

Alisertib'in İyot-123 ile Radyoışaretlenme Potansiyelinin Araştırılması: Aurora A Kinaz İnhibitörünün Görüntülenme Potansiyelinin Değerlendirilmesi

*Makale Bilgisi / Article Info

Alındı/Received: 18.10.2023

Kabul/Accepted: 29.07.2024

Yayımlandı/Published: xx.xx.xxxx

Investigation of Alisertib's Radiolabeling Potential with Iodine-123: Evaluating the Imaging Capability of the Aurora A Kinase Inhibitor

Emre UYGUR^{1*}, Ceren SEZGİN², Berna YILDIZ AKDAĞ³, Taylan ÖZBEY³, Yasemin PARLAK⁴,
Kadriye Büşra KARATAY⁵, Fikriye Gül GÜMÜŞER⁴, Fazilet Zümrüt BİBER MÜFTÜLER⁵

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Soma Meslek Yüksekokulu, Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Programı, Manisa, Türkiye

²Manisa Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Bölümü, Manisa, Türkiye

³Türkiye Enerji, Nükleer ve Maden Araştırma Kurumu, Ankara Türkiye

⁴Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

Öz

Alisertib (ALS), Aurora kinaz inhibitörleri arasında yer alarak, kanser tedavisinde büyük potansiyel taşımaktadır. Aurora kinazın aşırı ekspresyonu, kromozomal instabilite ve hücre transformasyonuna yol açabilir ve bu, tümör oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, özellikle prostat kanseri, kolorektal kanser ve T hücreli lenfomalar gibi çeşitli kanser türlerinde Aurora Kinaz A (AURK-A) ekspresyonunun arttığını göstermektedir. AURK-A ekspresyonunun görüntülenmesi üzerine literatürde kapsamlı çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırma, AURK-A ekspresyonunun İyot-123 [¹²³I] kullanılarak görüntülenmesine yönelik bir ön çalışmadır. Çalışma kapsamında, Alisertib (ALS) bileşiği İyot-123 [¹²³I] (yarı ömrü: 13,2 saat, γ: 159 keV) ile iodojen yöntemi kullanılarak radyoışaretlenmiştir. Elde edilen [¹²³I]-ALS kompleksinin kalite kontrol süreçleri, İnce Tabaka Radyo Kromatografisi (TLRC) tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, inaktif İyot formu olan KI ile yapılan işaretleme sonrası, KI-ALS kompleksinin moleküler yapısı Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC) ve Proton Nükleer Manyetik Rezonans (¹H-NMR) teknikleriyle analiz edilmiştir. Yapılan radyokimyasal verim analizleri, [¹²³I]-ALS'nin %95,1 ± 0,98 (n=3) oranında başarılı bir şekilde radyoışaretlendiğini ve 24 saat sonrasında bile stabilitesinin %90 üzerinde kaldığını belirtmektedir. HPLC sonuçları, KI-ALS kompleksinin ALS bileşiğinden farklı bir alkonma zamanına (Rt: 2,21 dk.) sahip olduğunu ortaya koymaktadır. NMR verileri ise, [¹²³I] atomunun ALS molekülündeki aromatik benzen halkasına orto veya para pozisyonunda bağlandığını işaret etmektedir. Bu bağlantının doğruluğunun belirlenmesi için ¹³C-NMR, LC/MS-QToF ve X-ışını kristalografisi tekniklerinin kullanılması önerilmektedir. Sonuç olarak, bu ön çalışma, AURK-A ekspresyonunun detaylı görüntülenmesi hakkında temel bir bilgi sunmakla birlikte, konunun derinlemesine anlaşılması için daha kapsamlı *in vitro* ve *in vivo* prelinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Alisertib; Aurora Kinaz İnhibitörü; İyot-123; Radyoışaretleme

Abstract

Alisertib (ALS), as an Aurora kinase inhibitor, exhibits significant potential in cancer treatment. The overexpression of Aurora kinase, which can lead to chromosomal instability and cell transformation, plays a vital role in tumor development. Studies have shown an increase in Aurora Kinase A (AURK-A) expression in various cancers, including prostate cancer, colorectal cancer, and T-cell lymphomas. Extensive research exists on imaging methods for AURK-A expression. This study is a preliminary investigation into imaging AURK-A expression using Iodine-123 [¹²³I]. In this research, the Alisertib was radiolabeled with Iodine-123 [¹²³I] (half-life: 13.2 hours, γ: 159 keV) using the iodojen method. The quality control processes [¹²³I]-ALS carried out using Thin Layer Radio Chromatography (TLRC). Additionally, after labeling with the inactive iodine form, KI, the molecular structure of the KI-ALS was analyzed using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) and Proton Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR). Radiochemical yield analyses indicated that [¹²³I]-ALS was successfully radiolabeled with a 95.1 ± 0.98% (n=3) efficiency and maintained over 90% stability after 24 hours. HPLC results revealed that the KI-ALS complex had a different retention time (Rt: 2.21 min) compared to the ALS compound. NMR data suggested that the [¹²³I] atom binds to the ortho or para position. To confirm this binding, the use of ¹³C-NMR, LC/MS-QToF, and X-ray crystallography techniques is recommended. In conclusion, this preliminary study provides fundamental insights into detailed imaging of AURK-A expression yet emphasizes the need for more comprehensive *in vitro* and *in vivo* preclinical studies.

