

**Использование моноклональных антител и их  
фрагментов для разработки радиофармацевтических  
лекарственных препаратов для радионуклидной  
диагностики и терапии злокачественных  
новообразований.**

**С.В. Шатик**

**Зав. Отделением циклотронных радиофармпрепаратов  
РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России**

**Санкт-Петербург**

**2022**

# РАДИОНУКЛИДЫ

Радионуклидная терапия  
(РНТ)

Радионуклидная диагностика

$\alpha$

$\beta^-$

$\gamma$

$\beta^+$

$^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  
 $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{224}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ,  
 $^{227}\text{Th}$

$^{67}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  
 $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  
 $^{188}\text{Re}$ ,  $^{131}\text{I}$

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  
 $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  
 $^{201}\text{Tl}$

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  
 $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{89}\text{Zr}$ ,  $^{124}\text{I}$

$\alpha$ -РНТ

$\beta$ -РНТ

Однофотонная эмиссионная  
компьютерная томография  
(ОФЭКТ)

Позитронная  
эмиссионная  
томография  
(ПЭТ)

# Доставка радионуклидов в патологический очаг

1. За счет свойств элемента:  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  – щитовидная железа;  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{223}\text{Ra}$  – костные метастазы
2. Метаболическое таргетирование:  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза – метаболизм углеводов,  $^{11}\text{C}$ -холин – метаболизм липидов,  $^{11}\text{C}$ -метионин,  $^{18}\text{F}$ - фторэтилтирозин - метаболизм аминокислот, белков
3. Специфическое связывание с биологическими маркерами патологических процессов:
  - Низкомолекулярные лиганды биомаркеров – «малые молекулы» (мол.м. до 1000 Да)
  - Олигопептидные лиганды биомаркеров (мол.м. 1000-2500 Да)
  - Моноклональные антитела (мол.м. 150 кДа) и их фрагменты (мол.м. 15-100 кДа)

# МкАТ и их фрагменты как таргетирующие агенты

## Достоинства:

Крайне высокая специфичность связывания;

Отработанная технология получения

Возможность модификации

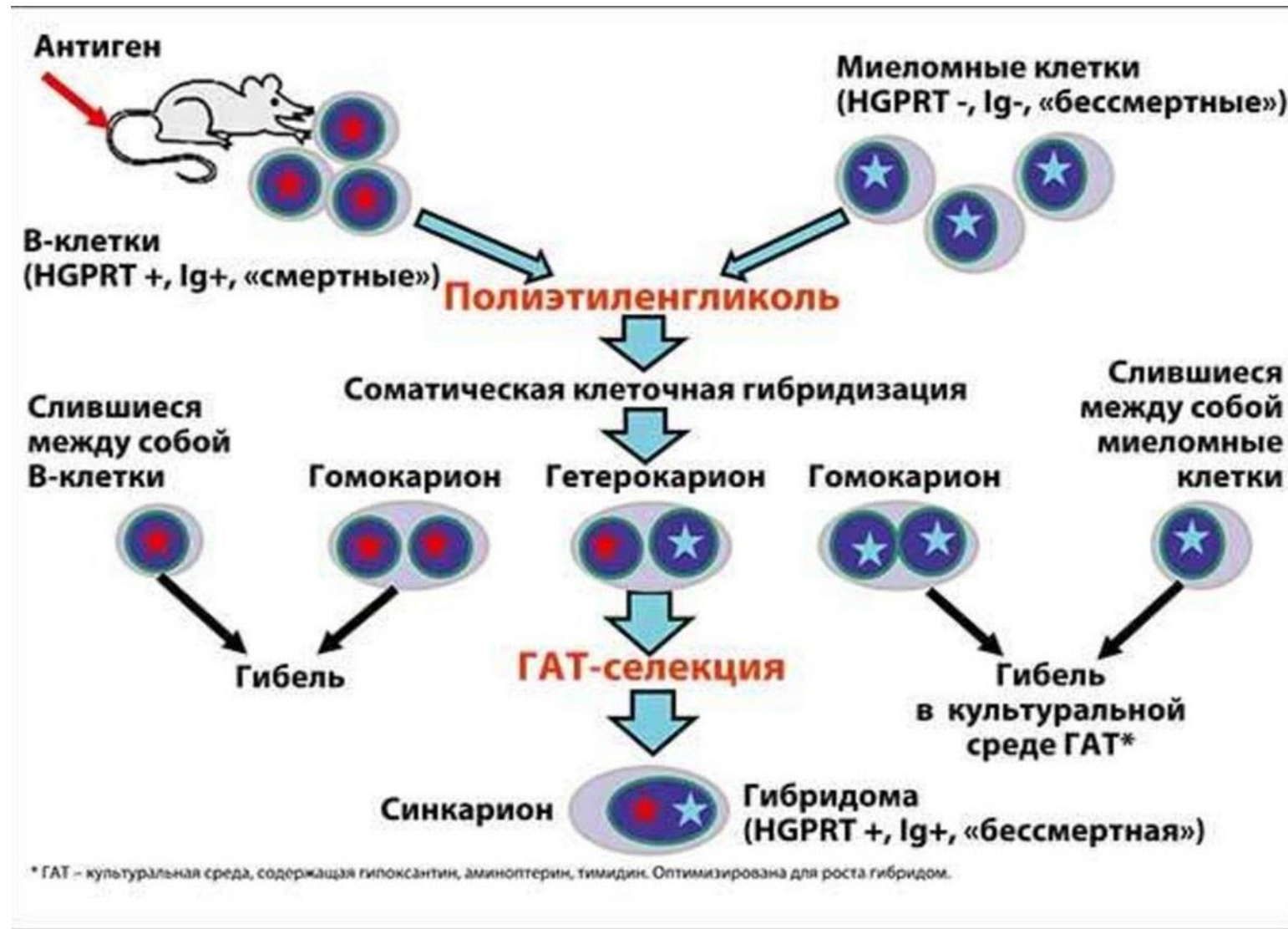
## Недостатки:

Не всегда оптимальная фармакокинетика

Неспецифическое связывание со здоровыми  
тканями (печень, почки)

