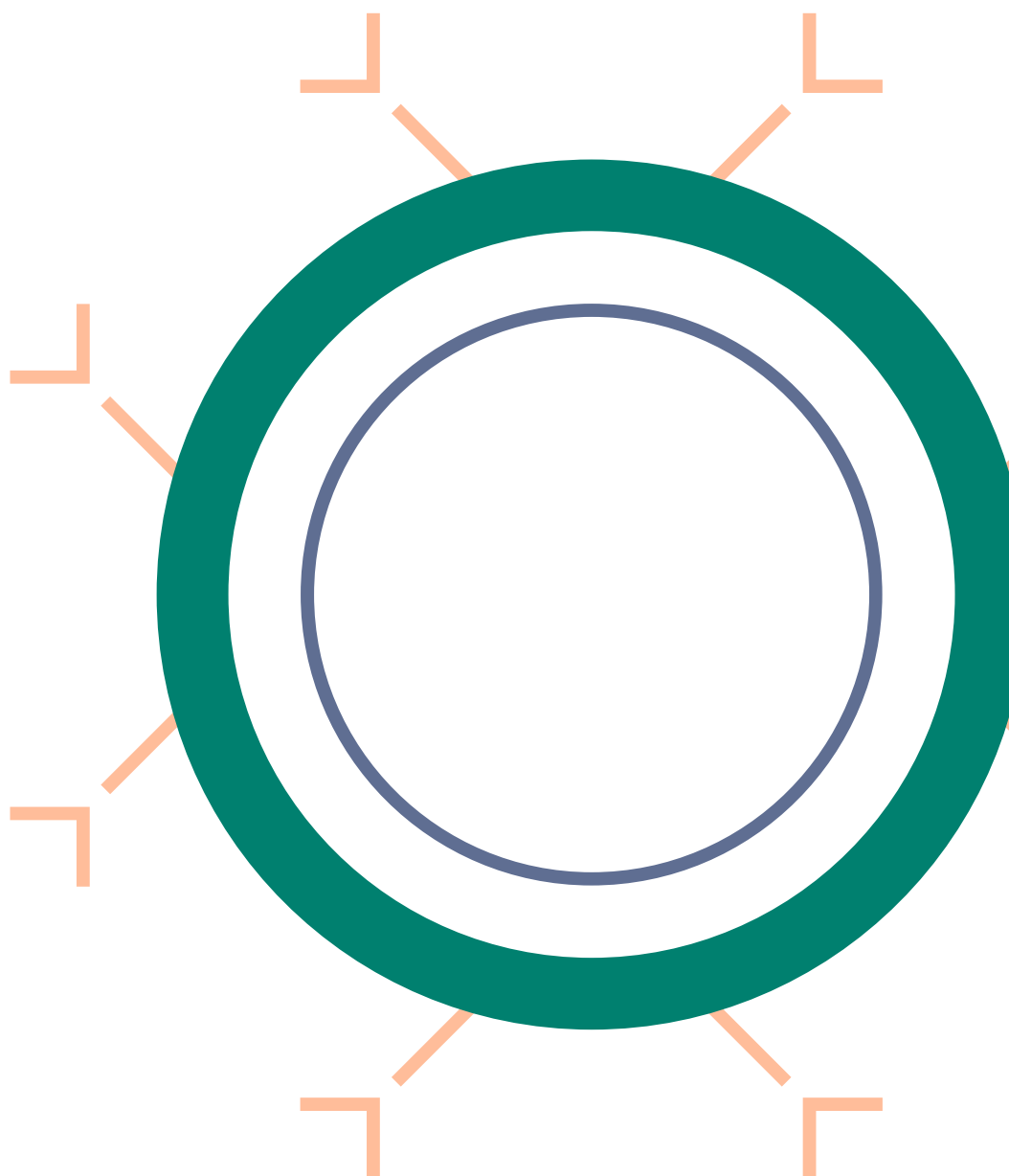


Cytiva 在放射性核素 偶联药物领域的解决方案概览



Cytiva 在放射性核素偶联药物领域的解决方案概览

背景介绍

2010 年之后，随着靶向放射治疗技术（RLT）的快速发展，叠加多款治疗性核药临床及商业化表现优异，驱动核药市场快速扩容，拜耳的氟化镭[223Ra]于2013年5月，2013年11月，2016年3月，2020年8月分别获美国药监局(FDA)，欧洲药监局（EMA），日本药监局（PMDA），中国药监局（NMPA）批准上市，用于治疗伴症状性骨转移且无已知内脏转移的去势抵抗性前列腺癌患者，该药开启了治疗用核药的发展序幕。到2018和2022年诺华的两款重磅RDC药品(Lutathera, Pluvicto)获批上市后展现的优异疗法以及快速的商业化放量，全球更多的MNC将资源投入治疗用核药的开发上。

