

发现路上 我们从未止步

(一) ²²⁵Ac-FAPI-04 可用于 FAP 表达胰腺癌的治疗 (靶向成纤维细胞活化蛋白 FAP)

2019 年 10 月 23 日最新消息，加拿大第一核科学技术组织 Triumf 和加拿大核实验室 (CNL) 宣布，使用 Triumf 中心的 520MeV 回旋加速器，成功完成了首次 ²²⁵Ac 的联合生产。这个生产证明了生产方法和分离过程的可行性，有望扩大规模。这一成就就是在世界上最稀有的医用同位素之一 ²²⁵Ac 的可得性方面的重大飞跃，同时为 ²²⁵Ac 标记放射性药物研发和临床研究带来巨大发展。

● ²²⁵Ac-FAPI-04 可用于 FAP 表达胰腺癌的治疗 (靶向成纤维细胞活化蛋白 FAP)

【临床前/体外】

成纤维细胞活化蛋白 (FAP) 促进肿瘤生长和进展，在许多人类上皮癌的癌相关成纤维细胞中过度表达。同时 FAP 在正常器官中的低表达，使其成为一个很好的治疗靶点。

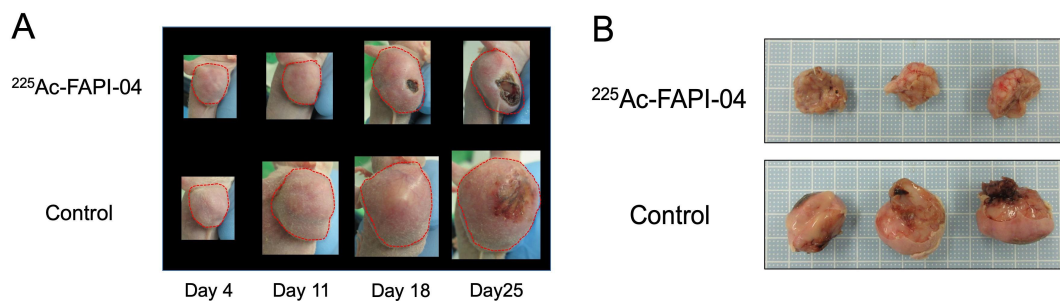
2019 年 10 月，T. Watabe 等^[1]报道采用 ²²⁵Ac (半衰期为 10 天) 标记人胰腺癌异种移植小鼠的 FAP 抑制剂 (FAPI)。

在雄性裸鼠 (体重 22.5±1.2g) 皮下注射人胰腺癌细胞 (PANC-1, n=12 ; MIA-PaCa-2, n=8), 用 ²²⁵Ac-FAPI-04 (34kBq) 注射到 PANC-1 异种移植鼠 (n=6)

中，进行放射配体治疗，并监测肿瘤大小并与对照组（n=6）比较。

结果显示 ^{225}Ac - FAPI-04 注射液对 PANC-1 异种小鼠的肿瘤生长有明显的抑制作用，而对体重无明显影响。

因此，以 FAP 为靶点的 α 治疗是有效的，这将有助于制定新的癌症治疗策略， ^{225}Ac -FAPI-04 有望用于 FAP 表达胰腺癌的临床治疗。



(A) 注射 ^{225}Ac -FAPI-04 后异种移植物的外观和对照。第 18 天在异种移植体表面观察到一个深棕色的结痂，并在注射 ^{225}Ac -FAPI-04 的小鼠中伴有轻度的肿瘤缩小；(B) 第 31 天（第 2 组）切除后的肿瘤外观，注射 ^{225}Ac -FAPI-04 的小鼠的肿瘤明显比对照组小鼠小。

参考文献

Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ^{64}Cu and ^{225}Ac labelled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models *J. Nucl. Med.* jnumed.119.233122 published ahead of print October 4, 2019 (10.2967/jnumed.119. 233122).

