

„*Onkologisches Therapiemonitoring mit Eisenoxid-Nanopartikeln - OTHENA*“

im Rahmen der „Technologieinitiative Molekulare Bildgebung“ des BMBF

Berliner Wirtschaftsgespräche 21. 4. 2009

Dr. Gunnar Schütz,

Diagnostic Imaging Research, Bayer Schering Pharma



Agenda

- **Rationale des Verbundprojekts OTHENA**
- **Überblick über OTHENA**
 - ▶ Teilprojekte der Partner
- **Einblick in Vorarbeiten**

MR-Bildgebung in der Onkologie mit SPIO Nanopartikeln

(SPIO = super paramagnetic iron oxide)

Verfügbare Kontrastmittel:

- Gut Verträglich
- Sicher
- Universell einsetzbar zur Diagnose

Neue Kontrastmittel:

- Tumor Staging / Therapiemonitoring statt „nur“ Diagnose
- Messung physiologischer Parameter oder molekularer Veränderungen

➤ *Von der Darstellung zur Funktionsanalyse*

- SPIO Nanopartikel bieten günstige Eigenschaften
 - ▶ *unspezifische SPIO* für Zell-“Labeling“ bei Entzündungsreaktionen, oder die Messung physiologischer Parameter
 - ▶ *spezifische SPIO* für die molekulare MR-Bildgebung

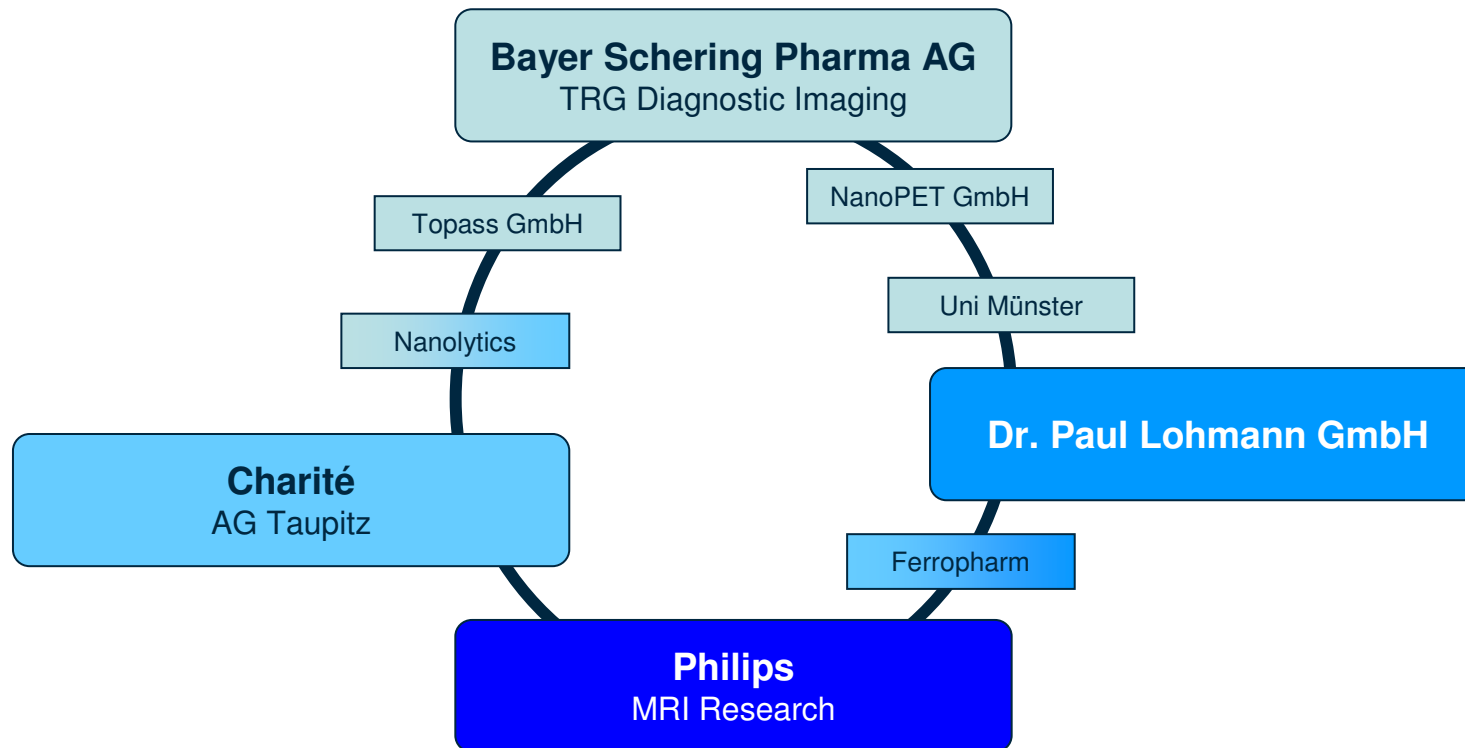
Knackpunkte für das Therapiemonitoring mittels MRI

