

НАПРАВЛЕННАЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ
ДОСТАВКА РАДИОНУКЛИДОВ,
ИСПУСКАЮЩИХ ЧАСТИЦЫ С КОРОТКИМ
ПРОБЕГОМ:
ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

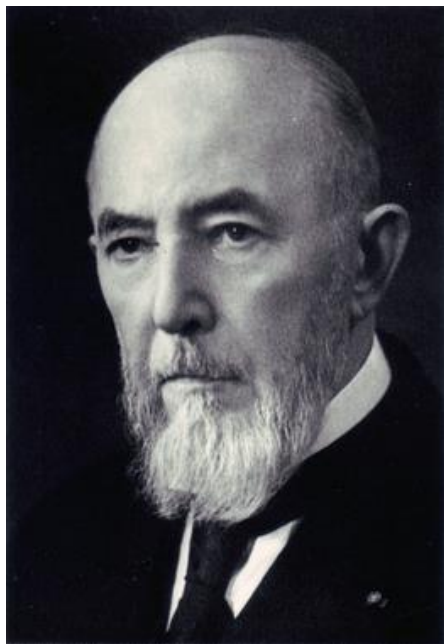
А.С. Соболев

МГУ им. М.В. Ломоносова

Институт биологии гена РАН

*«Развитие радиохимии и получение медицинских изотопов»
Институт ядерных исследований РАН, Москва-Троицк, 14 января 2022 г.*

Об «идеальном» терапевтическом радиофармпрепарате



Claude Regaud
(1870 - 1940)

Alexandre Lacassagne
(1843 - 1924)

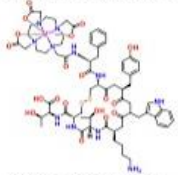

ARCHIVES DE L'INSTITUT DU RADIUM
DE L'UNIVERSITE DE PARIS ET DE LA
FONDATION CURIE. By CLAUDE RE-
GAUD and A. LACASSAGNE. Vol. I, No.
1. Les Presses Universitaires de
France, pages 133, price 25 francs.

«Идеальный агент для
терапии рака должен
состоять из тяжелых
элементов, испускающих
излучения на молекулярные
расстояния, и который
должен вводиться в
организм и селективно
внедряться в протоплазму
тех клеток, которые
надлежит уничтожить»
1928 год.

Альфа-эмиттеры

Клинические испытания радиотерапии альфа-эмиттерами (King A.P. et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49: 7–17)

Table 2 Categories of alpha-RPT, their properties, and relevant clinical studies

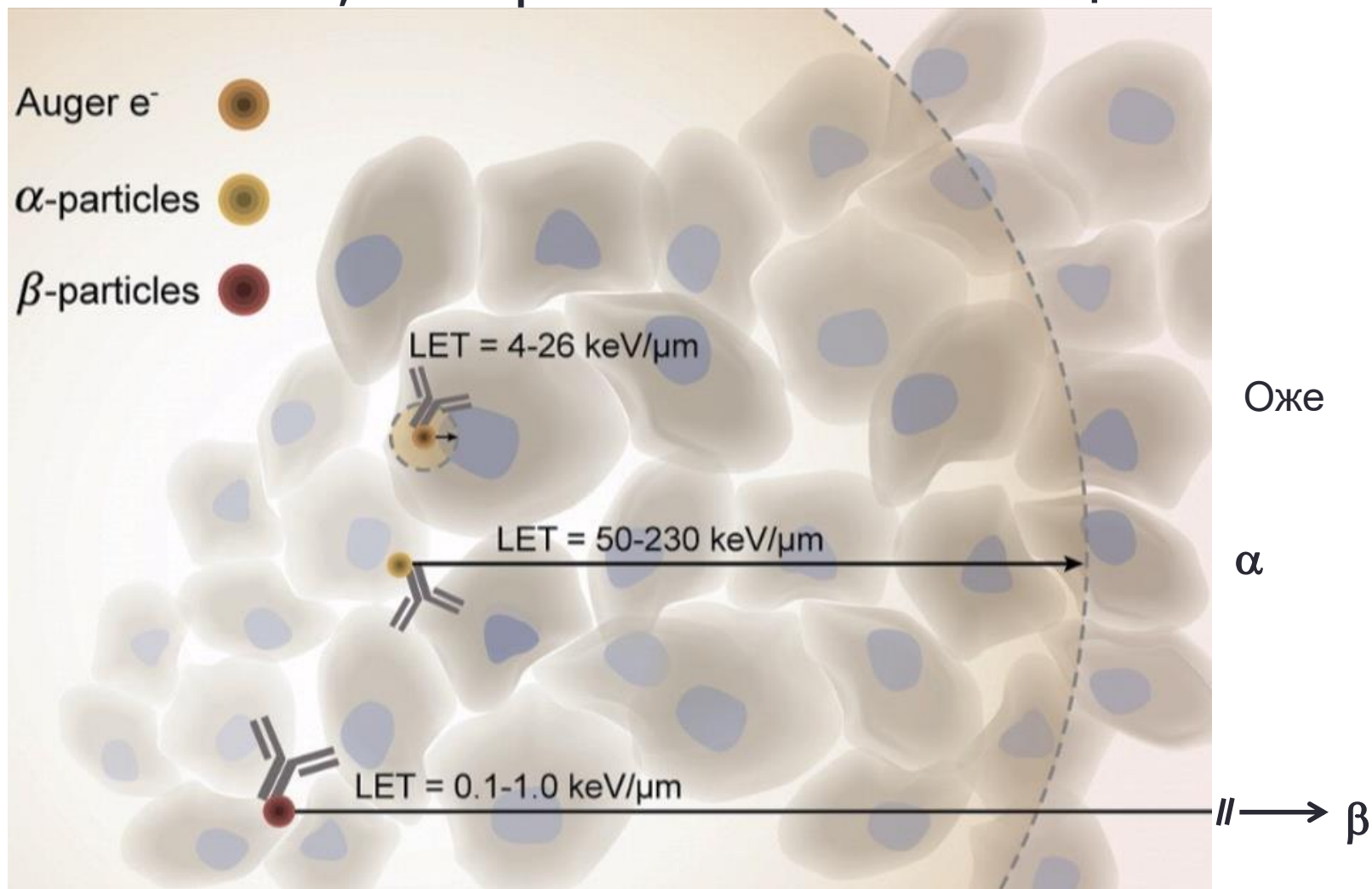
| Radiotherapeutic Category | Advantages | Disadvantages | Notable Clinical Studies | Cancer Type |
|--|---|--|--|---|
| <p><i>Unconjugated Radionuclides</i></p> <p>$^{223}\text{RaCl}_2$</p> | <ul style="list-style-type: none"> Simple to produce and test Intrinsic localization to cancerous tissue Proven clinical success | <ul style="list-style-type: none"> Little modification possible Limited number of potential nuclides | <ul style="list-style-type: none"> RaCl_2 FDA-approved in 2013 [26] RaCl_2 biodistribution (Phase 1, NCT04521361) RaCl_2 side effects (NCT04256993) RaCl_2 combination with docetaxel (Phase 3, NCT03574571) RaCl_2 treatment of metastatic breast cancer (Phase 2, NCT02366130, NCT04090398) RaCl_2 combination with abiraterone (Phase 3, NCT02043678) | <ul style="list-style-type: none"> mCRPC mCRPC mCRPC mCRPC Breast Cancer with Bone Metastases mCRPC |
| <p><i>Small Molecule Radioconjugates</i></p>  <p>$M^{n+} = ^{225}\text{Ac}, ^{213}\text{Bi}, ^{212}\text{Pb}, ^{211}\text{At}$</p> | <ul style="list-style-type: none"> Short half-life of small molecules facilitates radionuclide clearance Concept established clinically with β-emitters | <ul style="list-style-type: none"> Only moderate specificity Short-lived conjugates must be labeled onsite | <ul style="list-style-type: none"> $^{212}\text{Pb}]Pb\text{-DOTAMTATE}$ (Phase 1, NCT03466216) $^{225}\text{Ac}]Ac\text{-PSMA-617}$ (Phase 1, NCT04597411) $^{225}\text{Ac}]Ac\text{-PSMA}$ ligand (Phase 1, NCT04225910) | <ul style="list-style-type: none"> $SSTR^+$ NET mCRPC mCRPC |
| <p><i>Antibody Radioconjugates</i></p>  <p>$M^{n+} = ^{227}\text{Th}, ^{225}\text{Ac}, ^{212}\text{Pb}, ^{211}\text{At}, ^{213}\text{Bi}$</p> | <ul style="list-style-type: none"> Excellent binding affinity for targets Complements unlabeled antibody therapies High potency pairs well with low-expression targets | <ul style="list-style-type: none"> Long biological half-lives require excellent chelators Long-lived daughters may redistribute Radiolabeling often difficult | <ul style="list-style-type: none"> $^{225}\text{Ac}]Ac\text{-aCD33}$ (Phase 1, NCT02998047) $^{225}\text{Ac}]Ac\text{-IGF-1R}$ (Phase 1, NCT03746431) $^{225}\text{Ac}]Ac\text{-J591}$ (Phase 1, NCT03276572, NCT04506567) $^{227}\text{Th}]Th\text{-aMSLN}$ (Phase 1, NCT03507452) $^{227}\text{Th}]Th\text{-aCD22}$ (Phase 1, NCT02581878) $^{227}\text{Th}]Th\text{-aPSMA}$ (Phase 1, NCT03724747) $^{212}\text{Pb}]Pb\text{-aHER-2}$ (Phase 1, NCT01384253) $^{213}\text{Bi}]Bi\text{-aCD33}$ (Phase 1, NCT03466216) $^{211}\text{At}]At\text{-aCD45}$ (Phase 1/2, NCT03670966) $^{211}\text{At}]At\text{-aCD38}$ (Phase 1, NCT04466475) | <ul style="list-style-type: none"> Multiple Myeloma $IGF-1R^+$ Solid Tumors mCRPC $MSLN^+$ Tumors Non-Hodgkin's Lymphoma mCRPC $HER2^+$ Tumors $SSTR^+$ NET Leukemia, Myelodysplasia Multiple Myeloma |

mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer; *SSTR*, somatostatin receptor; *NET*, neuroendocrine tumor; *MSLN*, mesothelin; *IGF-1R*, insulin-like growth-factor 1 receptor



Эмиттеры электронов Оже

Сравнение ЛПЭ и пробега электронов Оже, альфа- и бета-частиц



Характеристика некоторых эмиттеров электронов Оже

| Изотоп (среднее число электронов Оже на 1 распад) | $T_{1/2}$ | Доля электронов Оже (в %%) на 1 распад с пробегом: | | |
|--|-----------|---|---------|-------|
| | | <500 нм | <100 нм | <2 нм |
| ^{125}I (25) | 59 сут | 98 | 86 | 39 |
| ^{123}I (11) | 13 ч | 98 | 89 | 40 |
| ^{77}Br (7) | 57 ч | 100 | 95 | 51 |
| ^{111}In (15) | 3 сут | 98 | 91 | 53 |
| $^{195\text{m}}\text{Pt}$ (36) | 4 сут | 92 | 79 | 19 |

ЛПЭ: 4 – 26 кэВ/μ 9 – 26 кэВ/μ <18 кэВ/μ



Эмиттеру электронов Оже достаточно
попасть ядро и оказаться поблизости от
ДНК, чтобы убить раковую клетку



Amin I. Kassis
(Harvard)



Raymond M. Reilly
(Uni. Toronto)

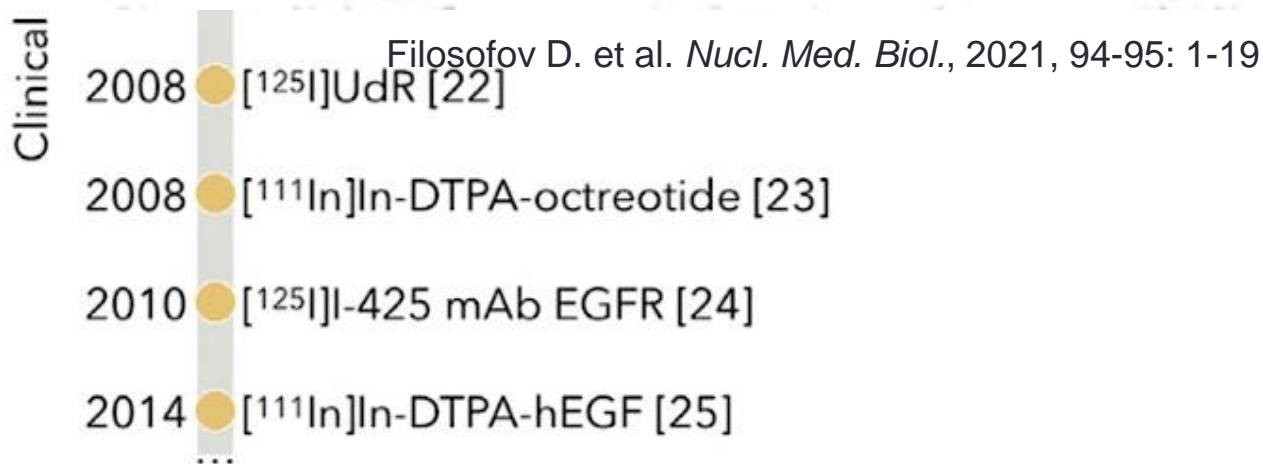


Kathrine A. Vallis
(Oxford)