据Nature¹披露，2022年全球核药市场规模约60亿美元，其中锆标药物、FDG-PET等诊断产品占据主要市场。随着RDC等新型核药的快速发展及诊疗一体化概念的盛行，治疗性核药有望成为主要动力。2026年全球核药市场预计达120亿美元，其中治疗性放射性药物复合年均增长率39.1%。

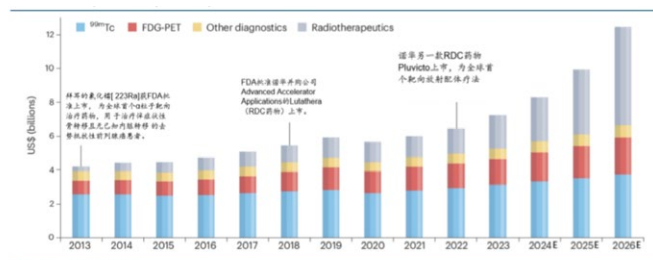


图1. 2026年全球核药市场规模有望超百亿美元（来源Nature，国金证券研究所）

RDC组成：

放射性核素偶联药物（Radionuclide Drug Conjugates, RDC）——是肿瘤精准诊疗药物，由靶向的抗体或小分子、连接子、螯合物和放射性同位素四个部分构成。其中核素部分可以连接氟[18F]、镓[68Ga]等构成诊断产品，连接镭[177Lu]、锕[225Ac]构成治疗产品，作为诊断和治疗工具。

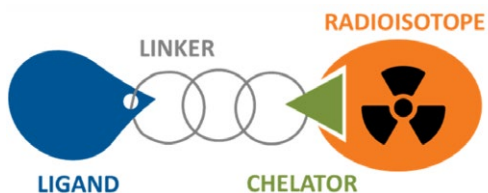


图2. RDC组成

相关文献：1. Nat Rev Clin Oncol, 19, 534-550 (2022)

RDC作用机理：

RDC药物静脉给药，药物随着血液循环与肿瘤细胞表面抗原或微环境中的蛋白结合，通过内化或吞噬作用，无需内吞即可发挥药效。（肿瘤细胞核酸DNA损伤）



图3. RDC作用机理

RDC优势：

利用配体介导特异性靶向作用，将放射性核素递送至靶标位置，从而将放射性同位素产生的放射线集中于组织局部，在高效精准治疗的同时，降低全身暴露，从而减少对其他组织造成的损伤。核素带来的放射性射线所产生的能量有能力破坏细胞的染色体，使细胞停止生长，从而消灭快速分裂和生长的癌细胞。

Cytiva整体解决方案：



图4. ÄKTA™ pure 层析系统



图5. Biacore™ 非标记相互作用分析系统



图6. 储能屏及Amersham™ Typhoon™放射性同位素成像仪

层析技术技术在放射性药物偶联物研究中的应用

放射性药物偶联物（Radiopharmaceutical Drug Conjugate, RDC）是一类将靶向分子（如抗体、多肽、小分子配体）与放射性核素通过连接子（linker）共价结合的药物，兼具诊断和治疗功能。RDC和传统放射性药物相比，具有高靶向性，副作用小等特点，通过更换核素部分，可以实现诊疗一体化。

在RDC的开发过程中，层析分离是其中的核心环节之一，主要应用于：

- 1. 靶向分子的纯化，通过层析技术获得高纯度，高均一性的靶向分子，去除各种杂质，提高药物的安全性和有效性，同时保证放射性标记的效率。
- 2. 去除未结合的放射性核素：在靶向分子和放射性核素标记完成后，通过层析技术去除产物中的未标记的放射性核素，避免游离核素对诊疗过程的干扰。

