

DOI 10.12737/article_5a2542f7216cb3.01677610

А.А. Ларенков^{1,2}, Г.Е. Кодина¹**РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ⁶⁸Ga-PSMA-ИНГИБИТОРАМИ И ИХ ФАРМАРАЗРАБОТКА**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: anton.larenkov@gmail.com
2. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

А.А. Ларенков – к.х.н., зав. лаб. технологии и методов контроля радиофармпрепаратов;
Г.Е. Кодина – к.х.н., зав. отделом радиационных технологий медицинского назначения

Реферат

Данный обзор посвящен обобщению основных и наиболее актуальных данных по разработке и клиническому применению радиофармпрепаратов (РФП) на основе PSMA-ингибиторов, меченных ⁶⁸Ga, для диагностики рака предстательной железы (РПЖ).

Генераторный способ получения ⁶⁸Ga, обеспечивающий широкую доступность этого радионуклида для медицинских организаций, обуславливает неспадающий интерес к РФП с этим радионуклидом. Разработка РФП на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена стала второй волной мирового ажиотажа по отношению к РФП с ⁶⁸Ga, после меченых аналогов октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей.

РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Рассмотрено место РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения, а также значение радионуклидной диагностики в клиническом стадировании заболевания и стратегии терапии. Представлены данные о структуре и свойствах простат-специфического мембранного антигена (PSMA), его роли в организме и экспрессии в очагах патологических процессов. Рассмотрены известные ингибиторы PSMA и зависимость их свойств от структуры.

Основная часть обзора посвящена ключевым результатам фармацевтической разработки РФП на основе PSMA-ингибиторов, меченных ⁶⁸Ga. Рассмотрены результаты влияния составляющих фрагментов (лиганда, линкера и хелатора) конечной молекулы на фармакокинетику препарата. Представлены также данные по клинической эффективности ПЭТ с ⁶⁸Ga-PSMA в диагностике РПЖ, по доступности ⁶⁸Ga-РФП в России сегодня, а также ссылки на нормативную документацию, регламентирующую использование таких РФП.

В заключении представлено краткое обобщение литературных данных и выводы о наиболее перспективных на сегодняшний день препаратах в области диагностики и терапии РПЖ и дальнейшие перспективы.

Ключевые слова: ПЭТ, ⁶⁸Ga, радиофармапрепараты, PSMA, рак простаты

Поступила: 21.06.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

Преимущества методов ядерной медицины обусловили её устойчивое развитие на протяжении нескольких последних десятилетий и превращение в неотъемлемую часть клинической практики в развитых странах. Активное внедрение метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в медицинских учреждениях вместе с постоянно разрабатываемыми новыми радиофармацевтическими препаратами (РФП) позволило поднять на новый уровень диагностические и терапевтические возможности для ряда самых разнообразных социально значимых заболеваний. Общепризнано, что с начала широкого применения ПЭТ в онкологии прогноз выживаемости пациентов увеличился по меньшей мере в два раза.

Среди РФП, применяемых для ПЭТ сегодня, лидирующее место по числу проводимых процедур занимают соединения, меченные ¹⁸F и ¹¹C. И если ¹⁸F ($T_{1/2} = 1,8$ ч) ещё возможно производить на циклотроне централизованно и поставлять в медицинские учреждения (как сами РФП, так и облучённую воду) по принципу радиофармацевтической аптеки, то для синтеза соединений с ¹¹C ($T_{1/2} = 20,3$ мин) необходимо наличие циклотронно-радиохимического комплекса непосредственно в медицинском учреждении. Данный факт является одной из причин неспадающего интереса к РФП на основе ⁶⁸Ga ($T_{1/2} = 67,8$ мин, $\beta^+ - 90\%$), который может быть получен на месте с использованием радионуклидного генератора ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. Сам генератор ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga является коммерчески доступным – ряд компаний по всему миру осуществляет его серийный вы-

пуск. В Российской Федерации данный генератор выпускает ЗАО «Циклотрон» (Обнинск) [1, 2], и именно выпуск данного генератора дал старт активной разработке РФП с ⁶⁸Ga по всему миру.

Первая волна мирового интереса среди РФП, меченных ⁶⁸Ga, связана с разработкой и внедрением в клиническую практику производных октреотида (⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE и т.п.) для диагностики, а в последствии и радионуклидной терапии (РНТ); (¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y- DOTA-TOC/-TATE) нейроэндокринных опухолей (НЭО) [3, 4]. Впоследствии велись активные разработки ⁶⁸Ga-РФП на основе агонистов и антагонистов различных рецепторов, в том числе RGD-пептидов (для визуализации процессов ангиогенеза по плотности интегринавых рецепторов), и многих других «векторных» молекул [5, 6].

С 2010 г. началась вторая волна мирового интереса к ⁶⁸Ga-РФП, связанная с разработкой меченных ⁶⁸Ga низкомолекулярных ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (PSMA, ПСМА) для диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Актуальность данных исследований сложно переоценить, если учесть тот факт, что РПЖ во многих странах мира стоит на первых местах в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. Примечательным является крайне быстрая разработка и внедрение ⁶⁸Ga-PSMA препаратов в клинические исследования в ряде развитых стран. Если на Первом мировом конгрессе по ⁶⁸Ga и пептидной рецепторной радионуклидной терапии, прошедшем в 2011 г. [7], не было ни одного доклада, посвященного разработке и применению ⁶⁸Ga-PSMA, то уже на Четвёртом кон-

грессе (2016 г.) данной теме была посвящена отдельная секция, длившаяся целый день, а число сообщений по диагностике и терапии РПЖ с PSMA-ингибиторами фактически превзошло таковое для диагностики и терапии НЭО с производными октреотида [8].

То есть, несмотря на то, что применение низкомолекулярных ингибиторов простат-специфического мембранного антигена является относительно новой областью применения РФП с ^{68}Ga , всё больше научных и медицинских центров по всему миру подключаются к этим исследованиям, а количество опубликованных работ растёт в геометрической прогрессии. На сегодняшний день опубликовано большое количество монографий и обзоров, освещающих данную тему с самых разных сторон [9–12]. Более того, разработка и применение ингибиторов PSMA для молекулярной визуализации и радионуклидной терапии злокачественных новообразований, при всей неоспоримой значимости, стала мировым трендом, породившим невероятный ажиотаж вокруг данной темы. Количество как оригинальных исследований, так и обзорных статей (зачастую, дублирующих одну и ту же информацию) сегодня настолько велико, что истинное состояние дел маскируется, а анализ опубликованных данных представляет собой отдельную и весьма непростую задачу.

Среди опубликованных работ отдельно стоит выделить монографию, охватывающую статистические, анатомические, диагностические и терапевтические аспекты РПЖ [13]. Данное издание будет интересно в первую очередь клиницистам, вовлечённым в ведение пациентов с РПЖ. Также внимания заслуживает работа [14], освещающая историю и текущее положение дел в области разработки PSMA-лигандов на основе радиоизотопов некоторых металлов (как диагностических, так и терапевтических). Данная работа будет интересна специалистам, непосредственно участвующих в процессе фармацевтической разработки РФП для диагностики и терапии РПЖ. Кроме того, стоит также отметить публикацию [15], представляющую собой совместные рекомендации Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) по применению ^{68}Ga -PSMA-ПЭТ для диагностики РПЖ. В данной работе можно найти все необходимые для клиники данные по проведению ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA (включая выбор пациента, подготовку пациента, вводимую активность и правила выполнения исследования).

Целью данного обзора является обобщение основных и наиболее актуальных, по мнению авторов, на текущий момент данных по разработке и клиническому применению РФП на основе PSMA-ингибиторов, меченных ^{68}Ga . Авторы надеются, что представленный материал будет интересен и полезен как специалистам по фармацевтической разработке новых РФП, так и врачам-радиологам, использующим или планирующим использовать РФП с ^{68}Ga .

Рак предстательной железы

Злокачественные опухоли предстательной железы (далее – рак предстательной железы, РПЖ) – являются одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Хотя данные опухоли, главным образом, аденокарциномы, характеризуются длительным латентным периодом и медленным ростом, большое количество мужчин по всему миру имеет подтверждённый РПЖ с высокой степенью злокачественности и, соответственно, с плохим прогнозом. В европейских странах РПЖ является вторым наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием у мужчин и находится на пятом месте среди причин летальных исходов, связанных с онкологией. В США РПЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин [16].

В России, по данным за 2015 г., РПЖ находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости мужского населения (14,4 %). Абсолютное число впервые установленных диагнозов РПЖ составило 38812, а годовой прирост показателя заболеваемости составил 7,76 % [17]. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами и смертность от РПЖ в России остаются высокими [18]. Данные многочисленных исследований продемонстрировали зависимость заболеваемости РПЖ от возраста и показали, что РПЖ редко встречается у мужчин младше 50 лет. Постепенное нарастание выявляемости отмечается с возрастом и достигает максимума к 80 годам. В возрастной группе старше 75 лет частота заболеваемости РПЖ по сравнению с мужчинами 50–54 лет выше в 20–80 раз. Очаги РПЖ при микроскопии находят у 30 % мужчин в возрасте 50–60 лет и у 70 % к 70–80 годам. Ожидается, что в 2030 г. доля мужчин старше 65 лет составит 19,6 % мужского населения по сравнению с 12,4 % в 2000 г., что, безусловно, приведет к значительному увеличению числа лиц с РПЖ, диагностированным на разных стадиях [19].

Вместе с тем, многочисленные аутопсийные исследования у мужчин в возрасте 30–40 лет примерно в 20 % случаев показали наличие микроскопических очагов латентного рака в простате. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, то клинически заболевание не проявляется [20]. В результате активного внедрения в повседневную урологическую практику метода определения в сыворотке крови уровня ПСА и новых методов диагностики РПЖ отмечается тенденция к улучшению результатов диагностики и лечения. В свою очередь, средний возраст больных с впервые установленным диагнозом значительно снизился, что повлекло за собой увеличение процента выявления РПЖ на ранних стадиях (T_{1-2}). Ранняя диагностика РПЖ позволяет провести пациенту радикальное лечение на начальных стадиях развития заболевания.

Тем не менее, несмотря на все успехи в диагностике и лечении РПЖ, существует ещё много проблем, которые предстоит решить в ближайшем будущем

[20]. Если на сегодняшний день в случаях диагностированного на ранних стадиях РПЖ пятилетний уровень выживаемости составляет практически 100 %, то в случаях диссеминированного процесса этот показатель драматически падает. Таким образом, раннее обнаружение метастатических очагов РПЖ вносит большой вклад в клиническое стадирование заболевания и стратегию терапии данных пациентов [21].

Простат-специфический мембранный антиген и его ингибиторы

Общие характеристики

PSMA с молекулярной массой 100 кДа состоит из 750 аминокислот и является интегральным мембранным цинксодержащим металлоферментом, относящимся к гликопротеинам типа II. Он имеет уникальную структуру (природный димер), содержащую три отдельные части: внеклеточную область из 707 аминокислот, часть клеточной мембраны из 24 аминокислот и цитоплазматический «хвост», который содержит 19 аминокислот (рис. 1).

Точная функция PSMA до сих пор изучается. Считается, что он играет важную роль в клеточной передаче сигналов и поглощении питательных веществ [23]. Сегодня известно, что PSMA является ключевым «игроком» в канцерогенезе предстательной железы и прогрессировании заболевания, глутаматергической нейротрансмиссии и абсорбции фолата [24]. Разнообразные функции и распространённость этого белка по тканям приводят к различным его обозначениям. Название, которое также часто используется для этого фермента, – глутаматкарбоксипептидаза II или GСPII. Кроме того, в центральной нервной системе он метаболизирует нейротрансмиттер N-ацетиласпартил-глутамат (NAAG) и называется NAALADase (NAAG-пептидаза). Увеличение количества данного фермента ведет к увеличению концентрации глутамата в межклеточном пространстве. Таким образом, NAALADase участвует в развитии неврологических заболеваний и расстройств, связанных с повреждением нейронов при высоких концентрациях глутамата [25]. В проксимальном отделе тонкой кишки он удаляет связанный γ -глутамат из фолата, и здесь его название – фолатгидролаза (FOLH1) [14].