Keywords: Alisertib; Aurora Kinase Inhibitor; Iodine-123; Radiolabeling

1. Giriş

Serin-treonin kinaz ailesi (Aurora kinaz A, B ve C), sentrozom olgunlaşması, kromozom ayrılması ve sitokinezi gibi önemli roller oynar (Ding et al., 2015). Aurora kinazın aşırı ekspresyonu, çeşitli solid tümör tiplerinde tümöröenez ile ilişkilidir (Schneider et al., 2017). Aurora-A ilk olarak BTAK (meme tümöründe amplifiye edilen kinaz, aynı zamanda STK15 olarak adlandırılan) geninin ürünü olarak izole edilmiştir. Bu gen, meme, kolorektal ve mesane tümörlerinin yanı sıra over, serviks kanseri ve nöroblastoma hücre hatlarında sıkça amplifiye edilen kromozom 20q13'te yer almaktadır (D'Assoro et al., 2016).

Nöroendokrin prostat tümörlerinin çoğunda ve kastrasyon dirençli prostat adenokarsinomlarının (KDPK) bir kısmında Aurora A aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (Beltran et al., 2011). Aurora A'nın tümöröjenize katkıda bulunduğu moleküler mekanizma karmaşıktır ve sıklıkla apoptoz ve/veya otofaji sinyal bozukluğuna bağılıdır. Aurora A birçok tümör supresor protein (p53, BRCA1, glikojen sentaz kinaz (GSK)-3b ve c-Myc) ile etkileşime girerek modülatör fonksiyonlarındaki önemli değışikliklere neden olur (Mignogna et al., 2016). Aurora-a inhibisyonunun, akciğer ve over kanseri hücre hatlarında kemoterapinin duyarlılığını artırdığı gösteren çalışmalar da mevcuttur (Mignogna et al., 2016; Tagal et al., 2017).

Meme kanseri hastalarında yüksek Aurora A ekspresyonu ile azalmış taksan duyarlılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aurora A ekspresyonunun meme kanseri hastalarında prognostik bir belirteç olabileceği düşünölmektedir (Cırak et al., 2015). Aurora kinaz inhibitörleri, insanlarda çeşitli tümör tiplerinde hücre döngüsünün ilerlemesini engelleyen ve apoptozu indükleyen bileşikler olarak geniş çapta araştırma konusudur (Borisa & Bhatt, 2017). Aurora A'nın ikinci nesil, oral yolla alınabilen inhibitörü olan MLN8237 (ayrıca Alisertib olarak da bilinir), geniş bir tümör tipi yelpazesine karşı in vitro ve in vivo aktiviteleri nedeniyle ileri evre malignitelerin tedavisi için araştırılmaktadır. Faz I ve II klinik deneylerde, Alisertib (ALS) tedavisi, tümör tipine göre %4-52 oranında terapötik yanıtlar elde etmiştir. ALS'nin kanser tedavisindeki olası etkinliği, Faz III klinik çalışmalarla daha ayrıntılı bir şekilde incelenmektedir (Friedberg et al., 2014; Gerson et al., 2019; Niu et al., 2015). Aurora A inhibitörlerinin kanser tedavisindeki potansiyeli, başta tümör hücrelerinin moleküler durumu ile ilgili olmak üzere birçok faktöre bağılıdır. Aurora A inhibitörlerine daha iyi yanıt verecek hastaların seğıilmesi

