

Radioaktivně značené peptidy v diagnostice a terapii nádorů

CIHLO J., LÁZNÍČEK M.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

Došlo: 10. ledna 2007 / Přijato: 31. ledna 2008

SOUHRN

Radioaktivně značené peptidy v diagnostice a terapii nádorů

Radioaktivně značené receptorově specifické peptidy se v posledních dvaceti letech profily jako významná léčiva výrazně rozšiřující diagnostické a terapeutické možnosti převážně neuroendokrinních nádorů. Zásadním cílem této přehledné práce je co nejpřehledněji informovat českou vědeckou veřejnost o významu a limetách použití této cenné skupiny radiofarmak v klinické praxi.

Klíčová slova: radiofarmaka – diagnostika – terapie – nádory – receptorově specifické peptidy

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 70–77

SUMMARY

Radiolabelled peptides in the diagnosis and therapy of tumours

In the last two decades, radiolabelled receptor-specific peptides have profiled themselves as excellent tools that have expressively increased the diagnostic and therapeutical possibilities of tumours predominantly of neuroendocrine origin. The aim of this review paper is to transparently inform the Czech scientific fraternity about the significance and limitations of the use of this group of radiopharmaceuticals in clinical practice.

Key words: radiopharmaceuticals – diagnosis – therapy – cancers – receptor-specific peptides

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 70–77

Má

Radioaktivně značené peptidy tvoří významnou skupinu léčiv, které umožňují pomocí vysoce citlivých neinvazivních metod identifikaci, lokalizaci a terapii určitého typu nádorů. Podstatou jejich diagnosticko-terapeutického využití v nukleární medicíně je výskyt receptorů v nádorových tkáních schopných tyto látky specificky vázat¹⁾. Mezi nejčastěji používané radioaktivně značené receptorově specifické peptidy patří analogy odvozené od fyziologického hormonu somatostatinu^{2, 3)}. Spolu s dalšími přirozeně se vyskytujícími peptidy (tab. 1) patří somatostatin do skupiny regulačních peptidů projevujících se v organismu širokou škálou farmakologických účinků. Zatímco fyziologické působení somatostatinu je spíše inhibičního charakteru a zahrnuje například útlum sekrece růstového hormonu, insulinu, glukagonu, gastrinu, cholecystokininu a dal-

ších hormonů, ostatní peptidy této skupiny naopak často sekreci bioaktivních látek stimulují, a vyvolávají tak odpovídající farmakologický efekt^{9–11)}. Toto rozsáhlé fyziologické působení je na cílových orgánech zprostředkováno stejnými membránovými receptory, které se ve velké hustotě vyskytují také v nádorových tkáních. Například výskyt somatostatinových receptorů je typický pro neuroendokrinní typ nádorů, receptory pro bombesin (gastrin releasing peptid) lze identifikovat u prsních nádorů a nádorů prostaty, receptory cholecystokininu v medulárních karcinomech štítné žlázy a receptory neurotensinu v exokrinních nádorech pankreatu^{1, 12)}. Specifické vychytávání radioaktivity na těchto receptorech je základním předpokladem využití radioaktivně značených peptidů v diagnostice a terapii tohoto typu nádorů.

Adresa pro korespondenci:

prof. PharmDr. Ing. Milan Lázníček, CSc.
Katedra farmakologie a toxikologie FaF UK
Heyrovského 1203, Hradec Králové 500 05
e-mail: milan.laznicek@faf.cuni.cz

Tab. 1. Příklady fyziologických peptidů studovaných z hlediska potencionálního využití v diagnostice a terapii nádorů^{1, 4-8)}

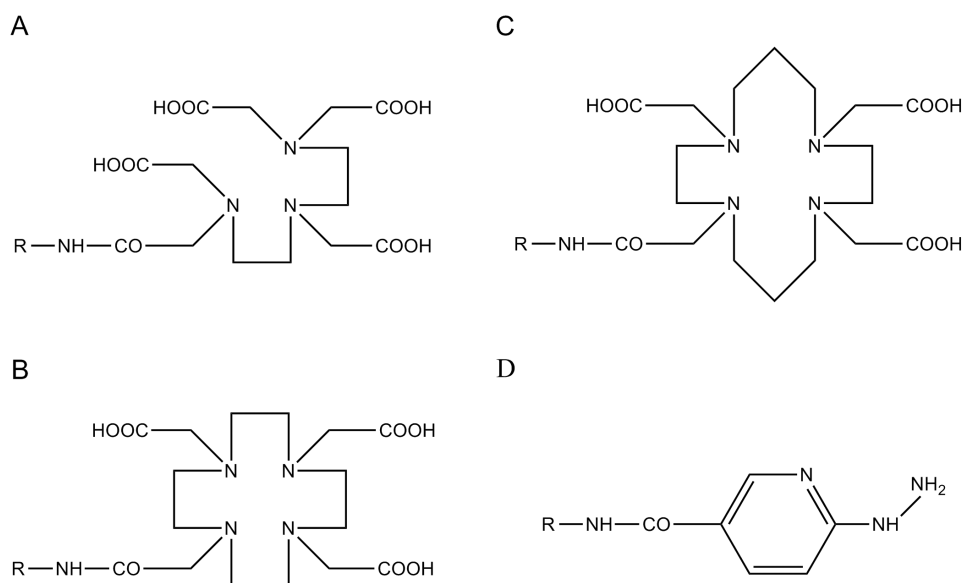
Peptid (počet AMK v řetězci)	receptory	příklady patologického výskytu receptorů
somatostatin, SSM (14, 28)	SSTR 1-5	SSTR1 – karcinomy a sarkomy prostaty; SSTR2 – neuroblastomy, meningiomy, meduloblastomy, prsní karcinomy, lymfomy, karcinomy renálních buněk, paragangliomy, SCLC, karcinomy jater; SSTR2 a 3 – neaktivní adenomy hypofýzy; SSTR2 a 5 – růstový hormon produkující adenomy hypofýzy; SSTR 2 a/nebo 1 gastroenteropankreatické nádory, feochromocytomy
vazoaktivní intestinální peptid (28)	VIP	adenokarcinomy, plicní (SCLC i NSCLC), pankreatické, ovariální, prostatické nádory, nádory močového měchýře
bombesin (40)	GRP-bombesin	plícní nádory, nádory prostaty a prsu, gastroenteropankreatické nádory, glioblastomy
neurotensin (13)	NTR 1, 2, 3	karcinomy exokrinního pankreatu, Ewingovy sarkomy
cholecystokinin (variabilní)	CCK A, B	CCK A – zřídka, CCK B – medulární karcinomy štítné žlázy, malobuněčný karcinom plic (SCLC), stromatální nádory ovaria, astrocytomy
gastrin (34, 17, 14)	CCK B	
RGD-sekvence (Arg-Gly-Asp)	GPIIb/IIIa	nádory různého původu – obecně nádory indukovaná angiogeneze
substance P (11)	NK1	mozkové nádory, medulární karcinomy štítné žlázy, prsní nádory
α- melanocyty stimulující hormon (13)	melanokortin 1-5	melanomy

