

Latvijas konsorcija dalības CERN MEDICIS koncepcija

1. No jauna saslimušo skaits ar onkoloģiskajām slimībām Latvijā pēdējos 5 gados ir vidēji 11 000 - 12 000 pacienti gadā¹, bet mirstība ir aptuveni 6000 gadā (piemēram 2017. gadā no onkoloģiskajām slimībām nomira 5953 pacienti (standartizētais rādītājs 307.8 uz 100000 iedzīvotājiem²). Šis rādītājs iegulda 74% visu mirstību apjomā³ un ir visaugstākais Baltijā⁴. Ņemot vērā NKP apjomu 15548 USD/iedzīvotājs (2017.⁵), jeb 25000 USD/darba spējīgs iedzīvotājs (2017. g uz 1608 iedzīvotāju bija 1000 darba spējīgie iedzīvotāji⁶); un to ka aptuveni 2/3 no mirušiem ir darba spējīgā vecumā⁷, ievērojot šai grupai potenciāli zaudētus mūža gadus (vidējais ~6500 g /100000 iedzīvotājiem⁵), **Latvijas ekonomikā tikai ar 2017. g vēža mirstību saistošie zaudējumi sasniedza vismaz ~ 6.42 mlj. USD.**
2. **Onkoloģisko saslimšanu pacientu mirstības samazināšana ir iespējama un sasniedzama**, izmantojot modernas pacientu *in vivo* agrīnas diagnostikas un terapijas metodes molekulārā un šūnu līmenī. Šādas tehnoloģijas nodrošina agrīnu onkoloģisko saslimšanu diagnosticēšanu, ļauj noteikt labāko ārstēšanas metodi un izvērtēt izvēlētaās metodes efektivitāti. **Tehnoloģija balstās uz jaunākajiem kodolfizikas un medicīnas fizikas sasniegumiem, nodrošinot scintigrāfijas, pozitronu emisijas tomogrāfijas un radionuklīdu terapijas iespējas.**

Radionuklīdus saturošu radiofarmaceutisko preparātu ievada pacientā (parasti intravenozi). Šie radiofarmaceutiskie preparāti aktīvāk uzkrājas vietās, kur atrodas audzējs. Radionuklīdi parasti izstaro jonizējošo starojumu:

- a) viena fotona gamma (γ) starojumu, ko detektē apkārt pacienta izvietotie detektori (scincigrāfijas metode, SPECT, SPECT/CT,);
- b) pozitronus (β^+ b⁺), kas anihilācijas reakcijā ar blakus atomos esošiem elektroniem, kā rezultātā veidojas 2 gamma fotoni, kuri virzās 180° leņķī, un kurus detektē apkārt pacientam izvietotie detektori (pozitronu emisijas tomogrāfija - PET);
- c) korpuskulāro alfa (α) vai beta (β^-) starojumu, kas spēj sagraut šūnu struktūru no iekšpuses. Apvienojumā ar specifisku molekulu, un radiofarmaceutiskā preparāta uzkrāšanos nepieciešamajā vietā, ir iespējams audzējus iznīcināt no iekšpuses, nenodarot lielu ļaunumu apkārtējiem orgāniem un šūnām (radionuklīda-terapija).

Gan scincigrāfijas (SPECT), gan pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) tehnoloģijas ir pieejamas Latvijā ar kapacitāti nodrošināt diagnostiku klīniski nepieciešamos gadījumos, kā arī attīstās arī radionuklīdu terapijas pielietošanas prakse smagu onkoloģisko saslimšanu ārstēšanā.

¹ <https://www.lsm.lv/vezis/statistika/vezis-latvija>; 2020.17.04.

² <https://www.google.com/search?q=iedzivotaju+skaits+latvija&oq=iedzivotaju+skaits+latvija&aqs=chrome..69i57j0l7.5433j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>; 2020.17.04.

