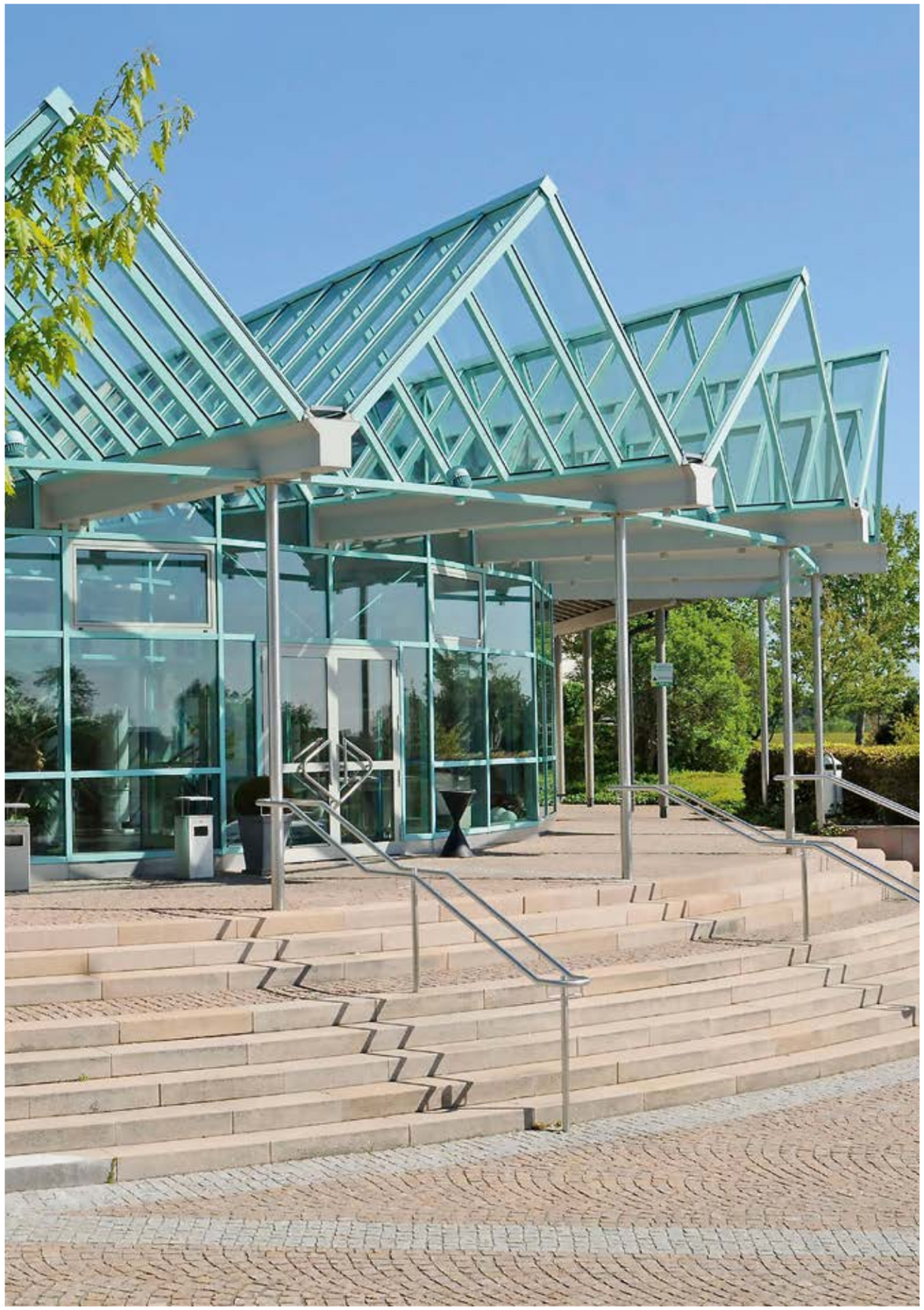
AGRR 2022

28. Jahrestagung
der Arbeitsgemeinschaft
Radiochemie/Radiopharmazie

22. – 24. September 2022
DEKRA Tagungszentrum
Altensteig Wart

Programm



Inhaltsverzeichnis

Grußwort des Tagungspräsidenten 4
Grußwort des Wissenschaftlichen Komitees der AGRR 5
Grußwort des Vorsitzenden der AGRR 6
Komitee der AGRR 8
Wissenschaftliches Komitee 8
Tagungspräsidium 8
Gastreferenten 8
Tagungssekretariat 8
Tagungsort 9
Festabend 9
Aussteller und Sponsoren 10
Programmübersicht 12
Donnerstag, 22. September 2022 12
Freitag, 23. September 2022 Vormittag 12
Freitag, 23. September 2022 Nachmittag 14
Samstag, 24. September 2022 15
Vorträge 16
Rückblick 58
Notizen 59

