

## $^{225}\text{Ac}$ 在肿瘤靶向治疗中的应用研究进展

宋鑫<sup>1,2,3</sup>, 许波华<sup>2</sup>, 陶巧玉<sup>1,2,3</sup>, 付莉莉<sup>1,2,3</sup>, 刘楚乔<sup>1,2,3</sup>, 孙璐瑶<sup>1,2,3</sup>, 邱云良<sup>4,5</sup>

(1 安徽中医药大学药学院, 合肥 230013; 2 益诺思生物技术南通有限公司, 南通 226133;

3 南通市海门长三角药物高等研究院, 南通 226133; 4 中国医药工业研究总院, 上海 201203;

5 上海益诺思生物技术有限公司, 上海 201203)

**[摘要]**  $^{225}\text{Ac}$  是  $\alpha$  粒子靶向治疗 (targeted alpha therapy, TAT) 中最有前景的放射性核素之一,  $^{225}\text{Ac}$  衰变产生的  $\alpha$  粒子具有较高的线性能量传递、较短的组织作用距离、较小的不良反应等特性。因此, 通过  $^{225}\text{Ac}$  标记的小分子、抗体等 TAT 药物在肿瘤治疗中具有良好的应用前景, 本文介绍了  $^{225}\text{Ac}$  的衰变性质与来源, 概述了  $^{225}\text{Ac}$  标记常用的螯合剂, 举例说明了  $^{225}\text{Ac}$  标记的过程, 总结了近 3 年  $^{225}\text{Ac}$  标记的化合物在非临床与临床研究中的应用, 最后分析了  $^{225}\text{Ac}$  标记的 TAT 药物面临的挑战与前景, 为后续 TAT 药物研发提供基础。

**[关键词]**  $^{225}\text{Ac}$ ;  $\alpha$  粒子; 肿瘤治疗; 螯合剂; 非临床与临床研究

**[中图分类号]** R979.1      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2023)16-1644-08

## Review on application research of $^{225}\text{Ac}$ in tumor targeted therapy

SONG Xin<sup>1,2,3</sup>, XU Bo-hua<sup>2</sup>, TAO Qiao-yu<sup>1,2,3</sup>, FU Li-li<sup>1,2,3</sup>, LIU Chu-qiao<sup>1,2,3</sup>,SUN Lu-yao<sup>1,2,3</sup>, QIU Yun-liang<sup>4,5</sup>

(1 School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230013, China; 2 InnoStar Bio-tech

Nantong Co., Ltd., Nantong 226133, China; 3 China Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute,

Nantong 226133, China; 4 China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China;

5 InnoStar Bio-tech Shanghai Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

**[Abstract]**  $^{225}\text{Ac}$  is one of the most promising radionuclides in alpha particle targeting therapy (targeted alpha therapy, TAT). The alpha particles produced by  $^{225}\text{Ac}$  decay have the characteristics of higher linear energy transfer, shorter tissue action distance, less side effects and so on. Therefore, TAT drugs such as small molecules and antibodies labeled with  $^{225}\text{Ac}$  have good application prospects in tumor treatment. This paper introduces the decay properties and sources of  $^{225}\text{Ac}$ , summarizes the commonly used chelating agents for  $^{225}\text{Ac}$  labeling, exemplifies the process of  $^{225}\text{Ac}$  labeling, and summarizes the application of  $^{225}\text{Ac}$ -labeled compounds in non-clinical and clinical research in the past three years. Finally, the challenges and prospects of  $^{225}\text{Ac}$ -labeled TAT drugs are analyzed, which provides a basis for the follow-up development of TAT drugs.

**[Key words]**  $^{225}\text{Ac}$ ; alpha particles; tumor therapy; chelating agents; non-clinical and clinical studies

放射性核素靶向治疗 (targeted radionuclide

therapy, TRT) 将放射性药物靶向至肿瘤部位, 利用放射性核素的辐射损伤肿瘤组织, 以达到治疗目的, TRT 常用的核素为  $\beta$  核素、 $\alpha$  核素及俄歇电子核素,  $\alpha$  核素具有线性能量传递 (linear energy transfer, LET) 高、射程短、细胞毒性作用强等特性, 因此, 相较于另外 2 种核素,  $\alpha$  核素在肿瘤治疗中拥有较大优势。目前, 已发现的  $\alpha$  放射性核素有上百种, 由

**[基金项目]** 江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设项目 (BM2021002)

**[作者简介]** 宋鑫, 女, 硕士研究生, 主要从事药动学研究。E-mail: xsong.hm@simm.ac.cn。

**[通讯作者]** 邱云良, 男, 硕士生导师, 主要从事药物毒理学与药物临床前安全性评价研究。E-mail: ylqiu@innostar.cn。

于半衰期、生产、反冲脱靶等问题的限制,适用于靶向治疗的 $\alpha$ 放射性核素有 $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{212/213}\text{Bi}$ ,  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{227}\text{Th}$ 等<sup>[1]</sup>。因 $^{225}\text{Ac}$ 具有合适的半衰期、较高的LET、较短的组织作用范围等特点,使其标记的小分子、抗体等放射性药物在 $\alpha$ 粒子靶向治疗(targeted alpha therapy, TAT)中具有良好的应用前景, $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)的临床试验已超百例,本文对 $^{225}\text{Ac}$ 的衰变性质、来源、标记化合物过程、非临床与临床研究、面临的挑战与前景进行了介绍。

## 1 $^{225}\text{Ac}$ 的衰变性质与来源

### 1.1 $^{225}\text{Ac}$ 的衰变性质

$^{225}\text{Ac}$  ( $T_{1/2} = 9.9\text{d}$ )在衰变过程中,经6个短寿命放射性核素子体的级联衰变形成较稳定的 $^{209}\text{Bi}$ (见图1)。衰变期间释放出的4个 $\alpha$ 粒子,其能量范围为5.8~8.4 MeV,组织作

