

Positron emissie tomografie met monoclonaal antilichaam (Immuno-PET) voor optimalisatie van radioimmunotherapie

Iris Verel



Iris Verel
Massachusetts General
Hospital
Center for Molecular
Imaging Research
13th Street, Building 149,
room 5404
Charlestown, MA 02129
U.S.A.

Voor de detectie en behandeling van kanker is de toepassing van tumor-selectieve monoclonale antilichamen (MAbs), gelabeld met radionucliden, veelbelovend. Op de afdeling KNO, VUmc Amsterdam, werden voor dit doel de anti-CD44v6 muizen MAbs (mMAbs) U36 en BIWA 1 geselecteerd als veelbelovende kandidaten voor radioimmunosintigrafie (RIS) en radioimmunotherapie (RIT) van hoofd-halsplaveiselcelcarcinoom (HHPCC). RIS met behulp van deze mMAbs, gelabeld met technetium-99m, bleek reeds in een eerder stadium net zo geschikt voor tumordetectie als CT en MRI. De detectie van tumoren met een diameter kleiner dan 1 cm bleek echter ook voor RIS een probleem.

Het doel van het huidige onderzoek was de verbetering van RIS en RIT met behulp van anti-CD44v6 MAbs. Dit gebeurde zowel door het maken van nieuwe constructen van het sterk immunogene BIWA 1, als door de introductie van immuno-positron emissie tomografie (immuno-PET). De introductie van immuno-PET kan, vanwege hoge resolutie en gevoeligheid, wellicht leiden tot een verbetering van tumordetectie met behulp van MAbs. Daarnaast kan immuno-PET, in de combinatie met RIT, essentiële kwantitatieve informatie verschaffen over distributie en stralingsafgifte. Voor immuno-PET met intacte MAbs zijn twee positron emitters geschikt vanwege hun lange halfwaardetijd: zirconium-89 (^{89}Zr ; 3,27 dagen) en jodium-124 (^{124}I ; 4,18 dagen). De productie en de koppeling van deze isotopen aan MAbs vormden echter nog een probleem. Optimalisatie van RIS en RIT begon met het modificeren van BIWA 1 tot een chimere (muis/mens) variant BIWA 2 en twee gehumaniseerde varianten BIWA 4 en BIWA 8. Bij de uiteindelijke selectie van een MAb voor RIT is het belangrijk dat de affiniteit van het MAb in ogenschouw genomen wordt, omdat die van invloed kan zijn op de selectiviteit van targeting. Biodistributie studies in tumordragende naakte muizen wezen verrassenderwijs uit dat van de BIWA MAbs die met een lagere affiniteit (bijv. BIWA 4) een hogere selectiviteit en mate van tumorophoping vertoonden. Ook bleken deze MAbs, na koppeling van het therapeu-

tische radionuclide rhenium-186, effectiever in RIT. Daarnaast richtte het onderzoek zich op de toepassing van ^{89}Zr en ^{124}I in immuno-PET. Er werden reproduceerbare methoden ontwikkeld om ^{89}Zr met een hoge zuiverheid te produceren en stabiel aan MAbs te koppelen. Studies met ^{89}Zr -gelabeld MAb in HHPCC-dragende naakte muizen lieten selectieve tumor targeting zien, terwijl tumoren van millimeter-grootte (19 tot 154 mg) konden worden afgebeeld. Na bewerking van de PET data werd een uitstekende correlatie gevonden tussen ^{89}Zr tumorophoping bepaald met behulp van immuno-PET (noninvasieve methode) en tumorophoping bepaald door radioactiviteitsmeting in uitgenomen tumoren (invasieve referentiemethode). Deze veelbelovende resultaten zijn aanleiding geweest voor het starten van een PET pilot-studie met ^{89}Zr -gelabeld MAb in HHPCC patiënten. De gegevens van deze klinische studie zijn inmiddels in bewerking.

De studies uitgevoerd met ^{124}I richtten zich op het koppelen van deze positron emitter aan MAbs met een hoge labelingsopbrengst en met behoud van de kwaliteit van het MAb. Met behulp van twee regeneratiemethoden en een milde labelingsmethode kon deze doelstelling bereikt worden. Vervolgens konden in een immuno-PET studie met ^{124}I -gelabeld MAb in naakte muizen tumoren duidelijk zichtbaar gemaakt worden.

De conclusie uit dit onderzoek is dat de langlevende positron emitters ^{89}Zr en ^{124}I veelbelovende toepassingsmogelijkheden hebben voor toekomstige immuno-PET studies in de kliniek. Het verschil in specifieke chemische en in vivo eigenschappen van ^{89}Zr en ^{124}I maakt hen uitermate geschikt voor een breed scala aan toepassingen op het gebied van moleculaire imaging.

Samenvatting van het proefschrift "Immuno-PET enlightening the path to optimized antibody-targeted radiotherapy", Iris Verel.

Verdedigd op 18 december 2003, Vrije Universiteit te Amsterdam.

Promotores: Prof.dr. G.A.M.S. van Dongen, Prof.dr. G.B. Snow

Copromotor: Dr. G.A.W.M. Visser