22. – 24. September 2022
28. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie

Grußwort des Tagungspräsidenten

Gerald Reischl

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

es freut uns sehr, Sie im Namen des Vorsitzenden Professor Klaus Kopka und des ganzen Komitees der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie / Radiopharmazie der DGN, zur nunmehr 28. Jahrestagung der AGRR in Altensteig Wart willkommen zu heißen.

2019 fand die letzte Jahrestagung der AGRR in Pamhagen, Österreich statt. 3 Jahre sind seither vergangen, was insbesondere für die jüngeren Kolleginnen und Kollegen, die in diesen Jahren neu zu unserem Fachgebiet gestoßen sind, äußerst bedauerlich ist. Keine Präsenztreffen, kein persönliches Kennenlernen, kein Networking und kein Plaudern am Abend bei Bier oder Wein. CORONA ist nach wie vor nicht gebannt, wir werden dennoch unbeschwert zusammenkommen und die Tage genießen. Hier im „tiefen“ Schwarzwald finden wir im DEKRA Kongresshotel hervorragende Bedingungen uns auszutauschen, auch dieses Jahr wieder nach unserem bewährten Motto einer Klausurtagung. Im Übrigen hatte in dieser Tagungsstätte bereits 1999 eine AGRR-Tagung stattgefunden.

Wir können Ihnen ein anregendes, spannendes Programm bieten, sowohl in Hinblick auf Wissenschaft als auch unter dem Gesichtspunkt der Fortbildung. Wie bereits in den letzten Jahren, beinhaltet dies neben Kurzvorträgen von Mitarbeitern der Arbeitsgruppen drei eingeladene Beiträge, die einen Blick über den Tellerrand gewähren sollen und in bewährter Weise ist dem Ganzen ein GMP-Workshop vorangestellt. Daneben werden Sie noch ausreichend Zeit finden sowohl mit Kollegen zu diskutieren oder neue persönliche Kontakte zu knüpfen als auch an den zahlreichen Ständen der Industrie bei deren Vertretern sich über neue Entwicklungen zu informieren. An dieser Stelle gilt unser besonderer Dank den Unternehmen für Ihren großen Beitrag und Ihre aktive Unterstützung dieser Veranstaltung.

Wir freuen uns über Ihre Teilnahme an dieser Tagung und wünschen uns allen einen interessanten, spannenden Verlauf der Veranstaltung.

Mit den herzlichsten Grüßen
Euer Gerald Reischl

Grußwort des Komitees der AGRR

Verena Hugenberg
Jens Cardinale
Darja Beyer
Andreas Maurer
Chrysoula Vraka

Liebe Forschende,

Wir freuen uns darauf, Euch zahlreich auf der AGRR 2022 in Wart begrüßen zu dürfen. Wir freuen uns auf spannende und interessante Vorträge sowie anregende Diskussionen.

Das wissenschaftliche Komitee wurde 2019 in Pamhagen eingesetzt und besteht aus zwei Vertreter:innen der deutschen Arbeitsgemeinschaft, sowie jeweils einem/einer Vertreter:in aus Österreich und der Schweiz. Zusätzlich rückt für die AGRR-Tagung ein/e Vertreter:in aus dem Veranstaltungskomitee hinzu. Auch in diesem Jahr werden drei Preise für die besten wissenschaftlichen Präsentationen verliehen. Hierzu werden sowohl die Abstracts als auch die Präsentationen bewertet. Besonderes Augenmerk wird beim Abstract auf den wissenschaftlichen Wert, wie klare Hypothesenformulierung, aber auch die Einhaltung der formellen Kriterien wie z.B. der NMB Nomenklatur Guidelines (Coenen et al. NMB 2017) gelegt. Für die Präsentation wird die Qualität der Vorträge bewertet und generelle Kriterien wie die Einhaltung der Zeit.