用范围为47~85  $\mu\text{m}$ ,LET分别为80,75,64,61  $\text{keV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$ 。与衰变产生的 $\beta$ 粒子相比, $\alpha$ 粒子具有更高的LET、更短的组织作用距离。高的LET使 $\alpha$ 粒子能量密集沉积,引起细胞DNA双链断裂并诱导细胞凋亡,拥有较强的细胞杀伤效率。短的组织作用距离能减少对肿瘤周围正常组织的损伤,降低不良反应和产生脱靶毒性的可能性。因此, $^{225}\text{Ac}$ 在肿瘤治疗中具有较大潜力, $^{225}\text{Ac}$ 衰变产生的 $\alpha$ 粒子能灭活肿瘤细胞,最大限度地减少对周围正常组织和器官的损伤,降低不良反应发生率,提高机体免疫应答能力,增强联合用药效果,克服对 $\beta$ 粒子、常规外照射或细胞毒剂的获得性耐药性<sup>[2-5]</sup>。目前, $^{225}\text{Ac}$ 在胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)、急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)等肿瘤靶向治疗中均有应用。

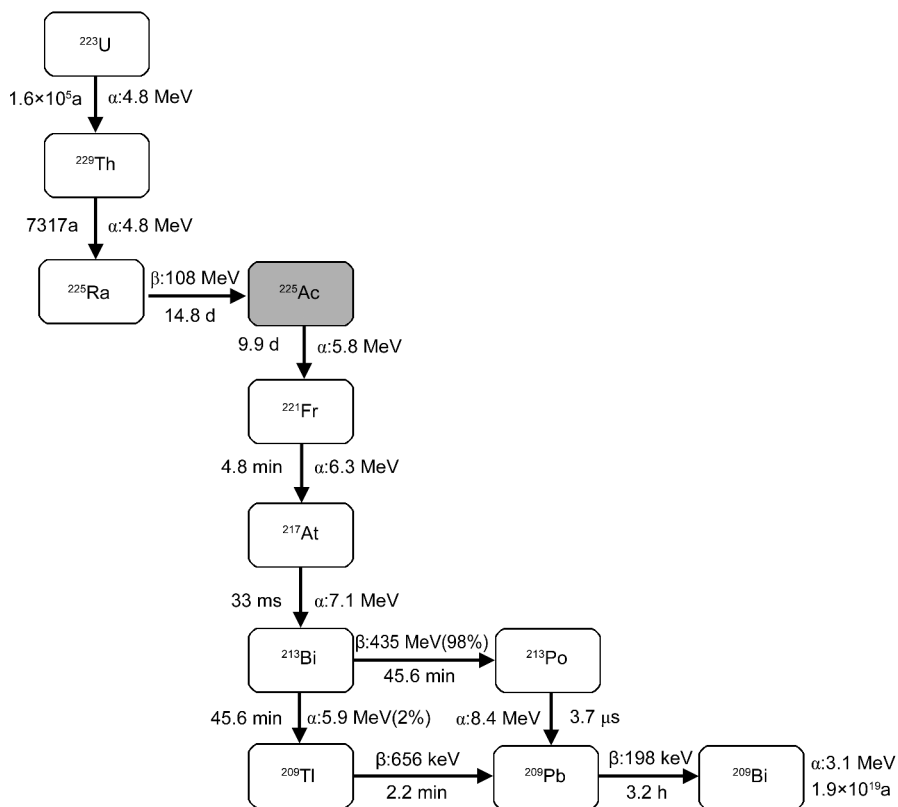


图1  $^{233}\text{U}$ 的衰减链<sup>[2]</sup>

### 1.2 $^{225}\text{Ac}$ 的来源

$^{225}\text{Ac}$ 主要来源于 $^{229}\text{Th}$ 。目前,全球供临床前和临床使用的 $^{225}\text{Ac}$ 主要来源于美国田纳西州橡树岭国家实验室(ORNL)、德国卡尔斯鲁厄的欧盟核安全与保障联合研究中心(JRC)、俄

罗斯奥布宁斯克的物理动力与工程研究所(IPPE),但产量仍不足以支持全球的药学和医学领域研究人员对 $^{225}\text{Ac}$ 药物开发、临床治疗等应用<sup>[6-10]</sup>。因此,使用加速器替代生产 $^{225}\text{Ac}$ 的方法正在开发中,主要

分为2种,一种是由 $^{226}\text{Ra}$ 靶开始的路线,另一种是涉及由Th和U等镭系元素组成靶材的路线。在 $^{226}\text{Ra}$ 靶生产 $^{225}\text{Ac}$ 的路线中,在质子能量低于20 MeV的中型回旋加速器中进行 $^{226}\text{Ra}$ 靶的质子辐照,再使用化学方法提纯辐照产生的 $^{225}\text{Ac}$ 。目前,北美、南美、欧洲和亚洲的工厂正在对这一生产路线进行实践与研究<sup>[9-10]</sup>。另一种涉及Th和U元素生产 $^{225}\text{Ac}$ 的路线中,天然富集Th的高能质子辐照是目前探索最广泛的替代 $^{225}\text{Ac}$ 生产方法<sup>[11-13]</sup>。

## 2 $^{225}\text{Ac}$ 标记药物

$^{225}\text{Ac}$ 通常需要与合适的螯合剂结合,才能更高效、安全地发挥肿瘤治疗作用。1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid, DOTA)是一种十二元四氮杂大环配体,通过对DOTA进行改进和优化,可衍生为双功能螯合剂。S-2-(4-异硫氰酸根合苯基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四羧酸[S-2-(4-isothiocyanatobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane tetraacetic acid, DOTA-p-NCS-Bn]是 $^{225}\text{Ac}$ 标记TAT药物常用的双功能螯合剂之一,DOTA-p-NCS-Bn结合抗体、蛋白等形成偶联物,用于肿瘤患者的放射性免疫治疗<sup>[14]</sup>。以上2种螯合剂的结构示意图见图2。

