

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinische Anwendbarkeit von neuen Somatostatin-Analoga zur Endoradiotherapie bei neuroendokrinen Tumoren im Tiermodell

Martin Engelbach*, Mira Engelbach*, Ute Köhler*, Jörg Brockmann**, Susanne Schönfelder*, Frank Rösch**

*Klinik für Innere Medizin-Endokrinologie, Universitätsklinik Mainz,

**Institut für Kernchemie, Universität Mainz

Einleitung:

Somatostatinanaloga wie der Somatostatin-Rezeptor-Agonist Octreotid sind Substanzen zur Therapie gastrointestinaler neuroendokriner Tumore [1]. Radioaktiv markierte Somatostatinanaloga eröffnen darüber hinaus die Möglichkeit, Somatostatinrezeptor-tragende Tumore selektiv zu bestrahlen, wenn ein therapeutisches Radioisotop an den hochaffinen Rezeptoragonisten gekoppelt wird. Verschiedene Derivate des Octreotids unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und Internalisierung, was für die Therapie des Tumors und die Schädigung benachbarter Gewebe von entscheidender Bedeutung ist [2]. Erste klinische Erprobungen des ^{90}Y -DOTA-Phe¹-Tyr³-Octreotid zeigen jedoch relevante Komplikationen (konsekutive Schädigung der Nierenfunktion und der Hämatopoese). Neue Radiopharmaka mit günstigeren Eigenschaften für die Tumorthherapie sind erforderlich. Mit Hilfe einer bei uns etablierten, in Ratten vermehrten Somatostatinrezeptor-tragenden Tumorzelllinie sind *in vitro*-Versuche zur Rezeptorbindung und zur Internalisierung von 15 neuen Octreotidderivaten geplant.

Methoden:

Die *In vitro*- und *in vivo*-Versuche werden mit CA20948-Zellen durchgeführt. Im tierexperimentellen Versuchsteil werden bei Lewis-Ratten durch Injektion von 450 µl CA20948-Zellsuspension ein Tumor im Nackenfell erzeugt. Es handelt sich hierbei um einen Somatostatinrezeptor-positiven, exokrinen Pankreastumor der Ratte. Es erfolgt eine parallele Kultivierung von AR42J-Zellen sowie die Erstellung einer Zellbank. Diese Zellen sind ebenfalls exokrine Pankreaszellen mit Somatostatin-Rezeptorbesatz, die jedoch nur für die *In vitro* Versuche einsetzbar sind. Die *In vitro* Versuche erfolgten mit DMEM high Glukose + NA-Pyruvat, L-Glutamin, 1% Fungizone, 1% Penicillin/Streptomycin, 10% FCS und CO₂ – Konzentration im Inkubator von 8,5 %.

Arbeitsprogramm

Das Arbeitsprogramm gliedert sich in folgende Teile:

1. *In vitro*-Versuche zur Frage der intrazellulären Aufnahme durch spezifische Rezeptorbindung und Penetration in den Zellkern.
2. Bestimmung der Organdosimetrien zur Untersuchung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie Bestimmung der Organdosen mittels Organentnahme nach Tracerapplikation im Tiermodell.

3. Bestimmung von dynamischer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Peptide durch Positronen-Emissions-Tomographie im Tiermodell.
4. Wirksamkeit der neuen Substanzen auf das Tumorstadium durch Therapieversuche und anschließende Beobachtung der Tiere.

Ergebnisse:

Die Tumorkultivationen in das Nackenfell der Lewis-Ratten zur Tumorzellvermehrung sind erfolgreich. Die ersten Ergebnisse bezüglich der Kultivierung der CA20948-Zellen sind vielversprechend. Die Versuche zur Rezeptorbindung und intrazellulären Aufnahme wurden mit der Referenzsubstanz ^{111}In Octreotid (Octreoscan®) begonnen.

Literatur:

- [1] Arnold R., M. Frank and U. Kajdan. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: the place of somatostatin analogues. *Digestion* (1994) 55 Suppl 3:107-13
- [2] de Jong M., W. A. Breeman, W. H. Bakker, P. P. Kooij, B. F. Bernard, L. J. Hofland, T. J. Visser, A. Srinivasan, M. A. Schmidt, J. L. Erion, J. E. Bugaj, H. R. Macke and E. P. Krenning. Comparison of (111)In-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res* (1998) 58(3):437-41