



突触囊泡蛋白2A PET在神经退行性疾病中的应用

陈大吉, 江泓*

中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008

* 联系人, E-mail: jianghong73868@126.com

收稿日期: 2024-03-29; 接受日期: 2024-07-17; 网络版发表日期: 2024-08-22

摘要 神经退行性疾病是由于神经元或其髓鞘渐进性退变而导致慢性进行性神经系统功能障碍的一大类疾病, 常见疾病如阿尔茨海默病、帕金森病等. 新的检测技术对于神经退行性疾病的临床诊疗和病情评估意义重大. 突触丢失是神经退行性疾病的重要病理改变之一, 与疾病的发生发展关系密切, 评估突触密度损失的区域分布和严重程度有助于对神经退行性疾病病理机制的理解. 靶向突触囊泡蛋白2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)作为一种新兴的分子成像技术, 提供了直接检测活体突触密度的方法, 已被广泛应用于神经退行性疾病的临床研究, 是目前最具前景的影像标志物之一. 本综述系统总结了SV2A PET在神经退行性疾病中的应用现状, 并对目前存在的问题和未来发展方向进行了探讨, 旨在为后续该领域的研究提供参考.

关键词 神经退行性疾病, 突触密度, 突触囊泡蛋白2A, 正电子发射断层成像, 影像标志物

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, ND)是由于神经元或其髓鞘渐进性退变而导致慢性进行性神经系统功能障碍的一大类疾病, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)和肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等. 神经退行性疾病具有严重的致死致残性, 其发生发展与衰老密切相关^[1]. 随着期望寿命的不断延长和人口老龄化的加速进展, 神经退行性疾病带来的家庭和社会疾病负担将持续增加, 有效的疾病预防和新的诊疗策略将是解决疾病负担的新方向. 神经退行性疾病的临床症状混杂、彼此叠加, 临床诊断的特异度和灵敏度有限的问题亟待改善. 目前对于提高神经退行性疾病诊断效能的临床探索主要集中在体液特异

性标志物和影像学检查等方面, 其中影像学检查因客观、可信度高、具有空间特异性等特点而广泛应用于神经退行性疾病的辅助诊断. 影像学技术的不断发展对于神经退行性疾病的机制探索和临床诊疗具有重要意义, 其中正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)能够在活体中定量定位地检测组织蛋白底物, 如多巴胺转运蛋白成像用于辅助诊断PD和 β -淀粉样蛋白成像用于辅助诊断AD等, PET在神经退行性疾病的诊疗实践中发挥着越来越突出的作用^[2,3].

最近出现了一种新的成像方法, 该方法通过靶向突触囊泡蛋白2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)对突触密度进行成像. SV2A是一种广泛分布于大脑中突触囊泡膜上的糖蛋白, 在神经元突触终末普遍表达

引用格式: 陈大吉, 江泓. 突触囊泡蛋白2A PET在神经退行性疾病中的应用. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2068–2078
Chen D J, Jiang H. Application of SV2A PET in neurodegenerative disorders (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2068–2078, doi: [10.1360/SSV-2024-0086](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0086)

是其作为突触密度标志的基础^[4]。研究发现, 局部脑组织SV2A水平与突触密度的传统标记物突触素水平具有良好的相关性, 而针对SV2A开发的PET检测信号又可以准确反映组织中SV2A水平, 这使SV2A PET在活体神经病理学研究中的广泛应用成为了可能^[5]。迄今为止, 越来越多的研究通过SV2A PET揭示了各种神经退行性疾病的突触丢失模式, 其中以AD和PD的研究进展最为迅速^[6-8], 在路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)、脊髓小脑共济失调(spino-cerebellar ataxia, SCA)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)和ALS等疾病中也有研究报道^[9-14]。本文简要介绍了SV2A的特征功能及其在PET成像技术中的应用, 着重讨论了其作为突触密度标志物在神经退行性疾病中的临床应用。随着对神经疾病机制研究的深入, SV2A PET技术的不断发展, 我们对于各种神经退行性疾病的突触丢失模式有了更为全面深入的认识, 为未来疾病的诊断和治疗提供了新的可能性。

1 SV2A与突触密度成像

1.1 SV2A

突触囊泡糖蛋白2(synaptic vesicle protein 2, SV2)是存在于神经元和内分泌细胞分泌囊泡中的一类糖蛋白家族, 对维持正常的突触囊泡功能有重要意义^[15,16]。SV2的确切功能和机制尚不清楚, 但已知它在神经传递中起重要的调节作用。SV2参与调节胞吐过程中小泡的成熟, 突触前末端钙离子的进入及神经递质释放间的耦合。此外, SV2还通过结合突触素, 作为胞吐过程中激活的钙感受器, 在调节神经递质释放方面起着重要作用^[17]。SV2家族包含三个成员: SV2A, SV2B和SV2C。其中, SV2B和SV2C的分布较为局限, 而SV2A则广泛存在于大脑的所有灰质区域中^[18]。

SV2A广泛分布于中枢神经系统的突触囊泡上, 在所有突触前终末都有表达。SV2A通过其C端的跨膜域定向插入到突触囊泡膜中, 并参与突触前钙离子依赖性神经递质释放过程^[19]。研究还发现, SV2A在突触囊泡的运输和聚集过程中也起到了重要作用^[20]。因此, SV2A被认为是神经递质释放的重要调节因子, 对神

经系统的正常功能至关重要。SV2A的具体功能目前尚未完全阐明, 由于被发现是抗癫痫药左乙拉西坦的特异性靶点而引起了研究者的关注, 其N端含有一个能够与药物(如左乙拉西坦)结合的区域, 因此在抗癫痫药物的研究中得到了广泛应用^[21]。正是由于左乙拉西坦与SV2A相互作用的特异性, 研究者探索了利用这种结合标记SV2A蛋白在健康和疾病表达变化研究中的可行性^[22]。

1.2 SV2A PET

针对左乙拉西坦与SV2A相互作用的研究促进了针对SV2A的放射性示踪剂的开发。基于左乙拉西坦及其类似物的结构模型, 研究者设计出了新型化合物UCB-A, UCB-H和UCB-J^[23-25]。这些分子具有与药物本身相同的特异性, 甚至比药物本身具有更高的结合力, 并适用于PET放射性标记^[26,27]。其中, ¹¹C-UCB-J具有最佳药代动力学, 即快速高度脑摄取、可逆结合动力学和相对较低的白质非特异性结合等优点^[28]。¹¹C-UCB-J PET脑组织信号分布与SV2A表达一致, 具有良好的成像特性。