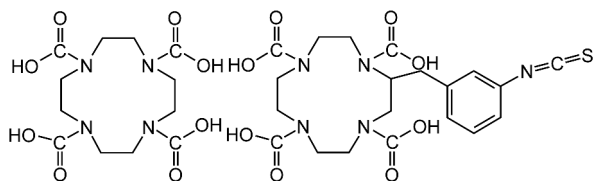


图2 DOTA和DOTA-p-NCS-Bn的结构式

$^{225}\text{Ac}$ 标记以小分子为靶向分子的TAT药物应用广泛。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)是诊断和治疗前列腺癌的重要靶点。PSMA-617是一种治疗前列腺癌的小分子抑制剂,由DOTA与PSMA偶联形成,Benešová等<sup>[15]</sup>使用固相肽化学合成的方法合成了第1步模拟肽的结构,再通过DOTA-三羟甲基氨基甲烷[2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol, Tris]进行了整合剂的偶联,最终从树脂上解离产物PSMA-617,产率为42%,通过反相高效液相色谱和基质辅助激光解吸/电离质谱仪进行分析和纯化。近年来, $^{225}\text{Ac}$ 标记PSMA-617作为以小分子为靶向分子的TAT代表药物之一,可用于mCRPC的治疗,临床试验已超过百例。Dumond等<sup>[16]</sup>合成了 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617并对其进行了质量评估。将PSMA-617前驱体溶解在无金属水中,并与 $0.05\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  Tris缓冲液(pH=9)结合,加入 $2.4\text{ MBq}$ 丙烯原液,在 $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加热 $40\sim 50\text{ min}$ ,在 $0.2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 醋酸铵溶液中加入龙胆酸溶液以稳定产物和调节pH值。为了制定注射剂量,在放射性标记产品中加入 $8\text{ mL}$ 无菌生理盐水,产生了 $244.2\text{ kBq}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的剂量,同时对 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617进行了质控检测,使用放射性薄层色谱法对最终溶液进行了评估,并在生产后第2,7和9 d观察所产生剂量的稳定性,最终利用 $0.05\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 柠檬酸钠薄层色谱洗脱液(pH=5)对配方剂量的放射化学纯度进行了明确地分离和分析,研究共制备了3批 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617,放化产率为 $(2.1\pm 0.1)\text{ MBq}$ 且 $>99\%$ ,放射性化学纯度为 $(98\pm 1)\%$ ,有效摩尔活度为 $(155\pm 10)\text{ kBq}\cdot\text{nmol}^{-1}$ 。PSMA-617和 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617的结构示意图见图3。

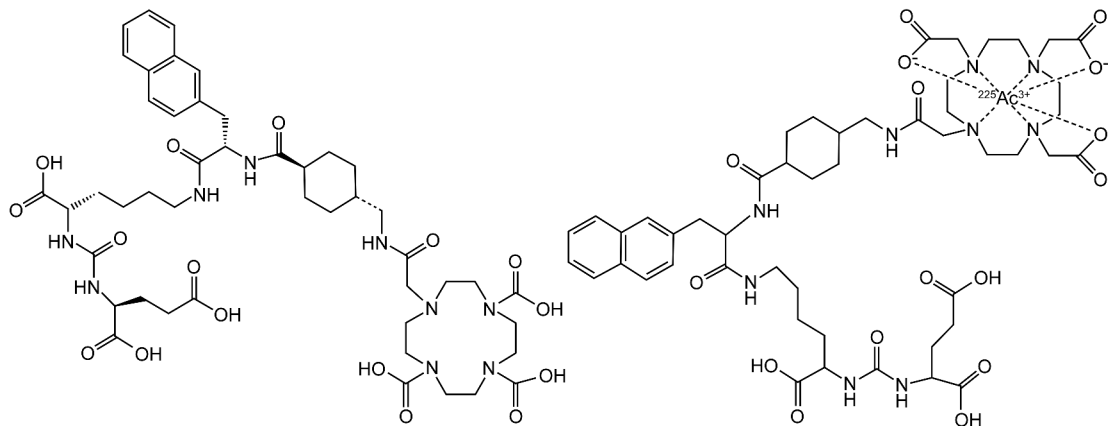
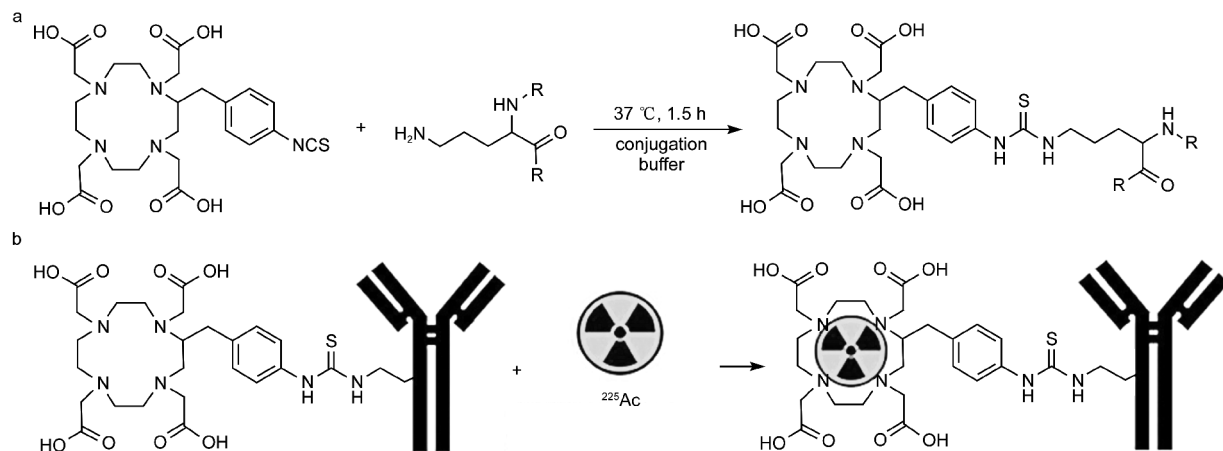


