

21. Dicembre

## 64 Cu]FBP8 un driver eccellente per l'imaging della fibrina in molte condizioni cardiovascolari, oncologiche e neurologiche

*Il motore non ragiona, il pilota sì...*

Niki Lauda

La fibrina è una proteina del sangue insolubile formata dal fibrinogeno come risultato della cascata della coagulazione ed è uno dei componenti principali del trombo (coagulo di sangue).

La fibrina si verifica nella trombosi, nella guarigione delle ferite e in alcune patologie, ma è assente nel plasma sanguigno o nei tessuti sani.



La presenza di **fibrina** nella patologia e la sua assenza nei tessuti sani implica che una sonda di imaging mirata alla fibrina dovrebbe avere sia un'elevata sensibilità che una specificità per rilevare la malattia se il segnale di fondo è basso.

L'identificazione della presenza e della posizione del trombo è fondamentale per migliorare i risultati dei pazienti.

L'attuale pratica clinica utilizza diverse modalità di imaging a seconda del territorio vascolare: tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (TC) per il rilevamento dell'embolia polmonare, ecocardiografia transesofagea (TEE) per i trombi cardiaci, ecografia duplex per la trombosi venosa profonda.

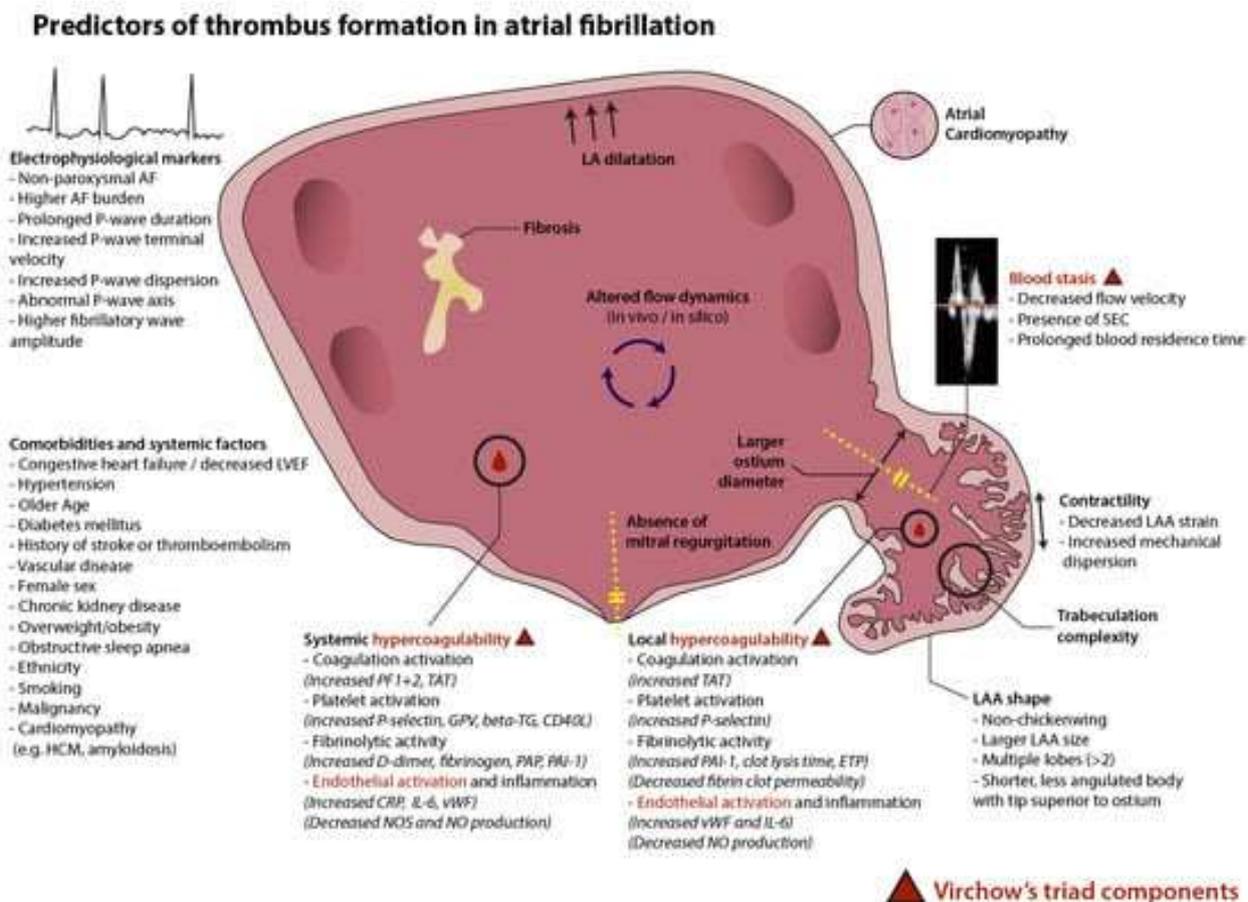
Tuttavia, ciascuna ha i suoi limiti: la TC con mezzo di contrasto è controindicata nei pazienti con **scarsa funzionalità renale**

