

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2024.10.1.83>

Peptide-based Radiopharmaceutical for the Tumor Targeting Diagnosis and Treatment

Yu Na Ha, Kwang Il Kim*

Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences (KIRAMS), Seoul 01812, Korea

ABSTRACT

Peptide-based radiopharmaceuticals have brought significant advancements in the diagnosis and treatment of various cancers, serving as a powerful tool in nuclear medicine. These radiopharmaceuticals utilize the high specificity of peptides for certain cell receptors, such as the prostate-specific membrane antigen in prostate cancer and somatostatin receptors in neuroendocrine tumors. This review paper aims to describe the clinical benefits of peptide-based radiopharmaceuticals, emphasizing their high target affinity, improved imaging quality, and therapeutic efficacy. By integrating ongoing research and clinical trial data, the innovative impact of peptide-based radiopharmaceuticals in nuclear medicine is highlighted.

Key Words: Peptide, Radiopharmaceutical, Targeted radiotherapy, PET, SPECT

Introduction

1980년대에는 암 진단 및 치료를 위한 방사성 표지 단일 클론 항체가 개발되어 암세포의 특정 항원을 표적으로 삼아 정확한 영상화와 치료가 가능해졌다. 이후 방사성 표지 소마토스타틴(somatostatin) 유사체와 같은 펩타이드 기반 방사성의약품이 개발되어 종양의 특정 수용체를 표적으로 하는 영상화가 가능해졌다. 종양 관련 표적에 방사성 핵종을 전달하는 방사성의약품은 일반적으로 표적 운반체와 결합된 방사성 핵종으로 구성된다(1). 이때 운반체는 표적 부위와 상호작용하여 방사성 핵종을 표적 부위로 전달하는 역할을 한다(2). 운반체는 특정 생물학적 과정이나 세포 유형을 표적으로 하는 펩타이드(peptide), 항

체 또는 작은 유기 분자와 같은 분자이다. 표적은 정상 조직에서 발현이 제한되지만 종양 세포에서 발현되는 하나 이상의 분자이다. 이는 운반체에 의해 인식되고 결합되어 종양 세포에 방사성 핵종을 전달한다. 방사성 핵종을 정상 조직에 정확하게 전달하기 하기 위해 펩타이드 기반 방사성의약품에 대한 관심과 연구가 계속되고 있다. 펩타이드 기반 방사성의약품에 사용되는 펩타이드는 표적 영상화 및 치료에 적합한 독특한 생물학적, 구조적 특성을 가지고 있다. 이러한 특성으로 인해 수용체나 효소와 같은 특정 표적에 효과적으로 결합하고 높은 정밀도로 방사성 핵종을 전달할 수 있다. 이 리뷰 논문은 펩타이드 기반 방사성의약품의 장점과 단점을 종합적으로 분석하고 핵의학 응용 분야에서의 잠재력과 과제를 강조하는 것을 목표로 한다.

Received: June 16, 2024 / Revised: June 28, 2024 / Accepted: June 28, 2024

Corresponding Author: Kwang Il Kim, Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences (KIRAMS), Seoul 01812, Korea
Tel: +82-2-970-1662, FAX: +82-2-970-1341, Email: kikim@kirams.re.kr

Copyright©2024 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

Peptide Radiopharmaceuticals: Mechanisms and Design

1. Characteristics of Peptide Radiopharmaceuticals

1.1 Biological Characteristics

펩타이드 기반 방사성의약품은 항체나 저분자 기반의 방사성의약품에 비해 몇 가지 장점을 제공한다(1-3). 첫째, 작은 크기의 이점으로 인해 혈액 내 제거 속도가 빨라지고 비표적 조직에 대한 방사선 노출이 감소한다. 이를 통해 더 높은 대비 이미지를 얻을 수 있으며 비특이적 조직의 방사선으로 인한 데미지를 줄일 수 있다. 둘째, 펩타이드는 분자 표적에 대한 높은 친화성과 특이성을 갖도록 설계되기 때문에 표적능과 정확도를 향상시킬 수 있다. 펩타이드는 암세포와 같은 특정 질병 상태에서 과발현되는 특정 수용체 또는 바이오마커에 높은 특이성과 친화력으로 결합하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 옥트레오타이드(octreotide)와 같은 소마토스타틴 유사체는 신경내분비 종양에서 과발현되는 소마토스타틴 수용체에 높은 특이도로 결합한다. 셋째, 종양 침투성이 효율적이다. 크기가 작기 때문에 항체와 같은 큰 분자보다 고형 종양에 효과적으로 침투할 수 있다. 일부 펩타이드는 고유한 세포 투과 능력을 갖고 있어 세포 내 표적에 효과적으로 도달할 수 있다. 이는 치료용 방사성 핵종을 세포 내 위치로 전달하는데 특히 유용하다. 아르기닌(arginine)이 풍부한 펩타이드는 세포막을 관통하여 세포 내로 화물을 전달할 수 있다. 넷째, 펩타이드는 항체 기반 제제에 비해 면역원성 유발의 가능성이 적다. 이는 면역원성 반응의 위험성을 낮추고 반복 투여를 허용할 수 있다. 다섯째, 생산과 공정의 단순화의 장점이 있다. 펩타이드의 합성은 일반적으로 항체 생산에 비해 간단하며 안정성과 결합 특성 등 문제점을 해결하기 위한 변형이 간편하다. 생산과 공정의 신속함은 제제의 임상 연구까지의 시간을 단축할 수 있다.

1.2 Structural Characteristics

치료 및 진단용 펩타이드는 일반적으로 5-50개 잔기 범위의 짧은 아미노산 사슬로 구성된다(4). 아미노산의 특정 서열과 길이에 따라 표적에 대한 펩타이드의 결합 친화도

와 특이성이 결정된다. 예를 들어, RGD (Arg-Gly-Asp) 펩타이드는 종양 혈관 신생에 관여하는 인테그린(integrin)에 결합하는 능력이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 펩타이드의 2차 구조(예: 알파 나선, 베타 시트) 및 3차 구조(전체 3D 형태)는 표적 분자와의 상호 작용에 중요하다. 펩타이드는 화학적으로 변형되어 안정성, 생체 이용률 및 결합 특성을 향상시킬 수 있다. 일반적인 변형에는 고리화, PEG화(polyethylene glycol의 부착) 및 비천연 아미노산의 통합이 포함된다. 펩타이드의 고리화는 효소 분해로부터 펩타이드를 보호하고 결합 친화력을 향상시킬 수 있다. 또한 고리화는 구조적 강성으로 인해 선형 펩타이드에 비해 더 나은 생물학적 활성을 나타낸다(6). 고리화된 RGD 펩타이드와 같은 일부 펩타이드의 고리 구조는 안정성과 결합 특성을 향상시킨다.

방사성의약품 응용 분야의 경우, 펩타이드는 방사성 핵종을 안전하게 결합할 수 있는 킬레이트제와 결합되는 경우가 많다. 이러한 접합은 방사성 핵종이 펩타이드에 안정적으로 부착되는 것을 보장한다(Figure 1). DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)는 ¹⁷⁷Lu 및 ⁶⁸Ga와 같은 방사성 핵종을 펩타이드에 부착하기 위해 일반적으로 사용되는 킬레이트제이다(2). 킬레이트제와의 결합을 통해 펩타이드는 다중 결합 부위를 가지도록 조작되어 표적에 대한 결합 강도와 특이성을 향상시킬 수 있다. 또한 단일 펩타이드가 다양한 이미징 기술을 위해 다양한 유형의 방사성 핵종으로 표지되는 다중 모드

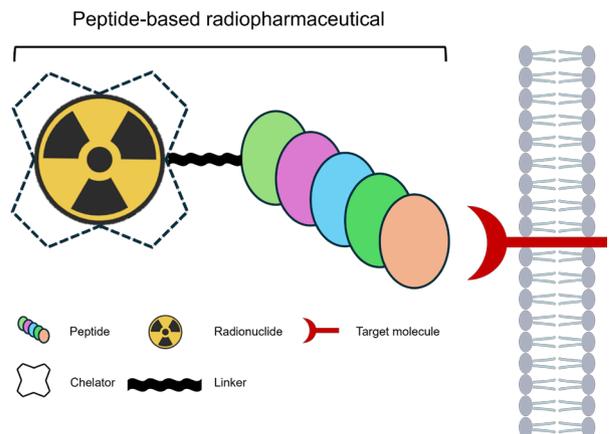


Figure 1. Peptide radiopharmaceuticals consist of a radionuclide, a targeting peptide, and a linker that joins the two.