Высокая плотность PSMA (помимо астроцитов ЦНС) обнаруживается на поверхности большинства клеток предстательной железы, клетках слюнных и слёзных желёз, а также почек и тонкой кишки. Почти все аденокарциномы предстательной железы демонстрируют сверхэкспрессию PSMA в большинстве первичных и метастатических очагов (плотность PSMA возрастает практически в 1 тыс. раз по сравнению со здоровой тканью) [14, 26]. Иммуногистохимические исследования показали, что экспрессия PSMA возрастает в случае низкодифференцированного, метастатического или гормонально рефрактерного заболевания [27], а уровень его экспрессии является значительным прогностическим фактором исхода болезни [28, 29]. Плотность PSMA обратно пропорциональна уровню

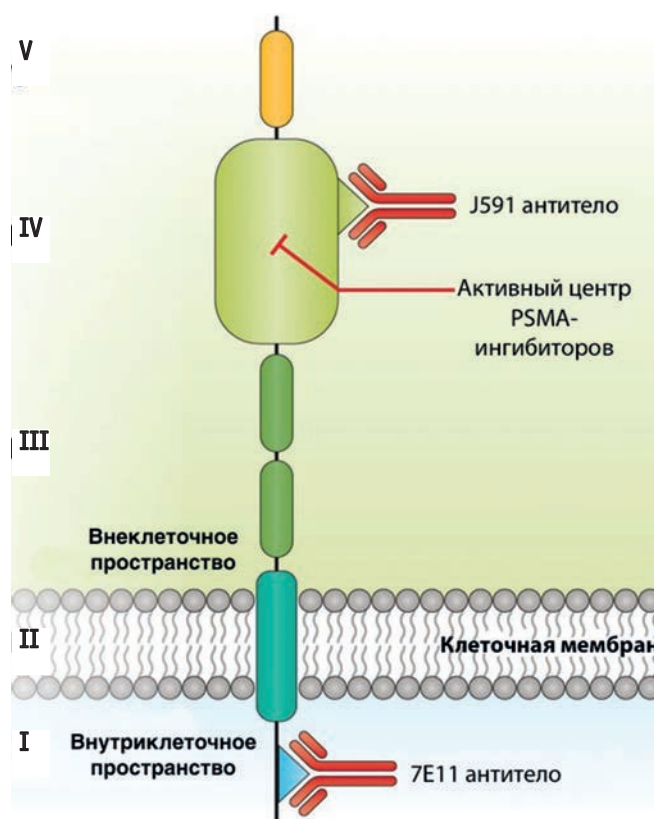


Рис. 1. Структура простат-специфического мембранного антигена (PSMA), его сайтов связывания с лигандами-ингибиторами и наиболее часто используемыми антителами.

I. Короткий внутриклеточный домен, содержащий сайт связывания, на который нацелены антитела 7E11.
II. Гидрофобная трансмембранная область. Внеклеточная часть PSMA состоит из домена III, который содержит две области с неизвестной на сегодняшний день функцией и богатые пролином и глицином участки в качестве линкеров, и домена IV, представляющего собой большой каталитический домен, который содержит сайт связывания для антител J591, а также сайт распознавания активного субстрата, который подвергается таргетированию с помощью ингибиторов PSMA. Домен V – конечный домен спиральной димеризации, функция которого пока неизвестна [22]

андрогенов, и чрезмерная экспрессия, таким образом, чаще всего проявляется при андроген-независимом РПЖ [30]. Кроме того, PSMA экспрессируется и на сосудистом эпителии рака других типов (вовлечение в процесс неоваскуляризации при росте опухолей) – глиобластома, колоректальный рак и рак желудка, а также метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, рак молочной железы т.д. [31–33]. PSMA человека имеет структурное сходство с другим трансмембранным гликопротеином типа II, рецептором трансферрина, который состоит из 760 аминокислот с молекулярной массой 190 кДа (сходство внеклеточных доменов PSMA и трансферрина составляет ~ 54 %).

И PSMA, и рецепторы трансферрина интернализуются при связывании лиганда через клатрин-зависимый эндоцитоз [34]. Этот факт, совместно с описанными характеристическими особенностями, делает PSMA крайне привлекательной мишенью для молекулярной визуализации и терапии (главным образом, направленной радионуклидной терапии) [35]. NAAG-пептидазная активность PSMA была широко исследована

дована для разработки различных лигандов, средство которых к PSMA может быть использовано для диагностики и/или терапии РПЖ и других заболеваний (в том числе, неврологических, как уже было отмечено ранее [25, 36]).

Субстрат NAAG связывается с внеклеточным доменом PSMA с последующим гидролизом NAAG до глутамата и N-ацетил-аспартата. Исследования структуры фермента показали наличие глубокого тоннеля с длиной ~ 2 нм, который соединяет внеклеточную поверхность PSMA с активным центром фермента, так называемым NAAG-связывающим карманом. Именно этот карман и является связующим сайтом для разрабатываемых лигандов-ингибиторов PSMA [37]. Условно, фармакофор данного сайта PSMA можно разделить на три основные части: (I) три карбоксильные группы; (II) карбонильный кислород как часть комплексообразования цинка и (III) близлежащие ароматические остатки [37].

В рамках активных исследований мирового научного сообщества по разработке новых лигандов, специфичных к PSMA, сообщалось о различных меченных радионуклидами соединениях, причем некоторые из них показали большие перспективы не только на стадии доклиники, но и в клинических исследованиях. Двойственная природа PSMA, действующая не только как рецепторный белок, но и как фермент, открыла путь для установления нескольких подходов для его «таргетирования»: во-первых, на основе макромолекулярной белковой структуры PSMA были разработаны специфические моноклональные антитела (МКАТ) [38] и более мелкие молекулы – аптамеры; во-вторых, ферментативная активность PSMA послужила основой для разработки различных низкомолекулярных ингибиторов PSMA с потенциалом, который можно использовать в молекулярной визуализации [9, 11].

Антитела и аптамеры к PSMA

Первоначально по реакции антиген–антитело для PSMA были использованы антитела 7E11-C5 (капромаб), модифицированные хелатирующим агентом DTPA (диэтилтриаминапентауксусная кислота) и меченные ^{111}In – ^{111}In -7E11-C5 (ProstaScint®, Cytogen Corporation, США) [39]. ProstaScint® связывается с внутриклеточным сайтом PSMA, который доступен для связывания лишь в опухолях на стадии некроза – см. рис.1. Вместе с низкой специфичностью это стало причиной ограниченного внедрения данного препарата в клиническую практику, хотя ProstaScint® является пока ещё единственным PSMA-специфичным РФП, одобренным FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США).

Впоследствии разработки были направлены на получение меченых антител, специфичных к внеклеточному домену PSMA. Было создано несколько моноклональных антител, таких как гуманизированное моноклональное антитело J591 и три мышинных моноклональных антитела, названных 3/A12, 3/E7 и 3/F11. Эти антитела проявляют высокое и специфичное свя-

зывание PSMA. J591 представляет собой первое моноклональное антитело (гуманизированное), нацеленное на внеклеточный домен PSMA (рис. 1) и, в отличие от 7E11-C5, J591 может распознавать PSMA, который присутствует на поверхности почти всех клеток РПЖ и циркулирующих опухолевых клеток. Пригодность J591 была оценена для ОФЭКТ/ПЭТ-визуализации, а также для радиоиммунотерапии посредством конъюгирования с различными хелатирующими агентами (включая DOTA и DFO) и мечения различными радионуклидами, в том числе $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{177}Lu , ^{90}Y [14]. При прямом сравнении в клинических исследованиях ^{111}In -7E11 и ^{111}In -J591 оказалось, что клиренс ^{111}In -J591 из кровяного русла был более быстрым, чем у ^{111}In -7E11. Кроме того, в клинических испытаниях ^{111}In -J591 лучше, чем ProstaScint®, позволял выявлять большинство метастазов в мягких тканях и скелете.

Детальное рассмотрение РФП на основе МКАТ выходит за рамки данной работы (особенно с учётом того, что их длительный период нахождения в кровяном русле не совместим с периодом полураспада ^{68}Ga). Более подробную информацию по PSMA-специфичным антителам можно найти в работах [14, 40, 41]. По нашему мнению, в области применения PSMA-специфичных антител для ПЭТ-визуализации РПЖ, наиболее интересными и перспективными являются работы с использованием J591 и аналогичных (IAB2M), меченных ^{89}Zr [42–44].

В целом же, основная проблема МКАТ – длительное нахождение в кровяном русле – до сих пор является главным лимитирующим фактором их широкого внедрения в клиническую практику. Неспецифическое накопление в нормальных тканях может привести к радиотоксичности для нескольких жизненно важных органов, таких как печень, почки и селезенка. Эти препятствия можно преодолеть, создавая более мелкие молекулы (нанотела), которые показывают быстрый клиренс крови и сохраняют специфичность к клеткам-мишеням. Разработка генетически модифицированных иммуноактивных «конструкций», должным образом модифицированных для использования в качестве РФП, может рассматриваться как альтернативный подход для визуализации онкологических заболеваний, в том числе РПЖ.

Применение аптамеров (малых синтетических молекул – одноцепочечных олигонуклеотидов или пептидов – массой 8–15 кДа) также выглядит весьма перспективным направлением в области разработки высокоспецифичных РФП. Аптамеры, при их высокой специфичности к молекулярным мишеням и прочности связывания, могут быть должным образом модифицированы для инкорпорирования радионуклидов посредством хелатирующих агентов, а также для получения оптимальной фармакокинетики применительно к радионуклидной диагностике и терапии, в частности, РПЖ [45]. Интересны работы по синтезу аптамеров, меченных ^{64}Cu [46], тем не менее, данный класс соединений находится в стадии разработки, и до сих пор в литературе не представлены данные по их поведению и биораспределению *in vivo* [10, 14].

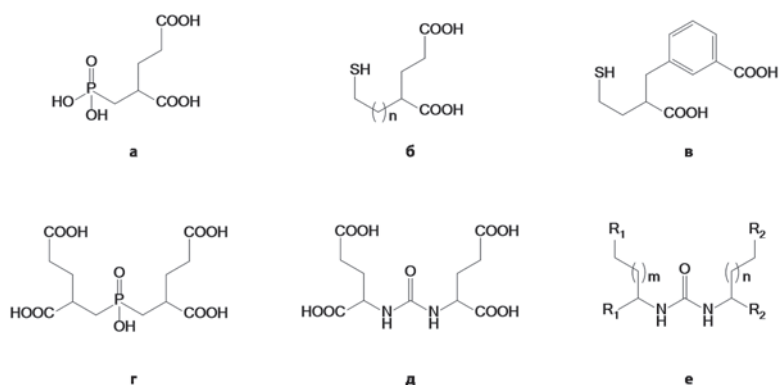


Рис. 2. Структурные формулы основных низкомолекулярных ингибиторов PSMA

Низкомолекулярные ингибиторы PSMA

К данному классу соединений и относятся РФП, породившие вторую волну (после производных октреотида в диагностике НЭО) мирового ажиотажа вокруг ПЭТ-визуализации с ^{68}Ga . С тех пор, как в 1996 г. было впервые сообщено о том, что 2-РМРА (2-(фосфометил)пентандиовая кислота; см. рис. 2а) является мощным ингибитором PSMA [47], было приложено множество усилий по созданию родственных молекул с ингибирующим действием в отношении PSMA. Основным принципом при разработке данных лигандов было обнаружение и включение в структуру функциональных групп, способных прочно координировать атомы цинка, находящиеся во внеклеточном домене PSMA (фармакофор). На основании идентифицированных в процессе исследования функциональных групп, сегодня низкомолекулярные лиганды-ингибиторы PSMA можно условно разделить на три категории:

1. Лиганды на основе фосфонатов (фосфатов, фосфинатов, фосфоамидатов) – рис. 2г.
2. Тиол-, гидроксамат-, индол-тиол- и сульфонамид-основные лиганды – рис. 2б, 2в.
3. Лиганды на основе конъюгатов карбамида (мочевины) с аминокислотами (далее по тексту – ubPSMAi (от «urea-based PSMA inhibitors»)) – рис. 2д, 2е.

