derleme kapsamında radyonüklid görüntüleme ve tedavi anlamında yapılan toksisite çalışmalarından bahsedeceğiz.

Radyofarmasötiklerle İlgili Toksikite Çalışmaları

Akut Toksikite Çalışmaları: Bu çalışmalar yüksek doz riskinin belirlenmesi için yapılır. “NOEL” olarak kısaltılan “no observed effect level” yani hiç etki görülme-yen seviye otopside tespit edilen mortalite, toksik semptomlar ve lezyonlar belirlenerek karar verilir. Bu çalışmalar daha önce kullanılmakla birlikte günümüzde yerini uzatılmış tek doz toksisite çalışmaları almıştır. Farklı olarak radyofarmasötikler için yapılmayan bazı çalışmalar ise şunlardır: subakut ve kronik toksisite çalışmaları (tek veya birkaç doz halinde verildiği için), teratojenite (üreme çalışmaları) (hamilelere verilmediği için), genotoksik (mutajenik) çalışmalar (bir veya birkaç doz verildiği için), karsinojenik çalışmalar (radyasyonun bilinen karsinojenik etkisi dozimetri konusuyla birlikte değerlendirildiği için).

Radyofarmasötiklerde tüm komponentler prekürsör ve sonuç radyofarmasötik aktif içerik birlikte enjekte edilir. Prekürsör madde (veya prekürsör hidroliz ürünü) klinik öncesi çalışmalar için kullanılmalıdır. Bir karışıklık durumunda prekürsörün farmakolojik aktivitesi (örneğin, reseptöre afinite gibi) ve radyoişaretli bileşik için karşılaştırma bilgisi gereklidir. Eğer etkili saflaştırma gereken sayısallaştırma çalışmaları yapılacaksa radyoaktif bileşiğin içeriklerine ayrılması gerekir. Bu HPLC ile radyofarmasötüğün aktif bileşenleri ayrılması işlemini içerir. Eğer radyoaktif bir izotop yerine stabil bir izotopla çalışılıyorsa [flor-18 (¹⁸F) yerine ¹⁹F] radyoaktif olanın kullanılması gerekir. Uyarlanmış risk değeri ile ilgili olarak (kanseri riski <1/100000 yaşam boyu) toksikolojik kaygı eşiği değeri olarak 1,5 mg/gün alım genotoksik saflık için kullanılır. <100 mg altında radyofarmasötiklerin satış ve insan klinik çalışmaları için klinik dışı güvenlik çalışmalarında ICH kılavuz M3 (R2) kullanılır. Tipik olarak x100 katı doz otuz hayvanda (kemirgenler) ve her cinsten 10 hayvanla aynı gün ve 14 gün sonra olacak şekilde (hematolojik, klinik biyokimya ve histopatoloji) çalışmaları içermelidir. Hayvan türlerinde NOEL güvenlik farmakolojik çalışmaları (insan çalışmalarındaki maksimal dozun x100 katı dozunda) önerilmektedir. Proteinler gibi daha büyük moleküllerde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) çalışmaları <30 mmol sınırını almaktadır. Radyofarmasötiklerde ayrıca çok geniş biyodağılım çalışması da elde edilmektedir. Bu sayede hedef organlar seçilerek daha maliyetli olan genişletilmiş

tüm organları içeren histopatolojik analizler yapılması gerekmiyor. Peptitler, proteinler ve tedavi uygulamaları için radyofarmasötik formatında 100 mg’dan fazla madde uygulanması gerekebilir (2).

Tedavi çalışmalarında veriliş yolu aynı olmalıdır (3,4). Deney hayvanları üç grup tedavi ve bir kontrol olmak üzere ayrılırlar (10 hayvan/cinsiyet/doz kemirgenler ve 3 hayvan/cinsiyet/doz kemirgen dışı hayvanlar) ve histopatolojik, klinik biyokimya ve hematolojik testler her hayvanda uygulanır ve süre insandaki süreden daha uzun olmalıdır. En düşük NOEL düzeyi en hassas tür için tespit edilir ve insan için risk değerlendirilmesi yapılır.

Üreme çalışmalarında üç tedavi bir kontrol kolunda her cinsiyetten yirmi hayvan (erkeklerde çiftleşmeden 30 gün önce ve dişide 14 gün önce ve 7 gün sonra) kullanılır. Erkeklerde üreme organlarının histolojisi ve sperm analizi yapılır.

Teratotoksikite ve embriyotoksikite çalışmalarında da bir kemirgen (rat) ve bir kemirgen dışı (tavşan) yumurta implantasyonu sonrası organogenez arasında (ratta 15-17. ve tavşanda 18. gün) tedavi edilir. Malforme olanların yamyamlığını önlemek için doğumdan bir gün önce hayvanlar sakrifiye edilir. Fetüsler herhangi bir eksternal malformasyon ve yumuşak doku ve iskelet sistemi bakımından muayene edilir. Perinatal ve postnatal toksisite çalışmaları için dişi ratlar 7. günden memelerinin çıkış gösterdiği doğumdan sonraki 21. güne kadar tedavi edilir ki bu period organogenez, malrotasyon, doğum ve laktasyonu içerir. Ayrıca ikinci jenerasyonun üretimi de incelenir.

Mutajenik potansiyel *in vivo* ve *in vitro* olarak toplam en az üç veya dört testle incelenir. Ames testi histidin kusurlu mutant bakteri ve ters mutasyon yapan bir mutajen ile değişik gen mutasyon ve baz tamir sorunlarını ve *frameshift* mutasyonlarını gösterir ki test yapılması hızlı olmakla birlikte prokaryotlardan insana uyarlanması ve değerlendirilmesi zordur.

Diğer test ise memeli hücre kültürüdür. Genelde fare lenfoma hücreleri kullanılır ve bir mutajenik ajanla timidin kinaz lokusunda indüklenen triflor timidin toksisitesine mutant hücre direnci oluşur. Bir alternatif test ise metafaz analizinde kromozomal aberasyon oluşturularak mikroskopik gözlem ile kromozomların tedavi sonrası sayılması ve yapısının incelenmesidir.

Bir *in vivo* test de yapılmalıdır. Kemik iliği hedef organ olup rat veya fareler kullanılır. Kromozomal aberasyonların indüksiyonu ya metafaz analizi veya

mikronükleus araştırması ile polikromatik eritrositlerde yapılır. Şüpheli varlığında ek panel tamamlayıcı çalışmalar da yapılmalıdır.

Her karsinojen bir mutajen olmadığı için insanda uzun süreli tedavi planlandığında (>3-6 ay) veya mutajenite çalışmaları pozitif veya kuşkuyla olduğunda tüm kısa çalışmalarda yapılmalıdır. İki tür kullanılır. Rat ve fareye 2 yıl boyunca tedavi verilir. Kontrol ve tedavi grubunda tümör insidansı histopatolojik olarak araştırılır (3,5).

Daha geniş gruplarda (her cinsten >50) sex çalışması yapılır ve her tür için >500 hayvan kullanılır ki bu çalışmalar pahalı ve zaman alıcıdır (3,6).

Lokal tolerans testi ilaç standart dışı bir yolla verildiğinde (oral yerine dermal intravenöz gibi) tavşan veya köpek tercih edilerek insanda uygulanması planlanan yolla verilerek örneğin intravenöz yol tercih edilecekse perivenöz ve intraarterial olarak uygulamaları da içeren testler yapılmalıdır (3,7).

Yeni bir yöntemle bağlı safsızlık veya daha önce görülmeyen parçalanma ürünlerinin oluşması durumunda da 1-3 aylık toksisite testleri ve iki *in vitro* mutajenite testi yapılması gerekir (3,8).

Hamilelik veya laktasyonda hiçbir test yapılmamalıdır. Kadınların maruz kalma durumu dışında segment 2 veya 3 perinatal ve postnatal toksisite çalışmaları gerekli değildir.

Temel biyoulaşılabilirlik ve dağılımdır. İlaç over veya testis dokusunda yüksek birikim gösterecekse işaretlenmiş molekülün test edilmesi gereklidir.

Genellikle testler işaretlenmemiş molekülde yapılır ama uzun yarı ömür durumunda işaretlenmiş molekülde test yapılması gerekir.

Daha önce kullanılmamış bileşiklerde radyoaktivitenin mutajenitesi *in vitro* testlerle araştırılmalıdır.

Radyonüklid tedavilerde vektör olarak şelatör kullanıldığında ve hastada kullanımında yüksek dozlara ulaşılacaksa akut toksisite çalışmaları yapılmalıdır. Subakut ve kronik toksisite çalışmaları işaretlenmemiş bileşiklerde mutlaka yapılmalı ancak işaretlenmiş bileşiklerde olgu bazlı değerlendirilmelidir. Bu çalışmalarda esas olan insandaki kullanımındaki süre ve tedavi planıdır ve işaretleyici ile ilişkili organa özgül toksisiteyi değerlendirilir.