AMK – aminokyselina, CCK – cholecystokinin, GRP – gastrin releasing peptid, NK – neurokinin, NSCLC (non small cell lung cancer) nemalobuněčný nádor plic, NTR – neurotensinové receptory, RDG – jednopísmenné označení aminokyselin Arg-Gly-Asp, SCLC (small cell lung cancer) – malobuněčný nádor plic, SSTR – somatostatinové receptory, VIP – vazoaktivní intestinální peptid

Vývoj radioaktivně značených receptorově specifických radiofarmak

Jako specifické nosiče radioaktivity se využívají převážně syntetické analogy fyziologických peptidů. Za jejich prototypy lze bezesporu označit analogy odvozené od endogenního hormonu somatostatinu. Tohoto cyklic-

kého peptidu, který se skládá ze 14, respektive 28 aminokyselin (polypeptid z 28 aminokyselin se 14 aminokyselinovým somatostatinem na C-konci), nelze pro účely (nukleární) medicíny použít^{8, 9)}. Podobně jako u většiny ostatních fyziologických peptidů je limitem jeho použití krátký biologický poločas zapříčiněný rychlým štěpením struktury nativního peptidu sérovými endo- a exopepti-



Obr. 1. Bifunkční chelatační činidla
 A – DTPA – diethylenetriaminpentaoctová kyselina; B – DOTA – 1,4,7,10-tetraazacyklododekan- N,N',N'',N'''- tetraoctová kyselina; C – TETA – 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan- N,N',N'',N'''-tetraoctová kyselina; D – HYNIC – hydrazinonikotinamid

Tab. 2. Přehled radionuklidů využívaných ke značení peptidů

Radionuklid	typ záření	energie záření	dosah v tkáních průměrný (maxim.) /mm/	T _{1/2}	příklad diagnostického/ terapeutického peptidu	lit. odkaz
¹²³ I	γ	E _γ : 159 keV		13,2 h	¹²³ I-Tyr ³ -oktreotid ¹²³ I-VIP	18)
^{99m} Tc	γ	E _γ : 140 keV		6,0 h	^{99m} Tc-depreotid ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-Tyr ³ - oktreotid ^{99m} Tc-demotát 1 ^{99m} Tc-demotát 2	18-24)
¹¹¹ In	Aug. e ⁻ γ	E: 0,5–25 keV E _γ : 173 (87 %); 247 (94 %) keV	0,01	2,8 dne	¹¹¹ In-DTPA-oktreotid ¹¹¹ In-DTPA-Tyr ³ -oktreotid ¹¹¹ In-DOTA-lanreotid ¹¹¹ In-DOTA-Tyr ³ -oktreotát ¹¹¹ In-růstový hormon	18, 25)
⁹⁰ Y	β ⁻	E _{max} β ⁻ : 2280 keV E _p β ⁻ : 935 keV	4,1 (11,3)	64,8 h	⁹⁰ Y-DOTA-Tyr ³ -oktreotid ⁹⁰ Y-DOTA-Tyr ³ -oktreotát ⁹⁰ Y-DOTA-1-Nal ³ -oktreotid	16, 25)
⁸⁶ Y	β ⁺ γ	E _{max} β ⁺ : 1220 (13 %); 1550 (6 %); 2000 (4 %) keV E _p β ⁺ : 660 keV E _γ : 443 (17 %), 628 (33 %), 1080 (83 %), 1150 (31 %), 1920 (21 %) keV		14,7 h	⁸⁶ Y-DOTA-Tyr ³ -oktreotid ⁸⁶ Y-DOTA-Tyr ³ -oktreotát	25)
¹⁷⁷ Lu	β ⁻ γ	E _{max} β ⁻ : 497 keV E _p β ⁻ : 149 keV E _γ : 113(6%); 208 (11 %) keV	0,5 (2)	6,73 dne	¹⁷⁷ Lu-DOTA-Tyr ³ -oktreotát	25-27)
¹⁵³ Sm	β ⁻ γ	E _{max} β ⁻ : 810 keV E _p β ⁻ : 235 keV E _γ : 103 keV	0,6 (3,1)	1,95 dne	¹⁵³ Sm-CMDTPA-Tyr ³ -oktreotát	28)
¹⁸⁸ Re	β ⁻ γ	E _{max} β ⁻ : 1960 (20 %); 2120 (78 %) keV E _p β ⁻ : 765keV E _γ : 155 (10 %) keV	3,8 (11)	16,9 h	¹⁸⁸ Re-P2045	29)
⁶⁴ Cu	β ⁻ β ⁺	E _{max} β ⁻ : 570 keV E _{max} β ⁺ : 653 keV E _p β ⁺ : 278 keV	0,4	12,8 h	⁶⁴ Cu-TETA-Tyr ³ -oktreotát ⁶⁴ Cu-TETA-oktreotid	25, 30, 31)

