

AZ IMMUNSZCINTIGRÁFIA ÉS A RADIOIMMUNOTERÁPIA

Az ellenanyagok orvos-biológiai
alkalmazása
PhD kurzus előadás

Semmelweis Egyetem
2012.04.03.

Szilvási István

ANTIGÉN - ANTITEST és a nukleáris medicina

- Diagnosztika
Radio-Immuno-Szcintigráfia (RIS)
- Terápia
Radio-Immuno-Terápia (RIT)

Az in vitro diagnosztikában
a RIA és az IRMA háttérbe szorult

MOLEKULÁRIS IMAGING

- A molekuláris biológia és az in vivo imaging kereszteződése-házassága
- Definíció:
Molekuláris és sejtszintű folyamatok in vivo képi ábrázolása és kvantitatív vizsgálata

Haszna:

Korai diagnózis
Terápia követése
Személyre szabott kezelés

Molekuláris imaging módszerek

	Sens.	Spec.	Térbeli felbontás	Időbeli felbontás	Kvantit.	Átvihetőség
Optikai	+++	+++	++	+++	+	0
MRI	+	++	+++	+	+	+++
SPECT	+++	++	+	+	+	+++
PET	+++	+++	+	++	+++	+++

Bengel F. nyomán

A MOLEKULÁRIS MEDICINA FŐ TARGETJEI

Receptorok
Transzport proteinek
Enzimek
Depozitumok
.....

Antigének is

IMMUNSZCINTIGRÁFIA-TERÁPIA SZEREPLŐI és PROBLÉMÁI

- Antigén
- Antitest
- Környezet
- Radionuklid

ANTIGÉN PROBLÉMÁK

- Specificitás (pl. tumor) ?
- Expressio
 - Mindegyik sejtben?
 - Heterogenitás?
 - Sejtfelszínen?
 - Moduláció?
 - Dedifferenciálódás?
- Mennyiség?
 - 5 ezer EPITOP/sejt
- Leválik (vér, nyirok) ?

ANTITEST PROBLÉMÁK

- Hozzáférés?
 - méret, intracelluláris
 - fragmentumok, emgeneering"
 - vérből eltűnés, clearance
- Immunogenecitás (HAMA)?
 - chimera, humanizált
- Keresztreaktivitás?
- Jelezhetőség?
- In vivo stabilitás?
-

„ENGINEERING”

Antitest: 150 kD (napok-hetek!)

GFR: 60 kDa magas háttér

- CH2-domain-deleted 122 kDa
- F(ab)2 100 kDa
- Minibody 75 kDa
- Diabody 50 kDa
- Linearis scFv fragment 25 kDa
- Affibody 7 kDa

FDA - ENGEDÉLYEZETT diagnosztikai és terápiás antitestek humán nukleáris medicinában

Generic Name	Trade Name	Agent/Target	Cancer Indication
<i>Unconjugated</i>			
Rituximab	Rituxan®	chimeric anti-CD20 IgG1	B-cell lymphoma
Trastuzumab	Herceptin®	humanized anti-HER2 IgG1	breast
Alemtuzumab	CamPath®	humanized anti-CD52	chronic lymphocytic leukemia
Cetuximab	Erbax®	chimeric anti-EGFR	colorectal head/neck
Bevacizumab	Avastin®	chimeric anti-VEGF	colorectal
<i>Radioconjugates</i>			
Satutumab pendetide	OncoScint®	¹¹¹ In-murine anti-TAG-72 IgG	colorectal, ovarian
Nofetumomab merpentin	Verluma®	⁹⁰ Y-murine anti-EGF-1 Fab'	small cell lung
Arcimomab	CEA-Scan®	⁹⁰ Y-murine anti-CEA Fab'	colorectal
Capromab pendetide	ProstaScint®	¹¹¹ In-murine anti-PSMA	prostate
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin®	⁹⁰ Y-murine anti-CD20 IgG + rituximab	B-cell lymphoma
Tositumomab "Anti-B1"	Bexxar®	¹³¹ I-murine anti-CD20 IgG + unlabeled tositumomab	B-cell lymphoma
<i>Drug conjugates</i>			
Genituzumab ozogamicin	Mylotarg®	humanized anti-CD33 IgG4 conjugated to colchicine	acute myelogenous leukemia

