

А.А. Медведева, Л.А. Таширева, Р.В. Зельчан, В.И. Чернов

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОКОНЬЮГАТОВ, НАЦЕЛЕННЫХ НА БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Контактное лицо: Анна Александровна Медведева, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор современного состояния и перспектив таргетирования белка активации фибробластов (БАФ) в микроокружении опухоли для диагностической визуализации и терапии злокачественных новообразований. Включает в себя следующие разделы:

- Структура БАФ.
- Функция БАФ в норме и при злокачественных опухолях.
- Радиотрейсеры для визуализации.
- Радиофармпрепараты для тераностики.
- Заключение.

В обзоре проведен анализ литературных данных, посвященных структуре и функции БАФ в норме и при злокачественных новообразованиях, роли фибробластов, ассоциированных с раком (ФАР), а также освещены основные тенденции в разработке радиофармацевтических препаратов на основе ингибиторов БАФ (иБАФ) и клинические исследования иБАФ.

Ключевые слова: белок активации фибробластов, злокачественные новообразования, радионуклидная диагностика, тераностика

Для цитирования: Медведева А.А., Таширева Л.А., Зельчан Р.В., Чернов В.И. Применение радиокоњуговатов, нацеленных на белок активации фибробластов. современное состояние проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 3. С. 110–121. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-3-110-121

A.A. Medvedeva, L.A. Tashireva, R.V. Zelchan, V.I. Chernov

The Use of Radioconjugates Targeting the Fibroblast Activation Protein: Current State of the Art

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Contact person: A.A. Medvedeva, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

CONTENTS

To review the current state and prospects of targeting fibroblast activation protein (FAP) in the tumor microenvironment for the diagnostic imaging and therapy of malignant neoplasms. Includes the following sections:

- Structure of BAF.
- Function of BAF in norm and in malignant tumors.
- Radiotracers for visualization.
- Radiopharmaceuticals for theranostics.
- Conclusion.

An analysis of literature data was conducted, focusing on the structure and function of FAP under normal conditions and in malignancies, the role of cancer-associated fibroblasts (CAFs), as well as the main trends in the development of FAP inhibitor (FAPi)-based radiopharmaceuticals and clinical trials of FAPi.

Keywords: fibroblast activation protein, cancer, radionuclide diagnostics, theranostics

For citation: Medvedeva AA, Tashireva LA, Zelchan RV, Chernov VI. The Use of Radioconjugates Targeting the Fibroblast Activation Protein: Current State of the Art. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(3):110–121. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-3-110-121

Введение

Микроокружение опухоли – это динамическая и сложная среда, которая играет центральную роль в прогрессировании рака, метастазировании и развитии резистентности к лечению. Опухолевая ткань состоит из опухолевых клеток и стромы, причем последняя составляет до 90% массы опухоли, куда входят различные клеточные подтипы. Среди ключевых элементов этого микроокружения немаловажную роль играют фибробласты, ассоциированные с раком (ФАР) из-за их способности ремоделировать внеклеточный матрикс, стимулировать

ангиогенез и подавлять противоопухолевые иммунные реакции. Белок активации фибробластов (БАФ), связанный с клеточной мембраной, сверхэкспрессируется на поверхности ФАР в большом проценте эпителиальных опухолей [1, 2].

Интерес к точной и персонализированной медицине привел к поиску новых радиофармпрепаратов с потенциальной тенденцией к повышению чувствительности и специфичности диагностики опухолевых заболеваний, а также возможностью их тераностические применения. В этом отношении БАФ является

в настоящее время многообещающей мишенью как в диагностике, так и в терапии онкологических заболеваний [3–5]. В ядерной медицине использование этой мишени открывает новые перспективы для неинвазивной визуализации с помощью меченных радиоактивными нуклидами ингибиторов БАФ (иБАФ). Разработанные на сегодняшний день радиофармпрепараты демонстрируют оптимальные результаты диагностики злокачественных процессов, особенно при опухолях с низкой метаболической активностью. Кроме того, они обладают потенциалом для тераностического приложения с возможностью подключения таргетной радионуклидной терапии (РЛТ) [6].

Структура БАФ

БАФ – это сериновая протеаза типа II с молекулярной массой 97 кДа, закрепленная в мембране через короткий N-концевой домен. Структура белка включает внутриклеточный домен (остатки 1–4 аминокислот), трансмембранный домен (5–25) и крупный внеклеточный каталитический домен (26–760) [7]. Растворимая форма БАФ, известная как APCE (α -2 antiplasmin cleaving enzyme), образуется в результате посттрансляционного процессинга и состоит из остатков 24–760 аминокислот. БАФ принадлежит к семейству пролилпептидаз, наиболее близким гомологом которого является дипептидилпептидаза IV (DPPIV, CD26), с которым он имеет 70% гомологии аминокислотной последовательности [8]. Как и другие сериновые протеазы, БАФ обладает консервативной каталитической триадой, состоящей из серина, аспарагиновой кислоты и гистидина [9].

Функция БАФ в норме и при злокачественных опухолях

Функциональная активность БАФ заключена в его ферментативной активности, но не ограничивается ею. БАФ обладает способностью отщеплять N-концевые дипептиды, если вторым аминокислотным остатком является пролин (X-Pro). Этой активностью он схож с DPPIV, и к его субстратам относятся такие регуляторные пептиды, как нейропептид Y, пептид YY, субстанция P и мозговой натрий-уретический пептид 32 [10]. Эндопептидазная активность является ключевой отличительной чертой БАФ, отсутствующей у DPPIV. Именно она лежит в основе большинства методов детекции и ингибирования, специфичных для БАФ. БАФ эффективно гидролизует внутренние пептидные связи в последовательностях Gly-Pro-X, демонстрируя наибольшую эффективность, когда X является фенилаланином (Phe) или метионином (Met), и наименьшую – при гистидине (His) или глутаминовой кислоте (Glu) [9].

Репертуар физиологических субстратов БАФ до конца не изучен, однако несколько ключевых мишеней идентифицировано. БАФ способен расщеплять коллаген I и III типов, но критически важно, что эта активность проявляется только в отношении уже денатурированных или частично денатурированных молекул [11]. Первичное разрушение нативного коллагена осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП). Таким образом, БАФ действует на заключительных этапах деградации внеклеточного матрикса, завершая процесс его ремоделирования. Расщепление α -2-антиплазмина является одной из наиболее хорошо охарактеризованных функций БАФ. В процессе заживления ран образуется фибриновый сгусток, который в норме разрушается ферментом плазмином, а α -2-антиплазмин подавляет активность плазмина, замедляя лизис сгустка. БАФ, отщепляя от α -2-антиплазмина N-концевой дипептид, превращает

его в более мощный и быстродействующий ингибитор плазмина. В своей растворимой форме (APCE) БАФ действует как прокоагулянтный фактор, усиливая стабильность фибринового матрикса, что может способствовать образованию стромы опухоли и десмопластической реакции [12]. Недавние исследования показали, что БАФ опосредует процессинг FGF21 – гормона, участвующего в регуляции метаболизма глюкозы и липидов [13]. Это открытие указывает на потенциальную роль БАФ в системном метаболизме, выходящую за рамки локального ремоделирования тканей.

Парадигма, согласно которой функции БАФ исчерпываются его ферментативной активностью, была пересмотрена благодаря исследованиям с использованием каталитически неактивных мутантов белка (например, с заменой серина 642 на аланин [14]). Дальнейшие работы выявили, что БАФ способен оказывать значительное биологическое влияние независимо от своего протеолитического действия. Эксперименты по трансфекции различных линий раковых клеток (меланомы, рака молочной железы) продемонстрировали противоречивые, но красноречивые результаты. С одной стороны, экспрессия каталитически неактивного БАФ в клетках меланомы подавляла их туморогенность, что контрастировало с общепринятым представлением о БАФ как об онкогене [14]. С другой стороны, в моделях рака молочной железы и трансфекция диким типом БАФ, и трансфекция каталитически мутантной формой приводила к усилению роста опухоли, инвазивности и деградации внеклеточного матрикса по сравнению с контрольными клетками [15]. Это однозначно указывало на то, что наблюдаемый провоспалительный фенотип не зависел от ферментативной активности. Механизм этой неэнзиматической функции остается предметом изучения, однако есть свидетельства, что БАФ может участвовать в передаче внутриклеточных сигналов. Было показано, что и дикий тип, и мутантный БАФ способны активировать ключевые сигнальные пути, такие как PI3K, а также стимулировать активность ММП-2 и ММП-9, что объясняет повышенную инвазивность и деградацию матрикса экспрессирующими его клетками [16].

Функциональная активность БАФ всецело зависит от процессов димеризации и гликозилирования [17]. Белок способен к образованию как гомодимеров, так и гетеродимеров с дипептидилпептидазой IV (DPPIV) [18]. Именно эта особенность изначально привела к ошибочной идентификации БАФ как белка с двумя субъединицами (α и β), пока дальнейшие исследования не выяснили, что так называемая β -субъединица на самом деле является DPPIV. Помимо этого, БАФ способен связываться с β -интегринами. Считается, что интегрины обеспечивают локализацию комплекса в инвадоподиях – специальных клеточных структурах, формирующихся на коллагеновом матриксе. Предполагается, что такой гетеродимер функционирует для усиления деградации внеклеточного матрикса и инвазии [19]. Более того, учитывая крайне короткий цитоплазматический домен FAP, интегрины, вероятно, служат критически важным посредником для осуществления его воздействия на внутриклеточную сигнализацию. Данные FRET-микроскопии также свидетельствуют о возможной колокализации БАФ с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) [20]. Поскольку как uPAR, так и БАФ играют ключевую роль в реорганизации тканей, их биологическая ассоциация выглядит вполне закономерной. Функциональная значимость посттрансляционных модификаций подтверждается наличием у БАФ пяти потенциальных сайтов N-связанного гликозилирования на остатках аспара-

гина (49, 92, 227, 314 и 679), четыре из которых расположены в β -пропеллерном домене, а один – в гидролазном домене. Исследование Sun et al прямо продемонстрировало, что гликозилирование является необходимым условием для проявления эндопептидазной активности FAP [17].

Исследования на моделях амфибий и мышей показывают, что БАФ играет ключевую роль в ремоделировании тканей во время развития организма. У лягушек его экспрессия резко возрастает на этапе метаморфоза и обеспечивает деградацию внеклеточного матрикса для резорбции хвоста и перестройки других органов [21]. При этом мыши с дефицитом БАФ (FAP^{-/-}) развиваются нормально, что указывает на его важную, но не незаменимую роль, вероятно, компенсируемую другими протеазами [22]. Хотя в здоровых взрослых тканях БАФ практически не обнаруживается, его базальная экспрессия выявляется в мышцах, костном мозге и коже [23], а значимая активация происходит исключительно в одном процессе – заживлении ран.