图3 PSMA-617和 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617的结构式

$^{225}\text{Ac}$  标记以单克隆抗体为靶向分子的 TAT 药物在非临床与临床研究中均有应用。达雷妥尤单抗 (daratumumab) 是一种 CD38 靶向抗体, 临床上可作为单一药物或与标准治疗相结合治疗复发或难治性 MM<sup>[17-18]</sup>。Dawicki 等<sup>[19]</sup> 研究发现  $^{225}\text{Ac}$  与 daratumumab 偶联进行靶向治疗, 可显著提高 daratumumab 的抗肿瘤效力, 同时不妨碍其介导 Fc 依赖性效应器功能的能力。图 4 是  $^{225}\text{Ac}$  标记 daratumumab 的过程。第 1 步是 daratumumab 与双功能整合剂 DOTA-p-NCS-Bn (简称 DOTA-Bn) 的偶联, 在 37 °C 下, 在碳酸钠缓冲液 (pH = 8.5) 中, daratumumab 与 DOTA-

Bn 进行缀合反应 1.5 h, 经偶联后, 转移至醋酸铵缓冲液 (pH = 6.5) 中, 对 daratumumab-DOTA-Bn 进行离心过滤纯化, 第 2 步是用  $^{225}\text{Ac}$  对 daratumumab-DOTA-Bn 进行放射性标记。在 37 °C 下, 将盐酸溶液中的  $^{225}\text{Ac}$  与偶联物放射性标记 1 h, 使用二乙烯三胺五乙酸终止标记反应后, 立即在胶玻璃纸条进行即时薄层色谱实验, 然后使用伽马计数器对处理后的  $^{225}\text{Ac}$ -daratumumab 计数, 以确定标记效率, 如果标记效率低于 99%, 则在一次性旋转柱上将样品纯化至 (99 ± 1)% 放射化学纯度。



双功能整合剂 DOTA 与 daratumumab 的连接 (a); 用  $^{225}\text{Ac}$  对 daratumumab-DOTA-Bn 缀合物进行放射性标记<sup>[19]</sup> (b)

图 4  $^{225}\text{Ac}$  对 daratumumab 进行放射性标记的示意图

2022 年 1 月, Kadassery 等<sup>[20]</sup> 设计合成了新的双功能整合剂  $\text{H}_2\text{BZmacropa-NCS}$  (见图 5), 将  $\text{H}_2\text{BZmacropa-NCS}$  与考曲妥珠单抗 (codrituzumab, GC33) 结合后, 使用  $^{225}\text{Ac}$  对整合剂-单抗标记形成偶联物  $^{225}\text{Ac-GC33-BZM}$ , 评估了其靶向表达肝细胞癌病理标志物磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 (glypican-3, GPC3) 的小鼠疗效, 同时提出通过修饰或延伸等方法形成稳定性增强的络合物, 用于进一步的临床开发。

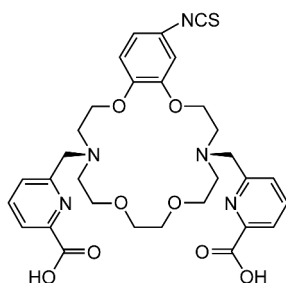
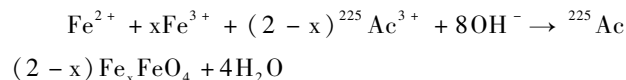


图 5  $\text{H}_2\text{BZmacropa-NCS}$  的结构式

目前, 将  $^{225}\text{Ac}$  连接到生物大分子上的方法, 除了 DOTA 等环状配体外, 各种纳米粒子 (nanoparticles, NPs) 如聚合物囊泡<sup>[21]</sup>、重组高密度脂蛋白纳米颗粒<sup>[22]</sup>、二氧化钛 NPs 等也可作为放射性同位素载体, 携带多个放射性核素, 实现多模态诊断与治疗<sup>[23-24]</sup>。

Cełdrowska 等<sup>[25]</sup> 采用共沉淀法成功制备了  $^{225}\text{Ac}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子, 合成过程中发生的反应如下:



经共沉淀反应后, 0.1 ~ 0.5 MBq  $^{225}\text{Ac}^{3+}$  掺入 0.5 mg  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒的效率, 产率达到了 99.3% 左右, 使用  $\gamma$  光谱仪测定  $^{225}\text{Ac}$  及其衰变产物  $^{221}\text{Fr}$  和  $^{213}\text{Bi}$  的释放量, 对其稳定性进行了研究, 同时设计了  $^{225}\text{Ac}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$  与曲妥珠单抗 (trastuzumab) 相连接方案 (见图 6), 过程分为 2 步, 第 1 步是 3-膦

酰基丙酸(3-phosphonopropionic acid, CEPA)通过磷酸酯基团连接到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面的羟基上,形成强共价键。第2步是在 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺[1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, EDC]和 *N*-羟基琥珀酰亚胺(*N*-hydroxysulfosuccinimide sodium salt, Sulfo-

NHS)的存在下,将 $^{225}\text{Ac}@ \text{Fe}_3\text{O}_4$ -CEPA 纳米粒子的羧基活化为 NHS-酯,与 trastuzumab 表面上的伯胺基团反应形成稳定的酰胺键,最后使用纳米粒度/Zeta 电位分析仪确定合成的纳米颗粒的流体动力学直径和 Zeta 电位。

