

## ***Lead-212 Radiopharmaceuticals for Receptor-Targeted Radionuclide Therapy***

Solmaz Mojarad-Jabali<sup>1,2</sup>

Sajjad Molavipordanjani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 15, 2024; Accepted January 8, 2024)

### ***Abstract***

Receptor-targeted radionuclide therapy (RTRT) combines the power of particle-emitting radionuclides with the receptor-targeting capabilities of biomolecules, including antibodies and peptides. There are numerous radionuclides, but only a handful possess the necessary characteristics for targeted alpha therapy (TAT). Among them are actinium-225 (<sup>225</sup>Ac), bismuth-213 (<sup>213</sup>Bi), radium-224 (<sup>224</sup>Ra), lead-212 (<sup>212</sup>Pb), thorium-227 (<sup>227</sup>Th), astatine-211 (<sup>211</sup>At), and terbium-149 (<sup>149</sup>Tb). Lead-212 (<sup>212</sup>Pb) is a radionuclide that release both alpha and beta particles during its decay. The distinctive properties of <sup>212</sup>Pb, such as its relatively short half-life (10.64 hours), the commercial availability of <sup>224</sup>Ra/<sup>212</sup>Pb generators, in vivo generation of alpha particles through <sup>212</sup>Bi at its target site, simple conjugating process, and strong binding to chelators such as DOTA and TCMC make this radionuclide particularly promising for targeted alpha therapy. TAT with <sup>212</sup>Pb has demonstrated significant therapeutic effectiveness in both in vitro and in vivo models. To date, numerous biological molecules, including antibodies and peptides, have been labeled with <sup>212</sup>Pb in preclinical studies to evaluate their therapeutic efficacy and receptor-targeting potential. These studies have focused on receptors such as the epidermal growth factor receptor (EGFR) family, somatostatin receptor 2 (SSTR2), melanocortin 1 receptor (MC1R), prostate-specific membrane antigen (PSMA), CD37, CD38, CD46, vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and chondroitin sulfate proteoglycan 4 (CSPG4). This review will first examine the physical properties of <sup>212</sup>Pb, followed by an analysis of its chemical characteristics, particularly its interactions with DOTA and TCMC. Finally, it will explore preclinical studies on <sup>212</sup>Pb-radiolabeled molecules and assess the clinical applications of radiotracers developed for receptor-targeted radionuclide therapy.

**Keywords:** RTRT, TAT, radionuclide, <sup>212</sup>Pb, radiotracers, radionuclide therapy

**J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 34 (241): 133-148 (Persian).**

**Corresponding Author:** Sajjad Molavipordanjani - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Sajjad.molavi@gmail.com)

# رادیوداروهای سرب-۲۱۲ برای درمان رادیونوکلئیدی هدفمند گیرنده‌ها

سولماز مجردجلی<sup>۱</sup>

سجاد مولوی پردنجانی<sup>۲</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** درمان رادیونوکلئید هدفمند بر اساس گیرنده (RTRT) قدرت رادیونوکلئیدهای ساطع کننده ذرات را با قدرت هدف گیری گیرنده‌ها با استفاده از مولکول‌های زیستی شامل آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها را ترکیب می‌کند. رادیونوکلئیدهای متعددی وجود دارد؛ اما تعداد انگشت شماری از آن‌ها دارای ویژگی‌های مناسب برای آلفادرمانی هدفمند (TAT) هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به اکتینیوم-۲۲۵ (<sup>225</sup>Ac)، بیسموت-۲۱۳ (<sup>213</sup>Bi)، رادیوم-۲۲۴ (<sup>224</sup>Ra)، سرب-۲۱۲ (<sup>212</sup>Pb)، توریم-۲۲۷ (<sup>227</sup>Th)، استاتین-۲۱۱ (<sup>211</sup>At) و تریسوم-۱۴۹ (<sup>149</sup>Tb) اشاره نمود. سرب-۲۱۲ یک رادیونوکلئید است که با فروپاشی خود ذرات آلفا و بتا آزاد می‌کند. ویژگی‌های پررنگ سرب-۲۱۲ مانند نیمه عمر نسبی کوتاه (۱۰/۶۴ ساعت)، ژنراتورهای تجاری <sup>224</sup>Ra/<sup>212</sup>Pb، تولید درون‌تنی ذرات آلفا از طریق واپاشی <sup>212</sup>Bi در محل مورد نظر، فرآیند کوئز و گه شدن ساده و اتصال قوی به شلاتورها مانند DOTA و TCMC به این رادیونوکلئید را برای آلفا درمانی هدفمند جایگاه ویژه‌ای می‌دهد. TAT با سرب-۲۱۲ اثربخشی درمانی قابل توجهی را در هر دو مدل آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده است. تاکنون مولکول‌های بیولوژیکی متعددی مانند آنتی‌بادی‌ها و پپتیدها در آزمایش‌های بالینی با سرب-۲۱۲ نشاندار شده‌اند تا اثر درمانی و توانایی آن‌ها برای هدف قرار دادن گیرنده‌های مختلف مانند گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، گیرنده سوماتوستاتین ۲ (SSTR2)، گیرنده ملانوکورتین ۱ (MC1R)، آنتی‌ژن غشای اختصاصی پروستات (PSMA)، CD37، CD38، CD46، مولکول چسبندگی سلول‌های عروقی ۱ (VCAM-1) و کندرویتین سولفات پروتئوگلیکان ۴ (CSPG4) مورد بررسی قرار دهند. بنابراین، در این مقاله مروری ابتدا بر روی خواص فیزیکی سرب-۲۱۲ و همچنین پوشش ویژگی‌های شیمیایی این رادیونوکلئید (از جمله برهمکنش آن با DOTA و TCMC) تمرکز می‌شود. سپس مطالعات پیش بالینی روی مولکول‌های نشاندار شده با سرب-۲۱۲ و کاربرد بالینی رادیوتریسره‌های معرفی شده برای درمان رادیونوکلئیدی هدفمند بر پایه گیرنده‌های اشاره شده، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**واژه های کلیدی:** RTRT، TAT، رادیونوکلئید، <sup>212</sup>Pb، رادیوتریسر، درمان رادیونوکلئیدی

## مقدمه

درمان هدفمند به عنوان یک روش درمانی جایگزین قابل توجه برای سرطان ظهور کرده است که مکمل رویکردهای سنتی مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتوهای خارجی است (۱-۳). در میان درمان‌های هدفمند مورد تایید FDA، می‌توان به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مولکول‌های کوچک، از جمله مهارکننده‌های تیروزین کیناز اشاره کرد.

E-mail: Sajjad.molavi@gmail.com

**مؤلف مسئول:** سجاد مولوی پردنجانی - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۶/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۸/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۰/۱۹

نمود (۳). علاوه بر این، درمان هدفمند رادیونوکلئیدی (TRT) به سرعت به عنوان یک کلاس درمانی ارزشمند در حال بروز است، و مزیت منحصر به فردی مانند جذب انتخابی در تومور را فراهم می کند. TRT معمولاً از یک وکتور هدفمند تخصصی استفاده می کند که اتصال انتخابی بالایی را برای یک گیرنده خاص در تومور نشان می دهد. پلترم های آنتی-بادی، پپتیدها، پروتئین ها و مولکول های کوچک اغلب به عنوان وکتورهای انتقال دهنده رادیونوکلئید در TRT استفاده می شوند (۵،۴). یکی از مهم ترین ملزومات اساسی در ارزیابی پتانسیل درمانی وکتورهای نشاندار شده با رادیونوکلئیدها، ویژگی های کینتیکی آنها است. به طور کلی، رادیوتریسرهایی که زمان گردش طولانی تری را در جریان خون نشان می دهند، تجمع در تومور را افزایش می دهند، که برای اثربخشی TAT مفید است. با این حال، مهم است که بدانیم زمان ماندن طولانی مدت در گردش خون ممکن است منجر به افزایش دوز تابش به بافت های سالم شود. بنابراین، نیمه عمر رادیونوکلئید باید با نیمه عمر پلاسمایی و وکتور هماهنگ باشد تا نسبت تومور به پس زمینه بهینه حاصل شود. قابل توجه است که آسیب گزینشی ناشی از تشعشع به بافت های بدخیم ممکن است با رادیونوکلئیدهای با طول عمر بیشتر، افزایش یابد، که در زمینه درمانی سودمند است (۵). رادیونوکلئیدهای انتخاب شده برای TRT در درجه اول آن هایی هستند که ذرات  $\alpha$  و  $\beta$  و همچنین الکترون های انرژی ساطع می کنند (۸-۶). واپاشی  $\alpha$  به آزاد شدن یک ذره  $\alpha$  متشکل از دو پروتون و دو نوترون از هسته اتم رادیواکتیو گفته می شود. پرتو  $\alpha$  آزاد شده از یک رادیوتریسر در بدن به دلیل عمق نفوذ محدود (از ۴۰ تا ۸۰ میکرومتر یا معادل ۲ تا ۱۰ قطر سلول می باشد) ضمن محافظت از بافت سالم، تخریب سلول های تومور بدون آسیب به سلول های نرمال را ممکن می سازد (۱۱-۹). از سوی دیگر ذرات  $\alpha$  به دلیل بار و جرم بالا، انتقال خطی انرژی (LET) بالایی (یک ذره  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) دارند که منجر به اثرات نسبی بیولوژیک

(RBE) قابل توجهی از جمله وقوع شکست های دو رشته ای DNA می شود. این آسیب به محتوای ژنتیک سلول منجر به مرگ برنامه ریزی شده سلول می شود. در نتیجه، رادیوایزوتوپ های گسیل دهنده  $\alpha$  سمیت سلولی قابل توجهی را در محیط های تومور نورموکسیک و هیپوکسیک نشان می دهند (۱۲). تومورهای هیپوکسیک معمولاً مقاومت بیش تری در برابر درمان های تشعشع مبتنی بر فوتون ها و الکترون ها نشان می دهد؛ اما در برابر تابش  $\alpha$  بسیار آسیب پذیرتر می باشند. TAT به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده در درمان سرطان، به ویژه برای تومورهایی با قطرهای کوچک که بیان فضایی همگن مولکول گیرنده را نشان می دهند، در حال گسترش می باشد. قبل از شروع TAT، تایید بیان کافی گیرنده در بافت بدخیم ضروری است. معمولاً می توان از طریق تکنیک های تصویربرداری مانند توموگرافی گسیل پوزیترون (PET) یا توموگرافی کامپوتری با انتشار تک فوتون (SPECT)، از حضور گیرنده های مناسب در تومور داده های مورد نیاز را به دست آورد (۱۵-۱۳).

