


Nuklearmedizin: Nanoprobes – size does matter!

Thomas L. Mindt^a, Martin A. Walter^b

^a Abteilung für Radiologische Chemie, ^b Klinik und Institut für Nuklearmedizin; Universitätsspital Basel

Die Radiopeptid-Therapie

Die Radiopeptid-Therapie mit DOTA-TOC wurde in Basel entwickelt und wird dort seit 1996 durchgeführt. DOTA (tetraazacyclododecane tetraacetic acid) ist ein Chelator, der diagnostische und therapeutische radioaktive Metalle binden kann. TOC (Tyr³-octreotide) ist ein Somatostatin-Analogon, das an Tumoren bindet, die Somatostatin-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. Nach intravenöser Applikation bindet das radioaktiv beladene Molekül DOTA-TOC an den Somatostatinrezeptor auf der Zelloberfläche, wird in die Zelle aufgenommen und bestrahlt diese. Als günstiger Nebeneffekt kann zusätzlich auch eine benachbarte Tumorzelle, die durch eine eventuelle Entdifferenzierung bereits den entsprechenden Rezeptor verloren hat, mitbestrahlt werden. Dabei handelt es sich um den sogenannten «Crossfire-Effekt», der eine Steigerung der therapeutischen Effizienz bewirkt. Als weiteren Vorteil des radioaktiven Medikaments lässt sich dessen Verteilung im Körper sowie die Speicherung im Tumor durch die szintigraphische Bildgebung verfolgen (Abb. 1 ). Seit 1996 wurde die DOTA-TOC-Therapie in Basel an mehr als 1500 Patienten durchgeführt, und die ersten Langzeitergebnisse zeigen einen Überlebensvorteil bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen [1, 2]. Die DOTA-TOC-Therapie zeigte dabei eine insgesamt gute Verträglichkeit.

Aufgrund seiner geringen Grösse wird DOTA-TOC glomerulär filtriert. Durch eine Retention in den Tubuli erfährt die Niere anschliessend eine ungewünschte Bestrahlung und ist das Dosis-limitierende Organ der Therapie. Als Konsequenz kann die DOTA-TOC-Therapie bei Patienten mit erniedrigter Nierenfunktion nicht durchgeführt werden. Eine modifizierte Pharmakokinetik mit geringerer Nierenbelastung jedoch könnte die DOTA-TOC-Therapie auch bei diesen Patienten erlauben.

Nanopartikel-Imaging

Nanopartikel werden heutzutage vielfach erforscht, zum Beispiel um die Pharmakokinetik verschiedener Therapeutika zu verbessern. Sie bezeichnen einen Verbund von wenigen bis einigen tausend Atomen oder Molekülen mit einer Grösse zwischen 1 und 100 nm (10⁻⁹ m), also rund 100fach kleiner als rote Blutkörperchen. Es gibt heutzutage bereits eine Vielfalt an neuartigen Materialien, die untersucht werden. Dazu gehören Nanoröhrchen, Nanokugeln und Nanopartikel aus Gold, Eisen, Kohlenstoff, Silizium oder Polymeren.

Diese Partikel eignen sich als Transporteure für daran gebundene medizinische Wirkstoffe (*drug carrier*). Durch massgeschneiderte Strukturen und modifizierte Oberflächen lassen sie sich zielgerichtet einsetzen, um zum Beispiel durch eine hohe Lipophilie die Blut-Hirnschranke für Therapeutika passierbar zu machen oder durch eine hohe Partikelgrösse eine renale Filtration zu verhindern. Eines der wichtigen Forschungsgebiete derzeit ist die Anwendung von Nanopartikeln beim Krebspatienten – zur Therapie oder zur Bildgebung – als sogenannte Nanoprobe.

In einer aktuellen Arbeit hat eine Arbeitsgruppe der University of California Los Angeles (UCLA) Nanoprobes mit einem DOTA-Chelator kombiniert und erfolgreich im Tier zum Tumor-Imaging eingesetzt [3]. Bei dieser Studie wurde ein Cyclodextrin-Polymer-Nanopartikel eingesetzt. Diese Nanopartikel haben eine Becherform, die sich mit verschiedenen Therapeutika beladen lässt. Nach erfolgreicher radioaktiver Markierung zeigte sich eine spezifische Aufnahme der Nanoprobes in die Tumorzellen *in vitro* und in einem Hirntumormodell *in vivo*. Der Nanocarrier war dabei stabil genug, um über mehrere Stunden im Blut zu zirkulieren. Diese Arbeit hat gezeigt, dass eine Tumorbildgebung mittels radioaktiv markierter Nanopartikel möglich und *in vivo* durchführbar ist. Der nächste Schritt ist die klinische Evaluation.

Nanopartikel-Therapie

Nanopartikel werden bereits heute in der Hyperthermie-Therapie von Tumoren eingesetzt [4]. Dabei werden eisenoxidhaltige Nanopartikel direkt in den Tumor injiziert. Aufgrund der nanochemischen Oberflächenstruktur werden die Partikel selektiv in die Tumorzelle aufgenommen. Anschliessend wird von aussen ein elektromagnetisches Wechselfeld angelegt, welches die Nanoteilchen in Schwingungen versetzt. So wird der Tumor auf Temperaturen bis zu 70 °C erhitzt und therapiert.