Aug. e⁻ – Augerovy elektrony, E_{max} – maximální energie záření, E_p – průměrná energie záření, CMDTPA – penta/tri-terc-butylkarboxymethyl DTPA; DTPA – diethylentriaminpentaoctová kyselina, DOTA – 1,4,7,10-tetraazacyklotodekan-N, N',N'',N'''-tetraoctová kyselina, HYNIC – hydrazinonikotinamid; TETA – 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-N,N',N'',N'''-tetraoctová kyselina

dasami. Obměnami v sekvenci aminokyselin přirozených peptidů (zkrácení peptidického řetězce, jeho amidace, acetylace, zavedení atypických D-aminokyselin, aminoalkoholů, neobvyklých aminokyselin nebo postranních řetězců) bylo dosaženo prodloužení biologického poločasu. Tyto stabilní peptidické struktury umožňují použití, ať už ve formě radioaktivně značených sloučenin (k diagnostice a terapii nádorů), nebo ve formě neznačených peptidů, například k inhibici symptomů souvisejících se zvýšenou hormonální sekrecí (analogy somatostatinu u adenomu hypofýzy produkujícího růstový hormon) ¹³⁻¹⁶⁾. Příkladem stabilních peptidických derivátů s dostatečně dlouhým biologickým poločasem,

kteří jsou používány/testovány v souvislosti s nádory, mohou být analogy somatostatinu (oktreotid, lanreotid, vapreotid, oktreotát, 1-Nal³-oktreotid). U oktreotidu bylo například dosaženo prodloužení biologického poločasu až na 90 minut oproti původní 1 až 3 minutám nativního somatostatinu, a to při zachování většiny jeho biologických funkcí ^{16, 17)}.

Zatímco afinita přirozeně se vyskytujících peptidů je ke všem receptorovým subtypům přibližně stejná, tedy vysoká, může se afinita syntetických analogů k jednotlivým receptorům značně lišit. Obměna peptidického řetězce podílející se na vzniku stabilních analogů není jediným parametrem, který ovlivňuje afinitu peptidic-

kých sloučenin k receptorům. Připojení chelatační části (DTPA – diethyltriaminopentaocetová kyselina, DOTA – 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-N,N',N'',N'''-tetraocetová kyselina, HYNIC – hydrazinonikotinamid; TETA – 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-N,N',N'',N'''-tetraocetová kyselina) (obr. 1) k těmto stabilním strukturám, které umožňují radionuklidové značení a nakonec i chemické vlastnosti zvoleného radionuklidu (tab. 2), mohou mít podstatný vliv na výslednou receptorovou afinitu diagnostického nebo terapeutického radioaktivně značeného peptidu³². Dalšími důležitými parametry, které se mohou významně spolupodílet na výsledném nukleárně medicínském potenciálu diskutovaných peptidů, jsou molekulová hmotnost a lipofilita peptidů, vazebnost na plasmatické proteiny a v neposlední řadě také náboj radioligandu^{9,33}. Tyto parametry ovlivňující farmakokinetický profil peptidů mají významný vliv na biodistribuci a clearance, a významně tak předurčují typ exkrece nebo případnou míru kumulace radioaktivně značených receptorově specifických peptidů.

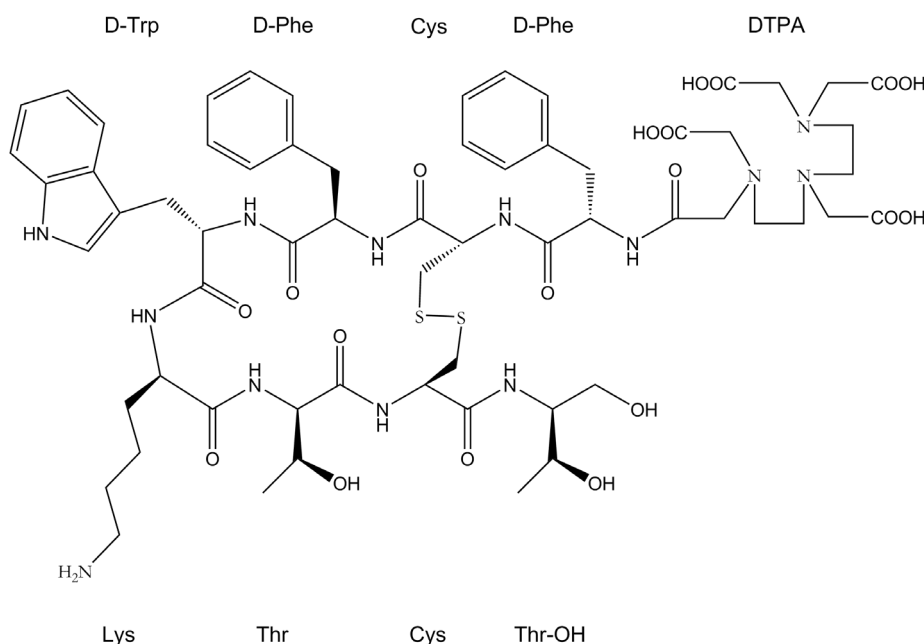
Diagnostické uplatnění radioaktivně značených peptidů (analogů somatostatinu)

