

Mono- und bivalente ^{68}Ga -markierte Folsäurederivate

J. Seemann, T. L. Roß

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

Einleitung: Tumorzellen unterscheiden sich in einigen Merkmalen signifikant von gesunden Zellen. Aufgrund ihres schnellen Wachstums zeigen die meisten Tumorzellen einen stark erhöhten Nährstoffverbrauch. Viele humane Karzinome überexprimieren den sogenannten Folatrezeptor (FR), um Folsäure (Vitamin B₉) vermehrt aufnehmen zu können. Folsäure wird in der *de novo* DNA-Synthese für die Zellteilung benötigt, worin sie als Hauptlieferant für C₁-Baustein dient¹. Gesunde Zellen decken ihren Folsäurebedarf durch den „*reduced folate carrier*“ (RFC), ein Transportprotein, das nur die reduzierten Formen der Folsäure akzeptiert. Die Expression des FRs ist daher unter physiologischen Bedingungen äußerst gering und nur in wenigen Geweben zu finden. Folsäure hat sich in bisherigen Studien schon als geeigneter onkologischer Targetingvektor erwiesen. Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung von ^{68}Ga -Radiotracer basierend auf Folsäure als Targetingvektor². Für die Chelatierung des Nuklids ^{68}Ga wird der Makrozyklus DO2A eingesetzt. DO2A zeigt mit ^{68}Ga sehr hohe *in vivo* Stabilität. DO2A erlaubt zudem eine Bifunktionalisierung ohne dabei die Komplexstabilität zu verlieren. Es sollen bifunktionelle Systeme mit den entsprechenden Monomeren verglichen werden. Die neuen Radiotracer werden zunächst *in vitro* auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht und hinsichtlich ihrer Affinitäten zum FR und ihres Zellaufnahmeverhaltens verglichen. Erfolgsversprechende Kandidaten werden in *in vivo* μPET -Studien auf ihre Eignung als PET-Radiotracer getestet und weiterentwickelt.

Experimentelles: Zunächst erfolgte die Synthese der einzelnen Bausteine, die später zusammengefügt wurden. In einem Halogenaustausch wurde das unpolare 6-Chlorhex-1-in zu 6-Iodhex-1-in umgewandelt, um eine bessere Abgangsgruppe einzuführen. Diese Aktivierung ist für eine effektive Kopplung mit dem sekundären Amin am Chelator notwendig.

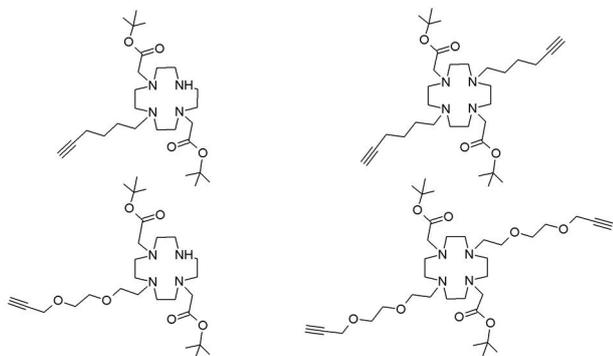


Abbildung 1: Verschiedene Chelator-Spacer Kombinationen.

Zusätzlich wurde ein polarer Spacer auf Basis von Diethylenglykol mit einer endständigen Alkinfunktion

versehen und im Anschluss durch die Einführung einer Tosyl-Abgangsgruppe für die Kopplung an den Chelator aktiviert. Der Chelator DO2A wurde in drei Schritten ausgehend von Cyclen synthetisiert³. Die Umsetzung von DO2A erfolgte mit ein oder zwei Äquivalenten der entsprechenden Spacerart, sodass vier verschiedene Chelatorbausteine (Monomere und Dimere) zur Verfügung standen (Abb. 1). Der Folsäurebaustein wurde in vier Schritten synthetisiert, wobei zunächst der Propylazid-Spacer selektiv an die α - oder γ -Position der entsprechend selektiv geschützten Glutaminsäure angefügt wurde. Nach Abspaltung der Schutzgruppen und Kopplung mit Pteroinsäure, lag der endgültige Folsäurebaustein vor, der mit allen Chelatorbausteine gekoppelt werden kann. Die Verknüpfung zwischen Chelator und Folsäure fand über eine Click-Cycloaddition statt⁴. Die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition des dimeren DO2A-PEG-Alkins mit dem entsprechenden Azido-Folat verlief erfolgreich. Eine semipräparative HPLC-Aufreinigung lieferte das gewünschte DO2A-PEG-Difolat, welches in ersten ^{68}Ga -Markierungen in HEPES-Puffer lieferten vielversprechende Ergebnisse mit $\geq 52\%$ Markierungsausbeute (Abb. 2).

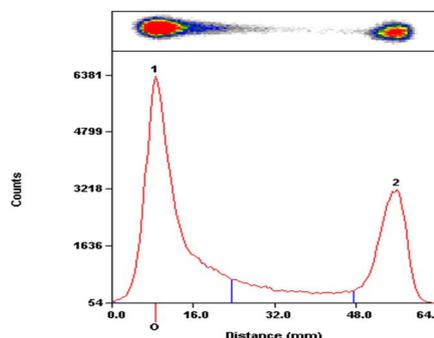


Abbildung 2: Radio-DC der ^{68}Ga -Markierung bei pH 3.8, 95 °C, 10 min. 1 = ^{68}Ga -DO2A-PEG-Difolat; 2 = freies $^{68}\text{Ga}^{3+}$.

Ergebnisse: Alle Bausteine konnten erfolgreich synthetisiert und aufgereinigt werden. Ein bivalentes Derivat mit Glykospacern konnte fertiggestellt werden und in ersten Radiomarkierungen erfolgreich mit einer Markierungsausbeute von $\geq 52\%$ markiert werden.

Literatur:

- [1] Davis D., Nicol D., *Int. J. Biochem.* **1988**, 20, 133-139.
- [2] Ke C.-Y., Mathias C. J., Green M. A., *Nucl. Med. Biol.*, **2003**, 30, 811-817.
- [3] Burchardt C., Diplomarbeit Universität Mainz **2007**.
- [4] Ross, T. L., *Curr. Radiopharm.* **2010**, 3, 202-223.

Acknowledgement: Die Autoren danken der Merck & Cie AG Schaffhausen (Schweiz) für die Bereitstellung von geschützter Pteroinsäure.