В фармацевтической разработке РФП с использованием радионуклидов металлов активно изучались именно лиганды первой и третьей категорий. Следует сразу оговориться, что детальное рассмотрение лиган-

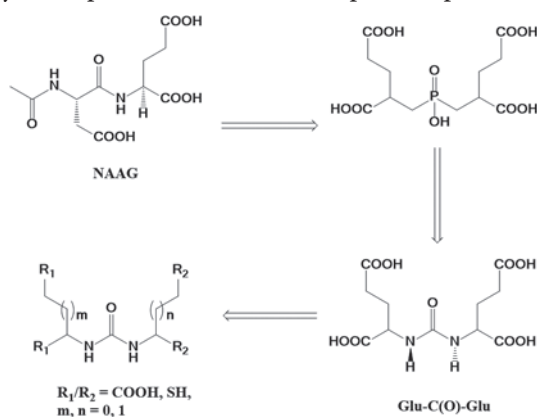


Рис. 3. Принципиальная схема разработки PSMA-ингибиторов на основе мочевины

дов первой и, что очевидно, второй категорий выходит за рамки данного обзора, так как среди них отсутствуют соединения, исследованные в качестве РФП с ^{68}Ga . С более подробной информацией относительно этих категорий лигандов можно ознакомиться в работах [11, 14]

В 2001 г. группой Kozikowski A.P. из университета Джорджтауна были впервые синтезированы ингибиторы PSMA на основе мочевины [48]. Основным стимулом к подобным исследованиям (после успешной разработки фосфинатных лигандов) послужил более простой синтез производных на основе мочевины, облегчающий дальнейший анализ зависимостей структура-свойство (SAR) (рис. 3). Была проведена оценка их ингибирующей GCPII активности в контексте нейропротекторного действия (табл. 1).

Синтезированное соединение (S)-Glu-C(O)-(S)-Glu было крайне активно в плане ингибирования GCPII с IC_{50} – 47 нМ. Примечательно, что (R)-Glu-C(O)-(R)-Glu показывало лишь 67 % ингибирования при 100 мкМ, а (R)-Glu-C(O)-(S)-Glu – 25 % при 1 мкМ. Данный факт наглядно демонстрирует специфичность GCPII (PSMA) к S-вращающим аминокислотам. При оценке нейропротекторной активности, ассоциированной с ингибированием GCPII, (S)-Glu-C(O)-(S)-Glu и (S)-Asp-C(O)-(S)-Glu при концентрации 1 мкМ показали схожее значение (21–31 %), тогда как цистеин-содержащие ингибиторы (t-Bu)Cys-C(O)-(S)-Glu и (R)-Cys-C(O)-(S)-Glu имели значительно более высокие показатели: 69 и 50 % соответственно. В недавней работе [49] подобные исследования были продолжены. Было показано, что

Таблица 1

Ингибирующая GCPII (PSMA) активность ряда лигандов на основе мочевины в сравнении с 2-РМРА

Соединение	IC_{50}
2-РМРА	$5,1 \pm 0,6$ нМ
(S)-Glu-(S)-Glu	0,75 мкМ
(S)-Glu-C(O)-(S)-Glu	$47 \pm 4,5$ нМ
(R)-Glu-C(O)-(R)-Glu	67 % ингибируется при 100 мкМ
(R)-Glu-C(O)-(S)-Glu	25 % ингибируется при 1 мкМ
Gly-C(O)-(S)-Glu	46 % ингибируется при 1 мкМ
(S)-Asp-C(O)-(S)-Glu	$46,1 \pm 1,4$ нМ
(R)-Cys-C(O)-(R)-Cys	неактивен при 1 мкМ
(R)-Cys-C(O)-(S)-Glu	$6,9 \pm 0,4$ нМ

Таблица 2

Степень ингибирования PSMA для ряда лигандов Glu-Urea-R в зависимости от используемой в составе аминокислоты, %

Ig C, мкМ	Glu-Urea-Lys	Glu-Urea-Orn	Glu-Urea-Asn	Glu-Urea-Gln	2-PMPA
1	85,5	71,5	87,5	87,3	93,6
0,3010	77,4	81,4	83,9	89,2	92,5
-1,7959	0,7	7,4	9,9	24,5	61,8
IC ₅₀ , мкМ	0,381	0,271	0,184	0,054	0,01

ингибирующая PSMA способность лиганда Glu-Urea-R повышается в ряду, где R – лизин (Lys), орнитин (Orn), аспарагин (Asn), глутамин (Gln), при том, что Glu-Urea-Lys является действующим мотивом подавляющего большинства используемых сегодня ⁶⁸Ga-PSMA-РФП (табл. 2).

В 2002 г. группа Pomper M.G. (также при участии Kozikowski A.P.) из Медицинской школы Университета Джона Хопкинса (Балтимор, США) опубликовала результаты синтеза и доклинической оценки (на приматах) первого радиоактивно меченного ингибитора PSMA на основе мочевины – (N-(N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил] карбомойл)-S-¹¹C-метил-1-цистеин), ¹¹C-DCMC, также называемый ¹¹C-MeCys-C(O)-Glu (¹¹C-MCG) (опять же, в данной работе основной задачей была визуализация GСРII в ЦНС, а не в тканях простаты) [50].

Тем не менее, дальнейшие исследования в данной области не заставили себя долго ждать, и на сегодняшний день фармацевтическую разработку проходят различные ингибиторы PSMA на основе мочевины с инкорпорированными радионуклидами металлов для ОФЭКТ (^{99m}Tc, ¹¹¹In), ПЭТ (⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ⁴⁴Sc) и РНТ (¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y), часть из которых уже показала свою пригодность не только в доклинических, но и в клинических исследованиях. Помимо этого, активные разработки ведутся в области подобных РФП, меченных ¹¹C, ¹⁸F и радиоизотопами йода (¹²⁵I, ¹²⁴I, ¹³¹I). Однако, как уже было сказано, рассмотрение РФП с другими радионуклидами, кроме ⁶⁸Ga, выходит за рамки данного обзора, поэтому детальной информации по ним здесь приведено не будет.

Для инкорпорирования радиоизотопа металла в достаточно малую молекулу PSMA-ингибитора на основе карбамида необходимо присоединение к ней (молекуле) достаточно «громоздкого» фрагмента – хелатора. В ряде исследований с другими рецептор-специфичными ⁶⁸Ga-РФП (производными октреотида или RGD) уже было наглядно показано влияние природы хелатирующего агента на фармакокинетику РФП в целом [3, 51]. В случае же таких малых лигандов, как ингибиторы PSMA, это влияние проявляется особенно сильно.

Кроме того, как уже было отмечено ранее, туннель глубиной ~ 2 нм соединяет внеклеточную поверхность PSMA с активным центром фермента, что затрудняет проникновение комплекса хелатора с радионуклидом к сайту ферментативного связывания. То есть, ещё одной немаловажной частью является использование линкера при создании конечной молекулы РФП.

Хотя аффинность и авидность лиганда к мишени можно рассматривать как наиболее важный параметр, влияющий на накопление и удержание РФП в опухо-

ли, общая его фармакокинетическая эффективность определяется многими другими факторами, которые, безусловно, необходимо учитывать при разработке потенциальных РФП. В частности, такие параметры, как липофильность, заряд, связывание с белками плазмы и молекулярный вес, также влияют на фармакокинетику препарата.

Вообще, РФП класса PSMA-ингибиторов с радионуклидами металлов очень наглядно демонстрируют зависимость структура–свойство и, соответственно, важность химической природы каждого фрагмента – лиганда, линкера и хелатора – для достижения необходимой фармакокинетики конечной молекулы РФП.

Но будем последовательны. Ни для кого уже не будет удивительным, что когда речь зашла о ubPSMAi, меченых ⁶⁸Ga, то первым выбранным хелатирующим агентом была DOTA (1,4,7,10-тетраазаациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота).

В 2010 г. группа того же Pomper M.G. из Университета Джона Хопкинса опубликовала работу [52], в которой представила синтез и доклиническую оценку первых DOTA-конъюгированных ubPSMAi, меченных ⁶⁸Ga. Два синтезированных соединения – (рис. 4) имели различные линкеры, дабы обеспечить оптимальную липофильность: первое содержало бензил-защищённый лизин [⁶⁸Ga]PSMA-I, второе содержало два фенилаланина [⁶⁸Ga]PSMA-II.

Авторы показали, что оба соединения обладают сопоставимым накоплением в PSMA(+) опухоли, достаточно высоким для эффективной визуализации (через 60 мин – 3,32 ± 0,33 %/г [⁶⁸Ga]PSMA-I и 2,80 ± 1,32 %/г [⁶⁸Ga]PSMA-II. При этом, соединение [⁶⁸Ga]PSMA-II имело более специфичное накопление в PSMA(+) очагах. Оба соединения имели высокое накопление в почках – через 60 мин 64,68 ± 4.10 ([⁶⁸Ga]PSMA-I) и 26,57 ± 10,93 ([⁶⁸Ga]PSMA-II), а также имели низкую интернализацию и быстро элиминировались из опухолевых очагов. По утверждению самих авторов, оба вещества не обладали такой же липофильностью, как разработанные ранее ^{99m}Tc-фосфорамидатные ингибиторы, но, тем не менее, была наглядно продемонстрирована возможность использования DOTA-конъюгированных ubPSMAi, меченных ⁶⁸Ga, для диагностики РПЖ.

При дальнейшей разработке ubPSMAi с ⁶⁸Ga на первое место вышел хелатор HBED (N,N'-бис[2-гидроксibenзил]этилендиамин-N,N'-диуксусная кислота), содержащий аминфенольную цепь, которая делает его пригодным для комплексообразования с трёхзарядными ионами металлов. В частности, данный хелатор образует термодинамически стабильные комплексы с ⁶⁸Ga³⁺ даже при комнатной температуре [53].

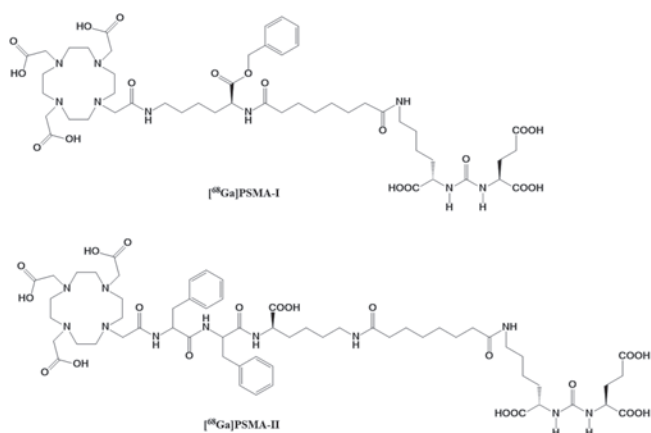


Рис. 4. Структурные формулы первых DOTA-конъюгированных ^{68}Ga ubPSMAi , меченных ^{68}Ga

Всего через два года после работы [52], группой под руководством профессора Eisenhut M. (Немецкий центр исследований рака) была опубликована работа [54], где авторы представили соединение, являющееся конъюгатом хелатора HBED с лигандом Glu-Urea-Lys и аминокaproновой кислотой (Ahx) в качестве линкера – Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC (HBED-CC-PSMA или PSMA-11) (рис. 5), ^{68}Ga PSMA-III. HBED-CC имеет двойное действие: помимо эффективного комплексования ^{68}Ga , он также действует как липофильный фрагмент из-за присутствия в его структуре двух фенольных колец. Поэтому алифатический линкер, такой как аминокaproновая кислота, является адекватным для обеспечения требуемой липофильности и сохранения сродства полученного лиганда к PSMA ($K_i = 12,1 \pm 2,1$ нМ). При концентрации PSMA-11 1,7 мкМ и pH 4,2 (HEPES) выход реакции мечения при комнатной температуре составлял не менее 99 %. Примечательно, что удельная активность полученного конъюгата составляла 500–1000 ГБк/мкмоль – самое высокое на данный момент значение специфической активности для ubPSMAi , меченных ^{68}Ga . Для сравнения авторами был также синтезирован конъюгат DOTA с Glu-Urea-Lys и аминокaproновой кислотой в качестве линкера (рис. 5), ^{68}Ga PSMA-IV.

