

Aufbau eines trifunktionalisierten Metall-Chelat-Biomolekülsystems zur Markierung mit dem Augerelektronen-Emitter ^{140}Nd für die Endoradiotherapie kleiner Tumore

T. August, R. Schirmacher, F. Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Straßmann-Weg 2, 55128 Mainz

Einleitung: Der Auger-Elektronen-Emitter ^{140}Nd ist aufgrund seiner kernphysikalischen Daten ($T_{1/2} = 3.37$ d, reine Auger-Elektronen-Emission, 6 keV mittlere Elektronen-Energie ohne begleitende Gammastrahlung) ein vielversprechender Kandidat speziell für die Endoradiotherapie (ERT) kleiner Tumore und Metastasen. Durch Emission nieder-energetischer Auger-Elektronen wird die ^{140}Nd -Strahlen-dosisverteilung auf den Bereich von Zelldimensionen (μm bis nm -Bereich) konzentriert.

Er bildet die kurzlebige Tochter ^{140}Pr ($T_{1/2} = 3.39$ min), die über Positronen-emission (51% β^+ , $E_{\text{max}} = 2.3$ MeV) zum stabilen ^{140}Ce zerfällt. Dadurch wird (analog dem System $^{90/86}\text{Y}$) eine Kopplung der Therapie mit der quantitativen Diagnostik mittels PET ermöglicht.

In Therapie und Diagnostik bereits angewandte Chelat-Biomolekülsysteme sind z.B. Octreoscan[®] und DOTATOC. Diese bestehen aus dem Analoga des Rezeptorliganden Octreotid, einem synthetischen Somatostatin-Analoga (SST), das aufgrund seiner hohen Affinität zu SST-Rezeptoren speziell bei endokrinen Tumoren verwendet wird, und den bereits etablierten Chelatliganden DTPA und DOTA (DOTATOC) (Octreoscan[®]) zur koordinativen Bindung des Radionuklids^[1].

Aufgrund der geringen Elektronen-Energie des ^{140}Nd kann ein therapeutischer Effekt nur erzielt werden, wenn das Metallnuklid in der Tumorzelle selbst, im Idealfall in ihrem Zellkern deponiert werden kann. Eine Ankopplung durch den Rezeptorliganden an die Tumorzellmembran alleine ist, wie im Falle von Octreoscan[®] und DOTATOC mit dem diagnostischen Isotop ^{111}In bzw. dem therapeutischen β^- -Emitter ^{90}Y , für das ^{140}Nd uneffektiv. Folglich muß das ^{140}Nd nach erfolgter Rezeptorkopplung in die Tumorzelle internalisiert werden.

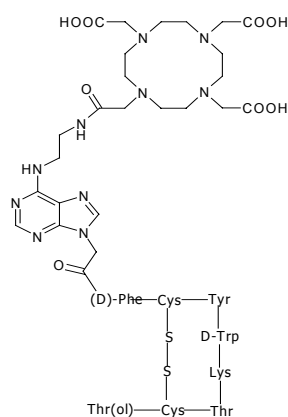


Abb. 1: Trifunktionalisiertes Metall-Chelat-Biomolekülsystem

Zielstellung: Mit dieser Arbeit soll die Molekülstruktur bekannter Octreotid-Derivate um eine zellkernaffine Komponente erweitert werden. Nucleobasen, wie z. B. Adenin, erscheinen hierfür geeignet. Diese sollen, eingebaut in das Chelat-Biomolekülsystem, nach erfolgter Rezeptorkopplung und Internalisierung der ^{140}Nd -Verbindung in das Cytosol, den Transport des ^{140}Nd in den Zellkern der Tu-

morzelle ermöglichen. Eine mögliche Struktur einer solchen trifunktionalisierten Verbindung ist in Abb. 1 dargestellt. Die Synthese wurde zunächst bis zur Kopplungsvorstufe VL1 durchgeführt, da diese auch zur Ankopplung an andere Peptidstrukturen von Interesse ist.

Synthese: In einer sechsstufigen Synthese (Abb. 2) wurden zunächst Linker für die Ankopplung von Chelatligand in 6- und Rezeptorligand in 9-Position am Purinsystem eingeführt. Hierzu wurde das Adeninderivat 6-Chlorpurin in 6-Position mit einfach Boc-geschütztem Ethylendiamin substituiert und anschließend mit Bromessigsäure-benzylester in 9-Position N-alkyliert. Dieses 2-Linkersystem wurde mit TFA am aliphatischen Amin wieder BOC-entschützt und mit Tris-tBu-DOTA gekoppelt. Reduktive Hydrierung unter Bn-Esterspaltung mit Pd/C (10%) lieferte den Kopplungsvorläufer VL1.

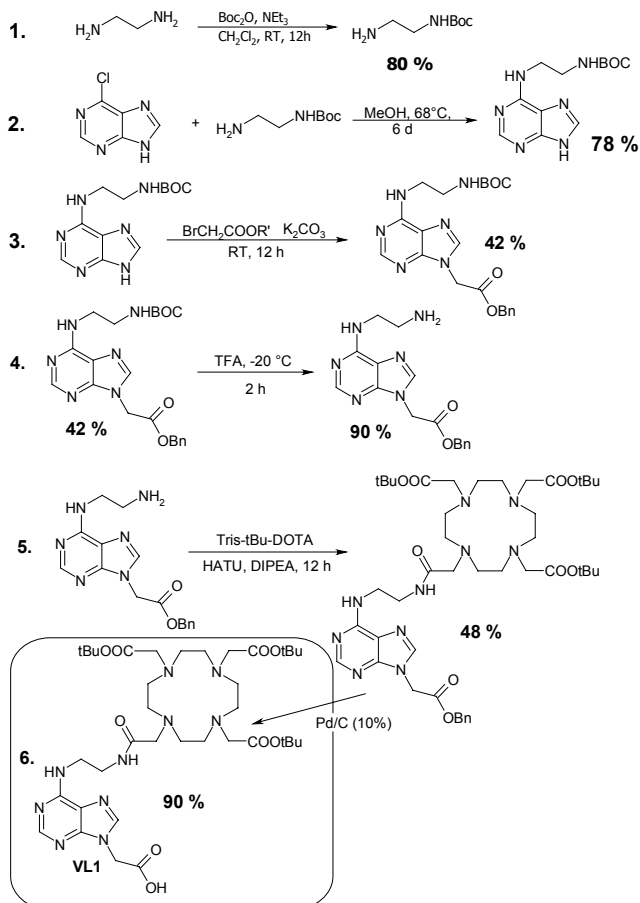


Abb. 2: Synthese des Purinvorläufers zur anschließenden Kopplung des Rezeptorliganden

Literatur:

[1] A. Heppeler et al., *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1974-1981.