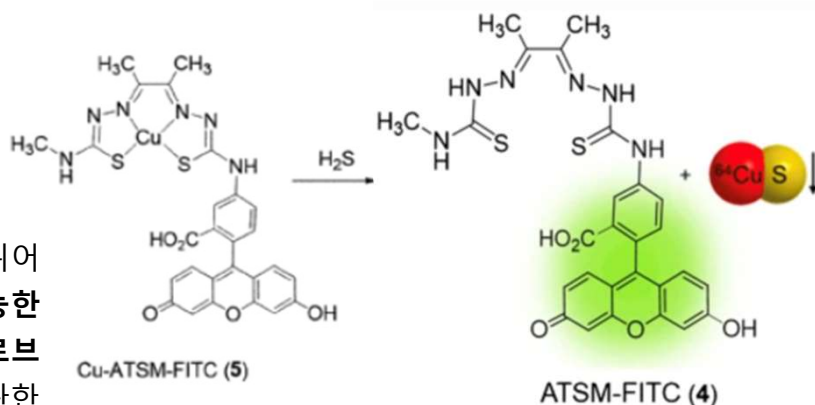


## Patent Information

- KR 10-2023-0006278 (한국)
- PCT/KR2023/000824(PCT)

## Description

- 혈액-뇌 장벽 투과도가 매우 뛰어나며 형광 및 핵 이미징이 가능한 황화수소 검출용 이중-방식 프로브 및 이의 황화수소 검출 용도에 관한 기술임
- 방사성 동위원소 구리의 리간드와 형광물질이 결합된 화합물 및 구리를 포함하는 착화합물이 뛰어난 뇌 분포도를 나타낼 뿐 아니라, 형광 및 핵 이미징이 동시에 가능한 이중-방식 조영제로서 활용될 수 있다는 것을 이용함



## Application

- 파킨슨병, 알츠하이머병 등 뇌염증질환 진단 마커; 뇌염증질환 진단 방사성의약품

## Advantages & Opportunities

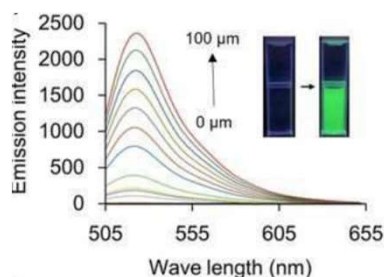
Competitive Advantages	Opportunities
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 최근 들어 다양한 형광탐침법(fluorescent probe) 들이 개발되고 있으나, 형광탐침법의 한계성 등으로 인해, <b>소동물 수준에서 영상을 통한 황화수소 검출이 이루어지고 있는 상황임</b></li> <li>▪ 실제 생체 영상 및 생명 현상 연구에는 황화수소 검출이 극히 제한적인 상황에서만 가능함</li> <li>▪ 본 기술은 <b>혈액-뇌 장벽 투과도가 매우 높아</b> 다양한 신경염증성 질환에서 높은 수준으로 검출되는 뇌 황화수소를 매우 효과적으로 검출할 수 있다는 점에서 차별성이 있음</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H<sub>2</sub>S 농도 수준을 검출하는 것만으로도 <b>다운 증후군, 알츠하이머 병, 당뇨병, 간경변증 등의 질병 진단이 가능하므로, 체내 황화수소의 비침습적인 영상을 이용한 검출방법 개발의 중요성이 대두되고 있음</b></li> <li>▪ 본 발명의 착화합물은 <b>황화수소가 비정상적으로 증가된 부위를 선택적으로 영상화</b> 할 수 있음</li> <li>▪ <b>핵 및 형광 이미징이 동시에 가능한 이중-모드 조영제로서 활용될 수 있어</b> 황화수소에 의해 매개되는 다양한 질환의 진단 및 연구 용도로 활용될 수 있음</li> </ul>