رادیونوکلئیدهای گسیل دهنده  $\alpha$  زیادی از جمله  $^{224}\text{Ra}$ ،  $^{227}\text{Th}$ ،  $^{212}\text{Pb}$ ،  $^{211}\text{At}$ ،  $^{149}\text{Tb}$ ،  $^{213}\text{Bi}$ ،  $^{225}\text{Ac}$  برای TAT ارائه و بررسی شده اند. هر کدام از این رادیونوکلئیدها ویژگی ها و نقاط ضعف خود را دارا می باشند. در این مقاله مروری آخرین مطالعات حیوانی و انسانی انجام شده بر روی رادیوتریسره های  $^{212}\text{Pb}$  مورد بررسی و کنکاش قرار گرفت.

#### ویژگی های رادیوهسته سرب- $^{212}\text{Pb}$

در میان گسیل کننده های ذرات  $\alpha$  در پزشکی هسته ای استفاده شود،  $^{212}\text{Pb}$  توجه زیادی را برای TAT به خود جلب نموده است. سرب- $^{212}\text{Pb}$  هسته مادر بیسموت- $^{212}\text{Bi}$ ، نیمه عمر تقریباً ۶۱ دقیقه می باشد. بنابراین، این رادیوهسته هسته به عنوان یک ژنراتور در داخل بدن برای تولید  $^{212}\text{Bi}$  پیشنهاد شده است تا به طور موثر بر مشکل نیمه عمر کوتاه  $^{212}\text{Bi}$  غلبه کند. استفاده

از  $^{212}\text{Pb}$  به عنوان ژنراتور درون تنی  $^{212}\text{Bi}$  می تواند دوز تحویلی اشعه به تومور را تا بیش از ۱۰ برابر فعالیت تجویز شده  $^{212}\text{Bi}$  افزایش دهد (تصویر شماره ۱).

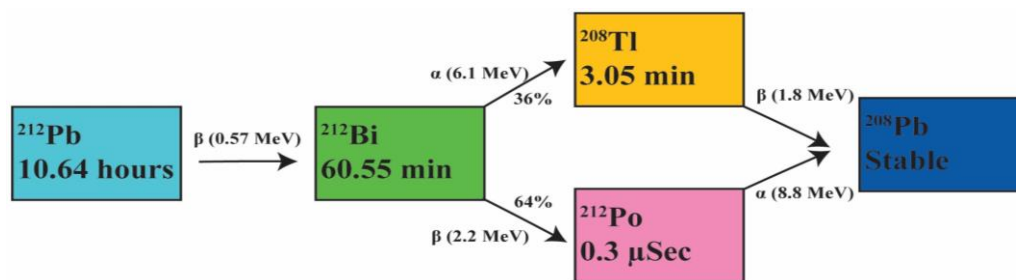
در مطالعات پیش بالینی، TAT با استفاده از رادیوهسته  $^{212}\text{Pb}$  اثربخشی درمانی قابل توجهی را مدل درون تنی و برون تنی نشان داده است. مطالعات نشان دهنده آسیب های شکست دو رشته ای DNA در اثر استفاده از رادیوتریسرهای  $^{212}\text{Pb}$  و اختلال در چرخه سلولی می باشند که منجر به کشتن قابل توجه سلول های توموری می شود. پیشرفت های اخیر در مطالعات پیش بالینی در مدل های توموری اطلاعات حیاتی مانند القای آپوپتوز، توقف G2/M، جلوگیری از ترمیم آسیب دو رشته ای DNA، مدولاسیون ژن ها در اثر استفاده از رادیوتریسرهای  $^{212}\text{Pb}$  را فراهم نموده است که می تواند ورود این رادیوهسته به بالین را تسهیل نماید (۱۸-۱۶).

مولکول های بیولوژیکی متعددی مانند آنتی بادی ها و پپتیدها در آزمایش های بالینی با  $^{212}\text{Pb}$  نشاندار شده اند تا دزیمتری و میزان اثربخشی درمانی آن ها ارزیابی شود (۱۹). قابل ذکر است که، در حال حاضر استفاده از  $^{224}\text{Ra}$  که گسیل کننده آلفا به دلیل ایجاد  $^{212}\text{Pb}$  با نیمه عمر نسبتاً طولانی مدت و عدم وجود شلاتور مناسب برای کاتیون  $\text{Ra}^{2+}$  محدود است. با این حال رادیوتریسرهای  $^{212}\text{Pb}$ ، که به عنوان نماینده ای از زنجیره واپاشی  $^{224}\text{Ra}$  عمل می کنند، می توانند به عنوان جایگزین  $^{224}\text{Ra}$  استفاده شوند. در همین راستا،  $^{225}\text{Ac}$  و  $^{212}\text{Pb}$  توانایی مشابهی برای آسیب رساندن به DNA در هر دوز جذب شده از خود نشان می دهند؛ اما  $^{212}\text{Pb}$  از نظر دزیمتری، نیمه عمر و رادیوسنتز مناسب ترین است (۲۰). در مقایسه با  $^{149}\text{Tb}$  باید گفت هر چند ویژگی های  $^{149}\text{Tb}$  برای استفاده بالینی بسیار مناسب تر است، اما در حال حاضر قیمت پایین تر و در دسترس بودن  $^{212}\text{Pb}$  آن را برای مطالعات پیش بالینی و بالینی به گزینه بهتری تبدیل کرده است. در موارد خاص، زمانی که سرعت واپاشی در درمان تومورهای با رشد سریع اهمیت دارد،  $^{212}\text{Pb}$  ممکن

است سودمندتر باشد (۲۱، ۲۲). علاوه بر کاربرد محدود و محتاطانه گسیل آلفا در رادیوتراپی، محدودیت های خاصی در ارتباط با استفاده از  $^{212}\text{Pb}$  وجود دارد. به عنوان مثال رادیونوکلید  $^{208}\text{Tl}$  در آبشار واپاشی  $^{212}\text{Pb}$  اشعه گاما با انرژی بالا (۲/۶ مگا الکترون ولت، ۹۹ درصد) ساطع می کند (تصویر شماره ۱). در همین راستا، برای استفاده از  $^{212}\text{Pb}$  در رادیوایمینوتراپی، اصول محافظت از کارکنان در برابر پرتوهای  $\gamma$  پر انرژی ساطع شده توسط رادیونوکلید دختر آن یعنی  $^{208}\text{Tl}$  به خوبی تثبیت و توجیه شده است. شلاتور مورد استفاده برای  $^{212}\text{Pb}$  معمولاً DOTA می باشد (۲۳).

#### شیمی و شلاتورهای سرب-۲۱۲

در سال های اخیر تلاش های بسیاری برای تولید شلاتورهای دو عاملی و کوئزوگاسیون آن ها با بیومولکول ها برای کاربردهای TAT صورت گرفته است. در همین راستا کوئزوگه کردن یک شلاتور به یک بیومولکول نباید تمایل اتصال آن به هدف خود را تحت تاثیر قرار دهد. از سوی دیگر کمپلکس بین شلاتورهای دو عاملی و رادیوهسته باید به اندازه کافی پایدار و انتخابی باشد. تاکنون شلاتورهای دو عاملی زیادی برای  $^{212}\text{Pb}$  معرفی شده اند که در این میان ۱، ۴، ۷، ۱۰-تتراآزا-۱، ۷، ۴، ۱۰-ترا-۲-کربامونیل متیل-سیکلودکان (TCMC) و ۱، ۴، ۷، ۱۰-تتراآزاسیکلودودکان-۱، ۴، ۷، ۱۰-تتراستیک اسید (DOTA) کاربرد بیش تری دارند. قابل ذکر است که شلاتور DOTA کاربردهای گسترده تری دارد؛ اما TCMC به صورت ویژه برای سرب استفاده می شود (۲۴-۲۶). هر چند ترکیب سرب با این دو شلاتور به خوبی در شرایط فیزیولوژیک پایدار است؛ اما مطالعات نشان می دهد که کمپلکس Pb(II)-TCMC نسبت به کمپلکس Pb(II)-DOTA، به تغییرات اسیدیته تا pH 3.5 حساسیت کم تری دارد و مقاومت بیش تری در برابر تفکیک کاتالیز شده با اسید از خود نشان می دهد (۲۷). مطالعات نشان می دهد که سرب در ساختار کمپلکس



تصویر شماره ۱: آبشار واپاشی  $^{212}\text{Pb}$  به رادیو هسته های دیگر

از جمله  $\text{EGFR}(\text{ErbB-1})$ ،  $\text{HER2/neu}(\text{ErbB-2})$ ،  $\text{HER3}(\text{ErbB-3})$  و  $\text{HER4}(\text{ErbB-4})$  می شود. آبشار سیگنالینگ  $\text{EGFR}$  تنظیم کننده بسیار کلیدی در تکثیر سلولی، تمایز، تقسیم، بقا سلول و توسعه سرطان است. در بسیاری از انواع سرطان، جهش هایی که بر بیان یا فعالیت  $\text{EGFR}$  تأثیر می گذارند؛ می توانند منجر به سرطان شوند. از این رو این خانواده از گیرنده ها هدف مناسبی برای توسعه عوامل درمانی در سرطان می باشند (۳۵،۳۴).

