In vitro- und erste *in vivo*-Untersuchungen mit ^{131}I-radioiodierten MGMT-Inhibitoren

U. Mühlhausen[1], D. Stark[1], B. Lecher[2], A. Piee-Staffa[3], M. Briegert[3], G. Nagel[3],
R. Schirrmacher[1], M. Piel[1], B. Kaina[3], F. Rösch[1]
1) Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz
2) MFD Diagnostics, Mainz
3) Institut für Toxikologie, Johannes Gutenberg-Universität, Obere Zahlbacher Str. 67, 55131 Mainz

Einleitung: Exprimiert ein Tumor große Konzentrationen an O^6-Methylguanin-DNA-methyltransferase, einem Reperaturenzym, so ist eine Chemotherapie durch Alkylantien kontraindiziert. Das Ziel einer radioaktiven Markierung von MGMT-Inhibitoren ist die nichtinvasive Bestimmung des MGMT-Status von Tumoren *in vivo*. Eine wesentliche Voraussetzung für einen solchen Einsatz der Inhibitoren ist, dass der radioaktiv markierte Alkoholrest am O^6 des Guanins tatsächlich auf die MGMT übertragen wird. Dies wurde in der Literatur zwar für den MGMT-Inhibitor [^{131}I]IBG beschrieben [1], jedoch für die von uns neu dargestellten Verbindungen [^{131}I]IBGG, [^{131}I]ITG und [^{131}I]ITGG gab es keine vergleichbaren Daten. Kürzlich wurde auch eine Biodistributionsstudie von [^{131}I]IBG in Tumor-tragenden Nacktmäusen publiziert [2]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Untersuchung mit [^{131}I]IBG als Tracer prinzipiell möglich sei, es aber wünschenswert wäre, eine weniger lipophile Verbindung zu solchen Untersuchungen heranzuziehen, die bessere pharmakokinetische Eigenschaften *in vivo* besitzt. Durch die Glucosekonjugation der MGMT-Inhibitoren am N^9 des Guanins sollten unsere Verbindungen weniger lipophil sein und es sollte eine selektivere Aufnahme in die Tumorzellen erfolgen [3]. Mit den ^{131}I-radioiodierten MGMT-Inhibitoren [^{131}I]IBG und [^{131}I]IBGG wurden vergleichende *ex vivo*-Biodistributionsstudien an Tumor-tragenden Nacktmäusen durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion: Mit den radioiodierten MGMT-Inhibitoren [^{131}I]ITG und [^{131}I]IBG und ihren Glucosekonjugierten Analoga [^{131}I]ITGG und [^{131}I]IBGG wurden Übertragungsstudien auf die gereinigte MGMT durchgeführt. Bei allen vier Verbindungen wurde der radioiodierte Alkoholrest am O^6 des Guanins spezifisch auf die MGMT übertragen. In negativen Kontrollversuchen wurde kaum Bindung an BSA, einem unspezifischen Protein, beobachtet (Abb. 1).

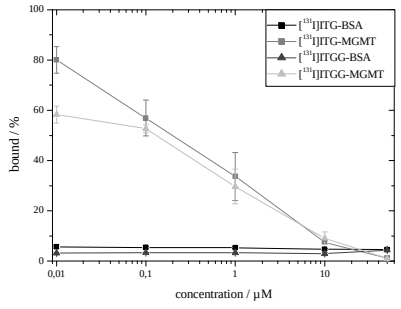

Abbildung 1:

Bindung von [^{131}I]ITG und [^{131}I]ITGG an gereinigte MGMT als Funktion der Konzentration von kaltem ITG und ITGG

In ersten *ex vivo*-Studien an Nacktmäusen mit MEX(+)-Tumoren (HeLA S3) wurden die Organ- und Tumorverteilungen von [^{131}I]IBG und [^{131}I]IBGG miteinander verglichen. Wichtig für einen potentiellen Einsatz der Verbindungen als Tracer zur Quantifizierung des MGMT-Status in Tumoren ist ein günstiges Tumor/Blut-Verhältnis. Ein Vergleich der beiden Verbindungen zeigte, dass das Tumor/Blut-Verhältnis für das Glucosekonjugat [^{131}I]IBGG 0,5 h p.i. deutlich günstiger ist als für das nichtglycosylierte Derivat [^{131}I]IBG (Tabelle 1).

Tabelle 1: Tumor/Blut-Verhältnis in Nacktmäusen mit MEX(+)-Tumor nach Injektion von [^{131}I]IBG bzw. [^{131}I]IBGG

	Tumor/Blut-Verhältnis			
	0,5 h	1 h	4 h	8 h
[^{131}I]IBGG	0,76	0,38	0,20	0,47
[^{131}I]IBG	0,24	0,46	0,45	-

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Deiodierung der Verbindungen im Organismus, die nicht erwünscht ist, da die Übertragung des radioiodierten Alkohols auf die MGMT gemessen werden soll. Bei [^{131}I]IBG ist die Aufnahme von [^{131}I]I^- in die Schilddrüse wesentlich höher (Abb. 2) als bei dem Glucosekonjugat.

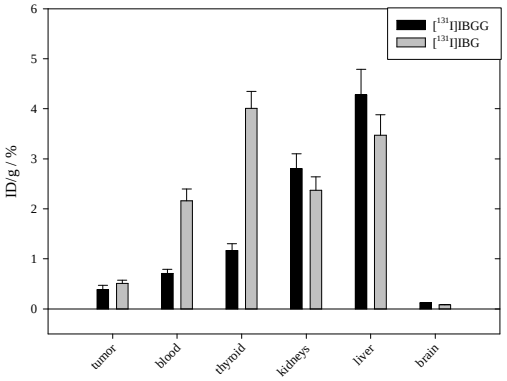

Abbildung 2:
Vergleich der ^{131}I-Aufnahme in ausgewählten Geweben bei Naktmäusen mit MEX(+)-Tumoren 0,5 h p.i. von [^{131}I]IBG und [^{131}I]IBGG

Aufgrund dieser ersten Ergebnisse scheint das Glucosekonjugat [^{131}I]IBGG als potentieller Tracer für die Quantifizierung des MGMT-Status *in vivo* geeigneter zu sein.

Ausblick:
- *ex vivo*-Studien an Nacktmäusen mit anderen Tumorarten
- *ex vivo*-Studien an tumortragenden Nacktmäusen mit [^{131}I]ITG und [^{131}I]ITGG
- Tier-SPECT-Studien mit [^{131}I]IBG und [^{131}I]IBGG an tumortragenden Nacktmäusen

[1] G. Vaidyanathan et al., Bioconj Chem.; **11**, 868-875 (2000)
[2] G. Vaidyanathan et al., Bioconj Chem.; **15**, 402-408 (2004)
[3] J. Reinhardt et al., J. Med. Chem.; **44**, 4050-4061 (2001)