İnsanda beklenen yaşam süresinin çok kısa olması hali dışında yüksek doz tedavi çalışmalarda mutajenite çalışmaları çok önemlidir, çünkü genotoksik veya karsinojenik risk kabul edilemez. Tüm test paneli uygulanmalı ve insan lenfoma hücre kültüründe *in vitro*

radyasyonun klastojenik aktivitesi değerlendirilmelidir. Lokal tolerans testi de ayrıca önemlidir. Çünkü antikanser ilaçların oluşturduğu lokal toksisite ile birleşince problemlerin artmasına neden olabilir.

Safsızlık radyofarmasötiklerde sentez sırasında veya parçalanma ürünleri ile olur. Bu safsızlık işaretlenmemiş bileşiklerde yapılmalı ve insana verilmesi planlandığında toksikolojik karakteri dokümente edilmelidir. Radyofarmasötik safsızlıkları radyoliz nedeniyle olabilir ve bu durumda radyolitik parçalanma ürünlerinin toksisitesi durumu ve korunma süresini ortaya koymak için gösterilmelidir. Eksternal radyasyon kullanılarak radyolitik bozunma ürünleri üretilir ve sayısal olarak işaretlenmiş bileşiklerdeki gibi olup olmadıkları en azından sayısal olarak kontrol edilmelidir. Hem intakt hem parçalanmış kimyasallarda akut ve subakut toksisite testleri tam panel mutajenite testi ile mutajenik potansiyel ve karsinojenik risk ortaya konulmalıdır. Bir güvenlik faktörü NOEL insanda belirlenerek molekülün litik kinetikleri ortaya konur ve bozunum safsızlıklarının ortaya çıkmaması için bir raf ömrü bulunabilir. Faz 1 çalışmalarında sadece akut ve subakut çalışmalar ve en az iki mutajenite testi (genellikle ames) ve bir de kromozomal mutasyon olmak üzere *in vitro* metafaz analizi veya *in vivo* mikronükleus analizi yapılır (9). Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda tüm klinik öncesi çalışmalar gereklidir.

Hedeflenmiş radyonüklid tedavide (TRT) klinik öncesi radyobiyojik çalışmalar hız kazanmıştır (10,11,12). Her ne kadar eksternal radyasyoterapinin etkileri iyi bilinse de TRT için farklı faktörler tanımlanmıştır. Bunların arasında biyolojik sonuçlar, radyonüklid emisyonu, hedef vektörler ve ekspresyon-lokalizasyonları nedeniyle farklı doz aralıkları sayılabilir. Tanım olarak kanser hücreleri gibi spesifik hücreleri hedefleyip parçalayan radyoaktif maddelerle sistemik tedavidir. Doz ya verilen aktivite ya da absorbe edilen radyasyon dozu olarak ifade edilir ki her ünite başına iyonizan radyasyondan etkilenen enerji olarak ifade edilen radyasyon absorbe edilen doz (Gy) birim olarak tercih edilmelidir. TRT kimyasal kimlik, taşıyıcı vektör özellikleri ve kimyasal ve radyokimyasal bilgilerine sahip olmalıdır. Metodolojik parametreler doğru ifade edilmeli ve tedavi etkinliği ve biyolojik sonuçların açıklanması için testler dahil edilmelidir. Klonojenik test altın standart olup tüm *in vitro* tedavi çalışmalarına mümkün olduğunca eklenmelidir (13). Bu test bir hücrenin yediden fazla bölümde yer alabilmesini değerlendirip TRT için genellikle plantasyon öncesi (ışımadan önce) ve sonrası olabilir. *In vivo* çalışmada ise tüm bulgular

kilo kaybı, iyi hal, ideal organ fonksiyonları (örneğin, karaciğer, böbrek ve kemik iliği) incelenir ve potansiyel toksisite ve tolerabilite yönünden değerlendirilir. Mümkün olduğunca dozimetri hesapları ve görüntüleme bilgileri ve biyodağılım çalışmaları yapılmalıdır. Böylece tedavi planı daha doğru yapılır ve toksisite minimize edilir.

Bu kısma kadar toksisite ile ilgili kavramları inceledik ve bundan sonraki kısımda son yıllarda yapılan radyofarmasötik toksisite çalışmalarına örnekler vereceğiz.

Örnek 1: Gastrik adenokarsinomlarda ^{89}Zr -Zr DFO-NY005 isimli immüno-PET ajanı bir klinik öncesi ve ön çalışma ile değerlendirilmiş, Claudin 18.2 hedefli bu yöntem hem ksenograft modelinde farede hem hastalarda kanser hücrelerinde yeterli tutulum ve stabilite değerleri sergilemiş ve tedavi ile de etkinliği gösterilmiştir (14). Aynı çalışmada öncelikle karaciğer ve dalak ve böbrekte dağılım blokaj ile baskılanmış ve toksisite çalışmaları sonucunda hiçbir denekte yan etki veya klinik farmakolojik etki gözlenmemiştir.

Örnek 2: Tedavi için kullandığımız diğer bir madde olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) için geliştirme çalışmaları kapsamında b3 aminoasid manipülasyonlu daha etkin ve güvenilir yeni bir hedeflenmiş ligand oluşturulmuştur (15). Klinik öncesi çalışmalarla ^{68}Ga -PSMA-HK4 isimli bu ajanın daha yüksek etkinlik gösterdiği ve ilk insan çalışmasında da daha düşük tükürük bezi tutulumu gösterdiği kanıtlanmıştır (16). Ayrıca diğer bileşiklere göre en yüksek tümör böbrek oranı sağlanmıştır.

Örnek 3: Diğer bir klinik öncesi çalışmada ise prostat kanserinde PSMA tutulumunun artırılması için ultrasonografi ile yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yöntem ilaç tutulumunu artırmış ve doku hasarı için alınması gereken önlemlerin azaltılmasını sağlamıştır (17). Bu yöntemde gaz doldurulmuş mikrobalonlar ultrasonun permeabilitesi ile kombine edilmektedir. ^{18}F -PSMA-1007 ajanının dokulardaki dağılımı etkilenmezken yöntem güvenilir ve ağrısızdır (18).

Örnek 4: Diğer bir ajan CDH3 hedefli yeni bir teronostik modeli olup; bu çalışmada geliştirilen ^{89}Zr -Zr DFO-11E10C11 ve ^{177}Lu -Lu DOTA-11E10C11 triple negatif meme kanserinde tümör büyümesini belirgin baskılamış, aynı zamanda hematolojik toksisite ve normal organlarda doku hasarı oluşturmamıştır (19). Bu çalışmada ayrıca tedavi grubu 155 günlük %100 sağ kalım oranı göstermiş ve farelerde 11E10C11 monoklonal tedavi etkinliği gösterilmiş olup; organlarda patolojik bulgu izlenmemiştir, hematolojik parametreler normal aralıkta seyretmiştir.

Örnek 5: Bir başka çalışmada kütle sitometrisi (Cy TOF) yönteminin hücre düzeyinde non-radyoaktif farmasötiklerin tutulumu araştırılmış ve CD30 hedefli (lenfomada artış gösteren bir reseptör) bir immünokonjugat olan ve tedavi amacıyla kullanılan ^{177}Lu -Lu DOTA-cAC10 veya ^{175}Lu -Lu DOTA-cAC10 ile alternatif bir biyodağılım çalışması elde edilmiştir (20,21,22).

Örnek 6: Tedavi alanında bir başka umut vaat edici radyofarmasötik olan ^{68}Ga -Ga FAPI-04'ün bir alternatifi olan DOTAGA.Glu.(FAPI)₂ sitogenetik tümör modelinde test edilmiş; molar doz optimizasyonu ile karaciğer akümüasyonu azaltılmış ve ^{177}Lu bileşiği ile farede tedavi etkinliği sağlanmakla birlikte sistemik toksisite oluşmamıştır (23). Klinik olmayan toksikoloji çalışmaları iyi laboratuvar çalışması ile uyumlu ortamlarda yapılmalı ve klinik faz çalışmaları için başlangıç dozu NOEL ile değerlendirilmelidir (24). Çalışmalar tüm gruplarda 2. ve 14. günü kapsmalıdır (25). Ayrıca klinik dozun 1000 katı doz kullanılmalıdır. İkinci bir yaklaşımda da yedi gün boyunca süren tekrarlı toksisite çalışmaları olabilir (24). FDA'nın radyofarmasötikler için yayınladığı kılavuza göre uzatılmış tek doz toksisite protokolüne göre 14 gün boyunca vücut ağırlığı, nekropsi, klinik bulgular, biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik testleri içermelidir (26).