Výzkumu receptorově specifických peptidů je věnována velká pozornost především v souvislosti s neuroendokrinními nádory. Právě v tomto typu nádorů byla nalezena velká hustota peptidických receptorů, z nichž exprese somatostatinových patří k nejčetnějším. Neuroendokrinní nádory představují heterogenní skupinu nádorů difuzního endokrinního systému, které se mohou lišit velikostí, histologií, biologickým a klinickým chováním³⁴. Většinou jde o benigní metastázující nádory s pouze výjimečným přechodem do malignity. V současné době jsou rozlišovány dvě hlavní kategorie neuroendokrinních nádorů: gastroenteropankreatické (GEP) (gastrinom, insulinom, glukagon, VIPom) a karcinoidní

nádory³⁴. Jejich počáteční diagnóza může být založena na klinických symptomech (flush syndrom, průjem) způsobených nadprodukcí hormonů^{8,35}. Typickým znakem neuroendokrinních nádorů je výskyt somatostatinových receptorů, kterých bylo dodnes popsáno 5 subtypů (SSTR1 – SSTR5). Jde často o malé, pomalu rostoucí nádory, což znesnadňuje jejich detekci jinými, pro tyto účely méně citlivými metodami (CT, magnetická rezonance, ultrazvuk)^{8,36}. Zavedení syntetického somatostatinového analogu oktretidu s navázaným chelátorem DTPA (obr. 2) stabilně vázajícím indium-111 (¹¹¹In-pentetreotid, Octreoscan) umožnilo detekci právě tohoto typu nádorů. Afinita této sloučeniny je omezena převážně na somatostatinové receptorové subtypy 2 a 5, které se právě v neuroendokrinních nádorech vyskytují nejčastěji³⁴.

Jelikož se koncentrace receptorů a výskyt jednotlivých subtypů u různých nádorů může lišit, může se lišit i senzitivita diagnostického vyšetření. Příkladem může být diagnostické užití Octreoscanu u jiných než neuroendokrinních nádorů, kde byly somatostatinové receptory subtypu 2 také popsány (prsni nádory, malobuněčné nádory plic, lymfomy). Při těchto vyšetřeních ovšem nebylo dosaženo tak uspokojivých výsledků, což bývá zdůvodňováno nerovnoměrnou distribucí receptorů v těchto nádorových tkáních⁸.

Za účelem zvýšení citlivosti a umožnění detekce také ostatních nádorů exprimujících jiné než zmíněné subtypy somatostatinových receptorů jsou prováděny variace v zavedených strukturách syntetických derivátů. Příkladem dnes již standardních peptidů vzniklých substitucí aminokyselin fenylalaninu za tyrozín v bioaktivním jádře oktretidu může být DTPA(DOTA)-Tyr³-oktreatid a DTPA(DOTA)-Tyr³-oktreatát s vystupňovanou afinitou k somatostatinovému receptorovému subtypu 2. Mezi novějšími analogy se širším afinitním spektrem je třeba analog DOTA-1-Nal³-oktreatid (substituce fenylalaninu



Obr. 2. Schematické znázornění DTPA-oktreatidu

1-naftylovou funkční skupinou), který má navíc také afinitu k subtypům 3 a 5¹⁷⁾.

Jelikož je technecium-99m díky svým fyzikálním vlastnostem a snadné dostupnosti považováno za ideální diagnostický radionuklid, je snaha vyvíjet peptidy se schopností vázat tento gama zářič. Takovým peptidem je depreotid, komerčně vyráběný analog somatostatinu, jež našel uplatnění v diagnostice maligních plicních nádorů⁸⁾. Chelatační tetraaminová skupina připojená k analogu Tyr³-oktreotátu dala vznik dalšímu derivátu s názvem demotát, který je rovněž schopný vázat ^{99m}Tc a jehož vlastnosti se jeví příznivě pro diagnostické využití somatostatin-receptorově pozitivních nádorů^{19, 20)}.

Terapeutické uplatnění radioaktivně značených peptidů (analogů somatostatinu)

Úspěšné použití receptorově specifických peptidů značených gama zářiči k vizualizaci nádorů a metastáz otevřelo fascinující možnost využít tyto peptidy značené terapeutickými radionuklidy k léčbě nádorů, a ovlivnit tak stav a progresi onemocnění. Základním faktorem tohoto způsobu terapie je cílená distribuce efektivní radiační dávky k nádorovým buňkám, respektive k jejich jaderné DNA. Tato forma terapie je především vhodná pro maligní, roztroušené nebo příliš malé nádory nevhodné pro odstranění klasickými chirurgickými postupy nebo pro využití externích ozařovacích technik. Výběr radiofarmaka/radionuklidu je kritickou částí plánování terapie, při které by měl být dbán zřetel na individuální vlastnosti nádorů (velikost a lokalizace) se zvláštním ohledem také na přiléhající tkáň^{34, 37)}. Počáteční pokusy s vysokými dávkami Octreoscanu vystřídal analogy značené ¹⁷⁷Lu a ⁹⁰Y, při kterých byla nejednoduše pozorována stabilizace onemocnění či úplná remise nádorů^{12, 34, 38)}. Možnost využití Octreoscanu k terapii nádorů je dána spektrem emitovaného záření jeho radioizotopu (¹¹¹In), který je kromě zdroje gama záření také emitorem Augerových elektronů s prokázaným antiproliferativním účinkem³⁹⁾. Radiotoxicita přípravků značených ¹¹¹In je však omezena krátkým dosahem těchto emitovaných částic¹⁶⁾. Jejich terapeutický efekt je přímo podmíněn těsnou lokalizací u DNA rakovinných buněk, respektive procesu internalizace (receptorově zprostředkovanému endocytickému transportu), který je za tuto lokalizaci zodpovědný⁴⁰⁾. Naopak účinek radiopeptidů značených radionuklidy emitujícími beta částicemi s dostatečnou energií a dosahem není bezprostředně spojen s těsnou penetrací do nádorových struktur. Jejich značení si vyžádalo zavedení chelatačních činidel (DOTA, TETA) stabilně vázajících hlavní terapeuticky využívané beta zářiče ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ale i jejich případné alternativy ¹⁵³Sm, ⁶⁴Cu^{15, 41-43)}. Radiobiologické vlastnosti terapeutických izotopů naznačily, že každý radionuklid vlastní specifický potenciál pro terapii určitého typu nádorů. Částice ⁹⁰Y mají v porovnání s ¹⁷⁷Lu vyšší energii a vyšší maximální dosah v tkáních a jsou tedy vhodné pro větší nádory i s heterogenní distribucí receptorů. Naopak menší nádory nejsou schopné vzhledem ke své velikosti absorbovat celou emitovanou energii ⁹⁰Y, která pak může toxicky působit na zdravou tkáň. Pro tyto menší nádory