БАФ значительно сверхэкспрессируется при многих типах рака (до 90% карцином), включая рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, легких, яичников и другие. БАФ стал универсальным маркером ассоциированных с раком фибробластов (CAF), поскольку в солидных опухолях он преимущественно локализуется в стромальном компоненте. Биологическая роль БАФ и его прогностическая ценность противоречивы и зависят от типа опухоли. В большинстве исследований высокая экспрессия БАФ ассоциируется с агрессивным фенотипом: инвазией, метастазами в лимфоузлы, продвинутой стадией и худшей общей выживаемостью [24]. Например, при раке поджелудочной железы БАФ способствует прогрессии и метастазированию, а его нокаут в моделях на мышах задерживает развитие опухоли [25]. Однако в некоторых работах отмечается противоположная корреляция БАФ и прогноза, например, при раке молочной железы, где высокая экспрессия БАФ связана с улучшением выживаемости, что подчеркивает сложный и контекстно-зависимый характер его функций [26]. Помимо стромы, экспрессия FAP в некоторых случаях обнаруживается и в самих опухолевых клетках (колоректальный рак, линии рака молочной железы и яичников, рак желудка) [24]. Потенциал БАФ как диагностического и прогностического биомаркера активно изучается [27].

Таким образом, уникальная экспрессия БАФ в опухолевом микроокружении делает его перспективной мишенью для таргетной терапии, в том числе и радионуклидной.

Радиотрейсеры для визуализации

Ингибиторы БАФ для синтеза радиофармпрепаратов можно разделить на классы антител и низкомолекулярных соединений на основе фармакофоров. Необходимо отметить, что до определенного момента работы по созданию таргетных радиофармпрепаратов в целом ориентировались на применение антител [28]. Что касается БАФ-направленных соединений, моноклональные антитела, распознающие его, были радиоактивно мечены ¹³¹I и ⁸⁹Zr после того, как в саркоме человека и пролиферирующих фибробластах был обнаружен антиген F19, гликопротеин клеточной поверхности (Mr = 95000). В работах S. Welt et al были продемонстрированы результаты *in vivo*-исследований радиофармпрепарата [¹³¹I] I-mAbF19, которые показали повышенную его аккумуляцию в опухолях, но с достаточно активным накоплением и в нецелевых органах [29]. В последующем оказа-

лось, что соединения на основе антител характеризуются неоптимальными фармакологическими свойствами, включая высокую иммуногенность, длительное время циркуляции, повышенную токсичность по отношению к нормальным тканям и низкое соотношение опухоль/фон, что ограничивало его широкое клиническое применение [30, 31]. В отличие от моноклональных антител, соединения на основе малых молекул обладают такими преимуществами, как отсутствие иммуногенности, быстрое накопление в опухоли и выведение из организма, что приводит к снижению токсичности и повышению качества визуализации.

В результате в последние десятилетия для разработки таргетных радиофармпрепаратов стали использоваться низкомолекулярные соединения [32–34]. Первыми диагностическими трейсерами для визуализации БАФ стали радиофармпрепараты на основе иБАФ, меченых бета-плюс-излучающими (β^+ -распад) радиометаллами для ПЭТ-визуализации. Эти разработки были активизированы исследованиями талабостата, ингибитора пролилпептидазы с последовательностью валинил-L-боропролина (Val-boroPro), который имитирует последовательность NH₂-X-Pro, распознаваемый каталитическим сайтом БАФ. В результате была предложена общая структура N-ацил Gly-boroPro, основанная на предпочтениях субстрата эндопептидазной активности БАФ. Это исследование определило ингибиторы на основе последовательности N-ацил-Gly-Pro как перспективных кандидатов для создания БАФ-направленных радиофармпрепаратов [35].

Ингибитор БАФ UAMC-1110, впервые описанный в 2014 г., был одним из первых низкомолекулярных соединений, продемонстрировавших высокое сродство к БАФ, помимо у этой молекулы оказался благоприятный фармакокинетический профиль [36–38]. Производные 2-циано-пирролидина, также представляют собой примеры ингибиторов с сильным сродством к БАФ, где в качестве референтных соединений использовались талабостат и линаглиптин. Исследования подтвердили, что структура N-(4-хинолинил)глицил-(2-циано-пирролидина), содержащего последовательность Gly-cyanoPro, является весьма перспективной в отношении синтеза иБАФ, также была подчеркнута важная роль хинолинового кольца в получении высокоаффинных соединений [36, 39].

Основываясь на этих работах, были синтезированы первые соединения иБАФ, используемые в ядерной медицине: FAPI-01 и FAPI-02 [40]. FAPI-01 представляет собой производное хинолина, замещенное в положении 5 атомом йода-125, длительный период полураспада которого (59,4 дня), был особенно полезен в исследованиях биораспределения. Было показано, что FAPI-01 селективно связывает человеческий и мышинный БАФ и быстро интернализуется в экспрессирующие БАФ клетки. Чтобы предотвратить быструю потерю активности (¹²⁵I)-FAPI-01 из-за ферментативного дейодирования, было разработано негалогенированное производное - FAPI-02, где БАФ-связывающий фрагмент функционализирован спейсером, несущим хелатор DOTA [40].

Галлий-68 [⁶⁸Ga] получил широкое распространение в качестве диагностического радионуклида благодаря оптимальным химическим свойствам, позволяющим легко формировать комплексы с циклическими хелаторами, такими как DOTA, NOTA или NODAGA, что дает возможность разрабатывать радиофармпрепараты, направленные на широкий спектр молекулярных мишеней. Возможность использования FAPI-02, меченного ⁶⁸Ga для ПЭТ-визуализации, было продемонстрировано на трех пациентах с метастатическим раком легко-

го, молочной железы и поджелудочной железы. Во всех трех случаях [^{68}Ga]Ga-FAPI-02 показал значительное накопление в опухолях и метастазах ($\text{SUV}_{\text{max}} = 13,3$) без включения в нецелевых тканях ($\text{SUV}_{\text{max}} = 3,6$) и быстро выводился почками. Его аналог FAPI-02, меченный радиоактивным изотопом ^{177}Lu , быстро проникал в клетки, экспрессирующие БАФ, и демонстрировал высокий уровень накопления в опухоли у мышей с ксенотрансплантатами клеток HT-1080-FAP (эпителиальные) или SK-LMS-1 (клетки вульвы). Значимого его включения в нормальных тканях не наблюдалось, а выведение из крови происходило быстро, что позволило получить высококонтрастные изображения при проведении одноконтрастной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

В последние годы были разработаны другие модификации данных соединений – от FAPI-03 до FAPI-15. Их анализ показал, что природа самого спейсера и его положение на хинолиновом кольце являются одними из критических факторов, которые необходимы для достаточного удержания соединения в опухолевых клетках [41]. В этой серии с наилучшим потенциалом для клинического использования оказался FAPI-04 как для диагностических, так и для терапевтических целей [42]. Как показали эксперименты, дифторирование пирролидинового кольца усиливало сродство к БАФ. Как и его аналог FAPI-02, FAPI-04 продемонстрировал быструю интернализацию в БАФ-позитивные опухоли и быстрый почечный клиренс его несвязанной фракции, что приводило к быстрому накоплению в опухолевых очагах [40]. Подобно [^{68}Ga]Ga-FAPI-02, [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 активно аккумуляровался в первичных опухолях и метастазах ($\text{SUV}_{\text{max}} = 23,86$) с минимальным включением в интактных тканях ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,35$). Эти же авторы провели дополнительные исследования для оптимизации удержания FAPI-04 в опухоли. С этой целью липофильность соединения модифицировали путем изменения спейсерной области [43]. В результате FAPI-21 (с эфирно-оксидной связью и мостиковым пиперазином) и FAPI-46 (с третичным амином для закрепления спейсера) выводились из клеток медленнее, чем FAPI-04, несмотря на то, что FAPI-46 имел ту же структуру DOTA-пиперазина, что и FAPI-04. В конечном итоге, FAPI-46 был признан лучшим тераностическим агентом в этой серии, характеризующимся наиболее благоприятным соотношением опухоль/интактная ткань [43]. Значительное количество клинических исследований показывает, что визуализация с использованием меченных ^{68}Ga FAPI-04 или FAPI-46 может служить альтернативой ПЭТ с [^{18}F]FDG при онкологических заболеваниях, характеризующихся низкой метаболической активностью, и как следствие, – невысоким поглощением [^{18}F]FDG, в частности, при раке щитовидной железы, печени и желчных путей, а также при карциноматозе брюшины [1]. Дальнейшие исследования фармакофора FAPI-46 привели к созданию [^{68}Ga]Ga-DOTA-2P(FAPI)2, который включал уже две фармакодинамические группы FAPI-46 [44]. При изучении биораспределения [^{68}Ga]Ga-DOTA-2P(FAPI)2 было показано более выраженное поглощение радиофармпрепарата опухолью и более высокое соотношение опухоль/почка, чем у [^{68}Ga]Ga-FAPI-46. Результаты исследований показали, что включение димерных фармакофорных групп FAPI-46 в молекулярные зонды эффективно усиливает специфическое нацеливание на опухолевые клетки, одновременно снижая поглощение нецелевых структур и улучшая соотношение опухоль/фон [45].

Еще одним низкомолекулярным соединением стал ингибитор БАФ OncoFAP, содержащий в своей струк-

туре дифторцианопрولين, 8-аминохинолиновый фрагмент и карбоновую кислоту на конце сукцинатной цепи. Молекула соединялась с различными хелаторами для радиоактивного мечения, а также флуорофорами и цитотоксическими препаратами [41]. В сравнительных исследованиях биораспределения [^{68}Ga]Ga-OncoFAP и [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 на мышях с опухолями, экспрессирующими HT-1080 БАФ, были показаны схожие результаты поглощения опухолью и соотношения ткань/кровь двух трэйсеров. По сравнению с [^{68}Ga]Ga-FAPI-46, [^{68}Ga]Ga-OncoFAP продемонстрировал более низкое поглощение печенью и активное накопление в первичных и метастатических опухолях молочной железы, поджелудочной железы, толстой кишки, фибросаркомы и гепатоцеллюлярной карциномы [46].

