

Synthese und Evaluierung von ^{68}Ga -markierten Tyrosin-Derivaten

Untersuchungen zum Aufnahmemechanismus von O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-tyrosin

B. Sandhöfer¹, C. Burchardt¹, A. Habermeier², E. I. Closs², F. Rösch¹

¹ Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55128 Mainz

² Institut für Pharmakologie, Johannes Gutenberg-Universität, D-55101 Mainz

Einleitung: Da die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowohl in der klinischen Diagnostik und Therapie als auch in der industriellen Forschung zunehmend an Bedeutung gewinnt, bemüht sich die radiopharmazeutische Chemie die Effektivität der bisher eingesetzten Radiotracer bzw. Radiopharmaka durch weitere Strukturen und die Wahl spezieller Nuklide zu verbessern. In diesem Zusammenhang wurden, in Anlehnung an das schon etablierte O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-tyrosin ([^{18}F]FET) und vorausgehenden Arbeiten [1], ^{68}Ga -markierte Derivate des FET durch Einsatz eines bifunktionalen Chelators (DO2A/DO3A) dargestellt. Außerdem wurde der Aufnahmemechanismus von [^{18}F]FET untersucht, um besser differenzielle Diagnostik betreiben und die Aufnahme auf Tyrosin basierenden Tracern vergleichen bzw. vorhersagen zu können. [^{18}F]FET zeigt gute Eigenschaften zu Diagnose von zerebralen Tumoren [2], wobei der Aufnahmemechanismus bislang nicht vollständig geklärt ist.

Experimentelles: In Anlehnung an vorausgehende Arbeiten wurden unter anderem die in Abbildung 1 dargestellten Tyrosin-Chelator-Derivate dargestellt.

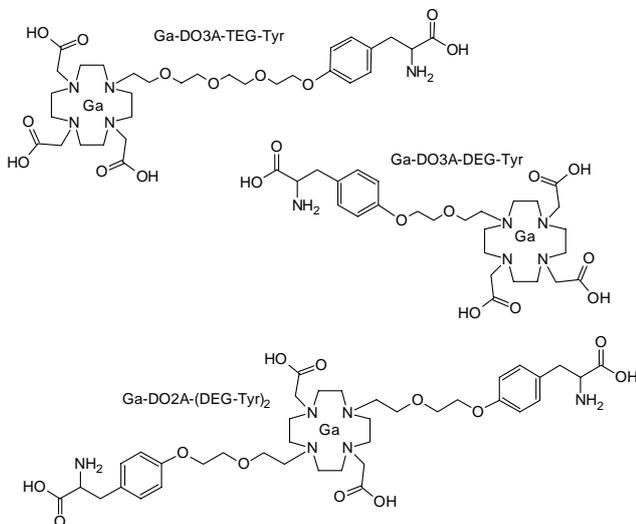


Abbildung 3: [^3H]Leu-Aufnahme in Abhängigkeit der FET-Konzentration für den LAT2.

Außerdem wurden die für eine Kupfer(I)-katalysierte Click-Reaktion notwendigen Bausteine (Azid- bzw. Alkin-Funktion an Tyrosin bzw. Chelator, inkl. Spacer) synthetisiert.

Die zum Aufnahmemechanismus von [^{18}F]FET durchgeführten Untersuchungen wurden, vergleichbar mit [4], an

Xenopus Laevis Oozyten durchgeführt. Ausgehend von einem DNA-Plasmid, in das die cDNA (für den entsprechenden humanen Aminosäure-Transporter codierend) ligiert wurde, wurde dieses restringiert bzw. linearisiert, transkribiert und die erhaltene cRNA schließlich mit einer Konzentration von 1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ (leichte Ketten: 4F2hc, hrbat im Verhältnis 0.5) in *Xenopus Laevis* Oozyten injiziert. Im Folgenden, wurden Influx und Efflux-Messungen mit dem kalten Standard [^{19}F]FET in Konkurrenz zu [^3H]Leucin als positives Substrat durchgeführt.

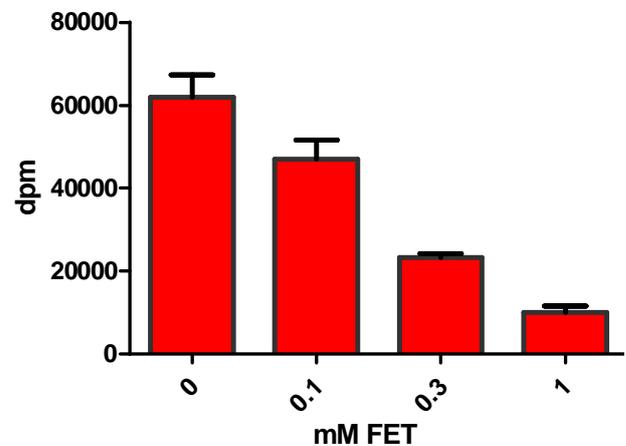


Abbildung 2: [^3H]Leu-Aufnahme in Abhängigkeit der FET-Konzentration für den LAT2.

Ergebnisse: Es konnte gezeigt werden, dass FET potentiell durch mehrere Transporter in die Zelle gelangt. Dazu gehören speziell LAT2 (in Bestätigung zu [2]), LAT1, γ^+ LAT2, b^{0+} und auch der Na^+ -abhängige konzentrierende B^{0+} . Hingegen zeigte Y^+ LAT1 keine Spezifität gegenüber FET. Zu sehen waren die beschriebenen Ergebnisse durch selektiven Efflux der Aktivität bzw. sukzessiver Erniedrigung der Internalisierung an Aktivität bei steigender FET-Konzentration (s. Abbildung 2).

Referenzen:

- [1] C. Burchardt *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, **2009**, 3498-3501.
- [2] W. A. Weber *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med.* 27, **2000**, 542-549.
- [3] K.-J. Langen *et al.*, *Nucl. Med. Biol.* 33, **2006**, 287-294.
- [4] N. Vekony *et al.*, *Biochem.* 40, **2001**, 12387-12394.