Sonuç

Sonuçta klinik öncesi çalışmaların en önemli kısımlarından birisi toksisite çalışmaları olup bu çalışmalar bizim başarılı şekilde klinik geçişimizi (translasyon) sağlamaktadır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri. İlacın resmi makamlarca onayı öncesi sürecinde toksikolojinin yeri/ toksikolojik değerlendirmeler. Ankara: Ankara Üniversitesi. Erişim linki: <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=58449>
2. Koziorowski J, Behe M, Decristoforo C, et al. Position paper on requirements for toxicological studies in the specific case of radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem. 2017;1:1. Erratum in: EJNMMI Radiopharm Chem. 2018;3:13.
3. Marzin D. Preclinical evaluation of radiopharmaceutical toxicological prerequisites. Nucl Med Biol. 1998;25:733-736.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human

- Use. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) S4. Geneva: ICH; 1998. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/S4_Guideline.pdf
5. DeGeorge J, Contrera JF. A regulatory perspective of the guidance on the utility of two rodent species. In: Proceedings of the Third International Conference on Harmonisation; 1996; Belfast, UK. Belfast: Queen's University Belfast; 1996. p. 274-277.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals S1B. Geneva: ICH; 1995. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/S1B%20Guideline.pdf>
7. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Non-clinical local tolerance testing of medicinal products. Reference III/3979/88. 1990. Available from: https://www.ikev.org/docs/eu/3bs12aen.pdf?utm_source=
8. Boehlert JP. Impurities in new drug products. In: Proceeding of the Third International Conference on Harmonisation, Yokohama, 1995 (Edited by d'Arcy PF and Harron DWG). Greyston Books Ltd., Belfast, UK; 1996. p. 86-90.
9. Mayahara H. Rapporteur's report: progress of the ICH guideline. In: Joint Safety/Efficacy Symposium "Timing of Safety Studies in Relation to Clinical Trials"; 1995; Yokohama, Japan. In: Proceedings of the Third International Conference on Harmonisation. Belfast: The Queen's University Belfast; 1996. p. 339-342.
10. Mendes F, Terry SYA, Spiegelberg D, Cornelissen B, Bolcaen J, Nonnekens J; European Working group of Radiobiology of Molecular Radionuclide Therapy. Recommendations for reporting preclinical radiobiological studies in targeted radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:3066-3070.
11. Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A, Baatout S, de Jong M, Cornelissen B, Pouget JP. Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1588-1590.
12. Nonnekens J, Pouget JP, Cornelissen B, Terry SYA; European Working Group; Radiobiology of Molecular Radionuclide Therapy. Status of radiobiology in molecular radionuclide therapy - hope for the future. *Nucl Med Biol*. 2022;110-111:45-46.
13. Franken NA, Rodermond HM, Stap J, Haveman J, van Bree C. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat Protoc*. 2006;1:2315-2319.
14. Wang J, Lou K, Chen L, et al. Noninvasive imaging of Claudin 18.2 Expression in gastric adenocarcinoma: synthesis, preclinical evaluation, and preliminary clinical study of a novel [⁸⁹Zr]-DFO-NY005 immuno-positron emission tomography tracer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2026;124:541-551.
15. Gao X, Ma J, Zhang S, et al. Linker manipulation with beta³-amino acids potentiates the efficacy and safety of PSMA radiopharmaceuticals. *Adv Healthc Mater*. 2026;15:e05128.
16. Dai D, Gao X, Zhang S, et al. First-in-human evaluation of four novel PSMA-targeted PET radiotracers with non-canonical amino acid linkage: a comparative study. *Pharmacol Res*. 2026;225:108138.
17. Tran S, Grindel AL, Kereselidze D, et al. Shifting the paradigm of PSMA delivery in prostate cancer for internal radiotherapy: an innovative ultrasound-mediated approach. *Biomed Pharmacother*. 2026;196:119075.
18. Dimcevski G, Kotopoulis S, Bjānes T, et al. A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer. *J Control Release*. 2016;243:172-181.
19. Tang M, Zhang H, Du H, et al. Preclinical study of CDH3-targeted ⁸⁹Zr/¹⁷⁷Lu theranostics in triple-negative breast cancer. *Mol Pharm*. 2026;23:1213-1223.
20. Gómez-Sánchez M, Blanco-González E, Montes-Bayón M, Behe M, Schibli R, Rioja-Blanco E. The use of mass cytometry (CyTOF) to evaluate the cellular uptake of stable radiopharmaceutical surrogates in single cells: a proof-of-concept study. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2026;11:22.
21. Wallimann RH, Hensinger H, Müller C, Schibli R, Kneuer R, Schindler P. Liquid chromatography ICP-MS to assess the stability of ¹⁷⁵Lu- and ^{nat}Ga-based tumor-targeting agents towards the development of ¹⁷⁷Lu- and ⁶⁸Ga-labeled radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2024;16:299.
22. Wallimann RH, Schindler P, Hensinger H, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry—a valid method for the characterization of metal conjugates in view of the development of radiopharmaceuticals. *Mol Pharm*. 2023;20:2150-2158.
23. Liu L, He S, Huang Z, et al. Molar Dose optimization for accurate pharmacokinetic and biodistribution evaluation of FAP-targeted radiopharmaceuticals in a mouse syngeneic tumor model. *Mol Pharm*. 2026;23:1189-1200.
24. International Atomic Energy Agency. Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2023. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 8. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB2031_web.pdf
25. European Medicines Agency. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals: Step 5. London: European Medicines Agency; 2009. EMA/CPMP/ICH/286/1995. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-and-marketing-authorisation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
26. U.S. Food and Drug Administration. Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations: guidance for industry. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/microdose-radiopharmaceutical-diagnostic-drugs-nonclinical-study-recommendations>



Klinik Öncesi Modellemede Yapay Zeka

Artificial Intelligence in Preclinical Modeling

✉ Fadime Demir, ✉ Hilal Yıldız, ✉ Seyhan Karaçavuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Klinik öncesi araştırma yöntemlerinin insan biyolojisini tam olarak yansıtamaması, ilaç geliştirme süreçlerinde yüksek maliyet, zaman kaybı ve etik tartışmalar gibi önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle Avrupa Parlamentosu'nun hayvandı dışı yöntemlere öncelik verilmesine yönelik çağrıları ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yürürlüğe giren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Modernizasyon Yasası 2.0 gibi düzenlemeler, alternatif araştırma modellerine geçişi hızlandırmıştır. Bu süreçte yapay zeka (YZ), yalnızca destekleyici bir teknoloji değil, klinik öncesi modellemenin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri; biyomedikal verilerin analizi, ilaç adaylarının değerlendirilmesi, toksisite tahmini ve görüntüleme verilerinin yorumlanması gibi alanlarda araştırmacılara önemli avantajlar sağlamaktadır. Özellikle bilgisayar tabanlı toksisite ve ilaç değerlendirme sistemleri, başarısız ilaç adaylarının erken aşamada belirlenmesine yardımcı olarak deney süreçlerini hızlandırmakta ve hayvan kullanımını azaltmaktadır. Bunun yanında dijital ikiz teknolojileri, bireylerin klinik ve biyolojik verilerini kullanarak sanal insan modelleri oluşturmakta; farklı tedavi senaryolarının güvenli biçimde test edilmesine olanak sağlamaktadır. Çip-üstü-organ sistemleri ise insan organlarının laboratuvar ortamındaki küçük modelleri olarak çalışarak ilaçların etkilerini daha gerçekçi şekilde inceleme imkanı sunmaktadır. YZ destekli otomasyon sistemleri sayesinde bu platformlar daha hızlı, ölçeklenebilir ve verimli hale gelmektedir. Ayrıca genetik, metabolik ve görüntüleme verilerinin birlikte değerlendirilmesiyle biyolojik süreçlerin daha kapsamlı modellenmesi mümkün olmakta, hastaya özel ilaç yanıtlarının önceden tahmin edilmesine yönelik çalışmalar