Как уже говорилось выше, ^{68}Ga является оптимальным радиоизотопом с химической точки зрения для разработки радиофармпрепаратов. Однако он является источником позитронов с большей длиной свободного пробега по сравнению с ^{18}F , что приводит к более низкому пространственному разрешению [47]. Кроме того, короткий период полураспада ^{68}Ga (68 мин) требует тщательного планирования приготовления радиофармпрепарата, введения и получения изображений, что ограничивает гибкость диагностических процедур. Более длительный период полураспада ^{18}F (110 мин) обеспечивает преимущество в клинических условиях для проведения большего количества исследований. Однако радиомечение ^{18}F требует образования ковалентной связи между радиоэлементом и его векторной молекулой, которая сложнее, чем координационная связь, используемая для комплексообразования ^{68}Ga , в связи с чем необходимы более жесткие условия реакции и дополнительные стадии синтеза [48]. Разработанный метод нековалентного мечения ^{18}F , использующий сильное взаимодействие между фторидом ($[\text{F}^-]$) и алюминием $[\text{Al}^{3+}]$, позволил преодолеть химическую несовместимость между традиционным радиофторированием и циклическими хелаторами, используемыми для галлия [49, 50]. Исследования показывают, что получение иБАФ, меченных [^{18}F]фторидом алюминия, может быть автоматизировано с использованием тех же синтезаторов, что и для производства [^{18}F]FDG [51, 52]. В результате применения данных технологий был разработан [^{18}F]AlF-FAPI-42, также известный как [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI-04 [53]. Исследование биораспределения [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI-04 продемонстрировало высокую специфичность связывания с БАФ как *in vitro* и *in vivo* на линии человеческих раковых клеток U87 (глиобластома), так и у пациентов с различными видами опухолей (рак лёгкого, поджелудочной железы, саркома). Полученные ПЭТ-изображения характеризовались высокой контрастностью с минимальным облучением интактных тканей [54]. В исследованиях Wang S. et al было проведено сравнение биораспределения [^{18}F]AlF-NOTA-FAPI и [^{18}F]FDG у пациентов с различными опухолевыми процессами (лёгких, поджелудочной железы, толстой кишки, предстательной железы, лимфомы) и была продемонстрирована высокая чувствительность иБАФ [53]. Клиническое применение этого трэйсера вызывает всё больший интерес, о чём свидетельствуют многочисленные публикации [55–58].

Еще одним соединением, имеющим сходную с FAPI-42 структуру, но без дифторзамещения цианопрролидинового кольца, является FAPI-74. Связывающие свойства FAPI-74 с его молекулярной мишенью были оценены *in vitro* с использованием клеток HT-1080-FAP [59]. *In vivo* трэйсер, меченный [^{18}F]AlF, демонстрировал быстрое выведение из крови и активное поглощение

опухолью. При проведении ПЭТ-исследования пациенту с метастатическим немелкоклеточным раком легких [^{18}F]AIF-FAPI-74 показал эффективность, сравнимую с другими иБАФ – быстрое накопление с высокой интенсивностью в первичной опухоли и метастазах при почти полном отсутствии активности в интактных тканях [48]. В исследованиях Giesel F.L. et al была отмечена одинаковая чувствительность [^{18}F]AIF-FAPI-74, [^{68}Ga]Ga-FAPI-74 и [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 у 10 пациентов с раком лёгкого [59]. В проспективном исследовании, сравнивающем [^{18}F]AIF-FAPI-74 с [^{18}F]-FDG, у семи пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы иБАФ выявил на 22% больше патологических очагов, включая как метастатические, так и первичные опухоли, при этом SUV_{max} для метастатических поражений составил $8,2 \pm 13,9$ с [^{18}F]AIF-FAPI-74 и $5,7 \pm 2,8$ с [^{18}F]-FDG, для первичных опухолевых поражений – $10,5 \pm 4,5$ и $6,6 \pm 3,2$ соответственно [60].

Среди публикаций о диагностических трейсерах, направленных на БАФ, комплексы, меченные ^{68}Ga , составляют около 92% [61]. Много меньше публикаций касается радиофармпрепаратов, которые в качестве радиоактивной метки содержат ^{18}F . Однако следует отметить, что все вышеупомянутые соединения являются ПЭТ-трейсерами, имеющими ограничения с точки зрения стоимости и клинического применения. Диагностическая технология ОФЭКТ, основанная на использовании в качестве радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$, обладает рядом преимуществ – доступностью этого нуклида, получаемого с помощью генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, более массового использования ОФЭКТ, низкой стоимостью исследований и простотой производства подобных радиофармпрепаратов. Кроме того, в настоящее время отмечается значительный прогресс в техническом усовершенствовании ОФЭКТ-оборудования – создание гибридных устройств с возможностью количественного анализа полученных данных на уровне ПЭТ-исследований, внедрение CZT-детекторов (на основе цинка-теллурида кадмия), оптимизация программных алгоритмов и т.п. [62]. Но на сегодняшний день информация о молекулярных трейсерах для ОФЭКТ, нацеленных на БАФ, достаточно ограничена.

Несмотря на то, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ является наиболее часто используемым гамма-излучающим изотопом в ядерной медицине, его реакционная способность требует для создания радиофармацевтических соединений применения специфических хелаторов, отличающихся от ^{68}Ga и ^{18}F . Было исследовано несколько подходов к мечению соединений иБАФ радионуклидом $^{99\text{m}}\text{Tc}$, в частности, были применены стратегии моно-оксо, трикарбонил, изонитрила и HYNIC (6-hydrazinonicotinamide). В целом, эти подходы к мечению продемонстрировали высокую эффективность и прочное связывание, полученные трейсеры [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-иБАФ показали высокую специфичность к БАФ-позитивным клеткам и ксенотрансплантатам как в исследованиях *in vitro*, так и на животных моделях. Однако большинство трейсеров характеризовалось различной степенью липофильности, что приводило к преимущественному их выведению через гепатобилиарный путь и нежелательному связыванию с липопротеинами. В связи с этим были предприняты попытки синтезировать более гидрофильные соединения на основе иБАФ для улучшения фармакокинетических свойств и достижения более благоприятного биораспределения, особенно в абдоминальной области [63].

В 2020 г. Roy J et al сообщили об ингибиторе БАФ, меченном $^{99\text{m}}\text{Tc}$, который был получен путем конъюгации лиганда FAPI-L3 с хелатором трипептида меркаптоацетилтриглицина (MAG3) для мечения ядра [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]

(TcO) $^{3+}$ [64]. В результате [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] Tc-FAPI-L3 продемонстрировал прочное связывание и специфичность к БАФ в линии клеток эмбриональной почки человека HEK 293, трансфицированных БАФ. При испытании *in vivo* на мышцах с опухолями молочной железы MDA-MB231 радиофармпрепарат интенсивно накапливался в опухолевой ткани с минимальным поглощением в нецелевых органах.

Lindner T. et al представили данные по разработке ингибитора FAPI-34 с использованием тридентатного соединения бис(1H-имидазол-2-илметил)амин, способного хелатировать технеций в форме аквакарбонильного комплекса [$^{99\text{m}}\text{Tc}$](Tc(CO) $_3$ (H $_2$ O) $_3$) $^+$ [65]. Этот трейсер является перспективным кандидатом для сцинтиграфической визуализации благодаря высокой контрастности получаемых изображений, достигаемой за счет значительного поглощения радиофармпрепарата опухолью и быстрого выведения его из организма. Клиническое применение [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-FAPI-34 было описано у двух пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы и яичников, ранее прошедших ПЭТ-визуализацию с [^{68}Ga]Ga-FAPI-46, при этом данные, полученные при ОФЭКТ и ПЭТ были сопоставимы [65]. Авторы также отмечают, что FAPI-34 может применяться для радионуклидной терапии при мечении рением-188 [^{188}Re]. Однако стоит отметить, что хелатирующие комплексы [$^{99\text{m}}\text{Tc}$](Tc(CO) $_3$) $^+$ демонстрируют стабильность с точки зрения кинетики реакции, но создают проблемы в производстве, часто приводя к образованию различных сложных изомеров. Эта сложность снижает эффективность мечения конечного продукта. Кроме того, необходимость точной регуляции pH в процессе радиоактивного мечения существенно ограничивает его клиническую пригодность.

Помимо FAPI-34 были разработаны другие диагностические радиофармпрепараты на основе хинолина – [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-L1, [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-Glc-FAPT и [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-FAPI-04, в каждом из которых используются различные хелатирующие группы технеция [66–68]. Для оценки биораспределения и диагностической ценности [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-FAPI-04 ([$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HFAPi) было обследовано 40 пациентов с предполагаемыми или подтвержденными опухолями желудочно-кишечного тракта [69]. Уровень аккумуляции [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HFAPi коррелировал с экспрессией БАФ, в ложноотрицательных случаях наблюдался самый низкий уровень БАФ. При этом наиболее интенсивное накопление [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HFAPi было отмечено в опухолях желудка и толстой кишки (медиана опухоль/фон и SUV_{max} 7,01 и 6,35 и 12,43 и 9,13 соответственно), что согласовывалось с данными ПЭТ/КТ с [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 [70]. Недавнее предварительное клиническое исследование (NCT05859763), проведенное у пациентов с раком молочной железы, показало, что [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-HYNIC-FAPI-04 демонстрирует заметное преимущество перед [^{18}F]-FDG в выявлении метастатического поражения лимфатических узлов [71].

В 2022 г. Ruan Q. et al представили результаты синтеза двух производных [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-иБАФ с изонитрильной группой в качестве лиганда для координации $^{99\text{m}}\text{Tc}$, с цепями C5 и PEG4 в качестве линкеров для связывания с пиперазиновой группой иБАФ [72]. Однако, несмотря на то, что данные комплексы характеризовались лучшей биодоступностью и абсорбцией опухолью, их ограниченная растворимость в воде оставалась проблемой, что приводило к относительно высокому накоплению трейсеров почками и в целом высоким накоплением в нецелевых органах, и как следствие, неудовлетворительному качеству полученных изображений. Последующие работы проводились с различными линкерами, что привело к

синтезу [^{99m}Tc] Tc-6-1 с d-пролином в качестве линкера, который продемонстрировал наилучшую стабильность и сильное сродство к БАФ как *in vitro*, так и *in vivo* [67, 73, 74]. Анализ биораспределения показал высокий уровень поглощения радиофармпрепарата опухолью при минимальном накоплении в нецелевых органах, таких как сердце, печень и мышцы, что позволило достичь благоприятных соотношений опухоль/фон.

В 2022 г. Trujillo-Benitez D. et al разработали иБАФ на основе структуры N-(пиридин-3-карбонил)-D-Ala-boroPro, меченый ^{99m}Tc через хелатор гидразиноникотиновой кислоты (HYNIC). Биокинетический профиль [^{99m}Tc]Tc-iFAP аналогичен профилю [^{68}Ga]Ga-FAP1-46 или [^{99m}Tc]Tc-FAP1-34 и характеризуется быстрым его выведением из нецелевых тканей [75]. В исследовании, включавшем 32 пациента с глиомами и другими видами рака (молочной железы, лёгких, толстой кишки, почки, шейки матки), ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-iFAP в 100% случаев визуализировал первичные опухоли, однако демонстрировал низкую чувствительность в диагностике лимфогенных и отдалённых метастазов по сравнению с [^{18}F]-FDG [76]. При этом радиофармпрепарат показал хорошую эффективность в дифференциации глиом высокой и низкой степени злокачественности благодаря высокой контрастности полученных изображений. Были проведены сравнительные исследования ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-iFAP и ПЭТ/КТ с [^{18}F]-FDG у трех онкологических пациентов с раком шейки матки (плоскоклеточный), молочной железы (трижды негативный) и легкого (аденокарцинома) [77]. Рак шейки матки показал более высокое поглощение [^{99m}Tc]Tc-iFAP, рак лёгких – [^{18}F]-FDG, а рак молочной железы – промежуточное сродство к обоим радиофармпрепаратам. При этом первичные опухоли характеризовались значительно более высоким накоплением [^{99m}Tc]Tc-iFAP, чем лимфогенные метастазы у всех пациентов.