استفاده از آلفا-رادیوایمونوتراپی با  $^{212}\text{Pb}$  به تنهایی یا همراه با شیمی درمانی در چندین بدخیمی داخل صفاقی به عنوان یک گزینه درمانی موثر مطرح شده است. در یک مدل سرطان تخمدان مقاوم به کریوپلاتین، درمان داخل صفاقی با آنتی بادی مونوکلونال نشاندار شده با  $^{212}\text{Pb}$  که یک اپی توپ خاص را روی سلول های سرطان تخمدان تشخیص می دهد، باعث بهبود قابل توجه بقا شده است. در یک مدل متاستاتیک داخل صفاقی متاستاتیک آنتی بادی Panitumumab نشاندار شده با سرب  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab با اتصال به گیرنده های  $\text{HER1}$  نتایج قابل توجهی را در مهار و سرکوب رشد تومور نشان داد (۳۶).

در یک مطالعه، تأثیر درمانی ۱۰ میکروکوری از  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab با تراستوزوماب و ستوکسیماب نشاندار شده با  $^{212}\text{Pb}$  مقایسه شد و مشخص شد که  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab با میانگین بقای بیش از ۲۹۳ روز نسبت به دو رادیوتیرس دیگر برتری دارد. درمان با ۱۰ و ۲۰ میکروکوری از  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab در ترکیب

$\text{Pb(II)-TCMC}$  در یک کره هشت کوئردینه قرار دارد و توسط چهار حلقه نیتروژن و چهار اتم اکسیژن آمید محصور شده است، که منجر به پایداری آن در شرایط اسیدی می شود. در همین راستا مطالعات نشان می دهد که  $^{212}\text{Pb}$ -DOTA حدود ۳۶ درصد هسته دختر  $^{212}\text{Bi}$  را آزاد می کند که در اندام های غیر هدف تجمع می کند. برای رفع این مشکل استفاده از فرم ایمیدی DOTA یعنی TCMC به عنوان شلاتور  $^{212}\text{Pb}$  مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۷،۲۲). TCMC یک شلاتور برجسته برای ارزیابی پیش بالینی و بالینی رادیوداروهای  $^{212}\text{Pb}$  است (۲۸). کژوگه کردن TCMC با ییو مولکول ها در مقایسه با DOTA باعث تسهیل حذف آن از بدن، و بهبود اینترنالیزاسیون آن ها در سلول های سرطانی می شود و پیامدهای زیانبار ناشی از جدا شدن  $^{212}\text{Bi}$  از شلاتورهای  $^{212}\text{Pb}$  را به حداقل می رساند (۲۹-۳۱). به دلیل ویژگی های بارز شلاتور TCMC، مشتقات مشابه آن جهت بهبود پایداری، نشاندارسازی و هدف گیری تومور در سال های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته اند (۳۳،۳۲).

مطالعات پیش بالینی آلفا درمانی هدفمند رادیوداروهای  $^{212}\text{Pb}$  برای گیرنده های مختلف رادیوتیرس های گیرنده های فاکتور رشد اپیدرمال ( $\text{EGFR}$ )

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی ( $\text{EGFR}$ ) متعلق به خانواده گیرنده های تیروزین کیناز ErbB است که شامل زیر خانواده ای متشکل از چهار تیروزین

با سه عامل شیمی درمانی نیز بررسی شد. بهترین نتایج در موش‌های تحت درمان با ۱۰ میکروکوری از  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab و دو تزریق ۰/۲۵ میلی گرم توپوتکان یک روز قبل و بعد از TAT مشاهده شد که در آن ۸۰ درصد موش‌ها بیش از ۲۸۹ روز زنده ماندند. مطالعه دیگری اثر درمانی قطعه  $\text{F(ab')}_2$  آنتی‌بادی panitumumab نشاندار شده با سرب  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab- $\text{F(ab')}_2$  را در یک مدل تومورال مشابه ارزیابی کرد و بهبود قابل توجهی در بقا با هر دو روش تجویز IV و I.P گزارش کرد. به‌طور مشابه، در این مطالعه با ترکیب یک داروی شیمی درمانی مانند جمسیتابین یا پاکلیتاکسل با ۲۰ میکروکوری از  $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab- $\text{F(ab')}_2$ ، کارایی درمانی و مدت بقا به طور قابل توجهی افزایش یافت (۳۷).

مطالعه‌ای بر روی میمون‌های سینومولگوس برای ارزیابی توزیع زیستی و مشخصات ایمنی  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab قبل کارآزمایی‌های بالینی انجام شد. فعالیت ۳/۷ مگابکرل برکیلوگرم به صورت داخل صفاقی به هر حیوان تزریق شد و حدود ۹۵ و ۸۷ درصد از رادیواکتیویته  $^{212}\text{Pb}$  و  $^{212}\text{Bi}$  (ناشی از واپاشی) در داخل صفاق باقی ماندند. به علت جذب پایین رادیواکتیویته در سایر اندام‌ها، تغییر قابل توجهی در وزن بدن، پارامترهای آزمایشگاهی و معاینات پاتولوژیک تا ۹۰ روز بعد از تزریق مشاهده نشد (۳۸).

مطالعات دیگری نیز در این زمینه صورت گرفته است که اثر درمانی  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab را در ترکیب با داروهای شیمی درمانی مورد ارزیابی قرار داده است. در همین راستا، ترکیب جمسیتابین با  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab سبب بیان متفاوت ژن‌های آپوپتوز شد و از طریق ژن‌های دخیل در آپوپتوز مانند p73، تکثیر سلولی را سرکوب کند و ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DND را تاخیر می‌اندازد و با حفظ توقف G2/M منجر به مرگ سلولی می‌شود (۳۹). مطالعه دیگری بر روی اثر ترکیب

جمسیتابین با  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab از افزایش بقای مدل‌های توموری در صورت دریافت دو دوز جمسیتابین قبل و بعد از دریافت  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab خبر می‌دهد (۴۰). علاوه بر جمسیتابین اثر ترکیب کربوپلاتین با  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است. در همین راستا مشاهده شده است که میانگین بقای مدل‌های توموری که فقط  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab دریافت کردند، در مقایسه با مدل‌هایی که کربوپلاتین و  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab را دریافت کردند از ۵۸ روز به ۱۵۷ روز افزایش پیدا کرده است (۴۱). در همین راستا مطالعات در پریما‌های غیر انسانی نشان‌دهنده پتانسیل کاربرد  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab در ارزیابی‌های بالینی می‌باشد (جدول شماره ۱) (۲۹).

رادیوتریسرهای گیرنده‌ی سوماتواستاتین شماره ۲ (SSTR2) گیرنده سوماتواستاتین شماره ۲ (SSTR2) که به خانواده گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G تعلق دارد، پروتئینی است که در پانکراس (سلول‌های آلفا و بتا) و همچنین در بافت‌های دیگر مانند مغز و کلیه و به مقدار کم‌تر در ژژنوم، کولون و کبد نیز بیان می‌شود. قابل ذکر است که گیرنده SSTR2 در اکثر تومورها بیان می‌شود و هدف مطلوبی برای کاربردهای درمانی و تشخیصی محسوب می‌شود (۴۲، ۴۳).

در همین راستا  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE به عنوان یک رادیو لیگاند برای گیرنده SSTR2 در موش توموری مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تزریق تک دوز  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE به میزان ۲۰ میکروکوری ۱۰۰ درصد بقا را افزایش می‌دهد و با دوزهای تجمعی غیر سمی تا ۴۵ میکروکوری، هنگامی که به سه دوز کوچک‌تر ۱۵ میکروکوری تقسیم می‌شود، پروفایل سمیت مطلوبی را نشان می‌دهد و یک دوز ۱۰ میکروکوری از  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE، میانگین بقا را ۲/۴ برابر افزایش می‌دهد. از سوی دیگر اثربخشی  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE در طی سه چرخه درمانی و کاهش زمان بین تزریق‌ها