- Limitierte Nachweisempfindlichkeit herkömmlicher Kontrastmittel
- Limitierte zeitliche Auflösung
 - ▶ Entscheidend bei dynamischen Messungen physiologischer Parameter
- Quantifizierbarkeit sollte möglich sein
- Erreichbarkeit des Targets durch das KM für molekulare Bildgebung
- **Vorteile MRI:**
 - **Sehr guter Gewebekontrast**
 - **gute anatomische Information**
 - **keine Strahlenexposition**
 - **etablierte Methode**

Lösungsansätze im Konsortium

- **Steigerung der Nachweisempfindlichkeit** durch Verwendung von SPIO statt Gd-basierter KM
- Mit höherer Nachweisempfindlichkeit **steigt** auch die mögliche **zeitliche Auflösung**
- Für die Messung physiologischer Parameter:
 - ▶ Kleine SPIO (< 5nm)
 - ▶ **In vivo labeling von Immunzellen** mit zell-spezifischen SPIO mittlerer Größe (10-100nm)
- Für die molekulare Bildgebung:
 - ▶ Partikel mittlerer Größe (10-100nm), **Konjugation geeigneter Liganden**
 - ▶ Evaluierung **vaskulärer Targets** für das Therapiemonitoring
 - ▶ Sichere und reproduzierbare **Quantifizierung des KM** im Gewebe
- Herstellung der Partikel zu technisch und ökonomisch günstigen Bedingungen

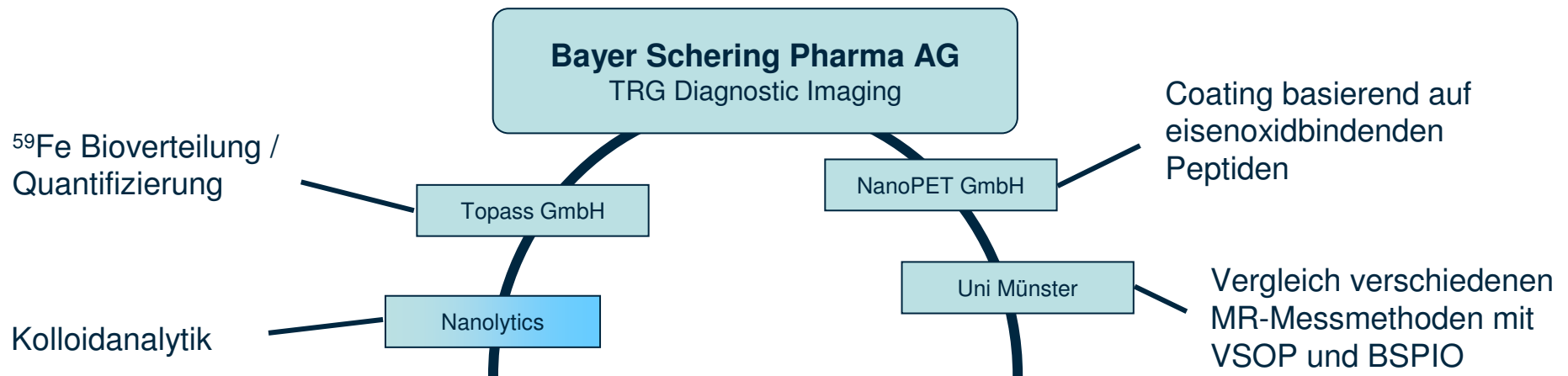
Struktur des Gesamtverbundes



 Zuwendungsempfänger  Unterauftragnehmer

OTHENA, 05/09-04/12

Bayer Schering Pharma



- *BSPIO: mittlere Größe (10-100nm), Polymerhülle, sterisch stabilisiert*
- Optimierung von zell- und molekulspezifischen BSPIO (Partikel, Coat, Ligand, Target)
- Begleitung der Arbeiten an spezifischen VSOP bezüglich Entwicklungsanforderungen
- Generierung eines optimierten Entwicklungskandidaten für das onkologische Therapiemonitoring