在¹¹C-UCB-J等具有良好药代动力学的示踪剂被成功合成的基础上, 研究者探索了SV2A PET反映活体脑组织突触密度的可行性。Finnema等人^[5]对一只狒狒进行¹¹C-UCB-J PET扫描后处死, 根据PET图像测量的¹¹C-UCB-J分布体积与通过匀浆结合实验和蛋白质印迹实验测定的区域SV2A分布密切相关。重要的是, 在免疫印迹实验和共焦显微镜实验中, SV2A和突触密度标记金标准突触素之间也有良好的相关性。该研究证明SV2A可以作为突触素的替代品, SV2A PET可用于量化活体脑组织突触密度。同时, 在健康对照和癫痫患者中进行¹¹C-UCB-J PET检测, 显示在人体¹¹C-UCB-J与大脑中的SV2A结合, 并在癫痫患者中提示单侧突触丢失。

在¹¹C-UCB-J获得成功的基础上, 大量关于突触密度成像的研究纷纷被报道。但是¹¹C的半衰期较短(约20 min)限制了其广泛应用, 因此具有类似化学结构的¹⁸F标记SV2A放射性示踪剂引起了人们的兴趣^[29,30]。其中, ¹⁸F-SynVesT-1(又名¹⁸F-SDM-8)和¹⁸F-SynVesT-2(又名¹⁸F-SDM-2)在人体中显示出了优异的特征, 相较于¹¹C-UCB-J具有更长的半衰期(约110分钟)、更高的脑摄取、快速可逆的动力学、稳定的重复测试再现性

以及对SV2A的结合特异性^[31,32]. 新的放射性显像剂的开发为临床研究提供了更便捷、高效的示踪方法. SV2A PET成像已经成为一种强有力的工具, 使得研究人员能够更加准确地了解疾病状态下神经系统中突触密度的变化.

2 AD

AD是最高发的神经退行性疾病, 主要影响老年人, 也是痴呆症状的常见病因之一. AD的特征性病理学改变包括 β 淀粉样蛋白斑块、神经原纤维缠结和突触丢失^[33]. 突触对认知功能至关重要, 而突触丢失是AD中一种普遍而显著的病理学改变^[34]. AD认知障碍与关联皮层和边缘系统中的突触丧失密切相关^[35]. 因此, 评估AD病人体内突触密度的变化有利于促进AD的临床研究, 并将为治疗试验提供有价值的生物标志物结果. 在AD研究中, PET成像大量用于检测 β -淀粉样蛋白斑块、tau蛋白变性导致的神经纤维缠结和糖代谢(即¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG), 并组成了诊断AD的“A-T-N”(A β -tau-neurodegeneration)构架^[36]. ¹⁸F-FDG PET也广泛用于区分AD和FTD, 并通过测量神经元活性来跟踪疾病进展^[37]. 然而, ¹⁸F-FDG不是突触密度的直接生物标记物, 受到应激、药物和血糖水平的影响. SV2A PET则因可以直接指示AD中的突触密度而迅速成为AD临床研究的有力手段.

2.1 SV2A PET在AD动物模型中的应用

有几项研究在AD动物模型中探索了突触密度的变化模式以及SV2A PET作为疾病诊断和治疗标志物的可行性. 一项研究在淀粉样前体蛋白和早老素1双转基因(APP/PS1)小鼠模型和野生型对照中验证了SV2A PET示踪剂¹⁸F-SynVesT-1 PET的可靠性^[37]. 另一项以¹¹C-UCB-J PET作为放射性显像剂的临床前研究显示, 与年龄匹配的野生型小鼠相比, AD小鼠模型的脑组织¹¹C-UCB-J结合明显减少^[38]. 此外, 最近一项研究使用¹⁸F-UCB-H PET成像技术在两种代表阿尔茨海默病病理特征的转基因小鼠模型中成功检测到突触丢失^[39]. 这些采用了不同显像剂的临床前试验表明, SV2A PET能够在这些疾病的小鼠模型中很好地可视化突触丢失. 这些模型对于理解疾病病理学和评估新型疾病修饰药物候选物的效果至关重要.

Toyonaga等人^[40]对APP/PS1小鼠进行了¹¹C-UCB-J PET检测, 发现与野生型小鼠相比, APP/PS1小鼠在海马区域的突触密度发生了显著下降. 而在基线测量后, 所有小鼠通过口服沙拉卡替尼治疗, 这是一种用于AD治疗的磷酸化酪氨酸蛋白激酶抑制剂. 在治疗的最后一天进行治疗前测量, 并在治疗结束一段时间后进行洗脱期测量. 结果表明, 在沙拉卡替尼抑制治疗后, APP/PS1小鼠的海马区PET信号显著增加, 而洗脱期野生型和APP/PS1小鼠之间没有显著差异, 提示沙拉卡替尼的治疗效果可能会持续. 类似地, 另一项临床前研究在AD老年小鼠模型中通过¹⁸F-SynVesT-1 PET检测脑组织SV2A分布, 发现经代谢型谷氨酸受体5沉默变构调节剂治疗后, 疾病小鼠脑组织的突触密度得到了恢复, 并且药物洗脱后治疗效果持续^[41]. 上述研究表明, SV2A PET具有通过监测神经元密度变化来评估AD治疗效果的潜力.