2021 年发表在《Contrast Media & Molecular Imaging》杂志上一项突破性的研究为我们展示了RDC如何在的诊断研究中更早更精确的检测结直肠癌¹：结直肠癌细胞表面蛋白CDCP1的表达会增加，而10D7正是一种靶向CDCP1的高亲和力单抗。通过使用放射性核素⁸⁹Zr标记的10D7单抗，可以在PET-CT成像中精准地识别检测出表达CDCP1蛋白的肿瘤细胞。

放射性化学标记抗体的制备

文章¹中将溶解将溶解于二甲亚砜中的DFO-NCS（70μg；≈93 nM）与10D7单抗（1.5 mg；10 nM）在0.1M Na₂CO₃溶液中反应一小时进行偶联（37℃，pH 8.8-9.0）。然后在ÅKTA层析系统上使用5mL HiTrap Desalting柱通过凝胶过滤层析的方法纯化偶联后的混合物（DFO-10D7）该柱以0.5 mL/min的速度运行于0.1M PBS的流动相中。将做为对照的IgGk1单抗与DFO-NCS也使用以上相同的方法和层析柱进行偶联及纯化（DFO-IgGk1）。

随后用放射性核素⁸⁹Zr对DFO-10D7和对照组DFO- IgGk1在特定条件下进行放射性标记。然后使用0.1M PBS（pH 7.2）平衡的脱盐柱进行纯化。纯化后最终得到约49MBq的⁸⁹Zr -DFO-10D7偶联物和⁸⁹Zr -DFO-IgGk1偶联物（放射化学产率81%），薄层色谱法证实放射化学纯度>95%。



图1. 放射性标记抗体的纯化流程

⁸⁹Zr-10D7放射标记抗体肿瘤亲和力测试

文章¹中将放射性标记的抗体通过尾静脉注射到注射了结直肠癌细胞系的造模小鼠体内，然后在不同的时间点进行PET-CT成像，以分析放射性配体在肿瘤和其他不同器官、血液中的分布和CDCP1的表达。这些实验方法综合了分子生物学、细胞生物学、放射化学和影像学技术，为研究CDCP1作为结直肠癌分子成像靶标的潜力提供了一套系统的实验流程。

最终在实验中，⁸⁹Zr-10D7显示出对CDCP1高表达肿瘤的强烈亲和力，而对正常组织和血液的亲和力则相对较低（图2A）。这一发现为CRC的早期诊断和治疗监测提供了新的视角。

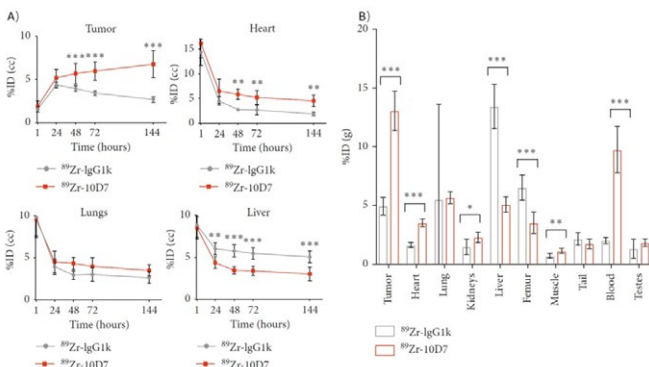


图2. A.静脉注射⁸⁹Zr-10D7和⁸⁹Zr-IgGk1放射标记抗体1、24、48、72和144小时后CRC13肿瘤体内PET亲和力的时间进程图；B.通过离体辐射分析恢复的肿瘤、各器官和血液的放射性图

放射性药物偶联物的优势在于其高度的灵敏度和特异性，⁸⁹Zr-10D7显示出对CDCP1高表达肿瘤的强烈亲和力，这一发现为CRC的早期诊断和治疗监测提供了新的视角。研究还发现，当CDCP1的表达被沉默或阻断时，⁸⁹Zr-10D7的肿瘤亲和力显著降低，这进一步证实了CDCP1作为分子成像靶标的潜力。这一结果不仅为CRC的分子成像提供了新的策略，也为未来的个性化医疗和精准治疗铺平了道路。

相关文献：1.Preclinical Molecular PET-CT Imaging Targeting CDCP1 in Colorectal Cancer, (2021)

