



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Synthese und Radiomarkierung NPY(Y₁)-spezifischer Peptide und
vergleichende Untersuchung hinsichtlich Stabilität und Hydrophilie**

Autor: Korbinian Krieger
Institut / Klinik: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Doktormutter: Prof. Dr. C. Wängler

Der Neuropeptid Y₁-Rezeptor stellt eine vielversprechende Zielstruktur zur molekularen Bildgebung und Therapie diverser maligner Tumore dar, insbesondere für das Mammakarzinom. Bisherige Entwicklungen peptidischer Liganden waren nicht in der Lage, einen geeigneten Radiotracer für die Theranostik zu identifizieren. Zwar wurden einige affine Liganden identifiziert, jedoch wurden diese soweit bekannt im Plasma zügig abgebaut und konnten so nur unzureichende Bildqualität liefern. Auch deutete die Verteilung in Tiermodellen auf einen hohen Anteil hepatobiliärer Ausscheidung hin, was die Bildqualität weiter einschränkt und in der Regel auf die Lipophilie des Tracers zurückzuführen ist. Da die bisher publizierten Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar sind, wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit mehrere NPY-Y₁-Rezeptor-Liganden synthetisiert und unter vergleichbaren experimentellen Bedingungen hinsichtlich Hydrophilie/Lipophilie und der Stabilität gegenüber dem Abbau im Organismus untersucht.

Nach Durchsicht der relevanten Literatur konnten fünf Kandidaten identifiziert werden, wobei bereits drei Verbindungen in radiomarkierter Form beschrieben sind. Die beiden übrigen Strukturen wurden entsprechend angepasst, um die Konjugation mit einem Chelator zu ermöglichen. Die Darstellung der Derivate erfolgte mittels Fmoc-Festphasenpeptidsynthese und gelang in akzeptablen Ausbeuten. Ein neuer Syntheseweg für ein disulfidverbrücktes Heterodimer konnte etabliert werden. Mit einer Ausnahme konnte die Radiomarkierung der Vorläufersubstanzen mit ⁶⁸Gallium gezeigt werden, wobei durchwegs gute radiochemische Reinheiten erzielt wurden. Anschließend erfolgte zur Abschätzung der Hydrophilie/Lipophilie der Tracer die Bestimmung des *n*-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten der verbliebenen vier Tracer nach einem Standardverfahren. Zur Abschätzung der Stabilität der Verbindungen gegenüber den Proteasen und Peptidasen des Blutpools wurde *in vitro* die Serumstabilität, ebenfalls nach einem Standardverfahren bestimmt. Zur Abschätzung der Stabilität gegenüber hepatozytärem Abbau wurde schließlich ein pharmakologisches Assay angepasst, welches eine mikrosomale Leberpräparation nutzt und sowohl den oxidativ-reduktiven als auch den proteolytischen Stoffwechsel der Leber vereinfacht wiedergibt.

Die bestimmten *n*-Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten bewegten sich im Rahmen des zu Erwartenden, wobei eine deutliche Abhängigkeit von der Einführung hydrophober Strukturelemente zu beobachten war. Die Serumstabilitäten der getesteten Peptide profitierten von der Einbeziehung nicht-proteinogener Aminosäuren erheblich. Ähnlich verhielt sich die Stabilität der Verbindungen im Lebermikrosomenassay, wobei die Einführung eines redoxsensiblen Strukturelements die Stabilität deutlich senkte.

In der Zusammenschau konnte ein modifiziertes Peptid identifiziert werden, welches sich als Ausgangspunkt für die weitere Entwicklung NPY-Y₁-Rezeptor-Liganden eignet und die Grundlage für weitere Entwicklungsarbeit zur Optimierung von Speicherverhalten und Stabilität liefern kann.