جدول شماره ۱: رادیوتریسره‌های  $^{212}\text{Pb}$  در مطالعات پیش بالینی

| رادیودارو                                             | گیرنده        | یافته‌ها                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | اثرات جانبی                                                                       | منبع |
|-------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab                        | HER1          | • بیشترین تاثیر درمانی توسط توپونکان ۲۴ ساعت قبل و بعد از رادیواینوتراپی به دست آمده است<br>• اثربخشی درمانی برتر از $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | • درمان به خوبی تحمل می‌شود.                                                      | (۳۶) |
| $^{212}\text{Pb}$ -panitumumab-F(ab') <sub>2</sub>    | EGFR          | • تزریق داخل وریدی ۲۰ میکرو کوری از نظر اثربخشی بهینه بود.<br>• دوز ۳۰ میکرو کوری از نظر میزان بقا بهینه بود.<br>• افزایش قابل توجهی در میانگین بقا از طریق ترکیب رادیوتریسر با جمسیتاین یا پاکلی تا کامل                                                                                                                                                                                                                                                                              | • کاهش وزن قابل توجه در تمام گروه‌های درمانی<br>• سمیت متوسط با دوز ۳۰ میکرو کوری | (۳۷) |
| $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab                   | HER2          | • کاهش قابل توجه سرعت رشد تومور به میزان ۶۰-۸۰ درصد از طریق تزریق تک دوز وریدی<br>• میزان بقای گروه تحت درمان به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل است.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | • بدون سمیت جدی                                                                   | (۳۸) |
| $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab                        | HER2          | • افزایش توقف رشد مرتبط با استرس در هنگام استفاده با جمسیتاین، که از طریق تنظیم مثبت ژن‌های مرتبط با آپوپتوز رخ داد.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                                                 | (۳۹) |
| $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab                        | HER2          | • بهبود قابل توجهی در میزان متوسط بقا با یا بدون جمسیتاین<br>• اثربخشی در رژیم‌های درمانی، کاملاً ثابت شده است.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | • بدون سمیت                                                                       | (۴۰) |
| $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab                        | HER2          | • اثر درمانی با میانگین بقای ۵۹ روز، با پیش درمانی کریوپلاتین ۲۴ ساعت قبل از تزریق به ۱۵۷ روز افزایش یافت.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | • بدون سمیت                                                                       | (۴۱) |
| $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab                   | HER2          | • تقریباً ۹۰ درصد از $^{212}\text{Pb}$ محصول فروپاشی آن $^{212}\text{Bi}$ در حفره صفاتی یافت شد.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | • بدون سمیت پرتوی                                                                 | (۵۱) |
| $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE                          | SSTR2         | • حداکثر دوز قابل تحمل در محدوده ۲۰ تا ۴۰ میکرو کوری بود.<br>• افزایش میانگین زمان بقا.<br>• افزایش اثربخشی بیشتر از طریق ترکیب فلوروئوراسیل                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | • عوارض جانبی قابل قبول، بدون اثرات سمی دوزهای<br>تجمعی تا ۲۵ میکرو کوری          | (۴۴) |
| [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-eSOMA-01                      | SSTR2         | • پایداری سرم بالا<br>• بیشترین جذب تومور نسبت به سایر رادیو لیگاند‌های<br>• بیشترین دوز جذب شده در تومور و کمترین دوز جذب شده در کلیه‌ها را نسبت به سایر رادیو لیگاند‌ها را نشان داد.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | • سمیت‌های پرتویی محدودکننده دوز برای کلیه‌ها.                                    | (۴۵) |
| [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-PSC-PEG <sub>2</sub> -TOC     | SSTR2         | • بهبود قابل توجهی در ویژگی‌های هدف‌گیری تومور، مانند تجمع و احتباس تومور، و اتصال گیرنده نسبت به<br>[ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -octreotide (DOTATOC)<br>• اثربخشی درمانی وابسته به دوز<br>• یک عامل امیدوارکننده برای موارد NET                                                                                                                                                                                                                      | • سمیت پرتویی محدود                                                               | (۳۳) |
| [ $^{212}\text{Pb}$ ]VMT01                            | MC1R          | • مهار قابل توجه رشد تومور<br>• افزایش قابل توجه نفوختی‌های نفوذکننده تومور $\text{CD}3^+$ ، $\text{CD}4^+$ و $\text{CD}8^+$<br>• اثر سترزیست ضد تومور با ترکیب [ $^{212}\text{Pb}$ ]VMT01 و anti-PD-1 و anti-CTLA-4                                                                                                                                                                                                                                                                   | • عوارض جانبی قابل                                                                | (۴۹) |
| $^{212}\text{Pb}$ -DOTA-GGNle-CycMSH <sub>hex</sub>   | MC1R          | • اتصال ویژه به MC1R<br>• اثبات‌کنندگی طبیعی در اندام‌ها<br>• مشاهده آسان ضایعات ملانوم متاستاتیک توسط SPECT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                 | (۵۰) |
| [ $^{212}\text{Pb}$ ]DOTA-MC1L                        | MC1R          | • ترکیب [ $^{212}\text{Pb}$ ]DOTA-MC1L با BRAFi و HDACi منجر به بهبود قابل توجهی در توقف رشد تومور می‌شود.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | • بدون سمیت حاد<br>• سمیت کلیوی خفیف                                              | (۵۲) |
| [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-NG001                         | PSMA          | • اتصال و اینترالیزاسیون مشابه در مقایسه با [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-PSMA-617<br>• جذب قابل مقایسه با [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-PSMA-617<br>• کاهش تقریباً ۲ برابری در جذب کلیوی در مقایسه با [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-PSMA-617                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                                 | (۵۳) |
| $^{212}\text{Pb}$ -NG001                              | PSMA          | • مهار قابل توجه رشد تومور.<br>• افزایش میانگین بقا.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | • بدون سمیت پرتوی مزمن                                                            | (۵۴) |
| [ $^{212}\text{Pb}$ ]Pb-NG001                         | PSMA          | • پایداری بالا<br>• جذب تومور قابل مقایسه با PSMA-617<br>• جذب از کلیه کمتر از PSMA-617<br>• ابقای مهار رشد تومور وابسته به دوز.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | • بدون سمیت                                                                       | (۵۵) |
| $^{212}\text{Pb}$ -L2                                 | PSMA          | • تأخیر در رشد تومور در هر دو مدل تومور بزرگ و میکرو متاستاتیک<br>• بهبود میزان بقا نسبت به $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | • سمیت طولانی مدت در کلیه                                                         | (۵۶) |
| $^{212}\text{Pb}$ -CA012                              | PSMA          | • پایدار در سرم به مدت ۷۲ ساعت.<br>• جذب اختصاصی بالاتر در تومورها                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                                 | (۵۷) |
| $^{212}\text{Pb}$ -NNV003                             | CD37          | • افزایش قابل توجهی در زمان متوسط بقا پس از درمان.<br>• ۹۰ درصد از مدل‌ها بعد از ۲۸ هفته زنده بودند.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | • سمیت خفیف گذرا                                                                  | (۵۸) |
| $^{212}\text{Pb}$ -daratumumab                        | CD38          | • افزایش میانگین بقا تا ۵۵ روز با دوز ۳۷۷ کیلوگرم.<br>• مهار قابل توجه رشد تومور در مقایسه با گروه کنترل.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | • بدون سمیت جدی تا ۳۷۰ کیلوگرم.                                                   | (۵۹) |
| $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-YS5                           | CD46          | • مهار قابل توجه رشد تومور و افزایش قابل توجه میزان بقا در حیوانات تحت درمان نسبت به مدل‌های درمان نشده.<br>• پنجره درمانی عالی                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | • به خوبی در بدن تحمل می‌شود.                                                     | (۶۰) |
| $^{212}\text{Pb}$ - $\alpha$ VCAM-1                   | VCAM-1        | • کاهش محسوس بار متاستاتیک نسبت به پرتو درمانی خارجی<br>• کاهش رشد تومور و محل متاستاز مغزی نسبت به گروه‌های کنترل<br>• بهبود قابل توجهی در زمان بقا نسبت به گروه کنترل.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | • بدون سمیت جدی                                                                   | (۶۱) |
| $^{212}\text{Pb}$ -F3-C25 و $^{212}\text{Pb}$ -225.28 | CSPG4         | • جذب بیشتر تومور نسبت به $^{212}\text{Pb}$ -225.28 و $^{212}\text{Pb}$ -F3-C25<br>• حدود ۶ تا ۷ برابر بیشتر از $^{212}\text{Pb}$ -F3-C25 در مهار بقای کلونوزیک موثر است.<br>• سرکوب رشد تومور توسط $^{212}\text{Pb}$ -225.28 وابسته به دوز است.                                                                                                                                                                                                                                       | • سمیت متوسط در دوزهای موثر $^{212}\text{Pb}$ -225.28                             | (۶۲) |
| $^{212}\text{Pb}$ -376.96                             | B7-H3 epitope | • میل اتصال قوی و $10^4$ - $10^5$ محل اتصال در هر سلول.<br>• اتصال ویژه (۸۴۷۱) درصد.<br>• تفاوت معنی‌داری بین جذب تومور $^{212}\text{Pb}$ -376.96 و $^{212}\text{Pb}$ -F3-C25 وجود ندارد.<br>• تجمع قابل توجه صفاتی پس از ۲۴ ساعت.<br>• کاهش قابل توجه در بقای کلونوزیک در تجویز همزمان $^{212}\text{Pb}$ -376.96 و کریوپلاتین.<br>• افزایش قابل توجه بقا ۳-۲ برابر از طریق $^{212}\text{Pb}$ -376.96 به تنهایی یا در ترکیب با کریوپلاتین<br>• افزایش میزان بقا به صورت وابسته به دوز. | • اثر سیتوتوکسیک هم‌روی سلول‌های چسبیده<br>نمایز یافته و هم‌بر روی‌های غیر چسبیده | (۶۳) |

افزایش می‌باید. استفاده از عوامل شیمی درمانی مانند ۵-فلوئورووراسیل، در ترکیب با سه چرخه ۱۰ میکروکوری از  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE منجر به از بین رفتن تومور در ۷۹ درصد از مدل‌های توموری در پایان هفته ۳۱ام مطالعه شده است (۴۴). مطالعه‌ای دیگر، مجموعه‌ای از لیگاندهای آنالوگ سوماتواستاتین را برای هدف‌گیری گیرنده SSTR2 با جفت ترانوستیک  $^{212}\text{Pb}/^{203}\text{Pb}$  نشاندار کرده و مورد بررسی قرار داد. در همین راستا سه لیگاند eSOMA-01، eSOMA-02 و eSOMA-03 نشاندار و بررسی شدند. در این میان  $^{203}\text{Pb}$ -eSOMA-02- $^{212}\text{Pb}$  پایدار و بالایی در PBS و سرم موش تا ۲۴ ساعت نشان دادند، در حالی که  $^{203}\text{Pb}$ -eSOMA-03 در آن شرایط ناپایدار بود. همه رادیوتریسره‌های پیشنهاد شده تمایل در حد نانومولاری (۲/۵-۳/۱ نانومتر) برای SSTR2 نشان دادند.  $^{212}\text{Pb}$ -eSOMA-01 بیش‌ترین جذب تومور d را در توزیع بیولوژیک نشان داد در حالی که کم‌ترین دوز جذب شده در کلیه‌ها را دارد. به این ترتیب  $^{212}\text{Pb}$ -eSOMA-01 یک کاندید امیدوارکننده برای آلفا درمانی هدفمند تومورهای نورواندوکراین است؛ هرچند بررسی‌های بیش‌تر برای تایید پتانسیل آن در این راستا مورد نیاز است (۴۵).