2.2 SV2A PET在AD中的临床应用

AD是目前SV2A PET研究最集中的疾病之一, 在疾病的诊断、监测、鉴别及联合其他临床指标等方面均有相关探索. Chen等人^[42]通过¹¹C-UCB-J PET在AD参与者和认知正常参与者的脑感兴趣区域中进行SV2A成像与定量分析, 结果提示AD患者与认知正常参与者相比, 海马区SV2A特异性结合发生了显著降低, 并与情景记忆评分、临床痴呆评分等认知评估之间的相关性具有统计学意义. 这是首次使用¹¹C-UCB-J PET成像研究AD体内突触密度的研究, 也是SV2A PET在神经变性病临床研究中的首次应用. 后续多项关于AD的SV2A PET研究进一步揭示了AD患者脑组织突触密度下降的时间空间模式, 发现AD患者的海马、皮层和丘脑等更广泛的皮质和皮质下SV2A结合减少^[11,43,44], 并且在健康对照、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和AD之间存在差异^[45]. 两项前瞻性队列研究也发现, 参与者的突触密度与神经心理学测试成绩之间存在显著关联^[46,47], 而SV2A PET检查的稳定性和可重复性也在相关研究中得到了验证^[48,49]. 上述研究表明, 这种方法可以提供突触密度的直接测量, 因此它有望成为AD的体内生物标志物, 尤其是作为病情纵向监测和旨在恢复突触的治疗试验的结果指标.

SV2A PET与其他分子成像的对比关联研究主要

包括糖代谢、 β -淀粉样斑块和tau蛋白等. Chen等人^[50]比较了14名AD和11名健康对照的 ^{11}C -UCB-J结合所示突触密度和 ^{18}F -FDG结合所示组织代谢, 报告了二者在内侧颞区的一致减少, 但在易受影响的新皮质区域则不一致, 表明在AD的病理生理学中, 突触密度和代谢活动之间的关系在不同脑区可能有所不同. β 淀粉样斑块是AD的重要病理学特征和分子成像靶点之一. 对38名AD/MCI患者的双重PET检测(SV2A和A β)揭示了A β 沉积与突触密度减低之间的关联, A β 在临床疾病早期持续积累并伴随着突触密度的减低, 但A β 随着疾病进展逐渐接近相对稳定期, 此时A β 可能与神经变性过程(包括突触丢失)分离^[51]. 这一结果提示AD疾病后期突触密度比A β 更有潜力作为疾病检测标志物, 未来的研究应该深入调查A β 沉积和突触丢失之间的因果关系. 在一项横断面研究中, 10名MCI患者和10名健康对照者接受了三重PET检测, 包括 ^{11}C -UCB-J(SV2A)、 ^{18}F -MK-6240(tau沉积)和 ^{11}C -匹兹堡化合物B(β -淀粉样蛋白), 与对照组相比, MCI患者的突触密度减少主要发生在内侧颞叶, 同区域发现tau信号的升高并扩散到相关皮质, 二者表现出显著的负相关^[52]. 随后一项对12名MCI患者为期两年的双PET(SV2A与tau)纵向研究更进一步阐释了二者的时空关联, 即在早期突触丢失仅限于边缘区域, 而随着疾病进展, 它遵循特定的tau扩散模式发展到广泛皮质^[53]. 但是另一项对10名AD患者进行双PET(SV2A与tau)的横断面研究显示, tau蛋白与突触密度在海马区域的相关性最强, 显示出中等强度的负相关性, 但无统计学意义($r=-0.58$, $P=0.06$)^[54], 这可能与该研究样本量较小, 样本间异质性较高有关. 最近一项研究结合SV2A PET和多种传统病理蛋白PET成像, 探讨了突触密度与AD的“A-T-N”生物标志物之间的关联^[55], 为AD的早期诊断和病情监测提供了新线索. 此外, 还有研究通过SV2A和内质网应激标志物 $\sigma 1$ 受体的联合PET成像, 为早期AD中广泛的、临床相关的细胞应激和生物能量异常提供了体内证据^[56].

研究者在SV2A PET联合影像学指标及电生理指标等方面也进行了探索, 如功能磁共振、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)和扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等. Zhang等人^[45]使用(18)F-SynVesT-1 PET评估33名AD、31名MCI和30名对照者的脑组织突触密度改变, 并使用扩散磁共振分析较低突

触密度区域的功能连接性, 提供了关于突触丢失导致AD认知障碍的功能和相关结构连接性改变的重要证据. 而另一项研究通过联合tau蛋白和SV2A PET成像及脑磁图对病人进行tau病理、突触密度和神经功能评估, 结果表明在AD中, tau病理与突触密度降低和突触功能障碍密切相关^[57]. 此外, 通过联合DTI和SV2A PET检测发现, 灰质平均扩散系数的增加与突触密度的减少呈负相关, 提示了AD中突触丢失与灰质微结构变化之间的潜在联系^[58].

综上所述, 目前对AD发病机制的理解依赖于观察到的淀粉样蛋白 β 和磷酸化tau蛋白的沉积, 并导致或伴随突触蛋白变化、神经递质减低以及神经元丢失等重要病理过程. SV2A变化的研究可以直接揭示突触密度的变化, 提高对疾病机制的理解, 并为疾病进展和治疗效果提供有价值的标记. 使用多个放射性示踪剂的PET成像可与其他方式(如MRI或MEG等)联合使用, 并与认知和神经精神症状评估相关联, 以研究AD的分子基础和临床诊疗.

3 PD

PD的主要病理特征是黑质多巴胺能神经元大量变性丢失和残留神经元胞质中出现含异常折叠的 α -突触核蛋白的嗜酸性包涵体, 即路易小体. PD的病理过程可能在临床诊断前几十年开始, 除多巴胺系统外, 还包括多种神经元改变, 有研究提出PD的病理主要影响突触前终末并跨突触传播^[59]. 多巴胺能神经递质、受体及转运蛋白的PET显像目前已应用于临床上PD的诊断与鉴别诊断^[60-62]. 作为突触密度的良好评估手段, SV2A成像有助于理解PD患者的中枢突触变化, 提高对疾病机制的理解, 为临床上有效诊疗手段的开发提供线索.

