

# Seek and Destroy

## Theranostics of hyperinsulinemic hypoglycemia using exendin-based tracers



### M. Boss, PhD

Juni 9, 2021

Radboud University Medical  
Center Nijmegen

#### Promotor:

Prof. M. Gotthardt, MD, PhD

#### Co-promotores:

M. Brom, PhD

S. van Lith, PhD

Bij de zeldzame ziekte hyperinsulinemische hypoglykemie, leidt ongecontroleerde overproductie van insuline door de bètacellen in het pancreas tot gevaarlijk lage bloedsuikerniveaus. Hyperinsulinemische hypoglykemie in volwassenen (AHH) wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een insulinoom. Congenitaal hyperinsulinisme (CHI), voorkomend in een focale of diffuse vorm, is de meest voorkomende oorzaak van hyperinsulinemische hypoglykemie bij kinderen, vaak pasgeboren baby's. Vanwege de ernstige symptomen

hebben AHH en CHI een grote invloed op het leven van patiënten. Snelle en accurate diagnose is daarom essentieel. In het geval van AHH betekent dit gevoelige en accurate detectie en lokalisatie van insulinomen. In het geval van CHI is het maken van onderscheid tussen de focale en diffuse vorm van de ziekte belangrijk. Bij de focale vorm is ook de precieze lokalisatie van het focus essentieel. De diagnose van AHH en CHI worden momenteel bemoeilijkt door de beperkte sensitiviteit van de beschikbare beeldvormingstechnieken. Ook de behandeling van AHH en CHI is een uitdaging. Medicatie leidt tot ernstige bijwerkingen en operaties, de enige behandeling die tot genezing kan leiden, brengen een risico op complicaties met zich mee. Exendin is een peptide dat specifiek bindt aan de glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) op de bètacellen in het pancreas. Dit proefschrift beschrijft het gebruik van op exendin gebaseerde signaalmoleculen voor diagnostische beeldvorming, intra-operatieve fluorescentie beeldvorming en receptorgerichte fotodynamische therapie (rtPDT) voor hyperinsulinemische hypoglykemie, als een middel om de uitdagingen bij de diagnostiek en therapie te overwinnen.

### Niet-invasieve beeldvorming van hyperinsulinemische hypoglykemie

De huidige standaard niet-invasieve beeldvormingstechnieken gebruikt voor de detectie van insulinomen: CT, MRI en somatostatine-receptor (SSTR) PET, hebben beperkte sensitiviteit.

In dit proefschrift beschrijven we een prospectieve, multicenter studie waarin we de effectiviteit van [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT voor de detectie van insulinomen vergelijken met al deze standaard beeldvormingstechnieken in 42 patiënten met AHH. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT presteerde beter dan alle andere beeldvormingstechnieken met een hogere accuraatheid en gevoeligheid. Verder was de beeldkwaliteit superieur ten opzichte van SSTR PET. Hiernaast onderzochten we de effectiviteit van [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT voor de detectie van de focale vorm van CHI. We vergeleken [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT met de standaard beeldvormingstechniek [ $^{18}\text{F}$ ]F-DOPA PET in 19 CHI patiënten. We laten een betere beeldkwaliteit van [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET zien, leidend tot een betere diagnostische accuraatheid en zekerheid, wat helpt bij de planning van de chirurgische behandeling. Het gebruik van [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET voor de diagnose van AHH en CHI brengt een stralingsdosis voor de patiënt met zich mee. We laten een dosimetrie studie zien, gebaseerd op humane [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beelden. Hierin vinden we dat de effectieve stralingsdosis voor zowel volwassenen als kinderen heel laag is, waardoor deze techniek veilig gebruikt kan worden. Hiermee laat dit proefschrift de potentie zien van [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-NODAGA-exendin-4 PET om in de toekomst de primaire beeldvormingstechniek te worden voor zowel AHH als CHI.