BSPIO = Bayer Schering Pharmas iron oxide particles

BSP-Teilprojekt

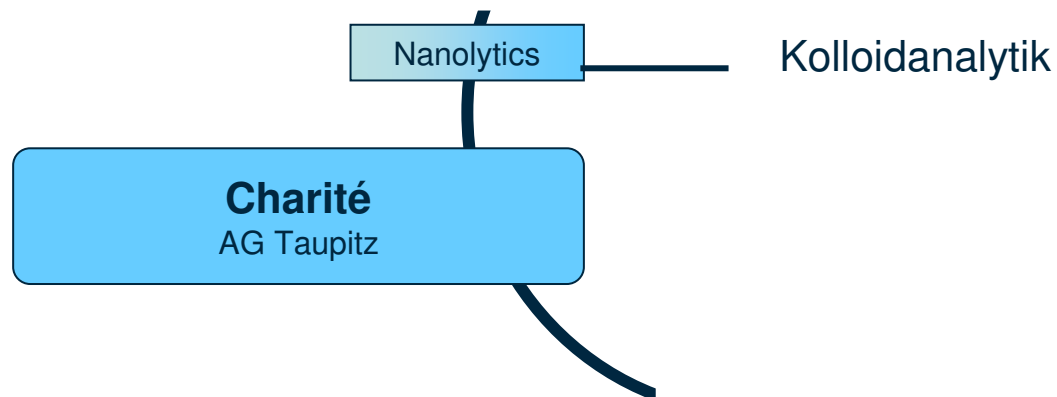
- **Targeting von Zellen**
 - ▶ 15-100nm Partikel
 - ▶ Coatings, die bevorzugt von bestimmten Zelltypen aufgenommen werden
 - ▶ Beladene Zellen wandern in Entzündungsherde/Tumore ein (signifikante Änderung unter Therapie?)
- **Targeting von Rezeptoren (molecular MRI)**
 - ▶ 15-100nm Partikel
 - ▶ Coatings, die möglichst wenig Hintergrund erzeugen, gut funktionalisierbar sind und eine sinnvolle PK zeigen
 - ▶ Intravaskuläre Targets, die sich unter Therapie verändern
- **Veränderung der Tumorgefäßphysiologie**
 - ▶ 5nm Partikel (VSOP)
 - Extravasation möglich: bessere Anreicherung, dynamische Messungen
 - Vergleichsweise einfache Synthese
 - ▶ 10-20nm Partikel (streng intravaskulär)
 - Messung von VSI (vessel size index) und VVF (vascular volume fraction) ($R2/R2^*$)

OTHENA, 05/09-04/12

AG Taupitz (Charité)

- *VSOP: klein (3-5nm), Monomershülle, Ladungsstabilisiert*
- Planung einer klinischen Phase I Studie mit unspezifischen VSOP
- präklinische Untersuchungen mit molekülspezifischen VSOP