3.1 SV2A PET在PD动物模型中的应用

帕金森动物模型目前通常利用神经毒素诱导或者转基因的手段制备, 不同的模型往往是在一定程度上再现PD某一方面的主要生理、病理特征, SV2A PET可以在这些小鼠模型中可视化突触丢失, 这对于理解小鼠模型病理学改变和评估新型疾病修饰药物候选物的效果至关重要. Thomsen等人^[63,64]通过注射6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)毒素或 α 突触核蛋

白原纤维诱导PD大鼠模型, 并使用 ^{11}C -UCB-J PET评估其脑组织突触密度变化, 观察到黑质区域SV2A结合的微小减少。其他对6-OHDA诱导大鼠的研究也得到了类似的结果, 显示相较于假损伤大鼠(注射生理盐水), PD大鼠模型的同侧纹状体和黑质区域显像剂结合显著减少, 并和神经元代谢(^{18}F -FDG PET)的改变之间具有相关性^[65], 而运动可以有效保护黑质和纹状体突触的完整性^[66]。Xiong等人^[38]构建了PD转基因小鼠模型, 并用 ^{11}C -UCB-J PET进行了评估, 证明其所构建的模型很好地复现了PD突触密度改变的病理特征。

总体而言, 目前已有的PD动物模型所反映的病变与PD患者所表现出的症状和病理仍然存在现实差异, PD动物模型的有效性与结果的可重复性需要有效的评估手段。SV2A PET的应用可以帮助判断PD动物模型与PD患者的临床症状之间的贴合程度, 同时可以作为PD临床前试验的有效标志物。

3.2 SV2A PET在PD中的临床应用

突触密度的丢失是PD在多巴胺能神经递质系统改变之外的另一个重要病理变化。Matuskey等人^[67]率先使用 ^{11}C -UCB-J PET对轻度双侧受累的PD受试者和健康受试者进行了突触密度的体内显像研究。结果显示相较于健康对照, PD患者的黑质、红核、蓝斑核等皮质下区域和后扣带回、海马旁回、眶周额叶皮质及腹内侧前额叶皮质等广泛皮层区域都发现了突触密度显著减低, 其中以黑质和红核区域减低程度最大, 而突触密度与运动认知评分之间未发现显著关联。另一项SV2A PET研究对比药物治疗的早期PD患者和健康对照发现, PD组纹状体、丘脑、脑干、中缝背核和皮质区域的 ^{11}C -UCB-J PET摄取显著降低, 不同于前者的是, 该队列中黑质的密度下降不明显但脑干区域的突触密度与统一帕金森病评分量表第三部分及总分之间具有显著关联^[68]。此外, 另一项在PD患者中进行的 ^{11}C -UCB-J PET研究发现, 患者的突触密度在大脑黑质等关键区域显著下降, 并且这种下降与症状的严重性直接相关^[69]。上述研究结果的异同表明, SV2A PET对PD的临床诊断有重要的潜在价值, 但是对于PD的病情监测效能还有待进一步评估。

Delva等人^[70]同样通过 ^{11}C -UCB-J PET比较了30名PD患者和20名健康受试者, 并报告了黑质、背侧纹状体、尾状核和壳核的突触密度较低, 但未发现突触密

度与临床症状之间存在相关性。在后续为期两年的纵向随访中, PD患者表现出统一帕金森病评定量表第三部分评分的显著恶化但 ^{11}C -UCB-J PET未显示PD或对照组2年内有任何区域出现显著变化^[71]。这一结果表明, 在这个疾病窗口SV2A PET不能作为生物标记物提供疾病进展信息。然而, 对于PD而言, 本研究样本量小且随访周期不足, ^{11}C -UCB-J PET仍有可能检测疾病后期的疾病进展。此外, 还有研究比较了非痴呆帕金森病受试者($N=21$)、帕金森病伴痴呆或路易体痴呆(dementia with PD, PDD/DLB)患者($N=13$)和年龄匹配的健康对照组($N=15$)之间突触密度的差异^[10]。结果显示, 与健康对照相比, 非痴呆PD患者仅表现出黑质突触密度显著降低而DLB/PDD患者在黑质和广泛皮质区域中都显示出突触密度降低。

综上, 对PD的突触密度研究无论是临床前还是临床都显示出了极大的前景, 但是目前的研究尚有许多不足之处, 研究结果彼此之间存在矛盾, 在突触密度的改变、与临床症状关联以及纵向变化等方面都有待于在具有更大样本、更全面分层和更长随访周期的纵向队列中进行深入探索和验证, 对目前已有的研究成果进行荟萃分析也有利于得到更为准确、级别更高的临床证据。

4 其他神经退行性疾病

4.1 HD

HD的病理生理学中起主要作用, 评估早期HD患者体内突触损伤及其临床相关性对疾病机制探索和临床诊疗有重要意义。SV2A PET和放射自显影显示, 在大鼠体内注射喹啉酸以诱导构建的HD急性损伤模型中, 纹状体SV2A显像剂结合减少^[64]。另一项研究使用HD模型, 将独立成分分析应用于在小鼠中获得的SV2A PET数据, 以识别突触前密度网络(pre-synaptic density networks, pSDN), 并显示了与HD疾病进展一致的几个pSDN中与疾病严重程度相关的显著影响^[72]。Bertoglio等人^[73]也通过 ^{11}C -UCB-J小动物PET成像研究了HD小鼠中枢神经系统突触密度的变化, 研究者在野生型和转基因HD小鼠模型的临床相关疾病阶段(3, 7, 10和16个月)进行动态SV2A PET成像, 结果表明SV2A PET在杂合子小鼠的疾病外显期, 在大脑和脊髓中检测到SV2A缺陷, 并通过放射自显影和SV2A免

疫荧光证实了体内测量结果。

一项研究对18名HD突变携带者(7名临床前期, 11名症状早期)和15名健康对照者进行 ^{11}C -UCB-J PET检测, 显示HD患者的壳核、尾状核、苍白球、小脑以及顶叶、颞叶和额叶皮质的 ^{11}C -UCB-J结合减少。与 ^{18}F -FDG的比较分析显示, 后者只有壳核和尾状核的代谢减少, 表明SV2A PET比 ^{18}F -FDG PET对早期HD中纹状体外改变的检测更敏感^[74]。该研究提供了III类证据, 证明SV2A PET能准确地将HD患者与正常对照组区分开来。该团队在后续为期2年的纵向随访中比较了 ^{11}C -UCB-J PET、 ^{18}F -FDG PET和容积MRI三种成像技术在检测疾病进展方面的敏感性, 发现 ^{11}C -UCB-J PET在检测早期HD的纹状体损伤方面更为敏感。因此, SV2A可能适合作为广泛分布于中枢神经系统的突触完整性的新标记, 在疾病进展期间和疾病修饰治疗试验中测量HD患者的突触密度。

