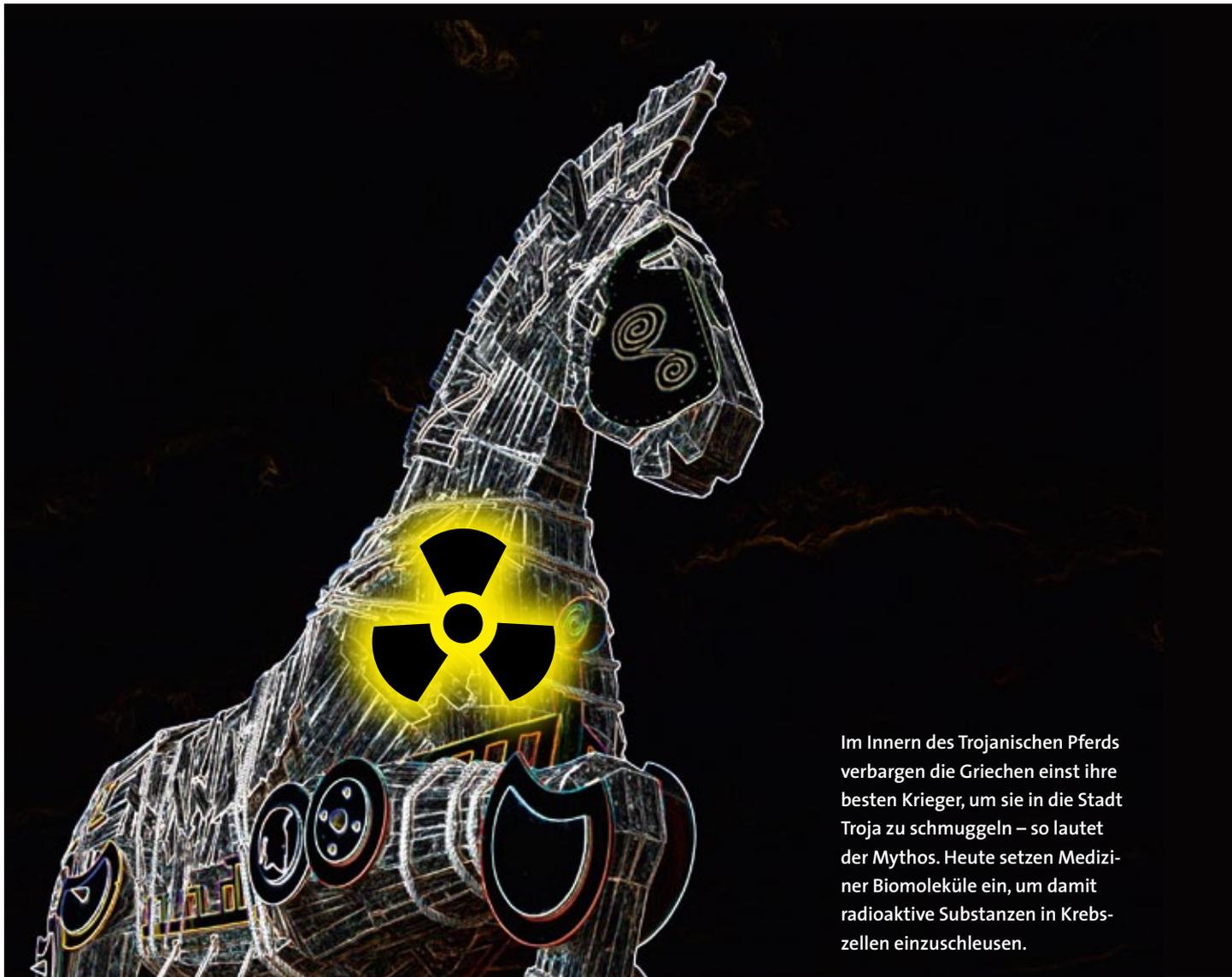


Maßgeschneiderte Radionuklide gegen Krebs

Radioaktive Stoffe lassen sich einsetzen, um Tumorzellen im Körper zu bekämpfen. Mit modernen Neutronenquellen und Teilchenbeschleunigern gelingt es Forschern heute, therapeutische Nuklide herzustellen, die nahezu optimale Eigenschaften haben.

Ulli Köster, Cristina Müller, Roger Schibli



Im Innern des Trojanischen Pferds verbargen die Griechen einst ihre besten Krieger, um sie in die Stadt Troja zu schmuggeln – so lautet der Mythos. Heute setzen Mediziner Biomoleküle ein, um damit radioaktive Substanzen in Krebszellen einzuschleusen.

Mehr als drei Millionen Europäer erkranken Jahr für Jahr an Krebs. Künftig werden es noch mehr sein, denn der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt, und bei ihnen treten Tumoren häufiger auf. Dieser Umstand verschlei-ert manchmal, dass die Krebstherapie in den zurückliegenden Jahren große Fortschritte gemacht hat. Vor allem die Kombination von früher Diagnose, exakter Abbildung der Tumoren und gezielter Behandlung führt dazu, dass die Ärzte heute mehr als die Hälfte aller Krebserkrankungen erfolgreich therapieren können.

Leider gilt das nicht für fortgeschrittene Fälle, bei denen der Primärtumor bereits gestreut hat. Denn hier lassen sich meist nicht alle Tochtergeschwulste (Metastasen) finden, geschweige denn chirurgisch entfernen. Es gibt zwar Behandlungsarten, die theoretisch sämtliche Krebszellen im Körper erreichen – insbesondere die verschiedenen Chemotherapien. Sie zielen darauf ab, Tumorzellen während der Teilung zu zerstören. Allerdings sind Chemotherapien nicht selektiv; sie richten sich gegen alle Zellen mit hoher Teilungsrate und greifen deshalb auch gesundes Gewebe an, was oft schwere Nebenwirkungen verursacht.

