

A novel quinoline derivative with high affinity for the translocator protein

Young-Do Kwon, and Hee-Kwon Kim*

Department of Nuclear Medicine, Molecular Imaging & Therapeutic Medicine Research Center, Cyclotron Research Center, Biomedical Research Institute, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju, Korea

ABSTRACT

The translocator protein (TSPO) is one of the important targets for Positron Emission Tomography (PET) imaging because it is associated with brain cancer, stroke, and neurodegeneration. Recently, a novel quinoline compound with high affinity agent for the translocator protein has been developed. In this highlight review, major studies for the quinoline compound are described.

J Radiopharm Mol Probes 1(2):95-97, 2015

Key Words: AB5186, Positron emission tomography, TSPO

양전자방출 단층촬영 기술은 분자와 세포 수준에서 생물학적 정보의 *in vivo* 연구를 가능하게 만들었으며, 또한 약이 몸 속으로 들어가 어떠한 경로를 통해 효과가 발현되는지, 적정 수준의 약물 요법이 어느 정도인지 등의 정보를 제공한다. 그리고 이 정보는 다양한 질병의 진단이나 암세포의 전이 관찰 등의 활용에 이용되고 있다(1).

현재 개발되어지고 있는 방사성의약품들의 중요한 타깃중의 하나가 전이체 단백질(translocator protein, TSPO)이다. 이것은 폐, 심장, 뇌 등 다양한 인체의 기관에서 나타나는 미토콘드리아 외막 단백질로서 건강한 뇌 세포에서는 적은 농도로 발현되지만 신경퇴화, 소상성 뇌손상 등 뇌 세포에 손상이 있을 경우 높은 농도로 발현된다. 특히 이러한 변화는 뇌에서 감염이나 손상을 입었을 경우 전염증성 사이코카인을 방출하는 resident 면역 세포인 소교세포와 관련이 있다(2). 따라서, 소교세포의 활성화와 이와 관련된 전이체 단백질의 과발현은 신경염증과 관련된 알츠하이머 병과 헌팅팅 무도병과 같은 다양한 질병들의 초기 진단지표가 될 수 있다(3).

현재 가장 널리 사용되고 연구되어 있는 [^{11}C]-PK11195 (Figure 1)는 전이체 단백질에 좋은 결합 친화성을 가지고

있는 소분자 물질이며 뇌졸중과 치매 등 다양한 질환의 연구에 사용되고 있지만, 나쁜 뇌 흡수, 영상에서 낮은 신호 대 잡음비와 20.4분의 짧은 반감기를 가진 ^{11}C 의 표지의 어려움이 있다. 또한, 반감기가 110분인 ^{18}F 를 사용하면서 물리화학적 성질을 개선한 [^{18}F]-DPA714와 [^{18}F]-FEDAA1106 등이 이미 개발되었지만, *in vitro* 실험에서 각각 다른 인간의 뇌 세포의 전이체 단백질들에 대한 일정하지 않은 결합 친화성을 보이는 문제점이 나타났다(3,4).

2010년 Andrew Sutherland는 PK11195 구조를 바탕으로 한 단일양전자방출 전산화단층촬영 영상용 유도체, 3-iodomethylquinoline-2-carboxamide를 개발하였다. 또한 여러 유도체들의 K_i 값을 측정한 결과 아마이드 결합 부분의 결합력이 구조적으로 커질수록 K_i 값이 증가하는 것을 확인하였다(5). 또한 2013년에 더욱 개선된 K_i 값을 갖는 4-(2-iodophenyl)quinoline-2-carboxamide를 보고하였다(6). 하지만 두 물질에서는 전이체 단백질에 대한 높은 결합 친화성뿐만 아니라 요오드 원자의 친유성에 기인한 혈장단백질과의 높은 결합 친화성이라는 문제가 나타났다(7).