In der Nuklearmedizin ist das Ziel die Entwicklung von radioaktiven Nanoprobes, die, entsprechend dem DOTA-TOC, intravenös appliziert werden und anschliessend vom Tumor aufgenommen werden. Auf dem Weg zu diesem Ziel ist vor Kurzem als erster Schritt die Verknüpfung einer Nanopartikel-Plattform mit dem in Basel zur Therapie verwendeten Somatostatin-Analogon TOC durchgeführt worden [5]. Bei dieser Studie wurden Gold-Nanopartikel verwendet, auf deren Oberfläche mehrere Somatostatin-Liganden verankert wurden. Analog der Aufnahme von DOTA-TOC konnte anschlies-



Martin A. Walter

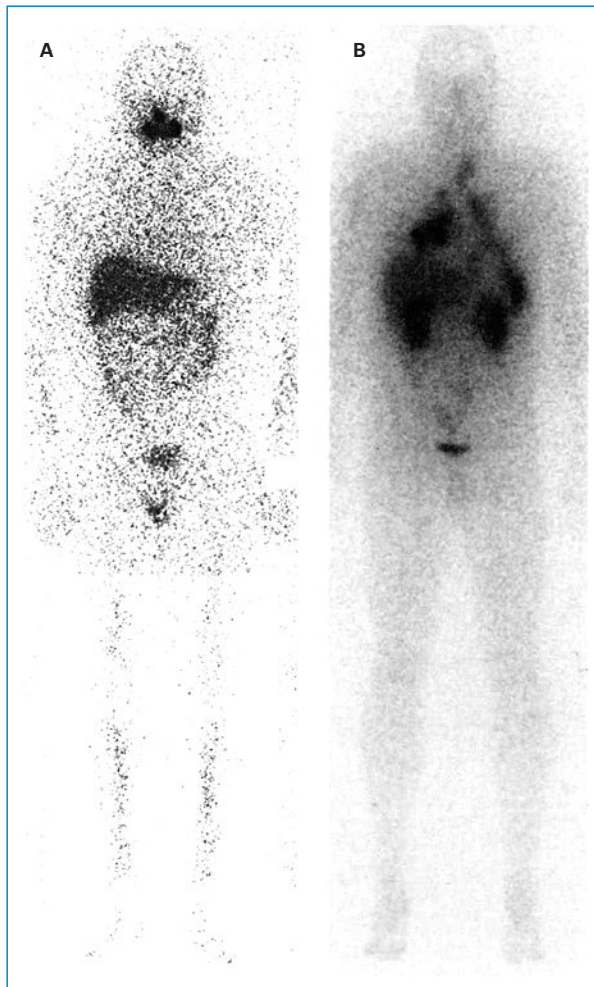


Abbildung 1
Beispiel eines 43-jährigen Patienten mit entdifferenziertem Schilddrüsenkarzinom. Der Jod-Scan zeigt keine sichtbare Jodaufnahme mehr im Tumor (A), während sich im pulmonalen und mediastinalen Tumor, aber auch in der Niere, eine hohe DOTA-TOC-Speicherung darstellt (B) (Quelle: Klinik und Institut für Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel).

send eine spezifische Aufnahme der radioaktiv markierten Nanoprobes in Zellen und im Tiermodell eines neuroendokrinen Tumors nachgewiesen werden. Die Weiterentwicklung dieses TOC-Nanopartikels könnte in der Zukunft erlauben, die Pharmakokinetik der DOTA-TOC-Therapie auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten masszuschneiden.

Neben Chancen birgt die Nanotechnologie natürlich auch Risiken (siehe auch das Schlaglicht Arbeitsmedizin in dieser Heftausgabe [6]). Über eventuelle schädliche Eigenschaften dieser Substanzen (*Nanotoxizität*) weiss man zurzeit noch wenig. Die Nanotechnik birgt jedoch ein hohes Potential für die Zukunft. Der Durchbruch könnte zwar später eintreten, als vielfach erwartet, die Auswirkungen auf die Tumor-Bildgebung und -Therapie könnten jedoch tiefgreifender sein, als sich heute abschätzen lässt.

Korrespondenz:

Martin A. Walter
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
m.a.walter@gmx.net

Literatur

- 1 Iten F, Muller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Macke HR, et al. Response to [90yttrium-Dota]-Toc Treatment Is Associated with Long-Term Survival Benefit in Metastasized Medullary Thyroid Cancer: A Phase II Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2007;13(22 Pt 1):6696-702.
- 2 Iten F, Muller B, Schindler C, Rasch H, Rochlitz C, Oertli D, et al. [90Yttrium-Dota]-Toc Response Is Associated with Survival Benefit in Iodine-Refractory Thyroid Cancer: Long-Term Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Cancer.* 2009;115(10):2052-62.
- 3 Schluep T, Hwang J, Hildebrandt JJ, Czernin J, Choi CH, Alabi CA, et al. Pharmacokinetics and Tumor Dynamics of the Nanoparticle It-101 from Pet Imaging and Tumor Histological Measurements. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(27):11394-9.
- 4 Thiesen B, Jordan A. Clinical Applications of Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(6):467-74.
- 5 Surujpaul PP, Gutierrez-Wing C, Ocampo-Garcia B, Ramirez Fde M, Arteaga de Murphy C, Pedraza-Lopez M, et al. Gold Nanoparticles Conjugated to [Tyr3]Octreotide Peptide. *Biophys Chem.* 2008;138(3):83-90.
- 6 Pletscher C. Arbeitsmedizin: Nanotechnologie – Chance oder Risiko? *Schweiz Med Forum.* 2009;9(51-52):929-30.