

Vergleich der *ex vivo*-Biodistribution von ^{131}I -radioiodierten MGMT-Inhibitoren

U. Mühlhausen¹, D. Stark¹, B. Lecher², G. Nagel³, R. Schirmacher¹, M. Piel¹, B. Kaina³, F. Rösch¹
¹Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, 55128 Mainz; ²MFD Diagnostics, Mainz;
³Institut für Toxikologie, Johannes Gutenberg-Universität, 55131 Mainz

Einleitung: Exprimiert ein Tumor große Konzentrationen an O⁶-Methylguanin-DNA-methyltransferase, einem Reparaturenzym, so ist eine Chemotherapie durch Alkylantien kontraindiziert. Das Ziel einer radioaktiven Markierung von MGMT-Inhibitoren ist die nicht-invasive Bestimmung des MGMT-Status von Tumoren *in vivo*. Eine wesentliche Voraussetzung, dass der radioaktiv markierte Alkoholrest an der O⁶-Position des Guanins tatsächlich auf die MGMT übertragen wird, was für die hier untersuchten Verbindungen [^{131}I]IBG, [^{131}I]IBGG, [^{131}I]ITG und [^{131}I]ITGG nachgewiesen wurde [1]. Kürzlich wurde auch eine Biodistributionsstudie von [^{131}I]IBG in tumortragenden Nacktmäusen publiziert [2]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Untersuchung mit [^{131}I]IBG als Tracer prinzipiell möglich wäre, es aber wünschenswert sei, eine weniger lipophile Verbindung, die bessere *in vivo* Eigenschaften besitzt, heranzuziehen. Durch die Glucosekonjugation der MGMT-Inhibitoren an der N⁹-Position 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, [^{131}I]IBGG, [^{131}I]ITG und [^{131}I]ITGG (Abb. 1) wurden vergleichende Biodistributionsstudien an tumortragenden Nacktmäusen durchgeführt.

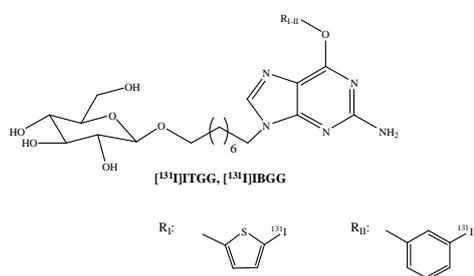


Abbildung 1: Untersuchte ^{131}I -iodierte MGMT-Inhibitoren

Ergebnisse und Diskussion: Nachdem sowohl die ^{131}I -iodierten Thenylguanin- als auch die Benzylguanin-Derivate unter den gleichen Bedingungen an Nacktmäusen mit subcutanen MEX(+)-Tumoren (HeLa S3) getestet waren, wurden die jeweiligen Verbindungen bezüglich ihrer Biodistribution verglichen. Die Aufnahme von [^{131}I]ITG bzw. [^{131}I]IBG in ausgewählte Gewebe 30 Minuten nach Injektion ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Aufnahme von [^{131}I]ITG in den Tumor ist höher als die von [^{131}I]IBG. Zusammen mit der schnelleren Verteilung aus dem Blut ergibt sich somit ein besseres Tumor-Blut-Verhältnis für das Thenylguanin-Derivat von 0,40 vs. 0,24. Dieser Trend bestätigte sich bei allen untersuchten Zeitpunkten. Dahingegen ist jedoch die *in vivo*-Deiodierung stärker, was in der höheren [^{131}I]Iodid-Aufnahme in die Schilddrüse und auch den Magen zu erkennen ist. Da es für einen potentiellen Radiotracer wichtig ist, dass möglichst wenig Deiodierung des Moleküls stattfindet, wurde [^{131}I]IBG für weitere Tierstudien der Vorzug gegeben.

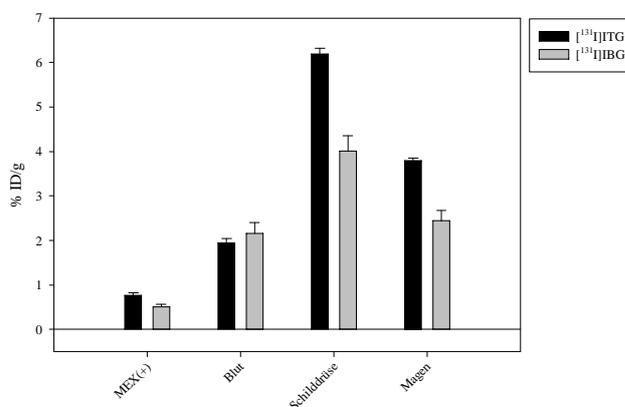


Abbildung 2: Vergleich der Verteilung von [^{131}I]ITG und [^{131}I]IBG in ausgewählten Organen (0,5 h p.i.)

Der entsprechende Vergleich für die Glucose-Konjugate [^{131}I]ITGG und [^{131}I]IBGG ist in Abbildung 3 aufgeführt.

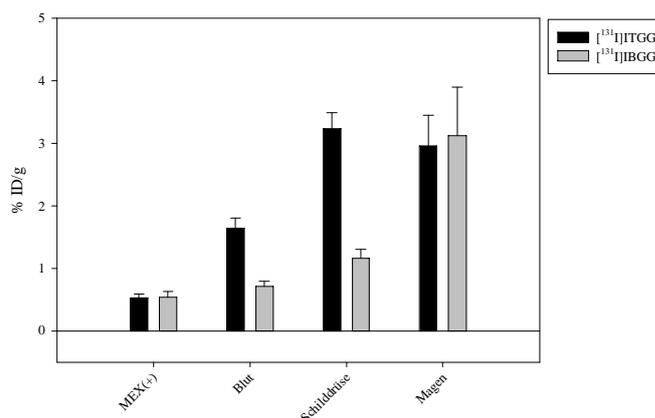


Abbildung 3: Vergleich der Verteilung von [^{131}I]ITGG und [^{131}I]IBGG in ausgewählten Organen (0,5 h p.i.)

Die Aufnahme von [^{131}I]ITGG in den Tumor ist etwas höher als bei [^{131}I]IBGG. Da die Verteilung aus dem Blut für [^{131}I]ITGG aber deutlich langsamer ist als für [^{131}I]IBGG, resultiert ein wesentlich schlechteres Tumor-Blut-Verhältnis von 0,32 vs. 0,76 nach 30 Minuten, was sich auch bei den späteren Zeitpunkten bestätigte. Nachteilig für [^{131}I]ITGG wirkte sich zudem die verstärkte Aufnahme von [^{131}I]Iodid in die Schilddrüse aus. Wenn man diese Fakten vergleicht, handelt es sich bei [^{131}I]IBGG definitiv um die wesentlich geeignetere Verbindung für einen Einsatz in weiteren *in vivo*-Experimenten. Auf Grund der Ergebnisse wurden für alle weiteren Tierstudien die Iodbenzylguanin-Derivate verwendet.

- [1] U. Mühlhausen et al., J. Med. Chem.; **49**, 263-272 (2006)
 [2] G. Vaidyanathan et al., Biocon. Chem.; **15**, 402-408 (2004)
 [3] J. Reinhardt et al., J. Med. Chem.; **44**, 4050-4061 (2001)