

Doppelt schauen, um besser zu treffen: HZDR-Forschungsteam kombiniert PET- und SPECT-Diagnoseansatz zur Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs

Prostatakrebs gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Männern. In weit fortgeschrittenen Stadien fehlen aber oft präzise Werkzeuge, um Strahlentherapien individuell zu planen. Forschende des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR) haben nun einen neuartigen Ansatz erprobt, der zwei diagnostische Bildgebungsverfahren kombiniert und den Weg zu einer passgenauen Strahlentherapie ebnen könnte. Die Ergebnisse der von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Studie wurden im Journal of Medicinal Chemistry ([DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6c00161](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6c00161)) veröffentlicht.

Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs, der trotz hormoneller Behandlung fortschreitet, sind die therapeutischen Optionen begrenzt. Eine vielversprechende Methode ist die zielgerichtete Alpha-Therapie mit dem Radionuklid Actinium-225: Radioaktive Moleküle werden dabei gezielt zu Krebszellen geleitet, die das Oberflächenprotein PSMA (prostataspezifisches Membranantigen) in besonders großer Menge tragen, und zerstören diese von innen heraus.

Damit eine solche Therapie für den Patienten optimal durchgeführt werden kann, muss vorab ermittelt werden, wie sich das radioaktive Medikament im Körper verteilt und wieviel davon die Krebszellen erreicht. Das Radiotherapeutikum per Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für wenige Stunden sichtbar zu machen – etwa mit Gallium-68 und Fluor-18 –, ist für eine zuverlässige Dosisplanung jedoch oft nicht ausreichend.

Die Idee: Ein molekulares Zwillingsspaar

Das HZDR-Team verfolgte deshalb eine andere Strategie: Die Forschenden entwickelten Verbindungen, die chemisch identisch mit dem Therapiemolekül sind, aber zusätzlich mit Diagnosenukliden beladen werden können. Dieser Ansatz trägt den Namen „Radiohybrid-Konzept“. Zwei verschiedene Radionuklide unterschiedlicher Elemente werden so in dasselbe Trägermolekül eingebaut, dass sein pharmakologisches Verhalten möglichst unverändert bleibt.

Konkret kamen zwei ergänzende Radionuklide zum Einsatz: Lanthan-133 für die PET-Bildgebung, die hochaufgelöste dreidimensionale Bilder liefert, und Iod-123 für die Bildgebung mit SPECT (Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie). Dank seiner längeren Halbwertszeit – also der Zeit, in der die Hälfte des Radionuklids zerfällt – erlaubt Iod-123 Aufnahmen noch 44 Stunden nach der Injektion. Das ist besonders bei Therapieansätzen mit langlebigen Alphaemittern hilfreich. Beide Radionuklide werden am HZDR-eigenen Zyklotron, einem kompakten Kreisbeschleuniger, hergestellt. Iod-123 wird in Zusammenarbeit mit dem Unternehmen [ROTOP Pharmaka GmbH](#) produziert.

„Mit unserem Radiohybrid-Ansatz können wir erstmals ein und dasselbe Molekül mit zwei verschiedenen Diagnosenukliden markieren und langfristig beobachten, wie es sich im Körper verhält, ganz ohne das Molekül selbst zu verändern“, fasst der Leiter der Studie, Dr. Constantin Mamat vom [HZDR-Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung](#), zusammen.

Identische Tumoraufnahme, überraschend verschiedene Blutkinetik

Die verwendeten Trägermoleküle bestehen aus drei Einheiten: einem PSMA-Bindungsmotiv, einem Chelatorkäfig namens „Macropa“, der das Radiometall sicher einschließt, sowie einem Albuminbinder, der das Molekül vorübergehend an das Bluttransportprotein Albumin bindet und so seine Verweildauer verlängert. Das Team entwickelte eine einarmige und eine zweiarmige Variante, die gleichzeitig zwei PSMA-Moleküle auf der Tumorzelloberfläche binden kann.

In Zellkulturexperimenten mit menschlichen Prostatakrebszellen erkannten alle Verbindungen den Tumoranker PSMA zuverlässig, und bis zu 97 Prozent der gebundenen Moleküle wurden innerhalb von 60 Minuten ins Zellinnere aufgenommen. In tumortragenden Mäusen war die Tumoraufnahme nahezu identisch, unabhängig davon, ob die Verbindung mit Lanthan-133 oder Iod-123 markiert war. Beide Versuchsergebnisse stellen zentrale Belege für den Radiohybrid-Ansatz dar. Überraschend war jedoch, dass die Iod-markierten Verbindungen etwas länger im Blutkreislauf blieben als ihre chemisch identischen Pendants mit Lanthan-133. Trotz umfangreicher Analysen blieb die genaue Ursache bisher ungeklärt.

„Diese Beobachtung zeigt, dass selbst chemisch identische Moleküle allein aufgrund der Position des Radionuklids unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften besitzen können“, erklärt Dr. Martin Ullrich, Co-Autor der Studie. „Das unterstreicht, wie wichtig es ist, beide Diagnose-Strategien ausführlich zu testen, bevor Schlussfolgerungen für die individuelle Planung einer therapeutischen Dosis gezogen werden können.“

Auf dem Weg zur personalisierten Krebsmedizin

Trotz der noch offenen Frage zur Blutverweildauer zeigen die Ergebnisse der Zell- und Mausexperimente insgesamt, dass der Radiohybrid-Ansatz funktioniert: Das Diagnosemolekül bildet die Tumoraufnahme des Therapeutikums zuverlässig ab. Erstmals wurde dieses Konzept mit Iod-123 und Actinium-225 systematisch erprobt, ergänzt durch Lanthan-133 als PET-Radionuklid für eine lückenlose Bildgebung vom Anfluten im Tumor bis zur späteren Ausscheidung über die Nieren.

Das eröffnet Chancen für Patienten: Wissen Ärztinnen und Ärzte genau, wie das Therapeutikum im Körper verteilt wird und wie lange es wo verweilt, lässt sich die Strahlendosis individuell berechnen – hoch genug, um den Tumor zu treffen, niedrig genug, um gesundes Gewebe zu schonen. Das Dresdner Forschungsteam plant, die vielversprechendste Verbindung schrittweise in Richtung klinischer Erprobung zu führen.

Publikation:

T. Krönke, M. Ullrich, M. K. Blei, K. Zarschler, J. Schädlich, S. A. Brühlmann, K. Kopka, J. Pietzsch, S. Stadlbauer, C. Mamat: Diagnostic Twins: Exploring the Radiohybrid Concept with Iodine-123 and Lanthanum-133 for PSMA-Targeted SPECT and PET Imaging, in Journal of Medicinal Chemistry, 2026. (DOI: [10.1021/acs.jmedchem.6c00161](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6c00161))