*Davenport MS et al Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology. 2020 Mar;294(3):660-668.*

e nelle donne in gravidanza, la TEE richiede sedazione l'ecografia duplex non può essere eseguita nei pazienti con calchi e nessuna di queste tecniche può essere utilizzata per esaminare più territori vascolari.

L'imaging molecolare della fibrina con **tomografia a emissione di positroni (PET)** offre il potenziale per superare queste limitazioni e fornire anche la caratterizzazione molecolare del trombo per distinguere il trombo acuto da quello cronico

Thackeray JT et al. *Fibrin-Targeted PET/CMR in Atrial Fibrillation: First Steps Toward Imaging Thrombus Biology.* *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Mar;15(3):516-518.



### Predittori della formazione di trombi nella fibrillazione atriale AF: fibrillazione atriale,

LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra,

HCM: cardiomiopatia ipertrofica, PF1 + 2: frammento di protrombina 1 + 2, TAT: complesso trombina-antitrombina,

GPV: glicoproteina V, beta-TG: beta-tromboglobulina,

CD40L: ligando CD40,

PAP: complesso plasmina-alfa2-antiplasmina,

PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno,

PCR: proteina C-reattiva, IL-6: interleuchina-6,

vWF: fattore di von Willebrand,

NOS: ossido nitrico sintasi,

NO: ossido nitrico,

ETP: potenziale di trombina endogeno,

SEC: contrasto ecocardiografico spontaneo,

LAA: auricola sinistra.

La **fibrina extravascolare** è sempre più riconosciuta come implicata in altre patologie. Nella sclerosi multipla, la fibrina extravascolare è stata proposta come un driver della neuroinfiammazione

*Mendiola AS et al. Defining blood-induced microglia functions in neurodegeneration through multiomic profiling. Nat Immunol. 2023 Jul;24(7):1173-1187.*

Nella **malattia di Alzheimer**, la fibrina extravascolare è collegata a una maggiore infiammazione, perdita neuronale e declino cognitivo

*Wen T et al. Cellular mechanisms of fibrin (ogen): insight from neurodegenerative diseases. Front Neurosci. 2023 Jul 17;17:1197094.*

La **fibrina extravascolare** è presente anche nella maggior parte dei tumori solidi

*Kwaan HC et al. Fibrin and Fibrinolysis in Cancer. Semin Thromb Hemost. 2019 Jun;45(4):413-422.*

Nei polmoni, la presenza di **fibrina extravascolare** è associata alla sindrome da **distress respiratorio acuto**

*Whyte CS et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1548-1555.*

alla **fibrosi polmonare**

*Shea BS et al. Uncoupling of the profibrotic and hemostatic effects of thrombin in lung fibrosis. JCI Insight. 2017 May 4;2(9):e86608.*

e alla sindrome da **stanchezza cronica o da lungo covid**

*Proal AD et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). Nat Immunol. 2023 Oct;24(10):1616-1627.*

# EPIX

## THERAPEUTICS

EPIX Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, Massachusetts, USA.