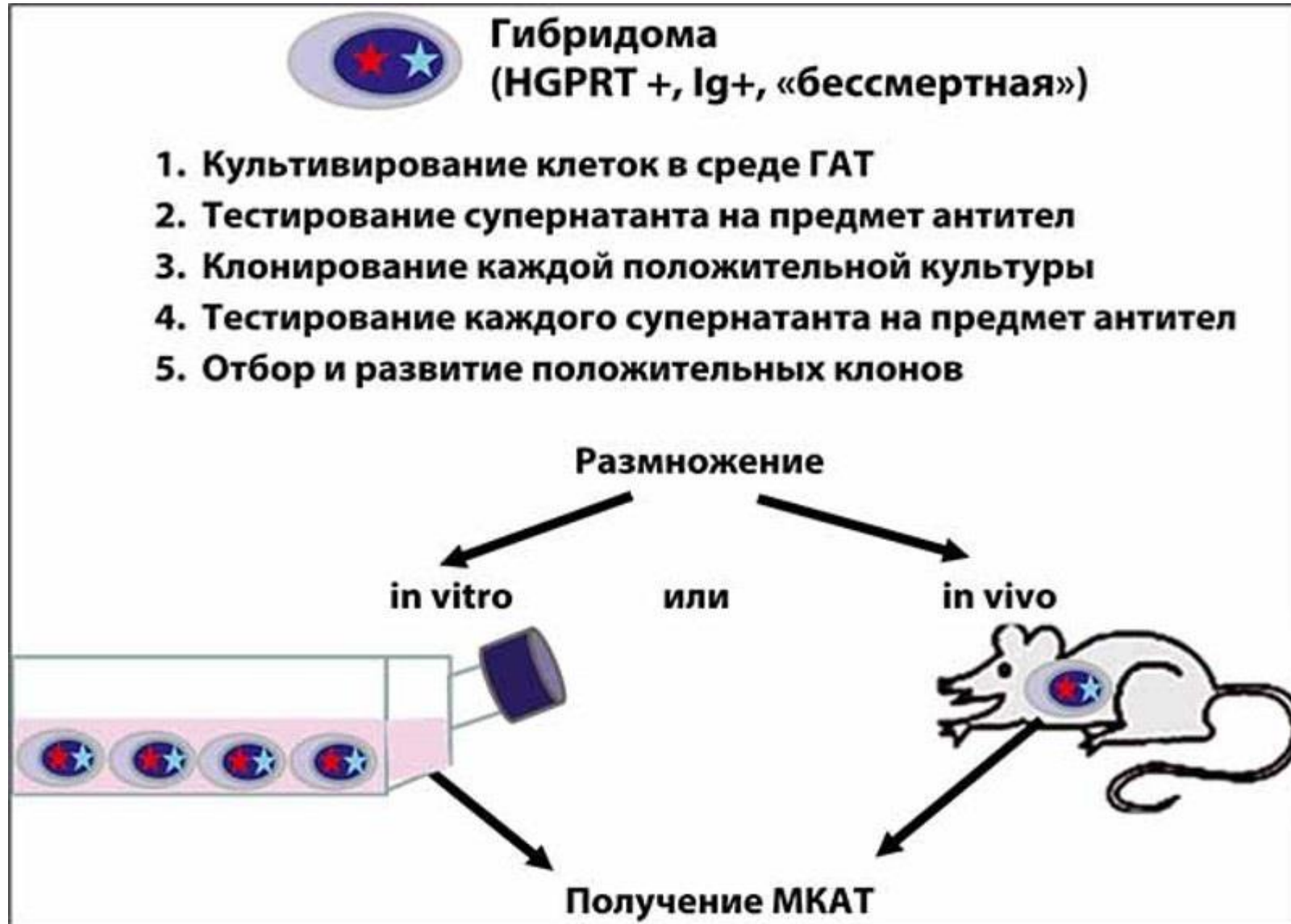
Термолабильность (для полных МкАТ и  
крупных фрагментов) и чувствительность к  
химическим воздействиям

# Гибридомная технология создания моноклональных антител



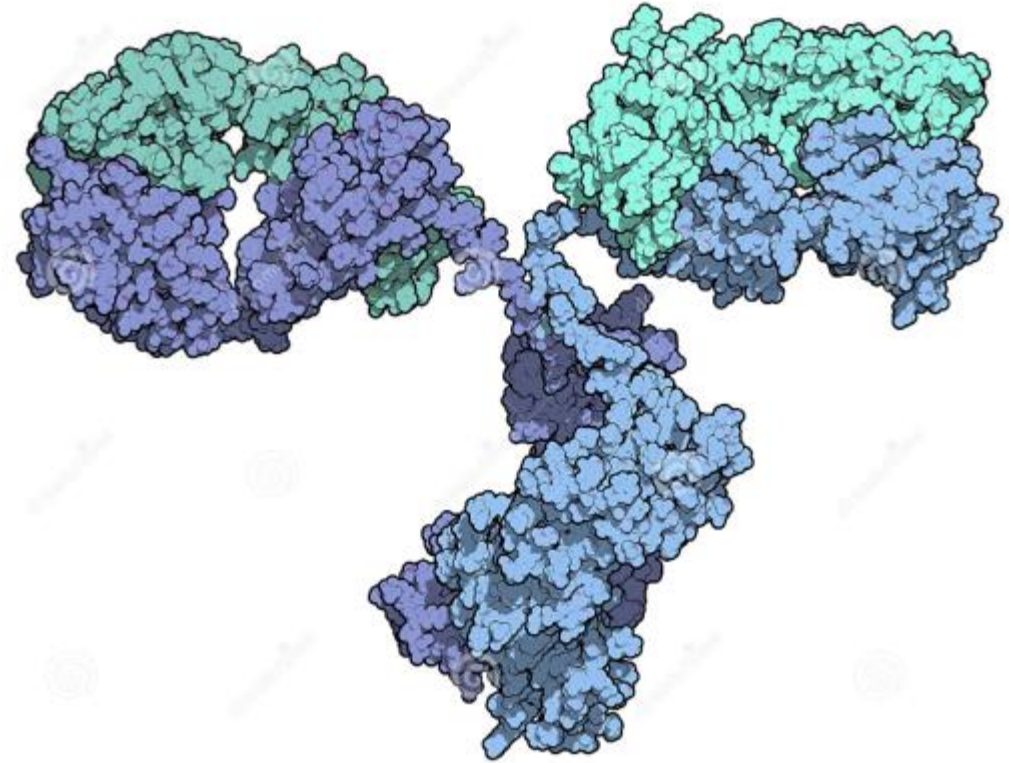
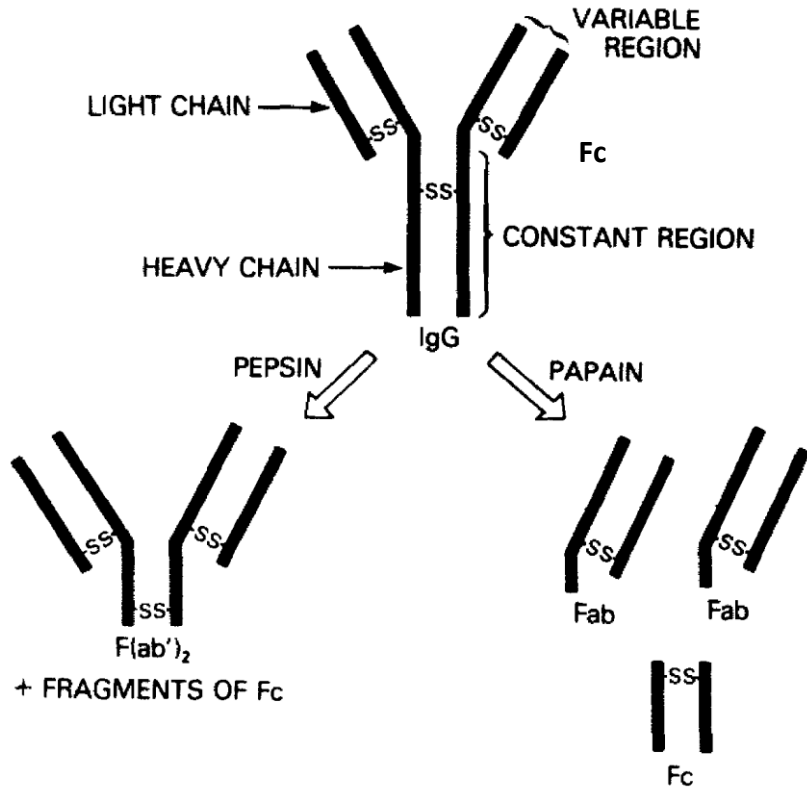
Гибридомная технология: основные этапы создания гибридом

