

Teilprojekt P8

Molekulare Bildgebung mit Hilfe neuer PET-Tracer: μPET an experimentellen Arthritis- und Tumormodellen

Olaf Prante und Torsten Kuwert
Nuklearmedizinische Klinik
Universitätsklinikum Erlangen

Erstantrag in Phase II - Vorarbeiten und Ziele

Hintergrund

Die Integrine gelten als ein molekularer Marker der Angiogenese unter den pathologischen Bedingungen des Gelenk-Remodelings und der Tumorentstehung. Die Hochregulation von $\alpha_v\beta_3$ auf Osteoklasten, sowie auf Mammakarzinomzellen kann einen Ansatz für die Bildgebung des dynamischen Gelenkremodelings sowie für die sensitive Detektion des Mammakarzinoms mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) darstellen. Die Verfügbarkeit ^{18}F -markierter RGD-Peptide als Angiogenese-Tracer für die PET beschränkt sich im wesentlichen auf [^{18}F]Galacto-RGD (Haubner et al., 2001). Systematische longitudinale PET-Studien an Tiermodellen der Arthritis und der Tumorangiogenese sind bisher nicht bekannt.

Ziele

Validierung neuer Click-glycosylierter RGD-Peptidtracer für die Bildgebung der $\alpha_v\beta_3$ -Expression bei experimenteller Arthritis und des Mammakarzinoms mit Hilfe der Kleintier-PET (μPET).

Vorarbeiten

- Synthese geeigneter Glycosyl-Vorläufer für die ^{18}F -Markierung mit anschließender optimierter „Click“-Glycosylierung von c(RGDfPra) in Zusammenarbeit mit DFG-MA 4295/1 (Abb. 1, **1 α** , **2 β**)
- Radiosynthese eines metabolisch-stabilen NTR-affinen Glycopeptoids
- In-vitro-Charakterisierung von FDG-RGD (Abb. 2)
- Erste PET Studien mit [^{18}F]FDG-RGD (Abb. 4)

Validierung neuer ^{18}F -markierter Peptidtracer

- Synthese neuer Glycosyl-Vorläufer für die ^{18}F -Markierung in Zusammenarbeit mit DFG-MA 4295/1 (Abb. 1, **3 β** , **4 β**)
- „Click“-Chemie-basierte Glycosylierung und ^{18}F -Markierung
- In-vitro Assays mit [^{125}I]Echistatin ($\alpha_v\beta_3$, U87MG, MDA-MB-231)
- Optimierung der Tracer / Variation der Glycosylierung (Abb. 1)

Kleintier-PET an Tumor- und Arthritis-Tiermodellen

- Dynamische Erfassung des Gelenkremodelings (longitudinale Studien (nach 4, 8 und 12 Wochen) mit Hilfe der [^{18}F]FDG- und der [^{18}F]Fluorid-PET an den Tiermodellen: TNF-transgene Maus, KxBN Serumtransfer-Modell, DBA-Maus
- Erfassung der Expression von $\alpha_v\beta_3$ in vivo als Osteoklasten-Marker mit Hilfe der neu-entwickelten RGD-Tracer
- Evaluierung neuer RGD-Tracer an den Tiermodellen des Mammakarzinoms (MDA-MB-231) und Glioblastoms (F98, U87MG)

Kooperationen innerhalb der Forschergruppe

- Korrelation von μPET und μCT (P1).
- Evaluation der integrinbindenden Tracer für die spezifische μPET -Bildgebung des Mammakarzinoms und Glioms in Kooperation mit P1, P3, P5 und P6.
- Korrelation dynamischer PET-Messungen zu den histochemischen Ergebnissen aus P7.