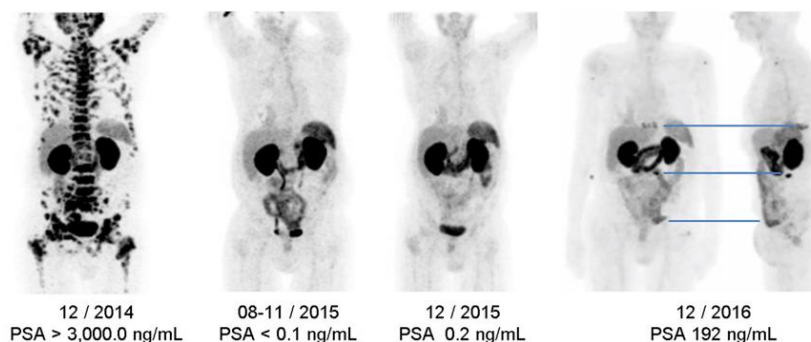
(二) ^{225}Ac -PSMA-617 可有效治疗去势耐药前列腺癌（靶向前列腺特异性膜抗原 PSMA）

2019 年 10 月 23 日最新消息，加拿大第一核科学技术组织 Triumf 和加拿大核实验室（CNL）宣布，使用 Triumf 中心的 520MeV 回旋加速器，成功完成了首次 ^{225}Ac 的联合生产。这个生产证明了生产方法和分离过程的可行性，有望扩大规模。这一成就是在世界上最稀有的医用同位素之一 ^{225}Ac 的可得性方面的重大飞跃，同时为 ^{225}Ac 标记放射性药物研发和临床研究带来巨大发展。

● ²²⁵Ac-PSMA-617 可有效治疗去势耐药前列腺癌（靶向前列腺特异性膜抗原 PSMA）【临床数据】

前列腺特异性膜抗原（PSMA）在前列腺癌中的表达明显高于正常和良性增生前列腺组织。此外，这种在前列腺癌中的过度表达与肿瘤的 Gleason 评分和疾病分期直接相关。同时 PSMA 具有两种不同的酶活性，它既可以水解 N-乙酰-L-天冬氨酸-L-谷氨酸（NAAG）生成天冬氨酸和谷氨酸（核酸酶活性），也可以从叶酸聚谷氨酸盐中释放谷氨酸，从而释放叶酸。近年来，设计了许多核酸酶抑制剂的修饰分子，并将其作为 PSMA 靶向剂用于前列腺癌的显像和治疗。在治疗方面， α -发射同位素具有显著更高的线性能量转移值，因此在诱发双链断裂、DNA 簇断裂以及细胞杀伤方面，具有更大的潜力。在适合临床应用的有限 α 发射放射性核素中，²²⁵Ac ($T_{1/2}$ =9.9 天) 及其子核素 ²¹³Bi ($T_{1/2}$ =46 min) 的研究最为广泛，具有良好的临床应用前景，用 ²²⁵Ac 标记 PSMA-617 治疗晚期前列腺癌的初步结果显示了其治疗潜力。

在 Kratochwil 等^[2]人的 40 名晚期前列腺癌患者中，²²⁵Ac-PSMA-617 使得 63% 的患者前列腺特异性抗原（PSA）下降超过 50%，肿瘤控制的平均持续时间为 9 个月（而一线 Arbiratone 治疗的平均持续时间为 10 个月）



TTP (PSA 进展时间) 与临床受益时间的关系。在对完全缓解有良好的初始 PSA 和影像学反应后, 患者 14 的 TTP 仅为 1 年 (2015 年 1 月至 12 月)。基于无症状疾病和肿瘤生长速度慢, 临床受益时间延长 1 年以上, 停药治疗间隔可延长至 2017 年 4 月。

2019 年, M. Sathekge 等^[3]报道了用 ²²⁵Ac-PSMA-617 治疗 73 例转移性去势耐药前列腺癌患者的经验, 进一步预测了 ²²⁵Ac-PSMA-617 治疗后的总生存率和无病生存率。