FDA – Clinical Trials: radioizotóp-jelzett antitestek

Sponsor	Agent/Target	Cancer Indication
GlaxoSmithKline	¹³¹ I-tositumomab vs. ibritumomab tiuxetan	non-Hodgkin's lymphoma
Radboud University / Immunomedics, Inc.	hMN-14m734 + ¹¹¹ In-IMP-205 (retargeted)	colorectal carcinoma
Immunomedics, Inc.	⁹⁰ Y-anti-CD22 (LymphoScan)	non-Hodgkin's lymphoma
Immunomedics, Inc.	⁹⁰ Y-HuPAM4	pancreatic cancer
Immunomedics, Inc.	⁹⁰ Y-enatuzumab (hL12)	non-Hodgkin's lymphoma
Ludwig Institute for Cancer Research	¹²⁵ I-huA33 (in combination with capecitabine)	metastatic colorectal carcinoma
Ludwig Institute for Cancer Research / Wveth	¹¹¹ In-CMD-193 (a humanized mAb linked to the toxin, calicheamicin)	advanced tumors expressing the Lewis-Y antigen
Ludwig Institute for Cancer Research	¹²⁵ I-hu-C250 (phase I) and ¹²⁵ I-LucG250 (phase II) (a chimeric mAb)	advanced renal cell carcinoma
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center / NCI	¹¹¹ In-labeled humanized PAM4 IgG	pancreatic cancer
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / NCI	¹³¹ I-8189	CNS or leptomeningeal cancer
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / NCI	¹¹¹ In-B1M195 (humanized anti-CD33 mAb)	advanced myeloid cancer
Fred Hutchinson Cancer Research Center	¹²⁵ I-BC8	acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes
Duke University / NCI	²¹¹ At-81C6 (antitenascin human/mouse chimeric mAb)	primary or metastatic brain tumors
Weill Medical College of Cornell University / Columbia University	¹²⁵ I-Lu-3591	prostate cancer
NCI	⁹⁰ Y-arcinumomab (TMD(U-4), comparison study with FDG	colorectal carcinoma
NCI	¹²⁵ I-TNT-1.B	glioblastoma multiforme

KÖRNYEZET

- Vérellátás
- Méret
- Sejtdússág
- Angiogenesis
- EC tér
-

ALACSONY % DÚSÚL !

RADIOIZOTÓP Diagnosztika

Gamma-sugárzók

- I-131, I-123 (vizelet!)
- Indium-111 (máj, csontvelő)
- Tc-99m- !!!!

Pozitron-sugárzók

- (F-18, C-11, N-13, O-15)
- Cu-64, Y-86, Zr-89, I-124

RADIOIZOTÓP

Terápia

Auger, **β -sugárzó**, alfa-sugárzó

- (In-111)
- **I-131**
- **Y-90, Lu-177, Re-186**
- At-211, Bi-212, Ac-225

Radioizotópos jelzés

- Ne változtassa meg
Affinitást/aviditást
- Stabil kötés
- Leképezhető legyen(SPECT, PET)
- Felezési idő megfelelő legyen
- Olcsó legyen
- Sugárterhelés (diagnosztikában) alacsony
- Fajlagos aktivitás (terápiában) magas legyen

DIREKT JELZÉS vagy „LINKEREN” ÁT

(RADIO)IMMUNSCINTIGRÁFIA a klinikumban

- Onkológiában kellene igazán
- Benignus betegségekben jobban bevált
leukocytaszintigráfia
thrombusszintigráfia

A RIS VÁRT HASZNA AZ ONKOLÓGIÁBAN

- Tumor – hegszövet differenciálása
- Életképesség megállapítása
- Kiújulás detektálása

IMMUNSCINTIGRÁFIA A SZOLID TUMOROKBAN

In-111-satumomab pendetid

TAG-72, mucinosus antigen (pancarcinoma ag)
colorectalis és ovarium

recurrens és extrahepatikus metasztázis

Tc-99m-arcitumomab

CEA

recurrens vagy metasztázis

In-111-capromab pendetid

PSA

lágyrészmetasztázis

Colorectalis cc.

Számos antigén elleni antitest

intact-fragmentum-dia-mini-humán antitestek is vannak

3 antigén ellen

CEA Tc-99m: CeaScan

TAG-72 Indium-111: OncoScint

Epithelialis felszíni antigén: PR1A3 elleni?

Távoli metastasis és recurrens tumor kimutatására

De: FDG PET CT ! kizsorította

Haematológia

- NHL B-sejtes felszíni antigének:

CD19, 20, 21, 22, 37 elleni antitestek használhatók, de a klinikumban nincs rá szükség.

(Azonban **a terápia sikeres!**)

- Egyebek is vannak (klinikai tesztelés alatt):

Lym-1 elleni antitest

LL2 elleni antitest

Cutan T sejtes lymphoma elleni antitest

Hodgkin: CD30, CD4, CD33 elleni antitest

- CLL-1 chiméra

Prosztatarák

CYT356: ProstaScint néven

(capromab pendetide)

specifikus membran antigén ellen

Haszna:

Nyirokcsomó metastasis kimutatására

postoperatív állapotban, ha PSA nő

De a F-18-cholin PET/CT kizsorította !

