

国家自然科学基金(批准号:81971595、81771812)

四川省科技计划项目(批准号: 2018SZ0391)

四川大学创新火花项目(批准号: 2019SCUH0003)

新型含半胱氨酸多肽 ^{18}F 标记和双

模态探针设计策略

刁伟, 贾志云*

四川大学华西医院核医学科

通信作者: 贾志云

地址: 四川省成都市武侯区国学巷37号四川大学华西医院核医学科

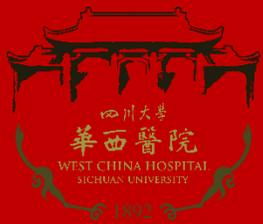
邮编: 610041

电话: +86-13408419087

传真: +86-2885423503

Email: zhiyunjia@hotmail.com





四川大学
华西医院
WEST CHINA HOSPITAL, SICHUAN UNIVERSITY

目录

CONTENTS



研究背景



研究目的



研究方法&结果

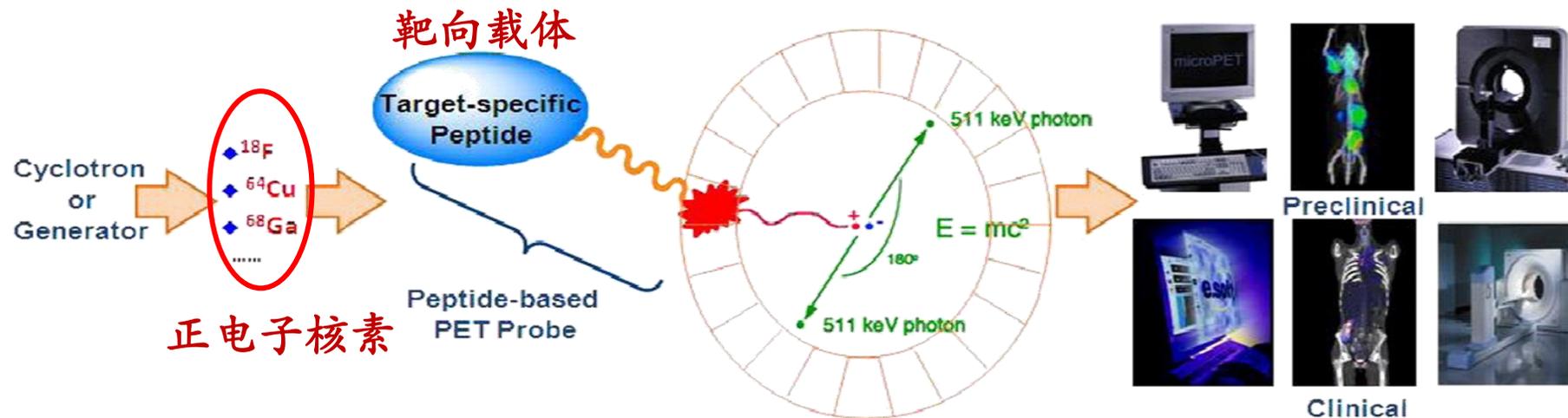
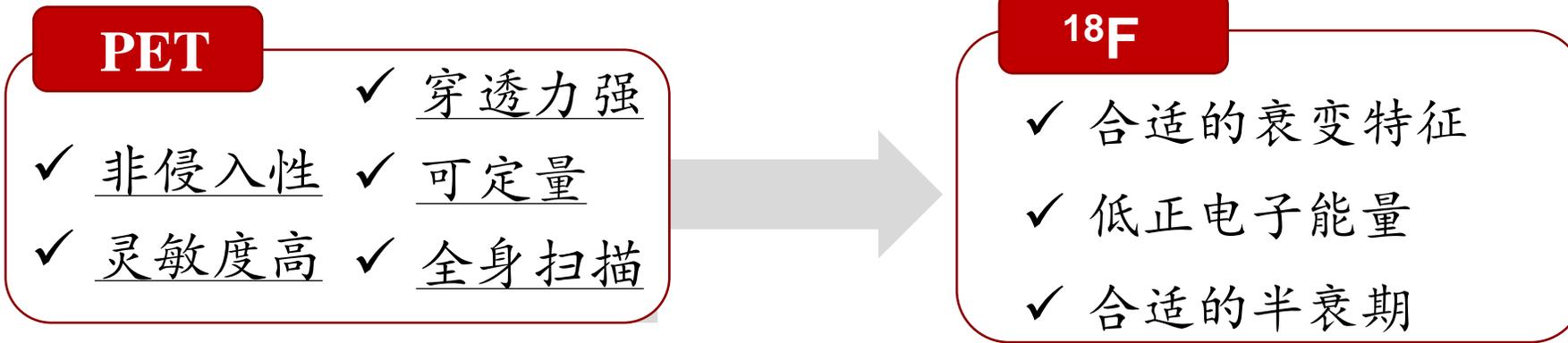


讨论



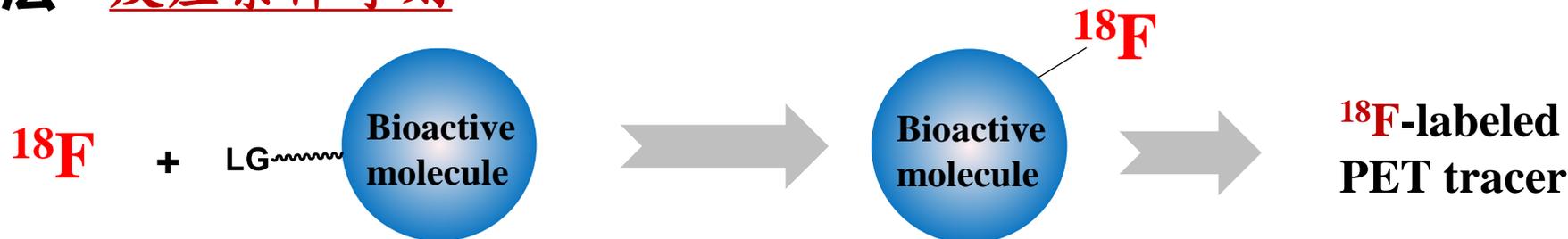
结论

正电子发射计算机断层成像 (Positron Emission Computed Tomography) : 是目前临床应用最广泛和最先进的分子影像技术之一; ^{18}F 是目前最常用的正电子核素之一

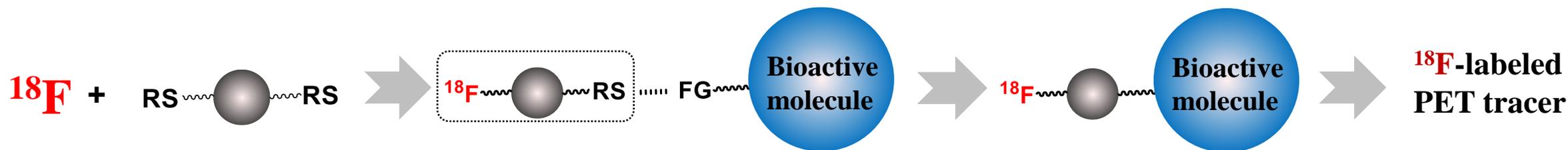


^{18}F 标记策略

直接标记法 反应条件苛刻



间接标记法: 反应条件温和、速率较慢



LG = leaving group

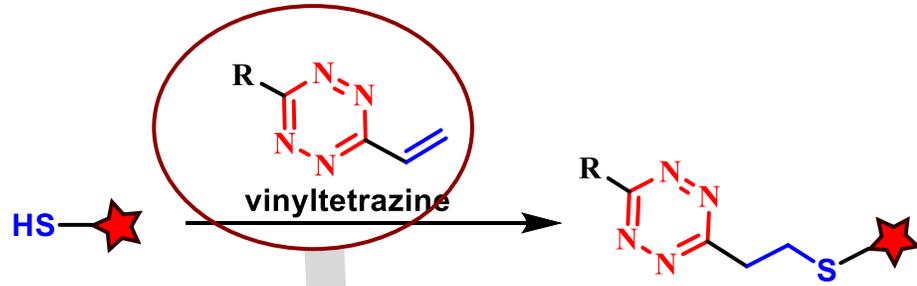
RS = reactive site

FG = functional group

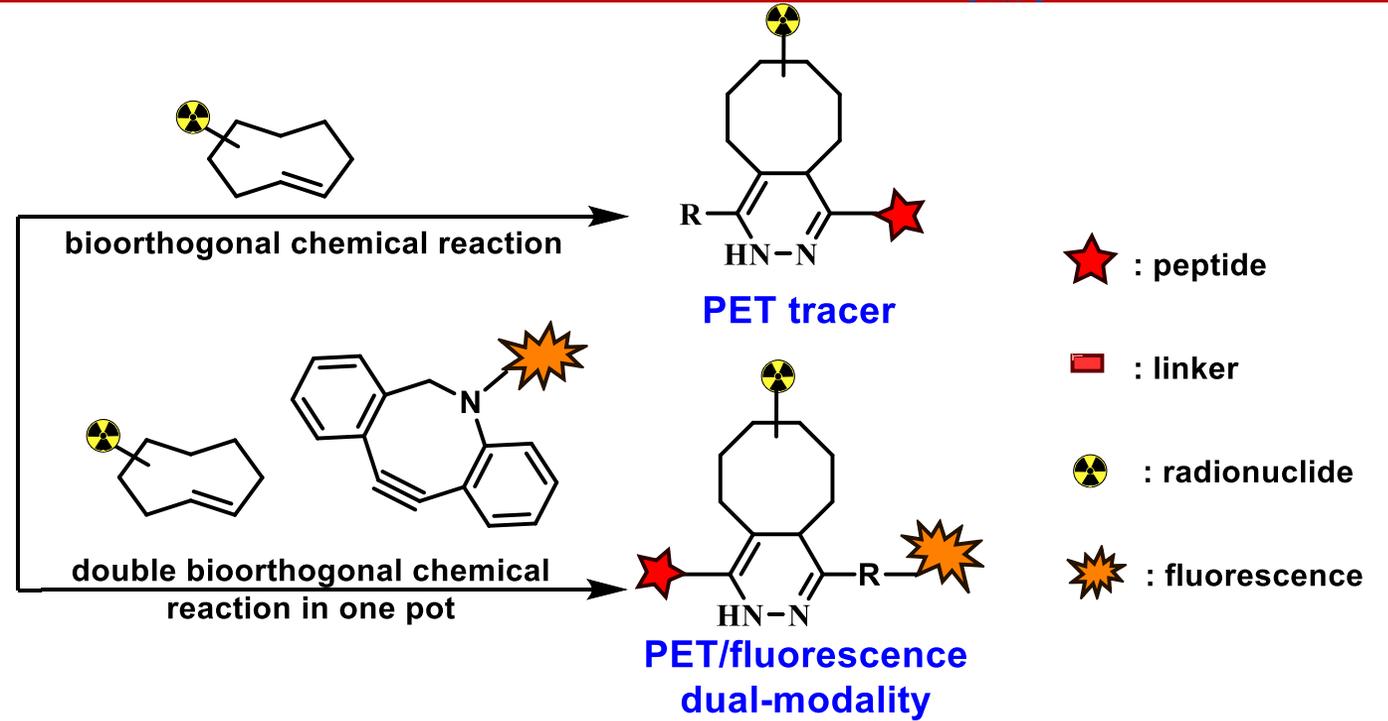
^{18}F -Building block

研究目的

- 设计和合成新型乙烯基四嗪，用于选择性偶联合半胱氨酸多肽
- 基于新型乙烯基四嗪的生物正交化学反应性，利用 ^{18}F 标记亲二烯体标记辅助基团，开发一种在温和条件下，高效地制备 ^{18}F 多肽探针方法
- 基于“双生物正交化学反应”策略，开发出一种新型高效地制备PET/荧光双模态探针方法

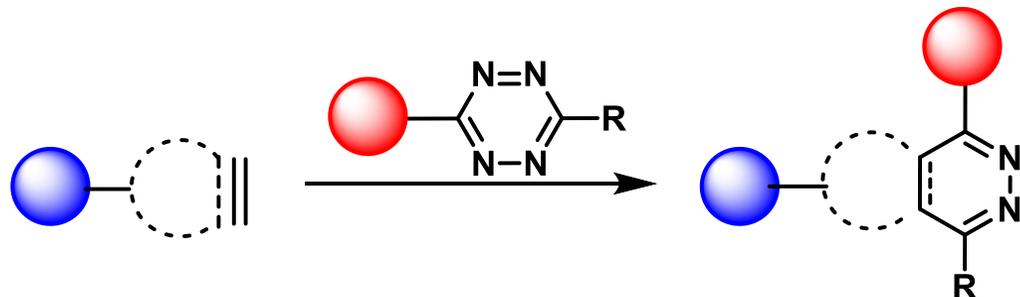


- ✓ 选择性标记含巯基生物分子
- ✓ 生物正交化学反应性
- ✓ 模块化亲二烯体应用

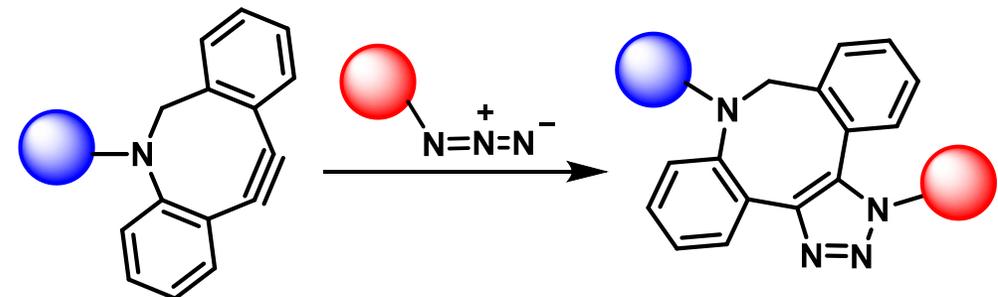


生物正交化学反应

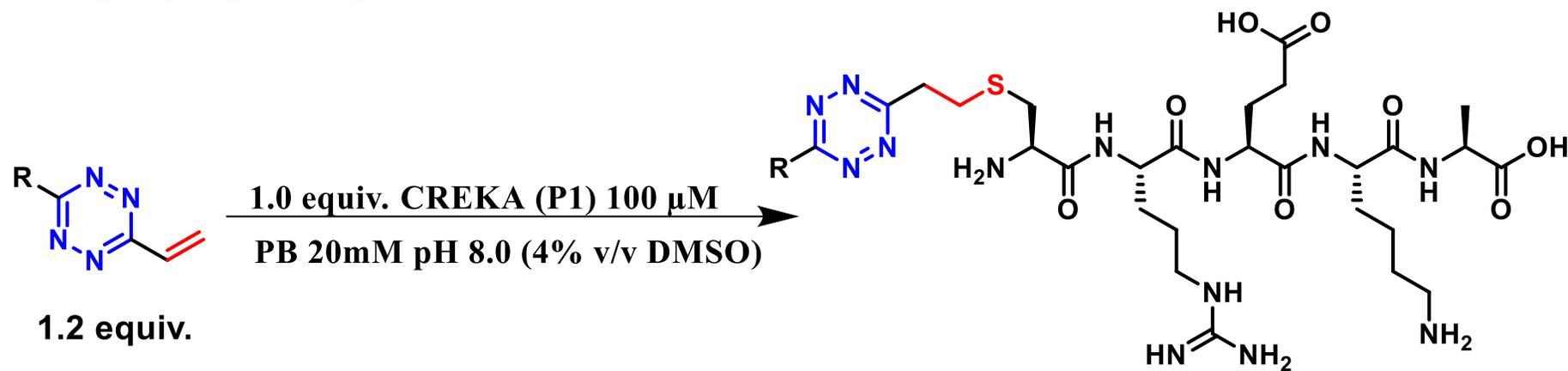
Inverse-electron-demand Diels-Alder reaction (IEDDA)



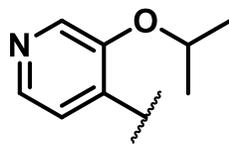
Strain promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC)



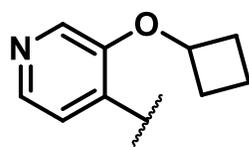
乙烯基四嗪探针的筛选



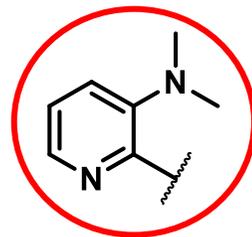
R =



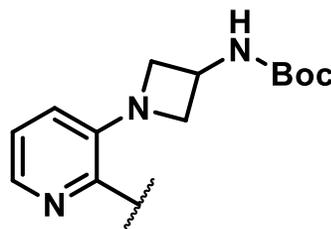
探针 5
30 min, **95%**



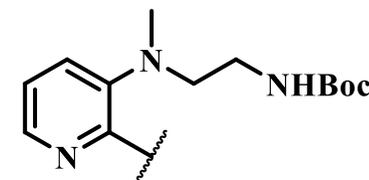
探针 6
30 min, **85%**



探针 7
20 min, **98%**



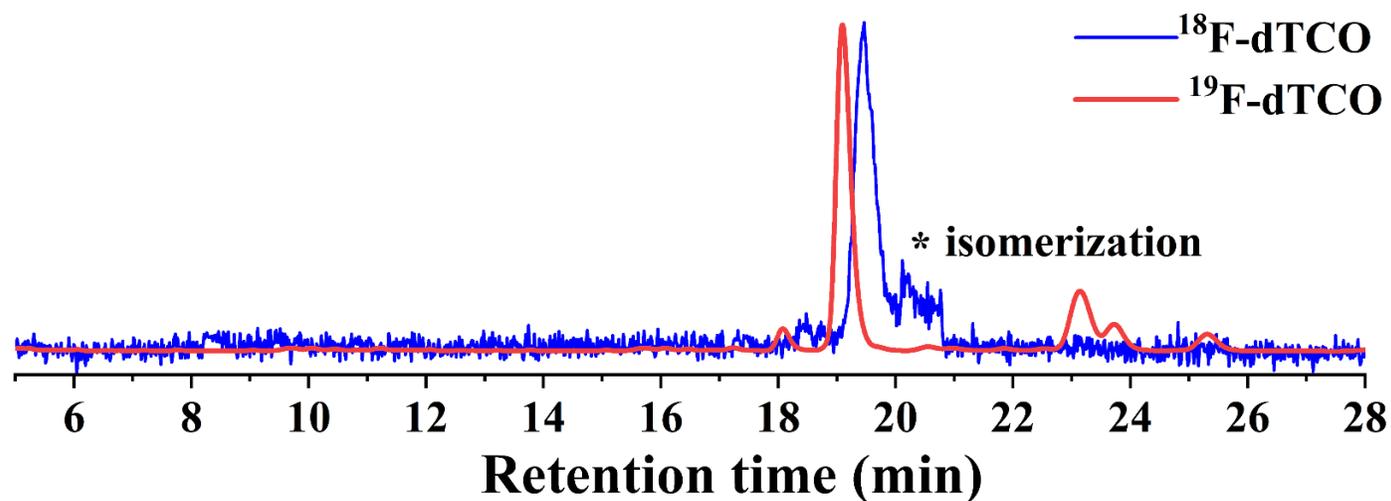
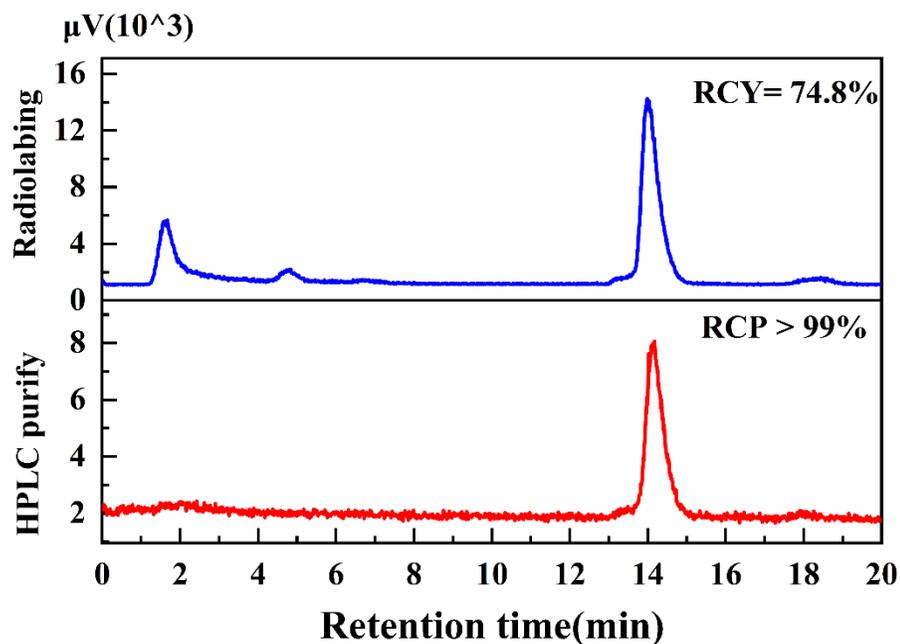
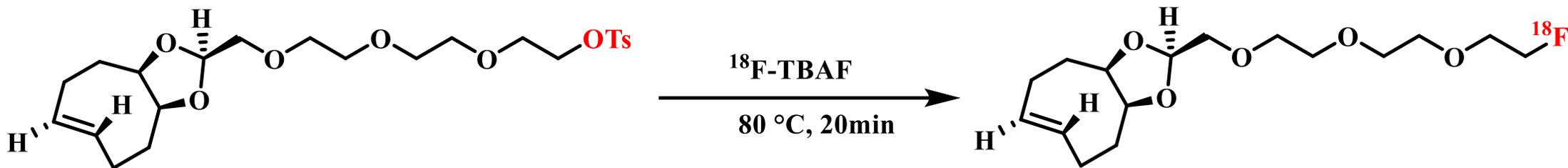
探针 8
30 min, **94%**



探针 9
30 min, **93%**

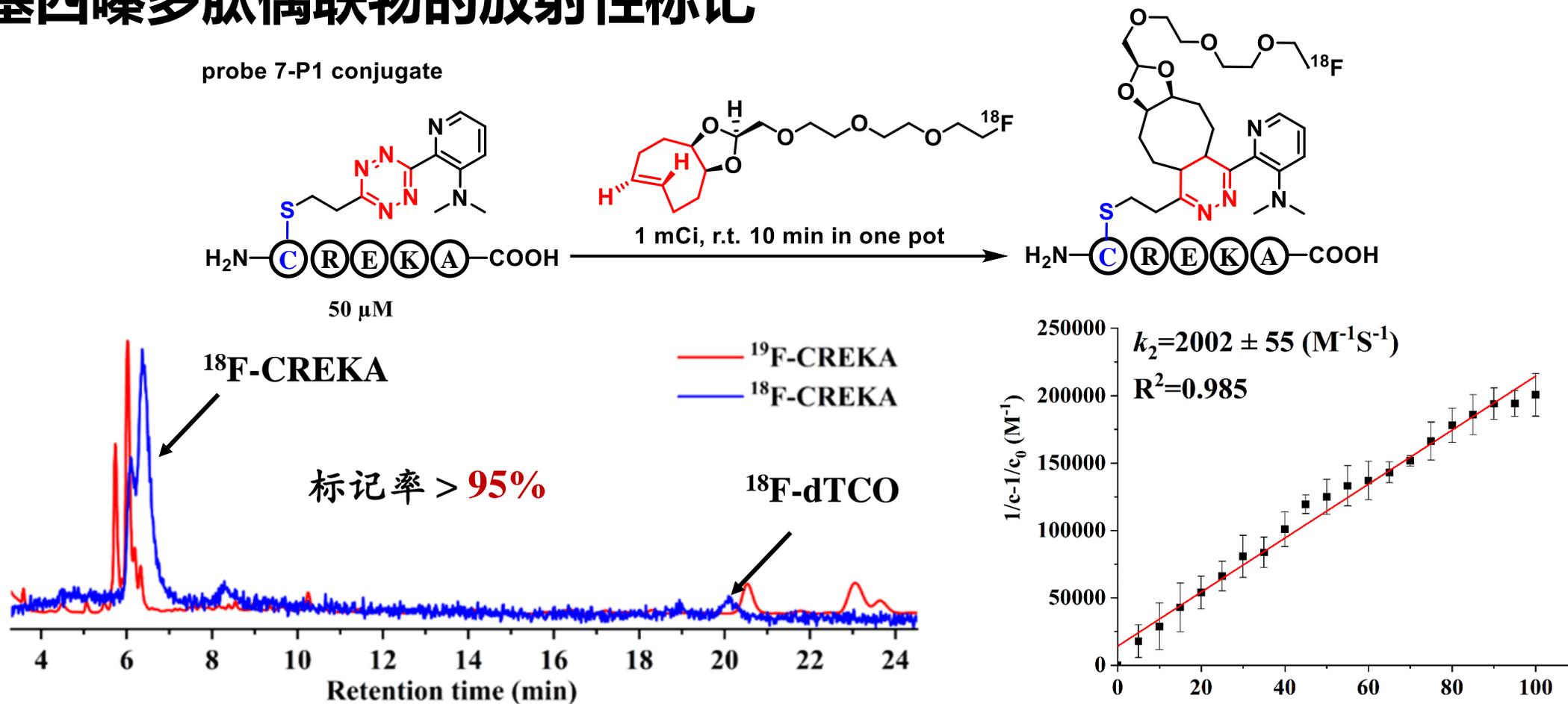
探针7具有较快的反应速率和较高的转化率

^{18}F -dTCO标记辅助基团



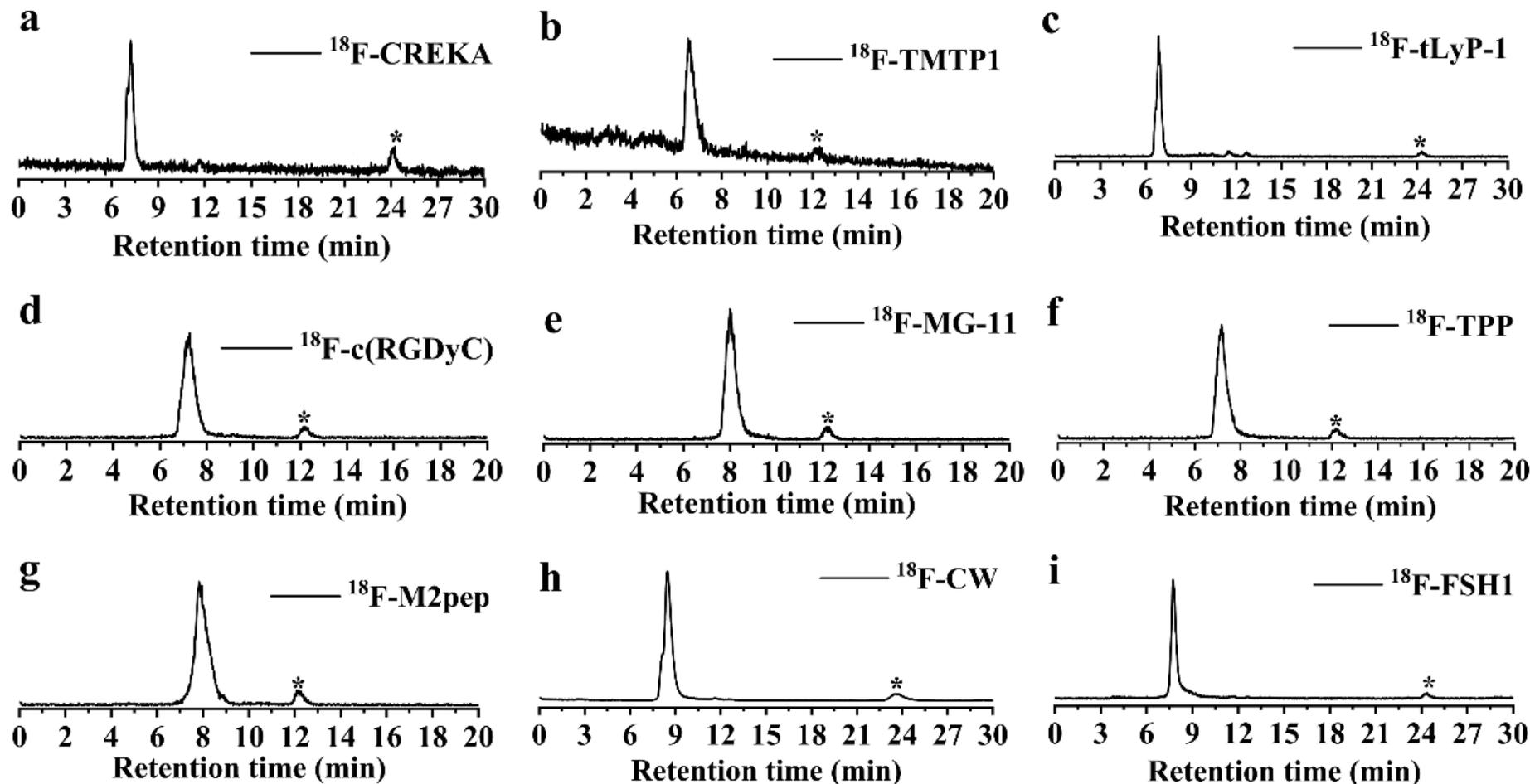
标记率: 74.8%; 放化纯 > 99%

乙烯基四嗪多肽偶联物的放射性标记



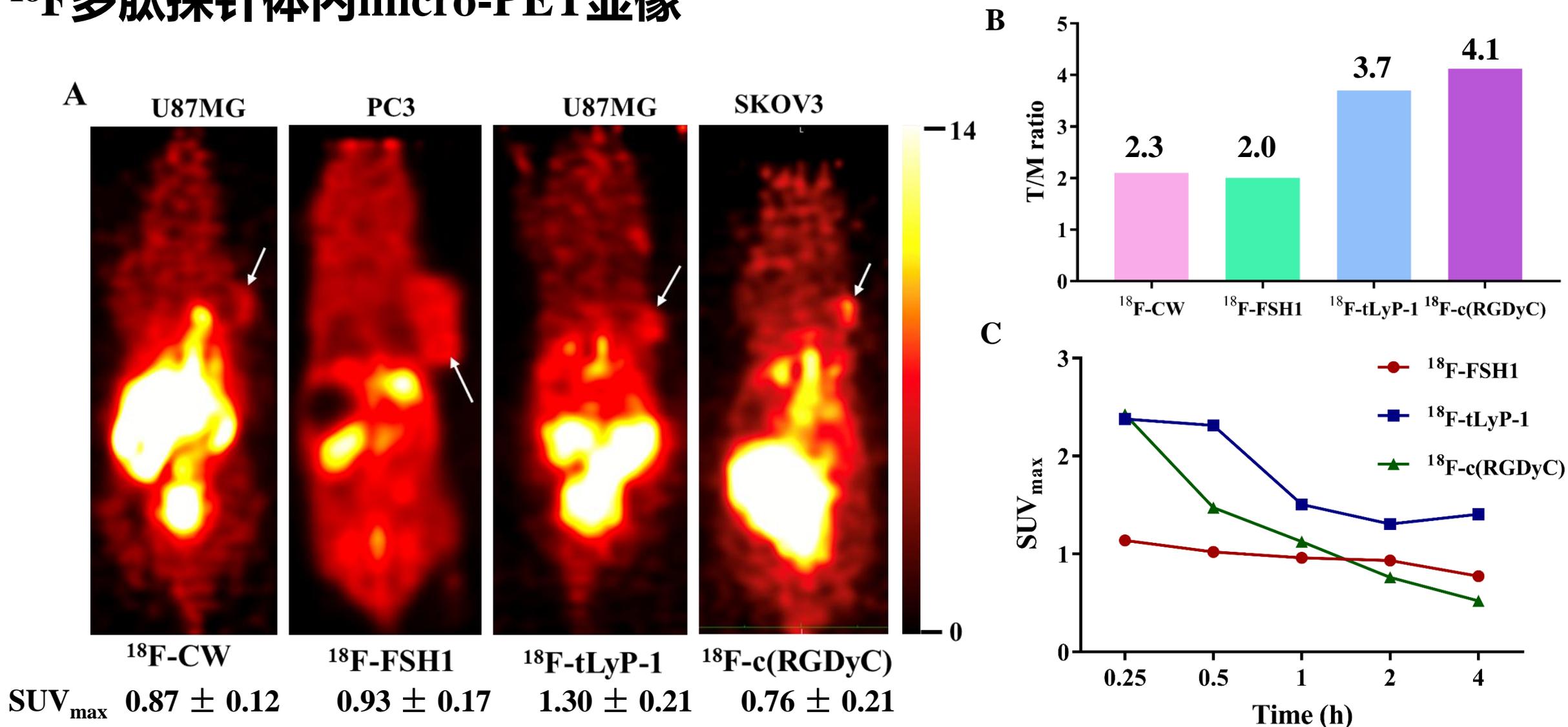
乙烯基四嗪CREKA多肽偶联物能与 ^{18}F 标记辅助基团 $^{18}\text{F-dTCO}$ 通过生物正交化学反应实现对多肽的放射性 ^{18}F 标记，其二级反应动力学为 $2002 \pm 55 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$

乙烯基四嗪多肽偶联物的放射性标记适用性

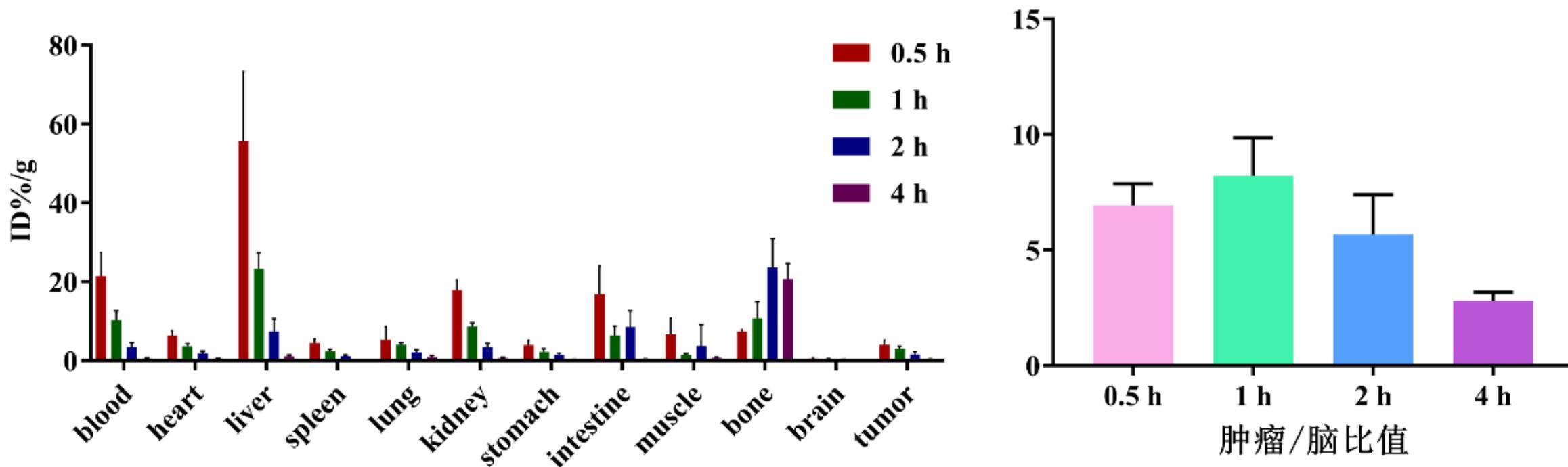


^{18}F 标记辅助基团能成功用于各种**乙烯基四嗪多肽偶联物**放射性标记

^{18}F 多肽探针体内micro-PET显像

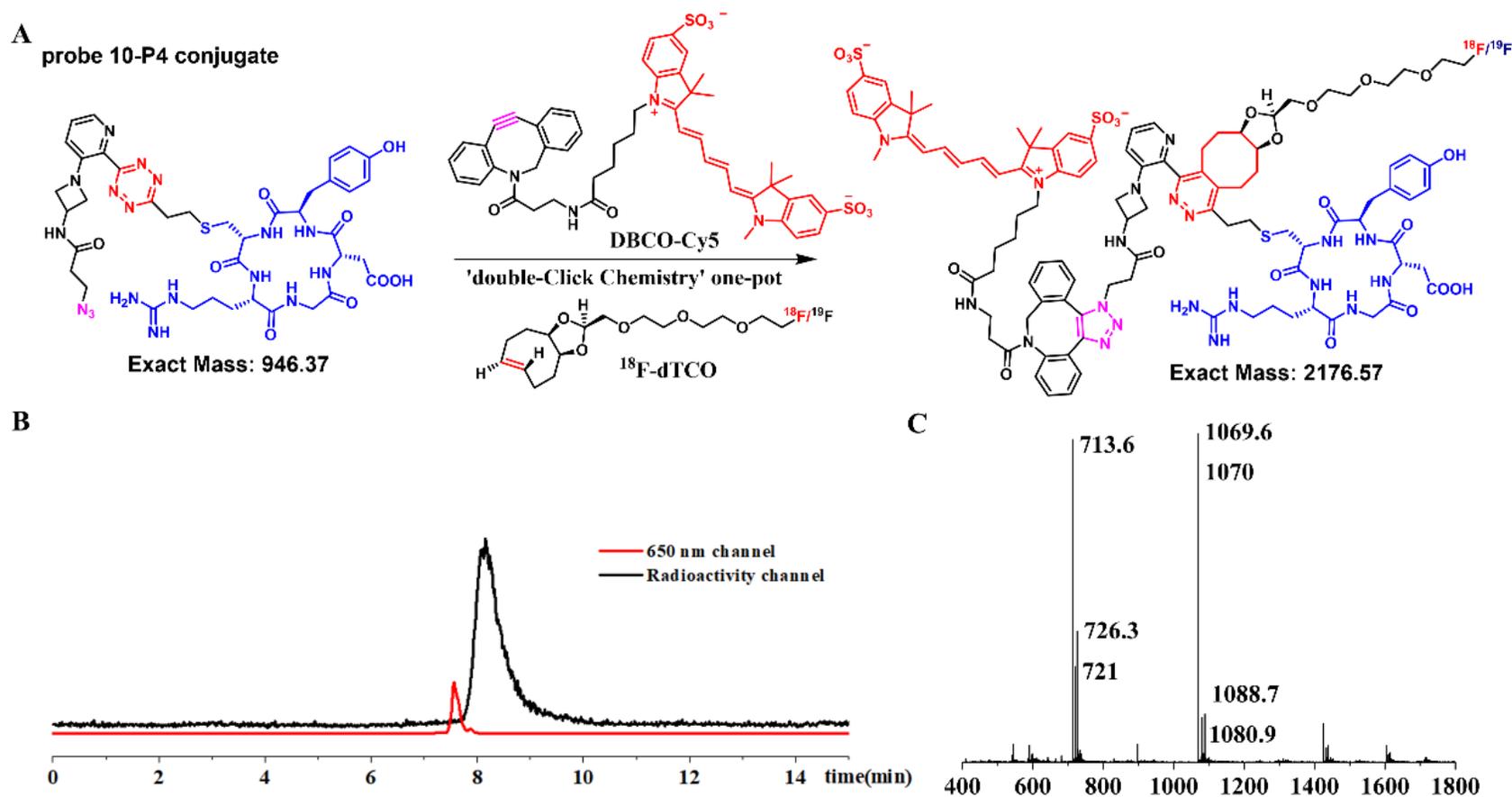


^{18}F -c(RGDyC)多肽探針體內分布



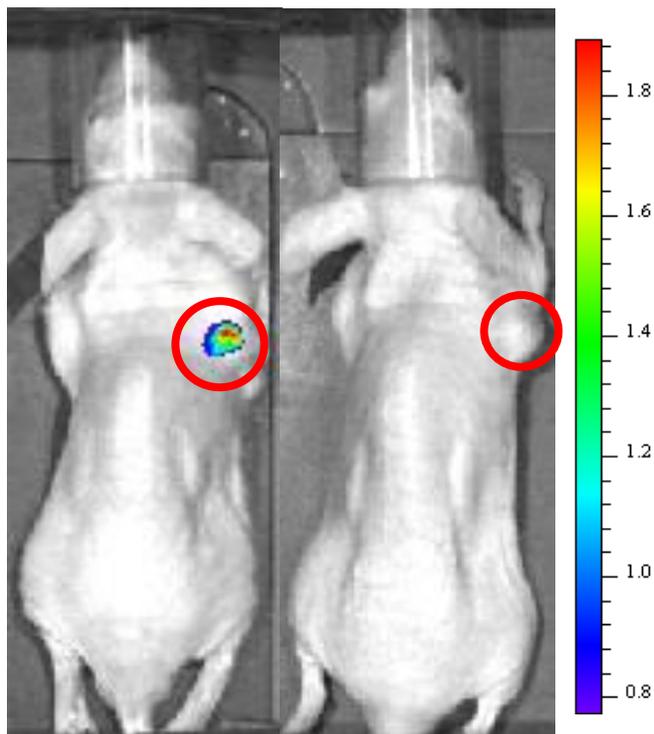
器官	每克组织百分注射剂量率%ID/g (n=3)			
	30 min	1 h	2 h	4 h
骨	7.43 ± 0.35	10.70 ± 3.48	23.63 ± 5.99	20.72 ± 3.91
肿瘤	3.96 ± 1.04	3.03 ± 0.45	1.57 ± 0.54	0.33 ± 0.04

一锅法制备PET/荧光双模态探针

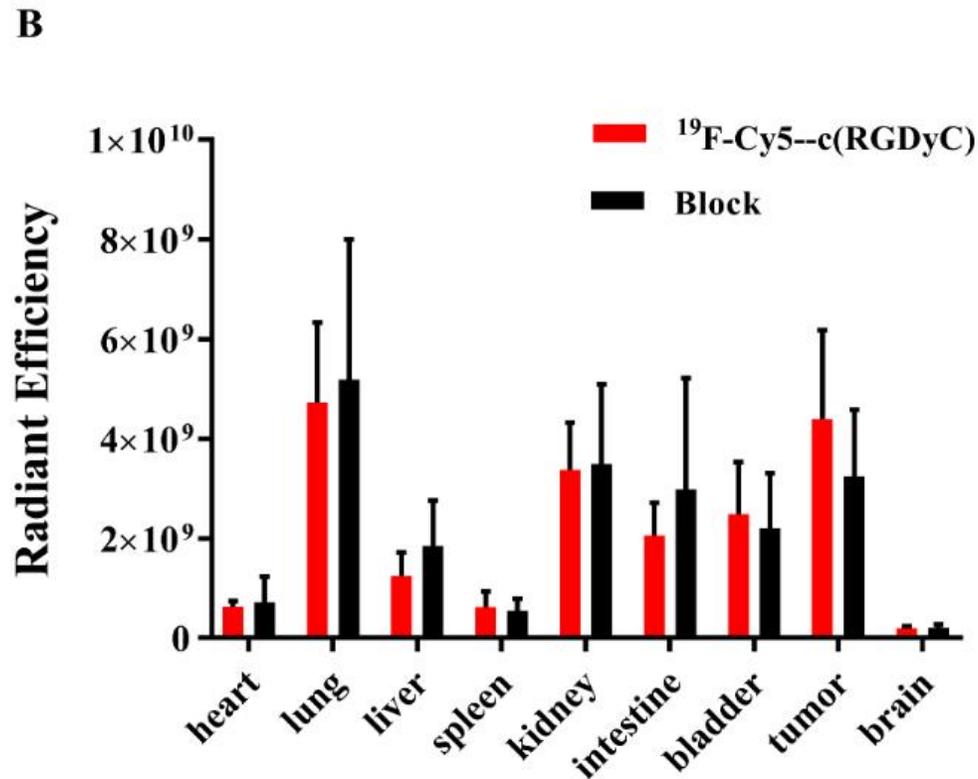
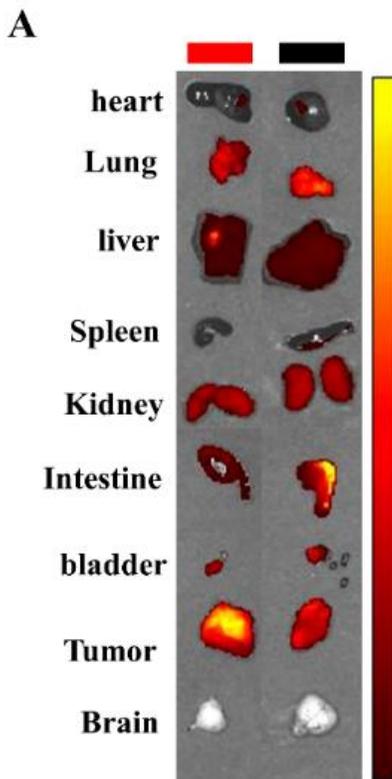


乙烯基探针探针10-c(RGDyC)肽偶联物，基于“双生物正交反应策略”，通过 ^{18}F -dTCO标记辅助基团和荧光染料DBCO-Cy5,成功在一锅条件下制备了PET/荧光双模态探针 ^{18}F -Cy5-c(RGDyC)

双模态探针¹⁸F-Cy5-c(RGDyC)体内活体荧光成像及离体组织荧光强度分布

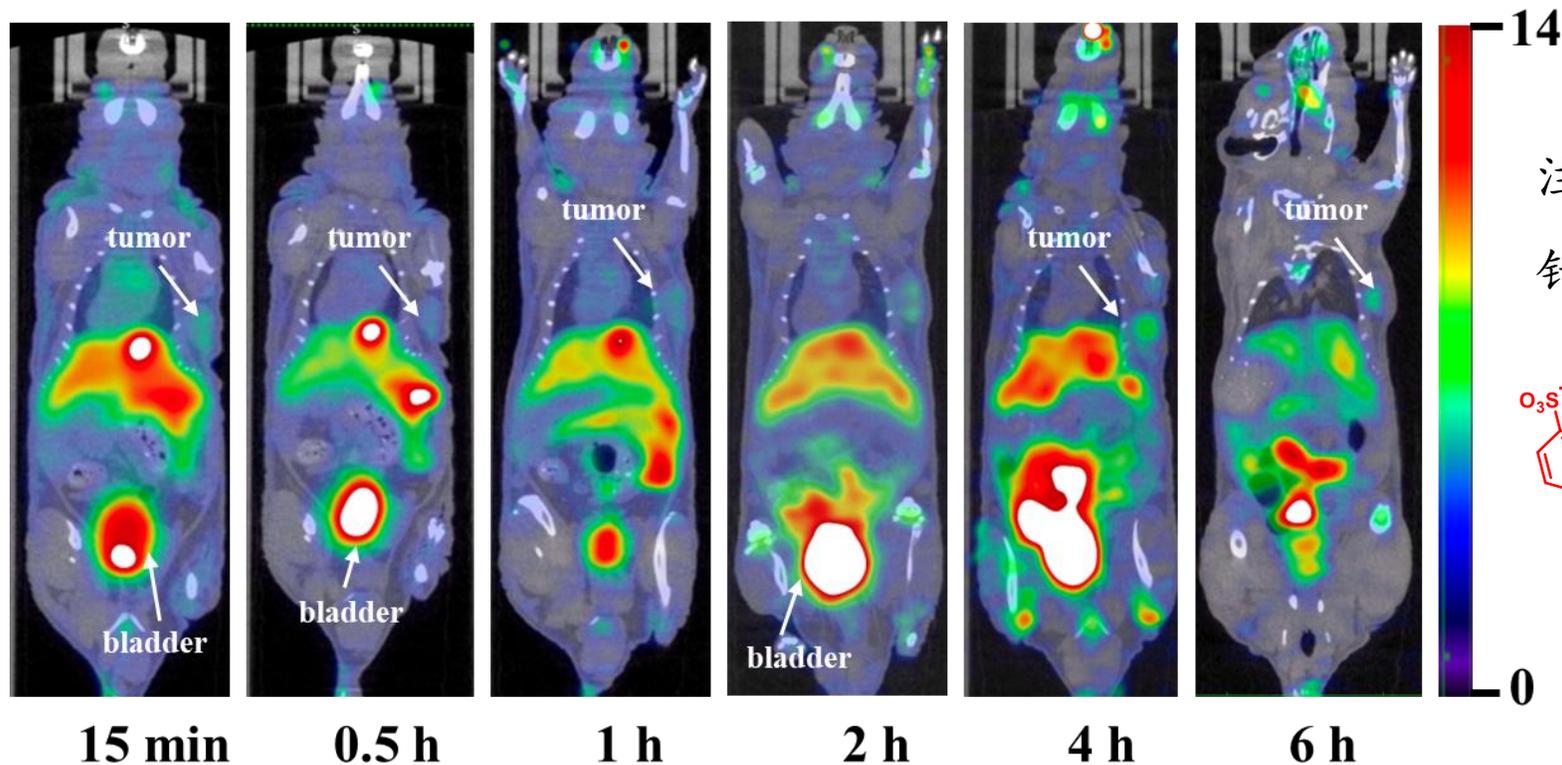


¹⁹F-Cy5-c(RGDyC) Block

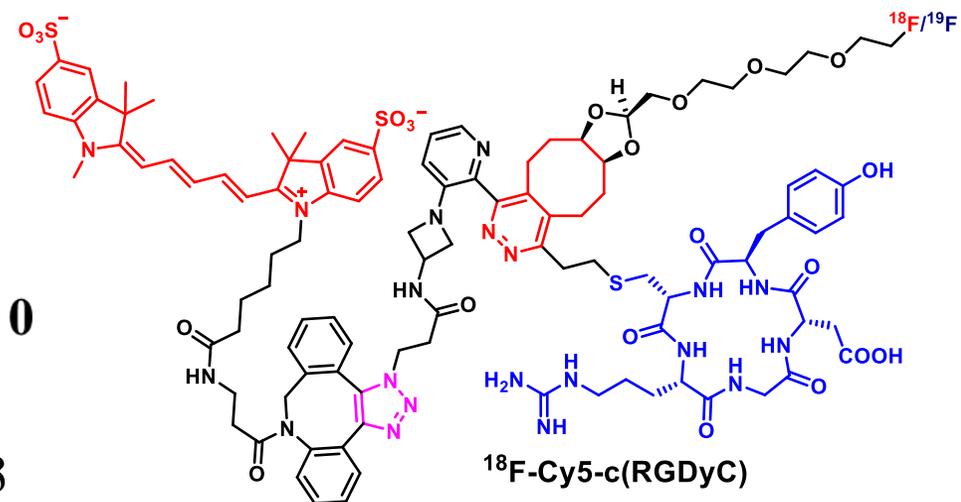


双模态探针¹⁹F-Cy5-c(RGDyC)经尾静脉注射4 h后，SKOV3卵巢癌移植瘤模型活体荧光成像及各离体脏器荧光成像和荧光强度分布 (n = 3)

双模态探针 ^{18}F -Cy5-c(RGDyC)体内microPET/CT显像



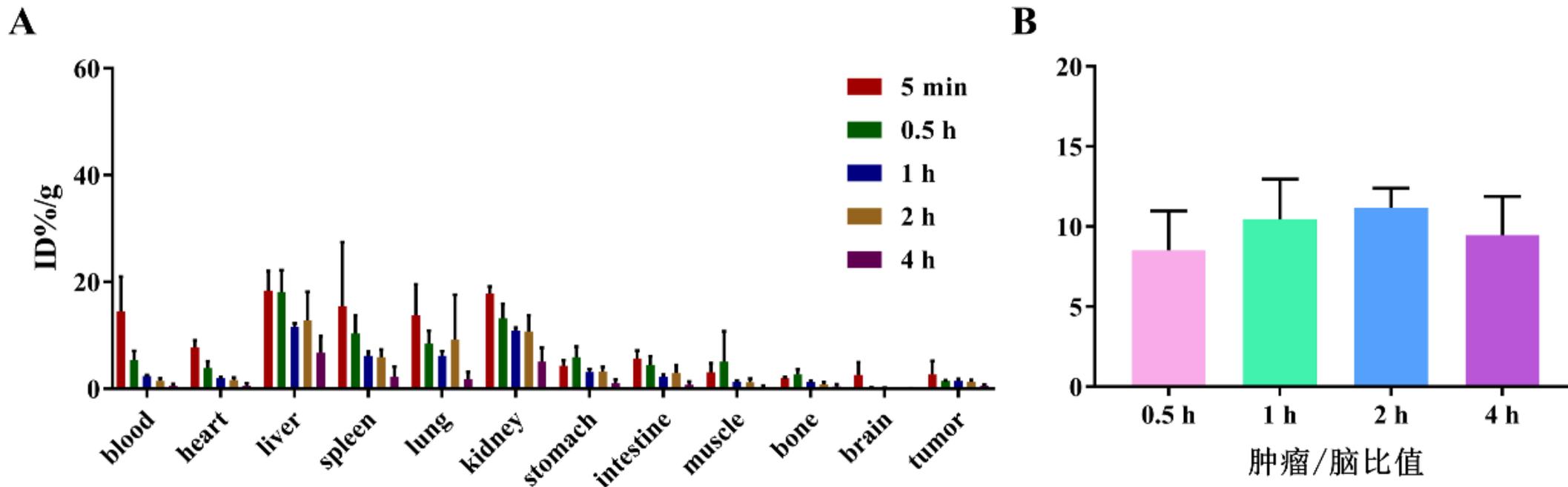
注射后15min即可观察到肿瘤部位对探针摄取，注射4h后，肿瘤显像最为清晰



双模态探针 ^{18}F -Cy5-c(RGDyC)在高表达整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体的SKOV3

卵巢癌移植瘤模型不同时间点的体内micro-PET/CT显像结果

双模态探针¹⁸F-Cy5-c(RGDyC)体内分布



器官	每克组织百分注射剂量率%ID/g (n = 3)				
	5 min	30 min	1 h	2 h	4 h
肿瘤	2.67 ± 2.04	1.50 ± 0.06	1.49 ± 0.28	1.35 ± 0.24	0.56 ± 0.19
肿瘤/脑	7.39 ± 9.70	8.50 ± 2.02	10.45 ± 2.05	11.18 ± 0.98	9.46 ± 1.98

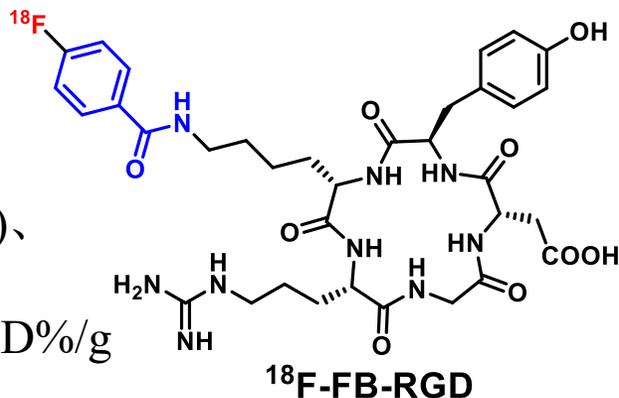
氨基选择性标记法

肿瘤摄取值:

1.81 ± 0.26 (0.5 h)、

1.30 ± 0.24 (1 h)、

0.98 ± 0.29 (2 h) ID%/g



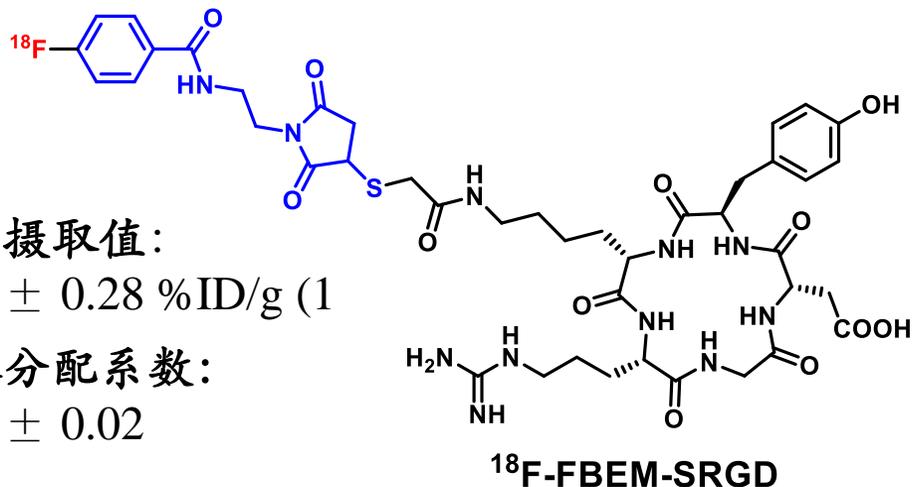
巯基选择性标记法

肿瘤摄取值:

1.33 ± 0.28 %ID/g (1

脂水分配系数:

0.93 ± 0.02



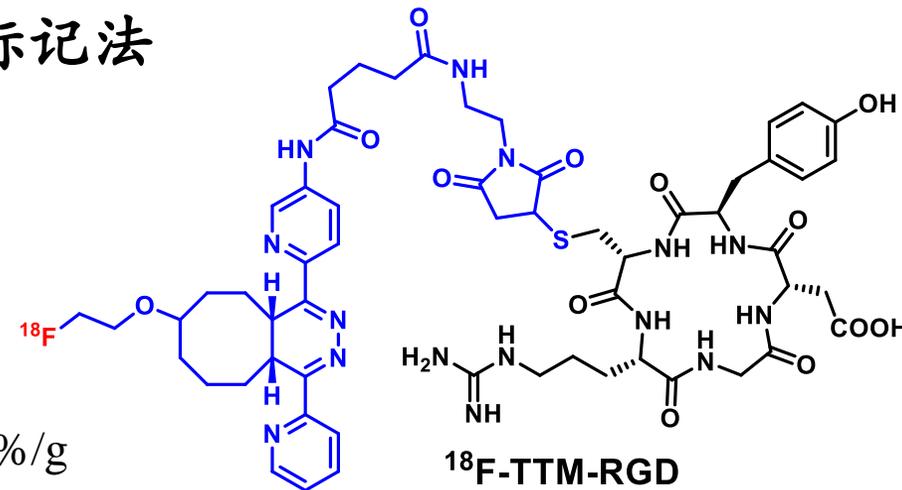
生物正交化学标记法

肿瘤摄取值:

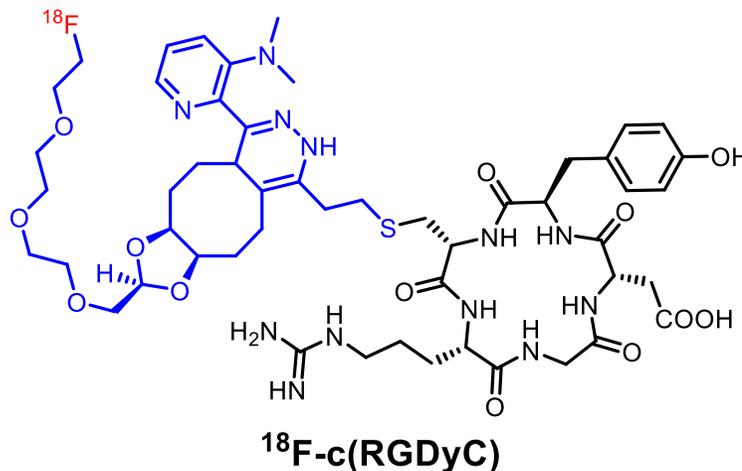
1.98 ± 0.33 (0.5 h)、

1.80 ± 0.15 (1 h)、

1.27 ± 0.33 (2 h) ID%/g



本研究新型标记方法



肿瘤摄取值:

3.96 ± 1.04 (0.5 h)、

3.03 ± 0.45 (1 h)、

1.57 ± 0.54 (2 h) ID%/g

脂水分配系数

:

-0.94 ± 0.01

较快的反应速率、相对**较高**的**肿瘤摄取值**和亲水性

全文总结

- 本文设计和合成的乙烯基四嗪探针，具有优异的含半胱氨酸多肽偶联效率和生物正交化学反应性
- 基于四嗪生物正交化学，成功对各种乙烯基四嗪多肽偶联物的放射性标记
- 通过双生物正交化学策略，成功对RGD肽的PET和荧光双模态标记
- 新型 ^{18}F -c(RGDyC)多肽探针在体内表现出较高的肿瘤摄取和肿瘤背景比，有望成为一种新型肿瘤特异性显像剂
- 双模态探针 ^{18}F -Cy5-c(RGDyC)既能用于活体荧光成像又能用于PET成像，有望用于术前评估肿瘤和术中荧光引导手术



四川大學
SICHUAN UNIVERSITY



Thank you