Received: November 18, 2015 / Revised: December 21, 2015 / Accepted: December 21, 2015

Corresponding Author: Hee-Kwon Kim

Department of Nuclear Medicine, Chonbuk National University Medical School and Hospital, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82 63 250 2768, Fax: +82 63 255 1172, E-mail: hkkim717@bnu.ac.kr

Copyright © 2015, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

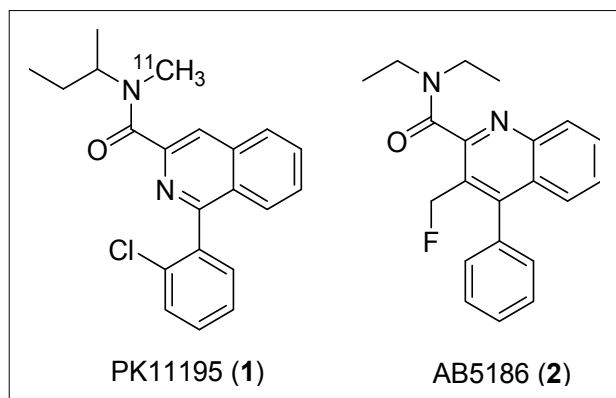


Figure 1. TSPO imaging tracers.

Andrew Sutherland는 2015년에 chemical science에 보고한 연구에서 이 문제를 해결하기 위해 요오드 원자보다 덜 친유적인 불소 원자를 도입하여 효과적인 전이체 단백질 영상 물질인 3-fluoromethylquinoline-2-carboxamide, AB5186 (Figure 1)을 개발하였고 그 효과를 입증하였다(7).

본 하이라이트 리뷰논문에서는 AB5186과 관련된 연구 결과를 소개하고자 한다.

AB5186은 2-aminobenzophenone을 시작물질로 하여 총 8단계를 통해 합성되었다. 쥐의 뇌 균질액을 이용한 [³H]-PK11195와의 경합결합 측정법에서 AB5186은 전이체 단백질에 대해 PK11195와 유사한 2.8 nM의 K_i 값을 보였는데, 이는 3-fluoromethyl 기가 아마이드 결합의 회전을 제한하여 전이체 단백질의 H-bond donor 부분과의 결합이 가능하게 되는 결과에 의한 것으로 판단되었다(7).

투과성 (permeability, P_m), 막 분할 계수 (membrane partition coefficient, K_m)과 혈장 단백질 결합율 (percentage of plasma protein binding, %PPB) 분석연구에서 AB5186은 이상적인 물리화학적 성질 (P_m < 0.5, K_m < 250, %PPB < 95%)을 가지고 있는 것으로 나타났다. 특히, AB5186의 0.5의 P_m 값과 89.7%의 %PPB 값은 혈액 뇌 관문을 효과적으로 통과하는 것과 154.3의 K_m 값은 좋은 목표 특이성을 가질 것이라 예상되었다. 또한 강한 탄소-불소 결합과 부피가 큰 di-ortho-substituents의 영향으로 pH 7.4와 37°C의 인산완충 식염수에서의 환경에서 6시간 동안 0.03%라는 아주 적은 분해만 일어나는 좋은 안정성을 확인하였다(7).

[¹⁸F]-AB5186의 합성을 위한 ¹⁸F 표지과정에서 118±14 분(n=7)의 총 반응 및 분리시간이 소요 되었으며, 38±9%(n=7)의 반감기 보정 방사화학적 수율, 99% 이상의 방사화학적 순도 및 0.6±0.2 Ci ummol⁻¹의 specific activity

값을 얻었다(7).

인간 glioblastoma의 G7 orthotopic 쥐 모델을 이용한 *in vitro* 방사능 사진 촬영 결과를 통해 종양 부분에서의 [¹⁸F]-AB5186의 총 결합이 반대쪽 대조부분과 비교했을 때 현저하게 많은 것을 확인할 수 있었다. 또한 [¹⁸F]-AB5186과 전이체 단백질과의 결합이 과량의 표지가 안된 PK11195로 인해 종양 부분에서는 76%, 대쪽에서는 23%의 대체가 일어난 것으로 보아 [¹⁸F]-AB5186이 뇌 세포에서 전이체 단백질에 대한 추적자(tracer)로서 *in vitro* 특이성을 가진다고 판단되었다(7).

U87MG-Luc2 쥐 모델의 두개내의 조직학적 평가에서 많은 수의 증식 세포, 전이체 단백질과 소교세포가 주요 종양 부분에서 확인된 반면 종양이 없는 반대쪽 뇌 부분에서는 나타나지 않았다. [¹⁸F]-AB5186의 총 결합은 종양 세포 부분이 반대쪽에 비해 상당히 높았고 결합이 표지가 되지 않은 PK11195로 처리하였을 때 상당히 감소하였기 때문에(P=0.0002) [¹⁸F]-AB5186이 전이체 단백질에 대한 *in vivo* 특이성이 있다고 확인할 수 있었다(7).