# Гибридная технология создания моноклональных антител



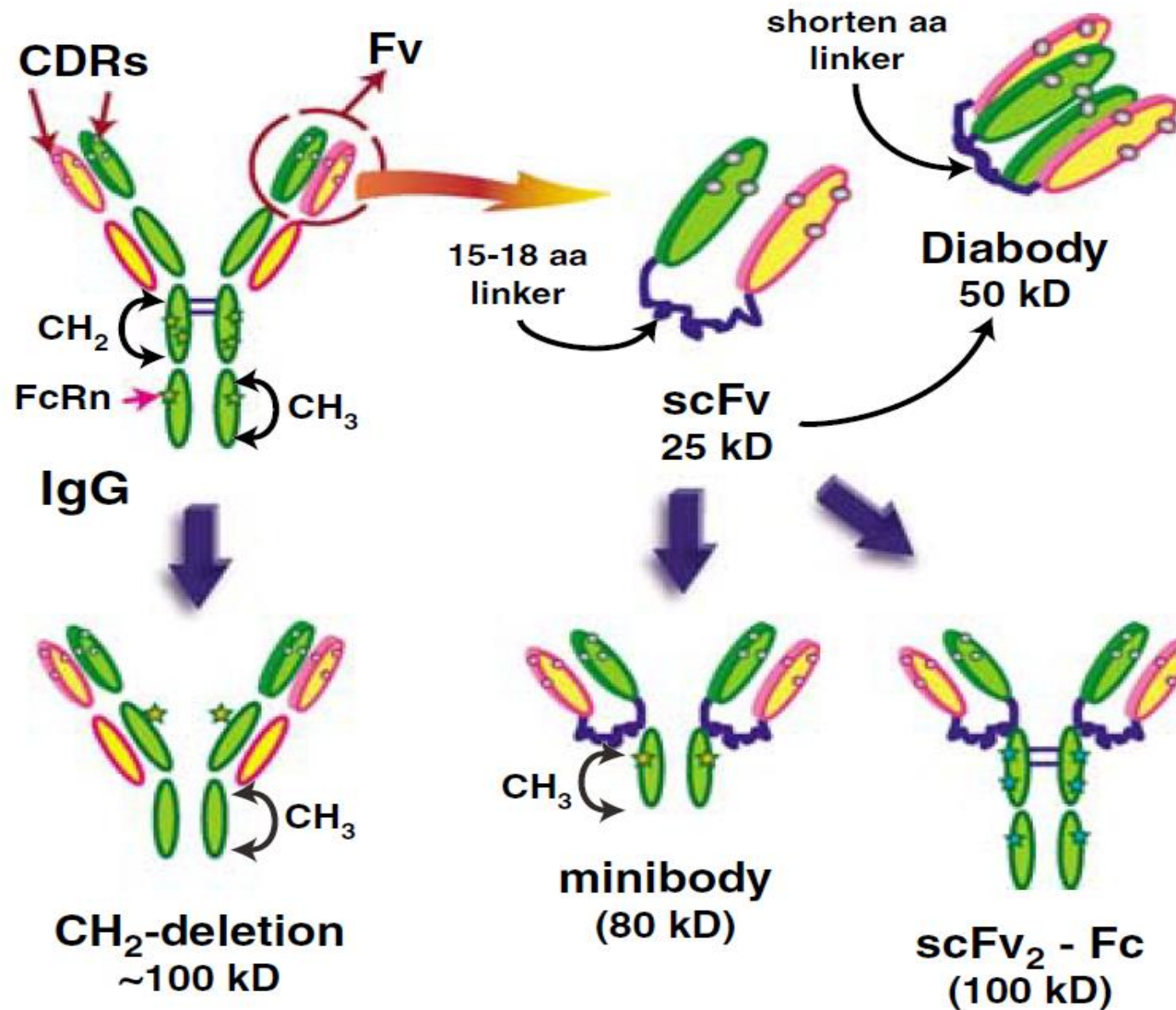
Гибридная технология: основные этапы селекции гибридом и получение МКАТ

