

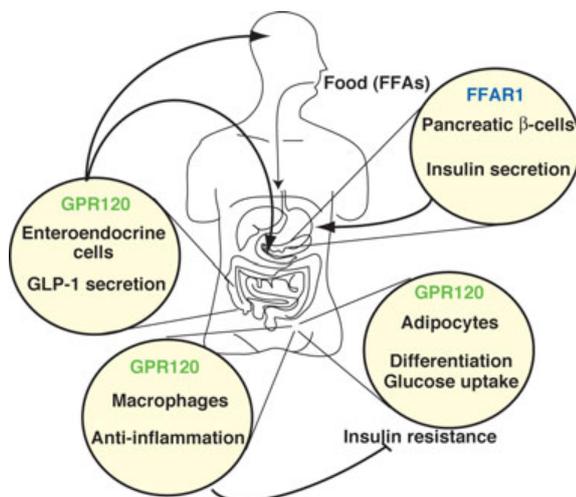
# Entwicklung von FFAR1-Liganden zum $\beta$ -Zellen-Imaging mittels PET

D. Zimmermann<sup>1</sup>, M. M. Weber<sup>2</sup>, T. L. Ross<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 55128 Mainz

<sup>2</sup> Medizinische Klinik I, Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Universitätsmedizin Mainz

**Einleitung:** Der Free Fatty Acid Receptor 1 (FFAR1), vormals auch als GPCR40 (G-protein coupled receptor 40) bezeichnet, gehört zu einer Klasse von Rezeptoren für mittel- bis langkettige freie Fettsäuren. Seine Aktivierung durch diese freien Fettsäuren (z.B. Linol- und Palmitinsäure) bewirkt eine Stimulierung von verschiedenen intrazellulären Signalwegen, die endgültig zu einer Verstärkung der Glukose induzierten Insulinfreisetzung durch die  $\beta$ -Zellen im Pankreas führen. Aufgrund seiner entscheidenden Rolle in der Insulinfreisetzung werden FFAR1 Agonisten zurzeit in der Forschung als hochinteressante Substanzen für die Behandlung des Typ 2 Diabetes diskutiert. Zu der zentralen Rolle, die der FFAR1 im Insulinstoffwechsel aufweist, zeigt er eine starke Expression auf den pankreatischen  $\beta$ -Zellen, aber nur ein äußerst limitiertes Vorkommen im restlichen Körper. Aus diesen Gründen stellt der FFAR1 ein interessantes Target für die Visualisierung von  $\beta$ -Zellen mittels molekularer Bildgebungsmethoden wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dar.

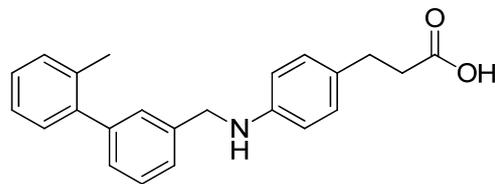


**Abbildung 1.** Rolle des FFAR1 im Stoffwechsel und der Insulinsekretion.<sup>1</sup>

Bislang gibt es noch keinen FFAR1-Liganden, der für die molekulare Bildgebung entwickelt wurde. Ein entsprechender Ligand/Tracer sollte das quantitative  $\beta$ -Zellen-Imaging mittels PET erlauben. Solch ein Ligand wäre vor allem im Bereich der Frühdiagnostik von Diabetes Mellitus Typ 1, zur Verlaufskontrolle von  $\beta$ -Zellen-Transplantationen und für die Therapieüberwachung bei Diabetes Typ 2 Behandlungen (insbesondere mit GLP-1-Analoga) von größtem Interesse. Aber auch für die weitere Aufklärung der genauen Physiologie und Pathophysiologie des FFAR1 und seiner Rolle in dem Krankheitsbild Diabetes stellen radioaktiv markierte Liganden ideale Verbindungen dar. Ein entsprechender fluoreszenz-markierter Ligand ermög-

licht zusätzlich eine genaue Aufklärung auf zellulärer Ebene mittels Konfokalmikroskopie.

In den letzten Jahren sind immer mehr nicht-fettsäurebasierende Liganden, sowohl Agonisten als auch Antagonisten, für den FFAR1 identifiziert worden.<sup>2,3</sup> Einige dieser vorgestellten Agonisten weisen attraktive  $EC_{50}$ -Werte im unteren nanomolaren Bereich auf und bieten zudem Möglichkeiten zur radioaktiven Markierung mittels Fluor-18.



**Abbildung 2.** Struktur eines FFAR1-Agonisten mit  $EC_{50} = 19\text{nm}^2$ .

**Methoden:** Zunächst werden entsprechend fluorierte nicht radioaktive Referenzverbindungen synthetisiert und auf ihre Affinitäten hinsichtlich des FFAR1 untersucht. Nach Auswahl vielversprechender Kandidaten werden entsprechende Syntheserouten zur Darstellung geeigneter Vorläufermoleküle zur radioaktiven Markierung mit Fluor-18 entwickelt. Mithilfe dieser Vorläufersysteme werden die Markierungschemie, die chromatographische Abtrennung und Formulierung des gewünschten Tracers optimiert. Parallel werden fluoreszenzmarkierte Derivate entwickelt, die den Farbstoff Rhodamine B tragen.

**Ergebnisse und Ausblick:** Nach erfolgreicher Identifizierung des vielversprechendsten fluorierten Moleküls, wurde der entsprechende kalte Standard synthetisiert und die Darstellung eines Diaryliodoniumsalzes als Vorläufermolekül zur <sup>18</sup>F-Fluorierung vorangetrieben.

Weiterhin wird versucht das Molekül an einen Fluoreszenzfarbstoff und einen zur Gallium-68-Markierung geeigneten Chelator zu koppeln.

**Acknowledgements:** Dieses Projekt wird unterstützt durch das interdisziplinäre Naturwissenschaftlich-Medizinische Forschungszentrum (NMFZ) der Universitätsmedizin Mainz.

## Literatur:

- [1] Takafumi *et al.*, *J Pharm Science*, **2011**, 100, 3594–3601.
- [2] Christiansen *et al.*, *ACS Med Chem Lett*, **2010**, 1, 345–349.
- [3] Tikhonova *et al.*, *J Med Chem*, **2008**, 51, 625–633.