전이체 단백질에 대한 양전자방출 단층촬영 추적자로써의 가능성을 조사하기 위해 추적자를 U87MG-Luc2 쥐 모델에 정맥으로 주입하고 120분 후 동적 양전자방출 단층촬영이 수행되었는데, [¹⁸F]-AB5186의 종양과의 결합은 해부학적으로 밝혀진 위치와 동일한 위치에서 나타났다. 데이터의 시간 대 세기 곡선을 통해 촬영의 초기 때 종양과 반대쪽 부분의 차이가 크게 나타난다는 것을 통해 [¹⁸F]-AB5186이 병적인 조건에서도 *in vivo* 전이체 단백질을 영상화할 수 있다는 것을 확인하였다(7).

[¹⁸F]-AB5186이 건강한 뇌 세포에서도 투과할 수 있는지 확인하기 위해서 동적 양전자방출 단층촬영이 건강한 개코원숭이의 머리에서 수행되었다. 전체 뇌에서의 추적자에 대한 시간-세기 곡선에서 개코원숭이 뇌에서의 가장 높은 표준화 섭취 값(standardized uptake values, SUV)은 1.67로 [¹⁸F]-AB5186이 효과적으로 뇌혈액관문을 통과한다고 할 수 있었고, 개코원숭이로부터 얻어진 동맥 혈액 샘플의 대사 분석에서는 [¹⁸F]-AB5186이 주입되고 60분 후에도 29.8%가 남아있는 정도의 대사안정성이 밝혀졌다(7).

결론적으로 새로 개발된 AB5186은 전이체 단백질에 대해 낮은 나노 몰수의 친화성과 이상적인 물리화학적 성질을 가지고 있었다. *In vitro*와 *ex vivo* 방사능 촬영술에서는 [¹⁸F]-AB5186이 인간의 glioblastoma를 가진 쥐 모델에서 전이체 단백질로의 좋은 특이 결합성을 보였으며,

두개내에 신경교종을 가진 쥐에서 전이체 단백질의 영상과 비인간 영장류에서 뇌혈액관문의 통과까지 확인되었다. 이러한 결과들을 [^{18}F]-AB5186의 뇌에서의 전이체 단백질에 대한 양전자방출 촬영 영상 물질로써 활용 가능성을 보여주었다.

현재 여러 종류의 전이체 단백질용 방사성의약품들이 개발 및 연구되고 있다. 본 하이라이트 리뷰에서 소개했던 AB5186은 그중 하나이다. 따라서 다양한 양전자방출 단층촬영이 가능한 전이체 단백질 영상용 방사성의약품들의 개발이 예상되고, 뇌졸중, 치매 등 여러 질병들의 진단에 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

References

1. Pimlott SL, Sutherland A. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease. *Chem Soc Rev* 2011;40:149-162.
2. Scarf AM, Ittner LM, Kassiou M. The Translocator Protein (18 kDa): Central Nervous System Disease and Drug Design. *J Med Chem* 2009;52:581-592.
3. Luus C, Hanani R, Reynolds A, Kassiou M. The development of PET radioligands for imaging the translocator protein (18 kDa): What have we learned?. *J Label Compd Radiopharm* 2010;53:501-510.
4. Damont A, Roeda D, Dolle F. The potential of carbon-11 and fluorine-18 chemistry: illustration through the development of positron emission tomography radioligands targeting the translocator protein 18 kDa. *J Label Compd Radiopharm* 2013;56:96-104.
5. Stevenson L, Tavares AAS, Brunet A, McGonagle FI, Dewar D, Pimlott SL, Sutherland A. New iodinated quinoline-2-carboxamides for SPECT imaging of the translocator protein. *Bioorg Med Chem* 2010;20:954-957.
6. Blair A, Stevenson L, Dewar D, Pimlott SL, Sutherland A. Structure-activity relationships of novel iodinated quinoline-2-carboxamides for targeting the translocator protein. *Med Chem Commun* 2013;4:1461-1466.
7. Blair A, Zmuda F, Malviya G, Tavares AAS, Tamagnan GD, Chalmers AJ, Dewar D, Pimlott SL, Sutherland A. A novel ^{18}F -labelled high affinity agent for PET imaging of the translocator protein. *Chem Sci* 2015;6:4772-4777.