С целью разработки более водорастворимых комплексов ^{99m}Tc -иБАФ Yang X et al синтезировали радиофармпрепараты на основе HYNIC-Glc-FAPT, используя трицин/ЭДДА или димер трицина в качестве солигандов для получения [^{99m}Tc]Tc-трицин/ЭДДА-HYNIC-Glc-FAPT ([^{99m}Tc]Tc-TE-FAPT) и [^{99m}Tc]Tc-трицин(2)-HYNIC-Glc-FAPT ([^{99m}Tc]Tc-T2-FAPT) [66]. Наилучшие показатели фармакокинетики и накопления опухолью продемонстрировал [^{99m}Tc]Tc-TE-FAPT. Также достаточно перспективной разработкой может стать синтез димерного комплекса иБАФ – [^{99m}Tc]Tc-TRPTS-HF2 [78]. Авторы показали, что по сравнению с его мономерным аналогом ([^{99m}Tc]Tc-TRPTS-HF) [^{99m}Tc]Tc-TRPTS-HF2 характеризуется значительно более высоким поглощением и соотношением опухоль/фон в у мышей с опухолями HT-1080-FAP и U87-MG. Результаты доклинического исследования [^{99m}Tc]Tc-TRPTS-HF2 демонстрируют его существенный клинический потенциал, тем самым расширяя набор трейсеров для ОФЭКТ-визуализации БАФ-позитивных опухолей.

Радиофармпрепараты для тераностики

Изучение молекулярных мишеней злокачественных опухолей привели к бурному развитию таргетной терапии, в том числе и в рамках ядерной медицины. Подходящая тераностическая молекула, нацеленная на БАФ, имеет потенциал терапевтического применения у больных с БАФ-позитивными опухолями, позволяя на диагностическом этапе проводить адекватный отбор пациентов. Поэтому особенно актуальным на сегодняшний день является тераностический подход при создании таргетных трейсеров. Наиболее активно изучаемым и

используемым терапевтическим радионуклидом в последние десятилетия является ^{177}Lu , однако и альфа-излучающие радионуклиды имеют огромную перспективу применения, поскольку, благодаря особенностям излучения, характеризуются меньшим токсическим воздействием на организм в целом, но более эффективным повреждающим действием на опухоль.

Особенностью структуры низкомолекулярного ингибитора OncoFAP является возможность использования различных хелаторов для радиоактивного мечения. Так, например, для синтеза радиофармпрепаратов на основе данного ингибитора, меченых ^{68}Ga , ^{18}F или ^{177}Lu , в качестве хелаторов использовались DOTAGA, NODAGA и NOTA, соответственно [41, 79]. Связывающая способность этих радиофармпрепаратов с БАФ была протестирована на клетках SK-RC-52.hFAP и БАФ-отрицательных клетках SK-RC-52 дикого типа и наилучшие результаты связывания с БАФ-позитивными клетками показал [^{177}Lu]Lu-DOTAGA-OncoFAP [79]. Полученное соединение было протестировано на бестимусных мышцах Balb/c AnNRj-Foxn1 с ксенотрансплантатами почечной карциномы SK-RC52.hFAP. Результаты проведенного исследования показали благоприятный для терапии профиль биораспределения [46]. Потенциал клинического применения [^{177}Lu]Lu-OncoFAP пока не изучен. Также в настоящее время завершена I фаза клинических испытаний (NCT05784597) [^{68}Ga]Ga-OncoFAP, разработанного компаниями Philogen и Blue Earth.

Хотя производные иБАФ на основе хинолина, в частности FAP1-46, являются превосходными векторами для визуализации БАФ и демонстрируют значительный потенциал для терапевтического применения, время их внутриопухольевой задержки не считается оптимальным для использования в таргетной радионуклидной терапии (TRT). Liu Y. et al в качестве таргетного соединения был разработан ингибитор PNT6555, и диагностический трейсер [^{68}Ga]Ga-PNT6555 продемонстрировал селективность к опухолям на мышинных моделях БАФ-позитивных опухолей и высокую контрастность опухоли/фон при ПЭТ-визуализации [80]. Доклинические исследования [^{177}Lu]Lu-46PNT6555 показали значимые противоопухолевые эффекты, превзойдя [^{177}Lu]Lu-FAP1-46 по показателям ингибирования роста опухоли. Радиофармпрепарат был протестирован при различных видах опухолей с повышенной экспрессией БАФ [80] и полученные результаты позволили инициировать клинические испытания [^{177}Lu]Lu-46PNT6555 в рамках I фазы (NCT05432193) [81].

Еще одним иБАФ, который был разработан немецкой биофармацевтической компанией Clovis Oncology, стал FAP-2286, циклический пептидомиметик, состоящий из семи аминокислот. Преимуществом циклических пептидов и псевдопептидов является их высокая стабильность и жёсткость, по сравнению с их линейными аналогами, что часто приводит к более высокому сродству и специфичности к мишеням [82]. Эта жёсткость также обеспечивает циклическим пептидам большую устойчивость к ферментативной деградации [83]. FAP-2286 состоит из циклизированной пептидной последовательности, связанной с хелатором DOTA через 1,3,5-бензолтриметантиольную группу, в исследованиях изучались его комплексы с ^{68}Ga , ^{111}In и ^{177}Lu [84]. Первые исследования показали, что [^{68}Ga]Ga-FAP-2286 демонстрирует профиль распределения, аналогичный [^{68}Ga]Ga-FAP1-46, с несколько более высоким физиологическим накоплением в печени, почках и сердце. Клинические исследования продемонстрировали более низкое фоновое поглощение [^{68}Ga]Ga-FAP-2286, по сравнению

с ^{68}Ga]-Ga-FAPI-46, в щитовидной, поджелудочной и слюнных железах. Чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga]-Ga-FAP-2286 в выявлении первичных опухолей превосходила возможности ^{18}F]-FDG при прямом сравнении, наряду с более высокой интенсивностью аккумуляции в патологических очагах. В целом ^{68}Ga]-Ga-FAP-2286 и ^{68}Ga]-Ga-FAPI-46 характеризовались схожими клиническими результатами при сравнении с ^{18}F]-FDG [85, 86]. Для дальнейшей оптимизации диагностических свойств этого вектора был разработан аналог NOTA, позволяющий маркировать ингибитор ^{18}F]-фторидом алюминия [87]. Клинические исследования терапевтического аналога ^{177}Lu]-Lu-FAP-2286 (средняя вводимая активность составила $5,8 \pm 2,0$ ГБк) продемонстрировали длительное удержание радиофармпрепарата в опухоли при приемлемых побочных эффектах [88]. В связи с этим безопасностью и эффективностью ^{177}Lu]-Lu-FAP-2286 в настоящее время оцениваются в рамках клинического исследования фазы 1/2 LuMIERE, спонсируемого компанией Novartis (NCT04939610) [89]. Незначительные структурные модификации FAP-2286 привели к разработке оптимизированного аналога ЗВР-3940. Хотя научная литература по этой таргетной молекуле пока ограничена, исследования проводились как в области визуализации, так и терапии [90]. В исследовании Baum R.P. et al были представлены первые результаты тераностического подхода с использованием ЗВР-3940 в клинической практике, когда отбор на терапию проводился с использованием ^{68}Ga]-Ga-ЗВР-3940, затем иБАФ метился различными радионуклидами [^{177}Lu , ^{90}Y и ^{225}Ac], вводимыми либо отдельно, либо в tandemных комбинациях радионуклидов [^{177}Lu + ^{225}Ac или ^{90}Y + ^{225}Ac]. По результатам терапии у одного пациента была достигнута полная ремиссия, у четырех – частичная ремиссия, и у трех наблюдалась стабилизация заболевания, в общей когорте больных ($n = 28$) медиана общей выживаемости с начала РНТ составила 9,0 мес [91, 92].

Недавними исследованиями была представлена молекула FAPI-JNU как еще один тераностический агент, нацеленный на БАФ [93]. Доклинические исследования показали благоприятное биораспределение и специфичность нацеливания на опухоль ^{68}Ga]-Ga-FAPI-JNU с более высокой аккумуляцией в опухоли по сравнению с ^{68}Ga]-Ga-FAPI-46. При клинической апробации чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga]-Ga-FAPI-JNU в выявлении метастазов в лимфатических узлах, костях и рецидивных опухолях была выше, чем с ^{18}F]-FDG. Доклиническая апробация терапевтического соединения ^{177}Lu]-Lu-FAPI-JNU продемонстрировала значительную противоопухолевую эффективность.

Что касается трейсеров, меченных технецием- $^{99\text{m}}$, нет данных о серьезных исследованиях по использованию этих радиофармпрепаратов для тераностических целей. Можно предполагать, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$]-Tc-FAPI-34 может иметь в этом отношении преимущество перед $^{99\text{m}}\text{Tc}$]-Tc-iFAP, поскольку основан на технологии меченя трикарбониллом, которая доказано подходит для использования с ^{188}Re , тогда как в случае HYNIC мечение с помощью ^{188}Re нецелесообразно. В недавней публикации Xu M et al были представлены данные по синтезу четырех радиофармпрепаратов MAS3-FAPI, MAS3-DOTA-FAPI, MAE3-FAPI и MAE3-DOTA-FAPI, меченных рением- ^{188}Re [^{188}Re] [94]. Этот радионуклид считается перспективной тераностической парой для $^{99\text{m}}\text{Tc}$, несмотря на сложную координационную химию рения, которая затрудняет разработку стабильного бифункционального хелатора. Результаты исследований *in vivo* на ксенотрансплантах NT1080-FAP выявили различные

фармакокинетические профили модифицированных DOTA трейсеров, где [^{188}Re]-Re-MAE3-DOTA-FAPI продемонстрировал наиболее высокую опухолевую специфичность, устойчивое удержание в пораженной области и высокую терапевтическую эффективность, что предполагает его высокий потенциал для клинического применения.

В табл. 1 представлены зарегистрированные на <https://clinicaltrials.gov/> текущие или законченные клинические исследования (КИ), касающиеся как диагностических, так и терапевтических трейсеров, мишенью которых являются БАФ. Клинические исследования диагностических радиофармпрепаратов касаются только ПЭТ-диагностики, преимущественно это метод ПЭТ/КТ, и только единичные исследования включают в себя использование ПЭТ/MPT. Из 47 представленных КИ только несколько исследований не касаются онкологических заболеваний, а направлены на изучение диагностических возможностей иБАФ в отношении миокардиального фиброза. Зарегистрированных КИ с включением иБАФ, меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$, на сегодняшний день нет. Клинические исследования терапевтических агентов включают в себя радиофармпрепараты, меченные ^{177}Lu , являются незавершенными и не выходят за рамки 1 или 2 фаз.