Behandlungen mit Radiopharmazeutika könnten einen Ausweg aus diesem Dilemma weisen. Hierbei injizieren Mediziner radioaktive Isotope (auch Radionuklide genannt) in den Blutkreislauf des Patienten. Die Substanzen gelangen zu den Tumorzellen und vernichten diese mittels ionisierender Strahlung. Im Idealfall dringen solche Wirkstoffe wie »trojanische Pferde« in die entarteten Zellen ein und entfalten dort gezielt ihre zerstörerische Wirkung. Nicht nur in der Therapie, auch in der Diagnostik haben sich Radionuklide vielfach bewährt.

Das Schweizer Taschenmesser der Nuklearmedizin

Dank einer engen Zusammenarbeit von Physikern, Radiochemikern, Biologen, Radiopharmazeuten und Medizinern lassen sich heute auch solche Nuklide klinisch nutzen, bei denen das früher nicht möglich war. Die meisten medizinisch verwendbaren Radionuklide findet man nicht in der Natur. Ihre Zerfallsraten müssen in etwa der menschlichen Stoffwechselrate entsprechen, damit möglichst viele Zerfälle in einem »nützlichen« Zeitfenster erfolgen – also in der Zeit, nachdem sich das Nuklid im Körper verteilt hat und bevor es wieder ausgeschieden wird. Das bedeutet, man kann Radionuklide nicht über längere Zeit lagern und muss sie somit kontinuierlich produzieren. Heute ist es möglich, Isotope herzustellen, die aus medizinischer Sicht beinahe ideale Eigenschaften besitzen. Wissenschaftler nutzen hierfür Teilchenbeschleuniger und Neutronenquellen an verschiede-

nen Forschungszentren, etwa dem CERN in Genf, dem Institut Laue-Langevin (ILL) in Grenoble oder dem Paul Scherrer Institut (PSI) im Schweizer Kanton Aargau.

Uns ist es in vorklinischen Versuchen gelungen, vier Nuklide des Elements Terbium auf mögliche medizinische Anwendungen hin zu prüfen. Die Verwendung unterschiedlicher Isotope desselben Stoffs hat mehrere Vorteile: Die Substanzen sind chemisch identisch und verteilen sich daher auf genau die gleiche Weise im Körper, zerfallen aber mit unterschiedlichen Halbwertszeiten und unter Aussendung verschiedener Strahlenarten. Deshalb eignen sie sich für ein breites Spektrum diagnostischer und therapeutischer Anwendungen. Wir bezeichnen Terbium daher gern als »Schweizer Taschenmesser der Nuklearmedizin« – nicht zuletzt, weil ein wesentlicher Teil unserer Forschungsarbeiten in der Schweiz stattfand.

Die Vorstellung, radioaktive Substanzen in die Blutbahn gespritzt zu bekommen, wirkt auf viele Patienten abschreckend. Doch obwohl die Nuklide im Blutstrom durch den ganzen Organismus wandern, lässt sich erreichen, dass sie ihre Wirkung nur in bestimmten Körper- beziehungsweise Tumorgeweben entfalten. In welchen, hängt von der Art des Nuklids und der Verabreichungsform ab. Dieser Umstand ermöglicht es, mit Radiopharmazeutika gezielt Krebszellen anzugreifen.

Die Art der ausgesendeten Strahlung bestimmt dabei das medizinische Einsatzgebiet. Alphastrahler sind Nuklide, die beim radioaktiven Zerfall Helium-Atomkerne (so genannte Alphastrahlung) aussenden. Mit typischen Energien von einigen Millionen Elektronvolt bewegen sich die Kerne im menschlichen Gewebe nur wenige zehn Mikrometer weit, bis sie ihre gesamte Energie abgegeben haben und »stecken