이미징용으로 설계될 수도 있다.

2. Mechanism of Action of Peptide Radiopharmaceuticals

펩타이드 방사성의약품의 작용 기전에서 방사성 핵종 결합 메커니즘은 적절한 방사성 핵종의 선택, 안정적인 부착을 위한 킬레이트제의 사용, 세포 수용체 또는 바이오파커에 대한 이러한 방사성 표지 펩타이드의 특정 표적화 등 여러 주요 단계를 포함한다.

2.1 Selection of Radionuclides

방사성의약품 치료에는 주로 베타 입자, 알파 입자 또는 오제(auger) 전자가 사용된다. 입자가 방출되는 경로에 걸쳐 방사선에 의해 방출되는 에너지의 양을 선형 에너지 전달(linear energy transfer, LET)이라 한다. Table 1에 다양한 방사성 핵종과 그 특성이 요약되어 있다.

방사성의약품 치료에서 널리 사용되는 베타 입자는 30 keV-2.3 MeV의 낮은 에너지와 0.05-12 mm의 긴 경로 길이를 갖고 -0.2 keV/ μm 의 LET를 생성한다. 방출된 베타 입자는 세포 내에서 전리 방사선을 방출하여 활성산소(reactive oxygen species, ROS) 생성과 그에 따른 산화 스트레스로 인한 DNA의 단일 가닥 파손 또는 이중 가닥 파손을 일으킨다(4). 일부 베타 입자는 감마선을 방출하여 종양의 흡수, 생체 분포 및 선량 계측을 계산하기 위한 영상 획득에 사용되기 때문에 ^{177}Lu , ^{90}Y 및 ^{131}I 은 지난 40년

동안 일반적으로 사용되었다. ^{90}Y 은 반감기가 약 64.2 시간이고 평균 에너지가 약 0.935 MeV, 최대 에너지가 2.28 MeV를 방출하는 베타 입자 방출체이다. 또한 최대 11.8 mm의 긴 경로 길이를 갖는다(3). ^{177}Lu 은 반감기가 약 6.7 일인 평균 에너지는 약 0.133 MeV, 최대 에너지는 0.498 MeV인 베타 입자 방출체이다. 베타 입자 외에도 저에너지의 감마선(112.9 keV, 208.5 keV)도 방출하여 ^{177}Lu 방사성의약품의 생체 이미징 및 선량 측정이 가능하다. ^{131}I 은 반감기가 약 8일로 평균에너지 0.192 MeV이고 최대 에너지 0.61 MeV의 베타 입자 방출체이다. ^{131}I 은 진단에 유용한 364 keV 에너지의 감마선을 방출한다. 갑상선은 요오드를 선택적으로 흡수하므로 ^{131}I 은 갑상선 질환을 치료하는데 사용된다.

알파 입자는 전자가 없는 $^4\text{He}^{2+}$ 입자를 방출한다. 4-9 MeV의 에너지를 방출하고 50-100 μm 의 짧은 거리 범위를 갖는다(4). 알파 입자는 전체적으로 높은 60-230 keV의 LET를 갖는다. 이로 인해 표적 세포의 DNA에 복구 불가능한 이중 가닥 손상을 유발하여 세포 사멸을 초래한다(5). 알파 입자는 높은 에너지를 세포 몇 개의 직경에 해당하는 짧은 경로 길이로 전달하기 때문에 고힘암을 표적하는데 이상적이다(6). 지난 40년 동안 방사성 핵종 치료에 사용된 알파 입자 방출체에는 ^{211}At , ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{209}Bi , ^{212}Pb 등이 포함된다. ^{223}Ra 의 반감기가 약 11.4 일로 높은 선형 에너지 전달(linear energy transfer, LET)를 갖는 알파 입자이다. ^{223}Ra 은 칼슘과 유사해 뼈 조직을 표적으로 삼는다. 이 때문에 ^{223}Ra dichloride (Xofigo)는 2013년에 뼈

Table 1. Different classes of major radionuclides for targeted radionuclide therapy.

Radionuclide	Physical half-life	Emax	Max range in tissue	Application
β-emitters				
Fluorine-18 (^{18}F)	109.8 min	635 keV	2.3 mm	PET imaging
Gallium-68 (^{68}Ga)	67.7 min	1,900 keV	9.1 mm	PET imaging
Indium-111 (^{111}In)	2.8 day	245 keV		SPECT imaging
Yttrium-90 (^{90}Y)	64 hour	2,270 keV	11 mm	Targeted radiotherapy
Copper-64 (^{64}Cu)	12.7 hour	655 keV	3.1 mm	PET imaging/ Targeted radiotherapy
Lutetium-177 (^{177}Lu)	6.73 day	497 keV	1.8 mm	Targeted radiotherapy
α-emitters				
Astatine-211 (^{211}At)	7.2 hour	5.9 MeV	60 μm	Targeted radiotherapy
Bismuth-213 (^{213}Bi)	45.6 min	5.8 MeV	84 μm	Targeted radiotherapy
Actinium-225 (^{225}Ac)	9.9 day	5.7 MeV	85 μm	Targeted radiotherapy
Radium-223 (^{223}Ra)	11.4 day	5.7 MeV	100 μm	Targeted radiotherapy

전이가 있는 전이성 거세저항성 전립선암을 치료하기 위해 FDA 승인을 받았다(8-9). ^{225}Ac 는 반감기가 9.9 일이고 안정한 ^{209}Bi 로 붕괴 시 5.8-8.4 MeV의 에너지를 갖는 6개의 중간 방사성 딸핵종(^{221}Fr , ^{217}At , ^{213}Bi , ^{213}Po , ^{209}Tl , ^{209}Pb)을 방출한다(12). ^{211}At 은 약 7.2 시간의 반감기를 갖고 높은 LET를 갖는 알파 입자를 방출한다. 알파 방출(42%)에서 ^{207}Bi 로 또는 전자 포획(58%)에서 ^{211}Po 으로 붕괴된다. 또한 X-ray (70-90 keV)를 방출하여 ^{211}At 의 SPECT 이미징 및 정량화에 사용될 수 있다. ^{211}At 은 적당한 반감기와 딸핵종이 없어 다른 알파 방출 방사성 핵종과 차별화된다. 에너지, 경로 길이와 반감기 등 방사성 핵종의 특성과 표적 종양의 종류와 크기를 포괄적으로 고려해 방사성 핵종의 종류를 정할 수 있다.

2.2 Use of Chelators

킬레이트제는 금속 이온과 안정한 복합체를 형성하는 화합물로 방사성의약품에서는 방사성 핵종을 펩타이드에 안전하게 결합시키는 데 사용된다. 일반적인 킬레이트제에는 다음이 포함된다. DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)는 ^{68}Ga , ^{90}Y 및 ^{177}Lu 와 같은 핵종을 결합하는 데 종종 사용된다. NOTA (1,4,7-Triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid)은 ^{68}Ga 와 같은 핵종에 적합하다. DTPA (Diethylenetriaminepentaacetic Acid)는 ^{111}In 과 같은 핵종에 사용된다. 이와 같은 킬레이트제는 펩타이드에 화학적으로 결합되어 있다. 킬레이트제와 펩타이드 결합은 일반적으로 킬레이트제와 리신 또는 시스테인과 같은 펩타이드의 특정 아미노산 잔기 사이에 공유 결합을 형성을 통해 이루어진다. 클릭화학, 생물지표화학이후 방사성 핵종이 킬레이트제에 결합할 수 있는 특정 조건에서 킬레이트제-펩타이드 접합체를 방사성 핵종 용액과 혼합되어 표지된다.

