

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2024.10.1.27>

# Evaluation of [<sup>18</sup>F]AIF-ND-GUL for Imaging Prostate Cancer

Hye Yeon Seo<sup>1</sup>, Nadeem Ahmed Lodhi<sup>2</sup>, Jung Woo Byun<sup>1</sup>, Ran Ji Yoo<sup>3,4</sup>, Jae Min Jeong<sup>5</sup>, and Yun-Sang Lee<sup>3,6,7\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, Seoul, South Korea, Isotope Production Division, <sup>2</sup>Pakistan Institute of Nuclear Science & Technology (PINSTECH), P. O. Nilore, Islamabad, <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea, <sup>4</sup>Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea, <sup>5</sup>CellBion Co., Ltd. Seoul, South Korea, <sup>6</sup>Department of Molecular Medicine and Biopharmaceutical Science, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, South Korea, <sup>7</sup>Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea.

## ABSTRACT

Prostate cancer (PCa) is the second most frequent cancer. Prostate specific membrane antigen (PSMA) is an effective target for the detection, staging and monitor the response of therapy in the management of PCa. In this study, we aimed to develop a <sup>18</sup>F-labeled PSMA-PET tracer ([<sup>18</sup>F]AIF-ND-GUL) and test its feasibility for targeting PCa. A variety of labeling conditions was tested for optimization to achieve maximum radiolabeling efficiency. To test the imaging capacity of [<sup>18</sup>F]AIF-ND-GUL, in vivo PET/MR images were performed in 22Rv1 tumor bearing BALB/c nude mice after injection of radiotracer. Optimized labeling condition was to dissolve 300 nmol of precursor (ND-GUL) in buffer (pH 4, 0.1 M, NaOAc-HOAc) and react with [<sup>18</sup>F]AIF at 110°C for 30 min. The [<sup>18</sup>F]AIF-ND-GUL maintained stability of >85% over 4 h. In-vivo molecular PET/MR imaging study results clearly showed high tumor uptake of [<sup>18</sup>F]AIF-ND-GUL over time. In conclusion, we optimized [<sup>18</sup>F]AIF-ND-GUL labeling conditions for PCa diagnosis and confirmed PSMA specific binding *in vivo*.

**Key Words:** <sup>18</sup>F, NODA, PET, PCa, PSMA, GUL

## Introduction

전립선암(prostate cancer, PCa)은 전 세계적으로 두 번째로 빈번하게 발생하는 암이자 5번째 주요 사망 원인이다. 2020년 한 해 동안 140만 건의 새로운 사례가 진단되었으며, 이로 인해 375,340명의 남성이 사망하였다(1). 림프절과 뼈 전이는 진행성 전립선암의 가장 흔한 전이 부위이다(2). 전이성 병변을 조기에 정확하게 발견하는 것은 이러한 환자의 병기 결정, 치료 및 예후에 매우 중요하다(3). 전립

선 특이 항원(prostate specific antigen, PSA) 선별 검사는 암을 조기에 발견하는 데 중요한 검사로 1986년 미국 식품의약품(FDA)의 승인을 받아 질병의 단계, 진행 정도 및 활동성을 모니터링할 수 있는 검사법이다(4). 그러나 양성 전립선 비대증 및 전립선염과 같은 질환에서도 PSA 수치가 증가하기 때문에 PSA 검사가 전립선암에만 국한되는 것은 아니다(5).

Glutamate carboxypeptidase II (GCP II) 효소는 전립선 특이 막 항원(PSMA)으로도 알려져 있으며, 진행성 전립

Received: June 20, 2024 / Revised: June 28, 2024 / Accepted: June 28, 2024

Corresponding Author: Yun-Sang Lee, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, South Korea  
Tel: +82-2-2072-3805. E-mail: wonza43@snu.ac.kr

Copyright©2024 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

선암의 95%에서 높게 발현된다. PSMA의 발현 수준은 남성호르몬 안드로겐 독립성, 전이 및 전립선암의 진행과 직접적인 상관관계가 있다(6). 호르몬에 민감하고 거세 저항성 단계의 분화가 잘되지 않은 전이성 병변에서 PSMA의 발현이 더욱 증가한다(7, 8). 전반적으로 PSMA는 전립선암 관리에서 진단, 병기 결정 및 치료 반응 평가에 활용되고 있다(9).