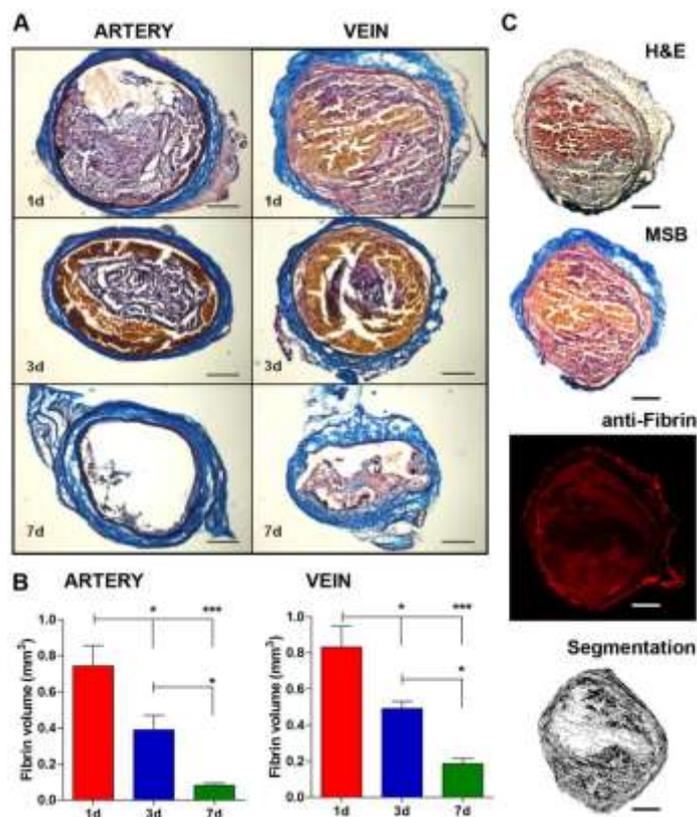
Utilizzando un *peptide ciclico corto* che ha un'elevata affinità e specificità per la **fibrina** rispetto al fibrinogeno ha messo a punto una **sonda legante la fibrina** altamente specifica insieme all'ampio campo visivo della PET che fornisce una piattaforma unica per **quantificare la fibrina** in tutto il cervello e il corpo.

*Kolodziej AF et al. Fibrin specific peptides derived by phage display: characterization of peptides and conjugates for imaging. Bioconjug Chem. 2012 Mar 21;23(3):548-56.*

Il *Department of Radiology, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School* e il *Department of Radiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia* hanno sintetizzato e valutato **diverse sonde PET specifiche per la fibrina** e alla fine hanno identificato

**[<sup>64</sup>Cu]FBP8**

come candidato per lo sviluppo clinico



Sezioni coronali rappresentative di trombi arteriosi e venosi colorati con MSB che mostrano cambiamenti dipendenti dal tempo nella dimensione e nella composizione del trombo (A). La quantificazione volumetrica della composizione del trombo ha rivelato una graduale riduzione del contenuto di fibrina (B). Le sezioni istologiche adiacenti colorate con ematossilina ed eosina, blu scarlatto di Martius e anticorpo anti-fibrina hanno mostrato una localizzazione congruente della fibrina, confermando la selettività della colorazione MSB per la fibrina (C). L'analisi della segmentazione del colore eseguita sulla sezione colorata con MSB mostra il rilevamento della fibrina. Barre di scala: 0,2 mm. Le barre di errore sono SEM. \*\*\*P<0,001 e \*P<0,05, ANOVA a 1 via seguita dal test post-hoc di Tukey. n=5/gruppo.

**Blasi F et al. Multisite Thrombus Imaging and Fibrin Content Estimation With a Single Whole-Body PET Scan in Rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Oct;35(10):2114-21.**

Il [<sup>64</sup>Cu]FBP8-PET mostra una alta specificità e sensibilità per il **rilevamento di trombi nell'auricola** sinistra nei pazienti con fibrillazione atriale

**Izquierdo-Garcia D et al. Detection and Characterization of Thrombosis in Humans Using Fibrin-Targeted Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Mar;15(3):504-515.**

Ed è in grado di rilevare **lesioni polmonari nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica**

**Munchel JK et al. Fibrin-Positron Emission Tomography Imaging Reveals Ongoing Lung Injury in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Aug 15;210(4):514-517.**

Ci sono anche tre studi clinici attivi che utilizzano [<sup>64</sup>Cu]FBP8-PET su [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), [NCT05336695](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05336695), [NCT04022915](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04022915) e [NCT03830320](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03830320).