2.3 Specific Targeting and Binding to Receptors

펩타이드 방사성의약품은 암세포 등 특정 세포 표면에 과발현되는 특정 수용체나 바이오마커를 표적으로 삼는다. 옥트레오타이드와 같은 펩타이드는 신경내분비 종양에서 과발현되는 소마토스타틴 수용체를 표적으로 삼는다. 투여 시 방사성 표지 펩타이드는 혈류를 순환하며 높은 특이성과 친화력으로 세포 표면의 표적 수용체에 결합

한다. 결합 상호작용은 일반적으로 수소결합, 반데르발스 힘, 펩타이드와 수용체 사이의 이온 상호작용과 같은 비공유 상호작용을 포함한다.

2.4 Mechanism of Action

진단 영상의 경우 일단 표적 수용체에 결합되면 방사성 표지된 펩타이드는 이미징 장치(예: PET 또는 SPECT 스캐너)로 감지할 수 있는 방사선(감마선 또는 양전자)을 방출한다. 이를 통해 표적 수용체의 분포와 밀도를 시각화하여 종양의 존재와 정도에 대한 진단 정보를 제공할 수 있다. 치료 응용 분야에서 방사성 핵종에서 방출되는 방사선(베타 입자 또는 알파 입자)은 표적 암세포에서 DNA 손상과 세포 사멸을 유도한다. 이러한 국소 방사선은 주변의 건강한 조직의 손상을 최소화하고 치료 효능을 향상시킨다.

3. Design and Synthesis of Peptide Radiopharmaceuticals

3.1 Design Principles for Peptide Radiopharmaceuticals

펩타이드 방사성의약품의 설계에는 특이성, 안정성, 효능 및 안전성을 보장하기 위해 아래와 같은 몇 가지 중요한 원칙이 포함된다.

3.1.1 Target Specificity

펩타이드가 종양 세포에 발현된 표적 수용체 또는 바이오마커에 특이적으로 결합하는지 확인해야 한다. 종양 조직에서 과발현되지만 건강한 조직에서는 제한된 발현을 보이는 수용체 또는 바이오마커를 식별한다(예: 신경내분비 종양의 소마토스타틴 수용체(10), 혈관 신생의 인테그린(11)). 이러한 표적에 대한 높은 결합 친화력을 나타내는 펩타이드를 디자인하거나 천연 리간드를 선택한다(예: 소마토스타틴 수용체용 옥트레오타이드(12), 인테그린용 RGD 펩타이드(13)).

3.1.2 High Binding Affinity

치료 또는 진단 효능을 극대화하기 위해 표적에 강력하고 안정적인 결합이 보장되어야 한다. 이를 위해 아미노산 서열을 최적화하여 표적 수용체와의 상호작용을 강화할 수 있다(6, 14)(예: 고리형 펩타이드는 제한된 구조로 인해 더 높은 친화력을 갖는 경우가 많음). 또한 고리화 또는 비

천연 아미노산의 통합과 같은 기술을 사용하여 결합 친화성과 안정성을 향상시킬 수 있다(예: 고리화된 RGD 펩타이드는 선형 형태에 비해 결합력과 안정성이 향상됨).

3.1.3 Chelation for Radionuclide Binding

킬레이트제를 사용하여 방사성 핵종을 펩타이드에 단단히 부착하여 안정성과 생체 이용률을 보장한다. 이때 원하는 방사성 핵종과 강력하고 안정적인 복합체를 형성하는 킬레이트제를 선택한다(예: ^{177}Lu 의 경우 DOTA, ^{68}Ga 의 경우 NOTA). 그리고 펩타이드의 결합 특성을 보존하는 방식으로 킬레이트제를 펩타이드에 화학적으로 연결한다(예: DOTA를 펩타이드의 N-말단에 접합(15)).

3.1.4 Selection of Radionuclide

의도한 임상 적용(진단 또는 치료)에 따라 적절한 방사성 핵종을 선택한다. 영상 진단 목적으로는 감마선이나 양전자를 방출하는 핵종을 선택한다(예: PET 이미징의 경우 ^{68}Ga , SPECT 이미징의 경우 ^{111}In). 치료 목적으로는 베타 또는 알파 입자를 방출하는 핵종을 선택한다(예: 베타 요법의 경우 ^{177}Lu , 알파 입자 방출 요법의 경우 ^{225}Ac).

3.1.5 Pharmacokinetics and Biodistribution

효과적인 표적화와 최소한의 표적 외 효과를 보장하기 위해 약동학적 특성을 최적화한다. 배경 신호 및 독성을 최소화하기 위해 비표적 조직에서 신속하게 제거되는 펩타이드를 설계한다(예: 신장에서 빠르게 여과되는 작은 펩타이드 사용). 혈류의 효소 분해에 저항하도록 펩타이드를 수정한다(예: 안정성을 강화하기 위한 D-아미노산의 통합 또는 고리화).

3.1.6 Minimizing Immunogenicity

펩타이드가 상당한 면역 반응을 유발하지 않도록 하여 안전하고 반복적인 투여가 가능하도록 한다. 더 짧은 펩타이드를 사용하고 면역원성이 있을 수 있는 서열은 피한다(예: 면역 체계의 인식을 줄이기 위해 펩타이드를 변형).

3.1.7 Therapeutic and Diagnostic Efficacy

방사성의약품이 부작용을 최소화하면서 원하는 치료 또는 진단 결과를 달성하는지 확인한다. 치료 효능과 독성 사이의 균형을 최적화한다(예: 고친화성 결합은 필요한 복용량을 줄여 건강한 조직에 대한 노출을 제한). 진단용 방사성의약품이 정확한 진단을 위해 고해상도 영상을 제공하는지 확인한다(예: 방사성의약품의 높은 specific activity는 이미지 대비를 향상시킴).

3.2 Synthesis and Labeling of Peptide Radiopharmaceuticals

펩타이드 방사성의약품의 합성 및 표지에는 일련의 정밀한 화학적, 생화학적 과정이 포함된다. 이러한 단계는 최종 방사성의약품이 효과적이고 안정적이며 임상 용도에 적합인지 확인하는 데 중요하다.

3.2.1 Peptide Synthesis

고상 펩타이드 합성(Solid-Phase Peptide Synthesis, SPPS)은 펩타이드를 합성하는 가장 일반적인 기술로서 불용성 수지에 고정되어 성장하는 펩타이드 사슬에 아미노산을 순차적으로 첨가하는 것을 포함한다. 각 아미노산이 활성화되고(예: HBTU 또는 DIC 사용) 수지 결합 펩타이드에 결합된다. 아미노산의 임시 보호기(예: Fmoc 또는 Boc)가 제거되어 다음 결합 반응을 위해 아민기가 노출되고 원하는 펩타이드 서열이 조립될 때까지 결합 및 보호 해제 주기가 반복된다. 완성된 펩타이드는 수지에서 분리되고 일반적으로 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 통해 정제된다.

3.2.2 Chelator Conjugation

킬레이트제는 방사성동위원소와 안정한 복합체를 형성해야 하며, 흔히 사용되는 킬레이트제에는 DOTA, NOTA 및 DTPA가 포함된다. 펩타이드에 직접 접합되는 킬레이트제는, 예를 들어 DOTA는 N-말단 또는 펩타이드의 라이신 잔기에 접합될 수 있다. 때로는 펩타이드 접합을 위한 기능기와 방사성 핵종 결합을 위한 기능을 포함하는 이중 기능성 킬레이트제가 사용되는 경우도 있다(예: 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하는 펩타이드의 경우, 펩타이드의 말단에 라이신 잔기가 붙어서 합성된 후 DOTA와 결합될 수 있다).