لیگاند  $\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-octreotide}$  به اختصار DOTATOC یک لیگاند شناخته شده برای برای SSTR2 می‌باشد. با اصلاح شلاتور و فساددهنده در ساختار این لیگاند، PSC-PEG<sub>2</sub>-TOC به دست آمد. این لیگاند با جفت ترانوستیک  $^{212}\text{Pb}/^{203}\text{Pb}$  نشاندار و مورد ارزیابی قرار گرفت. رادیوتریسره‌های به‌دست آمده شامل  $^{212}\text{Pb}$ -PSC-PEG<sub>2</sub>-TOC و  $^{212}\text{Pb}$ -PSC-PEG<sub>2</sub>-TOC در مدل توموری بررسی شدند. نتایج نشان می‌دهد که  $^{212}\text{Pb}$ -PSC-PEG<sub>2</sub>-TOC علاوه بر پایداری بیش‌تر تجمع بالاتری هم در محل تومور دارد و منجر به ۸۰ درصد بقا و ۷۰ درصد پاسخ کامل به درمان می‌شود (جدول شماره ۱) (۳۳).

رادیوتریسره‌های گیرنده ی ملاتونین شماره ۱ (MC1R) گیرنده ملانوکورتین ۱ (MC1R) که به عنوان گیرنده هورمون محرک ملانوسیت (MSHR)، گیرنده پپتیدی فعال‌کننده ملانین یا گیرنده ملانوتروپین نیز شناخته می‌شود، یک گیرنده جفت شده با پروتئین G است. به‌طور معمول در پوست و ملانوسیت‌ها و به میزان کم‌تری در ماده خاکستری مغز، آستروسیت‌ها و لکوسیت‌ها بیان می‌شود. MC1R به شدت در ملانوم‌ها، سرطان پوست و برخی سرطان‌های دیگر بیان می‌شود، اما در کارسینوم‌ها وجود ندارد (۴۸-۴۶).

درمان با آنالوگ  $\alpha$ -MSH نشاندار شده با  $^{212}\text{Pb}$  به نام  $^{212}\text{Pb}$ -VMTO1، صورت تنها یا در ترکیب با دو مهارکننده نقاط بررسی ایمنی (ICIs)، موجب اثر ضد توموری قابل توجهی و طولانی شدن بقا را در مدل موشی ملانوم می‌شود. شایان ذکر است، که به کار بردن دوز مشابه از رادیوتریسر در سه بخش جداگانه هیچ‌گونه اثر درمانی را ایجاد نکرد. به‌طور مشابه، یک پپتید محرک هورمون  $\alpha$ -ملانوسیت ( $\alpha$ -MSH) نشاندار شده با  $^{203}\text{Pb}$  به‌طور خاص تومورهای بیان‌کننده MC1R را در مدل‌های ملانوما مورد هدف قرار می‌دهد و امکان تصویربرداری توسط SPECT را فراهم می‌کند. به این ترتیب این پپتید می‌تواند بعد از نشاندار شدن با  $^{212}\text{Pb}$  به عنوان جفت ترانوستیک در، درمان و ارزیابی پاسخ درمانی در بیماران ملانوما استفاده شود (۴۹). در مطالعه‌ای دیگر رادیو لیگاند  $\text{DOTA-GGNle-CycMSH}_{\text{hex}}$  برای هدف‌گیری MC1R با جفت ترانوستیک  $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$  در سلول‌های ملانوما و مدل‌های توموری مورد ارزیابی قرار گرفته است.

$^{212}\text{Pb}$ -DOTA-GGNle-CycMSH<sub>hex</sub> به سلول‌های سرطان ملانوما و تومور ملانوما در موش‌های C57 دارای ملانوم متاستاتیک ریوی به‌صورت ویژه متصل می‌شود که در تصویربرداری رافی کامپیوتری با گسیل تک فوتون (SPECT) قابل مشاهده است. در همین راستا  $^{212}\text{Pb}$ -DOTA-GGNle-CycMSH<sub>hex</sub> به عنوان

رادیوتریسر درمانی برای ملانوما معرفی شد (۵۰). در مطالعه‌ای دیگر ترکیب مهارکننده‌های پروتئین BRAF (BRAF<sub>i</sub>) و مهارکننده‌های هیستون داستیلز (HDACi) با رادیوتریسر <sup>212</sup>Pb-DOTA-MC1L در سلول‌ها و تومورهای ملانوما دارای MC1R مورد بررسی قرار گرفت.

استفاده از BRAF<sub>i</sub> و HDACi موجب افزایش بیان MC1R تا چهار برابر و در نتیجه افزایش اتصال <sup>212</sup>Pb-DOTA-MC1L به این گیرنده‌ها می‌شود که در نهایت باعث اثرات مثبت در درمان تومور می‌شود (جدول شماره ۱) (۵۲).

**رادیوتریسرهای آنتی ژن ویژه غشاء پروستات (PSMA)**  
آنتی ژن غشایی ویژه پروستات (PSMA) یک گلیکوپروتئین گذرنده از غشاء است که در اکثر سرطان‌های پروستات بیش از حد بیان می‌شود و به عنوان هدفی برای درمان‌های هدفمند مورد استفاده قرار می‌گیرد. رویکردهای متفاوتی برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی بیان‌کننده PSMA وجود دارد که از میان می‌توان به آلفا تراپی اشاره نمود (۶۴، ۶۵).

تاکنون چندین لیگاند هدف‌گیری آنتی ژن ویژه غشاء پروستات (PSMA) با <sup>212</sup>Pb نشاندار شده‌اند و برای TAT بررسی شده‌اند. NG001 یک لیگاند جدید برای PSMA است که از شلاتور TMCT و یک ساختار مبتنی بر اوره برای اتصال به PSMA بهره می‌برد. NG001 نشاندار شده با <sup>212</sup>Pb (<sup>212</sup>Pb-NG001) اتصال سلولی و جذب تومور بالایی دارد و بر خلاف <sup>212</sup>Pb-PSMA-617 جذب کلیوی بسیار پایین‌تری دارد. این رادیوتریسر اثر ضد توموری مشخصی را زئوگرافت C4-2 (یک رده سلولی سرطان پروستات انسانی) نشان داده است و دارای جذب مطلوب تومور و پاکسازی سریع از اندام‌های غیر هدف می‌باشد. در مطالعه سمیت طولانی مدت با تزریق ۵۰ یا ۳۳۰ کیلو بکرل از <sup>212</sup>Pb-NG001 به موش هیچ‌گونه سمیت مرتبط با تشعشع در یک دوره ۱۲ ماهه مشاهده نشد. مطالعات مشابه دیگری نیز در این زمینه وجود دارد که در برخی

از آن‌ها به دلیل ایجاد آسیب‌های کلیوی در اثر دوزهای جذبی بالا این ارگان محدودکننده دوز تزریقی بوده است (۵۳، ۵۴). استفاده از ژنراتور <sup>224</sup>Ra/<sup>212</sup>Pb به دلیل کمپلکس نشدن <sup>224</sup>Ra به عنوان هسته مادر منجر به تجمع رادیواکتیویته بالا در استخوان می‌شود (۵۵).

در مطالعه‌ای دیگر پنج لیگاند با وزن مولکولی کم با کدهای L1 تا L5 با استفاده از داربست لیزین-اوره-گلو تامات سنتز شدند. امکان کاربرد این لیگاندها بعد از نشاندار سازی با جفت ترانوستیک <sup>212</sup>Pb/<sup>203</sup>Pb برای درمان و تصویربرداری مورد ارزیابی قرار گرفت. فعالیت‌های مهاریه همه این لیگاندها علیه PSMA در محدوده ۰/۱۰ تا ۱۷ نانومولار بود. در این میان لیگاند L2 نشاندار شده با جفت ترانوستیک <sup>212</sup>Pb/<sup>203</sup>Pb بهترین ویژگی‌ها را از خود بروز داد. تجویز تک دوز <sup>212</sup>Pb-L2 در مدل توموری PSMA مثبت باعث مهار وابسته به دوز رشد تومور می‌شود. هم‌چنین در مدل میکرومتاستاتیک <sup>212</sup>Pb-L2 در مقایسه با <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 افزایش بقا بیش‌تری را نشان داد. مطالعات سمیت در موش‌های CD-1 سالم و فاقد ایمنی، کلیه را به عنوان اندام محدودکننده دوز نشان داد (۵۶).

در مطالعه‌ای دیگر مجموعه از لیگاندها به عنوان رادیولیگاند‌های PSMA مورد ارزیابی قرار گرفتند. تمایل همه این رادیولیگاند‌ها در محدوده نانومولار بود؛ اما ترکیباتی با نام‌های <sup>212</sup>Pb-CA09 و <sup>212</sup>Pb-CA012 ویژگی‌های بهتری مانند اینترنالیزاسیون ویژه القا شده با لیگاند و پایداری در سرم بهتری از خود نشان دادند. قابل ذکر است که ترکیب <sup>212</sup>Pb-CA012 جذب اختصاصی بالاتری را در تومورها نسبت به سایر اندام‌ها، و پاکسازی سریع کلیه را در ۲۴ ساعت نشان داد (جدول شماره ۱) (۵۷).

#### سایر گیرنده‌ها

رادیوایمونوترابی با آنتی‌بادی ضد CD37 نشاندار شده با سرب <sup>212</sup>Pb-labeled-anti-CD37 در دو مدل موشی لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لنفوم غیر

هوچکین بررسی شد. در هر دو مدل، جذب رادیوتریسر در اندام‌های پر خون بالا و سریع بود، با این حال جذب تومور کندتر بود و در ۲۴ بعد از تزریق به اوج می‌رسید. موثرترین دوز که ۹۱ درصد از موش‌ها تا پایان ۸ هفته دوره مطالعه زنده ماندند ۵۵۵ کیلو بکرل در مدل CLL بود (۵۸).