Исследования биораспределения показали значительно более высокое накопление PSMA-11 в PSMA(+) опухоли (при низком накоплении в печени), по сравнению с DOTA-производным: через 1 ч после введения накопление в опухоли по данным прямой радиометрии и микроПЭТ составили соответственно 7,7 и 3,5 %/г для ^{68}Ga PSMA-III; 3 и ~1 %/г для ^{68}Ga PSMA-IV. Одновременно с этим ^{68}Ga PSMA-III показало высокое накопление в почках и селезёнке, тогда как для соединения ^{68}Ga PSMA-IV эти значения были крайне малы. Очевидно, что более высокая липофильность соединения ^{68}Ga PSMA-III обеспечила его более высокое накопление в опухоли по сравнению с соответствующим DOTA-производным. Однако, как было показано авторами, липофильность соединения (б) выше, чем у ^{68}Ga PSMA-III, а накопление в опухоли практически в два раза меньше, что говорит о большей важности «правильного» положения ароматических фрагментов

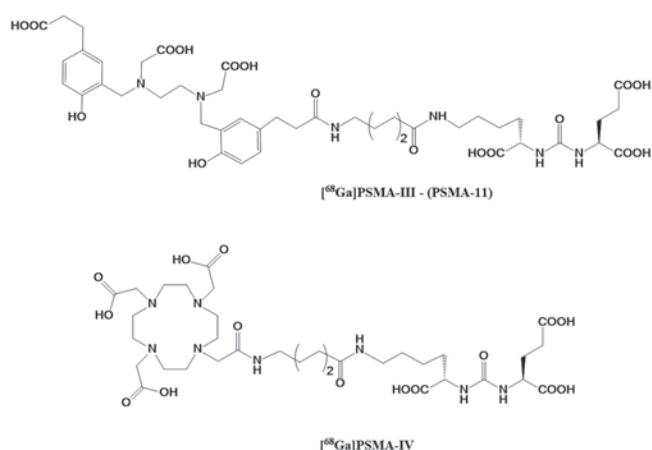


Рис. 5. Структурные формулы PSMA-11 и его DOTA-конъюгированного аналога

относительно лиганда, чем о липофильности линкера в целом. Также авторы продемонстрировали разницу в биораспределении энантиомеров (D- и L-форма) соединения ^{68}Ga PSMA-III, которые могут быть получены в процессе синтеза: D-форма соединения быстро экскретировалась почками в мочевой пузырь, в то время как его L-форма не претерпевала элиминации, то есть сродство D-формы к PSMA примерно в 1000 раз меньше, чем L-формы.

Уже через год были опубликованы исследования биораспределения ^{68}Ga -PSMA-11 у людей с РПЖ и без патологии [55]. Была доказана эффективность ^{68}Ga -PSMA-11/ПЭТ для эффективной визуализации как первичных опухолевых очагов, так и метастазов (и единичных, находящихся в лимфоузлах, и множественных, включая скелет) см. рис. 6.

В работе [56] группа исследователей, представивших миру PSMA-11, попыталась снизить накопление РФП в критических органах введением в структуру соединения фрагмента HENENE (His-Glu-His-Glu-His-Glu), стимулирующего экскрецию, и ранее успешно применённого для улучшения биораспределения меченых аффибоди [57]. Представленное соединение Glu-Urea-Lys(Ahx)-HBED-CC-(HE)₃ (рис. 7), ^{68}Ga PSMA-V – имело накопление в почках в 2,8 раза ниже, чем немодифицированное соединение ^{68}Ga PSMA-III.

Практически такое же снижение накопления было отмечено в печени, а накопление в опухолевом очаге существенно не изменилось. Существенно снизилась (в 3 раза) аффинность модифицированной молекулы к PSMA, однако специфическое клеточное накопление и уровень интернализации оказались немного выше, чем у PSMA-11. Хотя продолжения данных исследований, к сожалению, не последовало, они наглядно показали эффективность модифицирующих фрагментов для улучшения фармакокинетики разрабатываемого РФП.

Та же группа исследователей показала эффективность димеризации лиганда в молекуле Glu-Urea-Lys(Ahx)-HBED-CC [58], что явилось прямой аналогией с ди- и тримеризацией в других рецепторспецифичных ^{68}Ga -РФП – БХА-конъюгированных RGD-пептидах (например, [59]). Димер [Glu-Urea-Lys(Ahx)]₂-HBED-

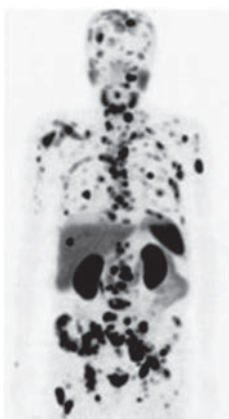


Рис. 6. ПЭТ-изображение всего тела пациента с метастатическим РПЖ через 60 мин после введения ⁶⁸Ga-PSMA-11 [55]

СС (PSMA-10) (рис. 8), [⁶⁸Ga]PSMA-VI – при таком же накоплении в почках, как и мономер, показал большее накопление в PSMA(+) опухоли (в 1,7 раза больше по сравнению с мономером), отсутствие неспецифического накопления в печени и быстрый клиренс из кровяного русла (отношение опухоль/кровь для димера составило 26,5 против 9,2 для мономера). Несмотря на превосходящую фармакокинетику PSMA-10, клинических исследований с ним пока не представлено, но, скорее всего, это уже лишь вопрос времени.

В аспекте мультимеризации лиганда также представляется весьма интересной работа [60], в которой представлена молекула-тример ubPSMAi на основе хелатирующего агента TRAP (1,4,7-триазабициклононан-1,4,7-трис(метил(2-карбоксии)этил)фосфиновая кис-

лота))). При всех своих достоинствах соединение PSMA-11 (как и PSMA-10) имеет одно ограничение: хелатирующий агент HBED при своей высокой селективности к ⁶⁸Ga не способен образовывать комплексы с такими радионуклидами, как ¹⁷⁷Lu и ⁹⁰Y, что не позволяет использовать его в радионуклидной терапии. Естественно, что из этих соображений разработка ubPSMAi конъюгированных с другими хелаторами (в первую очередь DOTA) активно продолжилась.

В 2015 г. был представлен DOTA-конъюгированный ubPSMAi Glu-NH-C(O)-NH-Lys-2-нафтил-L-Ala-циклогексан-DOTA (DKFZ-PSMA-617 или просто PSMA-617) [61] (рис. 9).

Была продемонстрирована возможность эффективного инкорпорирования как диагностического ⁶⁸Ga, так и терапевтического ¹⁷⁷Lu. Высокая функциональная пригодность соединения для диагностики РПЖ была установлена как в доклинических, так и в клинических исследованиях. В частности, на группе пациентов с подтвержденным РПЖ была продемонстрирована эффективная визуализация первичных очагов и множественных метастазов в лимфатических узлах (рис. 10). Выбранный авторами линкер 2-нафтил-L-Ala-циклогексан обеспечил соединению не только необходимую липофильность, но и нужные стерические эффекты положения ароматических колец, как уже было отмечено ранее.

Немного позднее, в работе [62], авторы подтвердили оптимальный выбор линкера сравнив его с 17 другими в молекулярной конструкции Glu-Urea-

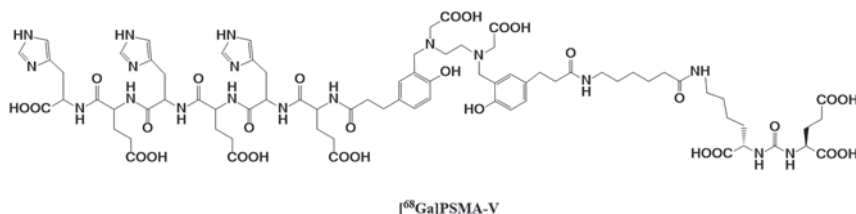


Рис. 7. Структурная формула His-Glu-His-Glu-His-Glu-модифицированной молекулы PSMA-11

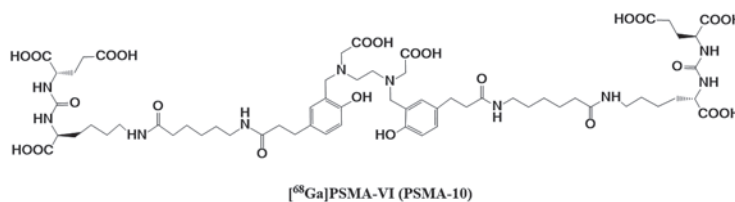


Рис. 8. Структурная формула димеризованного PSMA-11 – PSMA-10

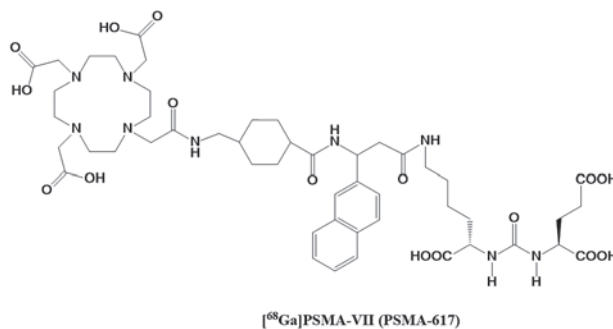


Рис. 9. Структурная формула PSMA-617

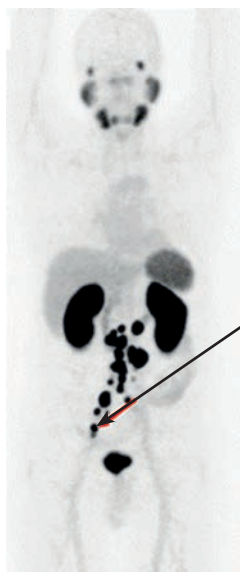


Рис. 10. ПЭТ-изображение всего тела пациента с РПЖ через 60 мин после введения ^{68}Ga -PSMA-617 показывает метастатические поражения лимфатических узлов (стрелкой отмечен очаг с максимальным уровнем накопления РФП – SUV 36,5) [61]

Lys-линкер-ДОТА по изменению биораспределения и фармакокинетики молекулы в целом. Здесь стоит отметить, что работа [62] очень показательна в плане влияния линкера на биораспределение итоговой молекулы (при неизменном хелаторе и лиганде), и будет весьма интересна тем, кто непосредственно занят разработкой новых РФП.

Препарат ^{68}Ga -PSMA-617 по сравнению с ^{68}Ga -PSMA-11 показал более высокую ингибирующую активность по отношению к PSMA (K_i составило $2,34 \pm 2,94$ нМ и $12,0 \pm 2,8$ нМ соответственно); интернализация ^{68}Ga -PSMA-617 также была практически в 2 раза выше, чем у ^{68}Ga -PSMA-11. Помимо более высокого, чем у ^{68}Ga -PSMA-11, накопления в PSMA(+) опухоли ($8,47 \pm 4,09$ %/г через 60 мин после введения), ^{68}Ga -PSMA-617 показал крайне малое накопление в селезенке и печени, а накопление в почках было сопоставимым с ^{68}Ga -PSMA-11. Однако с использованием с существенно более долгоживущим радиоизотопом ^{67}Ga авторы показали, что через 24 ч накопленная в почках активность практически полностью элиминируется в случае $^{67}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617,

тогда как для ^{67}Ga -PSMA-11 значительного снижения накопленной активности отмечено не было. Таким образом, мировому сообществу был представлен новый РФП, эффективный как для диагностики РПЖ, так и для радионуклидной терапии, то есть, соответствующий современным тенденциям терапистики.

В том же году были опубликованы результаты первого проведения терапии с ^{177}Lu -PSMA-617 у пациента с метастатическим РПЖ [63] (рис. 11). Суммарная введенная пациенту активность составила 7,4 ГБк (^{177}Lu). ПЭТ-обследования с ^{68}Ga -PSMA-11 до и после проведения терапии показали хороший отклик на терапию с практически полным исчезновением метастатических очагов (также уровень ПСА крови у пациента снизился с 38,0 до 4,6 нг/мл).