Abstract

The inability of preclinical research methods to fully reflect human biology leads to significant challenges in drug development, including high costs, time losses, and ethical concerns. Consequently, regulatory shifts such as the European Parliament's calls to prioritize non-animal methods and the enactment of the Food and Drug Administration Modernization Act 2.0 in the United States have accelerated the transition toward alternative research models. In this context, artificial intelligence (AI) has emerged not merely as a supportive technology, but as a fundamental component of preclinical modeling. Machine learning and deep learning methods provide researchers with substantial advantages in areas such as biomedical data analysis, evaluation of drug candidates, toxicity prediction, and interpretation of imaging data. In particular, computer-based toxicity and drug evaluation systems help identify failing drug candidates at an early stage, thereby accelerating experimental processes and reducing animal use. In addition, digital twin technologies generate virtual human models using personalized clinical and biological data, enabling different treatment scenarios to be tested safely. Organ-on-chip systems, functioning as miniaturized laboratory models of human organs, offer a more realistic means of examining drug effects. Through AI-powered automation systems, these platforms are becoming faster, more scalable, and more efficient. Furthermore, the integrated analysis of genetic, metabolic, and imaging data enables more comprehensive modeling of biological processes and strengthens efforts to predict patient-specific drug responses in advance. Nevertheless, challenges such as data heterogeneity, model reliability, and interpretability

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

E-posta: seyhankaracavus@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0651-6441

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Demir F, Yıldız H, Karaçavuş S. Artificial intelligence in preclinical modeling. Nucl Med Semin. 2026;12:156-164



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright © 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

güç kazanmaktadır. Bununla birlikte veri heterojenliği, model güvenilirliği ve yorumlanabilirlik gibi sorunlar halen önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Sonuç olarak YZ, yalnızca araştırma süreçlerini hızlandıran bir araç değil; hayvan deneylerini azaltmayı, insan biyolojisine daha yakın modeller geliştirmeyi ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını desteklemeyi amaçlayan yeni bir bilimsel yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka, klinik öncesi modelleme, ilaç geliştirme, kişiselleştirilmiş tıp, tümör görüntüleme

remain significant limitations. In conclusion, AI stands out not merely as a tool for accelerating research processes, but as a new scientific paradigm aimed at reducing animal experimentation, developing models that more closely reflect human biology, and supporting personalized medicine applications.

Keywords: Artificial intelligence, preclinical modeling, drug development, personalized medicine, tumor imaging

Giriş

Geleneksel klinik öncesi araştırma yöntemleri, türler arası fizyolojik farklılıklar nedeniyle insan klinik çalışmalarına transasyonda sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Bu durum, ilaç geliştirme süreçlerinde etik tartışmaların yanı sıra, büyük finansal ve zaman kayıplarına yol açmıştır (1). Avrupa Parlamentosu'nun 2021 tarihli kararı, canlı hayvan kullanımının bilimsel ve regülasyonel testlerde aşamalı olarak azaltılması ve valide edilmiş hayvan-dışı yöntemlere öncelik verilmesi yönünde Avrupa Birliği düzeyinde stratejik bir eylem planı çağrısı yapmıştır (2). Ayrıca 2022 yılı sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde yürürlüğe giren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Modernizasyon Yasası 2.0 ile hayvan deneyi zorunluluğunun esnetilmesiyle yasal bir değişim başlatmıştır (3). Bunun sonucu olarak yapay zekanın (YZ) klinik öncesi modellemede kullanımı artık bir seçenek değil, bir gereklilik haline gelmiştir.

YZ algoritmaları, özellikle makine öğrenmesi [*machine learning* (ML)] ve derin öğrenme [*deep learning* (DL)] teknikleri, biyomedikal verilerin analizinde ve karmaşık biyolojik süreçlerin modellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Böylece ilaç keşfi, klinik öncesi güvenlik ve etkinlik değerlendirmelerinde verimliliği artırmaktadır (4,5). Ayrıca YZ destekli dijital ikizler [*digital twins* (DT)] ve çip-üstü-organ [*organ-on-chip* (OoC)] teknolojileri, insan biyolojisini laboratuvar ortamında veya dijital simülasyonlarda modelleyerek hayvan deneylerine güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Bu modeller, ilaçların vücuttaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini geleneksel yöntemlerden daha yüksek bir hassasiyetle tahmin edebilmektedir (6,7).

İlaç geliştirmede YZ, hedef belirleme, molekül tasarımı ve toksikoloji tahmini gibi alanlarda kullanılmakta olup, deneysel süreçlerin sürelerini kısaltmakta ve maliyetleri azaltmaktadır. Ayrıca klinik denemelerde başarısızlık

oranını düşürerek ilaç geliştirme sürecinin genel başarı oranını artırmaktadır. Bununla birlikte, YZ modellerinin şeffaflığı ve yorumlanabilirliği konuları, bu teknolojilerin güvenilirliğini artırmak için dikkat edilmesi gereken önemli başlıklardır (5,8).

YZ ve Alt Alanları

YZ, bilgisayar sistemlerinin insan bilişsel süreçleriyle ilişkilendirilen öğrenme, örüntü tanıma, karar verme, problem çözme ve öngörü üretme işlevlerinin hesaplamalı sistemler aracılığıyla modellenmesini ifade eden geniş kavramdır. Bu alandaki alt disiplinler arasında özellikle ML ve DL öne çıkar (9). ML, açık programlama gerektirmeden, geçmiş verilerden örüntüler öğrenerek tahmin ve sınıflandırma yapabilen algoritmalar bütünüdür. Buna karşılık, DL, ML'nin bir alt kümesi olup, çok katmanlı yapay sinir ağları kullanarak özellikle büyük, karmaşık veri kümelerinde üstün başarı gösterir (10).

ML

ML verilerden öğrenerek yeni verilere ilişkin tahmin veya kararlar alabilen algoritmalar geliştiren YZ alt alanıdır. Geleneksel programlama yaklaşımlarından farklı olarak, ML algoritmaları açıkça programlanmadan, deneyim verileriyle performanslarını iyileştirirler (11).

ML üç temel kategoriye ayrılır;

- Denetimli öğrenme: Girdi ve doğru çıktı verileri kullanılarak model eğitilir.
- Denetimsiz öğrenme: Etiketlenmemiş verilerle örüntü keşfi yapılır.
- Pekiştirmeli öğrenme: Bir ajanın belirli bir çevre içinde eylemler yaparak, bu eylemlerin sonucunda aldığı ödül veya ceza sinyallerine göre en uygun davranış stratejisini öğrenmesidir (11).

Klinik öncesi modelleme aşamasında ML, büyük ve karmaşık veri setlerinden öğrenerek tanı, prognoz ve

tedavi önerileri geliştirebilir (12). Ayrıca klinik öncesi modellemede temel olarak sınıflandırma, regresyon, kümeleme, boyut indirgeme, anomali saptama ve optimizasyon görevlerinde kullanılır. Sınıflandırma modelleri, bir bileşiğin aktif/inaktif, toksik/non-toksik veya yanıt veren/yanıt vermeyen kategorilerine ayrılmasını sağlayabilir. Regresyon modelleri ise IC50 (belirli bir biyolojik yanıtı veya enzimatik/reseptör aktivitesini %50 oranında inhibe ettiği konsantrasyonu), EC50 (bir agonist veya aktif molekülün, maksimum biyolojik etkinin %50'sini oluşturduğu konsantrasyon), Ki (bir inhibitörün hedef moleküle bağlanma afinitesini tanımlayan inhibisyon sabiti), bağlanma afinitesi, yarı ömür, klirens, dağılım hacmi, biyoyararlanım veya tümör hacmi değişimi gibi sürekli değişkenleri tahmin etmekte kullanılabilir. Kümeleme ve boyut indirgeme yöntemleri, omik profillerin (bir hücre, doku, tümör veya organizmaya ait çok sayıda biyolojik molekülün topluca ölçülmesiyle elde edilen veri seti) alt gruplara ayrılması, fenotipik heterojenitenin (aynı hastalık veya aynı tümör tipi içinde farklı biyolojik davranışlara sahip alt gruplar) tanımlanması ve biyobelirteç (fenotipik heterojenitenin tanımlanması ve potansiyel biyobelirteç adaylarının belirlenmesinde önem taşır) adaylarının belirlenmesinde önem taşır (13).

ML aynı zamanda deneysel tasarım optimizasyonunda da kullanılır. Aktif öğrenme (modelin “hangi yeni veriye en çok ihtiyacım var?” sorusunu sorabilmesi), Bayesian optimizasyon (deneyi en az deneme ile optimize etmeye çalışan yöntem) yaklaşımları ile, yüksek maliyetli deneylerin sayısını azaltarak en bilgilendirici deney koşullarını seçmeye yardımcı olur. Böylece gereksiz hayvan deneylerinin azaltılmasına ve biyolojik olarak daha rasyonel deney planlarının geliştirilmesine katkı sağlar (14).

DL

DL, ML'nin bir alt dalı olup, insan beynindeki sinir ağları yapısını taklit eden yapay sinir ağlarını kullanarak çok katmanlı (derin) modeller eğitir. Böylece karmaşık ve yüksek boyutlu verilerde, çok başarılı sonuçlar elde edilir (15). Temel özelliği, ham veya yarı işlenmiş veriden anlamlı özellikleri araştırmacının manuel olarak tanımlamasına gerek kalmadan, modelin bu özellikleri kendi içinde hiyerarşik biçimde öğrenebilmesidir (16).