³ Potenciāli zaudētie mūža gadi Latvijā 2017. gadā, Rīga

⁴ <https://www.lsm.lv/vezis/statistika/vezis-latvija>; 2020.17.04.

⁵ <https://www.google.com/search?q=gdp+latvia+per+capita&oq=gdp+latvija&aqs=chrome.4.69i57j0l7.7147j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8> 2020.17.04.

⁶ https://www.csb.gov.lv/sites/default/files/Skoleniem/demografiska_slodze.pdf; 2020.21.04.

⁷ Priekšlaicīgas mirstības analīze, www.cpkc.gov.lv

3. Priekšnosacījums, lai izvēlēto radionuklīdu izmantotu nukleārajā medicīnā - tam ir jābūt minimāli kaitīgam pacientam un videi. To var nodrošināt ja:
- a) radionuklīdam ir ļoti īss (diagnostika), vai īss (terapija) pussabrukšanas periods;
 - b) radionuklīds, un ar to saistītā molekula, ir viegli izvadāms no pacienta organisma;
 - c) radionuklīdam sabrukot, tam neveidojas ilgi dzīvojoši meitas produkti vai sabrukšanas produkti. tas pārveidojas par biosaderīgu atomu.

Pašlaik plaši izmanto a) un b) pieejas. Metodei a) tiek dota priekšroka, jo radionuklīdi, kas tiek izvadīti no pacienta organismā, praktiski nepiesārņo vidi ar radioaktīvajām vielām un radioaktīvajiem atkritumiem un līdz to radītais kaitējums pārējiem cilvēkiem un videi ir minimāls. Tomēr, šādas tehnoloģijas pielietošanas gadījumā, radionuklīdus nepieciešams ražot “pie pacienta gultas”, t.i. klīnikā, vai tiešā tās tuvumā. Tādas **iespējas Latvijā pastāv**, jo Rīgā izvietotais 18MeV ciklotrons SIA “Nukleārās medicīnas centrs” spēj ražot virkni radionuklīdu un pievienot tiem nepieciešamos specifiskos mērķa komponentus (ligandus) specializētā radioķīmijas laboratorijā, tā iegūstot specifiskus īsi dzīvojošus radiofarmaceutiskos preparātus (RFP)

4. Arvien biežāk pasaulē, specifisku onkoloģisko saslimšanu diagnostikai un ārstēšanai, tiek pielietota tā saucamā **teranostikas pieeja**. Tiek izveidots radiofarmaceutisko preparātu pāris – diagnostikai un terapijai. Tas iespējams, vienai vai līdzīgām, noteiktas saslimšanas specifiskām molekulām pievienojot radionuklīdus ar 2. b) vai 2. c) īpašībām. **Lai diagnostika un terapija būtu efektīvāka, ir ieteicams atrast ideālos pārus**, kuru ķīmiskais sastāvs būtu nemainīgs, piemēram [⁴⁴Sc]-DOTA-TOC un [⁴⁷Sc]-DOTA-TOC.
5. **CERN MEDICIS projekts pirmo reizi strādā ķīmiski un radioķīmiski ļoti tīru Sc-44 un Sc-47 radionuklīdu un [⁴⁴Sc]-DOTA un [⁴⁷Sc]-DOTA konjugētu radiofarmaceutisko preparātu ražošanas tehnoloģijas izstrādē, kas būs piemērota klīniskās izmantošanas apstākļiem.** Sc radionuklīdam ir ļoti īss ($T_{1/2} \sim 4$ h) pussabrukšanas periods⁸, kas ir pietiekošs radiofarmaceutiskā preparāta sintēzes, scincigrāfijas un PET diagnostikai. Radioaktīvās sabrukšanas rezultātā Sc-44 rodas ⁴⁴Ca, kas ir stabils nuklīds un arī biosaderīgs, jo dabiskā kalcija veidā akumulējas kaulos, savukārt ⁴⁷Sc pārveidojas par ⁴⁷Ti-47, kas arī ir stabils nuklīds un biosaderīgs metāls.
6. Pašlaik Baltijas valstīs nav uzsākta Sc-44 un Sc-47 radionuklīdu un DOTA konjugētu preparātu ražošana, tehnoloģiju neesamības dēļ, bet uzlabojot preparātu attīrīšanas iespējas, to būtu **iespējams realizēt Latvijā esošajā ciklotronā, pielietojot jaunu cietā mērķa sistēmu un zināšanas, ko dod sadarbības partneri no CERN MEDICIS** (piem. Paul-Scherrer Institute, Šveicē). **Izmantojot Sc-44, Latvija sasniegs visefektīvākās un visdrošākās scincigrāfijas un PET diagnostikas iespējas vēža pacietiem, pieaugs arī Latvijas medicīnas konkurētspēja Baltijas reģionā/Eiropā/pasaulē.** Tas pavērs iespējas “ideālā” teranostikas pāra izveidei (no viena radionuklīda) un sekojošai pielietošanai klīnikā diagnostikā un terapijas efektivitātes novērtēšanā.
7. **Uz Sc-44 balstīto diagnostikas tehnoloģiju sasniegšanai Latvijā ir nepieciešams:**
- a) **panākt Sc-44 un [⁴⁴Sc]-DOTA-TOC radiofarmaceutisko preparātu ražošanu Latvijā** iesaistot un izmantojot, piemēram, SIA “Nukleārās medicīnas centrs” ciklotronu, kas ir vienīgā iekārta Latvijā ir spējīga ražot Sc-44 pēc CERN MEDICIS tehnoloģijas;