Biacore 助力核药研究

Introduction：放射性药物（或称“核药”）是指含有放射性核素供医学诊断和治疗用的一类特殊药物，通常由放射性同位素搭配专门定位于特定器官及组织的分子试剂组成。放射性药物能利用其所标记载体的生物学特性反映病变基因、分子、代谢及功能状态，能够更早期、更特异地洞察疾病分子层面的信息，同时还可利用放射性核素的射线能量准确杀伤肿瘤，目前已成为疾病早期诊断及精准治疗的强有力手段。Biacore作为分子互作领域的“金标准”也早已加入核药赛道。



图1. Biacore在售型号。

1. Biacore在小分子类核药应用中的实例

北京大学在Nature发表研究成果¹，基于现代共价药物分子工程发展了一类新型药物形式，靶向共价放射性药物（Covalent Targeted Radioligand, CTR），并使用Biacore检测共价药物分子与靶点的亲和力/动力学。

将该策略在检测不同合成类型的成纤维细胞活化蛋白抑制剂（FAPI）与FAP结合的稳定性和肿瘤靶向性时，使用Biacore 8K进行了单循环动力学实验。

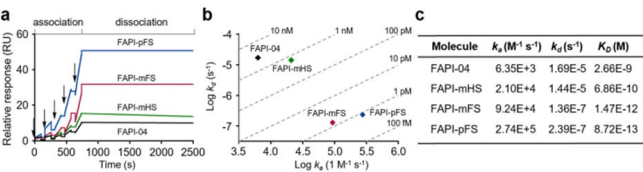


图2. 单循环动力学下不同FAPI与FAP的亲和力与动力学区别。

实验结果显示FAPI-pFS与FAP、FAPI-mFS与FAP的结合速率分别比FAPI-04更快并且解离速率更慢，表明FS的诱导促成了与FAP不可逆的结合。

2. Biacore在多肽类核药应用中的实例

约翰霍普金斯大学医学院发表文章²，表明找到一种肽类显像剂用于监测多发性骨髓瘤（MM），以便于降低其半衰期。该研究结合CD38在MM中均匀且高密度表达的

特征以及高亲和肽疗法设计了更低分子量的显像剂。研究选择了一个具有高亲水性的肽和一个游离胺进行进一步的功能化合成了AJ206，使用聚乙二醇（PEG）连接来提高溶解度，并用Biacore对重组蛋白hCD38和mCD38与AJ206的相互作用进行鉴定。

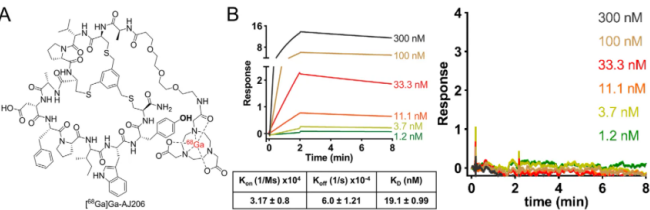


图3. AJ206的结构及体外实验鉴定结果。

研究结果表明，AJ206对hCD38表现出高亲和力，KD为19.1 $\times 10^{-9}$ M，但不与mCD38结合，结果表明该示踪剂具备良好特异性的同时还具备高亲和力。

3. Biacore在大分子类核药应用中的实例

乌普萨拉大学发表文章³，表明开发出一种高灵敏度、非入侵性的肝纤维化评估方法。作者假设大分子示踪剂[18F]AlF-RESCA-Z09591可以结合周细胞的生物标志物血小板衍生生长因子受体 β （PDGFR β ），并以此作为PET示踪剂成像组织中纤维化程度的改变。并用Biacore结果进行验证。

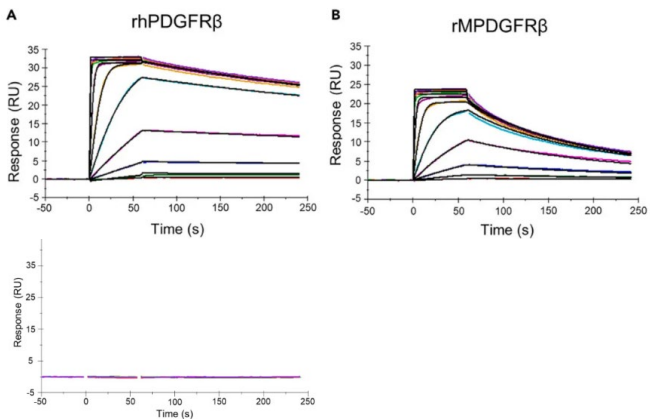


图4. Biacore测定rhPDGFR β 、rMPDGR β 、rhPDGFR α 与RESCA-Z09591的亲和力/动力学。

研究结果表明，Z09591与PDGFR β 具有强亲和力，且特异型良好。且该结果与小鼠体内实验结果一致。

相关文献：1. Cui, Xi-Yang et al. "Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy." Nature, 10.1038/s41586-024-07461-6. 22 May. 2024, doi:10.1038/s41586-024-07461-6