درمان با  $^{212}\text{Pb}$ -Daratumumab که آنتی‌ژن‌های CD38 انسانی را هدف قرار می‌دهد منجر به کنترل قابل توجه رشد تومور و طولانی شدن بقا در مدل زنوگرافت مولتپل میلوما شد. از آنجایی که Daratumumab به CD38 موش متصل نمی‌شود، مطالعات توزیع زیستی و سمیت اضافی با استفاده از آنتی CD38 موشی نشاندار شده با  $^{212}\text{Pb}$  انجام شد. براساس این مطالعه تجمع رادیواکتیویته بالایی در کبد و طحال در موش‌های تحت درمان مشاهده شد. و کاهش وزن وابسته به دوز قابل توجهی در این مطالعه گزارش شده است (۵۹).  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-YS5 رادیوتریسر دیگری است که به CD46 متصل می‌شود و در مدل‌های توموری گوناگون تا دوز ۲۰ میکروکوری به خوبی تحمل می‌شود. این رادیودارو تأثیر قابل توجهی بر مهار رشد تومور و طولانی شدن بقای مدل‌های توموری نشان داد (۶۰).

از آنجایی که رادیوترابی استاندارد با پرتو خارجی برای درمان متاستازهای مغزی استفاده می‌شود، ضایعات تومورال داخل مغز را هدف قرار نمی‌دهد، درمان رادیونوکلیید هدفمند با  $^{212}\text{Pb}$  به منظور درمان هدفمند تومور و کاهش اثرات جانبی مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف‌گیری VCAM-1 در مدل متاستاز مغزی سرطان پستان با استفاده از  $^{212}\text{Pb}$ - $\alpha\text{VCAM-1}$  در مقایسه با رادیوترابی استاندارد با پرتو خارجی منجر به کنترل بار متاستاز، کاهش تکثیر سلولی و بهبود بقای کلی بهتری می‌شود. رادیوترابی استاندارد با پرتو خارجی باعث افزایش بیان VCAM-1 می‌شود، بنابراین رادیوترابی استاندارد با پرتو خارجی قبل از درمان با  $^{212}\text{Pb}$ - $\alpha\text{VCAM-1}$  می‌تواند باعث موثرتر شدن فرآیند درمان شود. با این حال چنین رویکردی می‌تواند سمیت را

افزایش دهد و بهینه سازی دقیق دوز مورد نیاز است (۶۱). آنتی کندرویتین سولفات پروتئوگلیکان ۴ نشاندار شده با  $^{212}\text{Pb}$  ( $^{212}\text{Pb}$ -225.28) هم نتایج قابل قبولی در درمان مدل موشی سرطان سینه سه گانه منفی گزارش نشان داده است. رادیوتریسر  $^{212}\text{Pb}$ -225.28 رشد تومور را به صورت وابسته به دوز مهار می‌کند (جدول شماره ۱) (۶۲).

#### مطالعات بالینی آلفا درمانی هدفمند با رادیوداروهای سرب-۲۱۲

در اولین تجربه بالینی با تراستوزوماب نشاندار شده با سرب-۲۱۲ ( $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab)، دوزهای مختلفی از رادیواکتیویته به بیمار مبتلا به کارسینوما توز صفافی بیان‌کننده گیرنده HER2 که به درمان‌های استاندارد قبلی پاسخ نداده بودند، تزریق شد. به این منظور ابتدا به بیماران ۴ میلی گرم بر کیلو گرم تراستوزوماب وریدی تزریق شد تا گیرنده‌های سیستمیک HER2 بلوک شوند و سمیت  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab کاهش یابد. به طور کلی، درمان با جذب کم خارج از صفاق  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab و بدون سمیت قابل توجه ارزیابی شد. با این حال، با توجه به این که ابزارهای ارزیابی کارایی درمان در این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بودند، این نتایج را نمی‌توان به طور دقیق تفسیر کرد (۶۶).

در راستای تکمیل این مطالعه مطالعه ای دیگر صورت گرفته است و پنج نشانگر تومور دیگر را مورد ارزیابی قرار داده است و هیچ سمیت قابل توجهی مرتبط با TAT در بیش از ۱ سال پیگیری گزارش نداده است. در میان نشانگرهای تومور ارزیابی شده، تنها TAG-72 با دوز تجویز شده رادیواکتیویته  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab و پاسخ درمانی ارتباط مستقیم داشت. کاهش رشد تومور با دوز  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab رابطه مستقیم داشت، با این حال، در همه بیماران، بیماری را در کم‌تر از ۸ ماه پیشرفت نشان داد (۶۷).

اخیراً، یک کارآزمایی بالینی فاز یک امکان درمان تومورهای عصبی غدد درون ریز با بیان گیرنده

## بحث

سرب-۲۱۲ به عنوان یک رادیو نوکلئید منتشر کننده ذرات آلفا از طریق تولید درون تنی ذرات آلفا از طریق  $^{212}\text{Bi}$  در محل مورد نظر، فرآیند کونژوگه شدن ساده، و اتصال قوی به شلاتورها مانند DOTA و TCMC امکان ویژه‌ای را برای تولید رادیوداروهای جدید فراهم نموده است. تاکنون مطالعات پیش بالینی زیادی بر روی این رادیونوکلئید برای تولید رادیوداروهای جدید صورت پذیرفته است و نتایج قابل قبولی نیز به دست آمده است. به عنوان مثال رادیوتریسر  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab نتایج مثبتی را در مطالعات پیش بالینی نشان داده است که منجر با ارزیابی بالینی آن نیز شد. به طور مشابه رادیو تریسر  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE نیز موفقیت‌هایی کسب کرده است. با توجه به پیشرفت‌های روزافزون در زمینه رادیوفارماسی و پزشکی هسته‌ای و توسعه کم رادیوترایی بر اساس رادیو نوکلئید منتشرکننده ذرات آلفا به نظر می‌رسد در آینده تحقیقات در این زمینه گسترش ویژه‌ای پیدا کند.

سوماتوستاتین را با  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE بررسی کرده است. در این مطالعه ۲۰ بیمار با بیماری پیش‌رونده و بدون رادیوترایی قبلی، مجموع دوزهای ۸۱ تا ۸۳۷ مگابکرل را به صورت یک دوز یا در چند دوز جداگانه دریافت کردند. در این مطالعه بیمارانی که  $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE به صورت تک دوز دریافت کردند، به درمان پاسخ دادند و بیماری آن‌ها به حالت پایدار رسید. حدود ۷۰ درصد از بیمارانی که رادیودارو را در چهار دوره دریافت کردند پاسخ جزیی به درمان نشان دادند و حدود ۱۰ درصد به درمان پاسخ کامل نشان دادند و بیماری سایر بیماران به حالت پایدار درآمد. هیچ‌گونه سمیت قابل توجهی مشاهده نشد هرچند که برخی پارامترهای آزمایشگاهی تغییرات گذرای نشان دادند (جدول شماره ۲) (۶۸).

کارآزمایی بالینی بر روی  $^{212}\text{Pb}$ -VMT- $\alpha$ -NET نشان‌دهنده تجمع فوری تومور، احتباس تومور بالا، و دفع سریع کلیوی این رادیودارو بود. هر چند مطالعات بیش‌تری در این زمینه جهت تایید دوزی متری این رادیو تریسر لازم می‌باشد (جدول شماره ۲) (۶۹، ۷۰).

جدول شماره ۲: رادیو تریسره‌ای  $^{212}\text{Pb}$  در مطالعات بالینی

| منبع     | اثرات جانبی                                                              | یافته‌ها                                                                                                                                                                                                         | گیرنده | رادیودارو                             |
|----------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| (۶۶)     | - به خوبی در بدن تحمل می‌شود.                                            | - عدم جذب قابل تشخیص در اندام‌های اصلی در طول ۲۴ ساعت.<br>- بالاترین غلظت آنتی بادی نشاندار شده پس از ۲۴ ساعت به ۲۲/۹ درصد رسید.<br>- تعداد کمی از بیماران کاهش سطح CA 125 را تجربه کردند.                       | HER2   | $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab   |
| (۶۷)     | - سمیت خفیف و گذرا<br>- بدون سمیت وابسته به دوز<br>- عدم سمیت طولانی مدت | - کاهش سطح CA 72-4 در کنار کاهش رشد تومور<br>- برای بیماران کارسینوماتوز صفاق تا ۲۷ مگابکرل بی‌خطر به نظر می‌رسد.                                                                                                | HER2   | $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab   |
| (۶۸)     | - به طور کلی به خوبی تحمل می‌شود.<br>- سمیت وابسته به دوز                | - بالاترین دوز داده شده ۲٫۵ مگابکرل به ازای کیلوگرم در هر چرخه بود.<br>- در بین افرادی که ۴ سیکل داخل وریدی ۲٫۵ مگابکرل به ازای کیلوگرم در فواصل ۸ هفته‌ای دریافت کردند، ۸۰ درصد پاسخ رادیولوژیک مثبت مشاهده شد. | SSTR2  | $^{212}\text{Pb}$ -DOTAMTATE          |
| (۷۰، ۶۹) | - به طور کلی به خوبی تحمل می‌شود.                                        | - تجمع فوری و زیاد تومور و همچنین پاکسازی سریع کلیه<br>- پاسخ نسبی پس از درمان<br>- بهبود قابل توجهی در هر دو امتیاز EORTC QLQ-GI.NET21 و مقیاس عملکرد کارنوفسکی.                                                | SSTR2  | $^{212}\text{Pb}$ -VMT- $\alpha$ -NET |