# МкАТ и их фрагменты



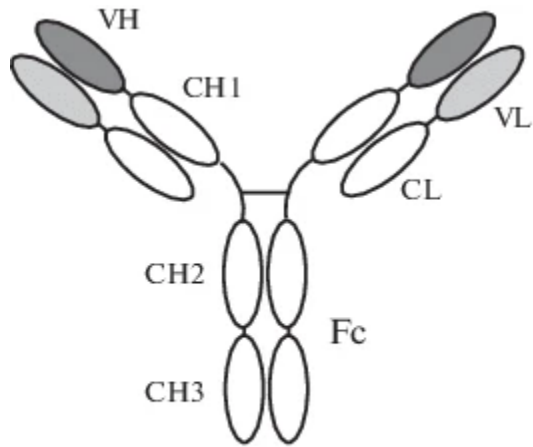
Ig G, Мол.м. 150 кДа

# Генноинженерные фрагменты МкАТ

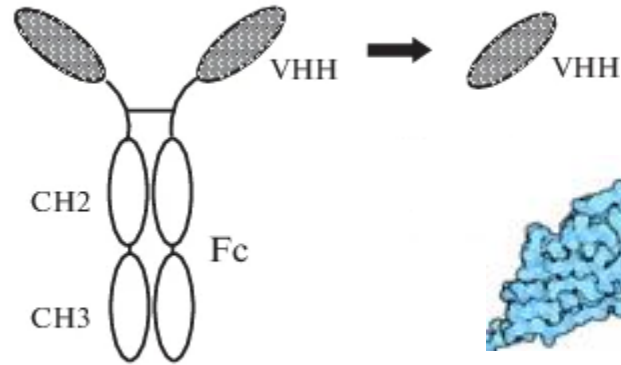




# Тяжелоцепочечные МкАТ камелид и их фрагменты

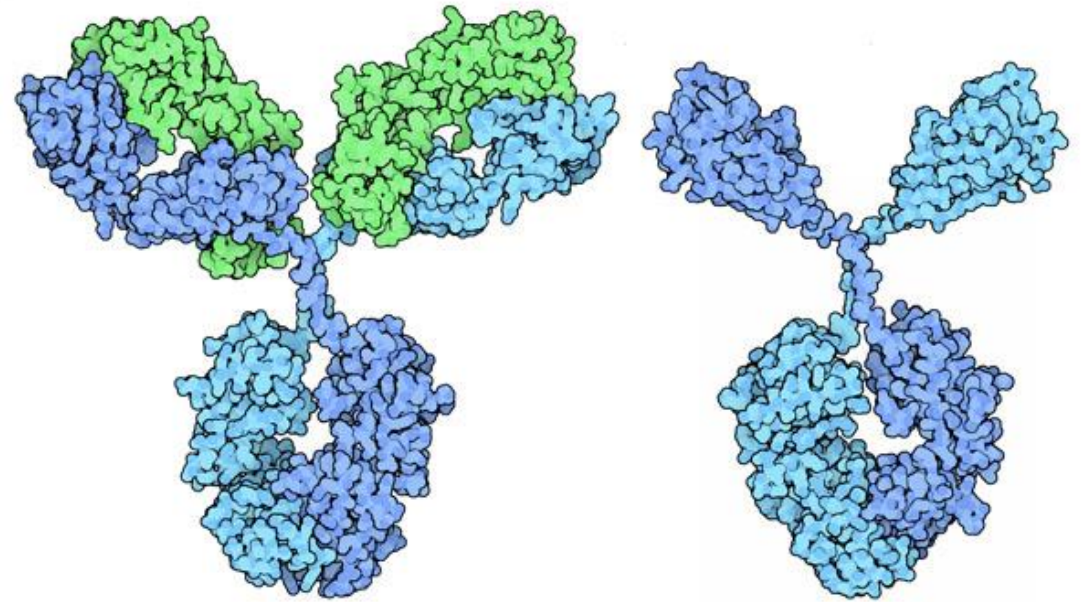


Классическое МкАТ



Тяжелоцепочечное  
МкАТ камелид

«Наноантитело»  
15 кДа

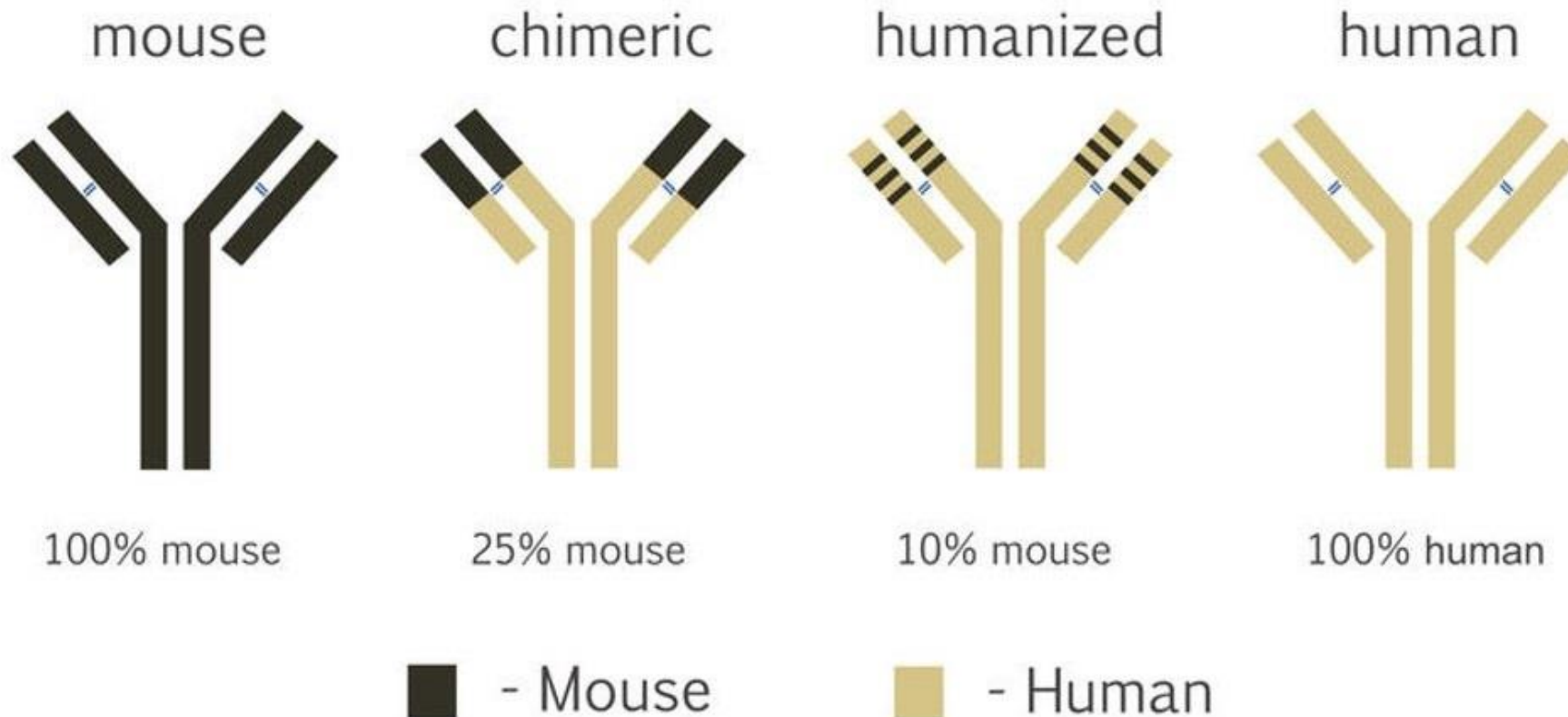


Классическое МкАТ  
150 кДа

Тяжелоцепочечное  
МкАТ камелид  
90 кДа

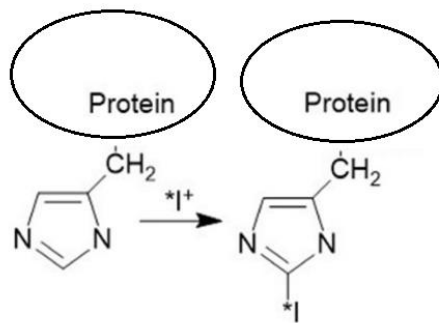
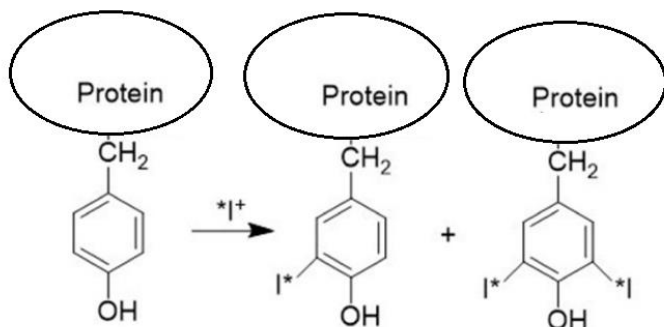
# Гуманизация МкАТ