Ga-68 표지 PSMA ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA) 와 같은 PSMA 표적 양전자방출단층촬영(PET) 기반 방사성 리간드는 전립선암 부위를 시각화 하는데 진단 정확도가 높을 뿐만 아니라 치료적 접근도 용이하게 하는 것으로 밝혀졌다(10, 11). 전립선암 영상 촬영에서  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA의 성공에도 불구하고, 환자 치료에서 영상 촬영 기법에 대한 높은 수요를 충족하는 데는 여전히 어려움이 있다(12). 한 번의 용출에서  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  제너레이터로부터 용출되는  $^{68}\text{Ga}$ 의 양은 한두 명의 환자를 위한 방사성 추적자를 합성하는 데 불과하다. 또한  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA는 짧은 반감기(68분) 로 인해 사용이 제한적이다.  $^{68}\text{Ga}$ 는 저 에너지 사이클로트론을 사용하여 충분한 양을 직접 생산할 수도 있지만, 이를 위해서는  $^{68}\text{Zn}$  타겟에서  $^{68}\text{Ga}$ 를 분리해야 하므로 시간이 많이 걸리고 번거로운 작업을 거친다(13). 따라서 하루에  $^{68}\text{Ga}$ 를 사용하여 영상 촬영을 할 수 있는 환자 수는 제한되어 있다(14).

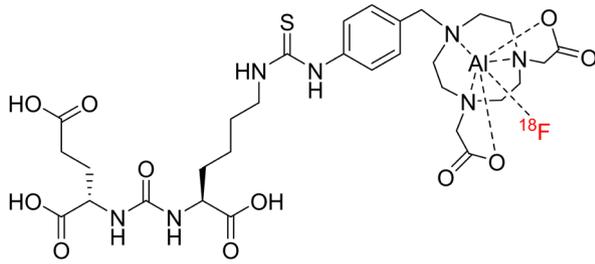
Fluorine-18 ( $^{18}\text{F}$ )은 대규모 현장에서 생산, 긴 반감기(110분), 낮은 양전자 에너지(0.65 MeV, 96.7%  $\beta^+$ ) 등  $^{68}\text{Ga}$ 에 비해 몇 가지 장점이 있다(15). 다양한  $^{18}\text{F}$  방사성동위원소(16) 및 [ $^{18}\text{F}$ ]AIF-PSMA-11 (17)이 개발되었으며 그중 일부는 임상에서 잘 활용되고 있다. 최근 McBride는  $^{18}\text{F}$ 의 고유한 특성을 이용해 [ $^{18}\text{F}$ ]AIF 킬레이트 기반 방사성 표지 기법을 개발했다(18, 19). 그는 azamacrocyclic chelator인 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triaceticacid (NOTA) 와 그 유도체인 derivative 2,2'-(7-(4-((2-aminoethyl)amino)-1-carboxy-4-oxobutyl)-1,4,7-triazonane-1,4-diyl)diaceticacid (NODA)에 [ $^{18}\text{F}$ ]AIF로 방사성 표지를 하여 고온(100-200°C)에서 높은 방사성 표지 효율과 안정성을 보여주었다(20). 전임상 및 임상 분야에서 펩타이드 및 저분자 억제제를 환자 대상으로 평가하기 위해 [ $^{18}\text{F}$ ]AIF 방법을 적용한 수많은 연구가 있다(21, 22).

본 연구에서는 앞서 개발한 PSMA 발현 전립선 암에 표적 가능한 GUL derivative를 modify하여 [ $^{18}\text{F}$ ]AIF-ND-

GUL을 합성하였고 표지조건을 최적화하였으며, 이 화합물을 이용하여 전립선암 마우스 모델에서의 표적능을 핵의학분자영상으로 확인하여 [ $^{18}\text{F}$ ]AIF-ND-GUL의 전립선암 진단을 위한 신규 방사성의약품으로써의 가능성을 확인하고자 하였다(23).