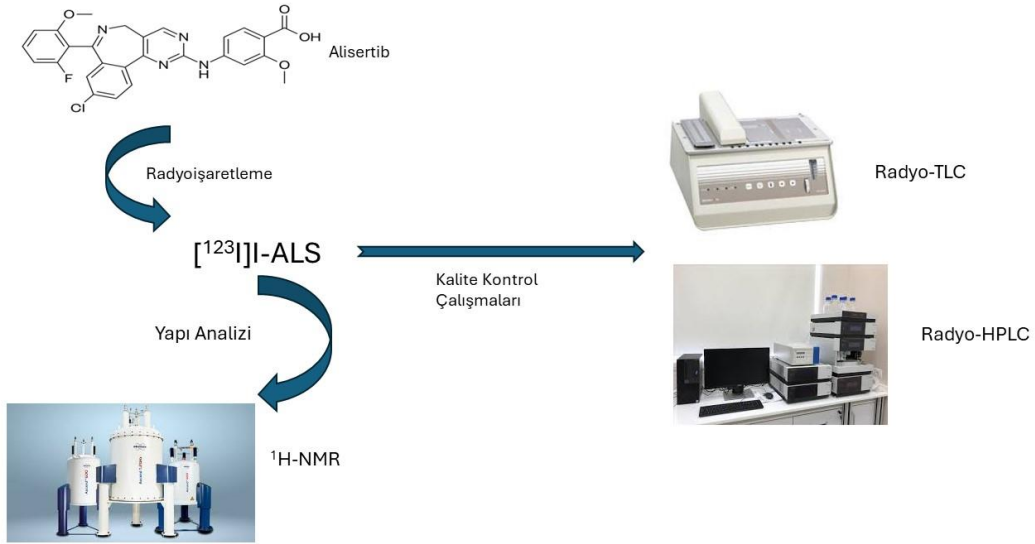
için etkin biyobelirteçler bulunması gereklidir (Malumbres & Pérez De Castro, 2014).

Görüntöleme çalışmalarında kullanılan radyonöklitlerden biri olan iyot-123 (^{123}I) radyonöklidi ile görüntöleme, gama kameralarda (NaI kristali) % 80 verim ve düşük zemin aktivitesi nedeniyle tercih edilmektedir. Elektron yakalama (EC) yoluyla bozulur. Yarılanma süresi 13 saat olup, 159 keV ideal gama emisyonuna sahiptir. Nökleer tıpta kullanılan radyoyodun diğer formları gibi biyokimyasal ekspresyonu stabil iyot-127 (^{127}I) ile aynıdır (Ferris et al., 2021). Aynı elementin farklı izotopları olan, (^{123}I) (gama yayıcı) ve iyot-131 (^{131}I) (gama ve beta yayıcı) teranostik amaçlar için kullanılabilir. Çeşitli kanser türlerinde Aurora-A'nın artmış ekspresyon göstermesi nedeni ile, tümör görüntölemesinde özellikle ileri evre kemoterapi dirençli solid kanserlerde, KDPK ve nöroendokrin prostat kanserinde ALS'nin yeni bir moleküler hedef olduğu düşünölmektedir. Aurora A ekspresyonunun moleküler olarak görüntölenmesi, Aurora A inhibitörleri ile tedavi için mevcut hasta seğıim protokollerine değer katabileceği gibi, Aurora A'nın başarılı bir şekilde görüntölenmesi ile, özellikle kemoterapi dirençli hasta grubunda yeni bir teranöstik tedavi yaklaşımı gelişebileceğini öngörülmektedir. Bu ön çalışma kapsamında, AURK-A ekspresyonunun görüntölenmesi amacıyla, ALS'nin iyot-123 [^{123}I] kullanılarak iodojen yöntemiyle işartlenme potansiyeli araştırılmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

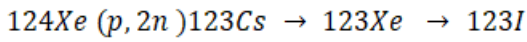
Alisertib (MLN8237) Medchemexpress, tüm analitik reaktifler (HPLC sınıfı metanol, n-oktanol ve asetonitril) Sigma-Aldrich Chemical ve İnce tabaka kromatografi kağıdı (ITLC-silika) Merck Chemical firmalarından temin edilmiştir. Analitik ve izolasyon deneyleri için düşük basınçlı gradyan HPLC sistemi (LC-10ATvp kuaterner pompa, SPD-M20A DAD dedektör, CTO-10AS kolon fırını, SIL 20A-HT otomatik örnekleyci, FRC-10A fraksiyon toplayıcı ve 5µm C18 ODS-3 kolon (250x4.6mm I.D. GL Sciences Inc.) kullanılmıştır. TLRC ölçümleri ise Perkin Elmer Cyclone Fosfor Görüntölüme sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnaktif ($\text{K}^{[127]\text{I}}$) ile kimyasal yapılarını aydınlatmak için Nökleer Manyetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$) deneysel ve teorik spektrumları ile HPLC kromatogramları alınmıştır. Nökleer Manyetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$) analizi Ege Üniversitesi E-BİLTEM Teknoloji Transfer Ofisi'nde gerçekleştirilmiştir. [^{123}I]-NaI TENMAK Nökleer Enerji Araştırma Enstitüsü Proton Hızlandırıcı Tesisinde üretilmiştir.