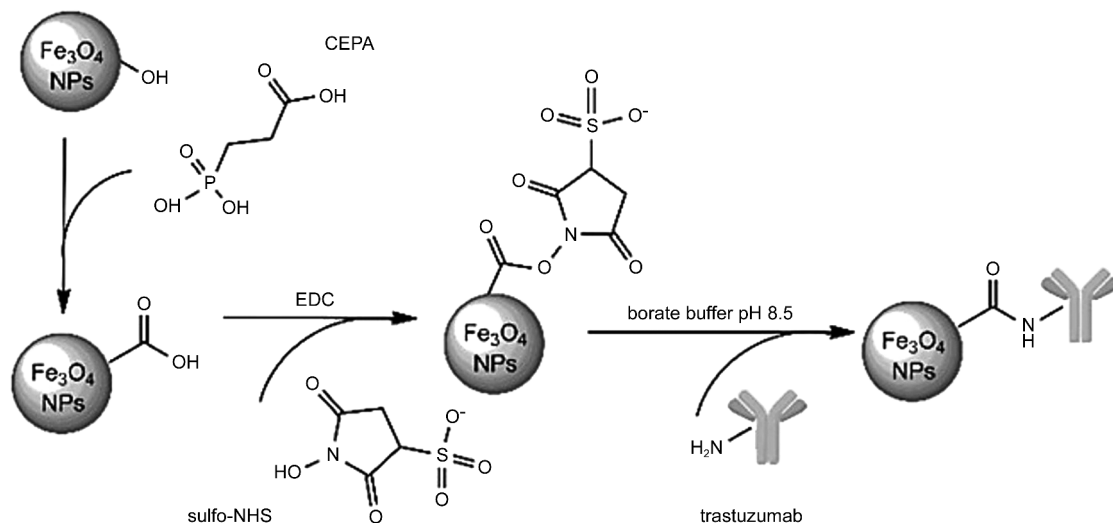


图6 用 CEPA 和 trastuzumab 对  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒进行表面功能化的方案<sup>[25]</sup>

### 3 $^{225}\text{Ac}$ 的临床前研究

$^{225}\text{Ac}$  可与多肽、小分子、单克隆抗体、蛋白等偶联形成 $^{225}\text{Ac}$  靶向药物,目前,已有多项临床前研究

使用的 $^{225}\text{Ac}$  靶向制剂用于不同肿瘤的治疗,为未来临床研究提供坚实的基础(见表1)。

表1 近5年 $^{225}\text{Ac}$  标记化合物的临床前研究

肿瘤种类	靶点	化合物	主要研究成果	参考文献
前列腺癌	前列腺特异性膜抗原(PSMA)	$^{225}\text{Ac}$ -RPS-074	单次给药剂量 148 kBq 的 $^{225}\text{Ac}$ -RPS-074 在 86% 的肿瘤中诱导完全反应	[29]
		$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617	PSMA RNT 与抗 PD-1 抗体结合疗法对小鼠起协同治疗的作用	[26]
转移性葡萄膜黑色素瘤	黑皮质素 1 受体(MC1R)	$^{225}\text{Ac}$ -DOTA-MC1RL	在小鼠体内显示出良好的生物分布,在正常组织中滞留少,与对照组相比,肿瘤抑制作用较好	[30]
			小鼠生存期显著延长并降低了肿瘤转移负担	[27]
胰腺癌	成纤维细胞活化蛋白(FAP)	$^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04	小鼠肿瘤尺寸减小,20 d 左右肿瘤开始缩小,对以 FAP 为靶点的肿瘤模型小鼠有疗效	[31]
		$^{225}\text{Ac}$ -FAPI-46	在小鼠体内显示出较快的肾脏清除,3 h 时在肿瘤中有相对较高的蓄积,显示出一定的肿瘤抑制作用,体重略有下降	[32]
肝细胞癌	肝细胞癌病理标志物(glypican-3, GPC3)	$^{225}\text{Ac}$ -Macropa-GC33	延迟肿瘤生长,小鼠总体存活率显著高于单药 GC33 治疗的小鼠	[33]
		$^{225}\text{Ac}$ -GC33-BZM	在给药后的 48 和 96 h 显示出明显的肿瘤特异性摄取	[20]
卵巢腺癌	肿瘤相关糖蛋白(TAG-72)	$^{225}\text{Ac}$ -DOTAylated-huCC49	对小鼠进行 7.4 kBq 剂量治疗,可将生存期延长 3 倍以上,多治疗方案可将生存期延长了近 3 倍,没有明显的脱靶毒性	[34]

肿瘤种类	靶点	化合物	主要研究成果	参考文献
间皮瘤	平足蛋白 (podoplanin, PDPN)	<sup>225</sup> Ac-NZ-16	在恶性间皮瘤组织中诱导更大程度的坏死性改变,显示出更高的结合亲和力和肿瘤摄取率,没有明显的不良反应	[35]
急性髓系白血病	髓系细胞分化抗原(CD33)	<sup>225</sup> Ac-Lintuzumab	减少抗凋亡蛋白使肿瘤细胞对维奈托克重新敏感,增强抗肿瘤活性	[36]
肺神经内分泌肿瘤	生长抑素受体 2 (SSTR2)	<sup>225</sup> Ac-DOTA-TATE	给药 5 个月内无明显毒性反应,主要消除途径是肾脏,显著延迟肿瘤生长,延长小鼠生存期	[37]
滑膜肉瘤	Frizzled 家族的跨膜蛋白 (FZD10)	<sup>225</sup> Ac-OTS101	<sup>225</sup> Ac-OTS101 在肿瘤模型小鼠中实现了 60% 的完全反应并且没有观察到复发	[38]
肾细胞癌	碳酸酐酶 IX (CAIX)	<sup>225</sup> Ac-hG250	治疗后 18 周内显示肿瘤显著减少,延长了生存期	[39]