## Types of therapeutic monoclonal antibody

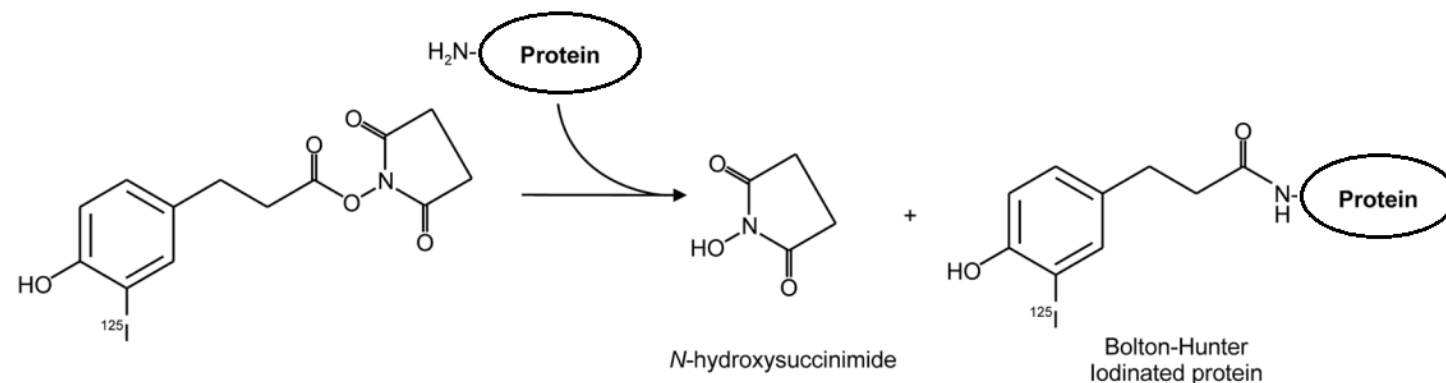
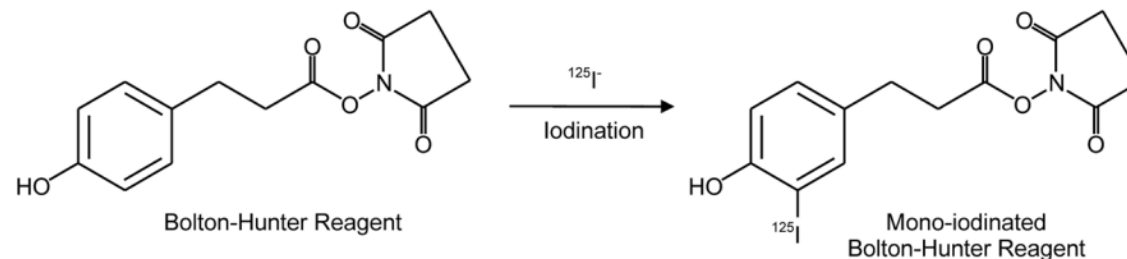


# Введение в МКАТ радионуклидов $^{123}\text{I}$ , $^{124}\text{I}$ , $^{125}\text{I}$ , $^{131}\text{I}$

«Прямое» радиойодирование МКАТ

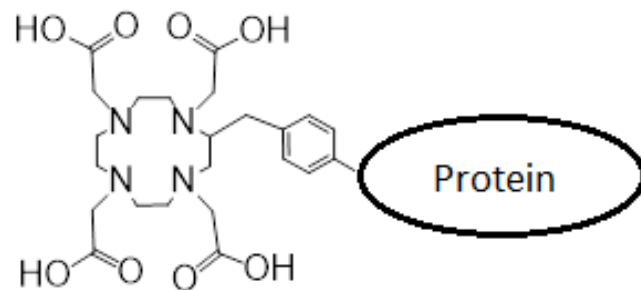


«Непрямое» радиойодирование МКАТ



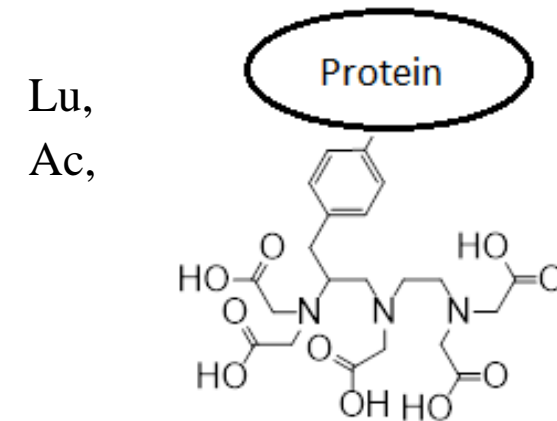
# Введение в МкАТ радионуклидов через образование хелатных комплексов