该项研究, 对 mCRPC 患者给予 ²²⁵Ac-PSMA-617, 并对其进行有效的治疗。在基线和随访期间获得全血计数、肾小球滤过率和肝功能试验, 以评估毒性; 在基线检查时、每个治疗周期前和患者选择治疗的随访中, 进行 ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 跟踪, 以确定要使用的治疗剂的活性和反应评估; 系列前列腺特异性抗原值用于 PSA 疗效评估。

结果显示 73 例男性 (平均年龄 69 岁, 年龄 45 ~ 85 岁) mCRPC 患者接受 ²²⁵Ac-PSMA-617 治疗 210 个周期。83% 的患者 PSA 下降, 70% 的患者 PSA 下降 \geq 50%。在 29% 的患者中, ⁶⁸Ga-PSMA-PET 显示所有病变在治疗后都得到了解决。随访期间, 23 例患者病情进展, 其中 13 例死亡。估计无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 分别为 15.2 个月 (95%CI:13.1-17.4) 和 18 个月 (95%CI:16.2-19.9)。85% 的患者出现口干, 但没有一个严重到可以停止治疗。27 例患者出现贫血, 但未见 IV 级骨髓毒性。5 例基线肾功能损害患者出现肾功能衰竭 (III-IV 级)。

参考文献

- [1] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: Swimmer-plot analysis suggest efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl. Med.* **2018**; 9:795-802.
- [2] Predictors of overall and disease free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving ²²⁵Ac-PSMA-617 radioligand therapy *J. Nucl. Med.* jnumed.119.229229 published ahead of print May 17, **2019** (10.2967/jnumed.119. 229229).

(三) ²²⁵Ac-DOTA-MC1RL 可用于治疗葡萄膜转移性黑色素瘤 (靶向黑素皮质

素 1 受体 MC1RL)

2019 年 10 月 23 日最新消息，加拿大第一核科学技术组织 Triumf 和加拿大核实验室 (CNL) 宣布，使用 Triumf 中心的 520MeV 回旋加速器，成功完成了首次 ^{225}Ac 的联合生产。这个生产证明了生产方法和分离过程的可行性，有望扩大规模。这一成就就是在世界上最稀有的医用同位素之一 ^{225}Ac 的可得性方面的重大飞跃，同时为 ^{225}Ac 标记放射性药物研发和临床研究带来巨大发展。

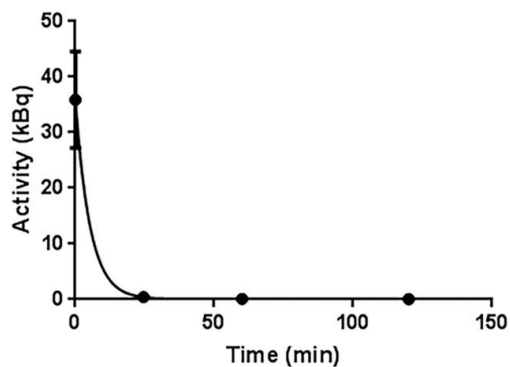
- ^{225}Ac -DOTA-MC1RL 可用于治疗葡萄膜转移性黑色素瘤 (靶向黑素皮质素 1 受体 MC1RL) 【临床前/体外】