Czernin 等<sup>[26]</sup>使用<sup>225</sup>Ac-PSMA-617、抗程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed Death-1, PD-1) 抗体对携带同基因肿瘤的 C57BL/6 小鼠进行治疗与研究,将放射性核素治疗 (radionuclide therapy, RNT) 与免疫疗法结合共同治疗 mCRPC,增强疗效。研究结果表明与任一单一疗法相比,将 PSMA-RNT 和抗 PD-1 抗体联合使用可显著改善疾病控制,肿瘤进展时间延长至 47.5 d,生存期延长至 51.5 d。2019 年, Tafreshi 等<sup>[27]</sup>合成并评价了一种治疗葡萄膜黑色素瘤的靶向放射性药物<sup>225</sup>Ac-DOTA-MC1RL,使用 SD 大鼠、BALB/c 小鼠、重度联合免疫缺陷小鼠分别研究了<sup>225</sup>Ac-DOTA-MC1RL 的血液药动学、生物分布、抗肿瘤作用。药动学、生物分布研究结果显示其毒性低、血液清除速度快,可被黑皮质素 1 受体 (melanocortin 1 receptor, MC1R) 阳性肿瘤和清除器官吸收,经肾脏和肝胆排泄。在单次<sup>225</sup>Ac-DOTA-MC1RL 治疗后,肿瘤和转移生长显著延迟,存活时间延长。2021 年, Tafreshi 等<sup>[28]</sup>通过改变接头的化学性质,制备了<sup>225</sup>Ac-DOTA-MC1RL, <sup>225</sup>Ac-DOTA-Ahx-MC1RL, <sup>225</sup>Ac-DOTA-DLTL-MC1RL, <sup>225</sup>Ac-DOTA-DGDL-MC1RL 这 4 种缀合物,生物分布、药动学、辐射剂量学等数据显示,亲脂性指标 log D<sub>7.4</sub>值高于 -2.6 化合物的肾脏摄取率、总吸收剂量,毒性概率比 log D<sub>7.4</sub>值低于 -3.4 化合物 3~100 倍。研究表明,通过不同的连接剂来调整 TAT 药物的亲脂性,可有效调节肾脏的摄取水平,以减少发病率,提高安全性和有效性,此临床前研究为<sup>225</sup>Ac 标记的 TAT 新药的开发与优化提供了思路。

#### 4 <sup>225</sup>Ac 的临床研究

<sup>225</sup>Ac 标记的 TAT 药物在临床上适用于 GBM,

AML, mCRPC 等肿瘤患者 (见表 2)。目前,<sup>225</sup>Ac-J591 治疗 mCRPC 的临床试验中有 5 例患者。J591 是一种单克隆抗体,与外部结构域结合后可诱导前列腺癌细胞中 PSMA 的内化<sup>[40]</sup>。Tagawa 等<sup>[41]</sup>对<sup>225</sup>Ac-J591 进行了首次人体 I 期剂量递增临床研究 (试验号: NCT03276572), 32 例患有晚期前列腺癌的男性接受了 7 个剂量水平的单剂量<sup>225</sup>Ac-J591 治疗,最高剂量达到 93.3 KBq·kg<sup>-1</sup>,但未达到最大耐受量 (maximal tolerated dose, MTD)。初步研究结果表明,在所有剂量中,64% 的患者前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 下降,41% 的患者 PSA 下降 > 50%。Sun 等<sup>[42]</sup>基于 Tagawa 的 I 期临床试验 (试验号: NCT04506567), 计划进行分次和多剂量<sup>225</sup>Ac-J591 治疗 mCRPC 的 I~II 期剂量递增临床研究,第 1 阶段为 3+3 剂量递增研究设计,目的是确定 MTD。第 2 阶段 27 例受试者接受 PSMA + 正电子发射型计算机断层显像扫描,以 90% 的能力来排除无效假设,符合条件扫描阴性的受试者在探索性分组中接受治疗。Morris 等<sup>[43]</sup>对 JNJ-69086420 (1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸, <sup>225</sup>Ac-DOTA-h11B6) 进行了首次人体临床研究 (试验号: NCT04644770), I 期临床试验计划招募约 50 例晚期前列腺癌患者,试验第 1 部分涉及剂量递增以及基于剂量的限制毒性评估,患者将接受 1 次或多次静脉注射 2 mg JNJ-69086420,根据剂量限制毒性评估逐步增加的剂量水平,以确定推荐第 2 阶段剂量 (recommended phase 2 dose, RP2D) 范围。第 2 部分是基于第 1 部分试验结果,确定其中 1 个剂量作为 RP2D 用于患者治疗,以研究 JNJ-69086420 的安全性。

表 2 近 5 年<sup>225</sup>Ac 标记的肿瘤治疗药物临床研究

肿瘤种类	治疗药物	用药剂量	不良反应	患者数量	参考文献
胶质母细胞瘤	<sup>225</sup> Ac-DOTA-SP	10 ~ 30 MBq	暂时性不良反应(水肿、癫痫发作、失语、偏瘫)	21	[44]
转移性去势抵抗性前列腺癌	<sup>225</sup> Ac-PSMA-617	100 kBq·kg <sup>-1</sup>	口干症	40	[45]
		4 ~ 8 MBq	口干症、贫血	73	[46]
	100 kBq·kg <sup>-1</sup>	短暂疲劳、口干症	28	[47]	
转移性神经内分泌肿瘤	<sup>225</sup> Ac-J591	13.3 ~ 93.3 kBq·kg <sup>-1</sup>	口干症、贫血、疲劳等	32	[41]
	<sup>225</sup> Ac-DOTATOC	19 MBq	治疗与随访期间未发现	1	[48]
急性髓系白血病	<sup>225</sup> Ac-lintuzumab	18.5 ~ 148 kBq·kg <sup>-1</sup>	骨髓抑制、败血症	18	[49]

## 5 <sup>225</sup>Ac 面临的挑战与前景

<sup>225</sup>Ac 标记的 TAT 药物面临的挑战: ① <sup>225</sup>Ac 供应短缺。目前, 只有美国、俄罗斯、德国、加拿大等国家能对<sup>225</sup>Ac 进行批量生产。虽然<sup>225</sup>Ac 的主要生产方式有 3 种, 但每种方式仍存在一定限制, 导致<sup>225</sup>Ac 的产量不足以支持临床与非临床研究。2021 年, 陈俊艺等<sup>[50]</sup>使用国产 CYCIAE-100 高能强流回旋加速器实现了我国首次<sup>225</sup>Ac 的加速器生产, 获得了足够 2 ~ 3 例患者进行靶向核素治疗的<sup>225</sup>Ac。目前, 我国正不断完善<sup>225</sup>Ac 的生产工艺, 争取早日实现大规模生产, 推进我国<sup>225</sup>Ac 标记的 TAT 药物的研发。② 给药剂量。目前,<sup>225</sup>Ac 标记的 TAT 药物(如<sup>225</sup>Ac-J519)的临床试验在进行药物剂量递增的研究, 有研究显示患者用药(如<sup>225</sup>Ac-PSMA-617)后会 出现口干、血液毒性等问题。因此, 临床上可通过缩小用药剂量范围, 摸索最为合适的用药剂量, 在达到疗效的同时减轻不良反应。