Wichtige projektrelevante Vorarbeiten

- Maschauer S, Prante O (2009) A series of 2-O-trifluoromethylsulfonyl-D-mannopyranosides as precursors for concomitant ^{18}F -labeling and glycosylation by click chemistry. *Carbohydr. Res.* (im Druck).
- Prante O, Tietze R, Hocke C, Löber S, Hübner H, Kuwert T, Gmeiner P (2008) Synthesis, Radiofluorination and In Vitro Evaluation of Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine Based Dopamine D4 Receptor Ligands: Discovery of an Inverse Agonist Radioligand for PET. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 1800-1810.
- Maschauer S, Kuwert T, Prante O. (2006) ^{18}F -glycosylation using Koenigs-Knorr conditions: a comparative study. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 49, 101-108.
- Prante O, Einsiedel J, Haubner R, Gmeiner P, Wester HJ, Kuwert T, Maschauer S. (2007) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-glucopyranosyl phenylthiosulfonate: a Thiol-Reactant Agent for the Chemoselective ^{18}F -Glycosylation of Peptides. *Bioconjugate Chemistry* 18, 254-262.
- Maschauer S, Prante O. Glycosylazid-Derivate als ^{18}F -Markierungs-vorläufer, Anmeldung Deutsches Patentamt, AktZ 10 2008 024 309.4, (20.05.2008).
- Maschauer S, Hocke C, Einsiedel J, Ocker M, Hübner H, Gmeiner P, Kuwert T, Prante O. „Click“-Chemie basierte ^{18}F -Glycosylierung eines metabolisch stabilisierten Neurotensin-Derivates: Evaluierung und Kleintier-PET. AGR 2008, Münster (Auszeichnung: bester wissenschaftlicher Vortrag der Tagung).

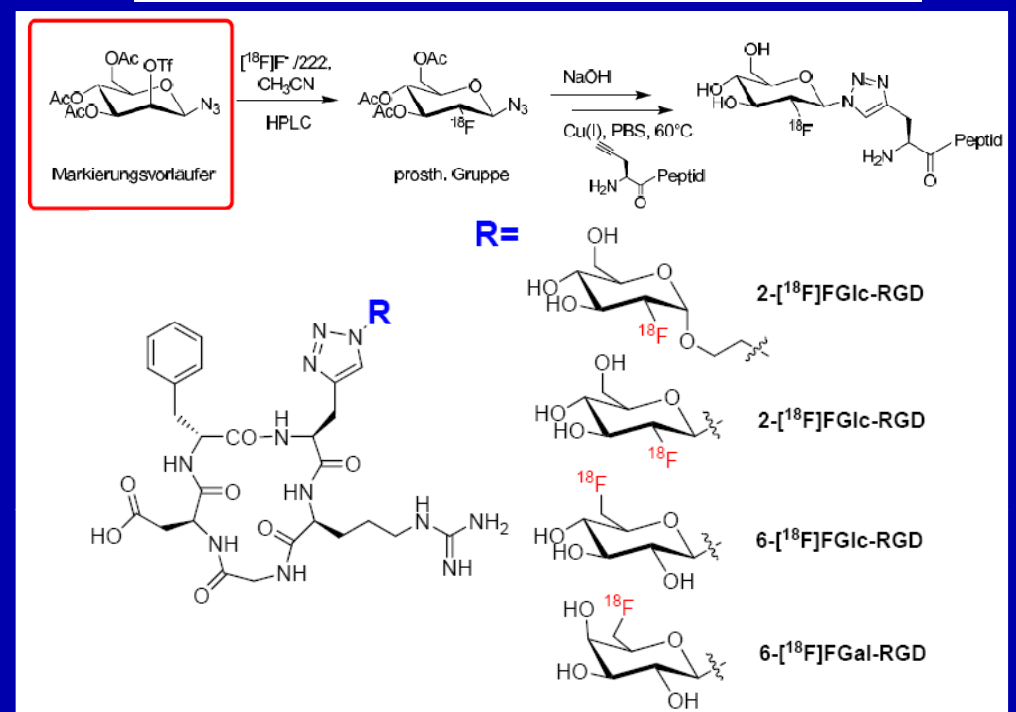
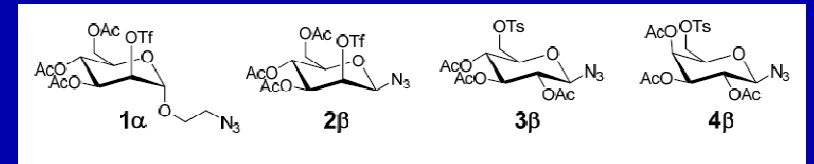


Abb. 1: Glycosyl-Precursoren und Strategie zur Glycosylierung / ^{18}F -Markierung.