3.2.3 Radiolabeling

펩타이드-킬레이트제 복합체는 적절한 완충액에서 방사성 핵종과 혼합되고, 방사성 핵종은 킬레이트제와 결합하여 방사성의약품을 형성한다. 라벨링을 용이하게 하기 위해 중간체 화합물(보결단)을 사용하는 경우도 있다.

3.2.4 Quality Control and Purification

방사성 표지 후 제품을 정제하여 결합되지 않은 방사성 핵종 및 부산물을 제거한다. 이는 종종 High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 또는 size-exclusion chromatography (SEC)와 같은 기술을 사용하여 수행된

다. 방사성의약품의 순도, 안정성, 활성을 확인하기 위해 여러 가지 테스트를 실시한다. 방사성 표지가 올바르게 부착되었는지 확인하기 위해 HPLC 또는 Thin Layer Chromatography (TLC)와 같은 크로마토그래피 방법을 사용하여 방사화학적 순도를 평가한다. 방사성의약품이 시간 경과에 따라 생리적 조건 하에서 얼마나 안정적인지 평가하며, 표적 수용체에 대한 방사성의약품의 결합 친화성과 특이성을 확인한다.

3.2.5 Sterilization and Formulation

최종 방사성의약품은 멸균되어야 하며, 일반적인 방법에는 0.22 μm 필터를 통한 여과가 포함된다. 방사성의약품은 적절한 완충액이나 식염수 용액으로 제형화되며, 종종 보관 및 투여 중 무결성을 보장하기 위해 안정화제와 함께 제형화 되기도 한다.

Applications in Diagnostics and Therapeutics

지난 10년 간 펩타이드 기반 방사성의약품의 종양 진단 및 치료 연구가 증가되어 왔다. 개발 초기 주목할만한 펩타이드 기반 방사성의약품 중 하나는 소마토스타틴 유사체를 사용하여 개발되었다. 1980년대 진단 및 치료를 위해 방사성 표지된 소마토스타틴 유사체 옥트레오타이드가 개

발되었다. 이는 임상적으로 사용되는 최초의 펩타이드 기반 방사성의약품 중 하나가 되었고 이 후 활발한 연구가 진행되었다. 종양의 진단과 치료에 사용되는 펩타이드 기반 방사성의약품의 적용과 연구 동향에 대해 분자 표적별로 정리하고자 한다.

1. Somatostatin

소마토스타틴 수용체는 신체 전체의 신경내분비 세포에서 발생할 수 있는 신경내분비종양의 세포 표면에서 과발현되는 막횡단 G 단백질과 결합하는 수용체이다. 소마토스타틴 수용체의 높은 신경내분비종양의 발현과 리간드 내재화 능력으로 인해 방사성의약품 치료에 이상적인 표적이다. 내인성 소마토스타틴은 소마토스타틴 수용체에 높은 친화력으로 결합하지만 내인성 펩티다제(peptidase)에 의해 빠르게 분해되어 혈장 반감기가 짧다(8, 9, 16). 여러 소마토스타틴 유사체가 효소 분해를 이겨낼 수 있도록 분자 변형을 통해 제조되었고 방사성 핵종을 표지함으로써 진단 및 치료 목적으로 사용할 수 있다. 소마토스타틴 펩타이드 유사체는 보결 그룹을 통해 ¹⁸F와 같은 방사성 할로젠 핵종과 표지되거나 킬레이트제를 통해 ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁴Cu, ^{67/68}Ga와 같은 방사성 금속으로 표지 되어 소마토스타틴 수용체 발현 종양의 영상화에 사용되었다. 이외에도

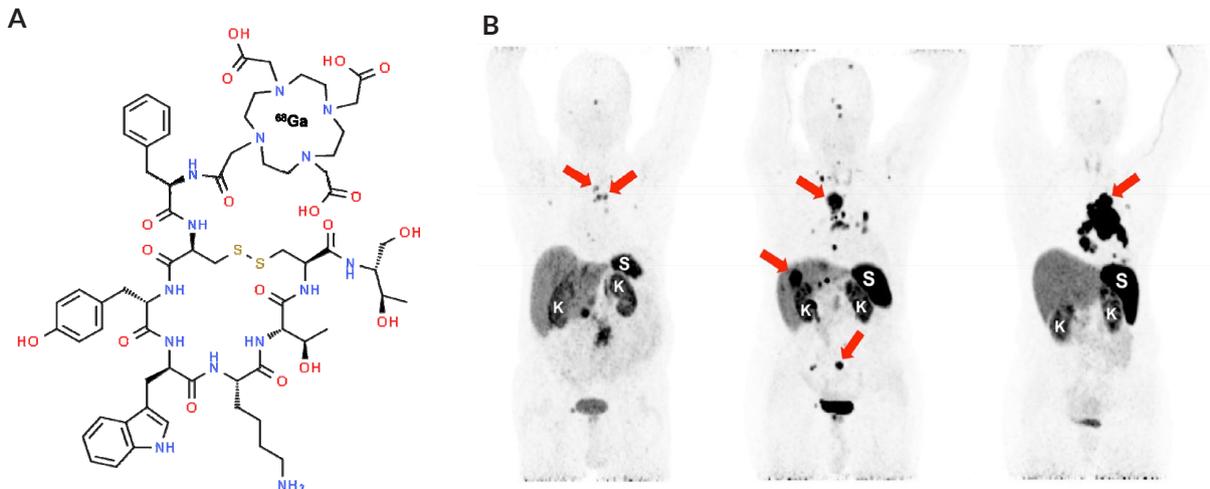


Figure 2. (A) The structure of ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe-Tyr₃-octreotide (⁶⁸Ga-DOTATOC). (B) The ⁶⁸Ga-DOTATOC PET images of varying degrees of cancer patient. Red arrows indicate tumor lesions. Several pulmonal lymph node metastases are detected (left). Lymph nodes, bone, and liver lesions are detected (middle). The primary lesion in the lung is highlighted (right). S = Spleen; K = Kidney. Copyright © 2018, Werner RA, et al. (27)

베타 입자 방출체인 ^{90}Y 또는 ^{177}Lu 로 표지 되어 방사성 핵종 치료에 사용될 수 있다(17-20). 2000년대 초반 세포 결합 실험을 통해 시험관 내에서 ^{125}I -[Tyr³]octreotide의 소마토스타틴 수용체의 결합을 확인하였다. 또한 ^{111}I 와 ^{68}Ga 이 표지된 소마토스타틴 유사체 옥트레오타이드는 소마토스타틴 수용체를 발현하는 종양에서 더 높고 지속적인 종양 흡수를 나타냈다(Figure 2)(21). 소마토스타틴 수용체 발현 종양세포에 높은 방사선량을 전달하기 위해 베타 입자 방출체가 표지된 소마토스타틴 펩타이드 유사체가 치료 효과 연구에 사용되었다. ^{90}Y -DOTA-TOC을 사용하여 수행된 표적 방사성 핵종 치료에서 신경내분비종양 환자의 완전 또는 부분 관해가 나타났지만 신장 독성이 발생하는 부작용이 관찰되었다(22-23). 또 다른 소마토스타틴 펩타이드 유사체인 [DOTA⁰,Tyr³]octreotate를 이용한 표적 방사성 핵종 치료에서는 전체 생존 기간 중앙값이 48개월로 높게 관찰되었다(24-26).

2. Carbonic Anhydrase IX

막 단백질 탄산 탈수효소 IX는 저산소증에 의해 유도되는 종양 관련 세포 표면 당단백질로, 산성 종양 미세환경 유지에 관여하며 촉매 작용 및 비촉매 기능을 통해 암 진행에 영향을 미친다. 다양한 암에서 과발현되지만 위장관, 담

낭 및 췌장관을 제외한 정상 조직에서 발현이 제한되어 진단 및 치료 표적이 된다(28). 탄산 탈수효소 IX를 표적으로 삼는 DPI-4452는 DOTA 케이지를 운반하는 탄산 탈수효소 IX 표적화 고리형 펩타이드로 전임상 연구를 통해 ^{68}Ga -DPI-4452를 이용하여 효과적인 영상화와 더불어 ^{177}Lu -DPI-4452를 사용한 표적 방사성 핵종 치료효과가 입증되었다(Figure 3)(29).

3. Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)

PSMA는 전립선암에서 과발현되는 전립선 특이적 막 항원이다. 전립선암 세포의 95 %에서 100-1000배 리간드 결합 시 내재화되는 특성에 의해 영상화 및 치료를 위한 표적으로 활용된다. ^{68}Ga -PSMA-11는 ^{68}Ga 킬레이션을 위한 HBED-CC (N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylene diamine-N,N'-diacetic acid) 구조와 urea 기반의 PSMA 결합 특이성을 위한 약리단 구조로 이루어져 있다. ^{68}Ga -PSMA-11은 전립선암 병변을 민감하고 특이적으로 검출하여 2020년 미국 FDA에 승인되었다(Figure 4). ^{177}Lu -PSMA-617은 임상 시험을 통해 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 전체 생존 기간과 무진행 생존 기간이 크게 향상됨을 입증하였다. 최종적으로 FDA는 2022년에 Pluvicto (^{177}Lu vipivotide tetraxetan, ^{177}Lu -PSMA-617로도 알려짐)

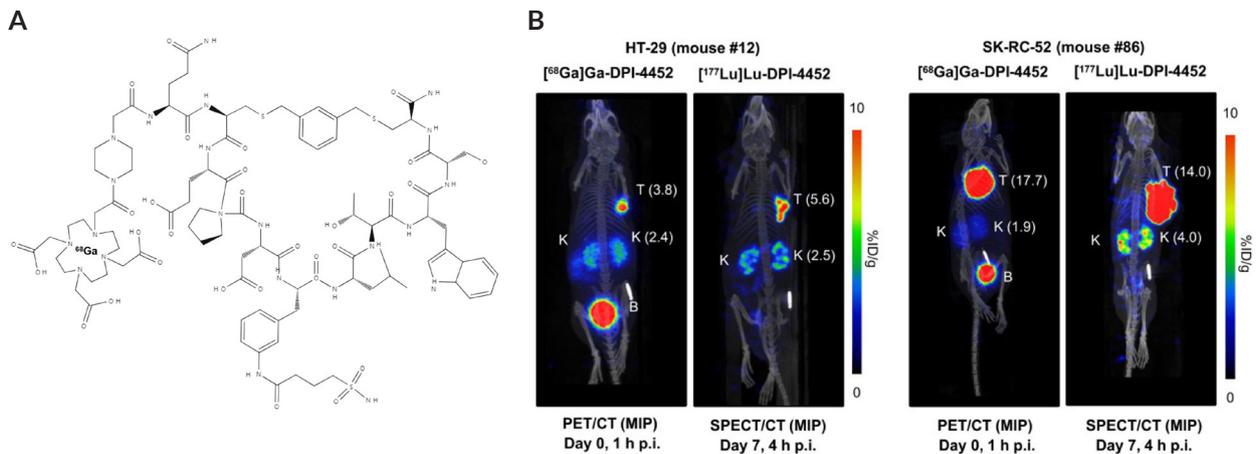


Figure 3. (A) The structure of ^{68}Ga -DPI-4452. (B) ^{68}Ga -DPI-4452 and ^{177}Lu -DPI-4452 biodistribution in HT-29 and SK-RC-52 xenograft mouse model. 9 MBq of ^{68}Ga -DPI-4452 per animal (left) was imaged one hour later; 33 MBq of ^{177}Lu -DPI-4452 per animal (right) was imaged four hours later by SPECT/CT. B = bladder; K = kidney; T = tumor. This research was originally published in *JNM*. Massière F, *et al.* Preclinical Characterization of DPI-4452: A $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ Theranostic Ligand for Carbonic Anhydrase IX. *J Nucl Med*. 2024;65:761-767. © SNMMI. (29)

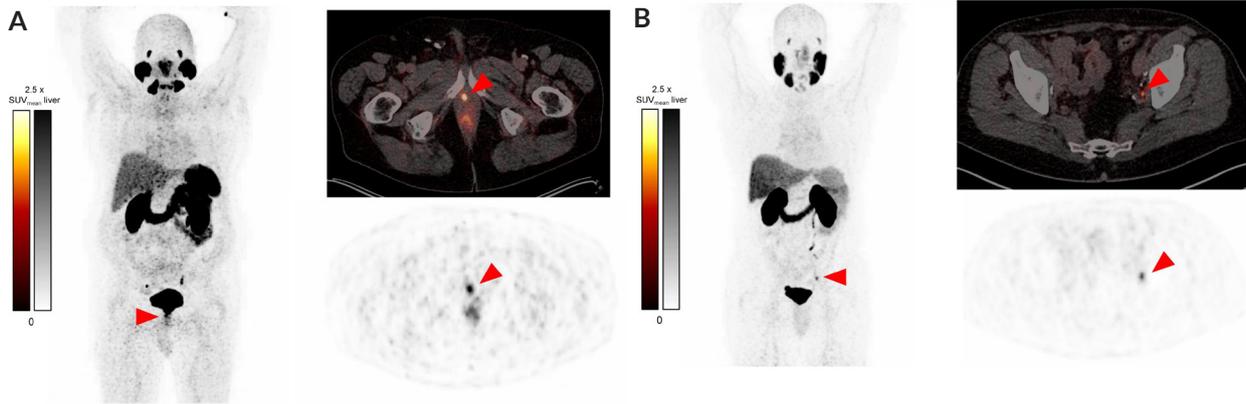


Figure 4. (A) ^{68}Ga -PSMA-11 PET images of patients. Transversal slice PET images (upper right-hand scans) and PET/CT fusion images (left-hand and lower right-hand scans) of lesions. © 2023 by Burgard C, *et al.* Licensee MDPI, Basel, Switzerland. (32)

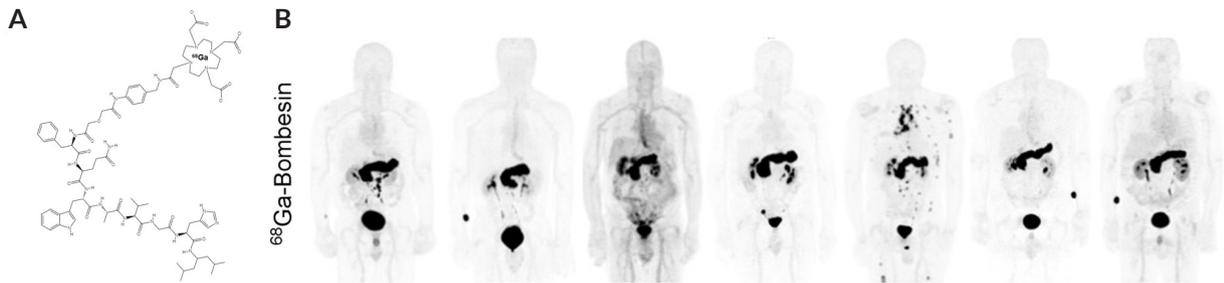


Figure 5. (A) The structure of ^{68}Ga -Bombesin. (B) PET images of ^{68}Ga -Bombesin of the 7 enrolled prostate cancer patients. This research was originally published in *JNM*. Minamimoto R, *et al.* Pilot Comparison of ^{68}Ga -RM2 PET and ^{68}Ga -PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:557-562. © SNMMI. (40)

를 치료용으로 승인했다(30). 또한 알파 핵종을 표지한 ^{225}Ac -PSMA-617은 현재 진행 중인 임상 시험을 통해 항종양 활성을 나타냈다. ^{68}Ga -PSMA-I&T는 임상 시험을 통해 전립선암 병변 검출에 있어 ^{68}Ga -PSMA-11과 유사한 진단 성능을 입증하였다(31).