## References

1. Goldsmith SJ. Targeted radionuclide therapy: a historical and personal review. *Semin Nucl Med* 2020 ;50(1): 87-97. PMID: 31843064.
2. Malcolm J, Falzone N, Lee BQ, Vallis KA. Targeted radionuclide therapy: new advances for improvement of patient management and response. *Cancers* 2019; 11(2): 268. PMID: 30823564.
3. Molavipordanjani S, Mousavi T, Khorramimoghaddam A, Talebpour Amiri F, Abedi M, Hosseinimehr J. The preclinical study of (177) Lu-DOTA-LTVSPWY as a potential

- therapeutic agent against HER2 overexpressed cancer. *Ann Nucl Med* 2023; 37(7): 400-409. PMID: 37115407.
4. Nelson BJ, Andersson JD, Wuest F. Targeted alpha therapy: progress in radionuclide production, radiochemistry, and applications. *Pharmaceutics* 2020; 13(1): 49. PMID: 33396374.
5. Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, Mansiet L. Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Curr Radiopharm* 2013; 6(2): 57-71. PMID: 23808764.
6. Kerr CP, Grudzinski JJ, Phuong Nguyen T, Hernandez R, Weichert JP, Morris ZS. Developments in combining targeted radionuclide therapies and immunotherapies for cancer treatment. *Pharmaceutics* 2022; 15(1): 128. PMID: 36678756.
7. Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, Solomon SB, Barbara JM, Baumann M, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): e146-e156. PMID: 32135118.
8. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19(9): 589-608.
9. Talapko J, Talapko D, Katalinić D, Kotris I, Erić I, Belić D, et al. Health Effects of Ionizing Radiation on the Human Body. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60(653) 1-17. PMID: 38674299.
10. Shi M, Jakobsson V, Greifenstein L, Khong PL, Chen X, Baum RP, et al. Alpha-peptide receptor radionuclide therapy using actinium-225 labeled somatostatin receptor agonists and antagonists. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1034315. PMID: 36569154.
11. Howe A, Bhatavdekar O, Salerno D, Josefsson A, Pacheco-Torres J, Bhujwalla ZM, et al. Combination of Carriers with Complementary Intratumoral Microdistributions of Delivered  $\alpha$ -Particles May Realize the Promise for (225) Ac in Large, Solid Tumors. *J Nucl Med* 2022; 63(8): 1223-1230. PMID: 34795012.
12. Lacoeyille F, Arlicot N, Faivre-Chauvet A. Targeted alpha and beta radiotherapy: An overview of radiopharmaceutical and clinical aspects. *Med Nucl* 2018; 42(1): 32-44.
13. Ranjbar V, Molavipordanjani S, Biabani Ardakani J, Akhlaghi M, Nikkholgh B, HosseiniMehr SJ. Initial preclinical evaluation of 68 Ga-DOTA-(Ser)3-LTVSPWY peptide as a PET radiotracer for glioblastoma targeting and imaging. *Nucl Med Commun* 2022; 43(8): 945-951. PMID: 35754162.
14. Saednia S, Emami S, Molavipordanjani S, Abedi SM, Amiri FT, HosseiniMehr SJ. Synthesis and Biological Evaluation of (99m) Tc-Labeled Phenylpiperazine Derivatives as Selective Serotonin-7 Receptor Ligands for Brain Tumor Imaging. *Mol Pharm* 2021; 18(6): 2360-2374.
15. Biabani Ardakani J, Talebpour Amiri F, Khorramimoghaddam A, Abbasi A, Molavipordanjani S, HosseiniMehr SJ. Preclinical pharmacokinetic, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicity studies of (99m) Tc-HYNIC-(Ser) (3)-LTVSPWY: A novel HER2-targeted peptide radiotracer. *Regul Toxicol Pharmacol* 2020; 112: 104591. PMID: 32006673.
16. Alati S, Singh R, Pomper MG, Rowe SP, Banerjee SR. Preclinical Development in Radiopharmaceutical Therapy for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2023; 53(5): 663-686. PMID: 37468417.
17. Bauer D, Carter LM, Atmane MI, De Gregorio R, Michel A, Kaminsky S, et al. (212) Pb-Pretargeted Theranostics for Pancreatic

- Cancer. *J Nucl Med* 2024; 65(1): 109-116. PMID: 37945380.
18. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, Torgue J, Hurt J, Shafie A, et al. Targeted  $\alpha$ -Emitter Therapy with (212) Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. *J Nucl Med* 2022; 63(9): 1326-1333. PMID: 34992153.
  19. Yong K, Brechbiel M. Application of 212Pb for Targeted  $\alpha$ -particle Therapy (TAT): Pre-clinical and Mechanistic Understanding through to Clinical Translation. *AIMS Med Sci* 2015; 2(3): 228. PMID: 26858987.
  20. Bartoś B, Lyczko K, Kasperek A, Krajewski S, Bilewicz A. Search of ligands suitable for 212Pb/212Bi in vivo generators. *J Radioanal Nucl Chem* 2013; 295: 205-209. PMID: 26224928.
  21. Ackerman NL, de la Fuente Rosales L, Falzone N, Vallis KA, Bernal MA. Targeted alpha therapy with 212Pb or 225Ac: change in RBE from daughter migration. *Phys Med* 2018; 51: 91-98. PMID: 29807854.
  22. Kokov KV, Egorova BV, German MN, Klabukov ID, Krashennnikov ME, Larkin-Kondrov AA, et al. <sup>212</sup>Pb: production approaches and targeted therapy applications. *Pharmaceutics* 2022; 14(1): 189. PMID: 35057083.
  23. Tosato M, Lazzari L, Marco VD. Revisiting Lead (II)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic Acid Coordination Chemistry in Aqueous Solutions: Evidence of an Underestimated Thermodynamic Stability. *ACS Omega* 2022; 7(18): 15596-15602. PMID: 35571797.
  24. Li J, Huang T, Hua J, Wang Q, Su Y, Chen P, et al. CD46 targeted (212) Pb alpha particle radioimmunotherapy for prostate cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42(1): 61. PMID: 36906664.
  25. Metebi A, Kauffman N, Xu L, Singh SK, Nayback C, Fan J, et al. Pb-214/Bi-214-TCMC-Trastuzumab inhibited growth of ovarian cancer in preclinical mouse models. *Front Chem* 2023; 11: 1322773. PMID: 38333550.
  26. Tornes AJK, Stenberg VY, Larsen RH, Bruland ØS, Revheim ME, Juzeniene A. Targeted alpha therapy with the (224)Ra (212)Pb-TCMC-TP-3 dual alpha solution in a multicellular tumor spheroid model of osteosarcoma. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 1058863. PMID: 36507500.
  27. Tircsó G, Tircsóné Benyó E, Garda Z, Singh J, Trokowski R, Brücher E, et al. Comparison of the equilibrium, kinetic and water exchange properties of some metal ion-DOTA and DOTA-bis(amide) complexes. *J Inorg Biochem* 2020; 206: 111042. PMID: 32146160.
  28. Chappell LL, Dadachova E, Milenic DE, Garmestani K, Wu C, Brechbiel MW. Synthesis, characterization, and evaluation of a novel bifunctional chelating agent for the lead isotopes 203Pb and 212Pb. *Nucl Med Biol* 2000; 27(1): 93-100. PMID: 10755652.
  29. Kasten BB, Azure MT, Schoeb TR, Fisher DR, Zinn KR. Imaging, biodistribution, and toxicology evaluation of (212) Pb-TCMC-trastuzumab in nonhuman primates. *Nucl Med Biol* 2016; 43(7): 391-396. PMID: 27179247.
  30. Meredith R, Torgue J, Shen S, Fisher DR, Banaga E, Bunch P, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human  $\alpha$  radioimmunotherapy with 212Pb-TCMC-trastuzumab. *J Nucl Med* 2014; 55(10): 1636-

1642. PMID: 25157044.
31. Meredith RF, Torgue JJ, Rozgaja TA, Banaga EP, Bunch PW, Alvarez RD, et al. Safety and Outcome Measures of First-in-Human Intraperitoneal  $\alpha$  Radioimmunotherapy With  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-Trastuzumab. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(7): 716-721. PMID: 27906723.
32. Li M, Baumhover NJ, Liu D, Cagle BS, Boschetti F, Paulin G, et al. Preclinical Evaluation of a Lead Specific Chelator (PSC) Conjugated to Radiopeptides for  $(^{203}\text{Pb})$  and  $(^{212}\text{Pb})$ -Based Theranostics. *Pharmaceutics* 2023; 15(2). PMID: 36839736.
33. Lee D, Li M, Liu D, Baumhover NJ, Sagastume EA, Marks BM, et al. Structural modifications toward improved lead-203/lead-212 peptide-based image-guided alpha-particle radiopharmaceutical therapies for neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024; 51(4): 1147-1162. PMID: 37955792.
34. Fu K, Xie F, Wang F, Fu L. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. *J Hematol Oncol* 2022; 15(1): 173. PMID: 36482474.
35. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem* 2020; 20(10): 815-834. PMID: 32124699.
36. Milenic DE, Baidoo KE, Kim YS, Barkley R, Brechbiel MW. Targeted  $\alpha$ -particle radiation therapy of HER1-positive disseminated intraperitoneal disease: An investigation of the human anti-EGFR monoclonal antibody, panitumumab. *Transl Oncol* 2017; 10(4): 535-545. PMID: 28577439.
37. Milenic DE, Kim YS, Baidoo KE, Wong KJ, Barkley R, Delgado J, et al. Exploration of a F(Ab')<sub>2</sub> fragment as the targeting agent of  $\alpha$ -radiation therapy: a comparison of the therapeutic benefit of intraperitoneal and intravenous administered radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2018; 33(5): 182-193. PMID: 29916748.
38. Tan Z, Chen P, Schneider N, Glover S, Cui L, Torgue J, et al. Significant systemic therapeutic effects of high-LET immunoradiation by  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab against prostatic tumors of androgen-independent human prostate cancer in mice. *Int J Oncol* 2012; 40(6): 1881-1888. PMID: 22322558.
39. Yong KJ, Milenic DE, Baidoo KE, Brechbiel MW. Cell killing mechanisms and impact on gene expression by gemcitabine and  $^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab treatment in a disseminated i.p. tumor model. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159904. PMID: 27467592.
40. Milenic DE, Garmestani K, Brady ED, Albert PS, Abdulla A, Flynn J, et al. Potentiation of high-LET radiation by gemcitabine: targeting HER2 with trastuzumab to treat disseminated peritoneal disease. *Clin Cancer Res* 2007; 13(6): 1926-1935. PMID: 17363549.
41. Milenic DE, Baidoo KE, Shih JH, Wong KJ, Brechbiel MW. Evaluation of platinum chemotherapy in combination with HER2-targeted  $\alpha$ -particle radiation. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28(6): 441-449. PMID: 23758610.
42. Emanuel O, Liu J, Scharfingher VH, Nei WL, Chan YY, Tsang CM, et al. SSTR2 in Nasopharyngeal Carcinoma: Relationship with Latent EBV Infection and Potential as a Therapeutic Target. *Cancers (Basel)* 2021; 13(19): PMID: 34638429.
43. Fan S, Zheng H, Zhan Y, Luo J, Zang H, Wang H, et al. Somatostatin receptor2 (SSTR2)