Клинические испытания таргетной радиотерапии с использованием Оже-эмиттеров

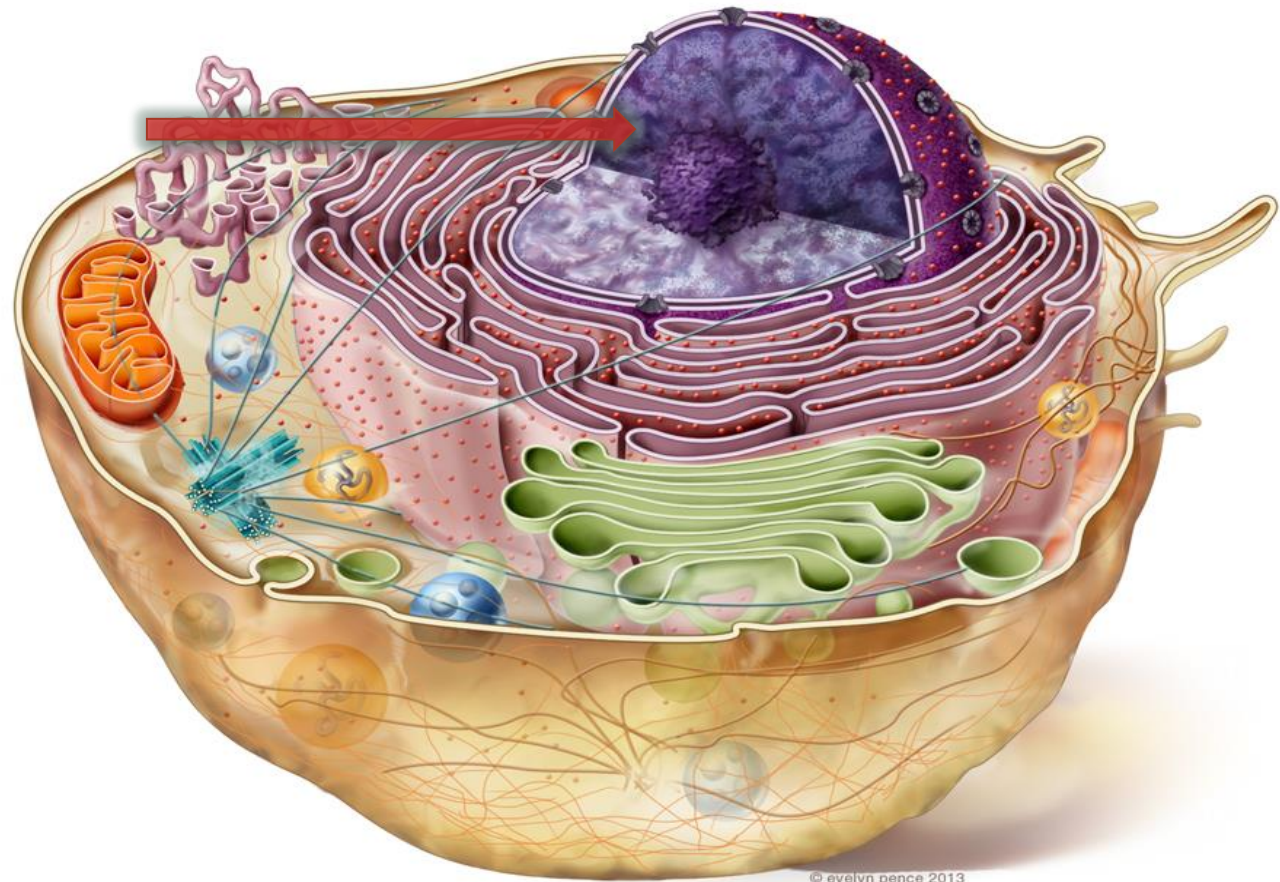
1922/23 ● Discovery (Meitner, Auger)

The main limitations for the clinical application of Auger emitters are as follows: a more detailed understanding of the Auger process itself is required, as is development of the production of these radionuclides, and the design of appropriate delivery systems for efficient radiopharmaceuticals.



Pirovani G. et al. *Nucl. Med. Biol.*, 2021, 96–97: 50–53

Цель: доставка радионуклидов, испускающих частицы с коротким пробегом, в ядро раковой клетки-мишени



Принципы, заложенные в основу создания модульных нанотранспортеров (МНТ)

Суть подхода - использование естественных внутриклеточных процессов транспорта, наподобие пассажира, купившего билеты для поездки с пересадками до станции назначения. МНТ – как бы пачка билетов для такой поездки.