Немного ранее опубликования данных по PSMA-617, продолжая исследования [52], группой под руководством Wester H.-J. в 2014 г. было предложено соединение, где лиганд Glu-Urea-Lys был соединен с хелатором DOTAGA ((1-(1,3-карбоксипропил)-4,7,10(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан) через Phe-Phe-Lys-субероил (FFK-Sub, D-аминокислоты) (рис. 12), [^{68}Ga]PSMA-VIII [64]. Были продемонстрированы эффективность меченного соединения с помощью ^{68}Ga и ^{177}Lu , а также стабильность комплексов *in vivo* и приемлемая фармакокинетика с высоким накоплением в PSMA(+) опухоли. Более подробную информацию по этой работе мы опустим, поскольку уже через год той же группой исследователей было предложено усовершенствованное соединение, где D-Phe в линкере было заменено на D-I-Tyr – DOTAGA-(D-I-Tyr)FK(Sub-Lys-Urea-Glu), названное PSMA I&T (от «Imaging & Therapy» – «визуализация и терапия», поскольку соединение может быть помечено как диагностическим, так и терапевтическим радионуклидом) [65] – рис. 12, [^{68}Ga]PSMA-IX.

Разработанное соединение показало высокую ингибирующую активность по отношению к PSMA, а также степень интернализации в PSMA(+) культуре клеток (табл. 3).

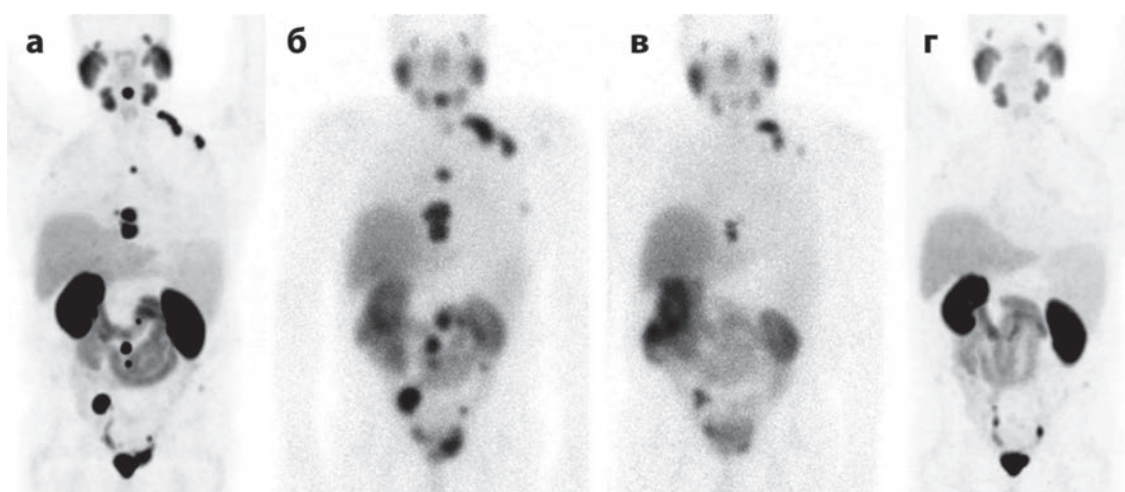


Рис. 11. ПЭТ-изображения пациента с РПЖ, полученные с использованием ^{68}Ga -PSMA-11 до (а) и после (г) двух курсов РНТ с ^{177}Lu -PSMA-617; ОФЭКТ пациента во время первого (б) и второго (в) курса радионуклидной терапии с ^{177}Lu -PSMA-617 [63]

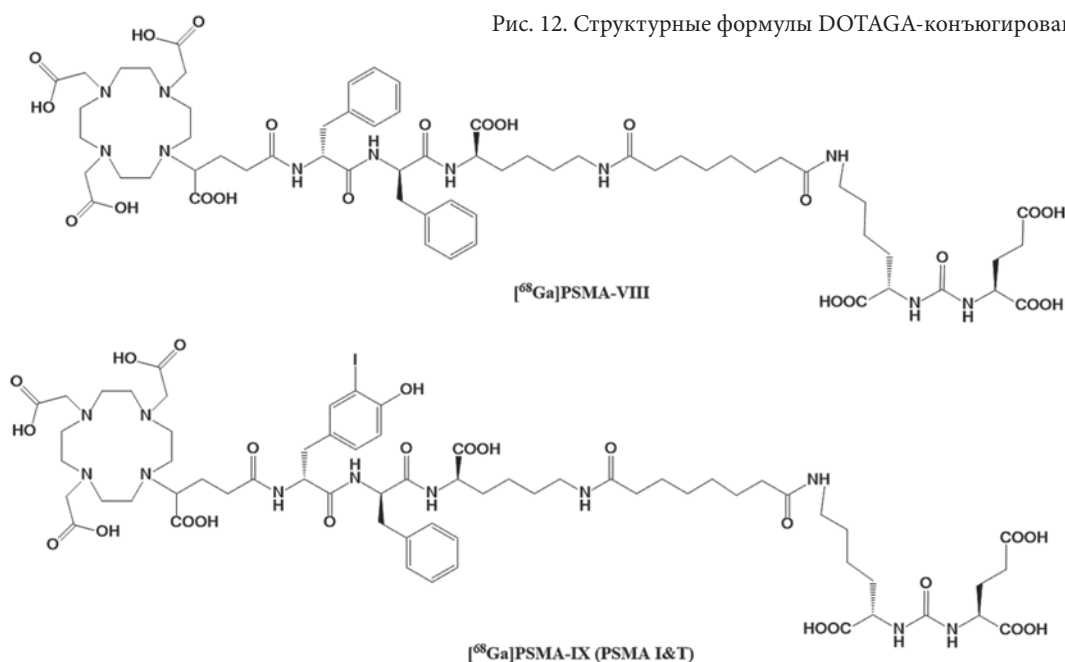


Таблица 3

Ингибирующая PSMA активность препаратов PSMA I&T и их степень интернализации в PSMA(+) культуре клеток

Соединение	IC ₅₀ , нМ	Интернализация, % (60 мин)
PSMA I&T	10,2 ± 3,5	–
nat/ ⁶⁸ Ga-PSMA I&T	9,3 ± 3,3	59 ± 2
nat/ ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T	7,9 ± 2,4	76 ± 2

Как ⁶⁸Ga-PSMA I&T, так и ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T показали низкое накопление в печени, селезёнке, кишечнике и лёгких, быстрое выведение из кровяного русла и высокое накопление в почках и PSMA(+) опухоли.

Введение ⁶⁸Ga-PSMA I&T пациентам с подтверждённым РПЖ позволило эффективно визуализировать методом ПЭТ первичную опухоль, регионарные метастазы, а также отдалённые метастатические очаги в лимфатических узлах, печени и скелете. Повышенное непатологическое накопление было отмечено только в почках и слюнных железах (и в нескольких случаях – в тонком кишечнике) – рис. 13.

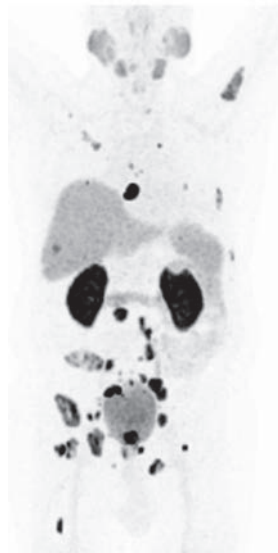


Рис. 13. ПЭТ-изображение всего тела максимальной интенсивности ПЭТ пациента с метастатическим РПЖ через 60 мин после введения ⁶⁸Ga-PSMA I&T [65]

Также в рамках представленного исследования ряду пациентов с метастатическим РПЖ была проведена терапия с ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T. Из-за быстрой элиминации из почек и из кровяного русла у пациентов, получавших терапию с ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T, не было отмечено никаких побочных эффектов ни со стороны слюнных желёз, ни со стороны почек, ни в параметрах крови, в целом лечение было хорошо перенесено. Для сравнения, после эндордиотерапии с ¹³¹I-MIP-1095 [66] была сильная сухость во рту, и 1 случай мукозита был отмечен у пациентов из-за высокого накопления РФП в слюнных железах. Суммарная введённая активность составила 8,0 ГБк (¹⁷⁷Lu). ПЭТ-обследования с ⁶⁸Ga-PSMA-11 до и после (через 3 мес) проведения терапии показали хороший отклик на терапию с ремиссией большей части метастатических очагов.

Схожие с PSMA I&T принципы «дизайна» конечной молекулы были представлены в работе [67]. Энантиомерно чистый предшественник хелатирующего агента NODAGA ((R)-NODAGA(tBu)₃) был конъюгирован с лигандом Glu-Urea-Lys через линкер Phe-Phe-D-Lys(субероил) – CC34 (рис. 14, [⁶⁸Ga]PSMA-X). Была показана возможность эффективного инкорпорирования в полученную молекулу как ⁶⁸Ga, так ⁶⁴Cu и ¹¹¹In, с образованием стабильных *in vivo* препаратов. Фармакокинетика синтезированного препарата, как и величина накопления в PSMA(+) опухоли были сопоставимы с таковыми у ⁶⁸Ga-PSMA-11.

Также стоит отметить работу [68], где авторами было представлено соединение, в котором лиганд Glu-Urea-Glu (Pep) был конъюгирован через линкер 2-[3-(1,3-дикарбоксипропил)-уреидо]пентандиовую кислоту (DUPA) с хелатирующим агентом циклогексилдиэтилентриаминпентауксусная кислота (CHX-A''-DTPA) – CHX-A''-DTPA-DUPA-Pep (рис. 15).

Была показана возможность эффективного инкорпорирования в полученную молекулу таких радионуклидов как ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu и ⁹⁰Y (при этом реакция ме-

чения с ^{68}Ga проходит при комнатной температуре, в нейтральной среде (pH 7,4) с радиохимическим выходом более 95 %. В экспериментах *in vitro* была показана высокая аффинность полученного соединения к PSMA. Однако, на данный момент данных о распределении представленного соединения *in vivo* пока не представлено.

Особый интерес представляет недавнее исследование [69], в котором авторы оценили изменение биораспределения и фармакокинетики ubPSMAi с лигандом Glu-Urea-Lys и линкером 2-нафтил-L-Ala-циклогексан (используемом в PSMA-617) в зависимости от используемого хелатирующего агента. В сравнительном исследовании были изучены наиболее часто используемые в РФП хелаторы, в том числе DOTA, NOTA, NODAGA и DTPA. Исследования проводили как с ^{68}Ga , так и с ^{177}Lu . Наименьшее значение IC_{50} к PSMA было получено при использовании хелатора CHX-A''-DTPA (5,6 нМ). При определении степени интернализации полученных препаратов наименьшие значения (сопоставимые с ранее опубликованными) были получены в случае лигандов с DOTA и HBED-CC ($15,5 \pm 7,5$ % и $17,9 \pm 0,7$ % соответственно), а наибольшие – для

лигандов с CHX-A''-DTPA ($65,4 \pm 5,7$ %) и NODAGA ($48,5 \pm 16,4$ %).

Также и общая специфически связанная активность в экспериментах *in vitro* была наибольшей в случае CHX-A''-DTPA. Иными словами, использование хелатора CHX-A''-DTPA придало конечному конъюгату (рис. 16, ^{68}Ga]PSMA-XII) наилучшие биохимические свойства. При сравнении DOTA- и CHX-A''-DTPA-конъюгатов, меченных ^{68}Ga , в доклинических исследованиях *in vivo* (прямая радиометрия), накопление активности в опухоли было больше для ^{68}Ga -DOTA-конъюгата. Однако при микроПЭТ-исследовании накопление активности в опухоли было значительно более высоким для ^{68}Ga -CHX-A''-DTPA-конъюгата, для которого, впрочем, было отмечено и высокое накопление в почках (сопоставимое с ^{68}Ga -PSMA-11), тогда как в случае ^{68}Ga -DOTA-конъюгата почки практически не визуализировались.