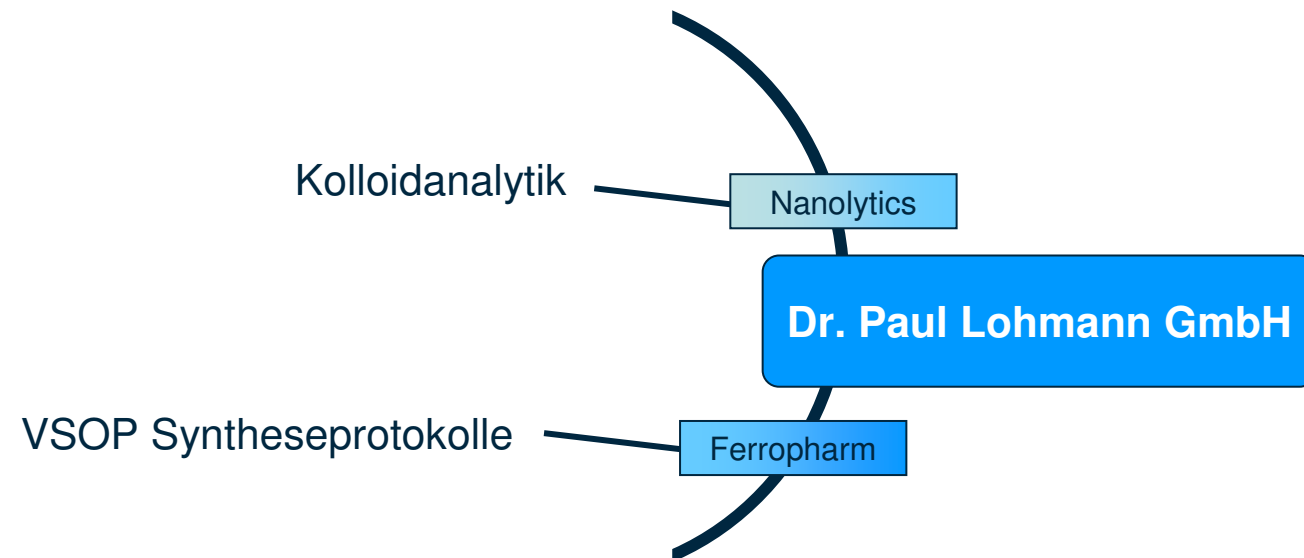
VSOP = very small iron oxide particles



OTHENA, 05/09-04/12

Dr. Paul Lohmann GmbH

- Transfer der VSOP-Synthese von Ferropharm
- Etablierung der GMP-Herstellung der VSOP für klinische Prüfung im Labormaßstab
- Planung von Upscaling zur Produktion
- Evaluation zur Herstellung spezifischer VSOP und BSPIO



Philips Research Hamburg

- Programmierung von Puls-Sequenzen und Auswertetools für die Quantifizierung von VSOP und BSPIO *in vivo*
 - ▶ VVF / VSI (vascular volume fraction / vessel size index)
 - ▶ DCE-MRI (dynamic contrast enhanced MRI)
 - ▶ R1 / R2 / R2* maps (Relaxivitätskarten)
 - ▶ Fast imaging (hohe zeitliche Auflösung)
- Untersuchung von Gewebeabhängigkeiten bei der KM Quantifizierung



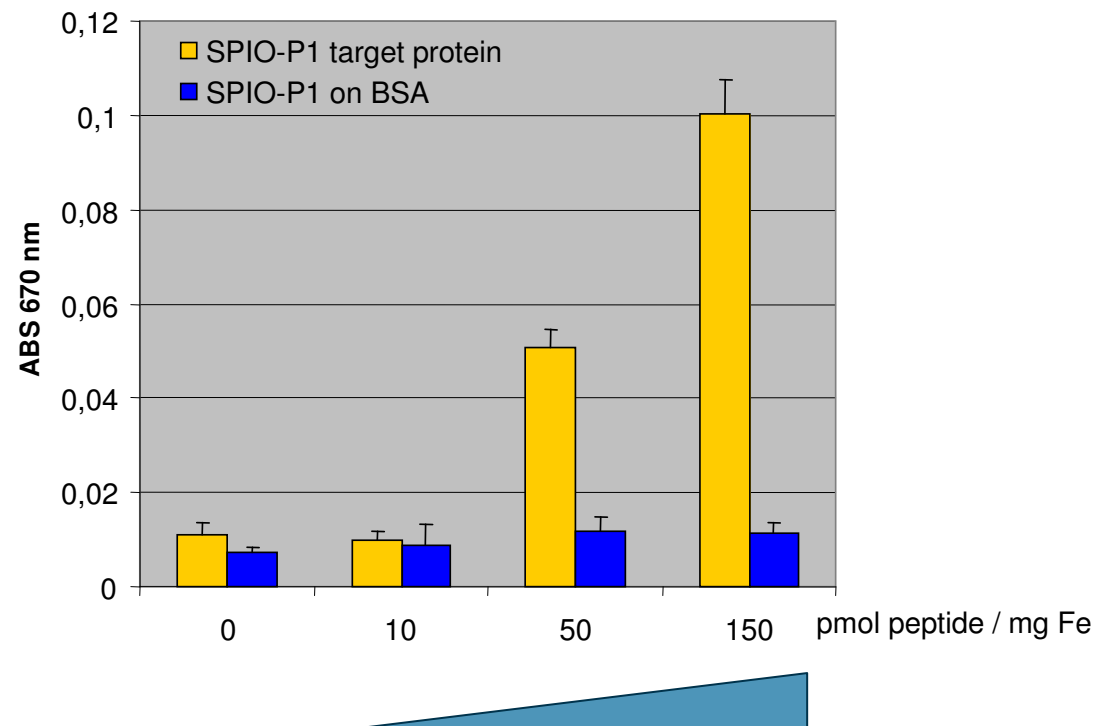
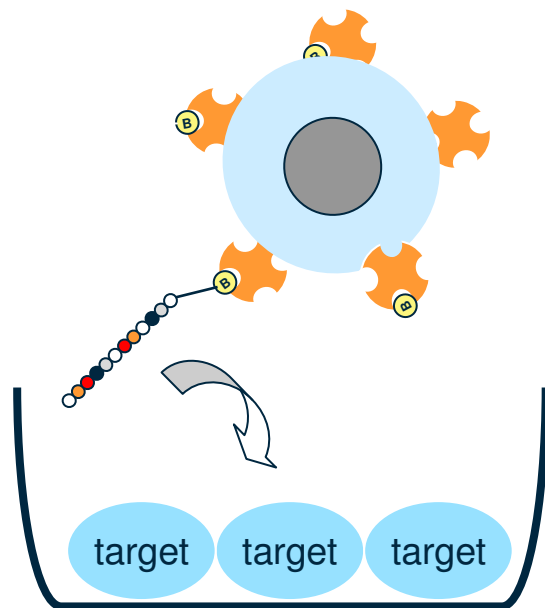
Ziel des Verbundprojekts