转移性葡萄膜黑色素瘤预后极差，平均生存期小于 1 年，急需新的有效治疗方法。研究者发现 94% 的葡萄膜黑色素瘤转移灶中表达黑素皮质素 1 受体 (MC1R)。

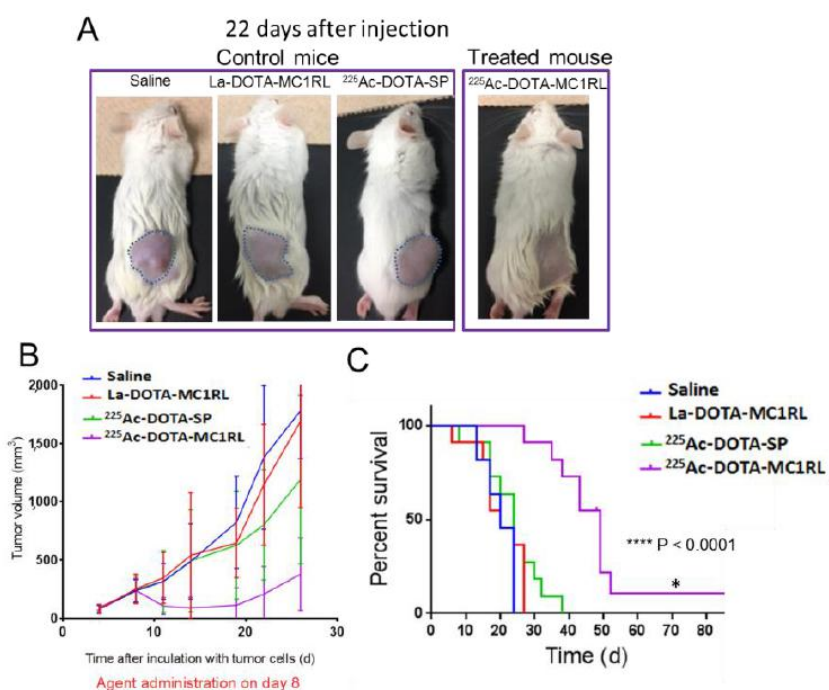
基于此，David L. Morse 等^[4]开发出一种对 MC1R 具有高亲和力和选择性的特异性配体 (MC1RL)，并成功合成了高放射化学收率和纯度的 ^{225}Ac -DOTA-MC1RL，并对其治疗转移性葡萄膜黑色素瘤进行了评价，结果显示 ^{225}Ac -DOTA-MC1RL 的生物稳定性高，MC1R 特异性细胞毒性强，结合亲和力高。即使在最高的给药活性下，也没有观察到限制性毒性。药代动力学和生物分布研究显示，血液清除快 (<15min)，肾和肝胆汁排泄，MC1R 特异性肿瘤摄取，在其他正常组织中的保留率很低。辐射测定法计算了 ^{225}Ac 及其子核素的药代动力学参数和吸收 α -发射剂量。疗效研究表明，与对照组相比，单次给药 ^{225}Ac -DOTA-MC1RL 可显著延长治疗组小鼠的生存期并降低转移负担。