DL'nin temelini yapay sinir ağları oluşturur. Bu ağlar, veriyi birbirini izleyen katmanlardan geçirerek işler. İlk katmanlar genellikle daha basit özellikleri öğrenirken,

daha derin katmanlar daha karmaşık ve soyut temsiller üretir. Örneğin bir histopatoloji görüntüsünde ilk katmanlar kenar, kontrast ve doku yoğunluğu gibi düşük düzeyli görsel özellikleri; orta katmanlar hücresel düzen, glandüler yapı veya nekroz alanlarını; daha ileri katmanlar ise tümör alt tipi, invazyon paterni veya tedavi yanıtıyla ilişkili kompleks morfolojik örüntüleri öğrenebilir. Bu nedenle DL, yalnızca sınıflandırma yapan bir yöntem değil, aynı zamanda temsil öğrenimi sağlayan bir modelleme yaklaşımıdır (16).

DL, klinik öncesi modellemede yüksek boyutlu, heterojen ve çoğu zaman doğrusal olmayan biyomedikal verilerin temsili, analizi ve öngörüselleştirilmesi için giderek daha önemli bir yöntem haline gelmiştir. Klasik ML yaklaşımlarında özellik çıkarımı çoğunlukla araştırmacı tarafından önceden tanımlanırken, DL mimarileri çok katmanlı yapay sinir ağları aracılığıyla veriden doğrudan hiyerarşik temsiller öğrenebilir (17). Klinik öncesi modellemede DL'nin en güçlü kullanım alanlarından biri moleküler yapıların ve biyolojik etkileşim ağlarının modellenmesidir. Böylece graf sinir ağları küçük molekül özellik tahmini, ilaç-hedef etkileşimi, polifarmakoloji, toksisite öngörüsü, biyomedikal bilgi grafikleri ve kombinasyon tedavilerinde sinerji tahmini için uygun bir mimari sunar (18).

DL ayrıca; histopatoloji kesitleri, immünohistokimya görüntüleri, floresan mikroskopi, autoradyografi, pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyon BT (SPECT)/BT, manyetik rezonans görüntüleme ve optik görüntüleme gibi verilerde otomatik özellik çıkarımı yapabilir. Böylece, tümör mikroçevresi, nekroz, proliferasyon, hipoksi, anjiyogenez, immün hücre infiltrasyonu veya radyofarmasötik tutulum paternlerinin nicel değerlendirilmesine imkan sağlar. Özellikle küçük hayvan PET/SPECT görüntülemede DL; düşük sayım istatistiği, parsiyel volüm etkisi, gürültü, hareket artefaktı ve rekonstrüksiyon belirsizlikleri gibi teknik sorunların azaltılmasında potansiyel taşır (19).

Hayvan Çalışmalarına Alternatif Olarak Başarılı YZ Modelleri

Klinik öncesi modellemede YZ, hayvan çalışmalarını doğrudan ve tamamen ortadan kaldıran bir yöntem olmaktan daha çok, hayvan kullanımını azaltan, deney tasarımını sadeleştiren ve insan biyolojisine daha yakın tahmin sistemleri oluşturan tamamlayıcı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu alandaki en başarılı örneklerden biri, *in silico* toksisite ve absorpsiyon,

dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET) tahmin modelleridir. Bu modeller ML, DL ve grafik tabanlı sinir ağları, kimyasal yapı-biyolojik etki ilişkilerini analiz ederek hepatotoksisite, kardiyotoksisite, genotoksisite, karsinogenisite ve organ-spesifik toksisiteyi öngörebilmektedir (20). Diğer güçlü alanlar ise OoC sistemleri ile organoid ve YZ destekli insan-temelli hastalık modelleridir. OoC platformları, mikroakışkan sistemler içinde insan dokularının fizyolojik mikroçevresini taklit ederken, YZ ise bu sistemlerden elde edilen yüksek hacimli görüntüleme, sensör, omik ve fonksiyonel yanıt verilerini analiz ederek ilaç etkisini daha ölçeklenebilir ve nesnel biçimde yorumlar (21). Organoidler ise kök hücrelerden türetilen üç boyutlu yapılar olarak doku mimarisini, hücresel heterojenliği ve hastaya özgü genetik özellikleri klasik hücre kültürlerine kıyasla daha iyi temsil eder. YZ ile birlikte kullanıldığında bu platformlar, ilaç yanıtının kantitatif analizi, hasta alt gruplarının belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş klinik öncesi tarama için güçlü bir altyapı oluşturur (22).

***In Silico* Toksisite ve ADMET Tahmin Modelleri**

In silico toksisite tahmini, kimyasal bileşiklerin organlardaki potansiyel toksik etkilerini önceden belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Çok parametrelili modeller, fizikokimyasal özellikler, QSAR (bir molekülün kimyasal yapısı ile biyolojik aktivitesi, toksisitesi veya farmakolojik etkisi arasındaki kantitatif ilişki modellemesi) ve moleküler docking (bir ilaç adayının, ligandın veya inhibitörün protein, enzim, reseptör ya da nükleik asit gibi hedef bir makromoleküle hangi konumda, hangi oryantasyonda ve ne kadar güçlü bağlanabileceğini bilgisayar ortamında tahmin eden model) skorlarını birleştirerek toksisite öngörülerini sunar. Bu yöntemler hücre toksisitesi, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri anlamaya ve deneysel çalışmalara rehberlik etmeye olanak sağlar (23). Ayrıca, ML ve DL yaklaşımları gibi gelişmiş YZ teknikleri, toksikofor (toksisite riski taşıyan yapısal motiflerin belirlenmesi) ve farmakofor (etkinliği sağlayan yapısal özelliklerin belirlenmesi) analizleriyle desteklenmekte, böylece toksisite tahminlerinin doğruluğu artmaktadır (23,24).

Son yıllarda YZ ve özellikle DL tabanlı çoklu görevli sinir ağları, ADMET tahminlerindeki başarılarıyla ön plana çıkmıştır. Bu yöntemler, farklı ADMET özelliklerini aynı anda modelleyerek verilerin az olduğu durumlarda bile performans artışı sağlamaktadır. Özellikle insan metabolik kararlılık, hücre geçirgenliği ve lipofiliklik

gibi farmakokinetik parametrelerin tahmininde derin çoklu görevli sinir ağları, tek görevli modellere göre daha doğru sonuçlar vermekte ve yapısal fragmentlerin özelliklere katkısını görselleştirmeye olanak tanımaktadır (25). ADMET modellemede verinin kapsamı ve kalitesi, model başarısı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu nedenle bazı çalışmalar, büyük endüstriyel ADMET veri setleri kullanarak hem tekil hem de çoklu görevli ağ modellerini karşılaştırmış ve veri setlerine özgü modellere yönelmenin önemini vurgulamıştır (26). ML tekniklerinin kullanımı, özellikle uyum ve açıklanabilirlik konularında iyileştirmeler getirerek, ilaç adayı moleküllerin güvenlik ve etkinlik profillerinin erken aşamada optimize edilmesini mümkün kılmaktadır (27).

DT

DT konsepti; ilk olarak Michael Grieves tarafından 2002 yılında ürün yaşam döngüsü yönetimi için önerilmiş olup; fiziksel bir sistem, bu sistemin dijital ortamda oluşturulan sanal modeli ve iki yapı arasında sürekli veri aktarımını sağlayan çift yönlü iletişim mekanizmasından oluşan üçlü bir mimariyi temsil eder (28). Fiziksel ile dijital dünyayı birbirine bağlayan bu bütünleşmiş yapı, süreçlerin hem geçmişteki hem de güncel durumlarını incelemeye olanak tanırken ileriye dönük öngörüler üretmeyi de mümkün kılar (29). Öncelikle havacılık ve imalat gibi sektörlerde olgunlaşan DT teknolojisi, günümüzde sağlık bilimlerindeki karmaşık süreçlerin modellenmesinde önemli bir dönüşüm yaşamış; özellikle modern sağlık hizmetlerinde artan veri miktarı ve kişiselleştirilmiş tedavi gereksinimi, bu teknolojilerin biyomedikal araştırmalarda giderek daha yaygın kullanılmasına zemin hazırlamıştır (30,31).

Biyomedikal alanda geliştirilen DT teknolojileri, büyük ölçüde fizyoloji temelli farmakokinetik ve farmakodinamik (PBPK/PD) modellerinin gelişimi doğrultusunda şekillenmiştir. Endüstriyel DT'lerden farklı olarak biyolojik DT'ler; yaşamın doğrusal olmayan, değişken ve öngörülmesi güç dinamiklerini yansıtabilmek zorundadır. Bu kapsamda PBPK modelleri, bir ilacın vücut içerisindeki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini fizyolojik parametreler üzerinden matematiksel olarak tanımlarken; farmakodinamik modeller ilacın biyolojik sistem üzerindeki etkilerini açıklamaktadır. Bu modellerin DT sistemleriyle bütünleşmesi, klinik öncesi araştırmalarda ilaçların organizma içerisindeki dağılımının ve biyolojik etkilerinin deneysel uygulama öncesinde sanal ortamda öngörülmesini mümkün hale getirmiştir (32).

DT sistemleri; hastaya ait klinik veriler, görüntüleme bulguları, genetik özellikler, biyobelirteçler ve çeşitli fizyolojik parametrelerin bir araya getirilmesiyle oluşturulmaktadır. Böylece her birey için gerçeğe yakın sanal biyolojik modeller geliştirilmekte ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının altyapısı güçlendirilmektedir (33). Bu yaklaşım sayesinde hem deneysel süreçlerin maliyeti azaltılmakta hem de insan ve hayvan denekler üzerindeki olası riskler en aza indirilmektedir (34).

Klinik uygulamalarda DT'ler, hastaya özgü modeller oluşturularak kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını desteklemektedir (35). Elektronik sağlık kayıtları, görüntüleme yöntemleri ve nesnelerin interneti cihazlarından elde edilen verilerin bir araya getirilmesiyle oluşturulan bu modeller, bireyin fizyolojik özelliklerini ve tıbbi geçmişini kapsamlı biçimde yansıtmaktadır (33). Böylece klinisyenler hastaya özel tedavi stratejileri geliştirebilmekte, tedavi etkinliği ve klinik sonuçlar iyileştirilebilmektedir. Ayrıca DT'ler, farklı tedavi senaryolarının klinik uygulama öncesinde sanal ortamda risksiz biçimde test edilmesine olanak sağlayarak hem deneme-yanılma kaynaklı risklerin hem de sağlık hizmeti maliyetlerinin azaltılmasına katkı sunmaktadır (34). DT'lerin gerçek zamanlı veriyle sürekli güncellenebilmesi, sağlık alanındaki önemini daha da artırmaktadır. Bu sayede sağlık profesyonelleri olası sağlık sorunlarını erken dönemde öngörebilmekte ve hızlı müdahalelerde bulunabilmektedir (36).

DT teknolojileri, klinik öncesi deney tasarımında sanal hasta kohortlarının oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Yaş, genetik yapı, komorbiditeler ve fizyolojik özellikler bakımından farklı bireyleri temsil eden bu dijital popülasyonlar sayesinde, tedavi yanıtları gerçek klinik çalışmalara geçilmeden önce değerlendirilebilmektedir. Ayrıca PBPK tabanlı modeller ile farklı doz rejimlerinin farmakokinetik etkileri önceden simüle edilerek uygun tedavi aralıkları belirlenebilmektedir. DT sistemleri; toksisite, düşük etkinlik ve hasta heterojenitesine bağlı başarısızlık risklerinin sanal ortamda öngörülmesini sağlayarak maliyetli deney süreçlerinin ve deney hayvanı kullanımının azaltılmasına katkı sunmaktadır (36).

DT teknolojileri; kardiyojoloji, nöroloji, onkoloji, solunum sistemi hastalıkları ve metabolik hastalıklar başta olmak üzere sağlık bilimlerinin birçok alanında kullanılmaktadır. Kardiyojoloji alanında dijital kalp modelleri hemodinamik analiz, cerrahi planlama ve

antiaritmik tedavi seçiminde klinik karar süreçlerini desteklemektedir (37). Nörolojide ise Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve beyin tümörleri gibi hastalıkların ilerleyişinin modellenmesinde kullanılmaktadır (38).

Solunum sistemi uygulamalarında DT'ler, akciğer biyomekaniğinin analizine ve solunum örüntülerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (39). Metabolik hastalıklarda ise özellikle diyabet yönetiminde glukoz takibi ve tedavi planlamasında önemli katkılar sunmaktadır (40). Onkoloji alanında tümör segmentasyonu, radyoterapi planlaması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır (41,42). Ayrıca klinik operasyon yönetimi, erken uyarı sistemleri ve cerrahi planlama gibi alanlarda da sağlık hizmetlerinin verimliliğini artıran önemli araçlar olarak kullanılmaktadır (43).

DT sistemlerinin klinik öncesi araştırmalarda güvenilir biçimde kullanılabilmesi için doğrulama ve geçerlilik süreçleri kritik önem taşımaktadır. Doğrulama, geçerleme ve belirsizlik miktarının belirlenmesi çerçeveleri, DT'lerin klinik uygulamaya entegrasyonu için temel unsurlar olarak kabul görmektedir. Bu doğrultuda FDA, tıbbi cihaz başvurularında kullanılan fizik tabanlı ve mekanistik modeller için risk odaklı bir güvenilirlik değerlendirme çerçevesi yayımlamış; Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ise prognostik kovaryat düzeltmesi tekniğini kullanan YZ destekli DT modellerini nitelendirerek klinik deneylerdeki kontrol gruplarının güçlendirilmesine olanak tanımıştır (44).

Bununla birlikte mevcut sistemler önemli sınırlılıklar barındırmaktadır. Bireyler arası fizyolojik değişkenlik, model yapısına ilişkin kararlar ve heterojen verilerin bütünleştirilmesindeki güçlükler nedeniyle klasik PBPK modelleri, gerçek özne farklılıklarını tam olarak yansıtamamaktadır. Bunun yanı sıra DT'lerin dinamik yapısı ve yorumlanabilirlik eksikliği, mevcut düzenleyici çerçevelerin bu sistemlere tam anlamıyla yanıt verememesine yol açmaktadır (33).

OoC

Biyomedikal mühendislik ile mikroakışkan sistemlerin entegrasyonu; karaciğerden deriye, beyinden kalbe kadar birçok organın hücresel ve fonksiyonel mimarisini taklit eden OoC teknolojisini doğurmuştur. İnsanın karmaşık fizyolojik yanıtlarını *in vitro* (laboratuvar) ortamda başarıyla yeniden üreten bu mikro-ölçekli sistemler, geleneksel yöntemlerin ötesine geçerek ilaç geliştirme çalışmalarına ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yeni ve güçlü bir yön vermektedir (45).

OoC sistemlerinde mikrokanallar üzerinden kontrollü sıvı dolaşımı sağlanarak hücrelerin gerçek doku ortamındaki biyomekanik kuvvetlere benzer koşullara maruz kalması mümkün olmaktadır. Bu sayede hücrel polarizasyon, metabolik işlevler ve hücreler arası etkileşimler fizyolojik özelliklerini koruyarak sürdürülebilmektedir. Huh ve ark. (46) tarafından tasarlanan akciğer-*on-chip* modeli, mikroakışkan sistemler literatüründe bir dönüm noktasıdır. Alveol-kapiller yapının yapay ortamda yeniden üretildiği ve solunum dinamiklerinin mekanik gerilmelerle taklit edildiği bu çalışma; enfeksiyon, enflamasyon ve toksisite araştırmalarında OoC sistemlerinin yeteneklerini kanıtlamıştır. Konvansiyonel hayvan modellerine kıyasla insan biyolojisine daha sadık sonuçlar vermesi, araştırma maliyetlerini düşürmesi ve biyoetik avantajlar sunması, bu platformları modern klinik öncesi çalışmaların vazgeçilmez birer bileşeni haline getirmiştir (47).

Günümüz biyomedikal literatüründe OoC teknolojisi; hücrel mikrodinamikleri simüle edebilme yeteneği sayesinde geniş bir organ yelpazesine uyarlanmıştır. Bu bağlamda, akciğer modelleri inhalasyon toksisitesi ve viral patogeneze araştırmalarında; barsak platformları ise bariyer bütünlüğü ile konak-mikrobiyota etkileşimlerinin analizinde kritik roller üstlenmektedir. Ksenobiyotik biyotransformasyonunun izlenmesinde karaciğer-*on-chip* düzenekleri ilaç metabolizması ve hepatotoksisite profillerini öngörmede merkezî bir işlev görürken; beyin modelleri nörodejeneratif patolojilerin ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin taranmasına olanak tanımaktadır. Onkoloji alanında ise tümör-*on-chip* sistemleri, tümör mikroçevresi ile immün yanıt dinamiklerini *in vitro* şartlarda simüle ederek terapötik ajanların etkinliğini değerlendirmede gerçekçi platformlar sunmaktadır (48).