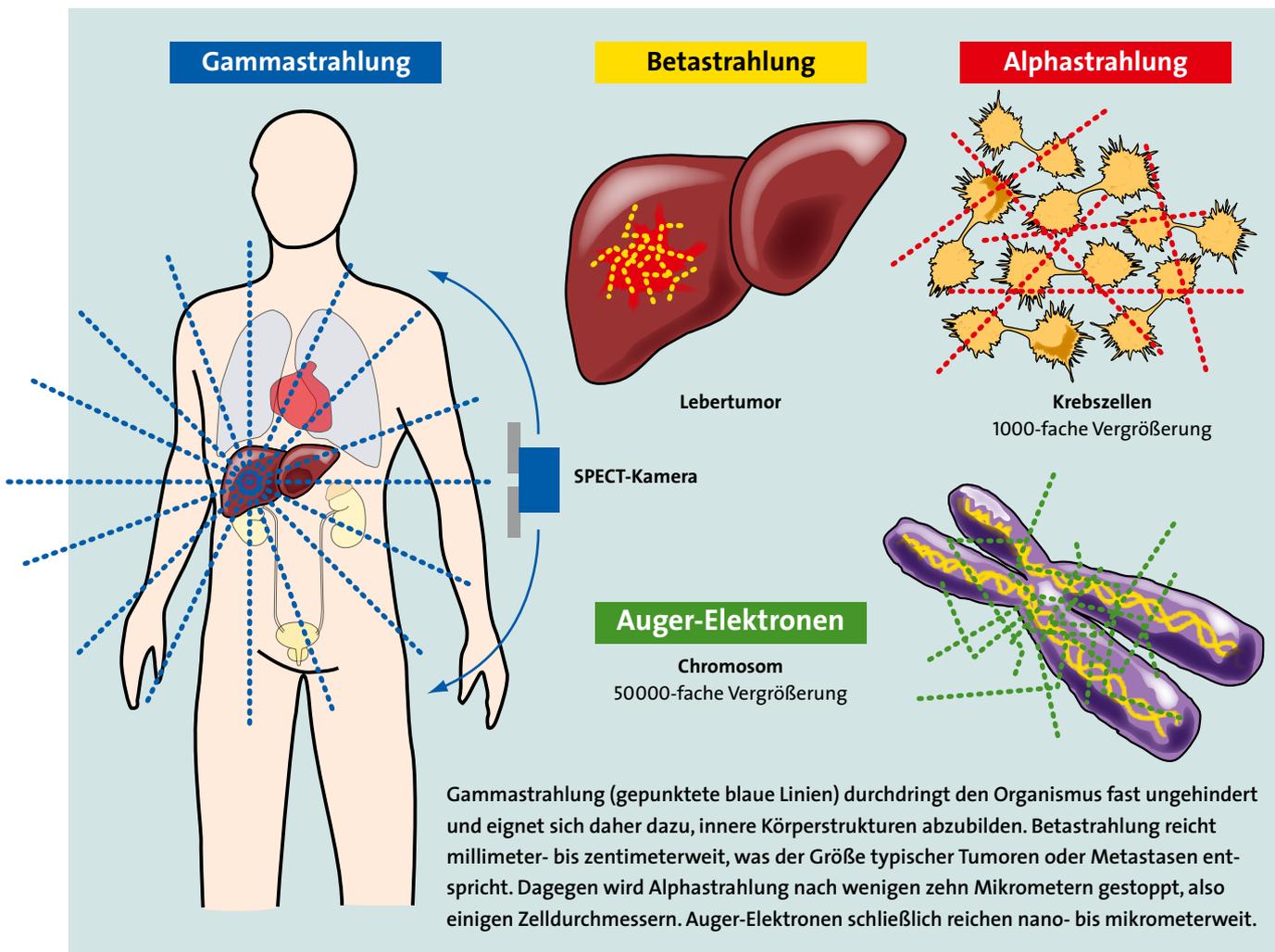
AUF EINEN BLICK

ANGRIFF VON INNEN

1 Nuklearmediziner verwenden **radioaktive Nuklide**, um Tumoren im Körper zu bekämpfen. **Biomoleküle** sorgen dafür, dass die strahlenden Substanzen spezifisch an Krebszellen andocken.

2 Bislang stand den Medizinern nur eine begrenzte Auswahl an Radioisotopen zur Verfügung. **Teilchenbeschleuniger**, **Forschungsreaktoren** und ausgefeilte **radiochemische Techniken** ermöglichen nun die Herstellung weiterer medizinisch interessanter Radionuklide.

3 **Terbium**, ein Metall der **Seltenen Erden**, tritt in Form zahlreicher Isotope auf, von denen vier medizinischen Nutzen versprechen. Sie verhalten sich chemisch praktisch identisch, zerfallen aber auf unterschiedliche Weise. Vorklinische Tests machen Hoffnung, dass sich das Isotop-Quartett als **flexible Waffe gegen Krebs** bewähren könnte.



bleiben«. Die Reichweite der Strahlung entspricht somit ein paar Zelldurchmessern. Alphastrahler eignen sich daher zur Bekämpfung einzelner Krebszellen – auch weil die Heliumkerne auf ihrer kurzen Wegstrecke sehr intensiv mit umgebender Materie wechselwirken und zahlreiche Atome und Moleküle zertrümmern. Das erzeugt in der Erbsubstanz (DNA) der betroffenen Zellen etliche Doppelstrangbrüche, woran die Zellen in der Regel zu Grunde gehen. Deshalb kann man mit Alphastrahlern auch Krebsarten behandeln, die sehr strahlenresistent sind.

Betastrahler (genauer: β^- -Strahler) sind Nuklide, die beim Zerfall energiereiche Elektronen abgeben. Deren Reichweite im Weichgewebe beträgt einige Millimeter bis Zentimeter. Sie werden bevorzugt zur Therapie von kleinen und mittelgroßen Tumoren und Metastasen eingesetzt.

Mit Hilfe von Anti-Elektronen kann man den Ort des Tumors sehr genau bestimmen

Schließlich gibt es noch Gammastrahler: Nuklide, die energiereiche Photonen freisetzen, welche den menschlichen Körper meist ungehindert durchdringen. Gammastrahler haben sich als sehr nützlich in der Diagnostik erwiesen. Ihre im Körper abgegebene Photonenstrahlung verlässt den Körper und kann mit Gammakameras aufgezeichnet werden, um funktionelle Bilder von körperinneren Strukturen zu erstellen. Im Zuge der so genannten Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT, »single photon emission computed tomography«) lassen sich damit sogar Schnittbilder vom Körper erzeugen.

Auch Positronen- (β^+) sowie Auger-Elektronen-Strahlung sind für medizinische Zwecke interessant. Positronen (Anti-Elektronen) werden beim Zerfall bestimmter neutro-