这项研究结果表明 ^{225}Ac -DOTA-MC1RL 作为一种新的治疗葡萄膜转移性黑

色素瘤的方法具有重要的临床应用潜力。

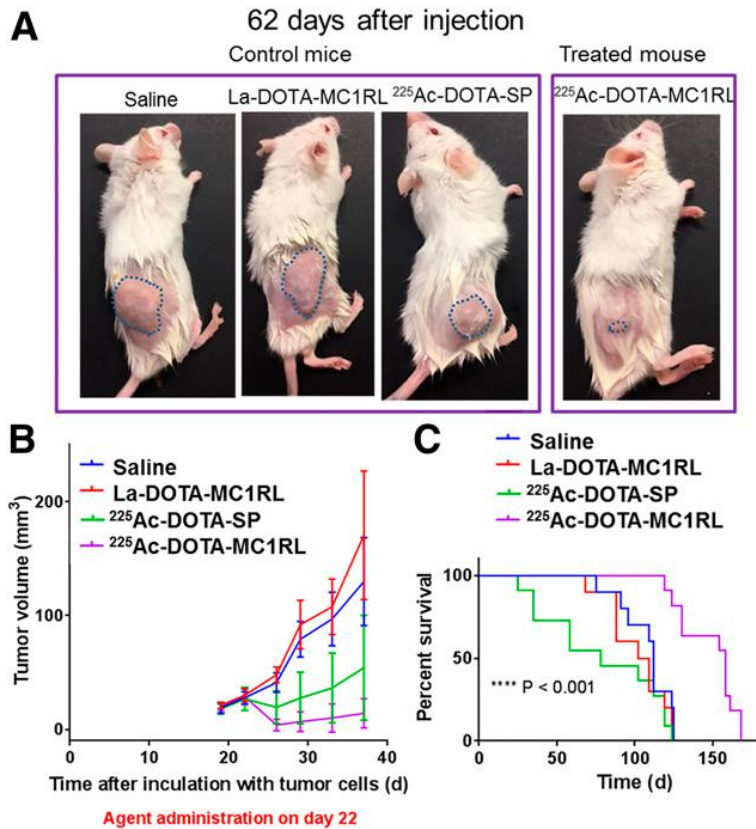


大鼠血液清除率曲线：静脉注射 ^{225}Ac -DOTA-MC1RL (n=4) 后，大鼠血液中 ^{225}Ac 的 α -活性随时间呈指数衰减的非线性回归线拟合



荷 A375/MC1R 肿瘤小鼠的疗效研究：(a) 肿瘤的典型图像（概述）；(b) 肿瘤的初始生长体积；(c) kaplan-meier 图。

^{225}Ac -DOTA-MC1RL 组的一只老鼠在第 49 天因不明原因死亡，但另一只老鼠在第 315 天前没有癌症，并死于自然原因，尸检未发现任何癌症迹象。



荷 MEL270 肿瘤小鼠的疗效研究：(a) 肿瘤的典型图像（概述）、(b) 肿瘤初始生长体积和 (c) kaplan-meier 图。

参考文献

Melanocortin 1 Receptor-Targeted α -Particle Therapy for Metastatic Uveal Melanoma
J. Nucl. Med. August 1, 2019 vol. 60 no. 8 1124-1133, doi: 10.2967/jnumed.118.217240

(四) ^{225}Ac -RPS-074 可治疗前列腺癌，并降低副作用（靶向前列腺特异性膜抗原 PSMA）

2019 年 10 月 23 日最新消息，加拿大第一核科学技术组织 Triumf 和加拿大核实验室（CNL）宣布，使用 Triumf 中心的 520MeV 回旋加速器，成功完成了首次 ^{225}Ac 的联合生产。这个生产证明了生产方法和分离过程的可行性，有望扩大规模。这一成就是在世界上最稀有的医用同位素之一 ^{225}Ac 的可得性方面的重大飞跃，同时为 ^{225}Ac 标记放射性药物研发和临床研究带来巨大发展。

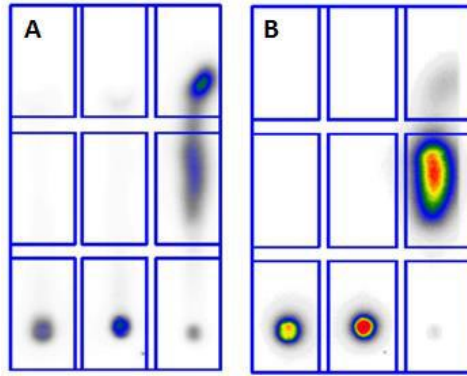
- ²²⁵Ac-RPS-074 可治疗前列腺癌，并降低副作用（靶向前列腺特异性膜抗原 PSMA）【临床前/体外】

²²⁵Ac-PSMA-617 证明了靶向 α 治疗转移性去势抵抗前列腺癌的潜力。然而，口干症的副作用是严重和不可逆的。为了充分发挥靶向 α 治疗的潜力，有必要提高靶向放射配体的治疗指数。