Şekil-1. Deneysel Çalışmaların Şematik Gösterimi

2.2. Radyoışartlenme Çalışmaları

$[^{123}\text{I}]$ radyonüklidi



nükleer reaksiyonuna göre TENMAK Nükleer Enerji Araştırma Enstitüsü Proton Hızlandırıcı Tesisinde üretilmiştir. Gaz Hedef Odası'ndan alınan $[^{123}\text{I}]$, otomatik Pinctada Üretim Modülü'nde bulunan katyonik kolonda safsız katyonların eliminasyonu sonrasında anyonik kolonda tutulmuştur. Bu kolon, 0,02M NaOH ile elüe edilerek $\text{Na}[^{123}\text{I}]$ formunda ürünü vial içerisinde toplanmıştır. Radyoiodinasyon ($[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$) reaksiyonu ise iyodojen metodu ile gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda iyodojen (250 µg) diklorometan (1 mL) içinde çözülmüş ve iyodojen tüplerine aktararak diklorometanın buharlaşarak tüplerin yüzeylerinde bir film tabakası oluşturacak şekilde kaplanması sağlanmıştır. Radyoiodinasyon reaksiyonuna kadar iyodojen tüpleri +4°C'de saklanmıştır. Radyoiodinasyon için 1 mg Alisertib, 1 mL DMSO içinde çözülmüştür. İyodojen tüplerine 25 µg ALS ve 37 MBq $\text{Na}[^{123}\text{I}]$ eklenmiştir. Elde edilen karışımlar 30 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edilmiş ve $[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$ 'nin radyo işaretleme verimlerini belirlemek için TLRC yöntemi kullanılmıştır.

2.3. İnce Tabaka Radyo Kromatografi (TLRC) Analizi

$[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$ radyoligandının radyoışartlenme verimi ve 24 saatlik stabilitesi İnce Tabaka Radyo Kromatografi (TLRC) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Kalite kontrol çalışmaları için sabit faz olarak 10 cm x 1,5 cm boyutlarında silikajel TLC plakaları kullanılmıştır. Radyoaktif örneklerden 2 µL, plakaların alt ucundan 0,5 cm yukarıya damlatılmış ve mobil faz ortamına [n-

butanol/bidistile su/asetik asit (4:2:1)] daldırılmıştır. TLRC plakaları kurutulduktan sonra Perkin Elmer Cyclone Fosfor görüntölme sistemi ise sayılmıştır. İyot-123 $[^{123}\text{I}]$ ve oksitlenmiş İyot-123 $[^{123}\text{I}]$ ve $[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$ 'nin alıkonma mesafe (R_f) değerleri, belirlenmiş, $[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$ 'nin radyoışartlenme verimleri hesaplanmıştır. $[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$ 'nin radyoışartlenme verim açısından stabilitesi ise 1, 4 ve 24. saatlerde İnce Tabaka Radyo Kromatografi (TLRC) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