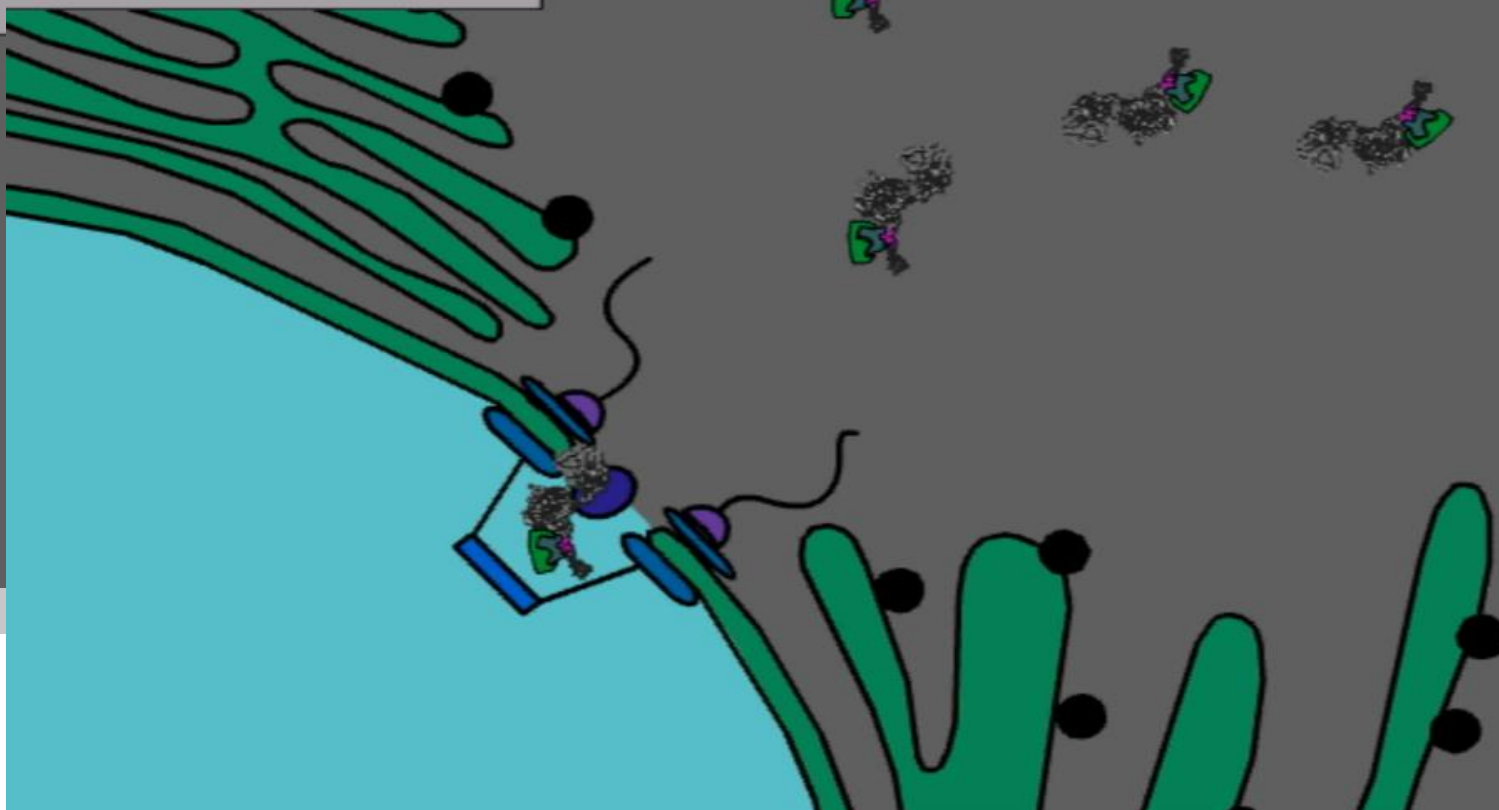


Модульные нанотранспортеры (МНТ) и их модули

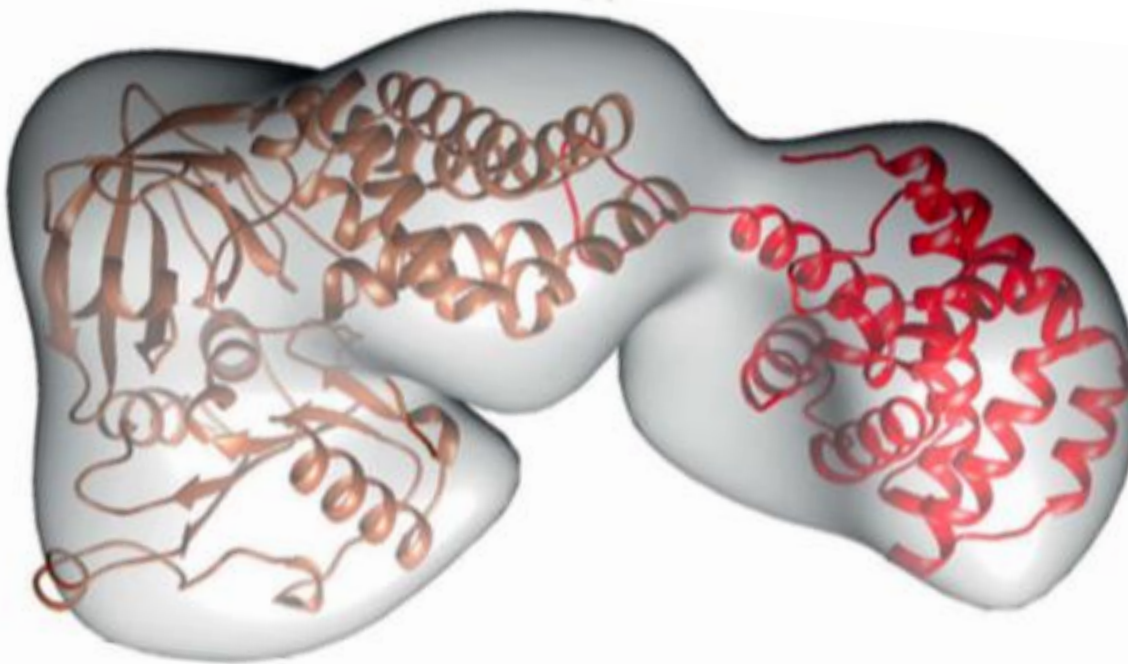
α -Importin



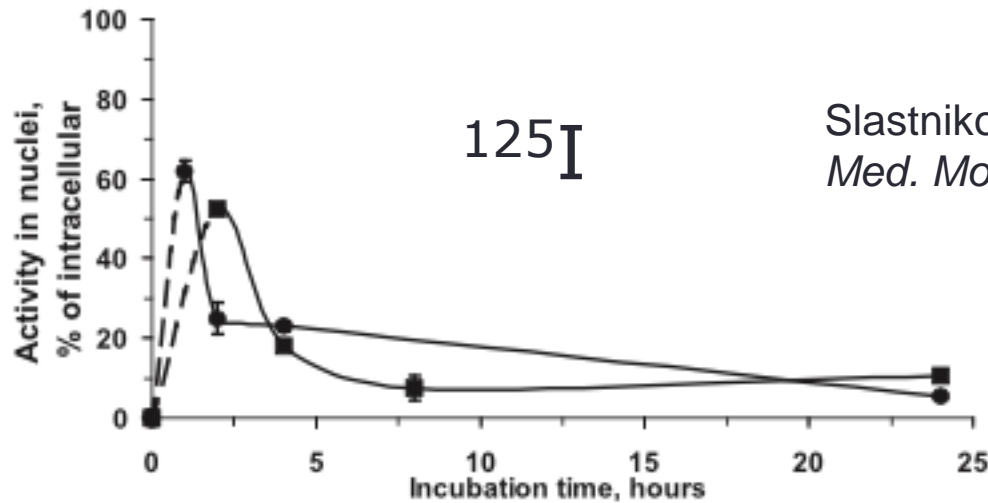
β -Importin



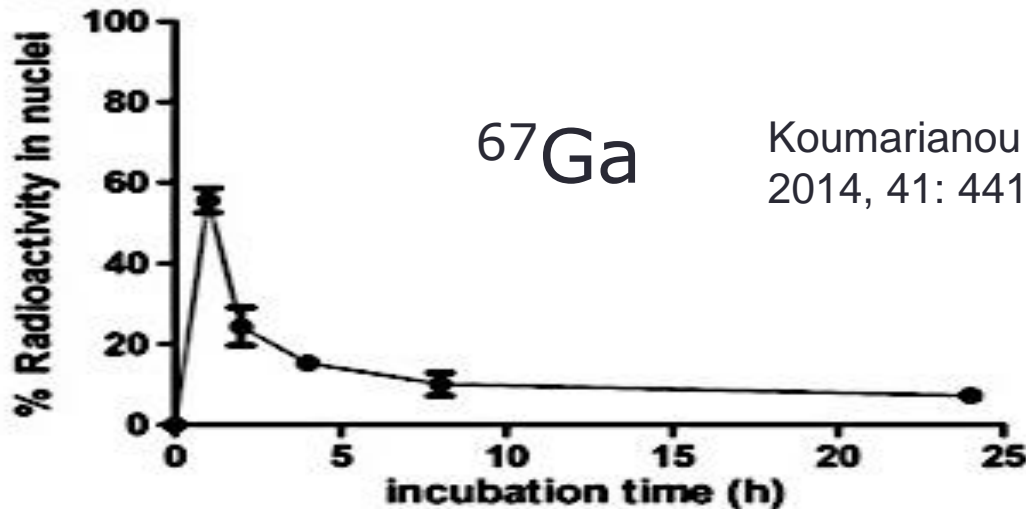
МНТ: модель, полученная по данным малоуглового рентгеновского рассеяния (SAXS), электронной и атомно-силовой микроскопий