- expression, prognostic implications, modifications and potential therapeutic strategies associates with head and neck squamous cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 193: 104223. PMID: 38036157.
44. Stallons TAR, Saidi A, Tworowska I, Delpassand ES, Torgue JJ. Preclinical investigation of <sup>212</sup>Pb-DOTAMTATE for peptide receptor radionuclide therapy in a neuroendocrine tumor model. *Mol Cancer Ther* 2019; 18(5): 1012-1021. PMID: 30926632.
  45. Chapeau D, Koustoulidou S, Handula M, Beekman S, de Ridder C, Stuurman D, et al. [<sup>212</sup>Pb] Pb-eSOMA-01: a promising radioligand for targeted alpha therapy of neuroendocrine tumors. *Pharmaceuticals* 2023; 16(7):985. PMID: 37513897.
  46. Li C, Kuai L, Cui R, Miao X. Melanogenesis and the Targeted Therapy of Melanoma. *Biomolecules* 2022; 12(12). PMID: 36551302.
  47. Manganelli M, Guida S, Ferretta A, Pellacani G, Porcelli L, Azzariti A, et al. Behind the Scene: Exploiting MC1R in Skin Cancer Risk and Prevention. *Genes (Basel)* 2021. 12(7): PMID: 34356109.
  48. Peng L, Chang J, Liu X, Lu S, Ren H, Zhou X, et al. MC1R Is a Prognostic Marker and Its Expression Is Correlated with MSI in Colorectal Cancer. *Curr Issues Mol Biol* 2021; 43(3): 1529-1547. PMID: 34698109.
  49. Li M, Liu D, Lee D, Cheng Y, Baumhover NJ, Marks BM, et al. Targeted alpha-particle radiotherapy and immune checkpoint inhibitors induces cooperative inhibition on tumor growth of malignant melanoma. *Cancers* 2021; 13(15): 3676. PMID: 34359580.
  50. Yang J, Xu J, Cheuy L, Gonzalez R, Fisher DR, Miao Y. Evaluation of a novel Pb-203-labeled lactam-cyclized alpha-melanocyte-stimulating hormone peptide for melanoma targeting. *Mol Pharm* 2019; 16(4): 1694-1702. PMID: 30763112.
  51. Li M, Liu D, Lee D, Kapoor S, Gibson-Corley KN, Quinn TP, et al. Enhancing the efficacy of melanocortin 1 receptor-targeted radiotherapy by pharmacologically upregulating the receptor in metastatic melanoma. *Mol Pharm* 2019; 16(9): 3904-3915. PMID: 31318566.
  52. Alberts IL, Seifert R, Werner RA, Rowe SP, Afshar-Oromieh A. Prostate-specific Membrane Antigen: Diagnostics. *PET Clin* 2024; 19(3): 351-362. PMID: 38702228.
  53. Ndlovu H, Mokoala KMG, Lawal I, Emmett L, Sathekge MM. Prostate-specific Membrane Antigen: Alpha-labeled Radiopharmaceuticals. *PET Clin*; 2024; 19(3): 371-388. PMID: 38658230.
  54. Stenberg VY, Juzeniene A, Chen Q, Yang X, Bruland ØS, Larsen RH. Preparation of the alpha-emitting prostate-specific membrane antigen targeted radioligand [<sup>212</sup>Pb] Pb-NG001 for prostate cancer. *J Labelled Comp Radiopharm* 2020; 63(3): 129-143. PMID: 31919866.
  55. Stenberg VY, Larsen RH, Ma LW, Peng Q, Juzenas P, Bruland ØS, et al. Evaluation of the PSMA-binding ligand <sup>212</sup>Pb-NG001 in multicellular tumour spheroid and mouse models of prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4815. PMID: 34062920.
  56. Stenberg VY, Juzeniene A, Bruland ØS, Larsen RH. In situ generated <sup>212</sup>Pb-PSMA ligand in a <sup>224</sup>Ra-solution for dual targeting of prostate cancer sclerotic stroma and PSMA-positive cells. *Curr Radiopharm* 2020; 13(2): 130-141. PMID: 32389119.
  57. Banerjee SR, Minn I, Kumar V, Josefsson A, Lisok A, Brummet M, et al. Preclinical evaluation of <sup>203</sup>/<sup>212</sup>Pb-labeled low-molecular-weight compounds for targeted

- radiopharmaceutical therapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2020; 61(1): 80-88. PMID: 31253744.
58. Dos Santos JC, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Lehnert W, Leotta K, Morgenstern A, et al. Development and dosimetry of <sup>203</sup>Pb/<sup>212</sup>Pb-labelled PSMA ligands: bringing “the lead” into PSMA-targeted alpha therapy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(5): 1081-1091. PMID: 30603987.
  59. Maaland AF, Saidi A, Torgue J, Heyerdahl H, Stallons TAR, Kolstad A, et al. Targeted alpha therapy for chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma with the anti-CD37 radioimmunoconjugate <sup>212</sup>Pb-NNV003. *PLoS One* 2020; 15(3): e0230526. PMID: 32187209.
  60. Quelven I, Monteil J, Sage M, Saidi A, Mounier J, Bayout A, et al. <sup>212</sup>Pb  $\alpha$ -radioimmunotherapy targeting CD38 in multiple myeloma: A preclinical study. *J Nucl Med* 2020; 61(7): 1058-1065. PMID: 31862796.
  61. Li J, Huang T, Hua J, Wang Q, Su Y, Chen P, et al. CD46 targeted <sup>212</sup>Pb alpha particle radioimmunotherapy for prostate cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42(1): 61. PMID: 36906664;
  62. Corroyer-Dulmont A, Valable S, Falzone N, Frelin-Labalme AM, Tietz O, Toutain J, et al. VCAM-1 targeted alpha-particle therapy for early brain metastases. *Neuro Oncol* 2020; 22(3): 357-368. PMID: 31538194.
  63. Kasten BB, Oliver PG, Kim H, Fan J, Ferrone S, Zinn KR, et al. <sup>212</sup>Pb-labeled antibody 225.28 targeted to chondroitin sulfate proteoglycan 4 for triple-negative breast cancer therapy in mouse models. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 925. PMID: 29561763.
  64. Kasten BB, Azure MT, Schoeb TR, Fisher DR, Zinn KR. Imaging, biodistribution, and toxicology evaluation of <sup>212</sup>Pb-TCMC-trastuzumab in nonhuman primates. *Nucl Med Biol* 2016; 43(7): 391-396. PMID: 27179247.
  65. Kasten BB, Arend RC, Katre AA, Kim H, Fan J, Ferrone S, Zinn KR, et al. B7-H3-targeted <sup>212</sup>Pb radioimmunotherapy of ovarian cancer in preclinical models. *Nucl Med Biol* 2017; 47: 23-30. PMID: 28104527.
  66. Meredith R, Torgue J, Shen S, Fisher DR, Banaga E, Bunch P, et al. Dose escalation and dosimetry of first-in-human  $\alpha$  radioimmunotherapy with <sup>212</sup>Pb-TCMC-trastuzumab. *J Nucl Med* 2014; 55(10): 1636-1642. PMID: 25157044.
  67. Meredith RF, Torgue JJ, Rozgaja TA, Banaga EP, Bunch PW, Alvarez RD, et al. Safety and outcome measures of first-in-human intraperitoneal  $\alpha$  radioimmunotherapy with <sup>212</sup>Pb-TCMC-trastuzumab. *Am J Clin Oncol* 2018; 41(7): 716-721. PMID: 27906723.
  68. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, Torgue J, Hurt J, Shafie A, et al. Targeted  $\alpha$ -emitter therapy with <sup>212</sup>Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: first-in-humans dose-escalation clinical trial. *J Nucl Med* 2022; 63(9): 1326-1333. PMID: 34992153.
  69. Singh N, Rana N, Thakral P, Malik D, Schultz MK, Sen IB. Charting the Course of Targeted  $\alpha$  Therapy with First-in-Human, Postadministration Image-Guided Dosimetry and Response Assessment of <sup>212</sup>Pb-VMT- $\alpha$ -NET in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2024; 49(6): 546-548. PMID: 38537249.
  70. Liu D, Dai Z, Ewald J, Cagle B, Li M, Hanna A, et al. Targeted alpha therapy of [<sup>212</sup>Pb] VMT- $\alpha$ -NET in metastatic neuroblastoma model. *J Nucl Med* 2023; 64(suppl1): 772.