2.4. Yapı Analizi

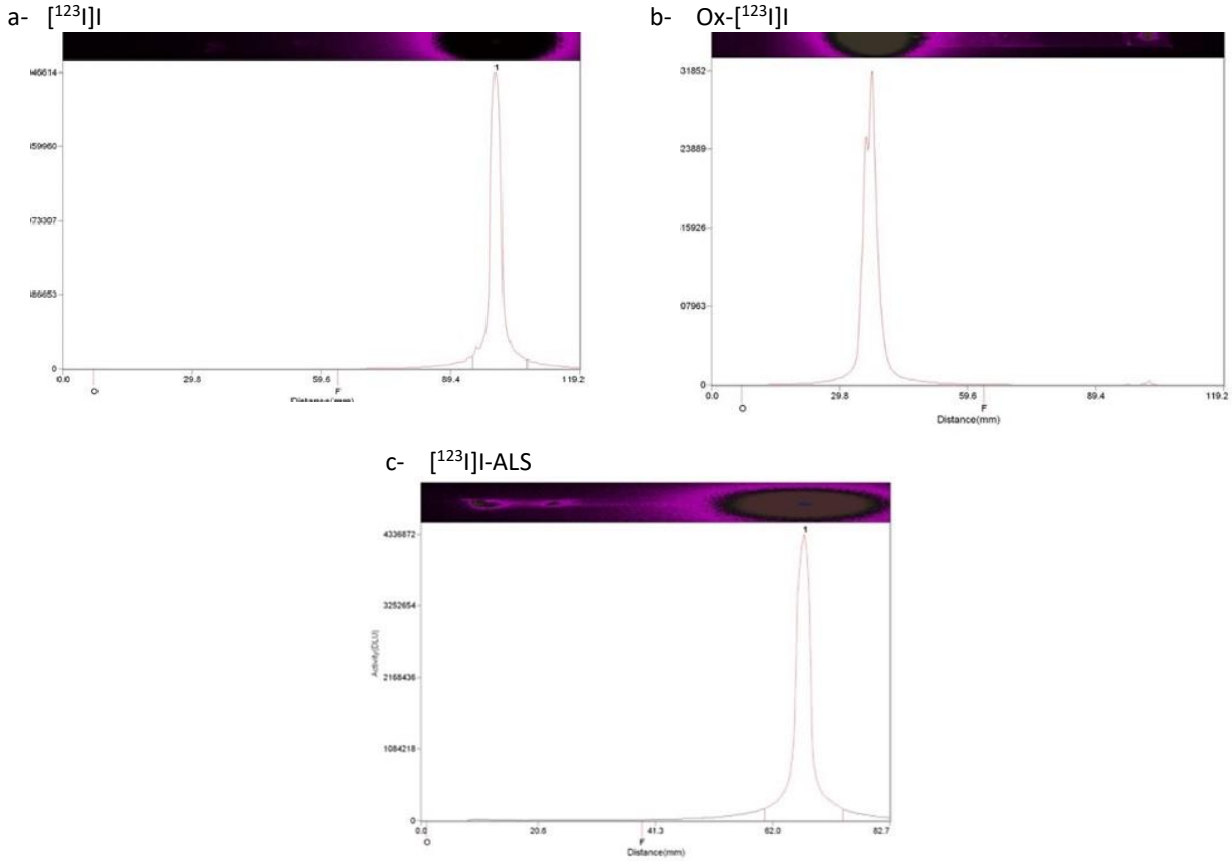
Alisertib (ALS) bileşiği, inaktif iyot formu olan KI ile işaretleme yapılarak elde edilen KI-ALS kompleksi için moleküler yapı karakterizasyonu Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) ve Proton Nükleer Manyetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$) teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İyot molekülünün ALS'nin aromatik halkasına elektrofilik sübtitüsyonunun konumunu belirlemek için radyoaktif olmayan iyot KI ile iyodinasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda ALS/iyot/iodojen oranları stokiometrik olarak 1/2/1 olacak şekilde hazırlanmış, pH değeri 1N NH_4OH ile 8'e ayarlanmıştır. Reaksiyon 12 saat inkübe edilip 0.1N Na_2SO_3 ile tamamlanmıştır. $[^{127}\text{I}]\text{-ALS}$ bileşiğinin Nükleer Manyetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$) ve Yüksek Performans Sıvı Kromatografi (HPLC) analizleri radyoışartli $[^{123}\text{I}]\text{-ALS}$ 'yi karakterize etmek için kullanılmıştır. Bileşikler için beklenen teorik NMR spektrumları ise ACD/Labs 6.0 bilgisayar programı kullanılarak oluşturulmuş ve deneysel NMR spektrumlarıyla karşılaştırılmıştır.

3. Bulgular

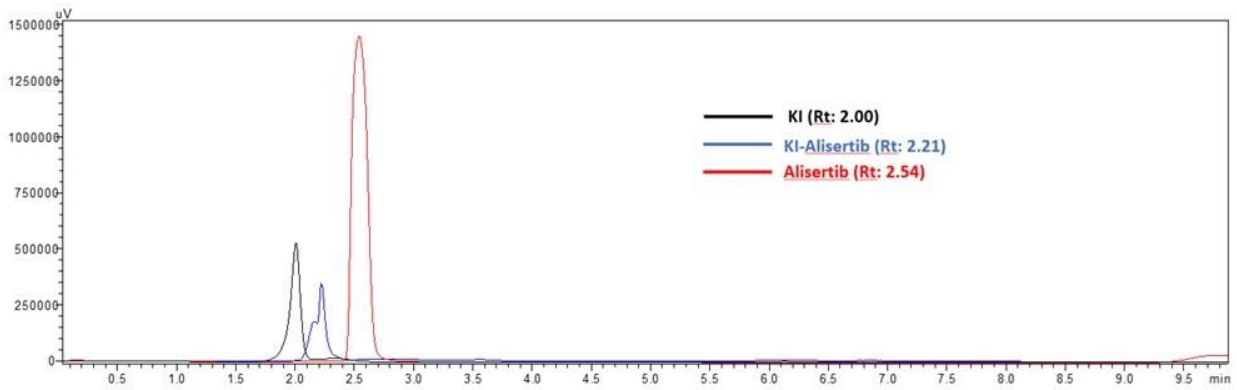
TENMAK-PHT tesisinde yapılan üretim sonucunda son ürün hacmi 2,5 mL olacak şekilde (890 MBq/mL) $[^{123}\text{I}]\text{-NaI}$