Для первого клинического исследования *in vivo* с этим РФП был отобран пациент с 8-летней историей метастатического РПЖ, прошедший антиандрогенную терапию, хирургическое лечение, лучевую терапию и даже РНТ с ^{177}Lu -PSMA-617 (после положительного ответа на РНТ, у пациента случился рецидив, а новые

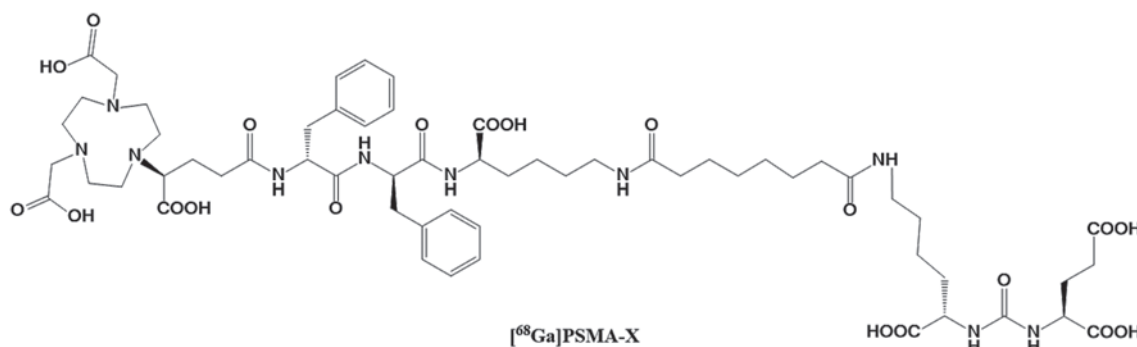


Рис. 14. Структурная формула NODAGA-конъюгированного ингибитора PSMA

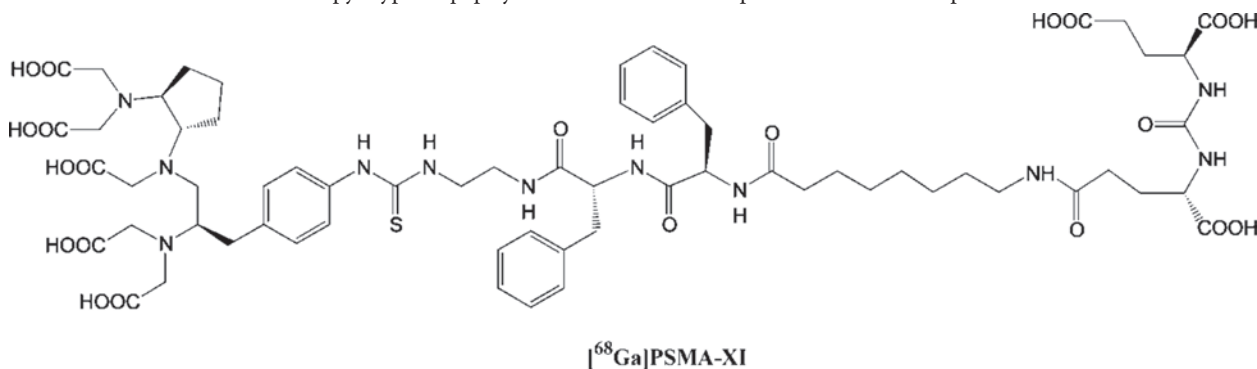


Рис. 15. Структурная формула CHX-A''-DTPA-DUPA-Pep

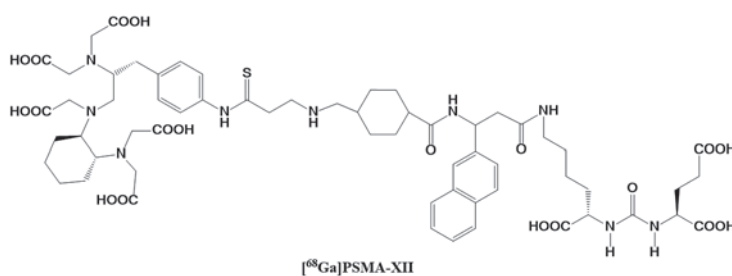


Рис. 16. Структурная формула CHX-A''-DTPA-PSMA

метастатические очаги оказались не чувствительны к бета-излучателям). Предполагалось, что использование в качестве РФП СНХ-А"-ДТРА-PSMA сможет помочь данному пациенту, поскольку хелатор СНХ-А"-ДТРА способен также эффективно комплексовать альфа-излучающий радионуклид ^{213}Bi , а эффективность альфа-излучателей в случае резистентных к бета-излучателям опухолей уже была показана [70]. При сравнении у данного пациента данных ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA-11 и ^{68}Ga -СНХ-А"-ДТРА-PSMA было установлено, что последний РФП имеет в среднем в два раза более высокое накопление в печени и селезенке. Также почечная экскреция СНХ-А"-ДТРА-конъюгата была значительно ниже, а активность в кровяном русле выше, чем в случае ^{68}Ga -PSMA-11. При этом накопление в опухолевых очагах СНХ-А"-ДТРА-конъюгата было также выше. Вероятно, в скором времени будут опубликованы новые клинические данные по применению ^{68}Ga -СНХ-А"-ДТРА-PSMA.

Приведённый выше материал показывает, что, как уже было сказано, РФП класса PSMA-ингибиторов с радионуклидами металлов очень наглядно демонстрируют зависимость структура-свойство и, соответственно, важность химической природы каждого фрагмента в структуре конечной молекулы. Требуется тщательный баланс химических свойств препарата: для более высокого накопления в опухолевом очаге необходима высокая липофильность, в то время как для скорейшего выведения РФП из нецелевых тканей организма необходима достаточная гидрофильность. В итоге, РФП, обладающие наибольшим показателем накопления в патологическом очаге, могут быть не самыми подходящими для клинической практики из-за высокого накопления в нормальных тканях. Тем не менее, можно смело сделать прогноз появления новых результатов фармацевтической разработки ^{68}Ga -PSMA-РФП в самое ближайшее время.

Пока же в стадии активных мультицентровых клинических исследований находятся три ^{68}Ga -PSMA РФП для диагностики РПЖ методом ПЭТ: ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-617 и ^{68}Ga -PSMA I&T. Эти РФП и вошли в рекомендации Европейской ассоциации по ядерной медицине (EANM) и Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) по применению ^{68}Ga -PSMA-ПЭТ для диагностики РПЖ [15]. Примечательно, что на данный момент нет ни одного прямого клинического сравнения этих трёх лигандов. Конечно же, учитывая мировой интерес к ^{68}Ga -PSMA-РФП, такие исследования не могут заставить себя долго ждать, но пока большинство диагностических процедур в клиниках выполняется именно с ^{68}Ga -PSMA-11.

Клиническая эффективность ^{68}Ga -PSMA в диагностике РПЖ

Сегодня в научной литературе можно найти ряд весьма подробных обзорных работ, посвящённых анализу клинической эффективности диагностики РПЖ с помощью ^{68}Ga -PSMA методом ПЭТ в сравнении с другими методами. Одними из наиболее актуальных сегодня можно считать работы [10, 71, 72]. В большин-

стве исследований, в основном ретроспективных, описывается использование ^{68}Ga -PSMA ПЭТ/КТ для локализации РПЖ в условиях биохимического рецидива. При этом применение данной диагностической процедуры особенно рекомендовано пациентам с низким значением ПСА (от 0,2 до 10 нг/мл), чтобы установить очаги рецидива и, потенциально, применить salvage-терапию. Более высокая чувствительность метода отмечается у пациентов с более коротким временем удвоения ПСА и с более высокими начальными индексом Глисона [73].

В работе [74] представлено ретроспективное исследование 319 пациентов с РПЖ (первичный, рецидив или метастазирующее заболевание). Проведение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA позволило обнаружить 82,9 % поражений, 50 % из них при уровне ПСА $\leq 0,5$ нг/мл. В пересчете на поражение чувствительность составила 76,6 %, специфичность – 100 %, отрицательное прогностическое значение – 100 %, а положительное прогностическое значение – 100 %.

В работе [75] представлены данные по 53 пациентам с РПЖ, обследованным с помощью ^{68}Ga -PSMA ПЭТ, дополненной КТ и МРТ. Частота выявления РПЖ составила 66 % для МРТ, 92 % для ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA и 98 % для ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -PSMA. При анализе в пересчете на секстант простаты (202 поражения/проанализировано 318 секстантов), ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA и МРТ согласованно и верно показали наличие опухоли в 45 % секстантов. В 19 % секстантов ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA позволила выявить опухоли, результат МРТ для которых был отрицательным. И наоборот, результат МРТ был положительным при отрицательном результате ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA в 13 % секстантов. Для обнаружения метастазов в лимфатических узлах метод ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA обладает высокой специфичностью, но, по-видимому, имеет переменную чувствительность.

В работе [76] по данным для 35 пациентов с РПЖ специфичность ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA составила 99 %, а чувствительность – 94 %, тогда как в работе [77] по данным для 130 пациентов было сообщено о низкой чувствительности ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA (65,9 %) при столь же высокой специфичности (99,1 %). Низкая чувствительность может быть объяснена низким уровнем обнаружения небольших поражений в лимфатических узлах.

Так, в исследовании [78] представлены результаты ^{68}Ga -PSMA-обследования 30 пациентов с метастазирующим РПЖ до проведения оперативного вмешательства. Было зарегистрировано 53 метастаза в лимфатических узлах у 12 пациентов (проанализировано 608 лимфатических узлов). Средний размер обнаруженных метастазов по сравнению с необнаруженными метастазами в лимфатических узлах, составил 13,6 мм (4–20 мм) против 4,3 мм (1–10,8 мм). Данные показывают, что ^{68}Ga -PSMA ПЭТ/КТ является более точной диагностической процедурой для обнаружения костных метастазов и метастазов в лимфатические узлы, и в целом ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -PSMA могут обеспечить полное стадирование локальной опухоли [79].

Все еще изучается и обсуждается, имеет ли дополнительная функциональная визуализация с помощью остеотропных РФП (например, сцинтиграфия скелета и ПЭТ/КТ с [^{18}F]NaF) дополнительное диагностическое значение после выполнения ^{68}Ga -PSMA ПЭТ/КТ, например, у пациентов с PSMA(-) опухолями или плотными склеротическими поражениями костей. Следует отметить, что ^{68}Ga -PSMA ПЭТ может давать ложноотрицательные результаты у 5 % пациентов с РПЖ. Также было отмечено, что при первичном метастазирующем раке простаты, устойчивом к кастрации, метастазы (в основном в печени) могут терять экспрессию PSMA [80]. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA, по-видимому, лучше, чем ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -холином для первичного обнаружения поражений предстательной железы, первичного обнаружения метастазов в лимфатических узлах и при рецидивах [71].

Однако для получения высокоточных данных необходимы дополнительные исследования. Анализ данных в работах [10, 71, 72] затрагивает весьма специфические клинические аспекты применения ПЭТ с ^{68}Ga -PSMA со сравнением соответствующих показателей. Поэтому в рамках данного обзора мы не будем вдаваться в детальный разбор полученных результатов, не чувствуя себя в праве давать им окончательную оценку, и предоставим их на суд клиницистов, отправляя к первоисточникам.

По состоянию на декабрь 2016 г. нет ни одного ^{68}Ga -PSMA-РФП, одобренного Европейским агентством по лекарственным средствам или FDA. ПЭТ-диагностику с ^{68}Ga -PSMA обычно выполняют либо в рамках клинических исследований (как ограниченные, так и мультицентровые исследования) или на основе региональных правил по клиническому применению новых нефармакопейных РФП, изготавливаемых на месте.

Как для трёх указанных РФП, так и для их нерадиоактивных прекурсоров не отмечено никаких токсических эффектов (протоколы исследований острой и хронической токсичности доступны для специалистов [15]).

Доступность ^{68}Ga -РФП в России сегодня

В опубликованной недавно работе [81], представляющей собой интересный обзор литературных данных по методам лучевой диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы, авторы отмечают: «В последнее время в ряде стран Европы и США в клиническую практику активно внедряются методы, основанные на использовании изотопа галлия (^{68}Ga), а также ПЭТ с простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА), но они доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В России на сегодняшний день единственными доступными являются методики, основанные на использовании холина и ^{11}C -глюкозы». Не будем заострять внимание на экономической разнице применения РФП с ^{68}Ga и $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$. Достаточно лишь упомянуть, что применение $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -производных (особенно ^{11}C) требует наличия циклотронно-радио-

химического комплекса непосредственно в медицинском учреждении, тогда как ^{68}Ga можно получать на месте с использованием радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (по аналогии с генератором $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Как уже было сказано ранее, именно с коммерческим выпуском российского генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ связано начало активной разработки и применения ^{68}Ga -РФП в мире. Данный генератор также стабильно выпускается ЗАО «Циклотрон» и сегодня [2]. Кроме того, ряд зарубежных компаний также осуществляет выпуск генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (например, Eckert & Ziegler и ITG).

