

# Einfluss der Chiralität auf das Transportvermögen von $[^{68}\text{Ga}]\text{MFL6.MZ}$ durch p-Glykoprotein

M. Fellner<sup>1</sup>, B. Bisalski<sup>2</sup>, F. Rösch<sup>1</sup>, O. Thews<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg Universität, Mainz • <sup>2</sup> Institut für Physiologie and Pathophysiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz • <sup>3</sup> Institute für Physiologie, Martin-Luther-Universität, Halle (Saale)

**Zielsetzung:** Die Chemoresistenz vieler Tumore verursacht durch den Transport von Zytostatika durch p-Glykoprotein (pGP) ist eine schwere Komplikation in der Tumorthherapie. pGP transportiert eine große Bandbreite von Substanzklassen, wobei auch die Isomerie von Verbindungen eine Rolle zu spielen scheint. Kürzlich entwickelte lipophile monokationische Gallium(III)-Komplexe in Form von Schiff'schen Basen weisen eine Chiralität in den Komplexen auf [1,2]. Abb. 1 zeigt die beiden Enantiomere von Ga-MFL6.MZ. Von Green *et al.* wurde berichtet [3], dass chirale Komplexe potentiell unterschiedlich durch pGP transportiert werden können. Um dies näher zu untersuchen, wurde daher der bereits evaluierte Tracer  $[^{68}\text{Ga}]\text{MFL6.MZ}$  ausgewählt, der bisher immer als Racemat eingesetzt wurde.

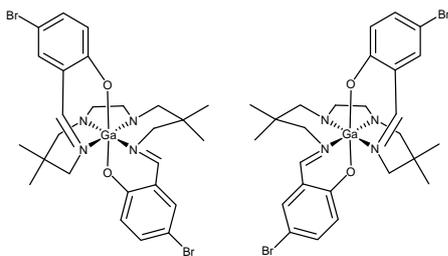


Abb. 1: Spiegelbildisomere von  $[^{68}\text{Ga}]\text{MFL6.MZ}$

**Methoden:** Der Vorläufer MFL6.MZ wurde wie beschrieben [1] mit  $^{68}\text{Ga}$  markiert und anschließend über eine Strata-X Kartusche aufgereinigt und mit MeCN eluiert. Die Auftrennung der vorgereinigten Fraktion erfolgte mittels HPLC (65% MeCN, 35% 0,1M  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ , 1 mL Fluss, Phenomenex Lux Cellulose 2 Säule 250 x 4,6 mm). Die aufgetrennten Isomere wurden mit Wasser (Fraktion/Wasser 1:2) verdünnt, auf Strata-X Kartuschen fixiert und mit 1 mL Ethanol eluiert.

In *in vitro* Versuchen an Zellen der Sublinie AT-1 des R-3327 Dunning-Prostata-Karzinoms der Ratte wurden die beiden Isomere evaluiert. Anschließende Biodistribution an tumortragenden Ratten sollte Verteilung der Enantiomere in den Organen aufzeigen.

**Ergebnisse:** Das Racemat  $[^{68}\text{Ga}]\text{MFL6.MZ}$  konnte erfolgreich mittels chiraler HPLC in die beiden Isomere separiert werden. *In vitro* Ergebnisse zeigten eine niedrigere Aufnahme des (+)-Isomers gegenüber dem (-)-Isomer (11,6 gegenüber 14,4 %). Interessanterweise ist auch der freie Ligand ein Substrat von pGP, wie ein Wettbewerbsversuch mit dem (+)-Isomer zeigte. *Ex vivo* Biodistributionsversuche bildeten hingegen ein gegenteiliges Bild ab. Das (+)-Isomer war in allen Organen außer der Leber häufiger vorhanden als sein Spiegelbildisomer.

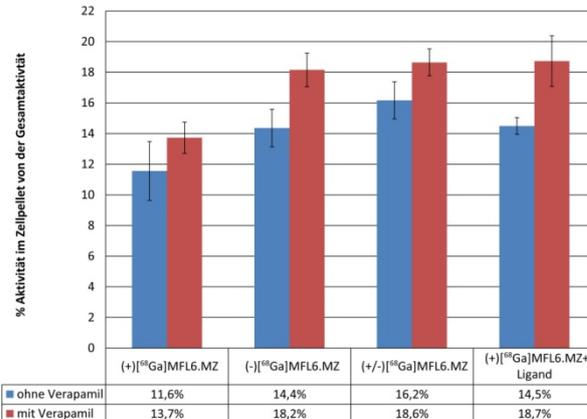


Abb. 2: Zellaufnahme der beiden Isomere von  $[^{68}\text{Ga}]\text{MFL6.MZ}$  in AT1-Zellen in Ab- und Anwesenheit von Verapamil. Als Vergleich sind ebenfalls das (+)-Isomer mit zusätzlichem inaktiven Ligand und das Racemat dargestellt (n=4).

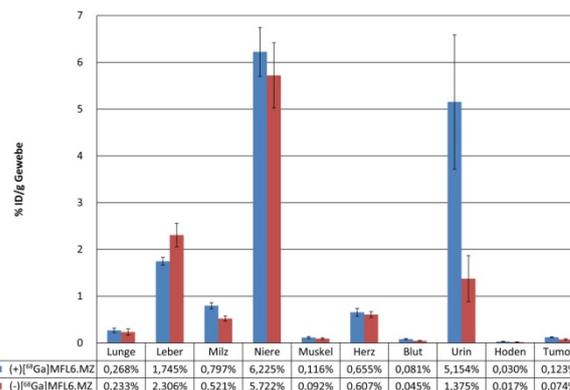


Abb. 3: Biodistribution der beiden chiralen Verbindungen von  $[^{68}\text{Ga}]\text{MFL6.MZ}$  in tumortragenden Ratten 60 min p.i., Werte angegeben als Prozent der injizierten Dosis/g Gewebe (n=3 für das (+)-Isomer, n=4 für das (-)-Isomer).

**Schlussfolgerungen:** Die Chiralität von pGP-Substraten kann einen Einfluss auf das Transportvermögen bzw. die Anreicherung von  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Schiff'schen Basen haben. So konnten Unterschiede zwischen den beiden Enantiomeren gezeigt werden. Allerdings ist das *in vitro* nicht ohne Anpassung auf ein *in vivo* Modell übertragbar. Hier scheinen noch andere Einflüsse wie Plasmaproteinbindung oder der Transport durch weitere Transportproteine von Relevanz zu sein.

## Literatur:

- [1] Fellner M *et al.*, *Mol. Imag. Biol.* online verfügbar (doi: 10.1007/s11307-010-0410-1)
- [2] Thews O *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, (2010), 37(10), 1935-42
- [3] Green MA *et al.*, *Abstracts of Papers, 235th ACS National Meeting*, New Orleans, LA, United States, April 6-10, 2008