4.2 PSP/CBS/FTD

PSP, CBD和FTD一般被归为原发性Tau蛋白病, 病理特征为神经元或胶质细胞内病理性tau蛋白异常聚集、沉积, 均可导致严重的运动和认知损害^[75]。原发性Tau蛋白病各病种之间临床表现既有相似和重叠, 又各具各自倾向特征, 彼此分界并不明确, 临床鉴别存在困难。有研究认为, 疾病的一系列神经生理和功能损害至少部分是突触丧失的结果^[76], 阐明不同疾病突触丧失的空间分布模式, 探索突触密度作为疾病鉴别、检测、和治疗标志物的可行性十分必要。在一项横断面研究中, 15名CBS、14名PSP和15名对照组接受了SV2A PET检测, 在这两种疾病中, 额叶、颞叶、顶叶和枕叶、扣带回、海马体、脑岛、杏仁核和皮质下区域的结合显著减少, 研究还证实PSP和CBD的突触丢失程度与疾病严重程度成正比^[9]。在轻度皮质萎缩的情况下, PSP会导致皮质神经生理学的显著变化, 并与额叶相关的认知功能下降相关。近期有研究者联合 ^{11}C -UCB-J PET和脑磁图, 构建正式的模型来探索突触丢失如何影响认知的皮层网络, 结果表明, 下额叶皮层突触密度的降低会影响表层谷氨酸能神经元的兴奋, 证明了突触丢失、神经生理学和认知缺陷之间的联系^[77]。

FTD是累及额叶与颞叶的散发或遗传的痴呆, 临床上易与AD混淆, 有些病人也可发展为运动神经元

病, 临床主要包括行为变异型额颞叶痴呆(behavior variant frontal temporal dementia, bvFTD)、进行性非流利性失语、语义性痴呆等亚型。一项探索性研究提供了关于bvFTD的突触密度改变的数据, 12名可能患有bvFTD的患者和12名AD患者与12名对照参与者进行了比较。与对照组相比, bvFTD患者右前海马旁回的显像剂摄取趋于减少, 但bvFTD患者组与AD患者组之间显像剂脑摄取量没有显著差异^[11]。Malpetti等人^[78]使用 ^{11}C -UCB-J PET评估了三名因*C9orf72*突变风险基因携带者、一名有症状的bvFTD患者与19名健康对照者, 与对照组相比, 三个症状前的*C9orf72*携带者的丘脑突触密度降低, 有症状患者除额颞区还出现了皮质广泛突触丢失。更大样本量的研究将进一步阐明FTD的突触丢失模式及SV2A PET在临床诊疗中的作用。

4.3 DLB

DLB是仅次于AD的第二大引起痴呆的神经变性疾病。其典型病理特征类似PD, 为大脑皮质和皮质下 α -突触核蛋白的异常聚集形成路易小体, 因此也统称为路易体病^[79]。DLB患者临床表现主要为波动性认知功能障碍、视幻觉、帕金森综合征等, 与PD和AD等均有重叠。一项研究对两名DLB患者和10名年龄相仿的健康对照进行了 ^{11}C -UCB-J PET检查, DLB受试者还接受了A β 和tau蛋白的PET成像。结果显示, 两名患者在顶叶和枕叶区域的 ^{11}C -UCB-J结合减少, 但与tau蛋白或A β 分布之间没有区域显著相关性^[80]。在一项关于路易体病的突触密度研究中, 9名DLB患者接受了SV2A PET检查, 和4名帕金森病伴痴呆(PDD)患者被纳入同一组。与21名健康志愿者构成的对照组相比, DLB/PDD患者在黑质和除海马和杏仁核外的所有皮质感兴趣区域中显示出 ^{11}C -UCB-J摄取降低^[10]。上述研究样本量很小, 有待更大样本量和更严格分组设置的队列研究, 但目前的成果也提示了突触密度的定量成像是了解DLB机制的一种很有前景的方法。

4.4 ALS

ALS是一种高度恶性的神经退行性疾病, 可同时累及上下运动神经元, 突触丢失是疾病重要的病理学因素^[81]。在近期的一项研究中, 21名ALS患者和25名健康受试者接受了 ^{18}F -SynVesT-1PET检查以探索ALS及其亚型的突触密度变化。与健康对照相比, ALS患者

的右侧颞叶、双侧额下回、前扣带回和海马-脑岛区等区域的 ^{18}F -SynVesT-1摄取降低。亚组分析显示脊髓型ALS与延髓型ALS在颞枕叶皮质和扣带回等区域存在差异,但无证据支持疾病的突触密度改变与有无认知障碍或疾病进展快慢有关,也未发现与临床特征的显著相关性^[13]。研究提示检测突触密度能辅助ALS诊断,进一步的队列研究有助于评估其作为ALS疾病进展监测和试验疗效评估标志物的潜力。

4.5 SCA

SCA是一组具有遗传异质性的常染色体显性遗传性进行性疾病,其主要临床特征是显著的共济失调表现。SCA的主要病理表现是小脑浦肯野神经元的损害并伴小脑萎缩,此外,神经系统的其他部分如脊髓、基底节和脑桥核也可能受累。鉴于SCA中神经细胞核形态和功能的病理改变普遍存在,神经元完整性的丧失被认为在导致疾病过程中发挥着重要作用^[82]。对74名SCA3基因确诊患者的SV2A PET检测显示,SCA3患者在症状前阶段就已经出现了小脑和脑干突触密度的显著下降,共济失调阶段的小脑和脑干的突触密度进一步下降,比症状前阶段和对照组都明显减少,同时特定脑区的突触密度联合血浆标志物神经丝轻链在区分疾病不同阶段时表现出优异的性能,表明SV2A PET可能是SCA3疾病进展的一个有前景的临床生物标志物^[14]。

5 总结

突触损伤是各种疾病累及神经,发生功能损害的病理标志。SV2A PET提供了活体人类突触密度的测量,有助于更好地了解疾病的发生发展,并可能为治疗研究提供动态生物标志物。本文简单介绍了SV2A PET如何开发用于突触密度成像,重点讨论了SV2A PET在神经退行性疾病中的研究。针对目前的研究现

状,我们作以下几点总结:首先,SV2A不仅是广义突触密度测量的标志,而且分布模式及其变化将提供病理或生理背景下的总体框架,从而为我们提供有意义的信息。其次,突触密度的降低并不具有疾病的特异性,但突触丢失的区域模式可能在不同的疾病中具有特定的模式,从而为区分各种临床难以鉴别的疾病提供依据,如不同类型的痴呆或帕金森综合征等。这种空间特异性的特征在其他体液标志物所不具备的。最后,目前大部分的SV2A PET临床研究规模都偏小,除了AD和PD,其他神经变性疾病中进行的SV2A PET普遍存在样本量不大、试验设计简单、分组设置粗糙等局限。

6 展望

未来在大样本的前瞻性队列中进行疾病的SV2A PET研究将会更加全面和深入,能够更好地揭示各种神经变性疾病的发生机制和进展过程。同时,联合其他生理生化指标如功能MRI、MEG或体液标志物等,加强研究设计和数据质量的控制,确保研究结果的可靠性和科学性,可以为临床实践提供更加有效的指导。最后,SV2A PET的检测方法和配体开发也在不断改进,目前已开发并验证了用 ^{11}C 和 ^{18}F 标记的PET放射性配体在人体研究中的应用,脑摄取更高、药代动力学更好及临床操作更简便的显像剂还在不断发掘^[83],更深入的方法如机器学习、功能网络分析等的应用将进一步促进SV2A PET在临床和科研中的实践^[84,85]。

总之,SV2A PET作为一种非侵入性的成像技术,具有高度灵敏性和空间特异性,自2015年首次进行人体研究后已被广泛应用于神经退行性疾病的临床研究。在未来,随着技术的不断发展和配体的改进,SV2A PET在神经退行性疾病的临床诊疗及基础研究中的应用将不断深入和拓展,为神经病学领域带来更多的突破和进展。

参考文献

- 1 Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 565–581
- 2 Brooks D J. Molecular imaging of dopamine transporters. *Ageing Res Rev*, 2016, 30: 114–121
- 3 Mecca A P. AD molecular: molecular imaging of Alzheimer's disease: PET imaging of neurotransmitter systems. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 165: 139–165

- 4 Bretin F, Warnock G, Bahri M A, et al. Preclinical radiation dosimetry for the novel SV2A radiotracer [^{18}F]UCB-H. *EJNMMI Res*, 2013, 3: 35
- 5 Finnema S J, Nabulsi N B, Eid T, et al. Imaging synaptic density in the living human brain. *Sci Transl Med*, 2016, 8: 348ra96
- 6 Visser M, O'Brien J T, Mak E. *In vivo* imaging of synaptic density in neurodegenerative disorders with positron emission tomography: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 2024, 94: 102197
- 7 Martin S L, Uribe C, Strafella A P. PET imaging of synaptic density in Parkinsonian disorders. *J Neurosci Res*, 2024, 102: e25253
- 8 Carson R E, Naganawa M, Toyonaga T, et al. Imaging of synaptic density in neurodegenerative disorders. *J Nucl Med*, 2022, 63: 60S–67S
- 9 Holland N, Jones P S, Savulich G, et al. Synaptic loss in primary tauopathies revealed by [^{11}C]UCB-J positron emission tomography. *Mov Disord*, 2020, 35: 1834–1842
- 10 Andersen K B, Hansen A K, Damholdt M F, et al. Reduced synaptic density in patients with Lewy body dementia: an [^{11}C]UCB-J PET imaging study. *Mov Disord*, 2021, 36: 2057–2065
- 11 Salmon E, Bahri M A, Plenevaux A, et al. *In vivo* exploration of synaptic projections in frontotemporal dementia. *Sci Rep*, 2021, 11: 16092
- 12 Delva A, Van Laere K, Vandenberghe W. Longitudinal imaging of regional brain volumes, SV2A, and glucose metabolism in Huntington's disease. *Mov Disord*, 2023, 38: 1515–1526
- 13 Tang Y, Liu P, Li W, et al. Detection of changes in synaptic density in amyotrophic lateral sclerosis patients using ^{18}F -SynVesT-1 positron emission tomography. *Euro J Neurol*, 2022, 29: 2934–2943
- 14 Chen Z, Liao G, Wan N, et al. Synaptic loss in spinocerebellar ataxia type 3 revealed by SV2A positron emission tomography. *Mov Disord*, 2023, 38: 978–989
- 15 Kwon S E, Chapman E R. Glycosylation is dispensable for sorting of synaptotagmin 1 but is critical for targeting of SV2 and synaptophysin to recycling synaptic vesicles. *J Biol Chem*, 2012, 287: 35658–35668
- 16 Bajjalieh S M, Peterson K, Shinghal R, et al. SV2, a brain synaptic vesicle protein homologous to bacterial transporters. *Science*, 1992, 257: 1271–1273
- 17 Rossi R, Arjmand S, Bærentzen S L, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A: features and functions. *Front Neurosci*, 2022, 16: 864514
- 18 Bajjalieh S M, Peterson K, Linial M, et al. Brain contains two forms of synaptic vesicle protein 2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 2150–2154
- 19 Chang W P, Südhof T C. SV2 renders primed synaptic vesicles competent for Ca^{2+} -induced exocytosis. *J Neurosci*, 2009, 29: 883–897
- 20 Bradberry M M, Chapman E R. All-optical monitoring of excitation-secretion coupling demonstrates that SV2A functions downstream of evoked Ca^{2+} entry. *J Physiol*, 2022, 600: 645–654
- 21 Nicolas J, Hannestad J, Holden D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*, 2016, 57: 201–209
- 22 Cai H, Mangner T J, Muzik O, et al. Radiosynthesis of ^{11}C -levetiracetam: a potential marker for PET imaging of SV2A expression. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5: 1152–1155
- 23 Estrada S, Lubberink M, Thibblin A, et al. [^{11}C]UCB-A, a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2A. *Nucl Med Biol*, 2016, 43: 325–332
- 24 Warnock G I, Aerts J, Bahri M A, et al. Evaluation of ^{18}F -UCB-H as a novel PET tracer for synaptic vesicle protein 2A in the brain. *J Nucl Med*, 2014, 55: 1336–1341
- 25 Mercier J, Archen L, Bollu V, et al. Discovery of heterocyclic nonacetamide synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligands with single-digit nanomolar potency: opening avenues towards the first SV2A positron emission tomography (PET) ligands. *ChemMedChem*, 2014, 9: 693–698
- 26 Bretin F, Bahri M A, Bernard C, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the novel SV2A radiotracer [^{18}F]UCB-H: first-in-human study. *Mol Imag Biol*, 2015, 17: 557–564
- 27 Mercier J, Provins L, Valade A. Discovery and development of SV2A PET tracers: potential for imaging synaptic density and clinical applications. *Drug Discov Today Technol*, 2017, 25: 45–52
- 28 Nabulsi N B, Mercier J, Holden D, et al. Synthesis and preclinical evaluation of ^{11}C -UCB-J as a PET tracer for imaging the synaptic vesicle glycoprotein 2A in the brain. *J Nucl Med*, 2016, 57: 777–784
- 29 Zheng C, Holden D, Zheng M Q, et al. A metabolically stable PET tracer for imaging synaptic vesicle protein 2A: synthesis and preclinical characterization of [^{18}F]SDM-16. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2022, 49: 1482–1496
- 30 Li S, Naganawa M, Pracitto R, et al. Assessment of test-retest reproducibility of [^{18}F]SynVesT-1, a novel radiotracer for PET imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2021, 48: 1327–1338
- 31 Cai Z, Li S, Zhang W, et al. Synthesis and preclinical evaluation of an ^{18}F -labeled synaptic vesicle glycoprotein 2A PET imaging probe: [^{18}F]

- SynVesT-2. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 592–603
- 32 Naganawa M, Li S, Nabulsi N, et al. First-in-human evaluation of ^{18}F -SynVesT-1, a radioligand for PET imaging of synaptic vesicle glycoprotein 2A. *J Nucl Med*, 2021, 62: 561–567
- 33 Association A S. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 459–509
- 34 Overk C R, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88: 508–516
- 35 Selkoe D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, 298: 789–791
- 36 Jack C R Jr, Knopman D S, Jagust W J, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 119–128
- 37 Chételat G, Arbizu J, Barthel H, et al. Amyloid-PET and ^{18}F -FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 951–962
- 38 Xiong M, Roshanbin S, Rokka J, et al. *In vivo* imaging of synaptic density with ^{11}C UCB-J PET in two mouse models of neurodegenerative disease. *NeuroImage*, 2021, 239: 118302
- 39 Vogler L, Ballweg A, Bohr B, et al. Assessment of synaptic loss in mouse models of β -amyloid and tau pathology using ^{18}F UCB-H PET imaging. *NeuroImage Clin*, 2023, 39: 103484
- 40 Toyonaga T, Smith L M, Finnema S J, et al. *In vivo* synaptic density imaging with ^{11}C -UCB-J detects treatment effects of saracatinib in a mouse model of Alzheimer disease. *J Nucl Med*, 2019, 60: 1780–1786
- 41 Spurrier J, Nicholson L S, Fang X T, et al. Reversal of synapse loss in Alzheimer mouse models by targeting mGluR5 to prevent synaptic tagging by C1Q. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabi8593
- 42 Chen M K, Mecca A P, Naganawa M, et al. Assessing synaptic density in Alzheimer disease with synaptic vesicle glycoprotein 2A positron emission tomographic imaging. *JAMA Neurol*, 2018, 75: 1215–1224
- 43 Bastin C, Bahri M A, Meyer F, et al. *In vivo* imaging of synaptic loss in Alzheimer's disease with ^{18}F UCB-H positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 47: 390–402
- 44 Mecca A P, Chen M, O'Dell R S, et al. *In vivo* measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET. *Alzheimers Dement*, 2020, 16: 974–982
- 45 Zhang J, Wang J, Xu X, et al. *In vivo* synaptic density loss correlates with impaired functional and related structural connectivity in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43: 977–988
- 46 Mecca A P, O'Dell R S, Sharp E S, et al. Synaptic density and cognitive performance in Alzheimer's disease: a PET imaging study with ^{11}C UCB-J. *Alzheimers Dement*, 2022, 18: 2527–2536
- 47 Kumar A, Scarpa M, Nordberg A. Tracing synaptic loss in Alzheimer's brain with SV2A PET-tracer UCB-J. *Alzheimers Dement*, 2024, 20: 2589–2605
- 48 Tuncel H, Boellaard R, Coomans E M, et al. Validation and test-retest repeatability performance of parametric methods for ^{11}C UCB-J PET. *EJNMMI Res*, 2022, 12: 3
- 49 Tuncel H, Boellaard R, Coomans E M, et al. Kinetics and 28-day test-retest repeatability and reproducibility of ^{11}C UCB-J PET brain imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41: 1338–1350
- 50 Chen M K, Mecca A P, Naganawa M, et al. Comparison of ^{11}C UCB-J and ^{18}F FDG PET in Alzheimer's disease: A tracer kinetic modeling study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41: 2395–2409
- 51 O'Dell R S, Mecca A P, Chen M K, et al. Association of A β deposition and regional synaptic density in early Alzheimer's disease: a PET imaging study with ^{11}C UCB-J. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13: 11
- 52 Vanhaute H, Ceccarini J, Michiels L, et al. *In vivo* synaptic density loss is related to tau deposition in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2020, 95: e545
- 53 Vanderlinden G, Ceccarini J, Vande Casteele T, et al. Spatial decrease of synaptic density in amnesic mild cognitive impairment follows the tau build-up pattern. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 4244–4251
- 54 Mecca A P, Chen M K, O'Dell R S, et al. Association of entorhinal cortical tau deposition and hippocampal synaptic density in older individuals with normal cognition and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2022, 111: 44–53
- 55 Li J, Huang Q, Qi N, et al. The associations between synaptic density and “A/T/N” biomarkers in Alzheimer's disease: an ^{18}F -SynVesT-1 PET/