Tüdőrák

- CEA

- HMFG-1

antigének elleni antitestekkel

Nyirokcsomó metasztázis kimutatására

De az FDG-PET/CT kizsorította !

Ovarium carcinoma

- HMFG:

tej-epithelialis felszín és ovarium folliculus

- SM3: epithelialis mucin ellenes

- MOV18

- OC-125: OvoScint

- TAG-72: OncoScint

Reoperáció eldöntése céljából?

Melanoma malignum

- Nagy molekulásúlyú antigén elleni antitest

225.28S Fab' és (Fab')₂ fragmentum

- Haszna:

Távoli metastasisok kimutatása

Primer nyirokcsomó staging

Oculáris melanomában

Pajzsmirigy

- Medullaris pajzsmirigyrák
Anti-CEA
Anti-calcitonin

A RIS SIKERES a benignus betegségekben !!!

- **Granulocyta szcintigráfia**
gyulladás és csontvelő szcintigráfiára
- **Anti-myosin szcintigráfia**
carditis, cardiomyopathia
- **Thrombocyta-, fibrin- ellenes MoAb**
mélyvénás thr., aktiv thrombus kimutatására
- **Egyéb molekuláris folyamatok ábrázolására**
pl. VEGF, integrin, MMP elleni jelzett antitestek

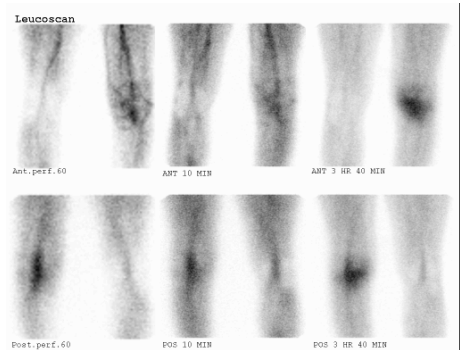
ANTIGRANULOCYTA ANTITEST SZCINTIGRÁFIA

- NCA 90, 95 antigén elleni
intakt antitest, Fab fragmentum, egyebek

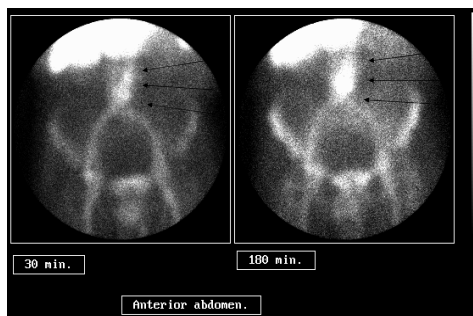
Két fő alkalmazás:

- Csontvelőszcintigráfia
már a promyelocytákon is megvan az antigén
- Gyulladás szcintigráfia
tályog, ízületi protézis. érprotézis

Bal térdízületi gyulladás (Fab') perfúzió, vértartalom és késői felvételek



Gyulladt hasi aorta érprotézis



Szilvási I.

Csontvelő metasztázisok Csontvelőszcintigráfia Tc-99m-antigranulocyta antitesttel



Szilvási I.

A RADIONUKLID TERÁPIA jellemzői

- Specifikus
- Kevés mellékhatás
- Kiváló palliatív hatás
- Ismételtetű
- Viszonylag olcsó
- Egyénre szabott dózis
- Intenzív fejlődés

SZISZTÉMÁS TERÁPIÁK

- Hyperthyreosis
- Pajzsmirigy karcinoma
- Csontmetasztázis
- MIBG
- Peptid-receptor
- **Radioimmunoterápia (RIT)**
- P-32
- Bechterew -kór

A RIT SIKERE FÜGG

- Tumor
mérete, vérellátása, szerkezete
- Kumulatív sugárdózis
- Dózis ráta (tartós-folyamatos)
- A tumor sugárérzékenysége

Non-Hodgkin Lymphoma RIT-ja

Igazi siker !

- Target: CD 20 vagy 22 felszíni antigén
- Normális és malignus B-lymphocytákon
- NHL:

Y-90-ibritumomab-tiuxetán: Zevalin

I-131-tositumomab: Bexxar

RIT INDIKÁCIÓ LYMPHOMÁKBAN

- Low-grade B-sejtes NHL
- Refrakter vagy relapsus

Akkor, ha

- Van kellő csontvelő rezerv
- Nincs súlyos cytopenia

NHL RIT EREDMÉNYEK

Szisztémás-szelektív sugárterápia

Alacsony dózsráta, de tartósan folyamatosan hat
„Cross-fire” effektus (a szomszédos sejteket is)

Remissio megnyújtása

ORR: legalább 70 % 12 hónapig

(Complett remisszió: 30 %)

Mellékhatás: myelosuppressio 4-6 hét múlva