Кинетика внутриядерного накопления ^{125}I и ^{67}Ga , эмиттеров электронов Оже, доставляемых МНТ

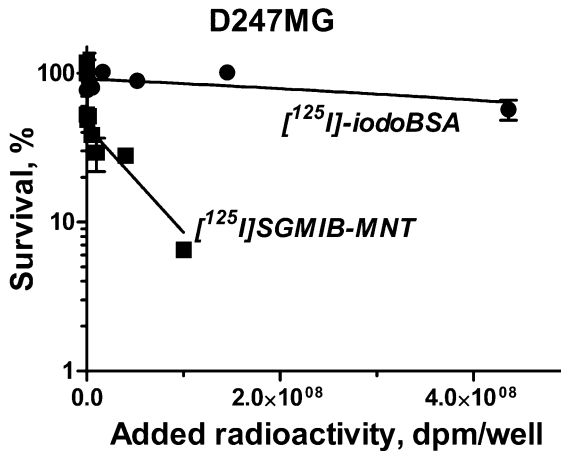
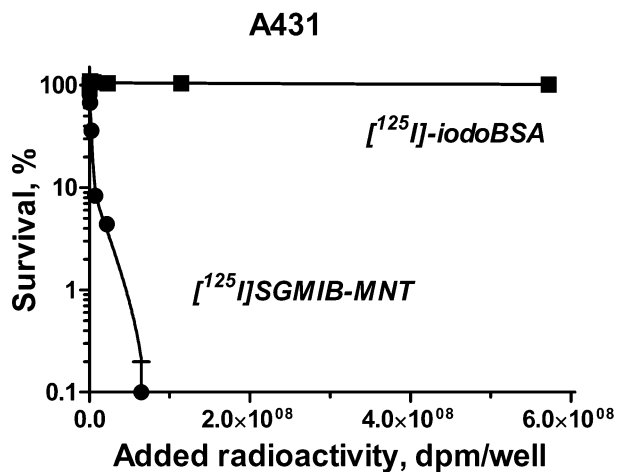


Slastnikova T.A., ... Sobolev A.S. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. Res.*, 2012; 2: 59



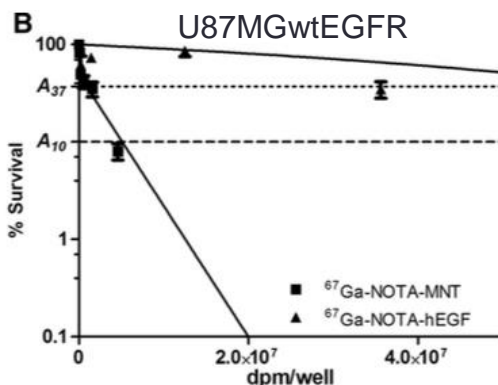
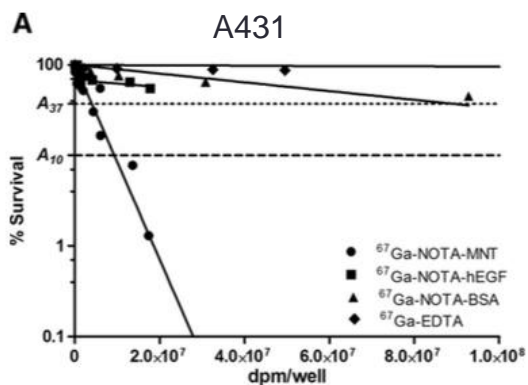
Koumarianou E., ... Sobolev A.S. *Nucl. Med. Biol.*, 2014, 41: 441–449