## Further Studies

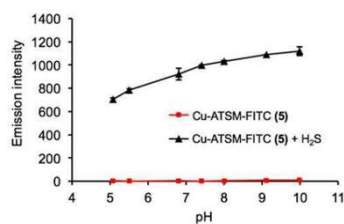


### 연구 진행 결과

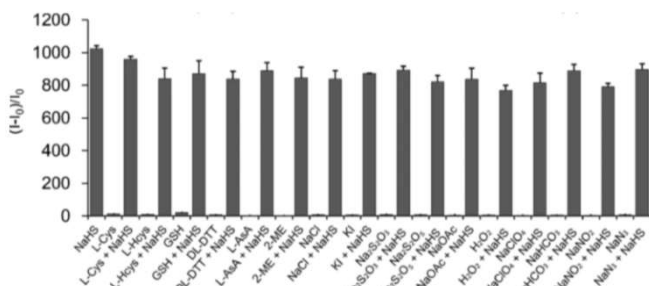
#### <Cu-ATSM-FITC의 효과 확인>



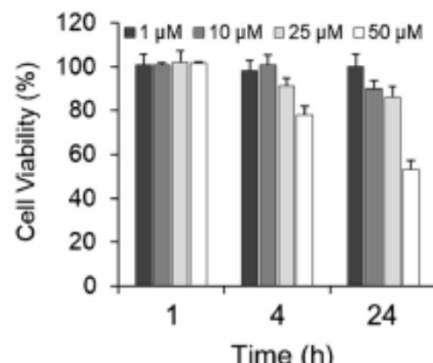
- 감도를 확인하기 위해 Cu-ATSM-FITC를 37°C에서 광범위한 NaHS 농도(0 - 100  $\mu$ M)와 함께 배양하고 형광 강도를 측정함
- 프로브는 0 농도와 비교하여 100  $\mu$ M의 NaHS에서 ~3500 배 형광 향상과 함께 524 nm에서 형광 신호의 점진적인 증가를 보여주었으며, 이는 대부분의 형광  $H_2S$  프로브에 대해 보고된 것보다 훨씬 높은 것임



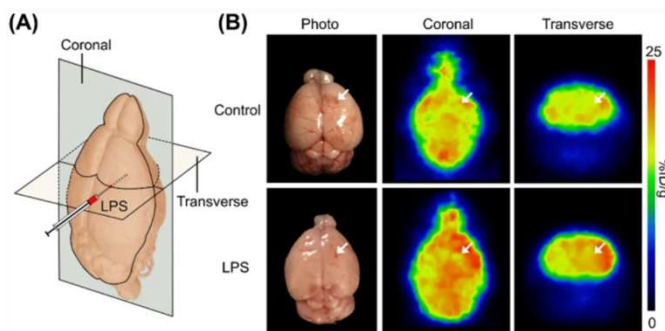
- Cu-ATSM-FITC는 또한 넓은 생리학적 pH 범위(pH 5~10)에서 높은 안정성과 반응성을 보여줌
- 이러한 모든 결과는 Cu-ATSM-FITC가  $H_2S$ 에 대한 바이오 센서로 사용되기 위한 우수한 감도, 반응성 및 선택성을 가짐을 명확하게 보여줌



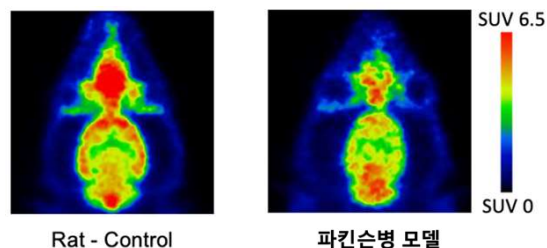
- Cu-ATSM-FITC의 선택성 관련,  $H_2S$ 의 존재 및 부재 하에 다양한 잠재적인 경쟁 생물학적 종에 대해 조사함
- 바이오틴-L-시스테인(Cys), L-호모시스테인(Hcys)과 같은 다른 종, 무기 황 종, 환원제 및 반응성 산소 및 질소종과는 반응성(형광 신호)을 나타내지 않았으나, NaHS(50 $\mu$ M)를 생물학적으로 풍부한 다른 종과 함께 혼합물에 첨가하면 다른 생물학적 개체의 간섭 없이 완전한 형광 강도가 관찰됨



- HeLa 세포에서  $H_2S$ 의 형광 이미징 전에 Cu-ATSM-FITC의 독성 및 생체 적합성을 테스트함
- MTT 분석에 따르면 HeLa 세포의 생존율은 24시간 배양 후에도 1, 10 및 25  $\mu$ M 농도에서 85%를 초과하여 우수한 생체 적합성을 나타낸 것을 확인하여 Cu-ATSM-FITC가 세포독성을 나타내지 않는다는 것을 확인함



- 마우스의 전체 PET/CT 이미지(A)를 보면, 뇌 부분에 섭취가 많이 되는 것을 확인함
- 섭취량을 정량했을 때 9%ID/g 이상 섭취가 되었음
- $H_2S$  생성을 억제하는 inhibitor를 처리했을 때(C), 정상 마우스에서의 섭취(B)보다 흡수율이 감소하는 것을 확인하여 실시예정기술의 프로브가  $H_2S$ 에 선택적임을 증명함



- 정상 마우스 대조군에 비해 파킨슨병 모델 마우스에서 뇌 섭취가 떨어지는 것을 확인하여, 본 기술을 파킨슨병의 진단에서도 활용할 수 있음을 증명함

### For more Information

- 경북대학교산학협력단 김도수 팀장, 053-950-2364, dosudang@knu.ac.kr