4. Bombesin Analogs

봄베신(Bombesin, BBN)은 유럽볼배두꺼비(*Bombina bombina*)의 피부에서 처음으로 분리된 14개의 펩타이드로, 봄베신 수용체로 알려진 가스트린 방출 펩티드 수용체(gastrin releasing peptide receptor, GRPR)에 결합한다(33-34). 특히 GRPR은 전립선, 유방 및 소세포 폐암과 같은 주요 인간 암뿐만 아니라 위선종, 위장관 간질 종양 및 기타 암 유형에서 과발현하여 종양학 및 핵 의학 분야에서 활용

된다(35-39). ^{177}Lu -AMBA, ^{68}Ga -Bombesin은 전립선암과 유방암에서 GRPR를 표적 한다(Figure 5). 봄베신 유사체는 암세포의 GRPR을 표적으로 삼아 베타 방사선을 전달하여 암세포의 DNA 손상과 세포 사멸을 유도할 수 있다.

5. Arg-Gly-Asp (RGD) Peptide

세포 접착 분자인 인테그린은 세포의 기질과 세포골격을 연결하고 종양 성장, 침윤 및 전이와 같은 다양한 암 단계 동안 접착 현상에 참여한다(41). 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 는 혈관 신생 및 종양 전이에 중요한 역할을 하며, 여러 암 세포에서 발견되지만 정상 조직의 혈관에서는 발현이 제한된다(42). 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 는 RGD 펩타이드라고 불리는 Arg-Gly-Asp 트리펩타이드 모티프를 특이적으로 인식할 수 있다. ^{68}Ga -NOTA-RGD, ^{177}Lu -RGD는 교모세포종, 결장암

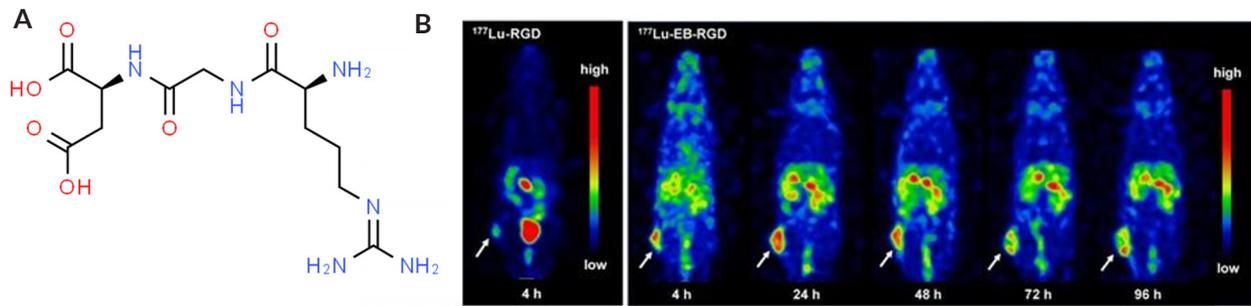


Figure 6. (A) The structure of RGD. (B) SPECT images of MC38 xenograft mice at 4, 24, 48, 72 and 96 h after injection of 18.5 MBq ^{177}Lu -EB-RGD. Chen H, *et al.* Integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted radionuclide therapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy synergistically enhances anti-tumor efficacy. *Theranostics*. 2019; 16;9(25):7948-7960. doi: 10.7150/thno.39203. eCollection 2019. (13).

및 인테그린 발현이 높은 기타 암에서 인테그린 $\alpha_v\beta_3$ 를 표적하고 종양 부위에 진단 및 치료용 방사선을 전달한다 (Figure 6).

Limitations and Future Directions

펩타이드 방사성의약품의 개발과 상업화는 과학적, 기술적 장애부터 규제 및 경제적 문제까지 몇 가지 중요한 장애 요인에 직면해 있다.

1. Current Challenges

펩타이드 방사성의약품의 개발과 상업화는 몇 가지 중요한 장애물에 직면해 있다. 이러한 과제는 과학적, 기술적 장애물부터 규제 및 경제적 문제까지 다양합니다. 주요 장애물에 대한 자세한 개요는 다음과 같다.

1.1 Complexity in Development and Manufacturing

펩타이드 합성과 방사성 핵종을 사용한 후속 방사성 표지 작업은 복잡할 수 있으며 순도와 안정성을 보장하기 위해 높은 정밀도가 필요하다. 일관되고 고품질의 펩타이드 방사성의약품을 생산하려면 고급 화학 합성 기술과 품질 관리 조치가 필요하다. 방사성 표지 펩타이드는 방사성 핵종 붕괴와 펩타이드의 잠재적 분해로 인해 안정성이 제한되고 유효기간이 짧은 경우가 많아서 보다 안정적인 펩타이드 유사체 개발 및 보관 조건 최적화로 유통기한을 연장

할 필요가 있다(43).

1.2 Biodistribution and Pharmacokinetics

펩타이드는 종종 반감기가 짧고 혈류에서 빠르게 제거되므로 최적이지 아닌 종양 표적화 및 비표적 조직에서 높은 배경 신호를 초래할 수 있다. 안정성을 개선하기 위해 펩타이드를 변형하거나, 펩타이드 유사체를 사용하거나, 약동학적 특성을 향상시키기 위해 전달체와 접합할 수 있다. 펩타이드 기반 약물의 생체 이용률은 약물 전달체 역할을 하거나 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 PEG와 같은 특정 중합체와 결합되는 나노입자로 약물을 캡슐화함으로써 향상될 수 있다(44).

1.3 Specificity and Affinity

비표적 조직에 대한 결합을 최소화하면서 표적 수용체에 대한 높은 특이성과 친화성을 달성하는 것은 중요하지만 어려운 일이다. 결합 특성을 강화하기 위해 펩타이드를 선별 및 합성하고, 파지 디스플레이(phage display) 또는 전산 모델링과 같은 기술을 사용하여 친화도가 높은 펩타이드를 식별하고 최적화한다.

1.4 Immunogenicity

펩타이드는 면역반응을 유도하여 잠재적인 알레르기 반응을 일으키거나 반복 투여 시 효능이 감소할 수 있다. 면역원성 에피토프(epitope)를 줄이기 위해 펩타이드를 설계하거나 인간화 또는 완전 합성 펩타이드를 사용하여 면역 반응의 위험을 낮출 수 있다.

1.5 Toxicity

방사성의약품은 방사선 노출로 인해 건강한 조직에 손상을 줄 수 있으므로 치료 효능과 안전성 사이의 신중한 균형이 필요하다. 투여 요법 최적화, 표적 전달 시스템 사용, 방사선 보호 장치를 사용하여 건강한 조직을 방사선 손상으로부터 보호해야 한다.

1.6 Production and Scalability

순도와 활성이 높은 펩타이드 기반 방사성의약품의 일관되고 확장 가능한 생산을 보장해야 하고, 표준화된 제조 프로세스, 품질 관리 조치를 구현하고 대규모 생산을 위한 우수제조관리기준(good manufacturing practice, GMP)을 확립하여야 한다.

1.7 Regulatory and Approval Process

펩타이드 방사성의약품은 안전성, 효능 및 품질을 입증하기 위해 엄격한 규제 조사를 받아야 하며, 이는 시간이 오래 걸리고 비용이 많이 드는 과정이 될 수 있어 모든 지침과 요구 사항을 준수하도록 규제 기관과 조기에 지속적으로 협력해야 한다. 효능과 안전성에 대한 확실한 데이터를 수집하기 위해 광범위한 임상시험을 수행하는 것은 시간이 많이 걸리고 자원 집약적일 수 있으므로, 적응형 임상시험 및 바이오마커를 사용하여 프로세스를 간소화하는 등 전략적 계획 및 효율적인 임상시험 설계가 필요하다.