Alla luce del crescente utilizzo di [<sup>64</sup>Cu]FBP8, è richiesta (indispensabile) una caratterizzazione più approfondita della sonda. In questo studio, presentiamo maggiori dettagli sulle stime di biodistribuzione, clearance e dosimetria di [<sup>64</sup>Cu]FBP8 in soggetti sani.

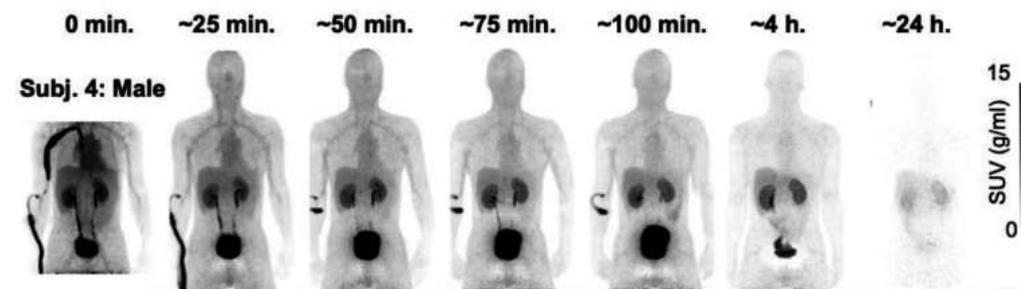
Sono richiesti studi di dosimetria delle radiazioni per le sonde di recente sviluppo per fornire stime per il potenziale utilizzo della sonda in clinica. Ciò è di particolare interesse per [<sup>64</sup>Cu]FBP8

considerando la probabilità del suo potenziale utilizzo ripetuto in clinica in soggetti cardiovascolari ad alto rischio e altre importanti aree cliniche.

Il team del *Martinos Center for Biomedical Imaging, Dipartimento di Radiologia, Massachusetts General Hospital* diretto da **Davide Izquierdo-Garcia** Il 4 dicembre 2024 ha pubblicato il report:

*Izquierdo-Garcia D et al*  
**First-in-human Evaluation of Safety and Dosimetry  
of [64Cu]FBP8: A fibrin-binding PET Probe.**  
*Mol Imaging Biol. 2024 Dec 4.*

Che presenta **per la prima volta negli esseri umani** le stime di biodistribuzione, clearance e dosimetria della sonda legante la fibrina **[64Cu] #8 ([64Cu]FBP8)** in soggetti sani. Questo studio prospettico ha incluso 8 soggetti sani per valutare la biodistribuzione, la sicurezza e le stime di dosimetria di **[64Cu]FBP8**, una sonda per tomografia a emissione di positroni (PET) legante la fibrina. Tutti i soggetti sono stati sottoposti fino a 3 sessioni di PET/risonanza magnetica (PET/MRI) 0–2 h, 4 h e 24 h dopo l'iniezione. Le stime di dosimetria sono state ottenute utilizzando il software OLINDA 2.2.



Biodistribuzione rappresentativa di **[64Cu]FBP8** nell'intero corpo di un soggetto maschio dall'iniezione e fino a 24 ore dopo l'iniezione.

