Thesis Title Cellular Charaterization of Ferric-Desferoxamine Complex and Its Biodistribution in Wistar Rats by MR-Imaging

Author Mr. Anan Udom-uttaracheva

Degree Master of Science (Medical Radiation Sciences)

Thesis Advisory Committee

Asst. Prof. Dr. Suchart	Kothan	Chairperson
Dr.Nathupakorn	Dechsupa	Member
Dr.Chatchanok	Loetchutinat	Member

Abstract

The investigation of new probes which target specific metabolic events on a molecular level is an emerging field of research. Therefore, this thesis was proposed to synthesize and characterize a paramagnetic ferric-desferroxamine mesylate complex and verify its use as a T1 contrast agent and to be used as a probe to conjugate with specific biochemical and pharmacological molecules to construct specifically targeted contrast agents in the near future. Ferric ion undergrown complexation with DFO yielded a 1:1 stoichiometry reddish orange stable complex. DFO alone is moderately toxic against small cell lung carcinoma (GLC4) compared with pirarubicin (IC_{50} = 10 ±3 nM). Ferric-DFO exihibited cytotoxicity against the same cell line (IC_{50}= 120 mM) 4 times lesser than DFO alone. Ferrioxamine efficiently enhanced both the T1 and T2 image contrast of phantoms by increasing in the protons of water molecules relaxing the so-called "relaxivity" of the complex that was equal to 1.05 ± 0.4 $nM^{-1}s^{-1}$. The results showed that by using ferrioxamine as the MR contrast agent, it can increase the sensitivity of T1 proton imaging by micromolar range of concentration. The *in vivo* results also indicated that in the presence of paramagnetic ferric-DFO complex, modification of image contrast was contributed by the mobility of water molecules. The results also showed that after subtracting the T1-sinal intensity by the T1-signal intensity of the corresponding ROI before administration of the complex, it can be used to calculate the accumulation of Ferric-DFO in the considered tissue.

It was proposed that ferric-DFO complex might be a suitable probe to be conjugated with specific targeted contrast agents for specific purposes of molecular imaging such as for the early stage of cancer detection, drug response during cancer treatments and stem cell labeling.

Keywords ; Ferric-desferroxamine complexation, Characterization, MR Contrast agent, T1, T2- relaxation, Relaxivity, Cytotoxicity, Biodistribution.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การหาลักษณะเฉพาะระดับเซลล์ของสารประกอบเชิงซ้อนเฟอริก-เดสเฟอโรซามีนและการแพร่กระจายในหนูขาววิสตาร์ โดยการสร้างภาพแมกเนติกเรโซแนนซ์

ผู้เขียน นายอนันท์ อุดมอุตรชีวะ

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตร์รังสีการแพทย์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ผศ. ดร.สุชาติ	โกทันย์	ประธานกรรมการ
ดร.ณจุปกรน์	เดชสุภา	กรรมการ
ดร.ชัชนก	เลิศชุตินาท	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยโมเลกุลที่มีความจำเพาะที่แสดงถึงกระบวนการเมตาบอลิซึมในระดับโมเลกุลได้รับความสนใจศึกษาอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน ในการวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์นี้ จึงได้ทำการสังเคราะห์และศึกษาคุณลักษณะจำเพาะทางพาราแมกเนติกของสารประกอบเชิงซ้อนเฟอริก-เดสเฟอโรซามีนและตรวจสอบ การนำมาใช้เป็นสารเปรียบต่างในเทคนิค T1 และ การนำมาใช้เป็นโพรบที่ติดเข้ากับสารที่มีฤทธิ์เชิงเภสัชวิทยา ที่มีความจำเพาะเพื่อสร้างเป็นสารเปรียบต่างเพื่อการสร้างภาพจำเพาะในอนาคตอันใกล้นี้ต่อไป เฟอริก อิออนสามารถทำปฏิกิริยาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเดสเฟอโรซามีนในอัตราส่วน 1:1 โดยสารประกอบนี้มีความเสถียรและมีสีส้มแดง สารเดสเฟอโรซามีน มีความเป็นพิษปานกลางกับเซลล์มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (GLC4) เมื่อเปรียบเทียบกับยาพิรารูบิซิน (IC_{50}=10±3 nM) สารประกอบเฟอริก-เดสเฟอโรซามีน มีความเป็นพิษต่อเซลล์ชนิดเดียวกัน (120 μM) ซึ่งน้อยกว่า ความเป็นพิษของเฟอริก-เดสเฟอโรซามีน อย่างเดียวถึง 4 เท่า สารประกอบเฟอริก-เดเฟอโรซามีน ทำให้เพิ่มความเปรียบต่างของสัญญาณทั้งเทคนิค T1 และ T2 ในแฟนทอม และมีค่ารีแลกซิวิตี (Relaxivity) เท่ากับ 1.05 ± 0.4 $nM^{-1}s^{-1}$ จากผลการศึกษาแสดงว่าการใช้สารประกอบเฟอริก-เดสเฟอโรซามีนเป็นสารเปรียบต่างทาง MRI สามารถเพิ่มความไวต่อการสร้างภาพโปรตอนในเทคนิค T1 ในระดับไมโครโมลาร์ ผลของการศึกษาในระดับสัตว์ทดลองพบสารประกอบเฟอริก-เดสเฟอโรซามีนเป็นสารพาราแมเนติก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

สามารถทำให้เกิดความแตกต่างของภาพสัมพันธ์กับการเคลื่อนที่ของโมเลกุลน้ำ และผลต่างระหว่างความเข้มของสัญญาณ T1 นี้กับความเข้มของสัญญาณ T1 ภายใน ROI ที่ตำแหน่งเดียวกันของภาพก่อนให้สารประกอบสามารถใช้คำนวณความเข้มข้นของเฟอริก-เดสเฟอโรซามีนในเนื้อเยื่อที่ศึกษาได้

สารประกอบเฟอริก-เดสเฟอโรซามีน จึงมีความเหมาะสมที่อาจจะนำมาต่อเข้ากับสารที่มีความจำเพาะต่อเป้าหมาย เพื่อนำไปใช้เป็นสารเปรียบต่างในการสร้างภาพระดับโมเลกุลที่มีความจำเพาะ เช่น การตรวจหามะเร็งในระยะเริ่มต้น การตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษา และการติดสลากกับสเตมเซลล์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved