

Radioaktive Metalle für die Tumortherapie

Hans-Jürgen Pietzsch, Holger Stephan, Jörg Steinbach

Tumorerkrankungen stellen nach denen des Herz-Kreislaufsystems in Deutschland die zweithäufigste Todesursache dar. Eine der größten Herausforderungen an die Medizin im 21. Jahrhundert besteht daher in der Entwicklung neuer, effektiver Krebstherapien. Trotz der großen Fortschritte, die insbesondere während des letzten Jahrzehnts bei der Diagnostik von Tumoren, beispielsweise mit der Positronen-Emissions-Tomographie, erzielt werden konnten, stützt sich die Tumortherapie vor allem auf klassische Methoden. Insgesamt - so muss man leider konstatieren - wurde nur eine schrittweise Verbesserung der Behandlungserfolge erzielt. Dementsprechend ist jede Methode, die einen möglichst signifikanten Beitrag zur Verbesserung von Behandlungsstrategien und damit zur Verbesserung des Therapieerfolges leisten kann, als Fortschritt zu werten.

Ionisierende Strahlen sind nach dem Messer des Chirurgen die erfolgreichste und am häufigsten eingesetzte Waffe gegen den Krebs. Bei der externen Strahlentherapie werden hohe Strahlendosen auf ein kleines Volumen im Körper konzentriert. Ziel ist es, die zur Vernichtung der krankhaft veränderten Körperzellen erforderliche Strahlendosis vorrangig im Tumor zu applizieren, gleichzeitig aber das benachbarte, gesunde Gewebe weitgehend zu schonen. Damit ein Tumor vollständig zerstört werden kann, muss die wirksame Strahlendosis alle krankhaften Zellen treffen. Ihre Grenzen findet die externe Bestrahlung häufig bei der metastasierenden Erkrankung, wobei Tumorzellen über Blut oder Körperflüssigkeiten abgeschwemmt werden und an neuen Orten weiter wachsen. Kleine Tumorzellhaufen können klinisch nicht gefunden werden, erst ab einer bestimmten Größe (ca. 5 mm Durchmesser) werden sie überhaupt erfassbar. Deshalb muss in diesen Fällen die Behandlungsmethode systemisch sein, d.h. die Tumortherapeutika müssen über die Blutbahnen zu den (zum Teil nicht sichtbaren) Metastasen gelangen. Dies ist das Gebiet der Chemotherapie und der gezielten internen Radionuklidtherapie (Endoradionuklidtherapie).

In diesem Falle wird als therapeutisch wirksame Dosis nicht die weitreichende Röntgen- oder Gammastrahlung genutzt, sondern die von einigen Radionukliden emittierte Partikelstrahlung (gewöhnlicherweise Beta-Strahlung). Das Radionuklid wird zum Tumor transportiert und die dort freiwerdende Strahlungsenergie führt dann zum Absterben der Tumorzellen. Dieses Prinzip konnte bisher nur für wenige Anwendungsfälle erfolgreich eingesetzt werden. Das bekannteste Beispiel dafür ist die Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen mit Iod-131, das sich selektiv im Schilddrüsengewebe anreichert und dort mithilfe seiner Partikelstrahlung die Tumorzellen vernichtet.

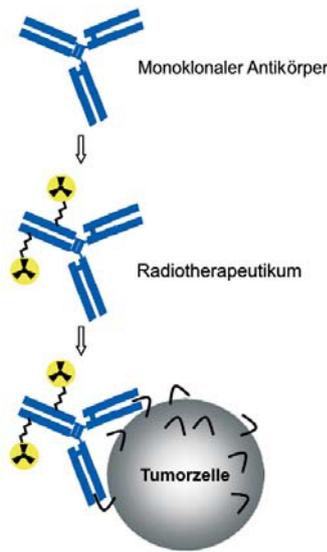


Abb. 1: Prinzip der Radioimmuntherapie: Ein Radiotherapeutikum bindet an eine Tumorzelle, wo die radioaktive Strahlung ihre zellzerstörende Wirkung entfalten kann.

Klinische Bedeutung hat die Radioimmuntherapie als Spezialfall der Endoradio-nuklidtherapie gewonnen. Dabei werden spezifisch gegen Tumorzellen gerichtete Antikörper radioaktiv markiert. Mit den Antikörpern gelangen die Radionuklide zum Tumor, wo die radioaktive Strahlung ihre zellzerstörende Wirkung entfalten kann. Gesundes Gewebe wird dabei weitgehend geschont (Abb. 1).