Teknolojinin ulaştığı güncel fazda, bağımsız doku nişlerinin mikroakışkan kanallarla entegrasyonu esasına dayanan çok organlı *body-on-chip* sistemleri geliştirilmiştir. Bu biyomimetik yaklaşım; bir terapötik ajanın barsaktan emilimini, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını ve böbrekler vasıtasıyla eliminasyonunu (ADME kaskadı) tek bir platformda eş zamanlı modelleyerek sistemik farmakokinetik süreçlerin bütüncül analizine imkan tanımaktadır. Organlar arası fizyolojik iletişimin gerçeğe yakın kopyalanması, klinik öncesi araştırmaların translasyonel değerini ve tahmin gücünü maksimize ederek geleceğin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına stratejik bir zemin hazırlamaktadır (49).

YZ destekli otomasyon sistemleri, OoC platformlarının ölçeklenebilirliği açısından önemli bir rol oynamaktadır. Robotik sıvı transfer sistemleri, otomatik görüntüleme teknolojileri ve aktif öğrenme algoritmaları sayesinde deneysel süreçler büyük ölçüde otomatikleştirilebilmektedir. Özellikle aktif öğrenme yaklaşımlarında YZ, deney sonuçlarını analiz ederek en uygun sonraki deney koşullarını belirleyebilmekte ve süreçlerin adaptif biçimde optimize edilmesini sağlamaktadır. Bu yaklaşım, deney süreçlerinin YZ tarafından yönlendirildiği otonom laboratuvar sistemlerinin temelini oluşturmaktadır (50,51).

Bununla birlikte OoC sistemlerinin yaygın kullanımının önünde çeşitli sınırlılıklar bulunmaktadır. Mikroakışkan tasarımlar, cihaz altyapıları ve veri formatları arasındaki standardizasyon eksikliği, farklı platformlar arasında uyum sorunlarına yol açmaktadır. Ayrıca büyük veri kümelerindeki heterojenlik, YZ modellerinin genellelenebilirliğini azaltabilmektedir. FDA ve EMA gibi düzenleyici kurumlar alternatif yöntemleri desteklemeye başlamış olsa da validasyon süreçleri ve standart protokollerin geliştirilmesi halen devam etmektedir (52).

YZ'nin OoC ve DT Modellerinin Geliştirilmesindeki Spesifik Roller

YZ teknolojileri, DT ve OoC sistemlerinin doğruluk ve ölçeklenebilirliğini artırarak klinik öncesi araştırmalarda belirleyici bir dönüşüm sağlamaktadır. *Physics-informed neural networks*, fizyolojik denklemleri sinir ağı mimarileriyle bütünleştirerek farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerin hesaplama maliyeti düşürülmüş biçimde simüle edilmesine olanak tanımaktadır (53). Bayesian kalibrasyon ve üretici çekışmeli ağlar ise hasta-özü parametre tahmini ve sentetik kohort oluşturma yoluyla veri yetersizliği sorunlarının aşılmasına katkı sunmaktadır (54).

OoC platformlarında ML algoritmaları; hücrel davranışların, toksisite yanıtlarının ve moleküler değişikliklerin erken dönemde tespitini mümkün kılmaktadır. Çok görevli öğrenme modelleri birden fazla biyolojik çıktının eş zamanlı değerlendirilebilmesini, *reinforcement learning* ve evrimsel optimizasyon yöntemleri ise mikrokanal tasarımı ve deney koşullarının otomatik iyileştirilmesini sağlamaktadır (43).

DT ile OoC sistemlerinin entegrasyonu, kapalı döngü araştırma altyapılarının geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. OoC platformlarından elde edilen gerçek

zamanlı veriler DT modellerinin sürekli güncellenmesinde kullanılmakta; bu sayede biyolojik doğruluk artırılmakta ve deney süreçleri daha hedefe yönelik hale getirilmektedir. Bununla birlikte YZ modellerinin yorumlanabilirliği önemli bir kısıtlılık olmayı sürdürmektedir. “Kara kutu” olarak nitelendirilen modellerin şeffaflığını artırmak amacıyla SHAP ve LIME gibi açıklanabilir YZ yöntemleri giderek yaygınlaşmaktadır (45).

Sonuç ve Gelecek Vizyonu

Klinik öncesi araştırmalarda YZ teknolojileri, ilaç geliştirme süreçlerini bilimsel ve etik açıdan dönüştürmektedir. Geleneksel hayvan modellerinin translasyon sorunları, yüksek maliyetleri ve etik sınırlılıkları; ML, DT’ler, *in silico* ADMET sistemleri ve OoC platformlarının entegrasyonu sayesinde giderek daha fazla aşılabilmektedir. Bu sistemler artık birbirinden bağımsız araçlar değil, bütüncül bir araştırma altyapısının parçaları olarak değerlendirilmektedir.

In silico toksisite ve ADMET modelleri, ilaç adaylarının biyolojik etkilerini deneysel aşamaya geçmeden önce yüksek doğrulukla tahmin edebilmekte; böylece başarısız bileşiklerin erken dönemde elenmesine ve hayvan deneylerinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle DL destekli QSAR modelleri hepatotoksisite ve kardiyotoksisite gibi alanlarda dikkat çekici performans göstermektedir (23). DT teknolojileri ise PBPK/PD modellerinin YZ ile güçlendirilmesi sayesinde sanal hasta kohortlarının oluşturulmasına olanak tanımakta; doz optimizasyonu ve toksisite analizlerinde zaman ve maliyet avantajı sunmaktadır (32).

OoC sistemleri, insan dokularının fizyolojik mikroçevresini mikro ölçekte taklit ederek ilaç etkilerinin daha gerçekçi biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. YZ destekli otomasyon ve aktif öğrenme algoritmaları sayesinde bu platformlar daha hızlı, ölçeklenebilir ve adaptif hale gelmektedir. Özellikle çok organlı *body-on-chip* sistemleri, sistemik farmakokinetik değerlendirmelerde klasik *in vitro* modellere göre daha yüksek translasyonel değer sağlamaktadır (45,49).

Bununla birlikte model yorumlanabilirliği, veri heterojenitesi ve düzenleyici standartların eksikliği gibi sorunlar, YZ tabanlı sistemlerin yaygın kullanımının önündeki temel engellerdir. FDA ve EMA gibi kurumların açıklanabilirlik ve doğrulanabilirlik odaklı yeni düzenleyici çerçeveler geliştirmesi, bu dönüşümün kurumsal düzeyde kabul gördüğünü göstermektedir (44).

Gelecekte klinik öncesi araştırmaların; DT’ler ile OoC platformlarının gerçek zamanlı veri akışıyla entegre edildiği kapalı döngü sistemlere dönüşmesi beklenmektedir. Bu yapıların hipotez üretiminden deneysel doğrulamaya kadar olan süreci büyük ölçüde hızlandıracağı öngörülmektedir. Ayrıca genetik, protein, metabolizma ve tıbbi görüntüleme verilerinin çok modaliteli YZ sistemleriyle birlikte değerlendirilmesi, biyolojik süreçlerin hücre düzeyinden tüm vücut düzeyine kadar daha kapsamlı biçimde modellenmesini mümkün kılacaktır. Hastaya özgü hücresel modellerin YZ analizleriyle birleştirilmesi ise kişiselleştirilmiş ilaç yanıtlarının klinik öncesi aşamada öngörülmesini sağlayarak kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımını ilaç geliştirme süreçlerinin erken evrelerine taşıyacaktır (45).

Sonuç olarak YZ’nin klinik öncesi modelleme sistemlerine entegrasyonu, yalnızca araştırma süreçlerini hızlandıran bir teknolojik gelişme değil; insan biyolojisini merkeze alan, hayvan deneylerini azaltmayı hedefleyen ve kişiselleştirilmiş tıbbi destekleyen yeni bir bilimsel paradigma oluşturmaktadır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Hartung T. The (misleading) role of animal models in drug development. *Front. Drug Discov.* 2024;4:1355044.
2. European Parliament. Resolution on plans and actions to accelerate the transition to innovation without the use of animals in research, regulatory testing and education. Procedure No: 2021/2784(RSP), Reference No: T9-0387/2021. Legislative Observatory [Internet]. 2021. Available from: [https://oeil.europarl.europa.eu/oeil/en/procedure-file?reference=2021/2784\(RSP\)](https://oeil.europarl.europa.eu/oeil/en/procedure-file?reference=2021/2784(RSP))
3. US Congress. S.5002 - FDA Modernization Act 2.0. 117th Congress (2021-2022). *Congress.gov* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002>
4. Holey VS, Baitule AW. A wide application of artificial intelligence in pharma field. *Asian Journal of Pharmaceutical Research.* 2024;14:403-410.
5. Uriti SV. A systematic review of AI-driven innovations in drug development, precision medicine, and healthcare. *Journal of Pharma Insights and Research.* 2025;3:220-230.
6. Gangwal A, Lavecchia A. Artificial intelligence in preclinical research: enhancing digital twins and organ-on-chip to reduce animal testing. *Drug Discov Today.* 2025;30:104360.