## Materials and methods

NODA-PSMA (ND-GUL)은 Cellbion Co., Ltd. (Seoul, Korea)에서 제공하였다. 그 외 모든 시약은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하였다.  $^{18}\text{F}$ 는 서울대학교병원(SNUH, Seoul, Korea)에서 공급받았다. Instant Thin Layer Chromatography – glass microfiber chromatography paper impregnated with silica gel (iTLC-SG)는 Agilent Technologies (Santa Clara, U.S.A.)에서 구입하였다. 이 때 방사능 측정 및 정량화는 Bioscan AR 2000 (AR-2000, Poway, CA, U.S.A.)을 사용하였다. PSMA positive human PCa 22Rv1은 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA, U.S.A.)에서 구입하였다. ATCC-formulated RPMI 1640 media, trypsin-EDTA, fetal bovine serum and antibiotic-antimycotic은 Gibco® (Grand Island, NY, U.S.A.)에서 구입하였다. Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS)는 WELGENE Inc. (Gyeongsan, Korea)에서 구입하였다. Animal Positron Emission Tomography (PET) 영상 촬영은 SimPET-X/M7 (Brightonix Imaging Inc., Seoul, Korea)를 사용해 진행하였고 이미지 분석은 Amide (a medical imaging data examiner, <http://amide.sourceforge.net/>, created Andres Loening, MD, PhD)를 사용하였다. Cell derived tumor (CDT) 이종이식 모델링 연구의 경우, 22Rv1 세포 약  $5 \times 10^6$ 개를 우측 등쪽에 이식하고 습도가 조절된 환경에서 21일 동안 주입한 후 케이지당 5마리의 마우스를 환기형 시스템에서 12시간 광/12시간 암광 주기의 AAALAC 인증 시설에서 사육한 후 생체 내 PET 영상 연구를 진행하였다. 모든 실험 절차는 서울대학교 동물실험윤리위원회 (서울대학교 동물실험윤리위원회, 번호: SNU-240229-2-1)의 승인을 받았으며, 기관 관련 가이드라인 및 규정에 따라 수행되었다. 이 연구는 ARRIVE 가이드라인을 준수하여 수행하였다.