a metastázy se jeví příhodněji využití radioizotopu ¹⁷⁷Lu s nižší energií a nižším tkáňovým dosahem, což bylo dokázáno ve výsledcích preklinických studií, ve kterých byly testovány peptidy ⁹⁰Y-DOTA-oktreotid a ¹⁷⁷Lu-DOTA-oktreotát^{39, 44)}. ¹⁸⁸Re je radioizotopem emitujícím cytotoxické beta záření s energií a dosahem porovnatelným s ⁹⁰Y ovšem s mnohem kratším fyzikálním poločasem^{8, 29)}. Tento radionuklid má podobné dispoziční ke značení jako ^{99m}Tc⁴⁵⁾. Z tohoto důvodu je snaha převést diagnostické peptidické analogy (^{99m}Tc-depreotid) s chelatační částí vazající ^{99m}Tc také na terapeuticky využitelné peptidy radioaktivně značené ¹⁸⁸Re²⁹⁾.

Většina zmíněných radioizotopů emitujících terapeuticky prospěšné beta záření je také zdrojem gama záření (¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm), případně zdrojem pozitronů (⁶⁴Cu). Tohoto paralelního záření lze za pomoci scintigraficko-dozimetrického vyšetření využít k přibližné kvantifikaci retence absorbované dávky v cílových a limitních orgánech, a tudíž k vyhodnocení prospěšnosti/nevhodnosti zvolené strategie léčby. U analogů značených ytriem-90 (⁹⁰Y je pouze čistý beta zářič) je k simulaci terapie možno využít peptidy značené ¹¹¹In nebo k radioaktivnímu značení daného peptidu použít izotop ⁸⁶Y, který je zdrojem pozitronového záření. Tento posledně jmenovaný přístup může být výhodný z hlediska odfiltrování zkeslení vazebné receptorové afinity způsobené rozdílnou chemickou povahou ⁹⁰Y/¹¹¹In. Nevýhodou je omezená dostupnost ⁸⁶Y a poměrně krátký fyzikální poločas limitující získání pozdějších dat^{37, 46, 47)}. ⁹⁰Y-DOTA-oktreotid, ⁹⁰Y-DOTA-lanreotid, ¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y/¹⁵³Sm-DOTA-Tyr³-oktreotát nebo peptid značený ¹⁸⁸Re, prozatím pojmenovaný P2045, jsou příklady radioaktivně značených peptidů, které jsou klinicky testovány v souvislosti s využitím v terapii neuroendokrinních nádorů.

Nežádoucí účinky související s použitím radioaktivně značených peptidů a možnost jejich ovlivnění

Radioaktivně značené receptorově specifické peptidy našly prozatím své pevné místo především v diagnostice neuroendokrinních nádorů (Octreoscan). Peptidy značené terapeutickými radionuklidy procházejí v současné době řadou klinických studií, ve kterých jsou kromě pozitivních vlivů na progresi onemocnění sledovány nežádoucí účinky, které ve většině případů souvisejí právě s agresivním chováním emitovaného záření.

V porovnání s vedlejšími účinky chemoterapie jsou nežádoucí projevy peptidické radioterapie méně časté, a proto lze tento léčebný postup označit za relativně bezpečný^{38, 48)}. Akutní následky aplikace radiopeptidu (nauzea, zvracení, bolest v místě nádoru) mohou být kontrolovány symptomatickou terapií, na ty, které se projevují až s časovou latencí a které jsou výsledkem absorpce radiofarmaka ve zdravé tkáni, je nutno dbát zřetel při samotném plánování terapie (volba dávky a typu radionuklidu, dozimetrická vyšetření s diagnostickými analogy atd.)³⁸⁾.

Kumulace radioaktivně značených peptidů v jiných než nádorových tkáních může být významným klinickým problémem nejen z hlediska zkeslení interpretace případných patologických nálezů při scintigrafickém

vyšetření, ale hlavně z důvodu možných radiotoxických účinků. Následky léčby radioaktivně značenými peptidy přímo souvisí s velikostí dávky (aktivitou), agresivitou záření a farmakokinetickým profilem dané radioaktivně značené sloučeniny. Pečlivé vyhodnocení dozimetrických parametrů u kritických orgánů diagnosticky aplikovaných peptidů může předejít radiotoxickému působení samotné radionuklidové terapie. Výsledky biodistribučních studií studovaných radioaktivně značených peptidů ukázaly, že k nejvyšší retenci radioaktivity dochází ve slezině, ledvinách, játrech, kostní dřeni a SSSTR-positivních nádorech³⁴. Zatímco vliv absorbovaného záření na tkáň sleziny nebyl pozorován a jaterní toxicita, pokud se vyskytne, je většinou mírná a reverzibilní, kostní dřev a hlavně ledviny byly v souvislosti s terapeuticky užívanými peptidy označeny za kritické, dávku limitující tkáň^{47, 49}. V ledvinách, hlavním exkretčním orgánu radioaktivně značených peptidů, dochází k částečné reabsorpci primárně zfiltrovaných radiopeptidů a vlivem jejich polárního charakteru také ke kumulování, které je spojené s radiotoxickými účinky na ledvinnou tkáň. Barone a spol. v roce 2005 publikovala závěry své práce, ze kterých plyne, že radiační nefrotoxita je závislá na velikosti dávky a farmakologickém profilu radiofarmaka, individuálním objemu ledvin a případně frakcionalizaci dávky⁵⁰. Ve většině popsaných klinických případů využívajících k léčbě radioaktivně značené receptorově specifické peptidy byla ovšem radiotoxicita nepředvídatelná, k čemuž přispívá také fakt, že není zcela přesně objasněn mechanismus retence radioaktivně značených peptidů v ledvinách³⁷. Z tohoto důvodu jsou studovány mechanismy reabsorpce a hledány látky s potencialem inhibičním vlivem na tento renální uptake.