7. Kandhare P, Kurlekar M, Deshpande T, Pawar A. A review on revolutionizing healthcare technologies with AI and ML applications in pharmaceutical sciences. *Drugs Drug Candidates*. 2025;4:9.
8. Qadri YA, Shaikh S, Ahmad K, Choi I, Kim SW, Vasilakos AV. Explainable artificial intelligence: a perspective on drug discovery. *Pharmaceutics*. 2025;17:1119.
9. Mian SM, Khan MS, Shawez M, Kaur A. Artificial intelligence (AI), machine learning (ML) & deep learning (DL): a comprehensive overview on techniques, applications and research directions. In: 2024 2nd International Conference on Sustainable Computing and Smart Systems (ICSCSS); 2024; Coimbatore, India. New York: IEEE; 2024. p. 1404-1409.
10. Del Rosso MP, Ullo S, Sebastianelli A, et al. Artificial intelligence, machine learning and deep learning. London: Institution of Engineering and Technology; 2021. p. 39-61.
11. Hügler M, Omoumi P, van Laar JM, Boedecker J, Hügler T. Applied machine learning and artificial intelligence in rheumatology. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4:rkaa005.
12. Esengönül M, Marta A, Beirão J, Pires IM, Cunha A. A systematic review of artificial intelligence applications used for inherited retinal disease management. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:504.
13. Ferreira FJN, Carneiro AS. AI-driven drug discovery: a comprehensive review. *ACS Omega*. 2025;10:23889-23903.
14. Ekert JE, Deakynne J, Pribul-Allen P, et al. Recommended Guidelines for Developing, Qualifying, and Implementing Complex In Vitro Models (CIVMs) for Drug Discovery. *SLAS Discov*. 2020;25:1174-1190.
15. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444.
16. Tropsha A, Isayev O, Varnek A, Schneider G, Cherkasov A. Integrating QSAR modelling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR. *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23:141-155.
17. Besharatifard M, Vafaee F. A review on graph neural networks for predicting synergistic drug combinations. *Artif Intell Rev*. 2024;57:49.
18. Hashimoto F, Onishi Y, Ote K, Tashima H, Reader AJ, Yamaya T. Deep learning-based PET image denoising and reconstruction: a review. *Radiol Phys Technol*. 2024;17:24-46.
19. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, Zou Q, Zhang Y. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform*. 2025;26:bbaf533. Erratum in: *Brief Bioinform*. 2025;26:bbaf708.
20. Deng S, Li C, Cao J, et al. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation. *Theranostics*. 2023;13:4526-4558.
21. Zhou L, Chen S, Liu J, et al. When artificial intelligence meets organoids and organs-on-chips: game-changer for drug discovery and development? *The Innovation Life*. 2025;3:100115.
22. Patel CN, Kumar SP, Rawal RM, Patel DP, Gonzalez FJ, Pandya HA. A multiparametric organ toxicity predictor for drug discovery. *Toxicol Mech Methods*. 2020;30:159-166.
23. Bueso-Bordils JI, Antón-Fos GM, Martín-Algarra R, Alemán-López PA. Overview of computational toxicology methods applied in drug and green chemical discovery. *J Xenobiot*. 2024;14:1901-1918.
24. Wenzel J, Matter H, Schmidt F. Predictive multitask deep neural network models for ADME-tox properties: learning from large data sets. *J Chem Inf Model*. 2019;59:1253-1268.
25. Kearnes S, Goldman B, Pande V. Modeling industrial ADMET data with multitask networks. *arXiv [stat.ML]*. 2016;1606.08793.
26. Venkataraman M, Rao GC, Madavareddi JK, Maddi SR. Leveraging machine learning models in evaluating ADMET properties for drug discovery and development. *ADMET DMPK*. 2025;13:2772.
27. Grieves M. Digital twin: manufacturing excellence through virtual factory replication [White paper]. 2014. p. 1-7.
28. Erol T, Mendi AF, Doğan D. Digital transformation revolution with digital twin technology. In: 2020 4th International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT); 2020. p. 1-7.
29. Kritzing W, Karner M, Traar G, Henjes J, Sihn W. Digital twin in manufacturing: a categorical literature review and classification. *IFAC PapersOnLine*. 2018;51:1016-1022.
30. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised medicine-implementation to the healthcare system in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023;13:380.
31. Gonçalves M, Barata P, Vale N. From population-based PBPK to individualized virtual twins: clinical validation and applications in medicine. *J Clin Med*. 2026;15:1210.
32. Jacoby M, Usländer T. Digital twin and internet of things—current standards landscape. *Appl. Sci*. 2020;10:6519.
33. Shah N, Nagar J, Desai K, Bhatt N, Bhatt N, Mewada H. Machine learning-enabled digital twins for diagnostic and therapeutic purposes. In: Tyagi AK, editor. *Artificial Intelligence-Enabled Blockchain Technology and Digital Twin for Smart Hospitals*. Beverly: Wiley; 2024. p. 77-97.
34. Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Medicine*. 2020;12:4.
35. Bruynseels K, Santoni de Sio F, van den Hoven J. Digital twins in health care: ethical implications of an emerging engineering paradigm. *Front Genet*. 2018;9:31.
36. Vallée A. Digital twin for healthcare systems. *Front Digit Health*. 2023;5:1253050.
37. Hwang T, Kwon O, Lim B, et al. Clinical application of virtual antiarrhythmic drug test using digital twins in patients who recurred atrial fibrillation after catheter ablation. *Europace*. 2023;25(Suppl 1):euaad122.076.
38. Weickenmeier J, Jucker M, Goriely A, Kuhl E. A physics-based model explains the prion-like features of neurodegeneration in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic

- lateral sclerosis. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2019;124:264-281.
39. Khan S, Alzaabi A, Ratnarajah T, Arslan T. Novel statistical time series data augmentation and machine learning based classification of unobtrusive respiration data for respiration Digital Twin model. *Comput Biol Med*. 2024;168:107825.
 40. Herrgårdh T, Simonsson C, Ekstedt M, et al. A multi-scale digital twin for adiposity-driven insulin resistance in humans: diet and drug effects. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15:250.
 41. Eminaga O, Abbas M, Kunder C, et al. Critical evaluation of artificial intelligence as a digital twin of pathologists for prostate cancer pathology. *Sci Rep*. 2024;14:5284.
 42. Pandey H, Amod A, Shivang. Digital twin ecosystem for oncology clinical operations. *arXiv [cs.AI]*. 2024;2409.17650.
 43. Sel K, Hawkins-Daarud A, Chaudhuri A, et al. Survey and perspective on verification, validation, and uncertainty quantification of digital twins for precision medicine. *NPJ Digit Med*. 2025;8:40.
 44. Bédard P, Gauvin S, Ferland K, et al. Innovative human three-dimensional tissue-engineered models as an alternative to animal testing. *Bioengineering (Basel)*. 2020;7:115.
 45. Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet*. 2022;23:467-491.
 46. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*. 2010;328:1662-1668.
 47. Leung CM, de Haan P, Ronaldson-Bouchard K, et al. A guide to the organ-on-a-chip. *Nature Reviews Methods Primers*. 2022;2:33.
 48. Picollet-D'hahan N, Zuchowska A, Lemeunier I, Le Gac S. Multiorgan-on-a-chip: a systemic approach to model and decipher inter-organ communication. *Trends Biotechnol*. 2021;39:788-810.
 49. Riordon J, Sovilj D, Sanner S, Sinton D, Young EWK. Deep learning with microfluidics for biotechnology. *Trends Biotechnol*. 2019;37:310-324.
 50. McIntyre D, Lashkaripour A, Fordyce P, Densmore D. Machine learning for microfluidic design and control. *Lab Chip*. 2022;22:2925-2937.
 51. Low LA, Tagle DA. Microphysiological systems ("organs-on-chips") for drug efficacy and toxicity testing. *Clin Transl Sci*. 2017;10:237-239.
 52. Li J, Chen J, Bai H, et al. An overview of organs-on-chips based on deep learning. *Research (Wash D C)*. 2022;2022:9869518.
 53. De Chiara F, Ferret-Miñana A, Ramón-Azcón J. The synergy between organ-on-a-chip and artificial intelligence for the study of NAFLD: from basic science to clinical research. *Biomedicines*. 2021;9:248.
 54. Friedman N, Geiger D, Goldszmidt M. Bayesian network classifiers. *Mach Learn*. 1997;29:131-163.