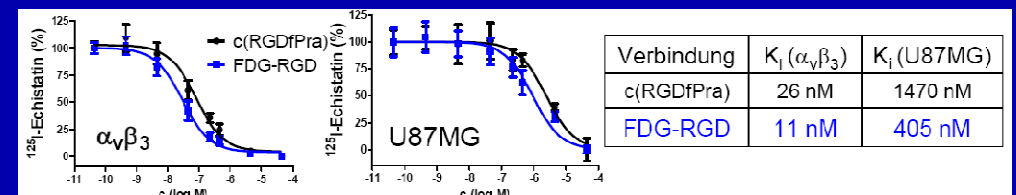


Abb. 2: In-vitro Bindungs-Assays.

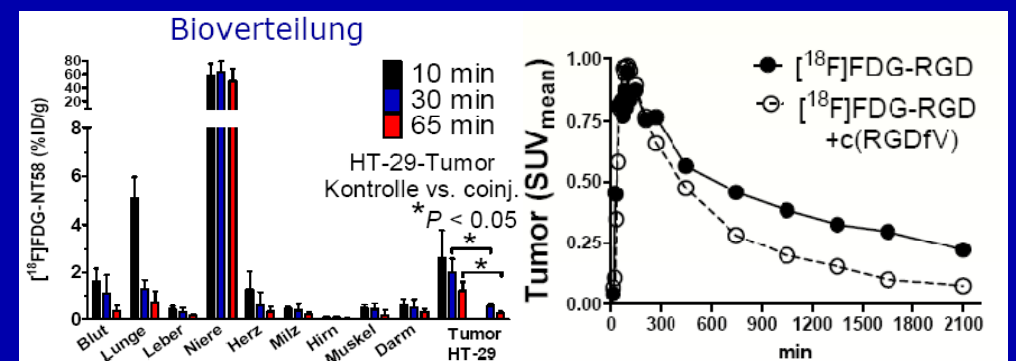


Abb. 3: Bioverteilung ([^{18}F]FDG-NT58); Zeit-Aktivitäts-Kurve (U87MG, [^{18}F]FDG-RGD).

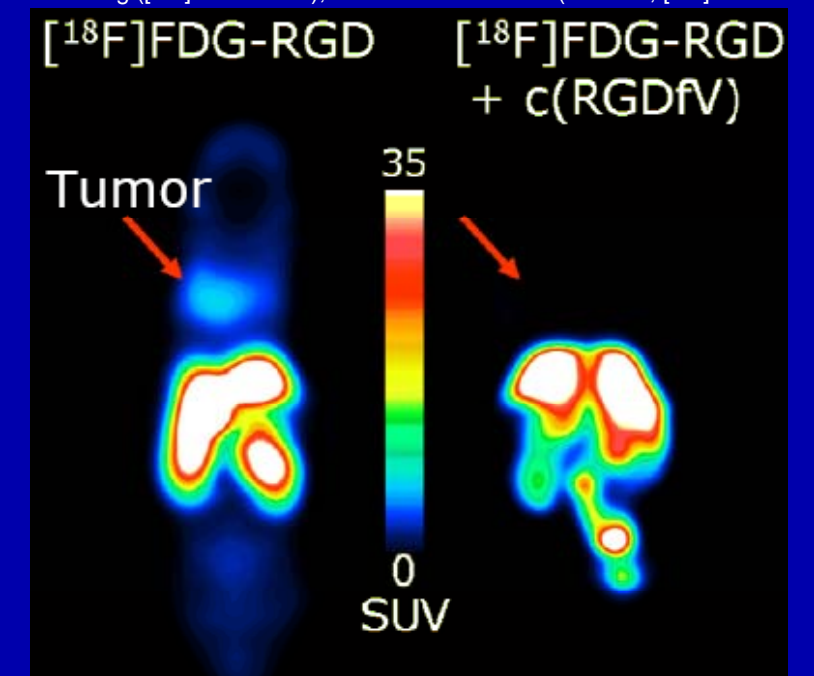


Abb. 4: μPET mit [^{18}F]FDG-RGD an U87MG-Nacktmäusen (30 min p.i.).