

Brustkrebs-Antikörper einfach und schnell radioaktiv markieren

Radioaktive Antikörper gegen Krebszellen werden für die PET-Bildgebung in der medizinischen Diagnostik oder für die gezielte Radioimmuntherapie eingesetzt. Forschende der Universität Zürich haben eine neue Methode entwickelt, um Antikörper mithilfe von UV-Licht radioaktiv zu markieren. In weniger als 15 Minuten sind die Substanzen für die Krebsdiagnostik oder -therapie einsatzbereit.

Radioaktive Antikörper werden in der Nuklearmedizin als Substanzen für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet. Dieses bildgebende Verfahren verbessert die Krebsdiagnose und hilft, Chemotherapien zu überwachen. Radioaktiv markierte Antikörper werden auch für die Krebsbehandlung entwickelt – Radioimmuntherapie genannt. Die Antikörper spüren im Körper gezielt die Tumorzellen auf und bestrahlen sie direkt am Zielort, während das umliegende, gesunde Gewebe weitgehend geschont wird.

Photoradiomarkierung: Radiochemie im Handumdrehen

Herkömmliche Verfahren zur Radiomarkierung von Eiweissen sind zeitaufwändig und schwierig automatisierbar. In mehrstufigen Verfahren wird das Protein gereinigt, an eine metallbindende chemische Substanz gekoppelt, isoliert, gelagert und dann radioaktiv markiert. Das Team von Jason P. Holland, Professor am Institut für Chemie der Universität Zürich (UZH), hat nun eine neuartige Methode entwickelt, um radioaktive Diagnostika und Medikamente mithilfe von UV-Licht herzustellen. «Durch die Kombination von Photo- und Radiochemie können wir Proteine viel schneller und einfacher radioaktiv markieren – buchstäblich im Handumdrehen», sagt Holland.

Metallionen-bindende und photoaktivierbare Moleküle

Die UZH-Forschenden produzierten eine Reihe neuartiger chemischer Verbindungen. Diese sogenannten Chelate besitzen zwei Eigenschaften: Erstens sind sie in der Lage, radioaktive Metallionen wie Gallium, Kupfer und Zirkonium zu binden. Zweitens haben die Moleküle eine spezielle chemische Gruppe, die durch die Bestrahlung mit UV-Licht aktiviert wird. «Das UV-Licht bewirkt, dass der kleine Metallkomplex extrem schnell und effizient mit bestimmten Aminosäuren reagiert, die in Antikörpern und anderen Proteinen vorkommen», ergänzt Holland.

Radiomarkierung in weniger als 20 Minuten

Dem Team gelang es, in weniger als 20 Minuten Trastuzumab, einen Antikörper zur Behandlung von Brustkrebspatientinnen, mit radioaktivem Gallium zu markieren. Bei diesem Verfahren werden Antikörper, Chelat und Metallion zusammengemischt und mit Licht bestrahlt. Die Methode war auch erfolgreich mit dem Medikamentenpräparat, das den Patienten gespritzt wird, ohne den Antikörper zuvor aufzureinigen. «Das effiziente Verfahren vereinfacht die Produktion radioaktiv markierter Proteine enorm. Es ist nicht notwendig, das Zwischenprodukt zu isolieren und zu charakterisieren, bevor das radioaktive Metallion angeheftet wird – ein immenser Vorteil», sagt Holland.

Radiomarkierte Antikörper für die PET-Bildgebung

Eine der grössten Herausforderungen beim Design von radioaktiven Markern für die PET-Bildgebung ist die Zeit. Gallium, das in der Nuklearmedizin häufig verwendet wird, zerfällt schnell. Daher entwickelten Hollands Team die Methode weiter, so dass die Radiomarkierung auch mit dem langsamer zerfallenden Zirkonium gelang. In weniger als 15 Minuten konnten sie den radioaktiv markierten Brustkrebs-Antikörper in hoher Ausbeute und Reinheit synthetisieren. In einem anschliessenden Test mit Mäusen zeigten die Forschenden, dass ihr Antikörper für die PET-Bildgebung ebenso gut funktioniert, wie herkömmlich hergestellte.

Patentanmeldung eingereicht

«Die automatisierte photoradiochemische Synthese hat das Potenzial, Art und Weise, wie radioaktiv markierte Antikörper und andere Proteine in Wissenschaft und Medizin verwendet werden, zu revolutionieren», sagt Jason P. Holland. Er hat ein Patent für das neue Verfahren angemeldet und will die Technologie kommerziell weiterentwickeln. Ein weiteres Ziel ist, die Methode weiterzuentwickeln, um sie bei anderen Krebsarten einzusetzen.

Literatur:

Malay Patra, Larissa S. Eichenberger, Gregor Fischer, and Jason P. Holland. Photochemical conjugation and one-pot radiolabelling of antibodies for immuno-PET. *Angew. Chem.* December 5, 2018. DOI: 10.1002/anie.20181328 and 10.1002/ange.201813287

Larissa S. Eichenberger, Malay Patra and Jason P. Holland. Photoactive chelates for radiolabelling proteins. *Chem. Commun.* December 21, 2018. DOI: 10.1039/C8CC09660K

Malay Patra, Simon Klingler, Larissa S. Eichenberger and Jason P. Holland. Simultaneous photoradiochemical labelling of antibodies for immuno-PET. *iScience* (Cell Press). March 7, 2019. DOI: 10.1016/j.isci.2019.03.004