**Figure 1.** The structure of  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$ .

## Experimental

### 1. $^{18}\text{F}$ labeling

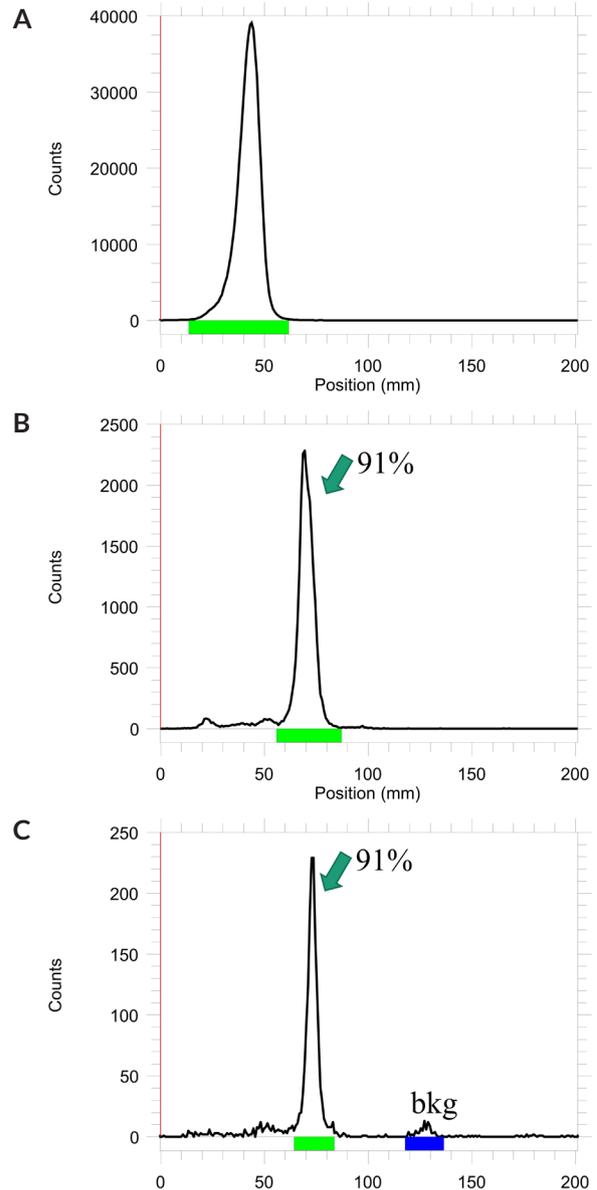
$^{18}\text{F}$  방사성 표지는 기존 논문에서 서술된 대로 수행하였다 (24). 간단하게 설명하면, 먼저  $[^{18}\text{F}]\text{AlF}^{2+}$ 를 실온에서 10분간  $\text{AlCl}_3$  (270 nmol)와 생리식염수에 있는  $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$  (370 MBq, 50  $\mu\text{L}$ )를 혼합하여 준비하였다. 리간드인 ND-GUL (300nmol)을  $[^{18}\text{F}]\text{AlF}^{2+}$  용액에 첨가하고 1분 동안 섞어준 후 30분 동안  $110^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다.  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$  (Figure 1)의 방사성 표지 효율은 ITLC-SG로 확인하였다. 마지막으로 reverse phase C18 Cartridge light (WAT023501, Waters, MA)로  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$ 을 정제하였다.

### 2. PET Imaging

22Rv1 CDT 모델 마우스에  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$ 을 주입한 후 다양한 시간 간격으로 PET/MR 영상을 얻었다. 22Rv1 CDT 모델 마우스 꼬리 정맥에  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$  (11.1 MBq, 100  $\mu\text{L}$ )을 주사하였다. Blocking 실험은 2-PMPA (100  $\mu\text{g}$ )와  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$  (11.1 MBq, 100  $\mu\text{L}$ )를 함께 주입하여 수행하였다. Static 영상은 isoflurane 마취 상태에서 SimPET-X/M7을 사용하여 주사 후 1 h, 2 h 및 3 h에 획득하였다.