2. Sharma, Ajay Kumar et al. "CD38-Specific Gallium-68 Labeled Peptide Radiotracer Enables Pharmacodynamic Monitoring in Multiple Myeloma with PET." Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany) vol. 11,16 (2024): e2308617. doi:10.1002/adv.202308617

3. Wegrzyniak, Olivia et al. "Non-invasive PET imaging of liver fibrogenesis using a RESCA-conjugated Affibody molecule." iScience vol. 27,5 109688. 10 Apr. 2024, doi:10.1016/j.isci.2024.109688

放射性自显影技术在靶向放射性核素治疗中的应用

靶向放射性核素治疗（Targeted Radionuclide Therapy, TRT）是指利用对肿瘤特异的配体将强效的β或α放射性核素递送至病灶，从而进行分子级别的精准放疗，具有诊疗一体化、高效低毒、不易耐药等特性。2013年，Xofigo的获批点燃了TRT的星星之火。2017年后，诺华Lutathera和Pluvicto在实体瘤（神经内分泌瘤、前列腺癌）中大放异彩。目前，抗肿瘤药领域十大跨国企业（MNC）中，已有七家公开布局了放射性药物。

Nature杂志近期在线发表了题为“Covalent Targeted Radioligands Potentiate Radionuclide Therapy”的研究论文¹，报道了北京大学研究团队在核药物设计领域的颠覆性技术及优异的临床研究数据，有望改写相关疾病的临床诊疗指南。该工作基于现代共价药物分子工程发展了一类新型药物形式，即靶向共价放射性药物（Covalent Targeted Radioligand, CTR），并从分子、细胞、小鼠及患者层面验证了该平台技术的有效性，突破了成纤维细胞活化蛋白（FAP，为泛癌种靶点）靶向放射配体因肿瘤摄取、滞留不足导致疗效不佳的瓶颈（图1）。这也是Nature杂志自1977年以来首次发表核素治疗相关的工作。

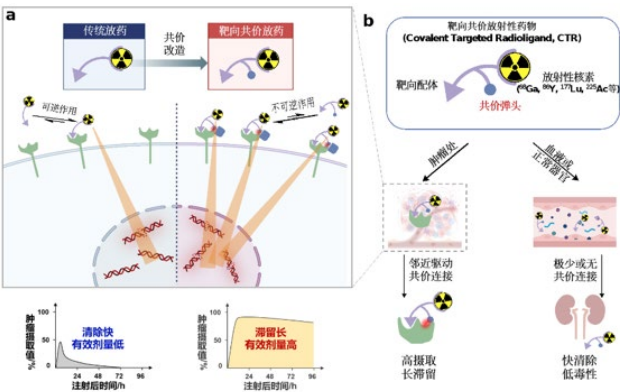


图1. 靶向共价放射性药物工作原理及其优势

文章中所有涉及放射性配体FAP结合分析的实验均采用Cytiva Amersham Typhoon 激光成像仪提供的放射性自显影技术进行定性及定量检测。

Amersham Typhoon 新一代同位素成像仪，搭配不同规格型号的储能屏BAS-IP，可以通过其特殊的光敏晶体捕获和存储辐射能量，在特定激光激发下释放光信号进行放射性核素的定量分析，兼容任一核素标记的凝胶、印迹膜、组织切片等样品。

Alpha (α)	Beta (β)	Gamma (γ)
211At - 砷211	3H - 氚	125I - 碘125
225Ac - 锕225	14C - 碳14	18F - 氟18
227Th - 钍227	32P - 磷32	68Ga - 镓68
212Pb - 铅212	35S - 硫35	177Lu - 镥177
...	90Sr - 锶90	99mTc - 锝99
	90Y - 钇90	...
	...	



