

# Borfolate für die BNCT

K. Kettenbach, H. Schieferstein, C. Grunewald, D. Iffland, G. Hampel, T. L. Ross

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Einleitung:** Bei der Bor Neutronen Einfang Therapie (BNCT) wird ein B-10-Pharmakon appliziert und das Tumorgewebe anschließend mit thermischen Neutronen bestrahlt. Bei der resultierenden Kernreaktion  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  entsteht ein  $\alpha$ -Teilchen und ein  $^7\text{Li}$ -Kern, die beide einen sehr hohen *linear energy transfer* besitzen[1]. Da diese Teilchen nur eine geringe Reichweite von 5-9  $\mu\text{m}$  aufweisen schonen sie umliegendes gesundes Gewebe. Bei den klinisch etablierten Borpharmaka Borphenylalanin (BPA) oder Natriumboromercaptat (BSH) verläuft die Anreicherung im Tumorgewebe hauptsächlich über ein ineffizientes (BPA) oder passives (BSH) Targeting. Ein spezifisches onkologisches Target stellt der Folat-rezeptor (FR) dar, welcher bei vielen Tumorarten überexprimiert wird.[2]

Ziel dieser Arbeit ist die Kombination von BNCT mit dem spezifischen und effektivem FR-Targeting. Dazu wurde ein alkinfunktionalisiertes Carboran- bzw. BSH-Cluster regioselektiv mit einem  $\gamma$ -azido-Folat konjugiert (Abb. 1) und die neuen Bor-Folate in biologischen Zellstudien evaluiert.

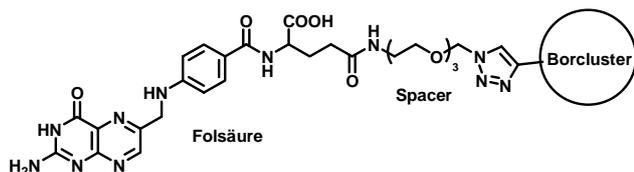
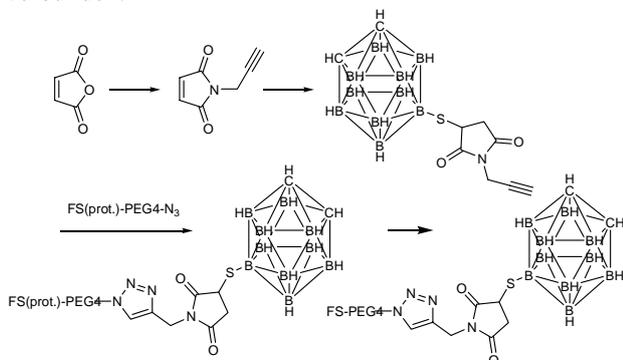


Abbildung 1: Folsäure mit einem Borcluster an der  $\gamma$ -Position

**Methode:** Um das an der  $\gamma$ -Position derivatisierte Borfolat zu synthetisieren, wurde die geschützte Folsäure zunächst mit der  $\gamma$ -Position der Glutaminsäure an ein Azido-PEG<sub>4</sub>-amin gekoppelt. Das Azido-Folat wurde dann über eine Cu(I)-katalysierte Cycloaddition mit dem alkinfunktionalisierte Carboran- bzw. BSH-Cluster verbunden.



Das Alkinmaleimidecarboran wurde über eine Thiol-En-Reaktion aus dem Borcluster und dem Alkinmaleimide, hergestellt aus Maleinanhydrid und Propargylamin,

dargestellt. Im letzten Schritt wurde die Folsäure basisch entschützt.

Für die *in-vitro* Zellaufnahmestudien wurden FR-positive humane KB-Zellen verwendet. Die Borfolate wurden in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt, zudem wurde die Inkubationszeit variiert. Bei den Borfolaten wurde zusätzlich nach der Inkubation mit einem stripping buffer (pH 3) gewaschen, um rezeptorgebundenes Folat abzulösen.

Der Borgehalt der Zellpellets wurde mittels ICP-MS bestimmt.

**Ergebnisse:** Es konnten zwei neue Borfolate, das Carbaboran- und das Mercaptoboranfolat erfolgreich synthetisiert werden. Erste Aufnahmestudien an KB-Zellen zeigen eine deutliche Steigerung der Boraufnahme im Vergleich zu dem klinisch etablierten BPA (Abb. 2).

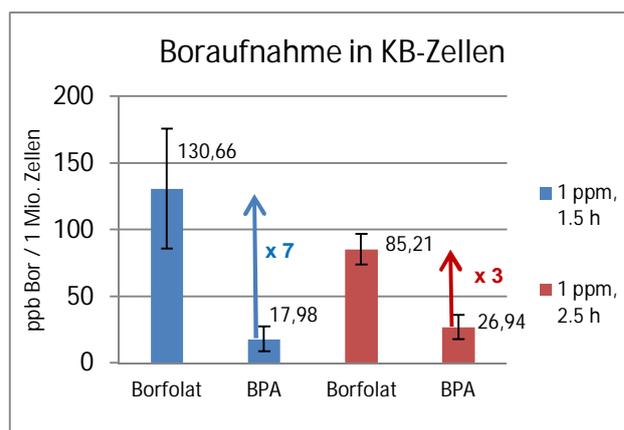


Abbildung 2: Borgehalt in den Zellpellets

**Schlussfolgerung:** Durch die spezifische Anreicherung der Borfolate über den FR wird ein effektives Targeting ermöglicht und die Menge der systemisch verabreichten Borpharmaka sollte deutlich erniedrigt werden können. Zusätzlich ist beim FR-Targeting von einer langen Retention in den Tumorzellen auszugehen. Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse werden nun Bestrahlungsexperimente und Heilversuche im Tiermodell geplant.

## Referenzen

- [1] Barth, R. F. et al., 2012, Radiat Oncol, 7, 146  
 [2] Müller, C., Schibli, R. 2011, J Nucl Med, 52, 1

**Acknowledgements:** Die Autoren danken dem Forschungsschwerpunkt SAMT der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die Unterstützung dieses Projektes.