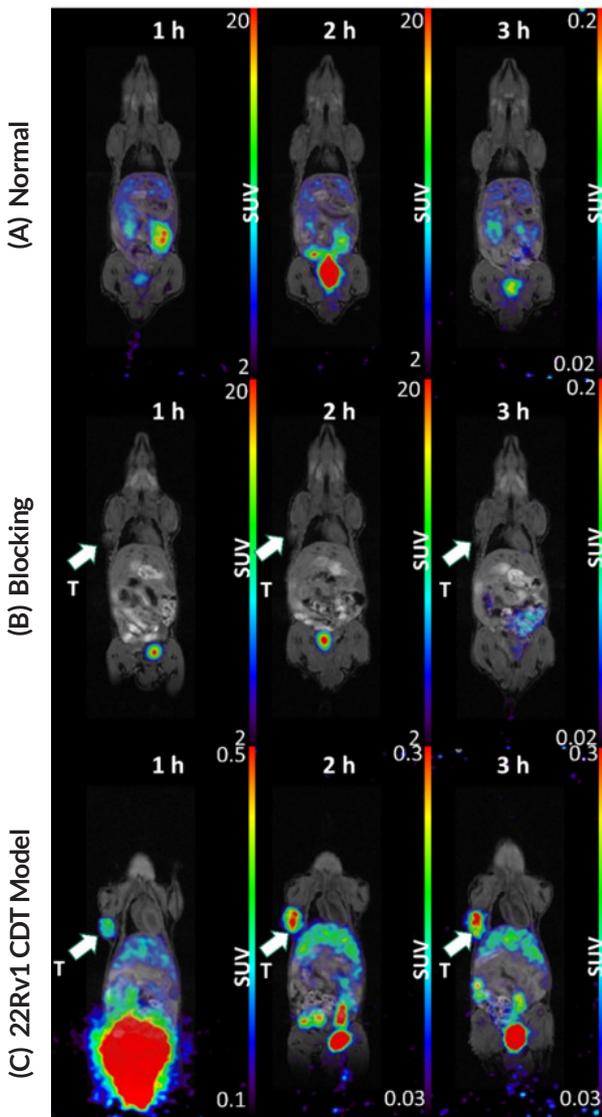
## Results and Discussion

전립선암은 암을 조기에 발견할 수 있는 표적인 PSMA의 발현이 높다. 작은 urea 기반 PSMA 억제제는 PSMA



**Figure 2.** Radio-TLC chromatography of  $^{18}\text{F}$  (A),  $[^{18}\text{F}]\text{AlF-ND-GUL}$  (B) and after C18 cartridge (C).

의 S1 결합 pocket을 가진 PSMA와 강력한 결합을 보였다 (25). 또한 비표적 조직에서 빠르게 배설되고 높은 종양 대 배경 비율을 보였다. 우리 연구팀은 짧은 thiourea linker가 있는 PSMA urea 기반 억제제  $^{68}\text{Ga-NOTA-GUL}$ 을 개발하였으며, 22Rv1 종양 부위에서 높은 섭취율을 보였다(23).  $^{68}\text{Ga}$ 의 짧은 반감기 (68분)로 인해  $^{18}\text{F}$  기반 PSMA 방사성 의약품 개발에 대한 관심이 높아졌다.  $[^{18}\text{F}]\text{AlF}$ 를 이용한 비공유 방사불소화 방법은 안정성이 높은 9족 고리형 길



**Figure 3.** *In vivo* PET/MR imaging of normal (A) and 22Rv1 cell derived tumor models (B), (C). Arrows in (B): Blocking in 22Rv1 CDT lesions. Arrows in (C): Drug uptake at 22Rv1 CDT sites.

레이트 (NOTA, NODA)를 사용하여 수용액에서 원스텝으로 제조할 수 있어 주목받고 있다(26). 이 접근 방식은 다양한 PET 이미징 벡터에 적용되어 유망한 결과를 보여주었다. 본 연구에서 우리 연구팀은 전구체(Figure 1)를 (200 nmol) 사용하여 높은 방사화학 효율( $\geq 90\%$ )로  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 을 합성하였고 70% 아세토니트릴의 수용액에 iTLC-SG로 분석하였다(Figure 2).  $[^{18}\text{F}]\text{AIF}$ 는  $R_f = 0.0-0.1$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 은  $R_f = 0.5-0.6$ 으로 피크가 명확하게 분

리되었다. C18 카트리지를 사용하여 정제된  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 은 방사화학 순도  $\geq 90\%$ 으로 보였다. 안정성은 전임상 및 임상 적용을 위한 방사성의약품의 중요한 기준이며,  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 의 안정성은 최대 4시간까지 확인되었다.  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 은 실온의 완충액에서 4시간 동안 85% 이상의 높은 안정성을 보여주었다(Figure 1, 2).

PET 연구에서  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-NODA-GUL}$ 은 신장을 통해 빠르게 배설되고 방광에서 높은 방사능을 보였다.  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 은 신장을 통해 빠르게 배설되고 방광에서 높은 방사능을 보였다. 또한 종양 부위에서 높은 흡수가 관찰되었으며(Figure 3A), 이는 주사 후 2시간 및 3시간에 증가하여 종양에서  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 이 유지됨을 보여주었다.  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 이 수용체에 의해 매개되는 것을 확인하기 위해 종양을 포화되도록 과량의 2-PMPA를 사용하여 blocking 실험을 시행하였다. 그 결과,  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 의 흡수가 관찰되지 않아  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 의 특이성을 보여주었다(Figure 3B).  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 은 추가 평가가 필요한 Reticulo-endothelial system (RES)을 통해 배설되는 것으로 나타났다.