Für radiotherapeutische Anwendungen sind Radionuklide notwendig, die beim Zerfall Partikel (Beta- oder Alpha-Teilchen) aussenden, Halbwertszeiten im Bereich einiger Stunden bis wenige Tage aufweisen und dabei eine sehr hohe örtliche Strahlendosis erzeugen. Es soll also genügend Zeit für die Herstellung der Arzneimittel, ihren Transport innerhalb des Organismus zum Tumor und vor allem zur Abgabe der Strahlendosis an die Tumorzellen zur Verfügung stehen. Um die Strahlenbelastung für das gesunde Gewebe zu minimieren, müssen auf der anderen Seite die Radionuklide in relativ kurzer Zeit in nicht-radioaktive, also stabile Folgenuklide zerfallen. Die Abb. 2 gibt einen Überblick über die Elemente, deren Radioisotope potentielle Therapienuklide sind.



Abb. 2: Übersicht zu therapeutisch relevanten Radionukliden.

H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Uun	Uuu	Uub							
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

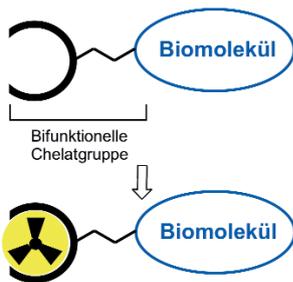


Abb. 3: Prinzipieller Aufbau eines Radiometallpharmakons. Grundsätzlich besteht ein Radiometallpharmakon aus vier Komponenten: einer bifunktionellen Chelatgruppe, einer Spacereinheit, einem Radionuklid und einem Biomolekül. Die bifunktionelle Chelatgruppe muss das Radionuklid mit hoher Stabilität binden und eine kopplungsfähige Gruppe zum Anbinden von Biomolekülen enthalten. Biomoleküle, wie spezifische Peptide, Proteine, Antikörper oder Aptamere, werden über einen Spacer mit der bifunktionellen Chelateinheit verknüpft und sollen eine steuerbare Bioverteilung ermöglichen. Die Markierung der mit dem Biomolekül versehenen Chelateinheit mit dem Radionuklid soll vorzugsweise in der letzten Stufe erfolgen, um beim Anwender ein einfaches Einschrittverfahren zu ermöglichen.

Prinzipiell stehen die Gruppen der Beta- und Alpha-Strahler sowie Auger-Elektronen emittierende Radionuklide zur Verfügung. Während man mit Betastrahlern größere Areale bis zu mehreren Millimetern zerstören kann, ergibt sich beim Einsatz von Alphastrahlern die Möglichkeit, einzelne Zellschichten zum Absterben zu bringen. Auger-Elektronen-Emitter müssen wegen der geringen Reichweite direkt im Zellkern, d.h. in unmittelbarer Nähe zur DNA, zur Anwendung kommen.

Unsere Untersuchungen haben wir mit den Radionukliden Kupfer-64 und Rhenium-188 mit Halbwertszeiten von etwa dreizehn beziehungsweise siebzehn Stunden begonnen. Neben der gewünschten Partikelstrahlung (Beta-Strahlung) senden diese Radionuklide gleichzeitig Positronen- bzw. Gammastrahlung aus, die es mit Hilfe spezieller Detektionstechniken erlaubt, die Verteilung der radioaktiven Substanzen zu erfassen und bildlich darzustellen. Darüber hinaus sind

diese Radionuklide leicht verfügbar. Kupfer-64 können wir mit Hilfe des institutseigenen Kreisbeschleunigers (Zyklotron) herstellen. Für die Gewinnung von Rhenium-188 nutzen wir einen kommerziell erhältlichen Radionuklid-Generator, der auch in Kliniken aufgestellt werden kann. Die unterschiedliche maximale Reichweite der Strahlung im Gewebe - etwa 1 Millimeter für Kupfer-64 und 11 Millimeter für Rhenium-188 - gestattet eine breite Anwendung für Tumore verschiedener Größe.