Тетраазациклододекантетраацетат,  
ДОТА



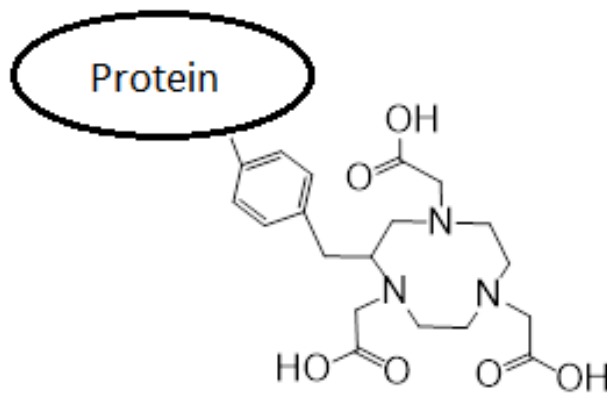
Ga,  
Lu,  
Ac,  
Th

Диэтилентриаминпентаацетат,  
ДТПА



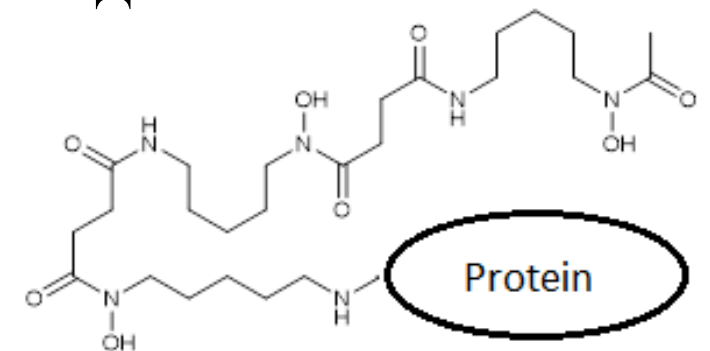
Lu,  
Ac,

Триазациклононантриацетат,  
НОТА



Ga  
AlF<sub>3</sub>

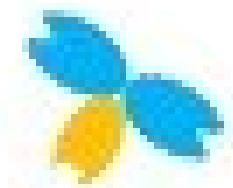
Дефероксамин,  
ДФО



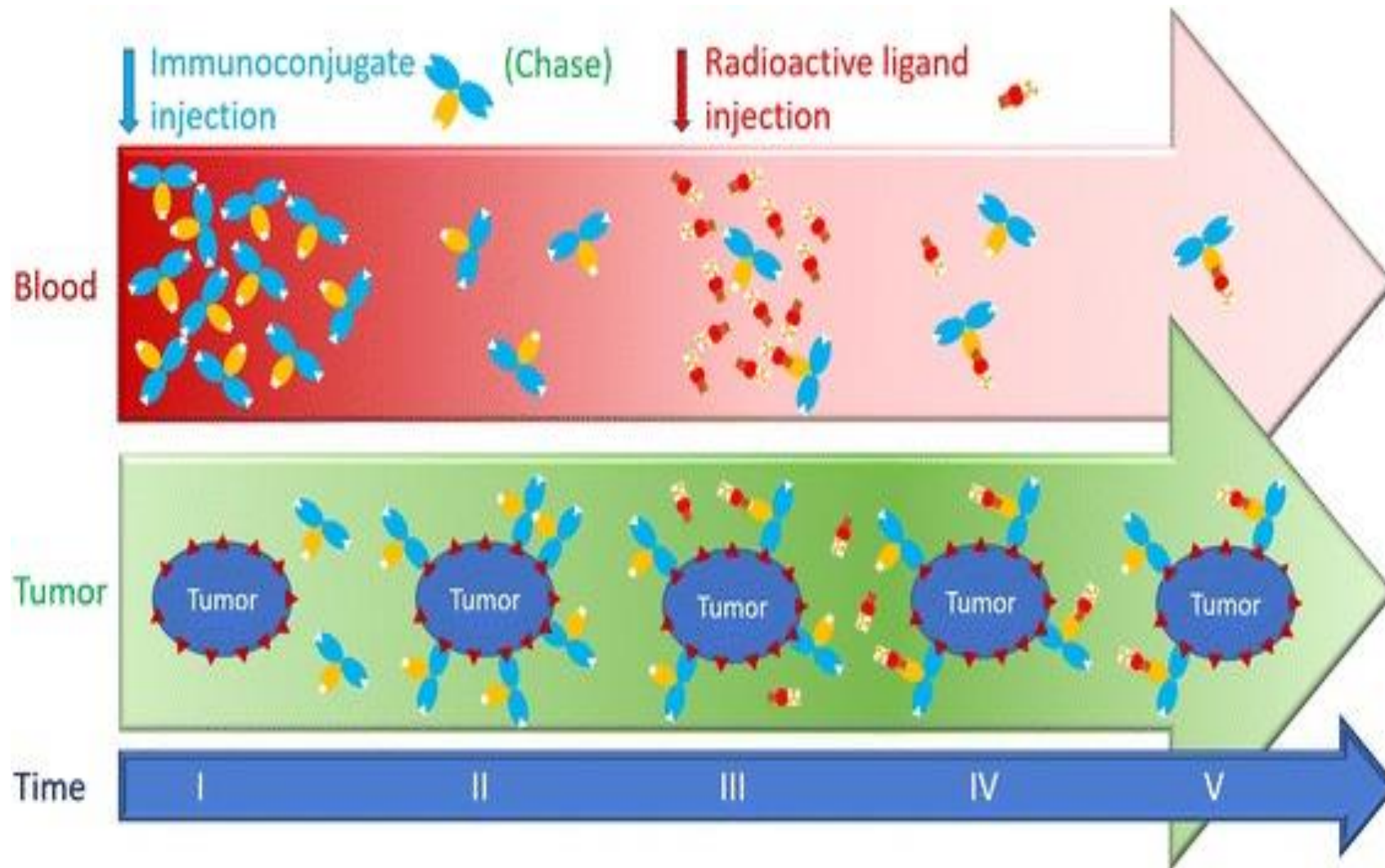
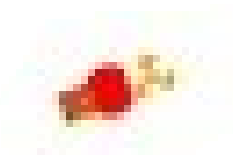
Ga,  
Zr,  
Th