<sup>225</sup>Ac 作为 α 放射性核素之一, 具有线性传递能量强、组织作用距离短、细胞毒作用强等优势, 其在 TAT 中应用前景良好。目前,<sup>225</sup>Ac-DOTA-SP, <sup>225</sup>Ac-Lintuzumab, <sup>225</sup>Ac-PSMA-617, <sup>225</sup>Ac-J519 等 TAT 药物已进入临床试验阶段, 用于 GBM, AML, mCRPC 等肿瘤的靶向治疗。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 王路生, 宋丽娟, 戴雄新. α 放射性核素靶向治疗研究进展: α 核素的制备与分离[J]. 核化学与放射化学, 2022, 44(3): 326 - 338.
- [2] MORGENSTERN A, APOSTOLIDIS C, KRATOCHWIL C, et al. An overview of targeted alpha therapy with <sup>225</sup>Actinium and <sup>213</sup>Bismuth[J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(3): 200 - 208.
- [3] 穆博帅, 徐洋, 刘志博. 靶向 PSMA 放射性小分子药物研究进展[J]. 同位素, 2021, 34(6): 565 - 580.
- [4] 周利心, 张俊. α 粒子靶向治疗肿瘤研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2021, 44(2): 212 - 216.
- [5] KUNIKOWSKA J, KRÓLICKI L. Targeted α-emitter therapy of

- neuroendocrine tumors[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(2): 171 - 176.
- [6] MAKVANDI M, DUPIS E, ENGLE JW, et al. Alpha-emitters and targeted alpha therapy in oncology: from basic science to clinical investigations[J]. *Target Oncol*, 2018, 13(2): 189 - 203.
- [7] KRÓLICKI L, KUNIKOWSKA J, BRUCHERTSEIFER F, et al. <sup>225</sup>Ac- and <sup>213</sup>Bi-substance P analogues for glioma therapy[J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(2): 141 - 151.
- [8] NAGATSU K, SUZUKI H, FUKADA M, et al. Cyclotron production of <sup>225</sup>Ac from an electroplated <sup>226</sup>Ra target[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 279 - 289.
- [9] PERRON R, GENDRON D, CAUSEY PW. Construction of a thorium/actinium generator at the Canadian nuclear laboratories [J]. *Appl Radiat Isot*, 2020, 164: 109262.
- [10] MORGENSTERN A, APOSTOLIDIS C, BRUCHERTSEIFER F. Supply and clinical application of actinium-225 and bismuth-213 [J]. *Semin Nucl Med*, 2020, 50(2): 119 - 123.
- [11] GRISWOLD JR, MEDVEDEV DG, ENGLE JW, et al. Large scale accelerator production of <sup>225</sup>Ac: effective cross sections for 78-192MeV protons incident on <sup>232</sup>Th targets [J]. *Appl Radiat Isot*, 2016, 118: 366 - 374.
- [12] RADCHENKO V, MORGENSTERN A, JALILIAN AR, et al. Production and supply of α-particle-emitting radionuclides for targeted α-therapy[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11): 1495 - 1503.
- [13] 赵紫宇, 温凯, 马承伟, 等. α 核素<sup>225</sup>Ac 的制备及医学应用现状[J]. 同位素, 2022, 35(3): 179 - 188.
- [14] 崔海平, 沈浪涛. α 放射性金属药物的研究现状与展望[J]. 核化学与放射化学, 2020, 42(6): 524 - 538.
- [15] BENEŠOVÁ M, SCHÄFER M, BAUDER-WÜST U, et al. Pre-clinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 914 - 920.
- [16] DUMOND ARS, RODNICK ME, PIERT MR, et al. Synthesis of <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for preclinical use [J]. *Curr Radiopharm*, 2022, 15(2): 96 - 103.
- [17] D'AGOSTINO M, GAZZERA G, CETANI G, et al. Clinical and pharmacologic features of monoclonal antibodies and checkpoint blockade therapy in multiple myeloma [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(32): 5968 - 5981.
- [18] MINNIX M, ADHIKARLA V, CASERTA E, et al. Comparison of CD38-targeted α-versus β-radionuclide therapy of disseminated multiple myeloma in an animal model [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(6): 795 - 801.
- [19] DAWICKI W, ALLEN KJH, JIAO RB, et al. Daratumumab-<sup>225</sup>Actinium conjugate demonstrates greatly enhanced antitumor activity against experimental multiple myeloma tumors [J]. *Oncimmunology*, 2019, 8(8): 1607673.
- [20] KADASSERY KJ, KING AP, FAYN S, et al. H2BZmacropo-NCS: a bifunctional Chelator for actinium-225 targeted alpha

- therapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2022, 33(6): 1222 – 1231.
- [21] DE KRUIJFF RM, VAN DER MEER AJGM, WINDMEIJER CAA, *et al.* The therapeutic potential of polymersomes loaded with  $^{225}\text{Ac}$  evaluated in 2D and 3D *in vitro* glioma models[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 127: 85 – 91.
- [22] HERNÁNDEZ-JIMÉNEZ T, FERRO-FLORES G, MORALES-ÁVILA E, *et al.*  $^{225}\text{Ac}$ -rHDL nanoparticles: a potential agent for targeted alpha-particle therapy of tumors overexpressing SR-BI proteins[J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2156.
- [23] PIOTROWSKA A, M<sup>?</sup> CZYŃSKA-WIELGOSZ S, MAJKOWSKA-PILIP A, *et al.* Nanozeolite bioconjugates labeled with  $^{223}\text{Ra}$  for targeted alpha therapy[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 47: 10 – 18.
- [24] CĘDROWSKA E, PRUSZYŃSKI M, MAJKOWSKA-PILIP A, *et al.* Functionalized  $\text{TiO}_2$  nanoparticles labelled with  $^{225}\text{Ac}$  for targeted alpha radionuclide therapy[J]. *J Nanopart Res*, 2018, 20(3): 83.
- [25] CĘDROWSKA E, PRUSZYŃSKI M, GAWĘDA W, *et al.* Trastuzumab conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles labeled with  $^{225}\text{Ac}$  as a perspective tool for combined  $\alpha$ -radioimmunotherapy and magnetic hyperthermia of HER2-positive breast cancer[J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1025.
- [26] CZERNIN J, CURRENT K, MONA CE, *et al.* Immune-checkpoint blockade enhances  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA617 efficacy in a mouse model of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 228 – 231.
- [27] TAFRESHI NK, TICHACEK CJ, PANDYA DN, *et al.* Melanocortin 1 receptor-targeted  $\alpha$ -particle therapy for metastatic uveal melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(8): 1124 – 1133.
- [28] TAFRESHI NK, KIL H, PANDYA DN, *et al.* Lipophilicity determines routes of uptake and clearance, and toxicity of an alpha-particle-emitting peptide receptor radiotherapy[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(2): 953 – 965.
- [29] KELLY JM, AMOR-COARASA A, PONNALA S, *et al.* A single dose of  $^{225}\text{Ac}$ -RPS-074 induces a complete tumor response in an LNCaP xenograft model[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(5): 649 – 655.
- [30] TAFRESHI N, PANDYA D, DOLIGALSKI M, *et al.*  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-MC1RL, a potential radiotherapy for the treatment of uveal melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(suppl1): S316.
- [31] WATABE T, LIU YW, KANEDA-NAKASHIMA K, *et al.* Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma:  $^{64}\text{Cu}$ - and  $^{225}\text{Ac}$ -labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 563 – 569.
- [32] LIU YW, WATABE T, KANEDA-NAKASHIMA K, *et al.* Fibroblast activation protein targeted therapy using [ $^{177}\text{Lu}$ ]FAPI-46 compared with [ $^{225}\text{Ac}$ ]FAPI-46 in a pancreatic cancer model[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(3): 871 – 880.
- [33] BELL MM, GUTSCHE NT, KING AP, *et al.* Glypican-3-targeted alpha particle therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Molecules*, 2020, 26(1): 4.
- [34] MINNIX M, LI L, YAZAKI PJ, *et al.* TAG-72-targeted  $\alpha$ -radionuclide therapy of ovarian cancer using  $^{225}\text{Ac}$ -labeled DOTAYlated-huCC49 antibody[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 55 – 61.
- [35] SUDO H, TSUJI AB, SUGYO A, *et al.* Preclinical evaluation of podoplanin-targeted alpha-radioimmunotherapy with the novel antibody NZ-16 for malignant mesothelioma[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2503.
- [36] GARG R, ALLEN KJH, DAWICKI W, *et al.*  $^{225}\text{Ac}$ -labeled CD33-targeting antibody reverses resistance to Bcl-2 inhibitor venetoclax in acute myeloid leukemia models[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(3): 1128 – 1140.
- [37] TAFRESHI NK, PANDYA DN, TICHACEK CJ, *et al.* Preclinical evaluation of [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-DOTA-TATE for treatment of lung neuroendocrine neoplasms[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3408 – 3421.
- [38] SUDO H, TSUJI AB, SUGYO A, *et al.* FZD10-targeted  $\alpha$ -radioimmunotherapy with  $^{225}\text{Ac}$ -labeled OTSA101 achieves complete remission in a synovial sarcoma model[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(2): 721 – 732.
- [39] MERKX RIJ, RIJPKEMA M, FRANSEN GM, *et al.* Carbonic anhydrase IX-targeted  $\alpha$ -radionuclide therapy with  $^{225}\text{Ac}$  inhibits tumor growth in a renal cell carcinoma model[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5): 570.
- [40] SUN M, NIAZ MJ, NIAZ MO, *et al.* Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted radionuclide therapies for prostate cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(5): 59.
- [41] TAGAWA ST, SUN M, SARTOR AO, *et al.* Phase I study of  $^{225}\text{Ac}$ -J591 for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 5015.
- [42] SUN M, NAUSEEF JT, LEBENTHAL JM, *et al.* A phase I/II dose-escalation study of fractionated and multiple dose  $^{225}\text{Ac}$ -J591 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6\_suppl): TPS188.
- [43] MORRIS MJ, SARTOR AO, WONG JYC, *et al.* Phase I study of JNJ-69086420, an actinium-225-labeled antibody targeting human kallikrein-2, for advanced prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6\_suppl): TPS206.
- [44] KRÓLICKI L, BRUCHERTSEIFER F, KUNIKOWSKA J, *et al.* Dose escalation study of targeted alpha therapy with [ $^{225}\text{Ac}$ ]Ac-DOTA-substance P in recurrence glioblastoma-safety and efficacy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3595 – 3605.
- [45] KRATOCHWIL C, BRUCHERTSEIFER F, RATHKE H, *et al.* Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(5): 795 – 802.
- [46] SATHEKGE M, BRUCHERTSEIFER F, VORSTER M, *et al.* Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 radioligand therapy[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(1): 62 – 69.
- [47] YADAV MP, BALLAL S, SAHOO RK, *et al.* Efficacy and safety of  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 9364 – 9377.
- [48] ZHANG JJ, KULKARNI HR, BAUM RP.  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATOC-targeted somatostatin receptor  $\alpha$ -therapy in a patient with metastatic neuroendocrine tumor of the Thymus, refractory to  $\beta$ -radiation[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(12): 1030 – 1031.
- [49] ROSENBLAT TL, MCDEVITT MR, CARRASQUILLO JA, *et al.* Treatment of patients with acute myeloid leukemia with the targeted alpha-particle nanogenerator actinium-225-lintuzumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2030 – 2037.
- [50] 陈俊艺, 吕银龙, 王峰, 等. 基于100MeV质子回旋加速器与固相萃取方法制备与纯化靶向放射治疗核素铜-225[J]. *化学通报*, 2021, 84(11): 1210 – 1218.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-08-22