Ein therapeutischer Einsatz von Radionukliden stellt besonders hohe Anforderungen an die metabolische und radiolytische Stabilität der zu entwickelnden Radiopharmaka. Das bedeutet, dass die applizierte Verbindung intakt zum Wirkungsort transportiert werden und dort verbleiben muss, bis die Strahlung abgeklungen ist. Mögliche Metaboliten dieser Radiopharmaka müssen den Körper verlassen, ohne gesundes Gewebe zu schädigen. Damit sind Verbindungen gefragt, die über einen zielsuchenden und einen komplexbildenden Teil für metallische Radionuklide verfügen, also verschiedene Funktionen erfüllen müssen (Abb. 3). Aufgrund der unterschiedlichen Koordinationschemie von Rhenium- und Kupferverbindungen erfordert das eine differenzierte Herangehensweise für die beiden Radiometalle. Im Folgenden sollen die in unserem Institut gegenwärtig verfolgten Ansätze zur Entwicklung von radiomarkierten Rhenium- und Kupferverbindungen vorgestellt werden: Für die Herstellung von stabilen Komplexen für Rhenium-188 setzten wir auf die Weiterentwicklung von im Hause etablierten Strategien. Das ist einmal das so genannte „4+1“-Gemischtligandkonzept (Abb. 4). Dabei wird das Radiometall mit einem vierzähligen Liganden - über drei Schwefeldonoratome und ein Aminostickstoffdonoratom - sowie über ein Phosphordonoratom eines Phosphins gebunden. Das führt zu sehr stabilen Komplexen. Die Ankopplung an ein tumoraffines Molekül kann über eine Carboxylgruppe, die am vierzähligen Liganden oder am Phosphin sitzt, erfolgen. Die Ligandstruktur bietet vielfältige Möglichkeiten, physiko-chemische Parameter, z. B. die Löslichkeit, zu variieren und damit die Einsatzbreite zu erweitern.

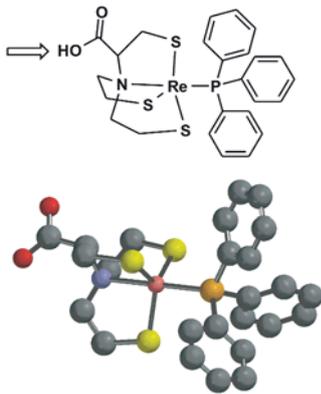


Abb. 4: Rheniumkomplex nach dem „4+1“-Ligandkonzept

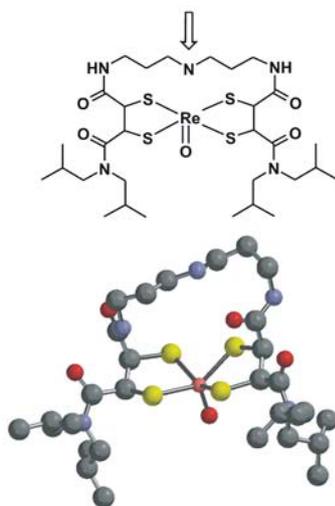


Abb. 5: Rheniumkomplex auf der Basis von verbrückten Dimercaptobornsteinsäure-Chelateinheiten

Chemisch sehr robuste radioaktive Rheniumkomplexe lassen sich auch auf der Basis von verbrückten Dimercaptobornsteinsäure-Chelateinheiten herstellen (Abb. 5). Auch dieser Ansatz lässt eine breite Strukturvielfalt zu. Außerdem lassen sich löslichkeitsvermittelnde Einheiten an die Carboxylgruppen der Dimercaptobornsteinsäure knüpfen. Insgesamt ist die Synthese derartiger Rheniumkomplexe eine Herausforderung an die Chemiker, weil während der Herstellung Stereoisomere, d. h. Verbindungen mit derselben Konstitution, aber einer unterschiedlichen räumlichen, dreidimensionalen Anordnung ihrer Atome und Atomgruppierungen, entstehen. Dies trifft ebenso auf sechszählige Chelate auf der Basis des Bispidins (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan) zu. Dieses Ligandensystem, das wir zusammen mit Kollegen der Universität Heidelberg entwickeln,

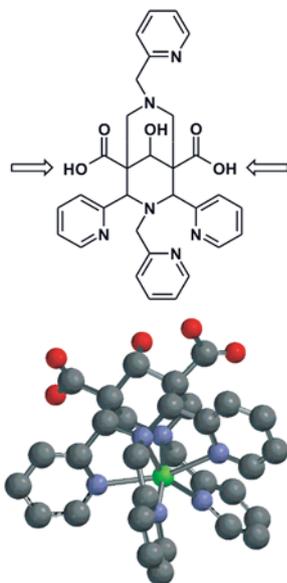


Abb. 6: Bispidinligand mit vier Pyridingruppen und der entsprechende Kupfer(II)-Komplex