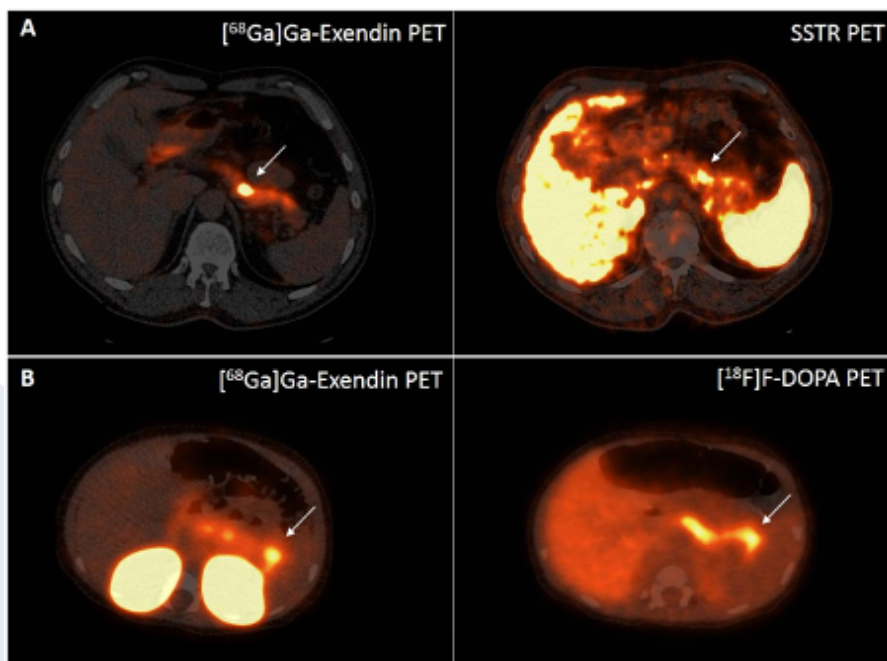
## Gerichte optische beeldvorming en fotodynamische therapie van insuline-producerende laesies

Zelfs na succesvolle pre-operatieve detectie van insulinomen en de focale vorm van CHI kan de chirurgische behandeling bemoeilijkt worden door moeizame intra-operatieve detectie van de laesies. In dit proefschrift beschrijven we nabij-infrarode fluorescentie beeldvorming van GLP-1R positieve cellen met behulp van exendin-4-IRDye800CW. We laten zien dat dit signaalmolecuul succesvol gericht is op GLP-1R positieve cellen en dat dit *in vivo* fluorescentie beeldvorming van tumoren die

de GLP-1R tot expressie brengen mogelijk maakt in muizen. Verder laten we laparoscopische detectie van het fluorescente signaal van exendin-4-IRDye800CW in het pancreas van minivarkens zien. Door real-time intra-operatieve detectie van laesies mogelijk te maken, kan deze techniek de chirurgische verwijdering van insulinomen en focale laesies bij CHI ten goede komen. Chirurgische behandeling van insulinomen en CHI brengt grote morbiditeitsrisico's met zich mee. Als alternatieve behandelingsstrategie onderzochten we het selectief doden van GLP-1R positieve cellen met

behulp van rtPDT met exendin-4-IRDye700DX. We laten zien dat rtPDT effectieve en selectieve lichtschade veroorzaakt bij GLP-1R positieve cellen *in vitro*. Verder laten we zien dat rtPDT *in vivo* in muizen celschade kan aanrichten in tumoren die de GLP-1R tot expressie brengen, waardoor de levensduur van de muizen verlengd wordt. Dit laat de toekomstige potentie zien van rtPDT met exendin-4-IRDye700DX als minimaal invasieve, alternatieve behandelingsmethode voor AHH en CHI.

[marti.boss@radboudumc.nl](mailto:marti.boss@radboudumc.nl) ♦



**Figuur 1.** Deze figuur illustreert de superieure beeldkwaliteit van  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -exendin PET ten opzichte van standaard beeldvorming in AHH en CHI.

(A)  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -exendin PET (links) en SSTR PET (rechts) van een insulinoom in het pancreas van een AHH patiënt waarbij de hoge achtergrondopname in het omliggende pancreas detectie met SSTR PET bemoeilijkt.

(B)  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -exendin PET en  $[^{18}\text{F}]\text{F-DOPA}$  PET van een focale laesie in het pancreas van een CHI patiënt, waarbij de laesie alleen gedetecteerd werd op de  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -exendin PET door de hoge traceropname in de focale laesie ten opzichte van de rest van het pancreas. Locatie van het insulinoom en de focale laesie is aangegeven met de witte pijlen.