- MR study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44: 1199–1207
- 56 Venkataraman A V, Mansur A, Rizzo G, et al. Widespread cell stress and mitochondrial dysfunction occur in patients with early Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabk1051
- 57 Coomans E M, Schoonhoven D N, Tuncel H, et al. *In vivo* tau pathology is associated with synaptic loss and altered synaptic function. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13: 35
- 58 Silva-Rudberg J A, Salardini E, O'Dell R S, et al. Assessment of gray matter microstructure and synaptic density in Alzheimer's disease: a multimodal imaging study with DTI and SV2A PET. *Am J Geriatric Psychiatry*, 2024, 32: 17–28
- 59 Luk K C, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological α -synuclein transmission initiates parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*, 2012, 338: 949–953
- 60 Zhang P F, Gao F. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a meta-analysis of PET imaging studies. *J Neurol*, 2022, 269: 2304–2314
- 61 Kathuria H, Mehta S, Ahuja C K, et al. Utility of imaging of nigrosome-1 on 3T MRI and its comparison with ^{18}F -DOPA PET in the diagnosis of idiopathic parkinson disease and atypical Parkinsonism. *Mov Disord Clin Pract*, 2021, 8: 224–230
- 62 Lee R, Shin J H, Choi H, et al. Variability of FP-CIT PET patterns associated with clinical features of multiple system atrophy. *Neurology*, 2021, 96: e1663–e1671
- 63 Thomsen M B, Ferreira S A, Schacht A C, et al. PET imaging reveals early and progressive dopaminergic deficits after intra-striatal injection of preformed alpha-synuclein fibrils in rats. *Neurobiol Dis*, 2021, 149: 105229
- 64 Thomsen M B, Jacobsen J, Lillethorup T P, et al. *In vivo* imaging of synaptic SV2A protein density in healthy and striatal-lesioned rats with [^{11}C]UCB-J PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41: 819–830
- 65 Binda K H, Lillethorup T P, Real C C, et al. Exercise protects synaptic density in a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2021, 342: 113741
- 66 Raval N R, Gudmundsen F, Juhl M, et al. Synaptic density and neuronal metabolic function measured by positron emission tomography in the unilateral 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Front Synaptic Neurosci*, 2021, 13: 715811
- 67 Matuskey D, Tinaz S, Wilcox K C, et al. Synaptic changes in Parkinson disease assessed with *in vivo* imaging. *Ann Neurol*, 2020, 87: 329–338
- 68 Wilson H, Pagano G, de Natale E R, et al. Mitochondrial complex 1, sigma 1, and synaptic vesicle 2A in early drug-naïve Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2020, 35: 1416–1427
- 69 Holmes S E, Honhar P, Tinaz S, et al. Synaptic loss and its association with symptom severity in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10: 42
- 70 Delva A, Van Weehaeghe D, Koole M, et al. Loss of presynaptic terminal integrity in the substantia nigra in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2020, 35: 1977–1986
- 71 Delva A, Van Laere K, Vandenberghe W. Longitudinal positron emission tomography imaging of presynaptic terminals in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2022, 37: 1883–1892
- 72 Akkermans J, Zajicek F, Miranda A, et al. Identification of pre-synaptic density networks using [^{11}C]UCB-J PET imaging and ICA in mice. *NeuroImage*, 2022, 264: 119771
- 73 Bertoglio D, Verhaeghe J, Wyffels L, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A is affected in the central nervous system of mice with Huntington disease and in the brain of a human with Huntington disease postmortem. *J Nucl Med*, 2022, 63: 942–947
- 74 Delva A, Michiels L, Koole M, et al. Synaptic damage and its clinical correlates in people with early Huntington disease. *Neurology*, 2022, 98: e83
- 75 Götz J, Halliday G, Nisbet R M. Molecular pathogenesis of the tauopathies. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2019, 14: 239–261
- 76 Bigio E H, Vono M B, Satumtira S, et al. Cortical synapse loss in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2001, 60: 403–410
- 77 Adams N E, Jafarian A, Perry A, et al. Neurophysiological consequences of synapse loss in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2023, 146: 2584–2594
- 78 Malpetti M, Holland N, Jones P S, et al. Synaptic density in carriers of C9orf72 mutations: a [^{11}C]UCB-J PET study. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8: 1515–1523
- 79 McKeith I G, Boeve B F, Dickson D W, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2017, 89: 88–100
- 80 Nicastro N, Holland N, Savulich G, et al. ^{11}C -UCB-J synaptic PET and multimodal imaging in dementia with Lewy bodies. *Eur J Hybrid Imag*, 2020, 4: 25

- 81 Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17071
- 82 Baron O, Boudi A, Dias C, et al. Stall in canonical autophagy-lysosome pathways prompts nucleophagy-based nuclear breakdown in neurodegeneration. *Curr Biol*, 2017, 27: 3626–3642.e6
- 83 Jiang Z, Cheng X, Chen H, et al. [¹⁸F]BIBD-181: a novel positron emission tomography tracer specific for synaptic vesicle glycoprotein 2A. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13: 720–726
- 84 Wang R, Liu H, Toyonaga T, et al. Generation of synthetic PET images of synaptic density and amyloid from ¹⁸F-FDG images using deep learning. *Med Phys*, 2021, 48: 5115–5129
- 85 Fang X T, Toyonaga T, Hillmer A T, et al. Identifying brain networks in synaptic density PET (¹¹C-UCB-J) with independent component analysis. *NeuroImage*, 2021, 237: 118167

Application of SV2A PET in neurodegenerative disorders

CHEN DaJi & JIANG Hong

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Neurodegenerative diseases encompass a diverse group of disorders characterized by progressive neuronal or myelin degeneration, leading to chronic dysfunction of the nervous system. Alzheimer's disease and Parkinson's disease are among the most prevalent examples. The advent of new techniques is crucial for the clinical diagnosis, treatment, and assessment of neurodegenerative diseases. Synaptic loss represents a pivotal pathological hallmark in these conditions, intricately linked to disease onset and progression. Evaluating the regional distribution and severity of synaptic density loss is instrumental in unraveling the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Positron emission tomography (PET) targeting synaptic vesicle protein 2A (SV2A) emerges as a new molecular imaging technique, offering a direct means to detect synaptic density in vivo. Its widespread application in clinical research on neurodegenerative diseases has positioned it as a leading imaging biomarker in this field. This review provides a comprehensive overview of SV2A PET's current applications in neurodegenerative diseases, while also addressing the challenges and future directions. By synthesizing existing knowledge, this review aims to offer valuable insights for future research endeavors in this domain.

neurodegenerative diseases, synaptic density, SV2A, PET, image marker

doi: [10.1360/SSV-2024-0086](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0086)