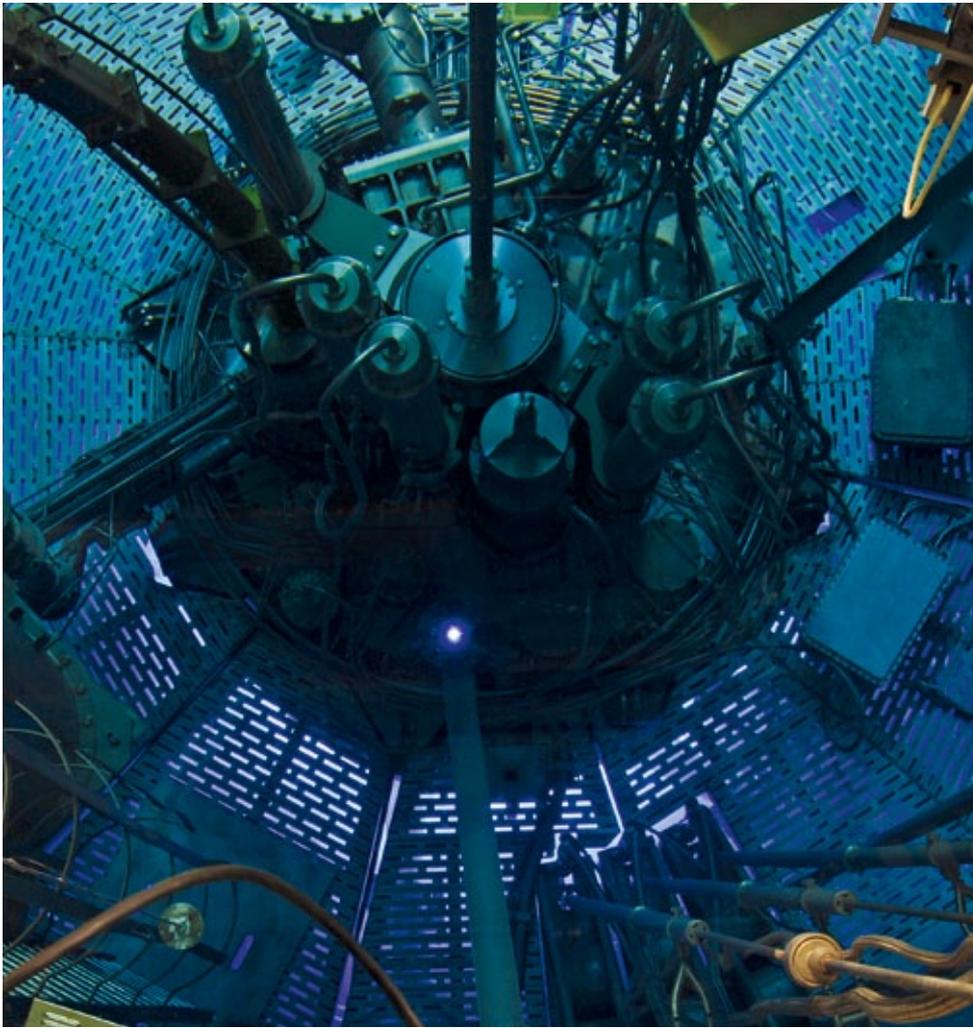
MEHR WISSEN BEI Spektrum.de



Unser Online-Dossier zum Thema »Krebs – der Feind im eigenen Körper« finden Sie unter

www.spektrum.de/krebs





Der Hochflussreaktor am Institut Laue-Langevin (Grenoble, Frankreich) ist die stärkste Neutronenquelle Europas. Hier und an anderen Neutronenquellen, etwa dem Forschungsreaktor FRM2 in Garching bei München sowie der Spallationsneutronenquelle am PSI, produzieren Physiker die Nuklide Lutetium-177 (für klinische Anwendungen) und Terbium-161 (für vorklinische Studien).

nenarmer Isotope frei und nach wenigen Millimetern im umliegenden Gewebe gestoppt. Sodann zerstrahlen sie mit einem Elektron der Umgebung in zwei Gammaphotonen, die den Körper in entgegengesetzten Richtungen verlassen. Jedes nachgewiesene Gammaaar definiert eine Gerade, nahe der die Positronenfreisetzung stattfand. Der Schnittpunkt vieler solcher Geraden erlaubt es, den Ort eines Tumors sehr genau zu bestimmen.

Auger-Elektronen wiederum entstehen, wenn bei einem radioaktiven Zerfall ein Elektron aus einem kernnahen Atomorbital emittiert wird und ein »Loch« in der Elektronenhülle des Atoms zurücklässt, das kurz darauf von einem Elektron einer äußeren Schale besetzt wird. Die dabei frei werdende Energie kann auf ein anderes Elektron desselben Atoms übergehen, welches nun als Auger-Elektron das Atom verlässt. Auger-Elektronen können sehr niedrige Energien besitzen und verfügen im menschlichen Gewebe über entsprechend kurze Reichweiten (Nanometer bis Mikrometer).

Obwohl Radionuklide im Blutstrom durch den ganzen Körper wandern, lässt sich erreichen, dass sie **nur in bestimmten Geweben** wirken

Sie können Krebszellen sehr effektiv zerstören – vorausgesetzt, es gelingt, die entsprechenden Radionuklide nah genug an den besonders strahlenempfindlichen Zellkern heranzubringen. Der medizinische Einsatz von Nukliden, die Auger-Elektronen emittieren, befindet sich noch in der vorklinischen Forschung.

Jedes Nuklid hat in der klinischen Anwendung seine spezifischen Vor- und Nachteile (siehe »Radionuklide in der Tumorthherapie – ein Überblick«, S. 37). Wissenschaftler versuchen, die Herstellungs- und Therapieverfahren so weiterzuentwickeln, dass die Ärzte zunehmend über »maßgeschneiderte« Radioisotope verfügen, die sich jeweils besonders gut zum Bekämpfen bestimmter Tumorarten eignen. Wichtig sind dabei vor allem die Art und Reichweite der freigesetzten Strahlung sowie die Halbwertszeit des radioaktiven Zerfalls. Letztere muss für klinische Zwecke, je nach Anwendung, im Bereich von Stunden, Tagen oder Wochen liegen.

Wir verwenden das Element Terbiem als Grundlage für einen flexibel einsetzbaren »Werkzeugkoffer« mit Radiopharmaka. Terbiem tritt in Gestalt zahlreicher Nuklide auf, von denen vier für die Nuklearmedizin interessant sind: Tb-149, Tb-152, Tb-155 und Tb-161. Zusammen decken sie das ganze Spektrum der beschriebenen Strahlenarten (Gamma-, β^- , β^+ , Alpha- und Auger-Elektronen-Strahlung) ab, was sie für zahlreiche diagnostische und therapeutische Anwendungen geeignet erscheinen lässt. Biochemisch verhalten sich alle exakt gleich – man kann ein medizinisch interessantes Molekül also sowohl mit einem diagnostischen Terbiemnuklid markieren (zu Untersuchungszwecken) als auch mit einem therapeutischen Terbiemnuklid beladen (zu Behandlungszwecken) – die Verteilung im Körper wird in beiden Fällen identisch sein.

Leider war bis vor Kurzem keines dieser Isotope kommerziell verfügbar. Um dies zu ändern, initiierten wir eine Zusammenarbeit europäischer Forschungslabors am CERN, am ILL und am PSI. Die dort vorhandenen Geräte und Anlagen ermöglichen es, die medizinisch interessanten Terbiemnuklide in erforderlicher Reinheit herzustellen. So nutzen wir den europäischen Hochflussreaktor am ILL sowie die Spallations-Neutronenquelle am PSI (sie liefert einen kontinuierlichen Neutronenfluss), um Tb-161 zu erzeugen. Das Nuklid, das β^- -Strahlung und Auger-Elektronen emittiert, entsteht dabei durch Neutronenbestrahlung von hoch angereicherter Gadolinium-160. Schwierig bei dem Verfahren ist es, die frisch produzierten Terbiemnuklide vom Gadolinium zu trennen, weil beide sich chemisch stark ähneln. Zudem muss die Separierung schnell erfolgen, da Tb-161 mit einer Halbwertszeit von knapp sieben Tagen zerfällt. Uns gelingt es inzwischen, mehr als 90 Prozent des erzeugten Terbiems in hochreiner Form zu extrahieren.

Im Gegensatz zu Tb-161 lassen sich die Nuklide Tb-149, Tb-152 und Tb-155 nicht durch Neutronenbeschuss erzeugen. Für ihre Herstellung benötigen wir schnelle Protonen.

Beschießt man Tantalproben mit schnellen Protonen, entstehen Isotope, die für medizinische Zwecke interessant sind

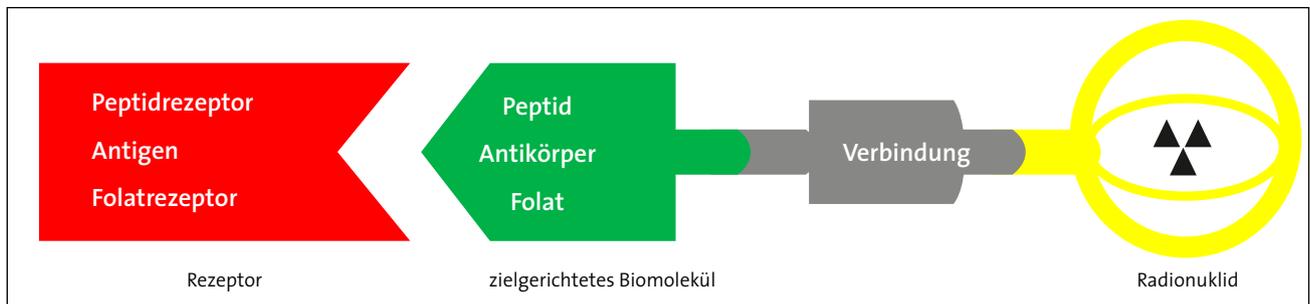
Am CERN befindet sich der Teilchenbeschleuniger LHC (Large Hadron Collider), wo ein Linear- und drei kleinere Ringbeschleuniger regelmäßig den Hauptbeschleunigerring mit schnellen Protonen befüllen. Längst nicht alle Protonen gelangen in den Hauptring, fast die Hälfte wird auf Materieproben geschossen, wobei zahlreiche verschiedene Nuklide entstehen. Wir verwenden das Element Tantal, bei dessen

Beschuss sich diverse Radionuklide der Seltenen Erden bilden – darunter die interessanten Terbiemsorten. Diese herauszufiltern, ist allerdings eine große Herausforderung.

Hierfür erhitzen wir das Tantal während des Protonenbeschusses auf mehr als 2000 Grad Celsius, was dazu führt, dass die entstehenden Terbiemisotope aus den Proben herausdiffundieren. Die so freigesetzten Atome beschließen wir mit Laserstrahlen, so dass sie ein Elektron verlieren und zu Ionen werden. Diese Ionen beschleunigen wir in einem elektrischen Feld und trennen sie mit einem Magneten entsprechend ihrer Masse. Das Verfahren hat den Vorteil, chemisch selektiv zu sein: Durch sorgfältiges Abstimmen der Laserwellenlänge lässt sich gezielt nur ein bestimmtes Element ionisieren, um es von störenden Radionukliden anderer Elemente zu separieren. Die Kombination von Laserionisation und magnetischer Massentrennung liefert daher die gewünschten Terbiemisotope in hoher Reinheit.

Wie lässt sich das Gift im Körper an die richtige Stelle bringen?

Die Arbeit der Physiker und Radiochemiker ist damit beendet, und es beginnt jene der Biologen und Pharmazeuten. Sie haben die Aufgabe, Terbiemnuklide so in den Körper einzuschleusen, dass diese ihre Wirkung lediglich an Krebszellen entfalten. Die Nuklide einfach in die Blutbahn zu injizieren, würde mehr Schaden als Nutzen anrichten. Ionisierende Strahlung kann nicht zwischen gesunden und entarteten Zellen unterscheiden – sie schädigt beide gleichermaßen.



Zielgerichtete Radiopharmaka funktionieren nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Das Radionuklid wird an ein Biomolekül gekoppelt – ein Peptid, einen Antikörper oder ein kleines organisches

Molekül wie Folsäure – und in die Blutbahn gegeben. Das Biomolekül bindet sich im Körper an eine passende Struktur, etwa auf Krebszellen, so dass dort das Radionuklid seine Wirkung entfaltet.

Radioisotope in der Tumorthherapie – ein Überblick

Das Isotop Iod-131, ein Beta- und Gammastrahler, war das erste erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzte Radionuklid. Es entsteht bei der Kernspaltung von Uran und fällt heute meist als Nebenprodukt beim Herstellen von Technetium-99m an, dem am häufigsten verwendeten diagnostischen Isotop der Nuklearmedizin. Iod-131 hat unter anderem den Vorteil, in großen Mengen verfügbar zu sein. Auch gibt es in der Chemie etablierte Methoden, das Element an organische Moleküle zu binden, was für die medizinische Verabreichung von großer Bedeutung ist.

Yttrium-90 fällt ebenfalls bei der Kernspaltung von Uran an und ist, wie Iod-131, leicht verfügbar. Es sendet Betastrahlung mit einer Reichweite von bis zu zwölf Millimetern in Weichgewebe aus. Im klinischen Einsatz werden somit nicht nur Tumorzellen in direkter Nachbarschaft des Radionuklids bestrahlt, sondern auch weiter entfernte Zellen. Das kann durchaus erwünscht sein, um beispielsweise in größeren Metastasen die gesamte Tumormasse zu treffen. Bei zu großer Reichweite der Strahlung können jedoch auch gesunde Zellen in Mit-

leidenschaft gezogen werden, was eventuell Nebenwirkungen verursacht.

Als »Goldstandard« der Radionuklidtherapie mit Betastrahlern gilt heute Lutetium-177, da es relativ energiearme Strahlung mit weniger als zwei Millimeter Reichweite freisetzt, was die Strahlenwirkung stärker auf die Tumorzellen beschränkt. Zudem gibt Lutetium-177 auch Gammastrahlung geringer Intensität ab, mit der man während der Behandlung überwachen kann, ob die verabreichten Nuklide an den richtigen Körperstellen wirken. Indem man das Isotop an bestimmte Peptide (kleine Proteine) oder Antikörper koppelt, kann man sehr genau vorgeben, wo es sich anreichern soll – etwa in neuroendokrinen Tumoren, Lymphomen oder Prostata Tumoren. Allerdings ist die Herstellung von reinem Lutetium-177 technisch sehr anspruchsvoll und erfordert ausgefeilte radiochemische Trennverfahren. Die Erzeugung eines einzigen Gramms würde rund eine Milliarde Euro kosten – doch ließen sich damit mehr als 100 000 Patienten behandeln.

Nuklearmediziner haben daher verschiedene Methoden entwickelt, um die strahlenden Atome an Krebszellen und in Tumoren anzureichern.

So genannte metabolische Therapien nutzen die Tatsache aus, dass Tumorzellen oft einen spezifischen Stoffwechsel aufweisen. Schilddrüsenzellen haben typischerweise einen hohen Bedarf an Iod. Dieser bleibt meist auch in Schilddrüsentumoren und ihren Metastasen erhalten. Verabreicht man also radioaktives Iod, so wird es im Tumor und in seinen Absiedlungen angereichert. Das versetzt Mediziner in die Lage, die Geschwulste mit dem Nuklid Iod-123, das Gammastrahlen aussendet, per SPECT bildlich darzustellen. Mit dem Isotop Iod-131 wiederum, einem Beta- und Gammastrahler, lassen sich die Tumoren von innen her bestrahlen und abtöten.

Bei etlichen Krebsarten entstehen Metastasen in den Knochen. Diese wachsen deutlich schneller als normale Knochenzellen und haben daher einen stark erhöhten Bedarf an Mineralien wie Kalzium und Phosphaten. Der Umstand erlaubt es, den Krebs zu behandeln, indem man radioaktive Isotope verabreicht, die sich chemisch wie Kalzium verhalten – etwa Erdalkalielemente wie Strontium-89 oder Radium-223. Sie sammeln sich bevorzugt in den Metastasen an und entfalten dort ihre tödliche Wirkung.

Leider versagen solche Anreicherungsverfahren bei vielen Krebsarten. Dennoch haben die Nuklearmediziner Wege gefunden, radioaktive Nuklide zielgerichtet in Krebszellen einzuschleusen. Sie nutzen dabei das Prinzip des Trojanischen Pferds, jener hölzernen Figur, in der die Griechen laut Mythos ihre besten Kämpfer versteckten, um sie in die Stadt

Troja zu schmuggeln. In der Nuklearmedizin übernehmen Biomoleküle die Rolle des Pferds. Bestimmte Krebszellen tragen spezifische »Marker« auf ihrer Oberfläche, das sind Moleküle (beispielsweise Proteine), die nur auf den entarteten Zellen vorkommen, hingegen kaum oder gar nicht auf gesunden Körperzellen. Biomoleküle mit entsprechenden Bindungseigenschaften – etwa Antikörper, Peptide (kleine Proteine) oder Vitamine – können an die Marker andocken und von dort ins Innere der Krebszelle vordringen. Hat man sie zuvor mit einer giftigen Fracht beladen, beispielsweise mit radioaktiven Nukliden, befördern sie diese in die Zelle hinein. Das Verfahren setzen Mediziner schon seit Langem in der zielgerichteten Chemotherapie ein, mit dem Chemotherapeutikum an Stelle des Radionuklids in der Rolle des Zellgifts. Aber auch wenn die Biomoleküle lediglich außen an der Krebszelle haften, kann ihre Nuklidfracht wirken, sofern die ausgesendete Strahlung bis in die Zelle reicht.

Der klinische Einsatz von Antikörpern, die mit Radionukliden verknüpft sind, wird als Radio-Immuno-Therapie bezeichnet. Koppelt man das Radionuklid hingegen an ein Peptid, spricht man von Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, abgekürzt PRRT. Sie hat im Gegensatz zur zielgerichteten Chemotherapie den Vorteil, dass die winzige »Huckepack-Ladung« des Radionuklids die Eigenschaften des Trägerpeptids hinsichtlich Pharmakokinetik und Selektivität der Bindung praktisch nicht beeinflusst.

Wir verwenden das Vitamin Folsäure als trojanisches Pferd. Viele Tumorzellen nehmen es über den so genannten Folatrezeptor auf und transportieren es in ihr Inneres. Einige Krebsarten zeichnen sich dadurch aus, dass die Krebszellen

sehr viele Folatrezeptoren besitzen. Dazu gehören Tumorerkrankungen der Eierstöcke, der Gebärmutter, der Lunge und der Nieren. In gesunden Körperzellen ist der Folatrezeptor dagegen kaum verbreitet und tritt lediglich in den Nieren gehäuft auf.

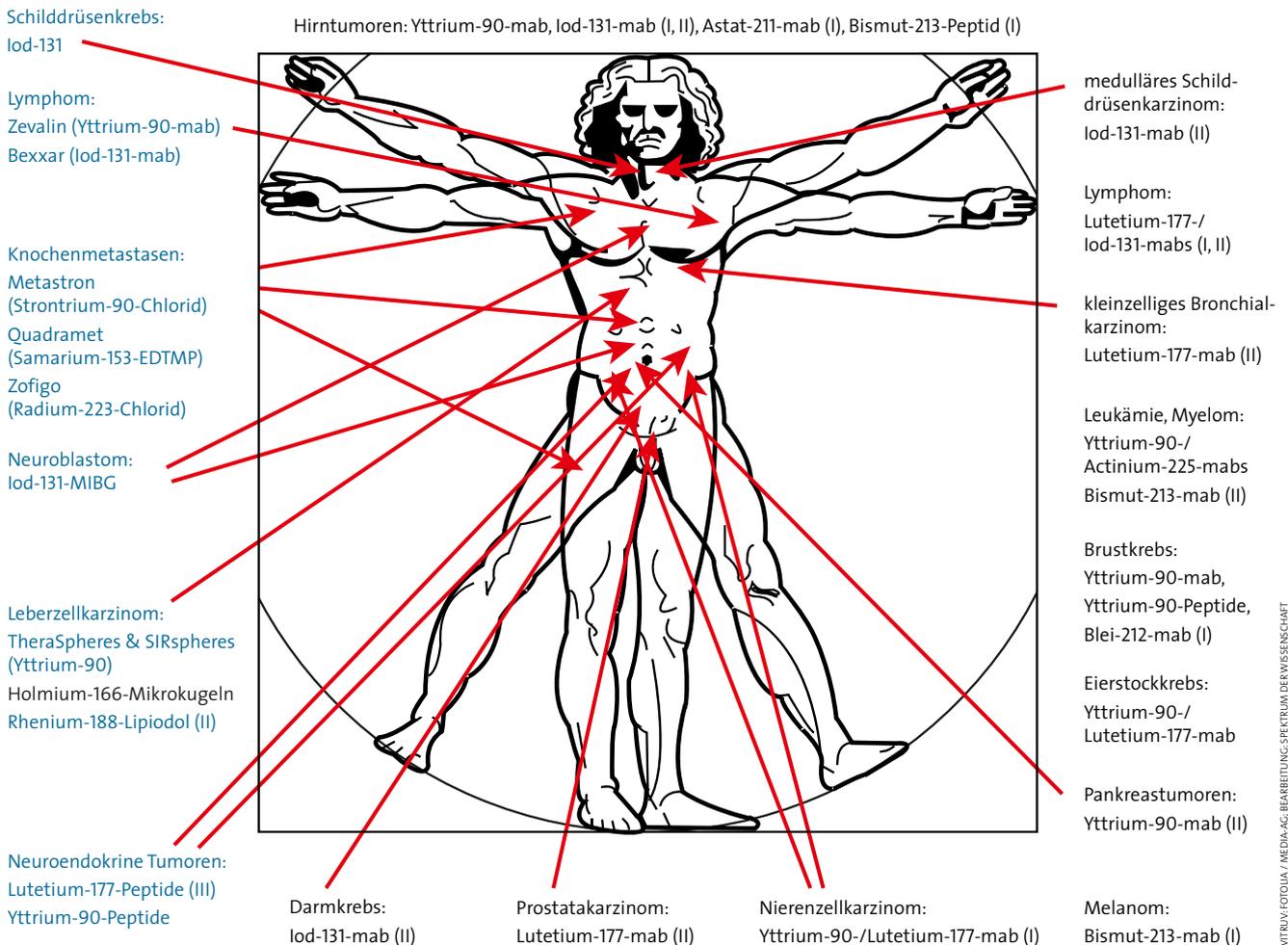
Trojanisches Pferdchen aus drei verschiedenen Molekülen

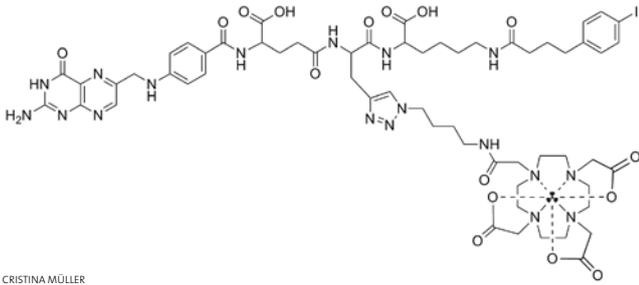
Um unsere Terbiumnuklide mit der Folsäure zu verknüpfen, bauen wir eine Art molekularen Käfig an das Vitamin an, der Metalle wie Terbium stabil und sicher einschließt. Doch damit ist das Pferd noch nicht fertig gezimmert. Folsäure ist ein relativ kleines Molekül, das sich über das Blut sehr schnell im Körper verteilt, allerdings auch rasch über die Niere wieder ausgeschieden wird. Das wirkt einer Anreicherung im Tumor entgegen und kann zur Schädigung der Niere führen, falls sich dort zu viele Radioisotope ansammeln. Um die Aufenthaltsdauer des Folsäure-Terbium-Komplexes im Blut zu verlängern, fügen wir an das natürliche Vitamin ein Molekül an,

das eine Affinität zu Albumin aufweist, einem Protein des Blutserums. Dadurch zirkuliert der ganze Komplex deutlich länger im Blutkreislauf – die Krebszellen lagern infolgedessen mehr davon ein, und die Niere muss weniger ausscheiden. Dieses künstliche Molekülkonstrukt, ein so genanntes Folat, haben wir für vorklinische Tests mit unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Terbiumnukliden bestückt, um Terbiumfolate (Tb-Folate) zu erzeugen (Grafik rechts).

Zunächst prüften wir die Stabilität der Komplexe. Es zeigte sich, dass die Tb-Folate selbst bei einer Woche Verweildauer im menschlichen Blutplasma intakt bleiben. Anschließend testeten wir, wie spezifisch die Komplexe an Tumorzellen in Kultur andocken. Darauf folgten Experimente mit Labormäusen, die unter künstlich hervorgerufenen Tumorerkrankungen litten. Um zu untersuchen, wie sich Tb-Folat im Körper der Tiere verteilt, verfolgten wir die von den Nukliden ausgesandte Gammastrahlung mittels SPECT- und PET-Bildgebung. Hierfür stellten wir die Mäuse durch Betäuben ruhig und brachten sie in einen speziellen Kleintierscanner, der die

Eine Vielzahl zielgerichteter Radiopharmaka wird klinisch erforscht oder befindet sich bereits im Routineeinsatz (blau). Die römischen Zahlen stehen für die jeweilige klinische Studienphase und »mab« für monoklonale Antikörper, die spezifisch an bestimmte Krebszellen binden.