图2. 储能屏及Amersham Typhoon放射性同位素成像仪

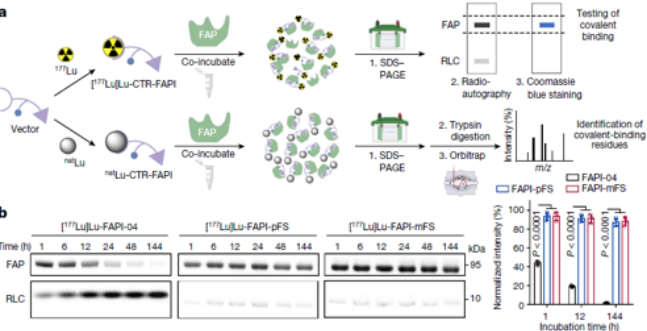


图3. ¹⁷⁷Lu标记优化后的FAP-pFS 以及 FAP-mFS后与FAP靶蛋白进行体外孵育，SDS-PAGE凝胶电泳后将凝胶与储能屏在避光环境下压片后使用Amersham Typhoon在合适电压下进行扫描成像，分析不同时间点结合的放射信号强度并通过考马斯亮蓝染色显示共定位的蛋白条带。相比于FAP-04，优化的SuFEx弹头不仅可在试管中实现超过80%的FAP共价结合，且在6天内几乎没有解离

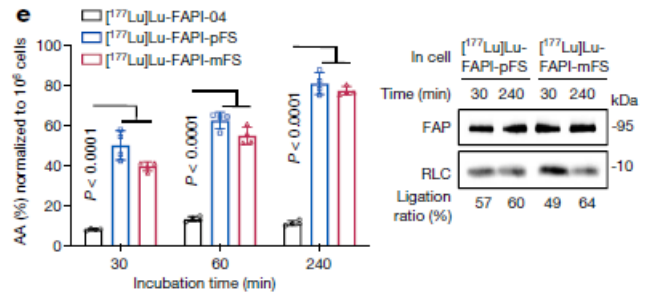


图4. 给药后提取细胞膜蛋白，分析FAP共价弹头的胞内结合

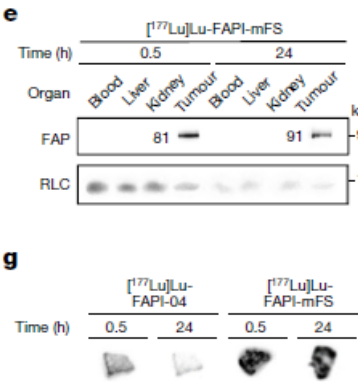


图5. 给药后分析小鼠体内肿瘤选择性结合及患者肿瘤组织内结合

相关文献：1. Cui, Xi-Yang et al. “Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy.” Nature, 10.1038/s41586-024-07461-6. 22 May. 2024, doi:10.1038/s41586-024-07461-6



关于 Cytiva 思拓凡

Cytiva (思拓凡) 是全球生命科学领域的先行者，是 Danaher (丹纳赫集团) 旗下独立运营公司。

作为值得信赖的合作伙伴，Cytiva 积极携手学术及转化医学领域的研究人员、生物技术开发者和制造商，专注于生物药物、细胞与基因疗法以及以 mRNA 为代表的一系列创新技术的研究，通过提升药物研发和生物工艺的能力、速度、效率和灵活性，为惠及全球患者开发和生产变革性药物和疗法。

请访问 cytiva.com.cn 获取更多信息。

智荟专线: 400-810-9118

官微订阅号: Cytiva

官微服务号: CytivaChina

cytiva.com.cn

Cytiva 和 Drop 的标识是 Global Life Sciences IP Holdco LLC 或其关联公司的商标。

ÅKTA、Biacore、Typhoon 是 Global Life Sciences Solutions USA LLC 或以 Cytiva 名义开展业务的关联公司的商标。

所有其他第三方商标是其所有者的财产。

所有商品和服务的销售受制于 Cytiva 业务下运营的供应公司的销售条款和条件。销售条款和条件的副本可根据要求提供。请联系您当地的 Cytiva 代表获取最新的信息。

如需查看当地办公室的联系信息，请访问 cytiva.com.cn/contact。

©[2025] Cytiva

CY53745-10JUN25-HB