В 2012 г. в России зарегистрирована в качестве изделия медицинского назначения «Система $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генераторная вспомогательная для диагностики методом ПЭТ по ТУ 9452-001-07545903» (ПУ №ФСР2012/13966, выдано В/О «Изотоп»).

Известно, что в соответствии с пп.5 п.5 статьи 13 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» радиофармацевтические препараты, изготавливаемые непосредственно в медицинской организации, не подлежат государственной регистрации. Это относится как к РФП, получаемым в ПЭТ-центре в радиохимической лаборатории при циклотроне, так и к РФП, получаемым на основе радионуклидных генераторов. Порядок изготовления таких РФП регулируется приказом Минздрава России от 27 апреля 2015 г. № 211н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» (далее Приказ № 211н). Интересно отметить, что ни один из РФП, используемых в России для ПЭТ-диагностики РПЖ (как ^{18}F -холин, ^{11}C -холин, так и ^{68}Ga -PSMA), не зарегистрирован в качестве лекарственного средства, то есть они используются как раз на основании Приказа № 211н.

Таким образом, РФП на основе ^{68}Ga могут сегодня изготавливаться в медицинских организациях России на вполне законных основаниях, тем более что исходные нерадиоактивные соединения также доступны. Единственной медицинской организацией, которая активно воспользовалась этим (к сожалению, единственной), является РНЦРХТ Минздрава России (Санкт-Петербург), где с успехом применяются такие РФП как ^{68}Ga -DOTA-TATE (ДОТАТАТЕ, ^{68}Ga) и ^{68}Ga -PSMA (ПСМА, ^{68}Ga) [82, 83]. Кроме того, в последние годы активно внедряется концепция прямого получения ^{68}Ga на медицинских циклотронах непосредственно в клинике.

Таким образом, единственной реальной преградой использования ^{68}Ga -РФП в России сегодня является неосведомлённость клинических учреждений в реальном состоянии дел, а также, вероятно, отсутствие инициативы персонала к освоению новых перспективных методов.

Остаётся надеяться, что в скором времени ситуация изменится, и на территории России появятся новые клинические учреждения, применяющие ПЭТ-диагностику с ^{68}Ga -РФП в соответствии с миро-

выми тенденциями оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Заключение

Визуализация PSMA при помощи высокоспецифичных молекул, меченных радионуклидами металлов, показывает большой потенциал как для диагностики, так и для терапии РПЖ. Среди различных специфичных к PSMA лигандов, разработанных сегодня, пептидомиметическая молекула Lys-Urea-Glu является одной из наиболее эффективных для использования в синтезе РФП. Исследования показывают, что дальнейшая модификация лиганда, с целью повышения его аффинности и avidности, также возможна.

Кроме того, класс РФП на основе низкомолекулярных ингибиторов PSMA, меченных радионуклидами металлов, показывает сильную зависимость от химической природы как хелатирующего агента, так и линкера, используемых для «дизайна» конечной молекулы. Выбор хелатора и линкера значительно влияет на стабильность, аффинность, липофильность и, в конечном счете, на фармакокинетику конечного РФП. Требуется тщательный баланс химических свойств препарата: для более высокого накопления в опухолевом очаге необходима высокая липофильность, в то время как для скорейшего выведения РФП из нецелевых тканей организма необходима достаточная гидрофильность.

В итоге, некоторые из синтезированных РФП, проявляющих крайне впечатляющие результаты при *in vitro* исследованиях и обладающие наибольшим показателем накопления в патологическом очаге, могут быть не самыми подходящими для клинической практики из-за высокого накопления в нормальных тканях. Таким образом, дальнейшие разработки РФП данного класса будут неизбежно продолжены с целью создания препаратов с оптимальными химическими и биохимическими свойствами.

В настоящий момент ^{99m}Tc -MIP-1404 [84], по-видимому, является препаратом выбора для ОФЭКТ-диагностики РПЖ, а ^{68}Ga -PSMA-11 является одним из наиболее перспективных препаратов для ПЭТ-диагностики пациентов с тем же заболеванием. В связи с тем, что ^{68}Ga -PSMA-11 может быть использован только для диагностических целей, два других препарата (PSMA-617 и PSMA I&T) также находятся в фазе активных исследований. Данные DOTA-конъюгированные производные могут быть применены не только с диагностическим ^{68}Ga , но и с терапевтическими ^{177}Lu и ^{90}Y . Несмотря на то, что радионуклидная терапия с PSMA-ингибиторами (в концепции «тераностической» пары ^{68}Ga - ^{177}Lu) имеет большой потенциал для внедрения в рутинную клиническую практику, ограниченное количество исследований до сих пор подчеркивает необходимость дальнейших контролируемых клинических испытаний как ^{68}Ga -PSMA-11, так и ^{177}Lu -PSMA-617/PSMA I&T. Также стоит отметить высокий потенциал ^{111}In -PSMA-617/PSMA I&T в хирургии с интраоперационной визуализацией метастазов в лимфатических узлах [85].

Конечно же, наше понимание процессов онкогенеза и течения таких заболеваний, как РПЖ, пока ещё ограничено. И, несмотря на невероятно быстрый прогресс в области разработки РФП на основе PSMA-ингибиторов, говорить об их безоговорочной эффективности пока слишком рано. Но, при этом, также нельзя не принимать во внимание уже продемонстрированную пригодность данных РФП в ряде случаев, поскольку представить высокотехнологичную медицинскую помощь без подобных методов сегодня уже невозможно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Razbash A., Sevastianov Yu., Larenkov A. et al. Many- years experience of investigation, production and deliveries of Ga-68 generators from cyclotron Ltd., Obninsk // World J. Nucl. Med. 2013. Vol. 12. № 1. P. 87–94.
- ЗАО «Циклотрон». Генератор Галлия-68: [сайт]. [2017]. URL: <http://www.cyclotronzao.ru/products/generator-gallium-68/> (дата обращения: 15.06.2017).
- Rösch F., Riss P.J. The renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuclide generator initiates new development in ^{68}Ga kadiofarmaceutical chemistry // Curr. Top. Med. Chem. 2010. Vol. 10. P. 1633–1668.
- Ambrosini V., Fanti S. ^{68}Ga -DOTA-peptides in the diagnosis of NET // PET Clinics. 2015. Vol. 9. P. 37–42.
- Ларенков А.А., Брускин А.Б., Кодина Г.Е. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на основе изотопа ^{68}Ga // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 5. С. 56–73.
- Velikyan I. ^{68}Ga -Based radiopharmaceuticals: production and application relationship // Molecules. 2015. Vol. 20. P.12913–12943.
- 1st World Congress on Ga-68 and Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) Abstracts // World J. Nucl. Med. 2011. Vol. 10. P. 25–98.
- 4th Theranostics World Congress // Endocrine Abstracts. 2016. Vol. 47. doi:10.1530/endoabs.
- Will L., Sonni I., Kopka K. et al. Radiolabeled prostate-specific membrane antigen small-molecule inhibitors // Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2017. Vol. 61. P. 168–180. doi:10.23736/S1824-4785.17.02977-6.
- Schreiter V., Reimann C., Geisel D. et al. Nuclear medicine imaging of prostate cancer // Fortschr Röntgenstr. 2016. Vol. 188. P. 1037–1044.
- Pillai M.R.A., Nanabala R., Joy A. et al. Radiolabeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer // Nucl. Med. Biol. 2016. Vol. 43. P. 692–720. doi:10.1016/j.nucmedbio.2016.08.006.
- Lütje S., Heskamp S., Cornelissen A.S. et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: clinical status // Theranostics. 2015. Vol. 5. P. 1388–1401. doi:10.7150/thno.13348.
- Bolla M., van Poppel H., editors. Management of Prostate Cancer. A Multidisciplinary Approach. 2nd ed. – Springer Nature. 2017.
- Gourni E., Henriksen G. Metal-based PSMA radioligands // Molecules. 2017. Vol. 22. P. 523–556. doi:10.3390/molecules22040523.
- Fendler W.P., Eiber M., Beheshti M. et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. 2017. Vol. 44. № 6. P. 1014–1024. doi:10.1007/s00259-017-3670-z.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016 // CA Cancer J. Clin. 2016. Vol. 66. P. 7–30.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). – М. 2017.

18. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Нюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. – М.: Общероссийский союз общественных объединений ассоциации онкологов России, 2014.
19. Дарий Е.В. Распространенный (метастатический) рак предстательной железы у лиц старшей возрастной группы: современный взгляд на лечение // *Лечебное дело*. 2016. № 2. С. 44–50.
20. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и соавт. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. – М.: Департамент здравоохранения Москвы. 2015.
21. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 1310–1319.
22. Maurer T., Eiber M., Schwaiger M., Gschwend J.E. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management // *Nat. Rev. Urol.* 2016. Vol. 13. P. 226–235. doi:10.1038/nrurol.2016.26.
23. Rajasekaran A.K., Anilkumar G., Christiansen J.J. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. Vol. 288. P. 975–981.
24. O’Keefe D.S., Bachich D., Heston W.D.W. Prostate specific membrane antigen // In: *Prostate Cancer, Biology, Genetics, and the New Therapeutics*. – Humana Press. 2001. P. 307–326.
25. Zhou J., Neale J.H., Pomper M.G., Kozikowski A.P. NAAG peptidase inhibitors and their potential for diagnosis and therapy // *Nature Rev. Drug Discovery*. 2005. Vol. 4. P. 1015–1026.
26. Mannweiler S., Amersdorfer P., Trajanoski S. et al. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis // *Pathol. Oncol. Res.* 2009. Vol. 15. P. 167–172.
27. Ghosh A., Heston W.D. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer // *J. Cell Biochem.* 2004. Vol. 91. P. 528–539.
28. Ross J.S., Sheehan C.E., Fisher H.A. et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. P. 6357–6362.
29. Perner S., Hofer M.D., Kim, R. et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression // *Hum. Pathol.* 2007. Vol. 38. P. 696–701.
30. Israeli R.S., Powell C.T., Corr J.G. et al. Expression of the prostate-specific membrane antigen // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54. P. 1807–1811.
31. Wernicke A.G., Edgar M.A., Lavi, E. et al. Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2011. Vol. 135. P. 1486–1489.
32. Haffner M.C., Kronberger I.E., Ross, J.S. et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers // *Hum. Pathol.* 2009. Vol. 40. P. 1754–1761.
33. Lütje S., Gomez, B., Cohnen J. et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT // *Clin. Nucl. Med.* 2017. Vol. 42. P. 20–25. doi:10.1097/RLU.0000000000001454.
34. Rajasekaran S.A., Anilkumar G., Oshima E. et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen // *Mol. Biol. Cell.* 2003. Vol. 14. P. 4835–4845.
35. Eder M., Eisenhut M., Babich J., Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 40. P. 819–823.
36. Zuo D., Bzdega T., Olszewski R.T. et al. Effects of N-Acetylaspartylglutamate (NAAG) peptidase inhibition on release of glutamate and dopamine in prefrontal cortex and nucleus accumbens in phencyclidine model of schizophrenia // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. P. 21773–21782. doi:10.1074/jbc.M112.363226.
37. Barinka C., Rojas C., Slusher B., Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19. P. 856–870.
38. Yao D., Trabulsi E.J., Kostakoglu L. et al. The utility of monoclonal antibodies in the imaging of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 211–218.
39. Taneja S.S. ProstaScint® scan: Contemporary use in clinical practice // *Rev. Urol.* 2004. Vol. 6. P. 19–28.
40. Elsaesser-Beile U., Wolf P., Gierschner D. et al. A new generation of monoclonal and recombinant antibodies against cell-adherent prostatespecific membrane antigen for diagnostic and therapeutic targeting of prostate cancer // *Prostate.* 2006. Vol. 66. P. 1359–1370.
41. Wolf P., Freudenberg N., Buehler P. et al. Three conformational antibodies specific for different PSMA epitopes are promising diagnostic and therapeutic tools for prostate cancer // *Prostate.* 2010. Vol. 70. P. 562–569.
42. Holland J.P., Divilov V., Bander N.H. et al. ⁸⁹Zr-DFO-J591 for immunoPET of prostate-specific membrane antigen expression in vivo // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 1293–1300.
43. Pandit-Taskar N., O’Donoghue J.A., Ruan S. et al. First-in-human imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M φnti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer: Pharmacokinetics, biodistribution, dosimetry, and lesion uptake // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. P. 1858–1864.
44. Viola-Villegas N.T., Sevak K.K., Carlin S.D. et al. Noninvasive imaging of PSMA in prostate tumors with ⁸⁹Zr-labeled huJ591 engineered antibody fragments: The faster alternatives // *Mol. Pharm.* 2014. Vol. 11. P. 3965–3973.
45. Lupold S.E., Hicke B.J., Lin Y., Coffey D.S. Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 4029–4033.
46. Rockey W.M., Huang L., Kloepping K.C. et al. Synthesis and radiolabeling of chelator-RNA aptamer bioconjugates with copper-64 for targeted molecular imaging // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. P. 4080–4090.
47. Jackson P.F., Cole D.C., Slusher B.S. et al. Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. P. 619–622.
48. Kozikowski A.P., Nan E., Conti P. et al. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. P. 298–301.
49. Zhang Z., Zhu Z., Yang D. et al. Preparation and affinity identification of glutamic acid-urea small molecule analogs in prostate cancer // *Oncology Letters*. 2016. Vol. 12. № 2. P. 1001–1006. doi:10.3892/ol.2016.4699.
50. Pomper M.G., Musachio J.L., Jiazhong Zhang J. et al. ¹¹C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase) // *Mol. Imag.* 2002. Vol. 1. P. 96–101.
51. Lin M., Welch M.J., Lapi S.E. Effects of chelator modifications on ⁶⁸Ga-labeled [Tyr3]octreotide conjugates // *Mol. Imag. Biol.* 2013. Vol. 15. P. 606–613.
52. Banerjee S.R., Pullambhatla M., Byun Y. et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (psma) for imaging prostate cancer // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 5333–5341. doi:10.1021/jm100623e.
53. Roesch F., Riss P.J. The renaissance of the ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga radionuclide generator initiates new developments in ⁶⁸Ga radiopharmaceutical chemistry // *Curr. Top. Med. Chem.* 2010. Vol. 10. P. 1633–1668.
54. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea based PSMA inhibitor for PET imaging // *Bioconjug. Chem.* 2012. Vol. 23. P. 688–697.