elde edilmiştir. Radyoşaretleme çalışmalarına ilişkin TLRC kromatogramları ise Şekil-1'de verilmiştir. TLRC kromatogramları incelendiğinde ^{123}I I, Ox- ^{123}I I ve ^{123}I I-ALS ait R_f değerleri sırasıyla 0,93, 0,37 ve 0,71 olarak bulunmuştur. Kalite kontrol analizlerinde, ^{123}I I-ALS kompleksinin radyokimyasal verimliliği $95,1 \pm 0,98$ (n=3) olarak belirlenmiştir. Ayrıca, 24 saat sonrasında bu kompleksin radyokimyasal stabilitesinin %90'ın üzerinde kaldığı saptanmıştır.

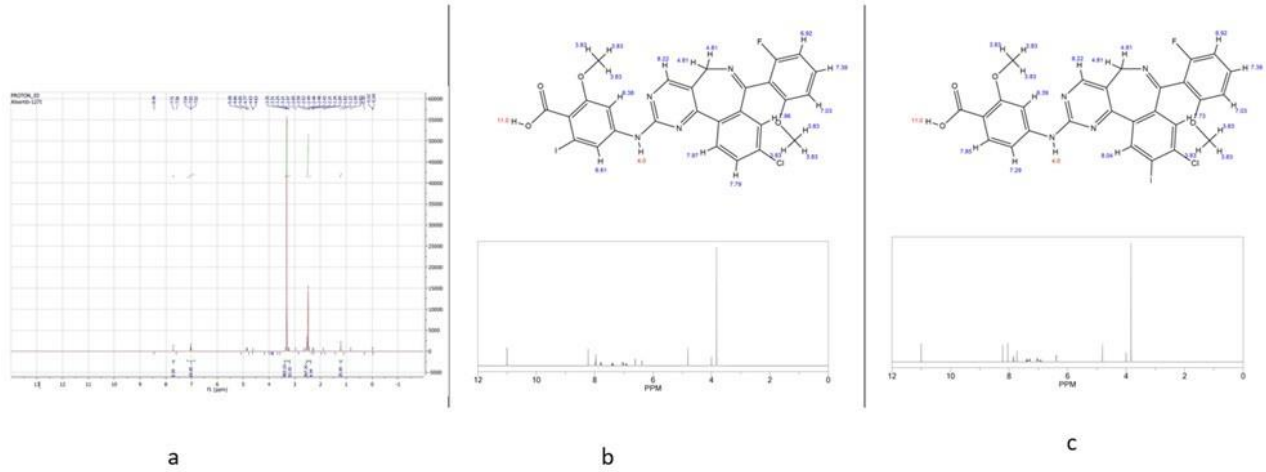
Şekil 2'de ^{127}I I-ALS ait HPLC kromatogramları verilmiştir. Şekil 2'deki HPLC kromatogram analizlerine göre; ALS ve ^{127}I I-ALS bileşiklerine ait alıkonma süreleri sırasıyla 2,54 dakika ve 2,21 dakika olarak saptanmıştır. Şekil 3, teorik ve deneysel ^1H -NMR spektrum analizlerini içermektedir. Şekil 3(b) ve 3(c)'nin detaylı incelemesi ve teorik değerlerle karşılaştırılması sonucunda, ^{123}I I'in potansiyel olarak bağlanabileceği karbon atomlarına komşu hidrojenler için ppm değerlerinin sırasıyla 7,85 ve 7,79 olarak beklenmektedir.



Şekil 2. TLRC Kromatogramları (a- ^{123}I I, b- Ox- ^{123}I I ve c- ^{123}I I-ALS)



Şekil 3. ^{127}I I-ALS HPLC Kromatogramı.



Şekil 4. İnaktif $[^{127}\text{I}]$ -ALS bileşiğinin Deneysel (a) ve Teorik (b ve c) NMR spektrumları.