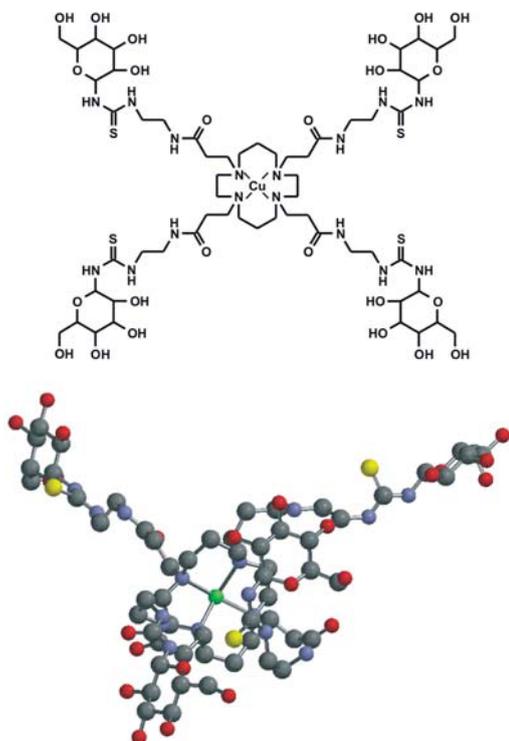


Abb. 7: Kupferhaltiges Dendrimer der 1. Generation mit vier Glucoseeinheiten an der Peripherie

eignet sich zur Herstellung von sehr stabilen Kupfer(II)-Komplexen. Ein Vertreter ist in Abb. 6 gezeigt. Das Kupfer(II)-Ion wird durch insgesamt sechs Donor-Atome (zwei Aminostickstoff- und vier Pyridinstickstoffatome) gebunden und praktisch komplett von der Umgebung abgeschirmt, was die hohe Stabilität erklärt. Die Bildung dieser Bispidin-Radiokupfer-Komplexe kann bei Raumtemperatur und bei physiologischen pH-Werten vorgenommen werden. Das Ankoppeln eines tumoraffinen Moleküls erscheint über die Carboxylgruppen des Bispidingerüsts möglich und wird gegenwärtig untersucht. Für die Stoffklasse der Dendrimere ergibt sich eine nahezu unbegrenzte Vielfalt möglicher Ligandstrukturen mit einstellbaren Komplexbildungs- und Löslichkeitseigenschaften. Hierbei wird das Radiometall von einer zentralen Chelateinheit fest gebunden und um diesen Moleküllern werden strukturperfekte Verzweigungseinheiten angeordnet, die an der Oberfläche Biomoleküle wie Zucker, Peptide oder Nucleotide enthalten können. Abb. 7 zeigt ein Dendrimer mit einfacher Verzweigung (1. Generation), einem komplex gebundenen Kupfer(II)-Ion und vier Glucosemolekülen an der Peripherie. Durch die Syntheseführung ist es möglich, schrittweise Moleküle mit der doppelten Anzahl an Oberflächengruppen zu erzielen (2. Generation). Man erzeugt so Generation für Generation. Die 2. Generation des in Abb. 7 dargestellten Moleküls würde dann 8 Glucosemoleküle enthalten. Man ist damit in der Lage, die Stabilität der gebildeten Metallkomplexe mit zunehmender Verzweigung und dadurch zunehmender Abschirmung zu erhöhen und durch gezielte Einführung von Oberflächengruppen Einfluss auf die Bioverteilung zu nehmen.

Die vorgestellten Konzepte lassen sich prinzipiell auch auf die Herstellung von Metallkomplexen anderer therapeutisch relevanter Radionuklide anwenden. Dafür sind eine Vielzahl unterschiedlicher Teilaufgaben zu lösen. Das betrifft insbesondere Arbeiten zur Ligandsynthese, zur Koordinationschemie sowie tumorbiologische und radiopharmakologische Aspekte. Dies erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Experten aus der Chemie, der Biologie und der Medizin, wie sie z. T. im Institut vertreten sind. Allerdings sind die Zeiträume, die zwischen der Erforschung neuer Präparate und der Anwendung am Patienten liegen, lang.

Auf dem Gebiet der Entwicklung von Radiometallverbindungen für die Tumorthherapie kooperieren wir extern mit Fachkollegen der Universitäten Heidelberg, Bonn, Ferrara (Italien), Kitakyushu (Japan) sowie des Instituts für Nuklearchemie und Technologie Warschau. Künftig werden diese Arbeiten stärker in Zusammenhang mit dem neugegründeten Zentrum für Innovationskompetenz für Medizinische Strahlenforschung in der Onkologie, „OncoRay“, das von der Technischen Universität Dresden, dem Forschungszentrum Rossendorf und dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden getragen wird, vorangetrieben.