1.8 Economic and Market Considerations

연구, 임상시험, 제조를 포함하여 펩타이드 방사성의약품 개발하는 데 드는 비용은 엄청나게 높을 수 있다. 따라서 파트너십, 보조금, 투자를 통해 자금을 확보하고 비용 효율적인 기술과 프로세스를 활용하여야 한다. 기존 치료법과의 경쟁과 임상 커뮤니티 및 지불자 간의 수용을 확보하는 것은 상용화 성공에 영향을 미칠 수 있다. 잘 설계된 연구와 의료 서비스 제공자 및 지불자와의 효과적인 커뮤니케이션을 통해 명확한 임상적 이점과 비용 효율성을 입증해야 한다.

1.9 Logistical Challenges

방사성의약품을 생산하려면 전문 시설과 장비가 필요한 경우가 많으며, 방사성 핵종의 짧은 반감기는 효율적인 물

류를 요구한다. 적시 납품을 보장하기 위해 강력한 공급망 솔루션을 개발하고 전문 방사성의약품 시설과 파트너십을 맺어야 한다. 특히 의료 인프라가 제한된 지역에서 환자가 이러한 치료법을 이용할 수 있도록 보장하고, 포괄적인 유통 전략을 구현하고 의료 시스템과 협력하여 접근을 용이하게 해야 한다.

이러한 장애물을 해결하려면 화학, 생물학, 약리학, 엔지니어링 분야의 발전과 전략적 규제 및 상업 계획을 결합하는 다학제적 접근 방식이 필요하다. 이러한 과제를 극복하고 효과적인 펩타이드 방사성의약품을 시장에 출시하려면 학계, 업계, 규제 기관 간의 협력이 필수적이다.

2. Research Direction and Improvement of Peptide Radiopharmaceuticals

2.1 Improved Peptide Engineering and Design

파지 디스플레이 라이브러리 기술은 대규모 펩타이드 라이브러리를 스크리닝하여 표적 수용체에 대한 친화력과 특이성이 가장 높은 라이브러리를 식별하는 데 사용할 수 있다(45-46). 기계 학습 및 AI 알고리즘을 사용하여 펩타이드-수용체 상호 작용을 예측하고 더 나은 결합 및 안정성을 위해 펩타이드 서열을 최적화할 수 있다. 비천연 아미노산, 고리화 또는 폐길화를 통합하여 펩타이드 안정성을 강화하고 면역원성을 감소시키며 약동학을 개선할 수 있다.

2.2 Improved Radiolabeling Techniques

펩타이드의 빠르고 효율적이며 안정적인 방사성 표지를 위해 생체직교 클릭 화학을 사용하며, 방사성 금속을 안전하게 고정할 수 있는 새로운 킬레이트제는 방사성의약품의 안정성을 보장할 수 있다(47-48). 또한 영상 및 치료 응용 분야 모두에서 유리한 반감기와 방출 특성을 지닌 새로운 핵종을 탐색하는 것도 중요하다.

2.3 Target Delivery Systems

나노입자 또는 리포솜을 사용하여 펩타이드를 캡슐화하여 표적 조직으로의 전달을 향상시키는 동시에 표적 외 효과를 줄일 수 있다(49). 생체접합을 통해 펩타이드를 항체 또는 기타 표적 부분에 연결하여 표적 부위에서의 특이성

과 유지력을 향상시킬 수 있고, 시간이 지남에 따라 제어된 방식으로 펩타이드 방사성의약품을 방출하는 생분해성 폴리머 또는 하이드로겔을 개발한다(50).

2.4 Multimodal Imaging and Therapy

진단 및 치료용 방사성 핵종을 모두 운반하는 이중 표지 펩타이드를 설계하여 동시 영상 촬영 및 치료(치료진단)가 가능하다. PET/MRI 또는 SPECT/CT 등 하이브리드 영상 시스템을 활용하여 펩타이드 방사성의약품의 생체 분포 및 치료 효능에 대한 포괄적인 정보를 제공할 수 있다. Lee 등은 ^{64}Cu 표지 RGD 펩타이드에 이중기능성 산화철 나노입자 프로브를 표지하여 생체 내 인테그린의 발현을 PET/MRI 하이브리드 영상 시스템을 통해 시각화하였다(51).

2.5 Immune Control and Combination Therapy

펩타이드 방사성의약품과 면역 체크포인트 억제제를 결합하여 종양에 대한 면역 반응을 강화할 수 있고, 종양에 대한 치료 효과를 향상시키면서 방사선 손상으로부터 정상 조직을 선택적으로 보호하는 제제를 개발하기도 한다. Ferro-Flores 등은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이 표지된 프로그램화 세포 사멸 단백질 리간드-1(PD-L1) 표적화 고리형 펩타이드 억제제를 설계 및 합성하여 시험관과 생체 내에서 PD-L1의 분포를 평가하였다(52).

2.6 Precision Medicine and Customized Approaches

환자별 게놈 및 단백질체 데이터를 활용하여 고유한 종양 마커를 표적으로 하는 맞춤형 펩타이드 방사성의약품을 설계하거나, 더 나은 환자 계층화를 위한 새로운 바이오마커를 식별하고 펩타이드 방사성의약품 치료에 대한 반응을 모니터링 하는데 이용할 수 있다. 환자 유래 이종이식(patient-derived xenograft, PDX) 모델을 사용하여 보다 임상적으로 관련된 맥락에서 펩타이드 방사성의약품을 테스트하고 최적화할 수 있다.

Conclusion

이 리뷰는 암세포에 대한 높은 표적능과 안정성이 잘 연

구된 펩타이드 기반 방사성의약품의 장점 및 한계에 대하여 정리하고 있다. 펩타이드 기반 방사성의약품의 장점은 높은 표적능, 낮은 면역원성, 향상된 종양 침투성, 빠른 혈액 내 배출 그리고 간편한 생산 및 공정 등이 있다. 실제로 항체와 같은 고분자 기반 방사성의약품의 경우 상대적으로 큰 크기로 인해 생체에서 오랜 시간 체류하게 되어 비종양 장기에 의도치 않은 방사선으로 인한 부작용의 가능성이 있다. 이 때문에 보다 향상된 표적화 메커니즘을 위한 펩타이드 기반 방사성의약품에 대한 요구가 증가하고 있다. 많은 전임상 연구를 통해 다수의 방사성의약품의 생체 분포, 종양 대 기관 비율, 이상적인 영상 대비 및 치료 반응에 관련된 결과가 얻어졌지만, 대사 안정성 문제로 인해 소수의 방사성의약품만이 임상시험으로 전환되었다. 또한 방사성 표지된 펩타이드의 결합 친화도, 생체 내 안정성 및 약동학 등의 한계점은 여전히 개선이 필요하다. 요약하면, 펩타이드 기반 방사성의약품의 출현은 기존 고분자 기반 방사성의약품의 한계를 보완하여 보다 우수한 진단 및 치료 효과를 제공할 수 있다. 새롭고 적합한 펩타이드 표적을 찾아 개발하고 알맞은 방사성 핵종과 킬레이트제의 선별을 통해 우수한 펩타이드 기반 화합물을 개발하는 것이 중요한 과제로 남아 있다. 이러한 과제 해결을 통해 펩타이드 기반 방사성의약품의 개발 및 임상 적용을 향상시켜 효과적인 진단/치료 기술을 바탕으로 환자의 삶의 질을 향상시킬 것으로 기대한다.

Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), funded by MSIT, Republic of Korea (No. 50462-2024).