4. Sonuçlar ve Tartışma

ALS bileşiği $[^{123}\text{I}]$ ile yüksek radyokimyasal verimle radyoşaretlenmiştir. ALS ile yapılan görüntüleme çalışmalarının farklı radyonüklidlerle yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda PET görüntüleme için trityum ($[^3\text{H}]$) ve karbon-11 ($[^{11}\text{C}]$) ile radyoşaretleme yapılmıştır. Radyoşaretleme verimi % 99 üzeri olarak rapor edilmiştir (Goos et al., 2016). Başka bir çalışmada ise sintigrafik görüntüleme için ALS gümüş nanopartiküllerle enkapsüle edilmiş (ALS-NP), enkapsüle edilen ALS-NP'ler teknesyum-99m ($[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{Tc}$) ile yüksek verimle radyoşaretlenmiştir (Locatelli et al., 2014). Literatür taraması yapıldığında ALS'nin $[^{123}\text{I}]$ ile radyoşaretlenmesine ilişkin bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışma sonucunda, $[^{123}\text{I}]$ -ALS bileşiği için radyokimyasal verimlilik $95,1 \pm 0,98$ ($n=3$) olarak saptanmıştır. Ayrıca, $[^{123}\text{I}]$ -ALS'nin 24 saatlik radyokimyasal stabilitesi %90'ın üzerinde olduğu belirlenmiştir. Yapı analiz çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen HPLC sonuçlarına göre K $[^{127}\text{I}]$ -ALS (R_t: 2,00 dk.) ve ALS (R_t: 2,21 dk.) bileşiklerinin farklı alıkonma sürelerine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Şekil 2(b) ve 2(c) içerisindeki NMR sonuçlarına bakıldığında ve teorik ppm değerleriyle karşılaştırıldığında, $[^{123}\text{I}]$ 'nin potansiyel olarak bağlanabileceği karbon atomlarına yakın hidrojen atomlarının ppm değerlerinin sırasıyla 7,85 ve 7,79 olduğu gözlemlenmiştir. ALS'nin içerdiği iyot molekülünün, aromatik benzen halkasına ya orto ya da para pozisyonunda bağlandığı düşünülmektedir. Olası yapılar çizilerek 2(b) ve 2(c)'de verilmiştir. Ancak yapıyı daha iyi aydınlatmak için ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve x-ışını kristalografisi yöntemleri kullanılabilir.

ALS bileşiği ile alakalı literatürlere bakıldığında çeşitli biyodağılım çalışmaları ilgi çekmektedir (Goos et al., 2016; Locatelli et al., 2014). $[^{11}\text{C}]$ -ALS'nin nude farelerde *in vivo*

tutulumu ve biyodağılımının ölçüldüğü çalışmada, AURKA protein ekspresyonunu non-invaziv olarak ölçmek ve hastaları tedavi süresince buna göre sınıflandırmak için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Goos et al., 2016). Glioblastomalı fareler üzerinde Ag/Al $@$ PNP-Cltx- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kullanılarak yapılan *in vivo* çalışmalar, NP'lerin tümörlerde fark edilebilir konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir. Ag/Al $@$ PNP-Cltx- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kullanıldığında tümör küçülmesi *in vivo* olarak sağlanmıştır (Locatelli et al., 2014). Gerçekleştirilen çalışmalar ALS'nin tümör görüntüleme ve tedavisindeki potansiyelini ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın en önemli özelliği, işaretlemeye pahalı ve ulaşılması zor bir radyonüklid ajan olan $[^{123}\text{I}]$ 'ün kullanılmasıdır. Ancak $[^{123}\text{I}]$ ile $[^{131}\text{I}]$ 'in teranostik çift olarak farklı kanser türlerinde kullanılabilme potansiyeli göz önüne alındığında ALS ile $[^{123}\text{I}]$ ün işaretlendiği ilk çalışma olması nedeni ile gerçekleştirilen bu çalışma ve sonuçlarının geliştirilmeye açık ve önemli olduğu düşünülmektedir.

Aurora A ekspresyonunun moleküler olarak görüntülenmesine yapılan çalışmanın Aurora A inhibitörleri ile tedaviye yönelik hasta seçim protokollerine değer katabileceği gibi, Aurora A'nın başarılı bir şekilde görüntülenmesine bağlı olarak, özellikle kemoterapi dirençli hasta grubunda yeni bir teranöstik tedavi için önemli veriler sağlayacağı öngörülmektedir. Bu ön çalışma, Aurora A ekspresyonunun görüntülenmesi amacıyla gerçekleştirilmiş olup, bulguları desteklemek için daha kapsamlı *in vitro* ve *in vivo* prelinik araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Etik Standartlar Bildirgesi

Yazarlar tüm etik standartlara uyduklarını beyan ederler.

Bu makale 26-30/04/2023 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 35. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi adlı etkinlikte sözlü bildiri olarak sunulmuş ve özeti kongre bildiri özet kitabında basılmış "Aurora A Kinaz İnhibitörü

Alisertibin İyot-123 (123I) ile Radyoışartlenme Potansiyelinin İncelenmesi" başlıklı bildirisinin tamamlanmış halidir.