Заключение

Белок активации фибробластов – это сериновая протеаза, экспрессируемая в фибробластах, ассоциированных с раком, а также в фиброзных тканях и областях активного ремоделирования тканей, что делает его привлекательной мишенью для диагностической визуализации большого спектра заболеваний. В онкологии ПЭТ с иБАФ демонстрирует высокую чувствительность в выявлении злокачественных новообразований, в том числе с низкой гликолитической активностью, таких, например, как рак поджелудочной железы, холангиокарцинома и некоторые саркомы. Чувствительность и специфичность этих трейсеров к стромальному компоненту позволяют оптимизировать дифференциальную диагностику опухолей, стадирование и оценку терапии. Кроме того, данное направление имеет огромный потенциал относительно тераностического подхода к лечению злокачественных новообразований, когда один тот же трейсер может быть помечен диагностическим или терапевтическим радионуклидом. Помимо онкологии, иБАФ показали значимые результаты в диагностике состояний, характеризующихся фиброзными и воспалительными процессами. Существующие исследования направлены на изучение возможностей иБАФ визуализировать фиброз и и активное ремоделирование миокарда, что имеет решающее значение при таких состояниях, как сердечная недостаточность, последствия инфаркта миокарда и гипертрофическая кардиомиопатия.

Фтордезоксиглюкоза, меченая ^{18}F , по-прежнему остается наиболее широко используемым радиофармпрепаратом в онкологии, и иБАФ стали отличным инструментом для визуализации опухолей, для которых ^{18}F]-FDG не может предоставить достаточной информации. Разработка и клиническое применение соединений на основе иБАФ, особенно на основе производных хинолина, позволяет более точно диагностировать опухоли с низким поглощением ^{18}F]-FDG. Значительное количество клинических исследований показывает, что визуализация с использованием ^{68}Ga -меченых FAPI-04 или FAPI-46 может служить альтернативой ПЭТ с ^{18}F]-FDG при некоторых злокачественных новообразованиях, например при раке щитовидной железы, печени и желчных

Таблица 1

Текущие клинические исследования по использованию ингибиторов БАФ

Current clinical studies on the use of BAF inhibitors

№	Название	Номер проекта	Статус	Фаза	Медицинская организация
1	2	3	4	5	6
ДИАГНОСТИКА					
Завершено					
1	FAPI PET/CT Prospective Interobserver Agreement	NCT04990882	Завершено	Наблюдение	University Hospital, Essen
2	⁶⁸ Ga-FAPI-46 PET for Imaging of FAP Expressing Cancer	NCT05160051	Завершено	2	University Hospital, Essen
3	First in Human Study of ⁶⁸ Ga/64Cu-FAPI-XT117 PET/CT in Patients With Malignant Solid Tumors	NCT05814835	Завершено	1	Chinese PLA General Hospital
4	¹⁸ F-FAPI PET Imaging in Pancreatic Adenocarcinoma	NCT05884463	Завершено	Не применимо	Zhejiang University
5	¹⁸ F-FDG and ⁶⁸ Ga-FAPI PET/CT in Lung Adenocarcinoma	NCT04588064	Завершено	Не применимо	The First Affiliated Hospital of Xiamen University
6	A Head-to-head Comparison of [⁶⁸ Ga]Ga-FAPI and [⁶⁸ Ga]Ga-TATE PET/CT in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: a Single-center, Prospective Study	NCT05990998	Завершено	1/2	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University
7	Comparing ¹⁸ F-FAPI-04 and ¹⁸ F-FDG PET/CT in Cancer Detection	NCT06206642	Завершено	Не применимо	Lanzhou University Second Hospital
8	Clinical Translation of a Novel FAPI Dimer [⁶⁸ Ga]Ga-LNC1013	NCT06159049	Завершено	Наблюдение	Xiangya Hospital of Central South University
Набор клинического материала					
9	Application of Al ¹⁸ F-NOTA-FAPI PET/CT in Malignant Tumors Expressing Fibroblast-activated Proteins	NCT05749302	Набор	2/3	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences
10	Diagnosis of Metastatic Tumors on ⁶⁸ Ga-FAPI-RGD PET-CT and Radioligand Therapy With ¹⁷⁷ Lu-FAPI-RGD	NCT06638034	Набор	1	Peking Union Medical College Hospital
11	Diagnosis of Metastatic Tumors on ⁶⁸ Ga-FAPI PET-CT and Radioligand Therapy with ¹⁷⁷ Lu-EB-FAPI	NCT05400967	Набор	1	Peking Union Medical College Hospital
12	PET Image Exploration of Novel Tracer [⁶⁸ Ga]-FAPI-JNU Imaging Studies in Patients with Malignant Tumors	NCT06 ⁶⁸ 4028	Набор	Не применимо	Affiliated Hospital of Jiangnan University
13	⁶⁸ Ga-NI-FAPI PET/CT: First-in-human Study	NCT06 ⁶⁸ 8305	Набор	1	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University
14	⁶⁸ Ga-FAPI-RGD PET/CT Imaging in the Lung Cancer Patients	NCT05543954	Набор	1	Peking Union Medical College Hospital
15	⁶⁸ Ga-FAPI PET/CT in Malignant Tumors	NCT05034146	Набор	Не применимо	Zhongnan Hospital
16	Characterizing Breast Cancer With ⁶⁸ Ga-FAPI PET/CT (PFB-01)	NCT05574907	Активно	Не применимо	Peking Union Medical College Hospital
17	Using FAPI PET/MRI to Evaluate Prostate Cancer	NCT06675357	Набор	2	University of Wisconsin, Madison
18	PET Imaging of Solid Tumors by a Novel Tracer, ⁶⁸ Ga-FAPI	NCT05172310	Набор	1	Karolinska University Hospital
19	FAPI PET/CT for Lymph Node Staging in Colorectal Carcinoma	NCT05209750	Набор	Не применимо	The Netherlands Cancer Institute
20	Exploring the Application Value of PET Molecular Imaging Targeting FAP in Oral Squamous Cell Carcinoma	NCT05030597	Набор	Наблюдение	Zhongnan Hospital
21	FAPI and FDG PET/MRI in Diagnosis and Therapy Prediction of Bladder Cancer	NCT06421142	Набор	Не применимо	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University
22	Fibrosis in Chronic and Delayed Myocardial Infarction	NCT05756608	Набор	Наблюдение	University of Edinburgh
23	Prospective Exploratory Study of FAPI PET/CT in Prostate Cancer With Histopathology Validation	NCT04457232	Активно	1	Jonsson Comprehensive Cancer Center
24	Prospective Exploratory Study of FAPI PET/CT With Histopathology Validation in Patients With Various Cancers	NCT04459273	Набор	1	Jonsson Comprehensive Cancer Center
25	Characterizing Breast Cancer With Al ¹⁸ F-NOTA-FAPI-04 PET/CT (PFB-02)	NCT05574920	Активно	Не применимо	Peking Union Medical College Hospital
26	Evaluation of ⁶⁸ Ga-FAPI-46 and ¹⁸ F-FDG PET/CT Imaging for Detecting Recurrent Tumor Lesions in Patients of Ovarian Cancer	NCT06232122	Набор	Не применимо	Chang Gung Memorial Hospital
27	Application of PET/MRI in the Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer	NCT06653452	Набор	Не применимо	Peking Union Medical College Hospital
28	Initial Staging of Lobular Breast Carcinoma: Head to Head Comparison of ⁶⁸ Ga-FAPI-46 and ¹⁸ F-FDG PET/CT	NCT05931302	Набор	Не применимо	Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne sur Mer
29	Comparison of ⁶⁸ Ga-FAPI-46 PET and ¹⁸ F-FDG PET in Lung Cancer	NCT056 ¹⁷⁷ 42	Набор	Не применимо	Chang Gung Memorial Hospital
30	⁶⁸ Gallium-Fibroblast Activating Protein Inhibitors-46 Positron Emission Tomography - Computerized Tomography for Molecular Assessment of Fibroblast Activation and Risk Assessment in Solid Tumors	NCT06136065	Набор	2	Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. IRCCS

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6
31	Experimental PET Imaging Scans Before Cancer Surgery to Study the Amount of PET Tracer Accumulated in Normal and Cancer Tissues	NCT04147494	Набор	1	Jonsson Comprehensive Cancer Center
32	Multicenter Validation Trial of [¹⁸ F]AlF-FAPI-74 for PET Imaging of Cancer-associated Fibroblasts Through Fibroblast Activation Protein Inhibitors (FAPI) in Different Tumor Types	NCT06782412	Набор	2/3	KU Leuven
33	Investigational Scan (⁶⁸ Ga-FAPI-46 PET/CT) for Imaging of Cancer-Associated Fibroblasts for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	NCT055 ¹⁸ 903	Набор	2	Mayo Clinic
34	⁶⁸ Ga-FAPi-46 PET/CT Scan in Imaging Patients With Sarcoma	NCT04457258	Набор	1	Jonsson Comprehensive Cancer Center
35	[⁶⁸ Ga]Ga-FAPI-46 Positron Emission Tomography (PET) Scan to Improve the Imaging of Pancreatic and Bile Duct Cancer	NCT05957250	Набор	Не применимо	Amsterdam UMC, location VUmc
36	Role of the Fibroblast Activation Protein (FAP) as Biomarker of Fibrotic Lung Diseases	NCT06 ¹⁸ 9820	Набор	2	Erasmе University Hospital
37	⁶⁸ Ga-JH04 PET/CT: Dosimetry and Biodistribution Studies	NCT06438250	Набор	1	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University
38	The Therapeutic Efficacy of ¹⁸ F-FDG Combined With ¹⁸ F-FAPI PET/MR in Neoadjuvant Therapy for Gastric Cancer	NCT06327386	Набор	Наблюдение	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University
Набор участников ещё не начал					
39	[¹⁸ F]F-FAPI PET/CT and Laparoscopy in Staging Advanced Gastric Cancer	NCT070 ¹⁸ 661	Еще не набран	2/3	Leiden University Medical Center
40	⁶⁸ Ga-FAPI PET/CT in the Staging of High-Grade Epithelial Ovarian Cancers: A Pilot Study	NCT05956093	Еще не набран	Не применимо	University Health Network, Toronto
41	Rationale and Trial Design of PFB-03 Study: Diagnostic Performance and Clinical Application of ¹⁸ F-FAPI-PET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Therapy	NCT07012707	Еще не набран	Наблюдение	Peking Union Medical College Hospital
42	Cutting Edge Imaging With PET-FAPI for Earlier Pancreatic Cancer Diagnosis	NCT06659705	Еще не набран	2	Institut Curie
43	To Compare the Clinical Application of ¹⁸ F-LNC1007 Injection PET/CT and ¹⁸ F-FDG PET/CT	NCT06205888	Еще не набран	Не применимо	Jinling Hospital, China
44	The Diagnostic Value of FAPI PET/CT in Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer	NCT06634173	Еще не набран	Не применимо	The Netherlands Cancer Institute
45	FAPi Molecular Imaging for Diagnosis of the CMS4 Unfavorable Colorectal Cancer Subtype	NCT06191120	Еще не набран	Не применимо	UMC Utrecht
46	⁶⁸ Ga-FAPI-46 in Staging of Pancreatic Adenocarcinoma	NCT06911021	Еще не набран	Не применимо	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
47	¹⁸ F-FDG Versus ⁶⁸ Ga-FAPI-46 as PET Tracer in ER-positive Breast Cancer	NCT06335069	Еще не набран	2	Maastricht University Medical Center
ТЕРАПИЯ					
1	Therapeutic Study of ¹⁷⁷ Lu-CTR-FAPI in Advanced Metastatic Digestive Malignancies	NCT07014254	Еще не набран	Не применимо	Xijing Hospital
2	Diagnosis of Metastatic Tumors on ⁶⁸ Ga-FAPI PET-CT and Radioligand Therapy with ¹⁷⁷ Lu-EB-FAPI	NCT05400967	Набор	1	Peking Union Medical College Hospital
3	Cutting Edge Imaging With PET-FAPI for Earlier Pancreatic Cancer Diagnosis	NCT06659705	Еще не набран	2	Institut Curie
4	⁶⁴ Cu-LNTH-1363S in Patients With Sarcoma or Gastrointestinal Tract Cancer	NCT06298916	Набор	1/2	Lantheus Medical Imaging
5	FAPi Radioligand OpEn-Label, Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Dosimetry of [¹⁷⁷ Lu-177]-PNT6555; A Dose Escalation Study for TRreatment of Patients With Select Solid Tumors (FRONTIER)	NCT05432193	Исследование прекращено досрочно и не будет возобновлено	1	POINT Biopharma, a wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company
6	A Study of ¹⁷⁷ Lu-FAP-2286 in Advanced Solid Tumors (LuMIERE)	NCT04939610	Набор	1/2	Novartis Pharmaceuticals
7	The Safety and Dosimetry Study of ¹⁷⁷ Lu-LNC1004 Injection	NCT05723640	Набор	1	Yantai LNC Biotechnology Singapore PTE. LTD.
8	A Clinial Trial of Lutetium [¹⁷⁷ Lu]-FAP-75 for the Treatment of Patients With Advanced Solid Tumors	NCT06553846	Еще не набран	1	Fudan University