Mnoho vědeckých prací dokládá, že ledvinné vychytávání analogů somatostatinu může být sníženo současným podáním pozitivně nabitých aminokyselin lysinu (Lys) a argininu (Arg) nebo želatinového plazma expandéru gelofusinu⁵¹⁻⁵³.

Snížení renálního vychytávání ¹¹¹In-D-Glu₁-minigastrinu bylo dosaženo polyglutamovou kyselinou (5 a více glutamátových zbytků), zatímco efekt podání aminokyselin byl u této látky minimální⁵⁴.

Testováním látek s potenciálem inhibovat vychytávání v ledvinných buňkách bylo zjištěno, že se na procesu akumulace podílí patrně více typů transportních mechanismů⁵⁵. Za hlavní mechanismus vychytávání látek podobných oktreotidu je považován mechanismus endocytózy pomocí multiligandového megalinového receptoru, který je v proximálním tubulu hojně exprimován. Tato hypotéza byla potvrzena řadou studií jak *in vitro* na buňčných liniích, tak *in vivo* pokusech prováděných na myších se specifickými megalin-deficitními ledvinami⁵⁶⁻⁵⁸. Megalin se v proximálním renálním tubulu společně s dalším glykoproteinem cubilinem podílí na udržování homeostázy organismu kontrolou reabsorpce řady fyziologických i syntetických látek (hormony, vitaminy vázající proteiny, enzymy, léčiva atd.)⁵⁹⁻⁶². Tyto látky mají nezřídka charakter kationaktivních sloučenin nebo charakter peptidů a proteinů bohatých na pozitivně nabitě aminokyseliny. Tento fakt může vysvětlovat inhibiční schopnosti Arg a Lys na reabsorpci derivátů somatostati-

nu vlivem saturace o vazebná místa megalinového receptoru. Teorie inhibičního efektu pozitivně nabitých aminokyselin může být potvrzena i redukčními projevy plazma expandéru gelofusinu majícího ve své struktuře pozitivně nabitě skupiny. Na druhou stranu mechanismus inhibice pomocí aniontových sloučenin, což je příkladem polyglutamátu u derivátu minigastrinu, naznačuje, že vychytávání radiopeptidů v ledvinách je velice komplexní děj a může být ovlivněn řadou vlastností radiopeptidů i potenciálních inhibitorů (velikost, struktura a náboj)⁵⁵. Dalším perspektivním postupem při snižování radiotoxického působení diskutovaných peptidů na ledvinnou tkáň je použití amifostinu⁶³. Tato látka neredukuje vychytávání radiopeptidů v renálních tubulech, ale mírní toxický efekt radiace vychytáváním volných radikálů. Kombinací amifostinu a lysinu bylo dosaženo signifikantního snížení renálního postižení u potkanů medikovaných ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr³-oktreotátem⁶³.

Hematologická toxicita provázející léčbu radiopeptidy projevující se snížením počtu krevních elementů je častá, ale dá se obecně označit za mírnou a přechodnou³⁸. V průběhu léčby radiofarmaky bylo dále popsáno přechodné porušení spermatogeneze, zatímco vzhledem k fyziologickému výskytu somatostatinných receptorů pochopitelná porucha endokrinních funkcí adenohipofyzární osy ani diabetes mellitus nebyly vůbec pozorovány^{34, 64, 65}.

Nové strategie využití radioaktivně značených peptidů

Zvýšení efektivity scintigrafických a terapeutických metod využívajících radioaktivně značených somatostatinných analogů je možné dosáhnout kromě vývoje nových stabilních analogů s vyšší afinitou k receptorům aplikací dvou či více radioaktivně značených peptidů nebo jejich analogů. Výskyt receptorů v nádorech není totiž většinou omezen na jeden receptorový subtyp, respektive výčet potenciálních cílů pro metody nukleární medicíny je u mnoha nádorů velice široký. Například GEP nádory exprimují kromě somatostatinných receptorů GLIP-1 (glukagon-like peptid 1) receptory a receptory VIP (vazoaktivní intestinální peptid), cholecystokyninu a bombesinu⁶⁶. V prsních nádorech byl zase zjištěn současný výskyt receptorů somatostatinu, VIP, gastrin-releasing peptidu a NPY-Y1 (neuropeptid Y, subtyp Y1) receptorů⁶⁷. Kombinace peptidických analogů odvozených od jednoho či více přirozených peptidů by mohla vést ke zvýšení akumulace radioaktivity nebo k optimalizaci jejího rozložení hlavně v nádorech s heterogenní strukturou. Kromě toho některé ze zmíněných peptidů mají potenciál inhibovat nádorový růst¹. Využití této strategie léčby využívající současné aplikace více analogů je ovšem v současné době limitováno chudšími poznatky o ostatních peptidech a jejich receptorech, jelikož je výzkum soustředěn převážně na vývoj derivátů somatostatinu. Existují ale už i výjimky potvrzující tuto skutečnost. Radioaktivně značené analogy minigastrinu byly úspěšně použity pro diagnostiku cholecystokinin B receptorově pozitivních nádorů. Cyklický analog RGD sekvence c(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys) s naváza-

nou chelatační skupinou DTPA, který antagonizuje nádorovou angiogenezi navázáním na receptory $\alpha_v\beta_3$, je dalším peptidickým analogem, který může být použit ke scintigrafii nebo radionuklidové terapii nádorového onemocnění⁶⁸⁾.