Поражение раковых клеток при доставке Оже-эмиттеров в ядро



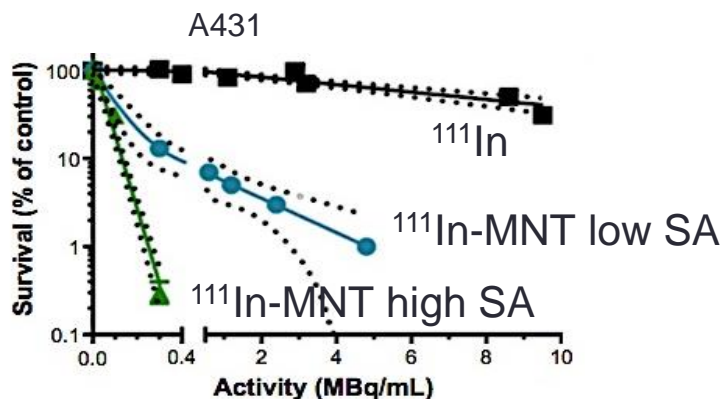
^{125}I

Slastnikova T.A.,... Sobolev A.S.
EJNMMI Research, 2012; 2: 59



^{67}Ga

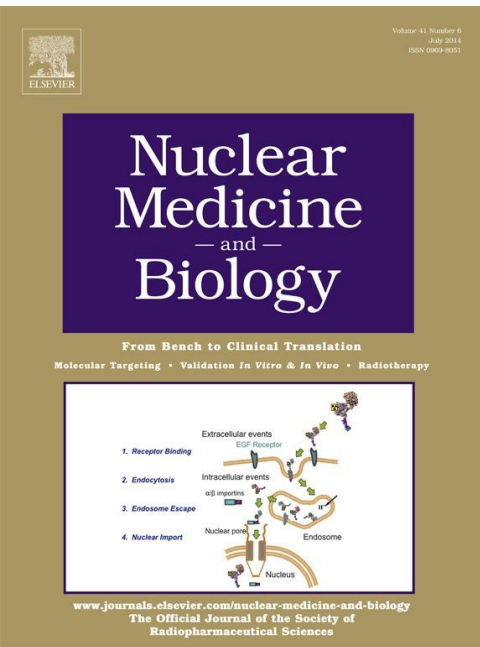
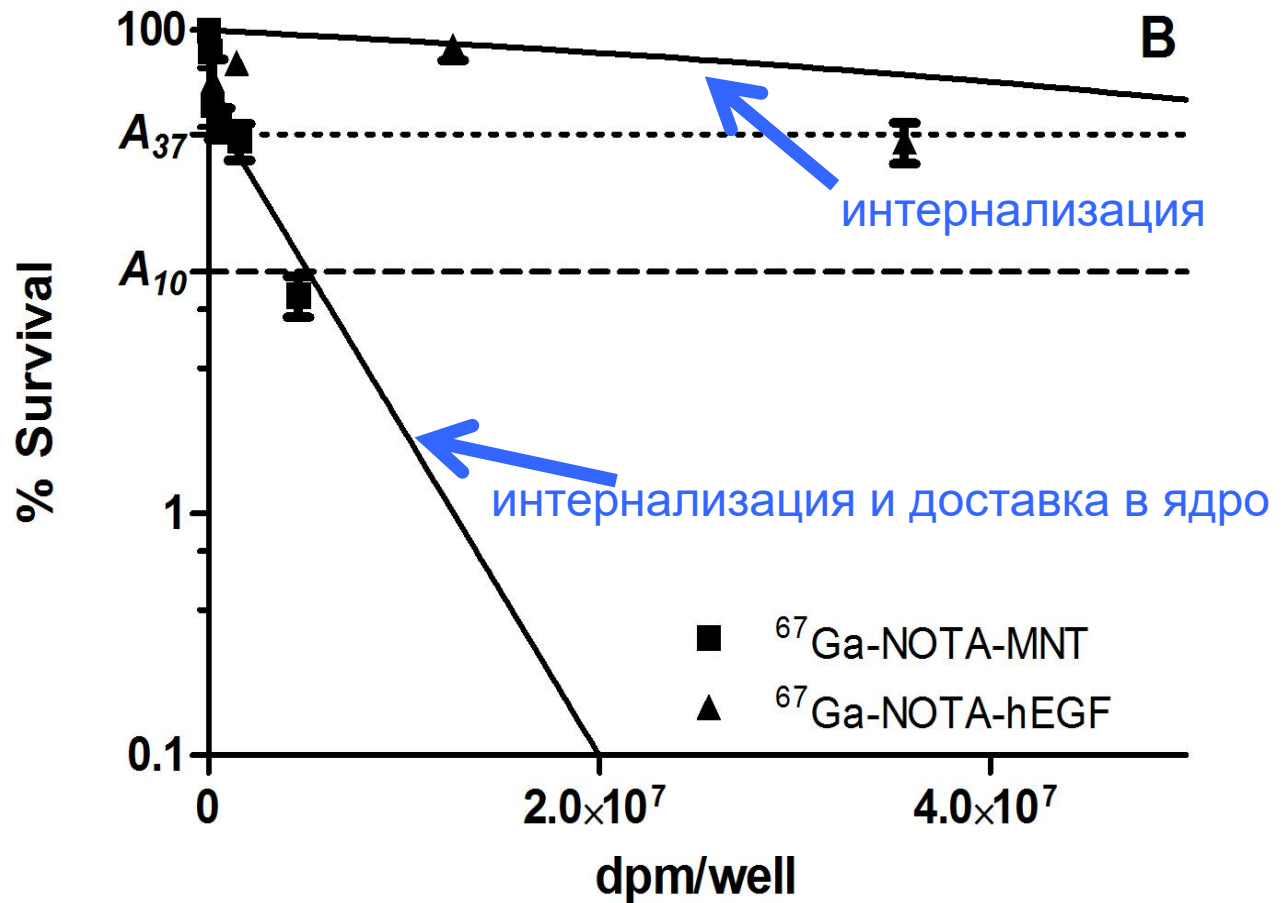
Koumarianou E.,... Sobolev A.S. *Nucl. Med. Biol.*, 2014, 41: 441–449



^{111}In

Slastnikova T.A.,... Sobolev A.S. *Int. J. Nanomed.*, 2017, 12: 395-410

Цитотоксическое действие ^{67}Ga -MHT на клетки глиобластомы человека U87MG.wtEGFR (совместно с лаб. Michael R. Zalutsky, Duke Uni. Med. Center)





Bladder cancer

Ashish M Kamat, Noah M Hahn, Jason A Efstathiou, Seth P Lerner, Per-Uno Malmström, Woonyoung Choi, Charles C Guo, Yair Lotan, Wassim Kassouf

Lancet 2016; 388:2796–810 Bladder cancer is a complex disease associated with high morbidity and mortality rates if not treated optimally.

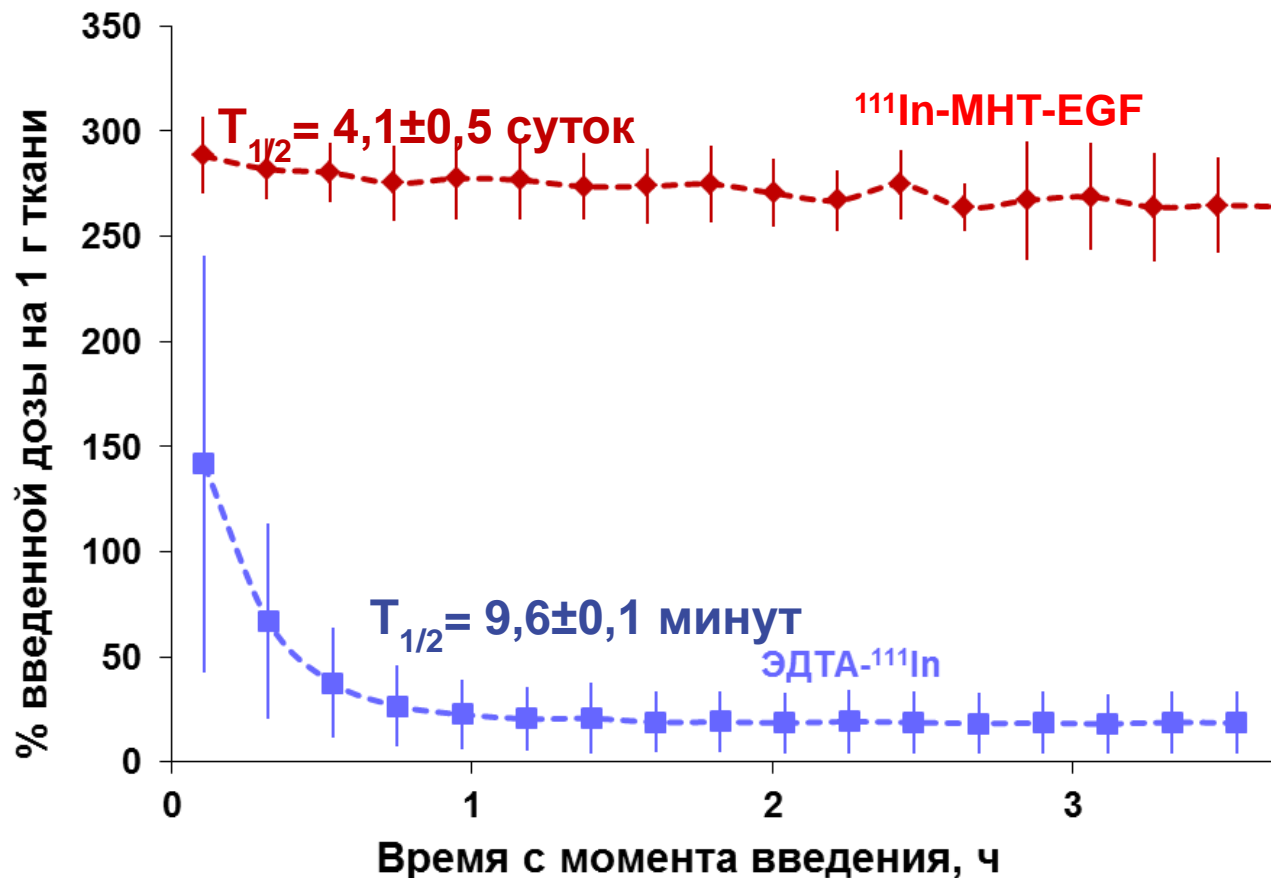
Management of non-muscle-invasive bladder cancer