CRISTINA MÜLLER

Das von den Autoren erzeugte Radiopharmakon besteht aus einem Folsäure-Gerüst (links oben), einem molekularen Käfig, der das Terbiumnuklid einschließt (rechts unten), sowie einem Molekül, das sich an einen Bestandteil des Blutserums bindet (rechts oben). Das ganze Konstrukt wird als Terbiumfolat (Tb-Folat) bezeichnet.

Strahlung detektierte. Zum anatomischen Vergleich nahmen wir parallel Röntgenbilder der Nager auf.

Wie die Versuche belegen, reichern sich die Tb-Folate in den Tumoren und in den Nieren der Tiere an, aber kaum in anderen Organen. Der Effekt ist bereits eine Stunde nach Verabreichen der Komplexe nachweisbar und hat nach vier Stunden seine maximale Ausprägung erreicht. Selbst sieben Tage später ist die Konzentration des Wirkstoffs in den Tumorzellen immer noch hoch. Demnach gelangt unser trojanisches Pferd an die richtige Stelle. Doch genügt das, um den Feind (die Krebszellen) von innen heraus zu besiegen?

Innenbeschuss mit Partikeln dämmt Tumorwachstum ein

Um diese Frage zu beantworten, untersuchten wir das Tumorwachstum in verschiedenen Gruppen von Mäusen. Jedem Tier wurde die gleiche Zahl von Krebszellen injiziert. Die erste Gruppe bekam vier Tage später eine Dosis Tb-161-Folat (ein Beta- und Auger-Elektronen-Strahler), die zweite erhielt vier und acht Tage später jeweils eine Dosis Tb-149-Folat (ein Alphastrahler). Die Kontrollgruppe schließlich behandelten wir mit einer nicht radioaktiven physiologischen Kochsalzlösung. Über acht Wochen hinweg verfolgten wir die Tumorgroße und das Körpergewicht der Mäuse. Während jene aus der Kontrollgruppe sehr große Tumoren entwickelten, war das Tumorwachstum bei Tieren der anderen beiden Gruppen stark verlangsamt; bei einigen Mäusen verschwanden die Geschwulste sogar. Die Kontrolle der Blutwerte ergab, dass die Nieren trotz Aufnahme von Tb-Folat nicht merklich geschädigt wurden.

Wie geht es weiter? In der vorklinischen Forschung suchen wir derzeit nach Möglichkeiten, den Übertritt von Tb-Folaten in die Nieren weiter einzuschränken, etwa durch vorherige Blockade der dort befindlichen Folatrezeptoren mit geeigneten Bindungspartnern. Auch testeten wir neue Kombinationen aus Terbiumisotopen und Antikörpern oder Peptiden. Die klinische Anwendung unserer Tb-Folate liegt allerdings noch in der Zukunft. Bevor sie routinemäßig eingesetzt werden können, müssen sie – wie alle neuen Arznei-

stoffe – nach der vorklinischen Phase eine dreistufige klinische Testserie durchlaufen. In der ersten Phase wird an wenigen Teilnehmern untersucht, wie sich das Radiopharmakon im Körper verteilt und ob es inakzeptable Nebenwirkungen hat. In der zweiten Phase testen die Mediziner unterschiedliche Dosierungen, um die optimale Verabreichungsart zu finden. Schließlich wird das neue Radiopharmakon in einer groß angelegten Studie (Phase III) mit der besten herkömmlichen Therapie verglichen und muss dabei beweisen, dass es dieser gegenüber einen Vorteil hat.

Unser »Schweizer Taschenmesser der Nuklearmedizin« könnte sich als vielseitige Waffe im Kampf gegen Krebs bewähren – als Allheilmittel aber nicht. Jede Krebsart ist anders, und längst nicht alle Tumoren verfügen über geeignete Folatrezeptoren, damit unsere künstlich erzeugten Komplexe wirken können. Mit der Schaffung unseres trojanischen Pferds wagten wir ein riskantes, kompliziertes Unternehmen, weil die einfacheren, herkömmlichen Methoden versagten. Doch obwohl die Griechen Troja mit Hilfe ihrer berühmten List besiegten, wurden die meisten Kriege davor und danach mit konventionellen Mitteln gewonnen. Ganz ähnlich gilt auch in der Krebsmedizin: Radiopharmaka sind weder eine Konkurrenz zum »Schwert« (dem Skalpell des Chirurgen) noch zu »Schusswaffen« (den Anlagen für die Strahlentherapie) und auch nicht zur Chemotherapie, sondern eine sinnvolle Ergänzung dazu. ~

DIE AUTOREN



Ulli Köster (links) ist Physiker. Er befasst sich unter anderem mit der Herstellung radioaktiver

Isotope für die Medizin am Hochflussreaktor des Institut Laue-Langevin in Grenoble, Frankreich. **Cristina Müller** arbeitet als Privatdozentin an der ETH Zürich und als Forschungsgruppenleiterin am Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften (ZRW), Paul Scherrer Institut, Schweiz. Ihr Schwerpunkt ist die vorklinische Forschung, insbesondere die Entwicklung und Anwendung radioaktiv markierter Folsäure-Abkömmlinge. **Roger Schibli** ist außerordentlicher Professor für radiopharmazeutische Wissenschaften an der ETH Zürich und Leiter des ZRW.

QUELLEN

Müller, C. et al.: A Unique Matched Quadruplet of Terbium Radioisotopes for PET and SPECT and for α - and β -Radionuclide Therapy: An in vivo Proof-of-Concept Study with a New Receptor-Targeted Folate Derivative. In: *Journal of Nuclear Medicine* 53, S. 1951–1959, 2012
Müller, C. et al.: Future Prospects for SPECT Imaging Using the Radiolanthanide Terbium-155 – Production and Preclinical Evaluation in Tumor-Bearing Mice. In: *Nuclear Medicine and Biology* 41, S. e58–e65, 2014
NuPECC: Nuclear Physics for Medicine. European Science Foundation, ISBN: 978-2-36873-008-9; www.nupecc.org/npmed/npmed2014.pdf

Dieser Artikel im Internet: www.spektrum.de/artikel/1309284