Was soll in drei Jahren erreicht worden sein?

- Ein Entwicklungskandidat für ein MR-Kontrastmittel auf Basis von Eisenoxid-Nanopartikeln
- Anwendung im onkologischen Therapiemonitoring (AA-Therapie)
- Mögliche Bereitstellung der Drug-Substance des Entwicklungskandidaten durch Paul Lohmann
- Optimierte quantitative Bildgebungs- und Auswertesoftware für SPIO

Target spezifische SPIO Nanopartikel *in vitro*

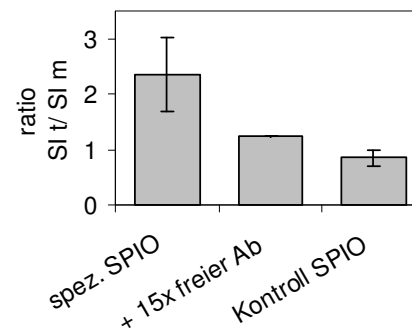
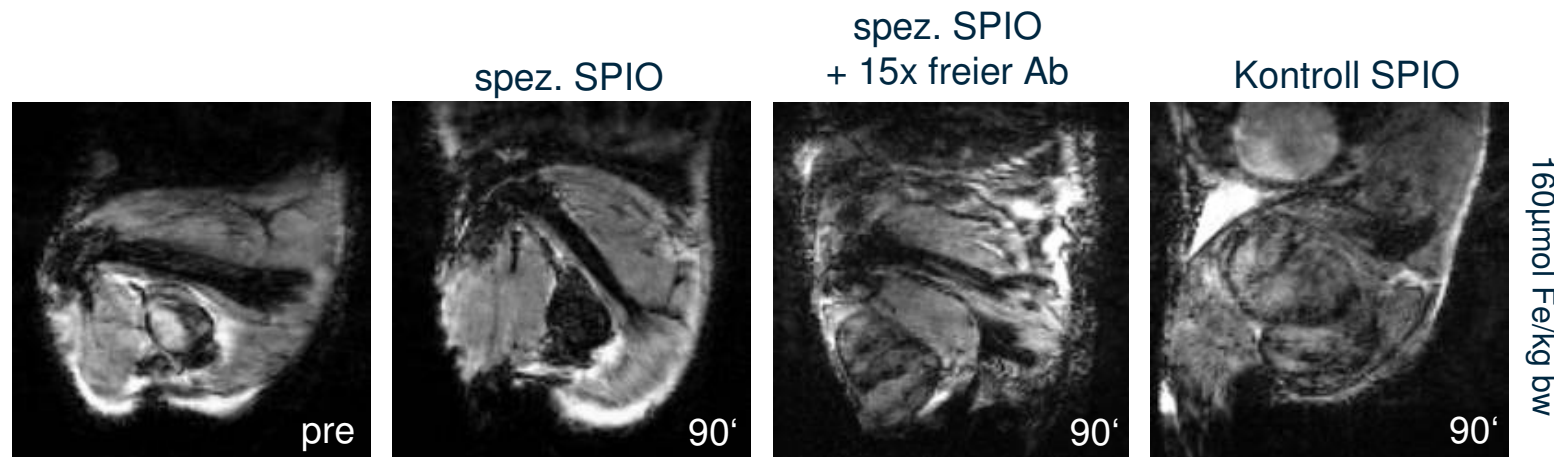
Peptide specificity and particle capacity



In vitro specificity pre-requisite for *in vivo* testing

Endothelspezifische SPIO Nanopartikel *in vivo*

F9 Teratoma in der Maus



Vielen Dank!

Das OTHENA Planungsteam:

U. Günther (DPL)
M. Taupitz, J. Schnorr (Charité)
S. Remmele, H. Dahnke (Philips)
G. Schütz (BSP)
J. Conrad (Consultech)
O. Bujok (VDI)