References

1. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24(4):389-427.
2. Langer M, Beck-Sickingler AG. Peptides as carrier for tumor diagnosis and treatment. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2001;1(1):71-93.
3. Van Den Bossche B, Van de Wiele C. Receptor imaging in oncology by means of nuclear medicine: current status. *J*

- Clin Oncol* 2004;22(17):3593-607.
- Sato AK, Viswanathan M, Kent RB, Wood CR. Therapeutic peptides: technological advances driving peptides into development. *Curr Opin Biotechnol* 2006;17(6):638-42.
 - Okarvi SM. Peptide-based radiopharmaceuticals: future tools for diagnostic imaging of cancers and other diseases. *Med Res Rev* 2004;24(3):357-97.
 - Horton DA, Bourne GT, Smythe ML. Exploring privileged structures: the combinatorial synthesis of cyclic peptides. *Mol Divers* 2002;5(4):289-304.
 - Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ. ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48(4):508-18.
 - Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006;17(12):1733-42.
 - Breeman WA, de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooij PP, Visser TJ, Krenning EP. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 2001;28(9):1421-9.
 - Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, Wiedenmann B, Roderburg C, Jann H. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci* 2019;20(12):3049.
 - Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010;10(1):9-22.
 - S. B. Dowd and E. R. Tilson. *Practical radiation protection and applied radiobiology*. W. B. Saunders. Philadelphia. 2nd ed. 1999. p. 352.
 - Chen H, Zhao L, Fu K, Lin Q, Wen X, Jacobson O, Sun L, Wu H, Zhang X, Guo Z, Lin Q, Chen X. Integrin $\alpha_3\beta_3$ -targeted radionuclide therapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy synergistically enhances anti-tumor efficacy. *Theranostics* 2019;9(25):7948-60.
 - Dougherty PG, Sahni A, Pei D. Understanding Cell Penetration of Cyclic Peptides. *Chem Rev* 2019;119(17):10241-87.
 - Ocak M, Helbok A, Rangger C, Peitl PK, Nock BA, Morelli G, Eek A, Sosabowski JK, Breeman WA, Reubi JC, Decristoforo C. Comparison of biological stability and metabolism of CCK2 receptor targeting peptides, a collaborative project under COST BM0607. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(8):1426-35.
 - Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27(3):273-82.
 - Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):683-99.
 - Bodei L, Paganelli G, Mariani G. Receptor radionuclide therapy of tumors: a road from basic research to clinical applications. *J Nucl Med* 2006;47(3):375-7.
 - Nicolas G, Giovacchini G, Müller-Brand J, Forrer F. Targeted radiotherapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):187-204.
 - Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Esser JP, Valkema R, Krenning EP. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(4):595-616.
 - Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Baum, Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36(3):228-47.
 - Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq ^{90}Y -DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43(5):610-6.
 - Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA]⁰-Tyr³-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(7):1038-46.
 - Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124-30.
 - Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2754-62.
 - Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46(6):723-34.
 - Werner RA, Hänscheid H, Leal JP, Javadi MS, Higuchi

- T, Lodge MA, Buck AK, Pomper MG, Lapa C, Rowe SP. Impact of Tumor Burden on Quantitative [^{68}Ga] DOTATOC Biodistribution. *Mol Imaging Biol* 2019;21(4):790-8.
28. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors and activators for novel therapeutic applications. *Future Med Chem* 2011;3(9):1165-80.
 29. Massière F, Wiedemann N, Borrego I, Hoehne A, Osterkamp F, Paschke M, Zboralski D, Schumann A, Bredenbeck A, Brichory F, Attinger A. Preclinical Characterization of DPI-4452: A $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ Theranostic Ligand for Carbonic Anhydrase IX. *J Nucl Med* 2024;65(5):761-7.
 30. Fallah J, Agrawal S, Gittleman H, Fiero MH, Subramaniam S, John C, Chen W, Ricks TK, Niu G, Fotenos A, Wang M, Chiang K, Pierce WF, Suzman DL, Tang S, Pazdur R, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Kluetz PG. FDA Approval Summary: Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(9):1651-7.
 31. Gühne F, Radke S, Winkens T, Kühnel C, Greiser J, Seifert P, Drescher R, Freesmeyer M. Differences in Distribution and Detection Rate of the [^{68}Ga]Ga-PSMA Ligands PSMA-617, -I&T and -11-Inter-Individual Comparison in Patients with Biochemical Relapse of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;15(1):9.
 32. Burgard C, Hoffmann MA, Frei M, Buchholz HG, Khreish F, Marlowe RJ, Schreckenberger M, Ezziddin S, Rosar F. Detection Efficacy of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer with Very Low PSA Levels: A 7-Year, Two-Center "Real-World" Experience. *Cancers (Basel)* 2023;15(5):1376.
 33. Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, Benya RV. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian bombesin receptors: nomenclature, distribution, pharmacology, signaling, and functions in normal and disease states. *Pharmacol Rev* 2008;60(1):1-42.
 34. Moreno P, Ramos-Álvarez I, Moody TW, Jensen RT. Bombesin related peptides/receptors and their promising therapeutic roles in cancer imaging, targeting and treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20(9):1055-73.
 35. 35. Körner M, Waser B, Rehmann R, Reubi JC. Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis. *Prostate* 2014;74(2):217-24.
 36. Gugger M, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in non-neoplastic and neoplastic human breast. *Am J Pathol* 1999;155(6):2067-76.
 37. Mattei J, Achcar RD, Cano CH, Macedo BR, Meurer L, Batlle BS, Groshong SD, Kulczynski JM, Roesler R, Dal Lago L, Brunetto AT, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor expression in lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(1):98-104.
 38. Reubi JC, Körner M, Waser B, Mazzucchelli L, Guillou L. High expression of peptide receptors as a novel target in gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):803-10.
 39. Reubi JC, Wenger S, Schmuckli-Maurer J, Schaer JC, Gugger M. Bombesin receptor subtypes in human cancers: detection with the universal radioligand ^{125}I -[D-TYR(6), beta-ALA(11), PHE(13), NLE(14)] bombesin(6-14). *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1139-46.
 40. Minamimoto R, Hancock S, Schneider B, Chin FT, Jamali M, Loening A, Vasanawala S, Gambhir SS, Jagaru A. Pilot Comparison of ^{68}Ga -RM2 PET and ^{68}Ga -PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(4):557-62.
 41. Tang L, Xu M, Zhang L, Qu L, Liu X. Role of $\alpha_v\beta_3$ in Prostate Cancer: Metastasis Initiator and Important Therapeutic Target. *Onco Targets Ther* 2020;13:7411-22.
 42. Chen H, Niu G, Wu H, Chen X. Clinical Application of Radiolabeled RGD Peptides for PET Imaging of Integrin $\alpha_v\beta_3$. *Theranostics* 2016;6(1):78-92.
 43. Yang G, Phua SZF, Bindra AK, Zhao Y. Degradability and Clearance of Inorganic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Adv Mater* 2019;31(10):e1805730.
 44. Antosova Z, Mackova M, Kral V, Macek T. Therapeutic application of peptides and proteins: parenteral forever? *Trends Biotechnol* 2009;27(11):628-35.
 45. Molek P, Strukelj B, Bratkovic T. Peptide phage display as a tool for drug discovery: targeting membrane receptors. *Molecules* 2011;16(1):857-87.
 46. Tan Y, Tian T, Liu W, Zhu Z, J Yang C. Advance in phage display technology for bioanalysis. *Biotechnol J* 2016;11(6):732-45.
 47. Bauer D, Sarrett SM, Lewis JS, Zeglis BM. Click chemistry: a transformative technology in nuclear medicine. *Nat Protoc* 2023;18:1659-68.
 48. Zeglis BM, Lewis JS. Click Here for Better Chemistry. *N Engl J Med* 2022;387(24):2291-3.
 49. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(2):145-60.
 50. Park YS, Lee Y, Jin YM, Kim G, Jung SC, Park YJ, Park KD, Jo I. Sustained release of parathyroid hormone via in situ cross-linking gelatin hydrogels improves the therapeutic potential of tonsil-derived mesenchymal stem cells for hypoparathyroidism. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(3):e1747-56.

51. Lee HY, Li Z, Chen K, Hsu AR, Xu C, Xie J, Sun S, Chen X. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med* 2008;49(8):1371-9.
52. Ferro-Flores G, Ocampo-García B, Cruz-Nova P, Luna-Gutiérrez M, Bravo-Villegas G, Azorín-Vega E, Jiménez-Mancilla N, Michel-Sánchez E, García-Pérez O, Lara-Almazán N, Santos-Cuevas C. ^{99m}Tc-Labeled Cyclic Peptide Targeting PD-L1 as a Novel Nuclear Imaging Probe. *Pharmaceutics* 2023;15(12):2662.