Yazarlık Katkı Beyanı

Yazar 1: Fikir Sahibi, Deney tasarımı, Kaynaklar, Metodoloji, Araştırma, Deney, Yazma – orijinal taslak

Yazar 2: Kaynaklar, Biçimsel analiz, Yazma – orijinal taslak,

Yazar 3: Araştırma, Kaynaklar, Yazma-orijinal taslak

Yazar 4: Araştırma, Kaynaklar, Yazma-orijinal taslak

Yazar 5: Deney tasarımı, Kaynaklar, Metodoloji, Araştırma, Deney,

Yazar 6: Kaynaklar, Görselleştirme, Araştırma, Biçimsel analiz, Yazma – orijinal taslak

Yazar 7: Kaynaklar, Araştırma, Biçimsel analiz, Yazma –orijinal taslak

Yazar 8: Araştırma, Deney tasarımı, Proje Yöneticisi, Yazma –orijinal taslak

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların bu makalenin içeriğiyle ilgili olarak beyan edecekleri hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Verilerin Kullanılabilirliği

Veri kümeleri istek üzerine mevcuttur. Bu makalenin sonuçlarını destekleyen ham veriler, yazarlar tarafından herhangi bir çekince olmaksızın sunulacaktır.

Teşekkür / Acknowledgement

Bu araştırma kapsamında malzeme desteği veren Suarge Biyoteknoloji Sanayi ve Ticaret Limited şirketi ve makalenin gözden geçirilmesine katkı veren Prof. Dr. Uğur AVCIBAŐI'na teşekkür ederiz.

5. Kaynaklar

Beltran, H., Rickman, D. S., Park, K., et al. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discovery*, (2011). 1(6), 487–495. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0130>

Borisa, A. C., & Bhatt, H. G. et al, A comprehensive review on Aurora kinase: Small molecule inhibitors and clinical trial studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2017) 140, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.045>

D'Assoro, A. B., Haddad, T., Galanis, et al, E. Aurora-A kinase as a promising therapeutic target in cancer. *Frontiers in Oncology*, (2016). 5(JAN). <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00295>

Ding, Y. H., Zhou, Z. W., Ha, C. F., et al, Alisertib, an Aurora kinase A inhibitor, induces apoptosis and autophagy but inhibits epithelial to mesenchymal transition in human epithelial ovarian cancer cells. *Drug Design, Development and Therapy*, (2015) 9, 425–464. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S74062>

Ferris, T., Carroll, L., Jenner, S., Aboagy, E. O. et al, Use of radioiodine in nuclear medicine—A brief overview. In *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2021, pp. 92–108). <https://doi.org/10.1002/jlcr.3891>

Friedberg, J. W., Mahadevan, D., Cebula, et al, E. Phase ii study of alisertib, a selective aurora a kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- And T-cell non-Hodgkin lymphomas. *Journal of Clinical Oncology*, (2014) 32(1), 44–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.8793>

Gerson, J. N., Handorf, E., Villa, D et al, Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*, 2019, 37, 471–480. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00690>

Goos, J. A., Verbeek, J., Geldof, A. A. et al. Molecular imaging of aurora kinase A (AURKA) expression: Synthesis and preclinical evaluation of radiolabeled alisertib (MLN8237). *Nuclear Medicine and Biology*, (2016)43(1), 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.08.007>

Locatelli, E., Naddaka, M., Uboldi et al. Targeted delivery of silver nanoparticles and alisertib: In vitro and in vivo synergistic effect against glioblastoma. *Nanomedicine*, 2014, 9(6), 839–849. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.1>

Malumbres, M., Pérez De Castro Aurora kinase A inhibitors: Promising agents in antitumoral therapy. In *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2014, pp. 1377–1393 <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.956085>

Mignogna, C., Staropoli, N., Botta, C., Aurora Kinase A expression predicts platinum-resistance and adverse outcome in high-grade serous ovarian carcinoma patients—*Journal of Ovarian Research*, 2016, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0238-7>

Niu, H., Manfredi, M., Ecsedy, J. A. Scientific rationale supporting the clinical development strategy for the investigational Aurora A kinase inhibitor alisertib in cancer. In *Frontiers in Oncology*, 2015. Vol. 5, Issue Aug <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00189>

Schneider, M. A., Christopoulos, P., Muley, T. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients. *International Journal of Oncology*, 2017 50(2), 365–372. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3834>

Tagal, V., Wei, S., Zhang, W SMARCA4-inactivating mutations increase sensitivity to Aurora kinase A inhibitor VX-680 in non-small cell lung cancers. *Nature Communications*, 2017 <https://doi.org/10.1038/ncomms14098>