## Conclusion

이 연구에서는 전립선암 진단영상용 방사성의약품  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 의 사용 가능성을 평가하였다. 결론적으로,  $[^{18}\text{F}]\text{AIF-ND-GUL}$ 은 종양에서의 높은 섭취와 생체 내 빠른 배설을 통해 전립선암 영상화에 유망한 PET용 방사성의약품이 될 수 있을 것으로 사료된다. 향후, 약동학적 평가를 통해 RES의 섭취를 평가하기 위한 추가 연구를 진행할 예정이다.

## Acknowledgements

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2021R1C1C2004706).

## References

1. Wang L, Lu B, He MJ, Wang YQ, Wang ZP, Du LB. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status

- and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health* 2022;10: 811044.
2. Mohseninia N, Zamani-Siahkali N, Harsini S, Divband G, Pirich C, Beheshti M. Bone Metastasis in Prostate Cancer: Bone Scan Versus PET Imaging. *Semin Nucl Med* 2024;54(1):97-118.
  3. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA - PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):226-35.
  4. Zhang ZC, Tian AM, Che JZ, Miao YD, Liu YY, Liu YY, Xu YK. Application and optimization of prostate-specific antigen screening strategy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2024;13:1320681.
  5. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149(3):192-9.
  6. Santoni M, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Cascinu S, Montironi R. Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen for Personalized Therapies in Prostate Cancer: Morphologic and Molecular Backgrounds and Future Promises. *J Biol Reg Homeos Ag* 2014;28(4):555-63.
  7. Garnuszek P, Karczmarczyk U, Maurin M, Sikora A, Zaborniak J, Pijarowska-Kruszyna J, Jaroń A, Wyczółkowska M, Wojdowska W, Pawlak D, Lipiński P, Mikołajczak R. PSMA-D4 Radioligand for Targeted Therapy of Prostate Cancer: Synthesis, Characteristics and Preliminary Assessment of Biological Properties. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2731.
  8. Xu XP, Zhang JP, Hu SL, He SM, Bao X, Ma G, Luo J, Cheng J, Zhang Y. <sup>99m</sup>Tc-labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Nucl Med Biol* 2017;48:69-75.
  9. Hillier SM, Maresca KP, Lu GL, Merkin RD, Marquis JC, Zimmerman CN, Eckelman WC, Joyal JL, Babich JW. <sup>99m</sup>Tc-Labeled Small-Molecule Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen for Molecular Imaging of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2013;54(8):1369-76.
  10. Wang GC, Zhou MJ, Zang J, Jiang YY, Chen XH, Zhu ZH, Chen XY. A pilot study of <sup>68</sup>Ga-PSMA-617 PET/CT imaging and <sup>177</sup>Lu-EB-PSMA-617 radioligand therapy in patients with adenoid cystic carcinoma. *Ejnmri Res* 2022;12(1):52.
  11. Peters SMB, Hofferber R, Privé BM, de Bakker M, Gotthardt M, Janssen M, Lange F, Muselaers CHJ, Mehra N, Witjes JA, Costa PF, Nagarajah J, Konijnenberg MW, Jentzen W. [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET imaging as a predictor for absorbed doses in organs at risk and small lesions in [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49(4):1101-12.
  12. Jussing E, Milton S, Samén E, Moein MM, Bylund L, Axelsson R, Siikanen J, Tran TA. Clinically Applicable Cyclotron-Produced Gallium-68 Gives High-Yield Radiolabeling of DOTA-Based Tracers. *Biomolecules* 2021;11(8):1118.
  13. Pandey MK, Byrne JF, Jiang H, Packard AB, DeGrado TR. Cyclotron production of <sup>68</sup>Ga via the <sup>68</sup>Zn(p,n)<sup>68</sup>Ga reaction in aqueous solution. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4(4):303-10.
  14. Lawal IO, Ankrah AO, Mokgoro NP, Vorster M, Maes A, Sathekge MM. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: A comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate* 2017;77(11):1205-12.
  15. Kim SB, Song IH, Kim SY, Ko HY, Kil HS, Chi DY, Giesel FL, Kopka K, Hoepping A, Chun JH, Park HS, Yun MJ, Kim SE. Preclinical Evaluation of a Companion Diagnostic Radiopharmaceutical, [<sup>18</sup>F]PSMA-1007, in a Subcutaneous Prostate Cancer Xenograft Mouse Model. *Mol Pharm* 2023;20(2):1050-60.
  16. Zlatopolskiy BD, Endepols H, Krapf P, Guliyev M, Urusova EA, Richarz R, Hohberg M, M Dietlein, Drzezga A, Neumaier B. Discovery of <sup>18</sup>F-JK-PSMA-7, a PET Probe for the Detection of Small PSMA-Positive Lesions. *J Nucl Med* 2019;60(6):817-23.
  17. Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, Behr S, Drzezga A, H Kimura, Buck AK, Bengel FM, Pompe MG, Gorin MA, Rowe SP. <sup>18</sup>F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics* 2020;10(1):1-16.
  18. McBride WJ, D'Souza CA, Sharkey RM, Karacay H, Rossi EA, Chang CH, Goldenberg DM. Improved <sup>18</sup>F labeling of peptides with a fluoride-aluminum-chelate complex. *Bioconjug Chem* 2010;21(7):1331-40.
  19. McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H, D'Souza CA, Rossi EA, Laverman P, Chang CH, Boerman OC, Goldenberg DM. A novel method of <sup>18</sup>F radiolabeling for PET. *J Nucl Med* 2009;50(6):991-8.
  20. Archibald SJ, Allott L. The aluminium-<sup>18</sup>F]fluoride revolution: simple radiochemistry with a big impact for radiolabelled biomolecules. *Ejnmri Radiopharm Chem* 2021;6(1):30.
  21. Li L, Zhao W, Sun XR, Liu N, Zhou Y, Luan XH, Gao S, Zhao S, Yu J, Yuan S. <sup>18</sup>F-RGD PET/CT imaging reveals characteristics of angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(4):1324-32.

22. Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T, Koole M, Serdons K, Dekervel J, Cutsem EV, Verslype C, Laere KV, Bormans G, Deroose CM. [<sup>18</sup>F]AIF-NOTA-octreotide PET imaging: biodistribution, dosimetry and first comparison with [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTATATE in neuroendocrine tumour patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(13):3033-46.
23. Moon SH, Hong MK, Kim YJ, Lee YS, Lee DS, Chung JK, Jeong JM. Development of a Ga-68 labeled PET tracer with short linker for prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeting. *Bioorg Med Chem* 2018;26(9):2501-7.
24. Shetty D, Jeong JM, Kim YJ, Lee JY, Hoigebazar L, Lee YS, Lee DS, Chung JK. Development of a bifunctional chelating agent containing isothiocyanate residue for one step F-18 labeling of peptides and application for RGD labeling. *Bioorgan Med Chem* 2012;20(19):5941-7.
25. Machulkin AE, Petrov SA, Bodenko V, Larkina MS, Plotnikov E, Yuldasheva F, Tretyakova M, Bexverkhniaia E, Zyk NY, Stasyu K, Zelchan R, Majouga AG, Tolmachev V, Orlova A, Beloglaxkina EK, Yusubov MS. Synthesis and Preclinical Evaluation of Urea-Based Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Conjugates Labeled with <sup>177</sup>Lu. *Acs Pharmacol Transl* 2024;7(5):1457-73.
26. Fersing C, Bouhrel A, Cantelli C, Garrigue P, Lisowski V, Guillet B. A Comprehensive Review of Non-Covalent Radiofluorination Approaches Using Aluminum [<sup>18</sup>F] fluoride: Will [<sup>18</sup>F]AIF Replace <sup>68</sup>Ga for Metal Chelate Labeling? *Molecules* 2019;24(16):2866.