Ai soggetti sono stati iniettati 400 MBq di **[64Cu]FBP8**. I soggetti non hanno manifestato effetti avversi dovuti all'iniezione della sonda. Le immagini PET di **[64Cu]FBP8** hanno dimostrato una rapida clearance del sangue ( $t_{1/2} = 67$  min) ed escrezione renale della sonda, mostrando un basso segnale di fondo in tutto il corpo. Gli organi con le dosi più elevate sono stati: la vescica urinaria (0,075 contro 0,091 mGy/MBq per maschi e femmine, rispettivamente); i reni (rispettivamente 0,050 contro 0,056 mGy/MBq); e il fegato (rispettivamente 0,027 contro 0,035 mGy/MBq). La dose media efficace combinata per maschi e femmine era pari a  $0,016 \pm 0,0029$  mSv/MBq, inferiore a quella del **[18F]fluorodesossiglucosio ([18F]FDG)**, 0,020 mSv/MBq ampiamente utilizzato.

Questo studio dimostra le seguenti proprietà della sonda **[64Cu]FBP8**: **basse stime di dosimetria**; rapida clearance del sangue ed escrezione renale; basso segnale di fondo; e acquisizione dell'intero corpo entro 20 minuti in una singola sessione. Queste proprietà forniscono la base per **[64Cu]FBP8** come un candidato eccellente per l'imaging non invasivo dell'intero corpo della fibrina, un importante driver/caratteristica in molte condizioni cardiovascolari, oncologiche e neurologiche

## Prove tecniche per combattere e prevenire una pandemia da aviaria

L'influenza aviaria altamente patogena (HPAI) A(H5N1) continua a diffondersi nel pollame domestico e nel bestiame, con trasmissione occasionale agli esseri umani. Sebbene la trasmissione da uomo a uomo non sia ancora stata segnalata, è necessario adottare misure per prepararsi qualora ciò dovesse verificarsi.

I ricercatori dell' **Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases di Atlanta** e del **Moderna Inc., Cambridge** nel report pubblicato ieri 19 dicembre i

*Hatta M et al.*

### **An influenza mRNA vaccine protects ferrets from lethal infection with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus.**

*Sci Transl Med. 2024 Dec 18;16(778):eads1273.*

Hanno testato e valutato i candidati vaccini a mRNA che prendono di mira i virus dell'influenza panzootica A(H5) clade 2.3.4.4b, che hanno dimostrato di infettare una gamma di specie di mammiferi, tra cui il più recente rilevamento nei bovini da latte.

*I furetti sono stati immunizzati con vaccini a mRNA che codificano solo l'emoagglutinina o l'emoagglutinina e la neuraminidasi, derivati da un prototipo di virus vaccinale 2.3.4.4b raccomandato dall'Organizzazione mondiale della sanità. Sono state valutate la cinetica delle risposte immunitarie, nonché la protezione contro una dose di sfida letale del virus A(H5N1). Due dosi di vaccinazione mRNA hanno suscitato titoli anticorpali neutralizzanti robusti contro un isolato aviario del 2022 e un isolato umano del 2024. Inoltre, la vaccinazione mRNA ha conferito protezione dalla sfida letale, mentre tutti i furetti non vaccinati sono morti per infezione. Ha anche ridotto i titoli virali nelle vie respiratorie superiori e inferiori dei furetti infetti. Questi risultati sottolineano l'efficacia dei vaccini mRNA contro l'HPAI A(H5N1), mostrando il loro potenziale come piattaforma vaccinale per future pandemie influenzali.*

#### **Può essere utile leggere**

**Perché le epidemie di influenza aviaria senza precedenti che stanno travolgendo il mondo preoccupano gli scienziati.**

*Nature* **606** , 18–19 (2022).

**L'influenza mortale si diffonde attraverso gli uccelli nordamericani.**

*Science* **376** , 441–442 (2022).

**Virus dell'influenza aviaria altamente patogeno A (H5N1) clade 2.3.4.4b rilevato nei bovini da latte.**

bioRxiv 588916 [Preprint] (2024). <https://doi.org/10.1101/2024.04.16.588916> .

**L'alba dei vaccini a mRNA: il caso COVID-19.**

*J. Controllo. Versione* **333** , 511–520 (2021).

**ModernaTX Inc., uno studio sul vaccino antinfluenzale stagionale mRNA-1010 negli adulti**

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827978?rank=1> .

**Pfizer, Studio per valutare un vaccino a RNA modificato contro l'influenza negli adulti di età pari o superiore a 18 anni**

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827926> .