путей, а также при карциноматозе брюшины [1]. Наиболее изученным на сегодняшний день из разработанных соединений является [^{68}Ga]Ga-FAPI-46, который демонстрирует большой потенциал как для диагностического, так и для терапевтического применения. Открываются большие перспективы для развития тераностической стратегии относительно онкологических заболеваний благодаря разработкам нехинолиновых соединений, таких как FAP-2286 и ЗВР-3940 [95]. Анализ результатов, опубликованных к настоящему времени в литературе, показывает, что стратегия применения в качестве хелатора HYNIC в настоящее время представляется наи-

более перспективной для разработки меченных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -иБАФ. Однако идеального соединения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -иБАФ на сегодняшний день не существует.

Следует отметить, что широкая гетерогенность исследованных БАФ-направленных радиофармпрепаратов затрудняет получение целостной картины, поскольку различные соединения иБАФ могут иметь разное сродство к БАФ, экспрессируемому при различных клинических состояниях. И, тем не менее, ингибиторы БАФ, меченные диагностическими радионуклидами, быстро развиваются в качестве нового метода визуализации с широким клиническим применением.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., Abderrahim L., Altmann A., Mier W., et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60;6:801-5. Doi: 10.2967/jnumed.119.227967.
- Hirmas N., Hamacher R., Sraieb M., Ingenwerth M., Kessler L., Pabst K.M., et al. Fibroblast-Activation Protein PET and Histopathology in a Single-Center Database of 324 Patients and 21 Tumor Entities. *J Nucl Med.* 2023;64;5:711-6. Doi: 10.2967/jnumed.122.264689.
- Mori Y., Dendl K., Cardinale J., Kratochwil C., Giesel F.L., Haberkorn U. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease. *Radiology.* 2023;306;2:e220749. Doi: 10.1148/radiol.220749.
- Giammarile F., Knoll P., Paez D., Estrada Lobato E., Calapaquí Terán A.K., Delgado Bolton R.C. Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) PET Imaging in Sarcomas: a New Frontier in Nuclear Medicine. *Semin Nucl Med.* 2024;54;3:340-4. Doi: 10.1053/j.semmuclmed.2024.01.001.
- Delgado Bolton R.C., Calapaquí Terán A.K., Herrmann K., Fanti S., Giammarile F. Are we Approaching a Change in Paradigm in PET/CT Imaging of Solid Gastrointestinal (or Digestive) Tract Tumors with the Clinical Application of FAPI Imaging? *Clin Nucl Med.* 2023;48;4:318-9. Doi: 10.1097/RLU.0000000000004602.
- Fouillet J., Torchio J., Rubira L., Fersing C. Unveiling the Tumor Microenvironment through Fibroblast Activation Protein Targeting in Diagnostic Nuclear Medicine: a Didactic Review on Biological Rationales and Key Imaging Agents. *Biology (Basel).* 2024;13;12:967. Doi: 10.3390/biology13120967.
- Lee K.N., Jackson K.W., Christiansen V.J., Lee C.S., Chun J.G., McKee P.A. Antiplasmin-Cleaving Enzyme is a Soluble Form of Fibroblast Activation Protein. *Blood.* 2006;107;4:1397-404. Doi: 10.1182/lood-2005-08-3452.
- Goldstein L.A., Ghersi G., Pineiro-Sanchez M.L., Salamone M., Yeh Y., Flessate D., et al. Molecular Cloning of Seprase: a Serine Integral Membrane Protease from Human Melanoma. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1361;1:11-9. Doi: 10.1016/s0925-4439(97)00032-x.
- Collins P.J., McMahon G., O'Brien P., O'Connor B. Purification, Identification and Characterisation of Seprase from Bovine Serum. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36;12:2320-33. Doi: 10.1016/j.biocel.2004.05.006.
- Keane F.M., Nadvi N.A., Yao T.W., Gorrell M.D. Neuropeptide Y. B-type Natriuretic Peptide, Substance P and Septide YY are Novel Substrates of Fibroblast Activation Protein- α . *FEBS J.* 2011;278;8:1316-32. Doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08051.x.
- Christiansen V.J., Jackson K.W., Lee K.N., McKee P.A. Effect of Fibroblast Activation Protein and Alpha2-Antiplasmin Cleaving Enzyme on Collagen Types I, III, and IV. *Arch Biochem Biophys.* 2007;457;2:177-86. Doi: 10.1016/j.abb.2006.11.006.
- Lee K.N., Jackson K.W., Christiansen V.J., Chung K.H., McKee P.A. A Novel Plasma Proteinase Potentiates Alpha2-Antiplasmin Inhibition of Fibrin Digestion. *Blood.* 2004;103;10:3783-8. Doi: 10.1182/lood-2003-12-4240.
- Dunshee D.R., Bainbridge T.W., Kljavin N.M., Zavala-Solorio J., Schroeder A.C., Chan R., et al. Fibroblast Activation Protein Cleaves and Inactivates Fibroblast Growth Factor 21. *J Biol Chem.* 2016;291;11:5986-96. Doi: 10.1074/jbc.M115.710582.
- Ramirez-Montagut T., Blachere N.E., Sviderskaya E.V., Bennett D.C., Rettig W.J., Garin-Chesa P., et al. FAP α , a Surface Peptidase Expressed during Wound Healing, is a Tumor Suppressor. *Oncogene.* 2004;23;32:5435-46. Doi: 10.1038/sj.onc.1207730.
- Huang Y., Simms A.E., Mazur A., Wang S., Leon N.R., Jones B., et al. Fibroblast Activation Protein- α Promotes Tumor Growth and Invasion of Breast Cancer Cells through Non-Enzymatic Functions. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28;6:567-79. Doi: 10.1007/s10585-011-9392-x.
- Lv B., Xie F., Zhao P., Ma X., Jiang W.G., Yu J., et al. Promotion of Cellular Growth and Motility is Independent of Enzymatic Activity of Fibroblast Activation Protein- α . *Cancer Genomics Proteomics.* 2016;13;3:201-8.
- Sun S., Albright C.F., Fish B.H., George H.J., Selling B.H., Kingsley D., et al. Expression, Purification, and Kinetic Characterization of Full-Length Human Fibroblast Activation Protein. *Protein Expr Purif.* 2002;24;2:274-81. Doi: 10.1006/prep.2001.1572.
- Ghersi G., Zhao Q., Salamone M., Yeh Y., Zucker S., Chen W.T. The Protease Complex Consisting of Dipeptidyl Peptidase IV and Seprase Plays a Role in the Migration and Invasion of Human Endothelial Cells in Collagenous Matrices. *Cancer Res.* 2006;66;9:4652-61. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1245.
- Mueller S.C., Ghersi G., Akiyama S.K., Cao X., Chen W.T. A Novel Protease-Docking Function of Integrin at Invadopodia. *J Biol Chem.* 1999;274;35:24947-52. Doi: 10.1074/jbc.274.35.24947.
- Artym V.V., Kindzelskii A.L., Chen W.T., Petty H.R. Molecular Proximity of Seprase and the Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor on Malignant Melanoma Cell Membranes: Dependence on Beta1 Integrins and the Cytoskeleton. *Carcinogenesis.* 2002;23;10:1593-601. Doi: 10.1093/carcin/23.10.1593.
- Kanamori A., Brown D.D. The Analysis of Complex Developmental Programmes: Amphibian Metamorphosis. *Genes Cells.* 1996;1;5:429-35. Doi: 10.1046/j.1365-2443.1996.d01-251.x.
- Niedermeyer J., Garin-Chesa P., Kriz M., Hilberg F., Mueller M.M., Ahmad A., et al. Expression of the Fibroblast Activation Protein During Mouse Embryo Development. *Int J Dev Biol.* 2001;45;2:445-7. Doi: 10.1387/ijdb.11330865.
- Roberts E.W., Deonarain A., Jones J.O., Denton A.E., Feig C., Lyons S.K., et al. Depletion of Stromal Cells Expressing Fibroblast Activation Protein- α From Skeletal Muscle and Bone Marrow Results in Cachexia and Anemia. *J Exp Med.* 2013;210;6:1137-51. Doi: 10.1084/jem.20122344.
- Fitzgerald A.A., Weiner L.M. The Role of Fibroblast Activation Protein in Health and Malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39;3:783-803. Doi: 10.1007/s10555-020-09909-3.
- Lo A., Li C.P., Buza E.L., Blomberg R., Govindaraju P., Avery D., et al. Fibroblast Activation Protein Augments Progression and Metastasis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JCI Insight.* 2017;2;19:e92232. Doi: 10.1172/jci.insight.92232.
- Ariga N., Sato E., Ohuchi N., Nagura H., Ohtani H. Stromal Expression of Fibroblast Activation Protein/Seprase, a Cell Membrane Serine Proteinase and Gelatinase, is Associated with Longer Survival in Patients with Invasive Ductal Carcinoma of Breast. *Int J Cancer.* 2001;95;1:67-72. Doi: 10.1002/1097-0215(20010120)95:1<67::aid-ijc1012>3.0.co;2-u.
- Pedersen R.S., Thorlacius-Ussing J., Raimondo M.G., Langholm L.L., Schett G., Ramming A., et al. Fibroblast Activation Protein (FAP)-Mediated Cleavage of Type III Collagen Reveals Serum Biomarker Potential in Non-Small Cell Lung Cancer and Spondyloarthritis. *Biomedicines.* 2024;12;3:545. Doi: 10.3390/biomedicines12030545.
- Деев С.М., Лебеденко Е.Н. Современные технологии создания неприродных антител для клинического применения // *Acta Naturae.* 2009. Т.1. №1. С. 32-50 [Deyev S.M., Lebedenko Ye.N. Modern Technologies for Creating Non-Natural Antibodies for Clinical Use. *Acta Naturae.* 2009;1;1:32-50 (In Russ.)]. Doi: 10.32607/20758251-2009-1-1-32-50.
- Welt S., Divgi C.R., Scott A.M., Garin-Chesa P., Finn R.D., Graham M., et al. Antibody Targeting in Metastatic Colon Cancer: a Phase I Study of Monoclonal Antibody F19 against a Cell-Surface Protein of Reactive Tumor Stromal Fibroblasts. *J Clin Oncol.* 1994;12;6:1193-203. Doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1193.
- Чернов В.И., Брагина О.Д., Синишкин И.Г., Медведева А.А., Зельчан Р.В. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы // *Вопросы онкологии.* 2016. Т. 62. №1. С. 24-30 [Chernov V.I., Bragina O.D., Siniшкиn I.G., Medvedeva A.A., Zel'chan R.V. Radioimmunotherapy: Current State of the Problem. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2016;62;1:24-30 (In Russ.)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2016-62-1-24-30.

