

Synthese von ^{68}Ga -Substraten für das P-Glycoprotein

M. Fellner¹, F. Renz², F. Rösch¹

¹Institut für Kernchemie, ²Institut für anorganische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Ziel der Arbeit ist die frühzeitige Erkennung einer P-Glycoprotein-Störung im Gehirn sowie die Überexpression und Aktivität an Tumorzellen. P-Gp als Produkt des MDR-1-Gens wird verantwortlich gemacht für den Transport von neutralen sowie positiv geladenen Substraten unterschiedlichster Strukturen aus den Zellen in die Blutbahn.¹ Dabei werden jedoch nicht nur Toxine an dieser Barriere zurückgehalten, sondern auch Medikamente und Chemotherapeutika. Positive Komplexe des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPECT-Nuklids haben sich für die Blut-Hirn-Schranke als geeignet herausgestellt wie z.B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Q12.² Mittels geeigneter Substrate können hier mit der PET biologische Abläufe im Körper sichtbar gemacht werden. Gegenüber der SPECT bietet die PET eine höher lokale wie temporale Auflösung - hier bietet sich der $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator mit dem Positronenemitter ^{68}Ga an. Erste Arbeiten zu P-Gp-relevante ^{68}Ga -Komplexen weisen prinzipiell ein Potential nach.³

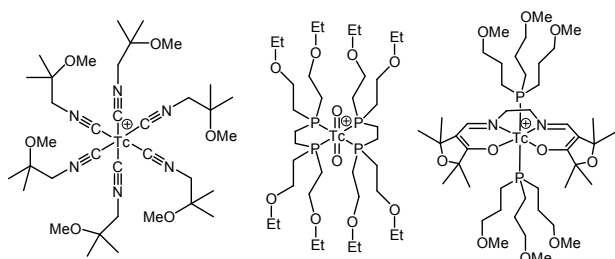


Abb. 1: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Q12

Methodik: Zu Beginn wurde ein Literaturligand in einer 2-Stufenreaktion dargestellt.

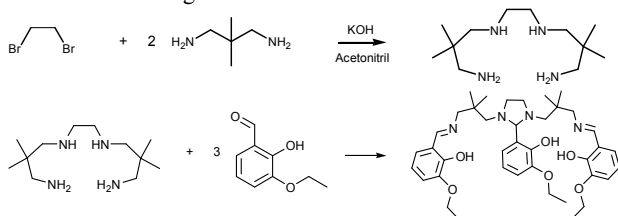
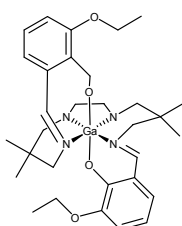


Abb. 2: Darstellung des Literaturliganden H₃₃-Eabi³

Ausgehend vom Amin als Grundkörper wurden im hier beschriebenen Ansatz verschiedene andere Aldehyde mit dem Grundkörper versetzt, um weitere Liganden mit unterschiedlichen aromatischen Resten zu erhalten. Ziel ist eine systematische Variation von physiologisch relevanten chemischen Eigenschaften der Komplexe wie Ladung oder Lipophilie. Die derzeit synthetisierten Aldehyde für die neuen Schiff'schen Basen sind in Abb. 3 dargestellt.

Die erhaltenen Liganden wurden in einer veränderten Variante der Literatur markiert. Hierzu wurde das in Mainz entwickelte Reinigungssystem für das Generatoreluat eingesetzt. Die Komplexbildung fand in 400 μL eines 0,12 M Na-HEPES-Puffer statt bei Reaktionszeiten bis zu 10 Minuten bei 75°C. Durch diese Methode konnte eine Reduktion der radioaktiven Arbeitszeit von über 1h in der Literatur auf 30 min erreicht werden. Bei der Komplexbildung wird der Imidazolidinring in



der Mitte des Liganden geöffnet und die nun freien Stickstoffe koordinieren zum Gallium.

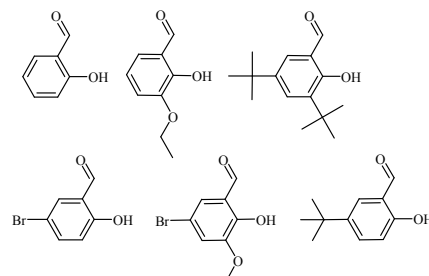


Abb. 3: eingesetzte Aldehyde für die Liganden G1L1, G1L2, G1L8, G1L9, G1L11, G1L12 (von links oben)

Ergebnisse

Die Reaktionskinetik der Komplexbildung ist sehr hoch. Bereits nach 3 Minuten werden bei fast allen Liganden Ausbeuten von über 70% erreicht. Sie lassen sich innerhalb von 10 min mit über 90 % Ausbeute mit ^{68}Ga markieren (Abb. 4), lediglich G1L8 zeigt hier eine geringere Ausbeute und muss daher für weitere Untersuchungen aufgereinigt werden. Dies erfolgt, indem der Ligand aus der Reaktionslösung auf einer Silica-Kartusche fixiert, mit Wasser gespült und anschließend mit Ethanol wieder eluiert wird.

Markierungsausbeuten der Liganden

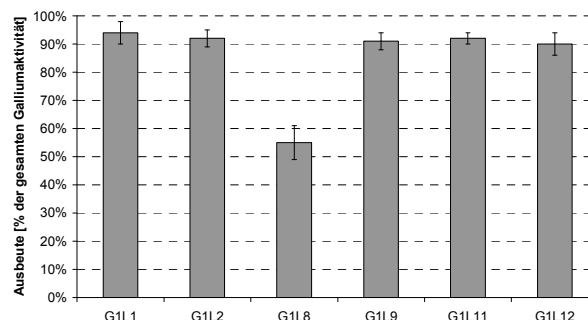


Abb. 4: Markierungsausbeuten der Liganden nach 10 min bei 75 °C

Schlussfolgerung

Die Darstellung der Liganden führt durch variable Aldehyde zu einer großen Bandbreite an neuen Schiff'schen Basen. Auch die Markierung der Liganden mit ^{68}Ga ist schnell und in hohen Ausbeuten möglich. Lediglich ein Ligand musste mittels Kartusche aufgereinigt werden. Anschließende Zellversuche sollen erste Informationen geben, wie die Liganden aufgebaut sein müssen um einerseits gut in die Zelle zu gelangen, andererseits aber auch vom P-Gp transportiert werden müssen.⁴

Literatur:

- [1] Hendrikse et al.; European Journal of Nuclear Medicine (1999), 26(3), 283-293
- [2] Luker et al.; Journal of Nuclear Medicine, (1997), 38(3), 369-372
- [3] Sharma et al.; Journal of Nuclear Medicine, (2005), 46(2), 354-364
- [4] M. Fellner et al.; Jahresberichte 2007 – Insitut für Kernchemie