Problém nízké specifické aktivity u některých DOTA-peptidů limitující terapeutické použití například u ligandů DOTA-substance P a DOTA-bombesinu (pro nukleárně medicínské účely by se aplikované množství peptidu mělo pohybovat hluboko pod hladinou dávek, které způsobují farmakologický efekt) může být částečně vyřešen rozdělením dávky nebo jejím infuzním, intratumorálním nebo intraarteriálním podáním^{9,69)}. Zavedení necyklických chelátorů a vyvinutí peptidů s větším počtem navázaných chelatačních činidel patří mezi další možné principy, které by měly zvýšit specifickou aktivitu diskutovaných radiofarmak, a tím i jejich využitelnost pro potřeby nukleární medicíny⁹⁾.

ZÁVĚR

Radioaktivně značené receptorově specifické peptidy našly své uplatnění v diagnostice neuroendokrinních nádorů (Octreoscan). Také jejich další využití v terapii tohoto typu nádorů se jeví velice perspektivně.

I když byla výzkumu těchto látek věnována pozornost mnoha vědeckých skupin, je zde ještě velký prostor především pro vývoj nových radioaktivně značených peptidických analogů s vysokou afinitou ke specifickým nádorovým receptorům. Optimalizace postupů využití těchto peptidů v nukleární medicíně a ostatních zainteresovaných lékařských disciplínách je jedním ze základních předpokladů vedoucích ke zlepšení diagnostických a terapeutických možností léčby nádorového onemocnění neuroendokrinního původu.

Tato práce byla podpořena grantem č. 305/07/0535 Grantové agentury České republiky.

LITERATURA

1. **Reubi, J. C.:** *Endocr. Rev.*, 2003; 24, 389–427.
2. **de Herder, W. W., Lamberts, S. W.:** *Curr. Opin. Oncol.*, 2002; 14, 53–57.
3. **Lamberts, S. W., de Herder, W. W., Hofland, L. J.:** *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002; 13, 451–457.
4. **Behr, T. M., Behe, M., Becker, W.:** *Q. J. Nucl. Med.*, 1999; 43, 268–280.
5. **de Visser, M., Janssen, P. J., Srinivasan, A. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003; 30, 1134–1139.
6. **Koikov, L. N., Ebetino, F. H., Solinsky, M. G. et al.:** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003; 13, 2647–2650.
7. **Reubi, J. C., Waser, B., Schaer, J. C., Laissue, J. A.:** *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001; 28, 836–846.

8. **Weiner, R. E., Thakur, M. L.:** *BioDrugs*, 2005; 19, 145–163.
9. **Breeman, W. A., Kwekkeboom, D. J., de Blois, E. et al.:** *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2007; 7, 345–357.
10. **Patel, Y. C., Greenwood, M. T., Panetta, R. et al.:** *Life Sci.*, 1995; 57, 1249–1265.
11. **Scherubl, H., Hescheler, J., Riecken, E. O.:** *Horm. Metab. Res. Suppl.*, 1993; 27, 1–4.
12. **Reubi, J. C.:** *Neuroendocrinology*, 2004; 80 (Suppl. 1), 51–56.
13. **Blok, D., Feitsma, R. I., Vermeij, P., Pauwels, E. J.:** *Eur. J. Nucl. Med.*, 1999; 26, 1511–1519.
14. **Hejna, M., Schmidinger, M., Raderer, M.:** *Ann. Oncol.*, 2002; 13, 653–668.
15. **Gotthardt, M., Boermann, O. C., Behr, T. M. et al.:** *Curr. Pharm. Des.*, 2004; 10, 2951–2963.
16. **Breeman, W. A., de Jong, M., Kwekkeboom, D. J. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001; 28, 1421–1429.
17. **Wild, D., Schmitt, J. S., Ginj, M. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003; 30, 1338–1347.
18. **Virgolini, I., Traub, T., Novotny, C. et al.:** *Curr. Pharm. Des.*, 2002; 8, 1781–1807.
19. **Decristoforo, C., Maina, T., Nock, B. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2003; 30, 1211–1219.
20. **Kopecky, M., Trejtnar, F., Laznicek, M. et al.:** *Nucl. Med. Commun.*, 2005; 26, 549–554.
21. **Maina, T., Nock, B., Nikolopoulou, A. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2002; 29, 742–753.
22. **Maina, T., Nock, B. A., Cordopatis, P. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2006; 33, 831–840.
23. **Decristoforo, C., Mather, S. J., Cholewinski, W. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med.*, 2000; 27, 1318–1325.
24. **Decristoforo, C., Melendez-Alafort, L., Sosabowski, J. K., Mather, S. J.:** *J. Nucl. Med.*, 2000; 41, 1114–1119.
25. **Cremonesi, M., Ferrari, M., Bodei, L. et al.:** *J. Nucl. Med.*, 2006; 47, 1467–1475.
26. **de Jong, M., Breeman, W. A., Bernard, B. F. et al.:** *Int. J. Cancer*, 2001; 92, 628–633.
27. **Lewis, J. S., Wang, M., Laforest, R. et al.:** *Int. J. Cancer*, 2001; 94, 873–877.
28. **Bugaj, J. E., Erion, J. L., Johnson, M. A. et al.:** *Nucl. Med. Biol.*, 2001; 28, 327–334.
29. **Cyr, J. E., Pearson, D. A., Wilson, D. M. et al.:** *J. Med. Chem.*, 2007; 50, 1354–1364.
30. **Lewis, J. S., Lewis, M. R., Cutler, P. D. et al.:** *Clin. Cancer Res.*, 1999; 5, 3608–3616.
31. **Lewis, J. S., Srinivasan, A., Schmidt, M. A., Anderson, C. J.:** *Nucl. Med. Biol.*, 1999; 26, 267–273.
32. **Blower, P.:** *Dalton Trans*, 2006; 1705–1711.
33. **Lister-James, J., Moyer, B. R., Dean, R. T.:** *Q. J. Nucl. Med.*, 1997; 41, 111–118.
34. **Kaltsas, G. A., Papadogias, D., Makras, P., Grossman, A. B.:** *Endocr. Relat. Cancer*, 2005; 12, 683–699.
35. **Caplin, M. E., Buscombe, J. R., Hilsenrath, A. J. et al.:** *Lancet*, 1998; 352, 799–805.
36. **Gibril, F., Reynolds, J. C., Doppman, J. L. et al.:** *Ann. Intern. Med.*, 1996; 125, 26–34.
37. **Cremonesi, M., Ferrari, M., Bodei, L. et al.:** *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2006; 50, 288–295.
38. **Forrer, F., Valkema, R., Kwekkeboom, D. J. et al.:** *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 21, 111–129.
39. **Teunissen, J. J., Kwekkeboom, D. J., de Jong, M. et al.:** *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2005; 19, 595–616.
40. **Capello, A., Krenning, E. P., Breeman, W. A. et al.:** *J. Nucl. Med.*, 2003; 44, 98–104.
41. **de Jong, M., Bakker, W. H., Krenning, E. P. et al.:** *Eur. J. Nucl. Med.*, 1997; 24, 368–371.