# Претаргетирование

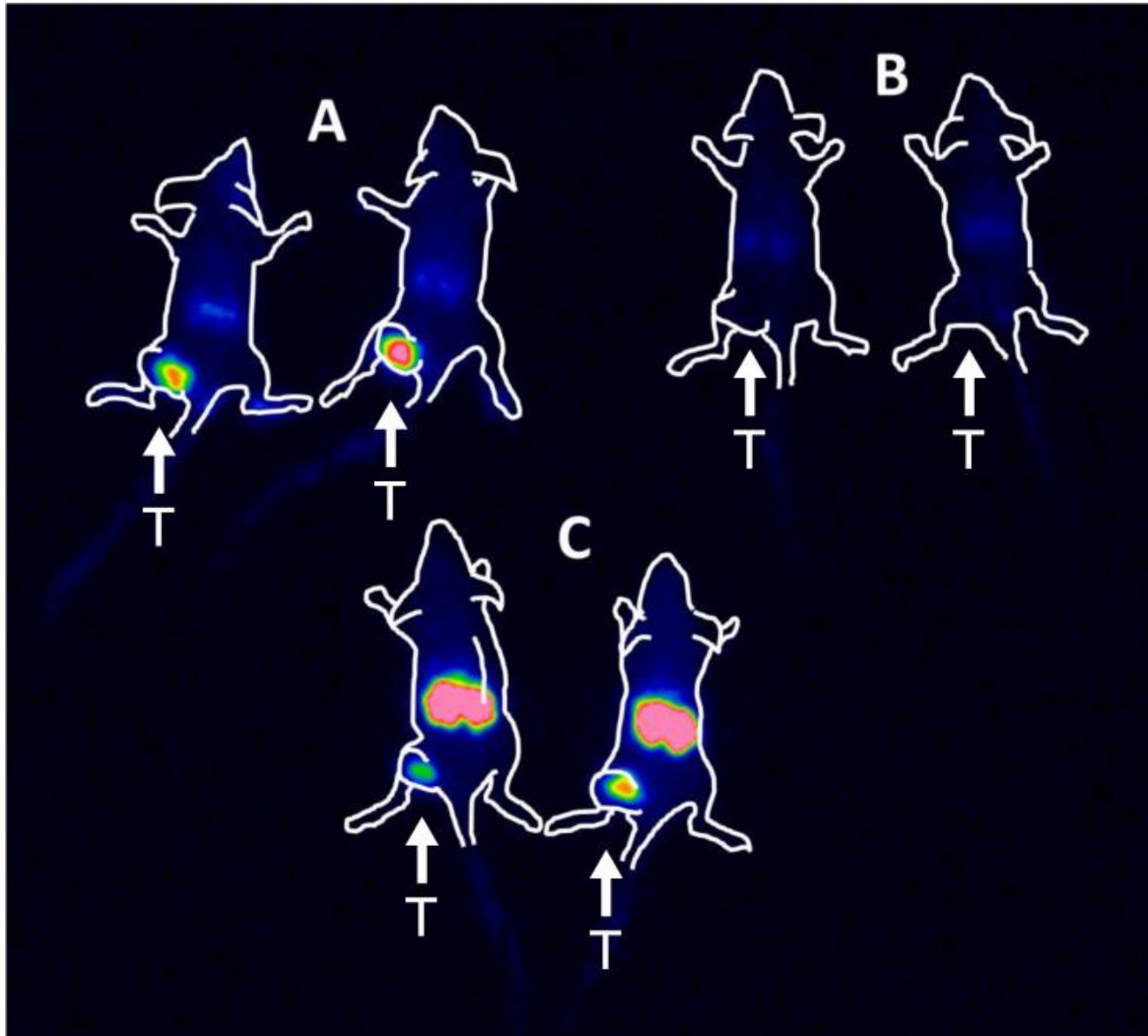
Иммуноконъюгат  
на основе МкАТ



Меченный радионуклидом  
лиганд



# Претаргетирование



А – введение РФЛП в режиме претаргетирования (введение иммуноконъюгата с последующим введением меченного радионуклидом лиганда)

В – введение только меченного радионуклидом лиганда

С – введение РФЛП в виде единого радиоиммуноконъюгата

Feasibility of Affibody Molecule-Based PNA-Mediated Radionuclide Pretargeting of Malignant Tumors

Hadis Honarvar, Kristina Westerlund, Mohamed Altai, Mattias Sandström, Anna Orlova, Vladimir Tolmachev, Amelie Eriksson Karlström

*Theranostics* 2016; 6(1): 93-103. doi: 10.7150/thno.12766

## Клинические исследования РФЛП для ПЭТ на основе МкАТ

Commercial Name (Other Names)	Antigen/ Radionuclide	Disease
[ <sup>64</sup> Cu]Cu-anti-CEA monoclonal antibody M5A IV	Carcinoembryonic antigen (CEA)/ <sup>64</sup> Cu	Breast, Colon, Extrahepatic Bile Duct, Gallbladder, Gastrointestinal, Liver Cancer, Unspecified Adult Solid Tumor
[ <sup>124</sup> I]I-huA33 Antibody	A33/ <sup>124</sup> I	Colorectal cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-DFO-HuMab-5B1 Antibody	CA19.9 carbohydrate antigen/ <sup>89</sup> Zr	Pancreatic cancer and bladder cancer
[ <sup>124</sup> I]I-girentuximab	Carbonic anhydrase 9 (CA-IX)/ <sup>124</sup> I	Clear-cell renal cell carcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-girentuximab	Carbonic anhydrase 9 (CA-IX)/ <sup>89</sup> Zr	Clear-cell renal cell carcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-Df-IAB22M2C Minibody	CD8/ <sup>89</sup> Zr	Melanoma, lung cancer, hepatocarcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-rituximab	CD20/ <sup>89</sup> Zr	B cell lymphoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-obinutuzumab	CD20/ <sup>89</sup> Zr	B cell lymphoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-U36 Antibody	CD44v6/ <sup>89</sup> Zr	Head and neck cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-cetuximab	Epidermal growthfactor receptor (EGFR)/ <sup>89</sup> Zr	Nonsmall cell lung carcinoma; colorectal cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-panitumumab	Epidermal growthfactor receptor (EGFR)/ <sup>89</sup> Zr	Nonsmall cell lung carcinoma; colorectal cancer
[ <sup>68</sup> Ga]Ga-ABY-025 Affibody	Epidermal growth factor receptor 2 (ERBB2)/ <sup>68</sup> Ga	Breast cancer
[ <sup>68</sup> Ga]Ga-HER2-Nanobody	HER2/ <sup>68</sup> Ga	Breast cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-trastuzumab	HER2/ <sup>89</sup> Zr	Breast cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-pertuzumab	HER2/ <sup>89</sup> Zr	Breast cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-lumretuzumab	Epidermal growth factor receptor 3 (ERBB3) / <sup>89</sup> Zr	Solid malignancies
[ <sup>124</sup> I]I-codrituzumab	Glypican 3 / <sup>124</sup> I	Hepatocarcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-MMOT0530A Antibody	Mesothelin / <sup>89</sup> Zr	Pancreatic ductal adenocarcinoma and ovarian cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-HuJ591 Antibody	Prostate-specific membrane antigen (PSMA) / <sup>89</sup> Zr	Prostate cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-durvalumab	Programmed cell death protein (PD-1) / <sup>89</sup> Zr	Nonsmall cell lung carcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-nivolumab	Programmed cell death protein (PD-1) / <sup>89</sup> Zr	Nonsmall cell lung carcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-pembrolizumab	Programmed cell death protein (PD-1) / <sup>89</sup> Zr	Nonsmall cell lung carcinoma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-atezolizumab	Programmed death-ligand 1 (PD-L1) / <sup>89</sup> Zr	Nonsmall cell lung carcinoma, bladder cancer, breast cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-DFO-MSTP2109A Antibody	STEAP1 / <sup>89</sup> Zr	Prostate cancer
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-fresolimumab	Transforming growth factor-beta (TGF-β) / <sup>89</sup> Zr	Glioma
[ <sup>89</sup> Zr]Zr-bevacizumab	VEGFR / <sup>89</sup> Zr	Solid malignancies

# Применение меченых МкАТ в радионуклидной терапии

РФЛП для лечения рецидивирующей неходжкинской лимфомы.