Risk stratification

Reported 5 year rates of non-muscle-invasive bladder cancer recurrence range from 50% to 70%, and reported 5 year rates of progression range from 10% to 30%. Factors associated with recurrence and progression include high stage, high grade, large tumour size, multifocality, high number of previous recurrences, and presence of concomitant carcinoma in situ.^{86–89} Other negative

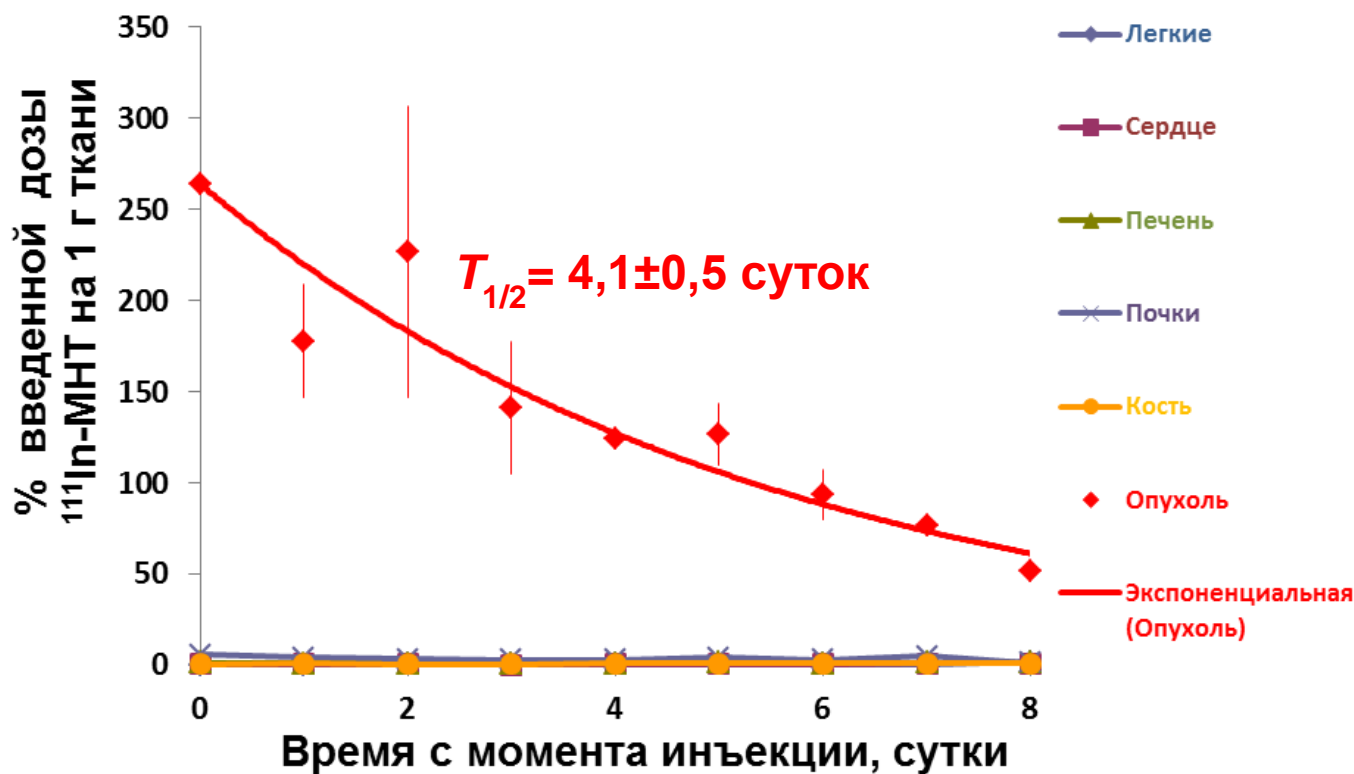
Кинетика содержания радиоактивности в опухоли (рак мочевого пузыря EJ) после внутриопухолевого введения ^{111}In -МНТ или ЭДТА- ^{111}In

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

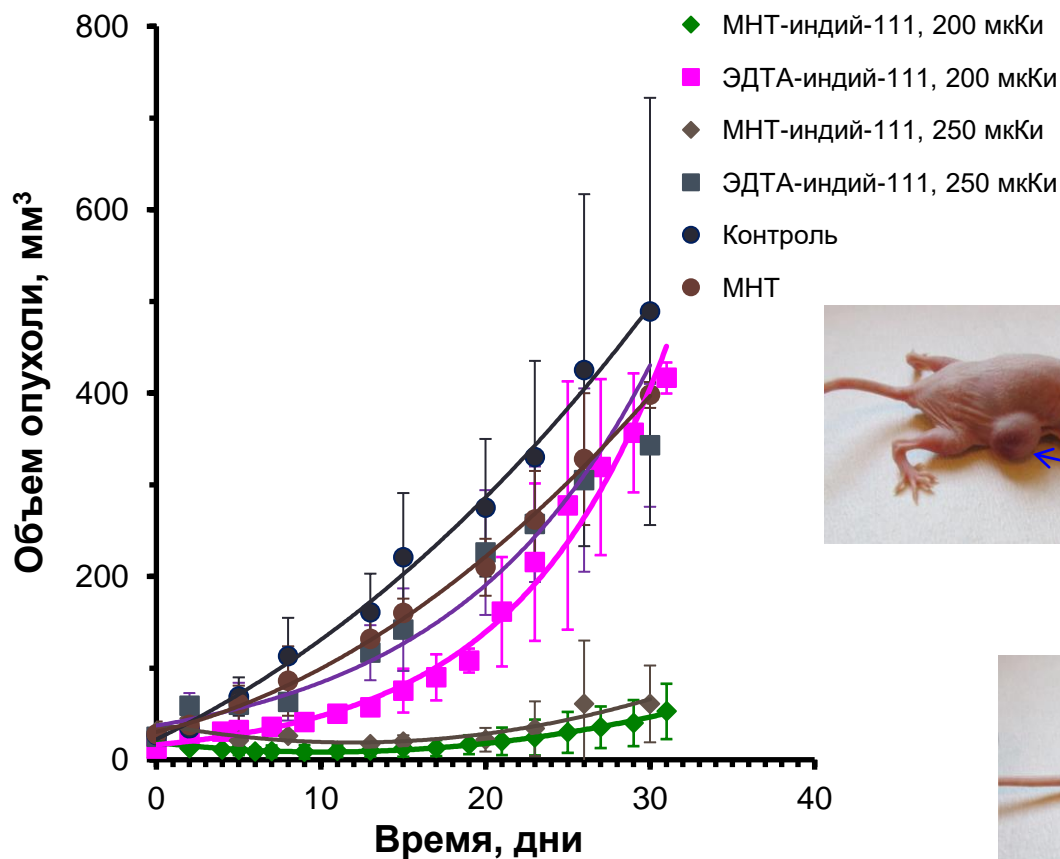


Кинетика содержания радиоактивности в опухоли (рак мочевого пузыря EJ) и нормальных органах после внутриопухолевого введения ^{111}In -МНТ