42. **Krenning, E. P., de Jong, M., Kooij, P. P. et al.:** Ann. Oncol., 1999; 10 (Suppl. 2), S23–S29.
43. **Anderson, C. J., Dehdashti, F., Cutler, P. D. et al.:** J. Nucl. Med., 2001; 42, 213–221.
44. **Kwekkeboom, D. J., Bakker, W. H., Kooij, P. P. et al.:** Eur. J. Nucl. Med., 2001; 28, 1319–1325.
45. **Deutsch, E., Libson, K., Vanderheyden, J. L. et al.:** Int. J. Rad. Appl. Instrum. B, 1986; 13, 465–477.
46. **Cremonesi, M., Ferrari, M., Zoboli, S. et al.:** Eur. J. Nucl. Med., 1999; 26, 877–886.
47. **Pauwels, S., Barone, R., Walrand, S. et al.:** J. Nucl. Med., 2005; 46 (Suppl. 1), 92S–98S.
48. **Engstrom, P. F., Lavin, P. T., Moertel, C. G. et al.:** J. Clin. Oncol., 1984; 2, 1255–1259.
49. **Bodei, L., Cremonesi, M., Zoboli, S. et al.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2003; 30, 207–216.
50. **Barone, R., Borson-Chazot, F., Valkema, R. et al.:** J. Nucl. Med., 2005; 46 (Suppl. 1), 99S–106S.
51. **Rolleman, E. J., Valkema, R., de Jong, M. et al.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2003; 30, 9–15.
52. **van Eerd, J. E., Vegt, E., Wetzels, J. F. et al.:** J. Nucl. Med., 2006; 47, 528–533.
53. **Vegt, E., Wetzels, J. F., Russel, F. G. et al.:** J. Nucl. Med., 2006; 47, 432–436.
54. **Behe, M., Kluge, G., Becker, W. et al.:** J. Nucl. Med., 2005; 46, 1012–1015.
55. **Gotthardt, M., van Eerd-Vismale, J., Oyen, W. J. et al.:** J. Nucl. Med., 2007; 48, 596–601.
56. **Barone, R., Van Der Smissen, P., Devuyst, O. et al.:** Kidney Int., 2005; 67, 969–976.
57. **de Jong, M., Barone, R., Krenning, E. et al.:** J. Nucl. Med., 2005; 46, 1696–1700.
58. **Melis, M., Krenning, E. P., Bernard, B. F. et al.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2005; 32, 1136–1143.
59. **Christensen, E. I., Nielsen, R.:** Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 2007; 158, 1–22.
60. **Christensen, E. I., Verroust, P. J.:** Pediatr. Nephrol., 2002; 17, 993–999.
61. **Verroust, P. J., Christensen, E. I.:** Nephrol. Dial. Transplant., 2002; 17, 1867–1871.
62. **Moestrup, S. K., Cui, S., Vorum, H. et al.:** J. Clin. Invest., 1995; 96, 1404–1413.
63. **Rolleman, E. J., Forrer, F., Bernard, B. et al.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2007; 34, 763–771.
64. **Bodei, L., Cremonesi, M., Grana, C. et al.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2004; 31, 1038–1046.
65. **de Jong, M., Valkema, R., Jamar, F. et al.:** Semin. Nucl. Med., 2002; 32, 133–140.
66. **Reubi, J. C., Waser, B.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2003; 30, 781–793.
67. **Reubi, C., Gugger, M., Waser, B.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2002; 29, 855–862.
68. **van Hagen, P. M., Breeman, W. A., Bernard, H. F. et al.:** Int. J. Cancer, 2000; 90, 186–198.
69. **Schumacher, T., Hofer, S., Eichhorn, K. et al.:** Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2002; 29, 486–493.

Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například symposií, seminářů, pracovních dnů apod.

Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.

Počet abstrakt předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akci pořádají, případně osoby zodpovědné za akci s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace.

Lze zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS (www.cfs-cls.cz)

Kontakt:

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD., vedoucí redaktor, Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ
100 05 Praha 10, Ruská 85, e-mail: komarek@ipvz.cz, tel.: 271 019 278