

Syntese og biodistribusjon av tre Tc-karbonylmarkerte somatostatinanaloge

T. Haslerud, A. Maylahn, H.J.-Biersack, S. Guhlke
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Uniklinikum Bonn

Målsetning: Forskjellige radioaktivt markerte oktreotidanalga brukes idag til både terapi og diagnostikk. Spesielt DOTA-konjugerte peptider har funnet veien inn i den kliniske hverdagen. Men for det kjemisk beslektede paret Tc-99m/Re-188 har, spesielt ikke innenfor sektoren oktreotidanaloga, ikke mye blitt publisert i den senere tid. Tc/Re-karbonylmetoden er en etablert precursormetode for begge radioisotopene. Derfor har vi i dette prosjektet forsøkt å kombinere fordelene av en karbonylmarkering med de gunstige biofordelingsegenskapene av en DOTA-konjugasjon. Vi har derivatisert og radiomarkert et skreddersydd peptid med aminosyresekvensen H-D-His-D-Lys-D-Phe-Cys-1-NaI-D-Trp-Lys(Dde)-Thr-Cys-L-Thr(ol), som er et Dde-beskyttet NOC-derivat.

Metoder: Den N-terminale forlengelsen D-His-D-Lys muliggjør en karbonylmarkering med $Tc(CO)_3(H_2O)_3$ i tillegg til en mulig endring av biodistribusjonsegenskapene ved innføring av ladninger på D-Lys-aminogruppen. Vi brukte DOTA-TFP-ester og trimellitsyreanhydrid (TMA) for å øke peptides hydrofili. Radiomarkering ble utført på de ferdig konjugerte, ubeskyttede peptidene. HPLC ble brukt til å detektere og karakterisere peptidene. Biodistribusjonen ble gjennomført på tumorfri mus 1, 4 og 24 timer p.i. Til sammenligning undersøkte vi i tillegg biofordelingen til derivatet D-His-D-Lys(Lu-177-DOTA)-NOC og det etablerte preparatet Lu-177-DOTA-TATE.

Resultater: HPLC-undersøkelsene viste følgende rekkefølge i stigende lipofili Lu-177-DOTA-TATE, His-Lys(Lu-177-DOTA)-NOC, $Tc(CO)_3$ -His-Lys(DOTA)-NOC, $Tc(CO)_3$ -His-Lys-NOC and $Tc(CO)_3$ -His-Lys(TMA)-NOC. Generelt var biofordelingsmønstrene [målt i % injisert aktivitet/gram organ] for de 3 Tc-karbonylderivatene relativt like. De to Lu-177-markerte derivatene viste nesten identiske distribusjonsmønstre. Hovedforskjellen mellom de Tc-markerte og de Lu-177-markerte peptidene var høyere blodretensjon [3.9-5.3 for Tc vs. 0.1-1.1% for Lu], høyere opptak i hjerte [3,3-4.7 for Tc vs 0.2-0.5 for Lu], gastrointestinale organer [3.2-7.8 for Tc vs 2.2-2.8 for Lu] og lever [7.0-15.2 for Tc vs 0.4-0.7 for Lu] for de tTc-karbonylmarkerte peptidene. En tydelig forskjell i renalt opptak kunne ikke påvises [9.8-26.8 for Tc vs 2.8-17.1 for Lu].

Konklusjon: Biodistribusjonsmønsteret til de Tc-karbonylmarkerte peptidene i studien virker å ha en mindre fordelaktig profil enn de Lu-177-markerte oktreotidpeptidene. Vi antar at dette skyldes en fri H₂O-ligand i karbonylkjernen (Histidin-karbonylbindingen er bi- og ikke tridentat) og en generelt høyere lipofili forårsaket av karbonylgruppen i seg selv. Disse ugunstige egenskapene kunne ikke kompenseres ved hjelp av DOTA- eller TMA-konjugasjon. Peptidet D-His-D-Lys(Lu-177-DOTA)-NOC viste lovende resultater, selv om det peptidet kun ble syntetisert for sammenligningsformål.