**Ибритумомаб (Ibritumomab, Зевалин)** - конъюгат МкАТ против CD20 с радионуклидом  $^{90}\text{Y}$ .



**Бексар ( $^{131}\text{I}$  Tositumomab, Веххар)** – конъюгат мышиноного МкАТ против CD20 с радионуклидом  $^{131}\text{I}$ .

Клинические испытания РФЛП для РНТ на основе МкАТ

Commercial Name (Other Names)	Antigen/ Radionuclide	Disease	Clinical Trial Status
Oncolym ( $^{131}\text{I}$ -Lym 1)	HLA-DR10/ $^{131}\text{I}$	Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia	Phase III
Lymphocide (Epratuzumab)	CD22/ $^{90}\text{Y}$	Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia, immune diseases	Phase III
Cotara ( $^{131}\text{I}$ -chTNT-1/B)	DNA/ $^{131}\text{I}$	Glioblastoma, anaplastic astrocytoma	Phase III
Labetuzumab (CEA-Cide)	CEA/ $^{90}\text{Y}$ or $^{131}\text{I}$	Breast, lung, pancreatic, stomach, colorectal carcinoma	Phase III
Theragin (Pemtumomab)	PEM/ $^{90}\text{Y}$	Ovarian, gastric carcinoma	Phase III
Licartin ( $^{131}\text{I}$ -metuximab)	ab18G(CD147)/ $^{131}\text{I}$	Hepatocellular carcinoma	Phase II
Radretumab ( $^{131}\text{I}$ -L19)	Fibronectin/ $^{131}\text{I}$	Hepatological malignancy, refractory Hodgkin's lymphoma, non-small cell lung cancer, melanoma, head and neck carcinoma	Phase II
PAM4 ( $^{90}\text{Y}$ -clivatuzumab tetraxetan)	MUC1/ $^{90}\text{Y}$	Pancreatic adenocarcinoma	Phase III
CAM-H2 (anti HER2-nanobody 2Rs15d)	HER2/ $^{131}\text{I}$	Advanced/Metastatic HER2-positive Breast, Gastric, Gastroesophageal Junction Cancer	Phase II



## Радиоиммуноконъюгаты, полученные в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России

№ п/п	Таргет. вектор	Антиген	Мол.масса, кДа	Радио-нуклид	T <sub>1/2</sub>	Хелатор	Линкер	Применение
1	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
2	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	Исслед.
3	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДТПА	фенилизотиоцианат	Исслед.
4	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>89</sup> Zr	3,27 сут.	ДФО	фенилизотиоцианат	ПЭТ
5	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>89</sup> Zr	3,27 сут.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
6	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	Исслед.
7	МкАТ 2С8	Эндоглин, CD105	150	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДТПА	фенилизотиоцианат	Исслед.
8	МкАТ 2С8 Fab	Эндоглин, CD105	50	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	фенилизотиоцианат	ПЭТ
9	МкАТ 2С8 Fab	Эндоглин, CD105	50	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
10	МкАТ 4С9	Эндоглин, CD105	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	НОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
11	МкАТ 4С9	Эндоглин, CD105	150	<sup>89</sup> Zr	3,27 сут.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
12	МкАТ 4С9	Эндоглин, CD105	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	Исслед.
13	МкАТ 4С9	Эндоглин, CD105	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	n-сукцинимид.эфир	Исслед.
14	МкАТ 4С9	Эндоглин, CD105	150	<sup>123</sup> I	13,27 час.	-	Болтон-Хантер	Исслед.
15	МкАТ 4С9	Эндоглин, CD105	150	<sup>123</sup> I	13,27 час.	-	-	Исслед.
16	МкАТ-6	Интерлейкин 6	150	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	Исслед.
17	МкАТ-6	Интерлейкин 6	150	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДТПА	фенилизотиоцианат	Исслед.
18	МкАТ-6	Интерлейкин 6	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	Исслед.
19	МкАТ-6	Интерлейкин 6	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДТПА	фенилизотиоцианат	Исслед.
20	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДТПА	фенилизотиоцианат	ПЭТ

## Радиоиммуноконъюгаты, полученные в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России

№ п/п	Таргет. вектор	Антиген	Мол.масса, кДа	Радио- нуклид	T <sub>1/2</sub>	Хелатор	Линкер	Приме- нение
20	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДТПА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
21	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	НОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
22	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
23	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
24	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	НОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
25	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	НОТА	n-сукцинимид.эфир	РНТ
26	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	n-сукцинимид.эфир	РНТ
27	МкАТ атезолизумаб	PD-L1 (CD274)	150	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
28	МкАТ рамуцирумаб	VEGFR2	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
29	МкАТ рамуцирумаб	VEGFR2	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	НОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
30	МкАТ рамуцирумаб	VEGFR2	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДТПА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
31	МкАТ рамуцирумаб	VEGFR2	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
32	МкАТ рамуцирумаб	VEGFR2	150	<sup>89</sup> Zr	3,27 сут.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
33	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДТПА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
34	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	НОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
35	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
36	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	n-сукцинимид.эфир	РНТ
37	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
38	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>89</sup> Zr	3,27 сут.	ДФО	фенилизотиоцианат	ПЭТ
39	МкАТ трастузумаб	HER2 (CD340)	150	<sup>89</sup> Zr	3,27 сут.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
40	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ

## Радиоиммуноконъюгаты, полученные в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России

№ п/п	Таргет. вектор	Антиген	Мол.масса, кДа	Радио- нуклид	T <sub>1/2</sub>	Хелатор	Линкер	Приме- нение
41	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	НОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
42	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
43	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
44	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДТПА	фенилизотиоцианат	РНТ
45	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	n-сукцинимид.эфир	РНТ
46	Наноантитело	PD-L1 (CD274)	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
47	Наноантитело	HER2 (CD340)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
48	Наноантитело	HER2 (CD340)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	НОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
49	Наноантитело	HER2 (CD340)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДОТА	фенилизотиоцианат	ПЭТ
50	Наноантитело	HER2 (CD340)	15	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
51	Наноантитело	HER2 (CD340)	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
52	Наноантитело	HER2 (CD340)	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДТПА	фенилизотиоцианат	РНТ
53	Наноантитело	VEGFR2	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
54	Наноантитело	VEGFR2	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
55	Наноантитело	CTLA4 (CD152)	15	<sup>225</sup> Ac	10 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
56	Наноантитело	CTLA4 (CD152)	15	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ
57	Наноантитело	CTLA4 (CD152)	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
58	Наноантитело	GITR	15	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
59	Бифункц. наноантитело	GITR, CTLA4 (CD152)	30	<sup>68</sup> Ga	68 мин.	ДФО	диэтилскварат	ПЭТ
60	Бифункц. наноантитело	GITR, CTLA4 (CD152)	30	<sup>177</sup> Lu	6,7 сут.	ДОТА	фенилизотиоцианат	РНТ