⁸ <https://en.wikipedia.org/wiki/Scandium-44>; 2020.17.04.

- b) **izpētīt $[^{44}\text{Sc}]$ -DOTA-TOC preparāta farmakokinētiku, Sc-44 \rightarrow Ca-44 absorbciju kaulos un to fizikāli-bioķīmiskās īpašības.** To ir iespējams panākt, iesaistot Latvijas Universitātes, Organiskās sintēzes institūta, Rīgas Tehniskās universitātes un Rīgas Stradiņa universitātes u. c. zinātniskos potenciālus;
- c) **veikt pre-klīniskus un klīniskus pētījumus, kas balstīti uz $[^{44}\text{Sc}]$ -DOTA-TOC preparātu scincigrāfijas un PET diagnostiku iespēju novērtēšanu.** To ir iespējams panākt, iesaistot, Latvijas Universitātes, Rīgas Stradiņa universitātes, Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes, SIA “Nukleāras medicīnas centrs”, AS “Latvijas Jūras medicīnas centra”, m/s “ARS” u. c. zinātniskus, klīniskus un tehnoloģiskus potenciālus.

8. Uz Sc-44 balstīto diagnostikas tehnoloģiju sasniegšanai Latvijā ir nepieciešams finansiālais un organizatoriskais atbalsts:

- **CERN MEDICIS Sc-44 un $[^{44}\text{Sc}]$ -DOTA ražošanas tehnoloģiju pārnesums Latvijā (skat. 6a): finansējums 40 000 EUR apmērā; šis ieguldījums būtiski veicinās arī Latvijas iestāšanos CERN;**
- turpmāku pētījumu nodrošināšanai ilgtermiņā (skat. lūdzu 6b, 6c): trīs gadīga Valsts pētījumu programma nukleārā medicīnā ar budžetu ~ 6 mlj. EUR.

11.05.2020

Sastādītāji:

Jurijs Dehtjars, *dr. hab. phys.* – RTU medicīnas fizikas profesors, LZA akadēmiķis

Edgars Mamis, *mag. chem.* – SIA “Nukleārās medicīnas centrs” ražošanas departamenta direktors

Maija Radziņa, *dr. med.* – LU asociēta profesore radioloģijā, Latvijas radiologu asociācijas prezidente

Toms Torims, *dr. inž. prof.* – RTU profesors, CERN Latvijas Nacionālais Kontaktpunkts