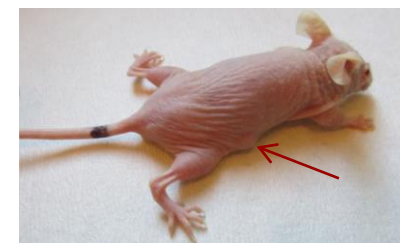
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография



Динамика роста опухоли мочевого пузыря человека линии EJ у мышей *nude* после внутриопухолевого введения ^{111}In -МНТ и ЭДТА- ^{111}In



^{111}In -ЭДТА
день 38

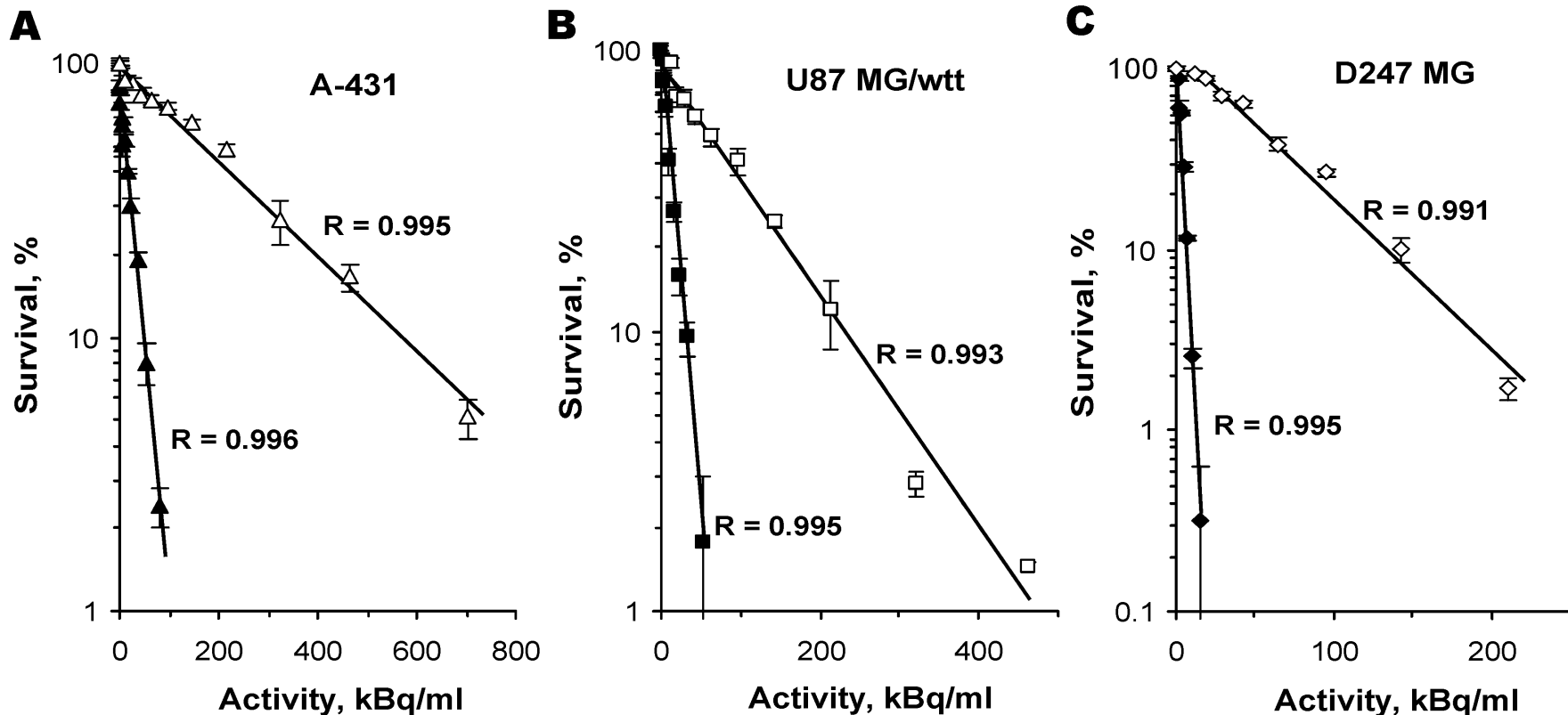


^{111}In -МНТ
день 38

Торможение роста опухоли $((V_{\text{contr}} - V_{\text{exp}}) / V_{\text{contr}} * 100)$ до 89%

Поражение раковых клеток альфа-эмиттером ^{211}At , доставляемым МНТ

(совместно с лаб. Michael R. Zalutsky, Duke Uni. Med. Center)



Усиление цитотоксичности по сравнению с аstatид-ионом:

А – в 14,5 раз, В – в 8,25 раза, С – в 18,3 раза

Перспективы *и* проблемы

- Другие внутриклеточные мишени (кроме клеточного ядра).
 - Митохондрии, повреждение мембран которых запускает запрограммированную гибель клеток
 - Разработка средств доставки радионуклидов к ним.
- Воздействие на радиочувствительность клеток-мишеней
- Узкий спектр эмиттеров электронов Оже, разрешенных в РФ для медицинского применения
- Неопределённость в продолжительности производства некоторых радионуклидов (пример: ^{111}In)

Участники работ

Каф. биофизики биофака МГУ им. М.В. Ломоносова

А.С. Соболев
А.А. Розенкранц
А.Д. Цветкова (Власова)

Институт биологии гена РАН

А.С. Соболев
А.А. Розенкранц
Ю.В. Храмцов
А.В. Уласов
Т.А. Сластникова
Т.Н. Лупанова

Duke University Medical Centre (Дюрем, Сев. Каролина, США)

M. Zalutsky
G. Vaidyanathan
E. Koumariou

МНИОИ им. П.А. Герцена

Р.И. Якубовская
Т.А. Кармакова
Н.Б. Морозова
М.С. Воронцова
Е.А. Плотникова
А.А. Панкратов

НМИРЦ им. А.Ф. Цыба

В.М. Петриев
О.А. Сморызанова

Московский физико- технический институт

В.И. Горделий
А.В. Власов

M. Pruszynski
O. Pozzi