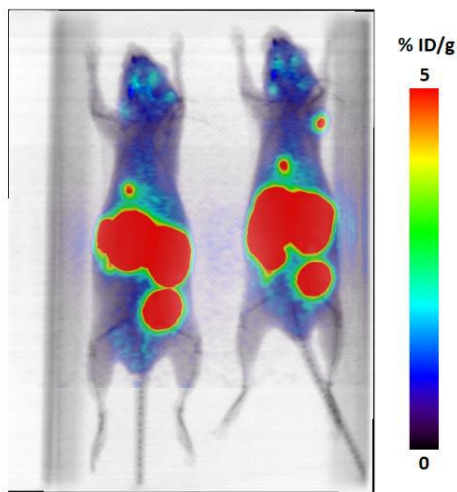
John W. Babich 等^[5]开发了一种新的策略，通过增强血清白蛋白来增加清除半衰期，降低副作用。他们在 LNCaP 异种移植模型中评估了白蛋白结合 PSMA 靶向配体 RPS-074，以确定其在前列腺癌治疗中的潜在价值方法，并采用雄性 BALB/c 小鼠移植瘤模型对 ²²⁵Ac-RPS-074 进行评价。

结果显示 ²²⁵Ac-RPS-074 标记物的放射化学产率大于 98%。在 LNCaP 肿瘤中，24 小时至 14 天内具有高的持续积聚 (>10%注射剂量/g)，24 小时内血液和高血管化组织信号明显，7 天内清除；24 小时和 14 天时，瘤肾比分别为 4.3 ± 0.7 和 62.2 ± 9.5 。单次注射 148 kBq 后，7 例肿瘤中 6 例完全缓解，无明显毒副作用。单次注射 74kBq 治疗 7 例肿瘤中有 7 例出现部分反应，但从 42 天开始，7 例中有 6 例出现明显的肿瘤再生。37kBq 组与阴性对照组相比存活率较高，但与阳性对照组相比无显著差异。

这一研究结果给出单剂量 148kBq ²²⁵Ac-RPS-074 可诱导 86%的肿瘤完全缓解，肿瘤与正常组织的比值可预测治疗指数的改善。这将可能有助于这种有前途的靶向 α -治疗的临床转化。



²²⁵Ac-RPS-074 的放射薄层色谱质量控制分析 a.在流动相运行 TLC 板 1 小时后, 用磷成像仪分析 ²²⁵Ac-RPS-074 的放射性标记。b. 运行板 8 小时后进行可视化。(左: 纯化后的反应产物; 中: 固相萃取纯化前的反应液。右: ²²⁵Ac(NO₃)₃ 标准品)



Visual Confirmation of Tumor Absence by μ PET/CT Imaging. μ PET/CT 显像对肿瘤消失的视觉确认图片
 在注射 ²²⁵Ac-RPS-074 后 75 天, 静脉注射 ⁶⁸Ga-PSMA-11, 并用 μ PET/CT 成像, 注射后 60 分钟采集图像, 校正衰减和注射活性。
 (左) 为 148 kBq ²²⁵Ac-RPS-074 处理的小鼠、(右)为 74 kBq ²²⁵Ac-RPS-074 处理的小鼠

参考文献

A Single Dose of ²²⁵Ac-RPS-074 Induces a Complete Tumor Response in an LNCaP Xenograft Model, *J. Nucl. Med.* May 1, **2019**, vol. 60 no.5, 649-655, doi: 10.2967/jnumed.118.219592

公司介绍：

汇佳生物股份（中国）有限公司为众多高校、科研机构、医院提供临床前核医学成像、放射化学、放射治疗、生物辐照、多模态分子影像等完整解决方案。

是生物医药领域为数不多的国家高新技术企业。同时公司积极拓展核技术在放射

治疗领域的应用，现已成为国内知名的核医学解决方案供应商。

现代医学发展历史表明，未来医学的突破性进展有赖于学科交叉与结合，更加重视整体医学观和有关复杂系统的研究。在转化医学研究蓬勃发展的大背景下，拥有雄厚海外背景的汇佳生物创立于 2008 年初，通过与国内多所科研机构的合作，公司已在北京、成都、武汉、广州等多地成立了分支机构。多年来公司业务不断发展壮大，客户群现已遍及国内各大高校、院所及国家机构。

汇佳生物以一流的产品、完善系统的解决方案及专业及时的技术服务,受到国内众多科研用户的认可和好评。