55. Afshar-Oromieh A., Malcher A., Eber M. et al. PET imaging with [⁶⁸Ga]gallium labeled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: Biodistribution in humans and first evaluation in tumor lesions // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013. Vol. 40. P. 486–495.
56. Eder M., Löhr T., Bauder-Wüst U. et al. Pharmacokinetic properties of peptidic radiopharmaceuticals: reduced uptake of (EH)3-conjugates in important organs // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 1327–1330.
57. Hofström C., Orlova A., Altai M. et al. Use of a HEHEHE purification tag instead of a hexahistidine tag improves biodistribution of affibody molecules site-specifically labeled with ^{99m}Tc, ¹¹¹In, and ¹²⁵I // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 3817–3826.
58. Schäfer M., Bauder-Wüst U., Leotta K. et al. A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for ⁶⁸Ga-PET imaging of prostate cancer // *EJNMMI Res.* 2012. Vol. 2. P. 23–33.
59. Dijkgraaf I., Yim C.-B., Franssen G.M. et al. PET imaging of αβ3 integrin expression in tumours with ⁶⁸Ga-labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011. Vol. 38. P. 128–137. doi:10.1007/s00259-010-1615-x.
60. Baranyai Z., Reich D., Vágner A. et al. A shortcut to high-affinity Ga-68 and Cu-64 radiopharmaceuticals: one-pot click chemistry trimerisation on the TRAP platform // *Dalton Trans.* 2015. Vol. 44. P. 11137–11146.
61. Benešová M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 914–920.
62. Benešová M., Bauder-Wüst U., Schäfer M. et al. Linker modification strategies to control the prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeting and pharmacokinetic properties of DOTA-conjugated PSMA inhibitors // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. P. 1761–1775.
63. Kratochwil C., Giesel F.L., Eder M. et al. [¹⁷⁷Lu]lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. Vol. 42. P. 987–988.
64. Weineisen M., Simecek J., Schottelius M. et al. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer // *EJNMMI Res.* 2014. Vol. 4. P. 63. doi:10.1186/s13550-014-0063-1.
65. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J. et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 1169–1176.
66. Eder M., Schäfer M., Bauder-Wüst U. et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer // *Prostate*. 2014. Vol. 74. P. 659–668.
67. Gourni E., Canovas C., Goncalves V. et al. (R)-NODAGAPPSMA: A versatile precursor for radiometal labeling and nuclear imaging of PSMA positive tumors // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. 1–16. 10.1371/journal.pone.0145755.
68. Baur B., Solbach C., Andreolli E. et al. Radiolabelling and in vitro characterization of the gallium-68-, yttrium-90- and lutetium-177-labelled PSMA ligand, CHX-A"-DTPA-DUPA-Pep // *Pharmaceuticals*. 2014. Vol. 7. P. 517–529.
69. Wüstemann T., Bauder-Wüst U., Schäfer M. et al. Design of internalizing PSMA-specific glu-ureido-based radiopharmaceuticals // *Theranostics*. 2016. Vol. 6. P. 1085–1095.
70. Kratochwil C., Giesel F.L., Bruchertseifer F. et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014. Vol. 41. P. 2106–2119.
71. Michauda L., Touijer K.A. Molecular imaging for prostate cancer: Performance analysis of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT versus choline PET/CT // *Actas Urol. Esp.* 2017 (article in press). <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.09.015>.
72. Perera M., Papa N., Christidis D. et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 70. P. 926–937.
73. Verburg F.A., Pfister D., Heidenreich A. et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016. Vol. 43. P. 397–403.
74. Afshar-Oromieh A., Avtzi E., Giesel F.L. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 42. P. 197–209.
75. Eiber M., Weirich G., Holzapfel K. et al. Simultaneous Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 70. № 5. P. 829–836.
76. Hijazi S., Meller B., Leitsmann C. et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography // *Prostate*. 2015. Vol. 75. P. 1934–1940.
77. Maurer T., Gschwend J.E., Rauscher I. et al. Diagnostic efficacy of gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging in lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer // *J. Urol.* 2016. Vol. 195. P. 1436–1443.
78. Budaus L., Leyh-Bannurah S.R., Salomon G. et al. Initial experience of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 69. P. 393–396.
79. Maurer T., Eiber M., Schwaiger M. et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management // *Nat. Rev. Urol.* 2016. Vol. 13. P. 226–235.
80. Parimi V., Goyal R., Poropatich K. et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review // *Amer. J. Clin. Exp. Urol.* 2014. Vol. 2. P. 273–285.
81. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Крашенинников А.А. и соавт. Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения // *Онкоурология*. 2016. № 12. С. 64–73.
82. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации: [официальный сайт]. [2015] URL: <http://rrcrst.ru/otdelenie-radioizotopnoj-pozitronno-emissionnoj-tomografii.html> (дата обращения: 15.06.2017).
83. Глостанова М.С., Ходжибекова М., Панфиленко А. и соавт. Возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике нейроэндокринных опухолей: первый опыт использования отечественного модуля синтеза ⁶⁸Ga-dota-tate // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8. № 4. С. 51–58.
84. Vallabhajosula S.; Nikolopoulou A.; Babich J.W. et al. ^{99m}Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: Pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer // *J. Nucl. Med.* 2014. Vol. 55. P. 1791–1798.
85. Schottelius M., Wirtz M., Eiber M. et al. [¹¹¹In]PSMA-I&T: Expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Res.* 2015. Vol. 5. P. 68–76.

DOI 10.12737/article_5a2542f7216cb3.01677610

Radionuclide Diagnosis of Prostate Cancer: Positron Emission Tomography with ^{68}Ga -PSMA Inhibitors and Their Pharmaceutical Development

A.A. Larenkov^{1,2}, G.E. Kodina¹

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: anton.larenkov@gmail.com
2. M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

A.A. Larenkov – PhD in Chem., Head of the Laboratory for Technology and Methods Of Monitoring Radiopharmaceuticals;
G.E. Kodina – PhD in Chem., Head of the Department of Radiation Technologies for Medical Purposes

Abstract

This review is devoted to the synthesis of the main and most relevant data on the development and clinical use of radiopharmaceuticals (RPs) based on PSMA-inhibitors labeled with ^{68}Ga for the diagnosis of prostate cancer (PC).

The generator method of ^{68}Ga production, which ensures the wide availability of this radionuclide for medical organizations, is the reason for the permanent interest to the RPs based on ^{68}Ga . The development of RPs based on inhibitors of the prostate-specific membrane antigen became the second wave of global excitement about ^{68}Ga -RPs, after labeled derivatives of the ocreotide for the diagnosis of neuroendocrine tumors.

PC is one of the most urgent problems of modern oncology. The place of prostate cancer in the structure of the oncological morbidity of the male population, as well as the significance of radionuclide diagnostics in the clinical staging of the disease and the strategy of therapy are considered.

Data on the structure and properties of the prostate-specific membrane antigen (PSMA), its role in the body and expression in the foci of pathological processes are presented. Known PSMA inhibitors and the dependence of their properties on structure are considered.

The main part of the review is devoted to the key results of the pharmaceutical development of RPs based on PSMA-inhibitors labeled with ^{68}Ga . The effect of the fragments (ligand, linker and chelator) on the final radiopharmaceutical molecule on the pharmacokinetics is considered. The review also includes data on the clinical efficacy of PET with ^{68}Ga -PSMA in the diagnosis of PC. Data on the availability of ^{68}Ga -RPs in Russia today, as well as references to regulatory documents that allow the use of such RPs, are presented.

In conclusion, a brief summary of the literature data and conclusions on the most promising radiopharmaceuticals for the diagnosis and therapy of prostate cancer and further perspectives are presented.

Key words: PET, ^{68}Ga , radiopharmaceuticals, PSMA, prostate cancer

REFERENCES

- Larenkov A.A., Bruskin A.B., Kodina G.E. Radionuklidy galliya v yadernoy meditsine: radiofarmatsevticheskiye preparaty na osnove izotopa ^{68}Ga // Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost. 2011. T. 56. № 5. S. 56–73.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost i smertnost). – Moskva. 2017.
- Alekseyev B.Ya., Kaprin A.D., Matveyev V.B., Nyushko K.M. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka predstatelnoy zhelezy. – Moskva: Obshcherossiyskiy soyuz obshchestvennykh obyedineniy assotsiatsii onkologov Rossii. 2014.
- Dariy E.V. Rasprostranennyy (metastaticheskiy) rak predstatelnoy zhelezy u lits starshey vozrastnoy gruppy: sovremennyy vzglyad na lecheniye // Lechebnoye delo. 2016. Vol. 2. P. 44–50.
- Alekseyev B.Ya., Nyushko K.M., Krashennikov A.A. y Metody diagnostiki i lecheniya oligometastazov u bolnykh rakom predstatelnoy zhelezy s progressirovaniyem zabolevaniya posle provedennogo radikalnogo lecheniya // Onkourologiya. 2016. Vol. 12. P. 64–73.
- Rossiyskiy nauchnyy tsentr radiologii i khirurgicheskikh tekhnologiy Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii: [ofitsialnyy sayt]. [2015] URL: <http://rrcrst.ru/otdelenie-radioizotopnoj-pozitronno-emissionnoj-tomografii.html> (data obrashcheniya: 15.06.2017).
- Tlostanova M.S., Khodzhbekova M., Panfilenko A. et al. Vozmozhnosti sovmeshchennoy pozitronno-emissionnoy i kompyuternoy tomografii v diagnostike neyroendokrinnnykh opukholey: pervyy opyt ispolzovaniya otechestvennogo modulya sinteza ^{68}Ga -dota-tate // Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2016. Vol. 8. № 4. P. 51–58.