

Folsäure-Chelator-Konjugate für die PET

J. Seemann¹, C. Müller², T. L. Ross¹

¹ Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 55128 Mainz, Deutschland; ² Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften, Paul Scherrer Institut, 5232 Villigen-PSI, Schweiz

Einleitung: Durch ihre mögliche Auflösung von bis zu 4 mm gewinnt die Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), gerade in Kombination mit der bereits etablierten Computer-Tomographie (CT) klinisch zunehmend an Bedeutung [1]. Um im Bereich der Onkologie immer kleinere Tumore bzw. Metastasen (Mikrometastasen) zuverlässig und frühzeitig visualisieren zu können, bedarf es neuer Radiotracer, die eine hochselektive Anreicherung im adressierten Zielgewebe zeigen. In der jüngeren Vergangenheit zeigte Folsäure als Targeting-Vektor ideale Eigenschaften, um eine gezielte Anreicherung im Tumorgewebe zu vermitteln. Hierbei kamen unterschiedliche SPECT- und PET-Radionuklide wie ¹⁸F, ^{99m}Tc, ¹¹¹In oder auch ^{67/68}Ga zum Einsatz [2]. Die Problematik der getesteten Tracer lag dabei in der zum Teil ungünstigen Organverteilung, die zu einem verminderten Kontrast bzw. einer schlechteren Anreicherung führte [3]. Um die Pharmakokinetik der Folsäurederivate zu verbessern, wurden bisher verschiedene Positionen der Folsäure radioaktiv markiert (Abb. 1) bzw. mit Spacern unterschiedlicher Zusammensetzung versehen.

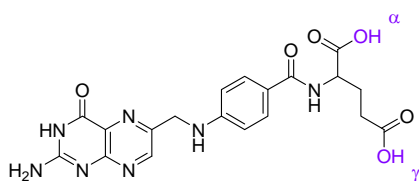


Abbildung 1: Folsäure mit zwei funktionalisierbaren Säurefunktionen in α - und γ -Position.

Im Rahmen dieses Projektes sollen verschiedene Folsäure-Chelator-Konjugate entwickelt werden, die die Verwendung von ⁶⁸Ga als PET-Nuklid ermöglichen und durch den Einsatz verschiedener Spacer eine verbesserte Pharmakokinetik bzw. eine erhöhte Tumoranreicherung zeigen. Um auch eine spätere Verwendung der Tracer im Rahmen einer folatbasierten Endoradiotherapie zu gewährleisten, wurde zunächst der Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (DO3A) gewählt. Hierdurch können auch längerlebige Nuklide wie ⁴⁴Sc bzw. Therapienuklide wie ¹⁷⁷Lu stabil komplexiert werden (Abb. 2).

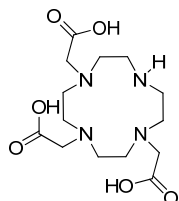


Abbildung 2: Struktur des Chelators DO3A.

Methoden: Das Folsäuremolekül wurde in einer mehrstufigen Synthese aufgebaut und mit definierten Azido-Spacereinheiten versehen. Als DO3A-Derivate wurden ein relativ polares Derivat mit einem Oligoethylen-Spacer und ein weniger polares Derivat mit einem Hexyl-Spacer funktionalisiert. Die Folsäure wurde ausschließlich in der γ -Säurefunktion verändert, um ein α/γ -Regioisomerenmisch auszuschließen.

Ergebnisse: Die Verknüpfung des Chelators mit dem Folsäuremolekül wurde erfolgreich über eine Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Click-Cycloaddition von DO3A-Alkin und γ -Azido-Folat erreicht (Abb. 3). Erste Markierungsversuche mit ⁶⁸Ga in HEPES-Puffer lieferten Markierungsausbeuten um 52%. Erste Optimierungsversuche lieferten höhere Ausbeuten von bis zu 85% nach 10 min bei 95 °C. Zu hohe Markierungstemperaturen bedingten eine Zersetzung des Vorläufermoleküls. Die Aufreinigung des markierten Produktes erfolgte über eine Strata-XC-Kartusche. In Stabilitätsuntersuchungen gegen apo-Transferrin zeigte der neue Radiotracer sich über 90 min lang stabil.

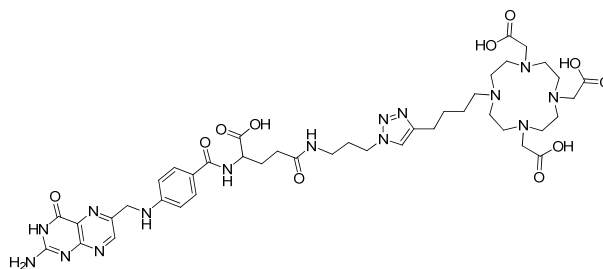


Abbildung 3: Neues DO3A-Folat-Derivat mit lipophilen Alkyl-Spacern.

In Zukunft sollen weitere Derivate synthetisiert und die Radiomarkierungsausbeuten noch verbessert werden. Sobald die entsprechenden neuen Radiofolate vorliegen, folgen Evaluierungen *in vitro* und *in vivo* mittels μ PET Imaging.

Acknowledgments: Die Autoren danken der Merck Cie AG Schaffhausen (Schweiz) für die Bereitstellung von Synthesebausteinen.

Referenzen:

- [1] G. K. von Schulthess *et al.* (2006) *Radiology* 238, 405.
- [2] P. S. Low *et al.* (2008) *Acc. Chem. Res.* 41, 120.
- [3] T. L. Ross *et al.* (2008) *Bioconjugate Chem.* 19, 2462.