31. Nicholes N., Date A., Beaujean P., Hauk P., Kanwar M., Ostermeier M. Modular Protein Switches Derived from Antibody Mimetic Proteins. *Protein Eng Des Sel*. 2016;29(2):77-85. Doi: 10.1093/protein/gzv062.
32. Чернов В.И., Медведова А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии // Медицинская визуализация. 2016. №2. С. 63-66 [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V., Bragina O.D. Development of Radiopharmaceuticals for Radionuclide Diagnostics in Oncology. *Meditsinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization*. 2016;2:63-66 (In Russ.)].
33. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., Medvedeva A., Bragina O., Lushnikova N., et al. Phase I Trial of [^{99m}Tc]Tc-MASSS-PEG2-RM26, a Bombesin Analogue Antagonistic to Gastrin-Releasing Peptide Receptors (GRPRs), for SPECT Imaging of GRPR Expression in Malignant Tumors. *Cancers*. 2023;15(6):1631. doi: 10.3390/cancers15061631.
34. Medvedeva A., Chernov V., Larkina M., Rybina A., Zelchan R., Bragina O., et al. Single-Photon Emission Computer Tomography Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Cancer Patients Using a Novel Peptide-Based Probe [^{99m}Tc]Tc-BQ0413 with Picomolar Affinity to PSMA: a Phase I/II Clinical Study. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2025;8(3):736-47. Doi: 10.1021/acscptsci.4c00637.
35. Edosada C.Y., Quan C., Tran T., Pham V., Wiesmann C., Fairbrother W., Wolf B.E. Peptide Substrate Profiling Defines Fibroblast Activation Protein as an Endopeptidase of Strict Gly(2)-Pro(1)-Cleaving Specificity. *FEBS Lett*. 2006;580(6):1581-6. Doi: 10.1016/j.febslet.2006.01.087.
36. Jansen K., Heirbaut L., Verkerk R., Cheng J.D., Joossens J., Cos P., et al. Extended Structure-Activity Relationship and Pharmacokinetic Investigation of (4-Quinolinoyl)Glycyl-2-Cyanopyrrolidine Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP). *J Med Chem*. 2014;57(7):3053-74. Doi: 10.1021/jm500031w.
37. De Decker A., Vliegen G., Van Rompaey D., Peeraer A., Bracke A., Verckist L., et al. Novel Small Molecule-Derived, Highly Selective Substrates for Fibroblast Activation Protein (FAP). *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(8):1173-9. Doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00191.
38. Van Rymenant Y., Tanc M., Van Elzen R., Bracke A., De Wever O., Augustyns K., et al. In Vitro and In Situ Activity-Based Labeling of Fibroblast Activation Protein with UAMC1110-Derived Probes. *Front Chem*. 2021;9:640566. Doi: 10.3389/fchem.2021.640566.
39. Jansen K., Heirbaut L., Cheng J.D., Joossens J., Ryabtsova O., Cos P., et al. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-Glycyl-2-Cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett*. 2013;4(5):491-6. Doi: 10.1021/ml300410d.
40. Loktev A., Lindner T., Mier W., Debus J., Altmann A., Jäger D., et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1423-9. Doi: 10.2967/jnumed.118.210435.
41. Millul J., Bassi G., Mock J., Elsayed A., Pellegrino C., Zana A., et al. An Ultra-High-Affinity Small Organic Ligand of Fibroblast Activation Protein for Tumor-Targeting Applications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(16):e2101852118. Doi: 10.1073/pnas.2101852118.
42. Lindner T., Loktev A., Altmann A., Giesel F., Kratochwil C., Debus J., et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1415-22. Doi: 10.2967/jnumed.118.210443.
43. Loktev A., Lindner T., Burger EM, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1421-9. doi: 10.2967/jnumed.118.224469.
44. Zhao L, Niu B, Fang J, Zhu Z, Chen H, Zhang J. Synthesis, Preclinical Evaluation, and a Pilot Clinical PET Imaging Study of ⁶⁸Ga-Labeled FAPI Dimer. *J Nucl Med*. 2021;63(6):862-8. doi: 10.2967/jnumed.121.263016.
45. Chen X, Xia D, Zeng X, Li Z, Wang Y, Li Y, et al. Rational Design and Pharmacomodulation of ¹⁸F-Labeled Biotin/FAP-Conjugated Heterodimers. *J Med Chem*. 2024;67(10):8361-71. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00544.
46. Backhaus P, Gierse F, Burg MC, Büther F, Asmus I, Dorten P, et al. Translational Imaging of the Fibroblast Activation Protein (FAP) Using the New Ligand [⁶⁸Ga]Ga-OncoFAP-DOTAGA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):1822-32. doi: 10.1007/s00259-021-05653-0.
47. Moses WW. Fundamental Limits of Spatial Resolution in PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2011;648(Suppl 1):S236-S240. doi: 10.1016/j.nima.2010.11.092.
48. Lindner T, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Kleist C, Krämer S, et al. ¹⁸F-Labeled Tracers Targeting Fibroblast Activation Protein. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021;6(1):26. doi: 10.1186/s41181-021-00144-x.
49. Huang R, Pu Y, Huang S, Yang C, Yang F, Pu Y, et al. FAPI-PET/CT in Cancer Imaging: A Potential Novel Molecule of the Century. *Front Oncol*. 2022;12:854658. doi: 10.3389/fonc.2022.854658.
50. Fersing C, Bouhleb A, Cantelli C, Garrigue P, Lisowski V, Guillet B. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [¹⁸F]Fluoride: Will [¹⁸F]AlF Replace ⁶⁸Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules*. 2019;24(16):2866. doi: 10.3390/molecules24162866.
51. Dahl K, Jussing E, Bylund L, Moein MM, Samén E, Tran T. Fully Automated Production of the Fibroblast Activation Protein Radiotracer [¹⁸F]FAPI-74. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2021;64(8):346-52. doi: 10.1002/jlcr.3926.
52. Naka S, Watabe T, Lindner T, Cardinale J, Kurimoto K, Moore M, et al. One-Pot and One-Step Automated Radio-Synthesis of [¹⁸F]AlF-FAPI-74 Using a Multi Purpose Synthesizer: A Proof-of-Concept Experiment. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2021;6(1):28. doi: 10.1186/s41181-021-00142-z.
53. Wang S, Zhou X, Xu X, Ding J, Liu S, Hou X, et al. Clinical Translational Evaluation of Al¹⁸F-NOTA-FAPI for Fibroblast Activation Protein-Targeted Tumour Imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(13):4259-71. doi: 10.1007/s00259-021-05470-5.
54. Wei Y, Zheng J, Ma L, Liu X, Xu S, Wang S, et al. [¹⁸F]AlF-NOTA-FAPI-04: FAP-Targeting Specificity, Biodistribution, and PET/CT Imaging of Various Cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(8):2761-73. doi: 10.1007/s00259-022-05758-0.
55. Hu K, Wang L, Wu H, Huang S, Tian Y, Wang Q, et al. [¹⁸F]FAPI-42 PET Imaging in Cancer Patients: Optimal Acquisition Time, Biodistribution, and Comparison with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(8):2833-43. doi: 10.1007/s00259-021-05646-z.
56. Mu X, Mo B, Qin J, Li Z, Chong W, Zeng Y, et al. Comparative Analysis of Two Timepoints on [¹⁸F]FAPI-42 PET/CT in Various Cancers. *Eur J Hybrid Imaging*. 2023;7(1):27. doi: 10.1186/s41824-023-00186-1.
57. Yang L, Xu S, Cheng L, Gao C, Cao S, Chang Z, et al. [¹⁸F]AlF-NOTA-FAPI-04 PET/CT as a Promising Tool for Imaging Fibroblast Activation Protein in Gastrointestinal System Cancers: A Prospective Investigation of Comparative Analysis with ¹⁸F-FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(13):4051-63. doi: 10.1007/s00259-023-06351-9.
58. Dong Y, Huang S, Wu H, Cao M, Huang Y, Tang G, et al. Superiority of ¹⁸F-FAPI-42 PET/CT in the Detection of Primary Tumor and Management of Appendiceal Neoplasm to ¹⁸F-FDG PET/CT and CE-CT. *Cancer Imaging*. 2024;24(1):58. doi: 10.1186/s40644-024-00706-7.
59. Giesel FL, Adeberg S, Syed M, Lindner T, Jiménez-Franco LD, Mavriopoulou E, et al. FAPI-74 PET/CT Using Either ¹⁸F-AIF or Cold-Kit ⁶⁸Ga Labeling: Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Tumor Delineation in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2021;62(2):201-7. doi: 10.2967/jnumed.120.245084.
60. Novruzov E, Giesel FL, Mori Y, Choyke PL, Dabir M, Mamlin E, et al. Head-to-Head Intra-Individual Comparison of Biodistribution and Tumor Uptake of [¹⁸F]FAPI-74 with [¹⁸F]FDG in Patients With PDAC: A Prospective Exploratory Study. *Cancers*. 2023;15(10):2798. doi: 10.3390/cancers15102798.
61. Van den Hoven AF, Keijsers RGM, Lam MGEH, Ververs TFT, De Geus-Oei LF. Current Research Topics in FAPI Theranostics: A Bibliometric Analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):1014-27. doi: 10.1007/s00259-022-06052-9.
62. Van den Wyngaert T, Elvas F, De Schepper S, Kennedy JA, Israel O. SPECT/CT: Standing on the Shoulders of Giants, it is Time to Reach for the Sky. *J Nucl Med*. 2020;61(9):1284-91. doi: 10.2967/jnumed.119.236943.
63. Boschi A, Urso L, Uccelli L, Martini P, Filippi L. ^{99m}Tc-Labeled FAPI Compounds for Cancer and Inflammation: from Radiochemistry to the First Clinical Applications. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2024;9(1):36. doi: 10.1186/s41181-024-00264-0.
64. Roy J, Hettiarachchi SU, Kaake M, Mukkamala R, Low PS. Design and Validation of Fibroblast Activation Protein Alpha Targeted Imaging and Therapeutic Agents. *Theranostics*. 2020;10(13):5778-89. doi: 10.7150/thno.41409.
65. Lindner T, Altmann A, Krämer S, Kleist C, Loktev A, Kratochwil C, et al. Design and Development of ^{99m}Tc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and ¹⁸⁸Re Therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(10):1507-13. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.
66. Yang X, Li G, Ruan C, Hu K, Tang G. Formulation and Preclinical Testing of ^{99m}Tc-Labeled HYNIC-Glc-FAPT as a FAP-Targeting Tumor Radiotracer. *Bioconjug Chem*. 2023;34(11):2133-43. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.3c00442.
67. Ruan Q, Wang Q, Jiang Y, Feng J, Yin G, Zhang J. Synthesis and Evaluation of ^{99m}Tc-Labeled FAP Inhibitors with Different Linkers for Imaging of Fibroblast Activation Proteins in Tumors. *J Med Chem*. 2023;66(7):4952-60. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c02062.
68. Luo X, Zhang Z, Cheng C, Wang T, Fang D, Zuo C, et al. SPECT Imaging with ^{99m}Tc-Labeled HYNIC-FAPI-04 to Extend the Differential Time Window in Evaluating Tumor Fibrosis. *Pharmaceuticals*. 2023;16(3):423. doi: 10.3390/ph16030423.
69. Jia X, Li X, Jia B, Yang Y, Wang Y, Liu Y, et al. The Role of [^{99m}Tc]Tc-HFAP1 SPECT/CT in Patients with Malignancies of Digestive System: First Clinical Experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):1228-39. doi: 10.1007/s00259-022-06068-1.
70. Pang Y, Zhao L, Luo Z, Hao B, Wu H, Lin Q, et al. Comparison of

- ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology*. 2021;298(2):393-402. doi: 10.1148/radiol.2020203275.
71. Ma M, Yang G, Zhao M, Liu Y, Ge X, Jia B, et al. Synthesis and Preliminary Study of ^{99m}Tc-Labeled HYNIC-FAPi for Imaging of Fibroblast Activation Proteins in Tumors. *Mol Pharm*. 2024;21(2):735-44. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00886.
 72. Ruan Q, Feng J, Jiang Y, Zhang X, Duan X, Wang Q, et al. Preparation and Bioevaluation of ^{99m}Tc-Labeled FAP Inhibitors as Tumor Radiotracers to Target the Fibroblast Activation Protein. *Mol Pharm*. 2022;19(1):160-71. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00712.
 73. Ruan Q, Ding D, Diao L, Jiang Y, Feng J, Yin G, et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of Novel ^{99m}Tc-Labeled FAPI-46 Derivatives with Significant Tumor Uptake and Improved Tumor-to-Non-target Ratios. *J Med Chem*. 2024;67(4):3190-202. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00031.
 74. Ruan Q, Zhou C, Wang Q, Jiang Y, Feng J, Yin G, et al. A Simple Kit Formulation for Preparation and Exploratory Human Studies of a Novel ^{99m}Tc-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor Tracer for Imaging of the Fibroblast Activation Protein in Cancers. *Mol Pharm*. 2023;20(6):2942-50. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c01094.
 75. Trujillo-Benítez D, Luna-Gutiérrez M, Ferro-Flores G, Ocampo-García B, Santos-Cuevas C, Bravo-Villegas G, et al. Design, Synthesis and Preclinical Assessment of ^{99m}Tc-iFAP for In Vivo Fibroblast Activation Protein (FAP) Imaging. *Molecules*. 2022;27(1):264. doi: 10.3390/molecules27010264.
 76. Vallejo-Armenta P, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, García-Pérez FO, Casanova-Triviño P, Sandoval-Bonilla B, et al. [^{99m}Tc]Tc-iFAP/SPECT Tumor Stroma Imaging: Acquisition and Analysis of Clinical Images in Six Different Cancer Entities. *Pharmaceuticals*. 2022;15(6):729. doi: 10.3390/ph15060729.
 77. Coria-Domínguez L, Vallejo-Armenta P, Luna-Gutiérrez M, Ocampo-García B, Gibbens-Bandala B, García-Pérez F, et al. [^{99m}Tc]Tc-iFAP Radioligand for SPECT/CT Imaging of the Tumor Microenvironment: Kinetics, Radiation Dosimetry, and Imaging in Patients. *Pharmaceuticals*. 2022;15(5):590. doi: 10.3390/ph15050590.
 78. Meng L, Fang J, Zhang J, Zhu Z, Chen H, Zhao L. Rational Design and Comparison of Novel ^{99m}Tc-Labeled FAPI Dimers for Visualization of Multiple Tumor Types. *J Med Chem*. 2024;67(10):8460-72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.4c00772.
 79. Bartoli F, Elsinga P, Nazario LR, Zana A, Galbiati A, Millul J, et al. Automated Radiosynthesis, Preliminary in Vitro/in Vivo Characterization of OncoFAP-Based Radiopharmaceuticals for Cancer Imaging and Therapy. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8):958. doi: 10.3390/ph15080958.
 80. Bodei L, Kavan P, Liberman M, Taunk N, Metser U, Juneau D, et al. FRONTIER: FAPi Radioligand Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Dosimetry of [¹⁷⁷Lu]-PNT6555 – a Dose Escalation Study for Treatment of Patients with Select Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2023;41(16_suppl):TPS3161. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS3161.
 81. ClinicalTrials.gov. FAPi Radioligand Open-Label, Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability and Dosimetry of [¹⁷⁷Lu]-PNT6555 – a Dose Escalation Study for Treatment of Patients with Select Solid Tumors (FRONTIER). NCT05432193. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05432193>. Published 2024. Accessed July 16, 2024.
 82. Zorzi A, Deyle K, Heinis C. Cyclic Peptide Therapeutics: Past, Present and Future. *Curr Opin Chem Biol*. 2017;38:24-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.02.006.
 83. Namjoshi S, Benson HAE. Cyclic Peptides as Potential Therapeutic Agents for Skin Disorders. *Biopolymers*. 2010;94(5):673-80. doi: 10.1002/bip.21476.
 84. Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, Schumann A, Nguyen M, Schneider E, et al. Preclinical Evaluation of FAP-2286 for Fibroblast Activation Protein Targeted Radionuclide Imaging and Therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(11):3651-67. doi: 10.1007/s00259-022-05842-5.
 85. Pang Y, Zhao L, Meng T, Xu W, Lin Q, Wu H, et al. PET Imaging of Fibroblast Activation Protein in Various Types of Cancer Using ⁶⁸Ga-FAP-2286: Comparison With ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-FAPI-46 in a Single-Center, Prospective Study. *J Nucl Med*. 2023;64(3):386-94. doi: 10.2967/jnumed.122.264544.
 86. Kline B, Yadav S, Seo Y, Ippisch RC, Castillo J, Aggarwal RR, et al. ⁶⁸Ga-FAP-2286 PET of Solid Tumors: Biodistribution, Dosimetry, and Comparison with ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med*. 2024;65(6):938-43. doi: 10.2967/jnumed.123.267281.
 87. Liu L, Zhong J, Zhang Z, Ye X, Wang X, Liu S, et al. Preclinical Study and First-in-Human Imaging of [¹⁸F]FAP-2286, and Comparison with 2-[¹⁸F]FDG PET/CT in Various Cancer Patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(7):2012-22. doi: 10.1007/s00259-024-06626-9.
 88. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, Chantadisai M, Robiller FC, Zhang J, et al. Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using ¹⁷⁷Lu-FAP-2286: First-in-Humans Results. *J Nucl Med*. 2022;63(3):415-23. doi: 10.2967/jnumed.120.259192.
 89. ClinicalTrials.gov. A Study of ¹⁷⁷Lu-FAP-2286 in Advanced Solid Tumors (LuMIERE). NCT04939610. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04939610>. Published 2024. Accessed July 17, 2024.
 90. Greifenstein L, Gunkel A, Hoehne A, Osterkamp F, Smerling C, Landvogt C, et al. 3BP-3940, a Highly Potent FAP-Targeting Peptide for Theranostics – Production, Validation and First in Human Experience with Ga-68 and Lu-177. *IScience*. 2023;26(12):108541. doi: 10.1016/j.isci.2023.108541.
 91. Baum RP, Greifenstein L, Kramer C, Klega A, Landvogt C, Mueller C, et al. Peptide Targeted Radiotherapy Using Cancer-Associated Fibroblasts as Target in Solid Tumors: First Clinical Experience with the ¹⁷⁷Lu-, ²²⁵Ac- and ⁹⁰Y-Labeled Peptide 3BP-3940 (Single Isotope and TANDEM) Targeting the Fibroblast Activating Protein. *J Nucl Med*. 2022;63(suppl 2):2269.
 92. Baum RP, Jakobsson V, Eismant A, Kramer C, Greifenstein L, Mishra A, et al. FAP-Targeted Radiopeptide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-, ²²⁵Ac- and ⁹⁰Y-Labeled 3BP-3940 in Diverse Advanced Solid Tumors: First-in-Humans Results [abstract P1612]. *J Nucl Med*. 2023;64(suppl 1):P1612.
 93. Luo Y, Xu Y, Li W, Hua Y, Shen Q, Wang J, et al. Rational Design and Preliminary Evaluation of a Radiopharmaceutical Targeting Fibroblast Activation Proteins [⁶⁸Ga]Ga/¹⁷⁷Lu]Lu-FAPI-JNU for Tumor Imaging and Therapy. *J Med Chem*. 2025;68(12):12745-55. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5c00637.
 94. Xu M, Song H, Cai J, Chen J, Wang C, Wang R, et al. Design, Structure Optimization, and Preclinical Evaluation of ¹⁸⁸Re-Labeled FAPI for Targeted Radionuclide Therapy. *J Med Chem*. 2025;68(12):12940-9. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5c00837.
 95. García Megías I, Almeida LS, Calapaquí Terán AK, Pabst KM, Herrmann K, Giammarile F, et al. FAPI Radiopharmaceuticals in Nuclear Oncology and Theranostics of Solid Tumours: are we Nearer to Surrounding the Hallmarks of Cancer? *Ann Nucl Med*. 2025;39(5):407-23. doi: 10.1007/s12149-025-02022-x.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (проект №25-65-00021).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2026. **Принята к публикации:** 25.03.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 25-65-00021).

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.02.2026. **Accepted for publication:** 25.03.2026.