Natürlich freuen wir uns auch abseits der wissenschaftlichen Sessions auf einen regen Austausch.

Grußwort des Vorsitzenden der AGRR

Klaus Kopka

Liebe Kolleginnen,
Liebe Kollegen,

ich freue mich Sie nach langen drei Jahren wieder persönlich begrüßen zu dürfen, dieses Jahr im schönen Schwarzwald in Altensteig Wart. Unsere Tübinger Kolleg:innen unter der Leitung von Professor Gerald Reischl sorgen für ein inhaltlich hochattraktives Programm in einer landschaftlich einmaligen Umgebung.

Seit dem Pandemiebeginn im März 2020 hat sich im Laufe der lockdown und social distancing Phasen sowie durch das Tragen von Mund- und Nasenschutz viel in unseren Köpfen geändert. Insbesondere unsere jüngere Generation der Studierenden und Promovierenden fand sich in Selbststudiumssituationen wieder, die durch virtuelle Seminare und Vorlesungen begleitet wurden, ohne Chance sich persönlich kennenzulernen. Zweifelsohne hat die Pandemie etwas mit uns gemacht. Diese für uns alle prägende Zeit barg aber auch Chancen: ein vorübergehendes Innehalten und eine gewisse verordnete Entschleunigung im Tun.

Erst kürzlich erlaubten die Lockerungen nach den Impfkampagnen ein persönliches Kennenlernen unserer Studierenden und Promovierenden von Angesicht zu Angesicht. Es war ein wirklich tiefes „Aufatmen“ zu vernehmen. Diese tiefen Atemzüge nehmen wir nun gerne zum Anlass, um nun endlich gemeinsam mit Ihnen nach drei Jahren die 28. AGRR Tagung (AGRR 2022) zu begehen.

Ich gebe zu, dass ich die Hektik der Dienstreisen vor der Pandemie nicht vermisse, stelle aber seit Frühjahr 2022 mit Beginn der ersten „Kongressjahreszeit“ seit 2020 fest, dass persönliche Gespräche mit Gleichgesinnten derselben Fachrichtung, Radiopharmazeutische Wissenschaften, außerhalb der eigenen Einrichtung nicht zu ersetzen sind: informelle Austausche, kreative Ideen und Anbahnungen von Kooperationen oder Forschungsaufenthalten funktionieren nur in persönlichen und vertrauensvollen Gesprächen.

Zum sechsten Mal werden wir unter Vorsitz von Professorin Marianne Patt (Leipzig) und Dr. Christoph Solbach (AGRR GMP Beauftragter, Ulm) am Do, 22.09.2022 mit unserem im Jahr 2015 eingeführten fakultativen AGRR GMP Workshop beginnen. Wir erwarten Redner:innen aus dem medizinischen Versicherungsrecht (RA Dr. Frank Breitkreutz (Rostock) und aus der radiopharmazeutischen Industrie (Dr. Alexander Hoepping / Dr. Micha Krahl (ABX, Radeberg).

Ich bedanke mich bei unserem Tagungspräsidenten Gerald Reischl und unserem Gastgeber Bernd Pichler, Inhaber des Lehrstuhls für Präklinische Bildgebung und Radiopharmazie und derzeitiger Dekan der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen, dass sie bereit waren, die AGRR2022 unter den derzeitigen Bedingungen auszurichten. Wir können auf drei Plenarvorträge gespannt sein, die die vier wissenschaftlichen Sessions einrahmen. Gerald Reischl und Mitarbeiter:innen erhielten Zusagen von

1. **Prof. Dr. Bettina Weigelin** (Universität Tübingen) zum Thema „Multiscale Microscopy for Developing Improved Immunotherapies”
2. **Dr. Thomas Reiner** (AAA, Novartis AG) zum Thema “Endoradiotherapy – the past, the present and a (possible) future”
3. **Prof. Dr. Ulrich Rothbauer** (Universität Tübingen, NMI Reutlingen) zum Thema „Nanobodies: Versatile Probes for *in vivo* Imaging and Theranostics“

Das diesjährige wissenschaftliche Komitee bestehend aus Chrysoula Vraka (Wien), Verena Hugenberg (Bad Oeynhausen), Jens Cardinale (Düsseldorf), Darja Beyer (Villigen) und Andreas Maurer (Tübingen) ist verantwortlich für die Sichtung der eingereichten wissenschaftlichen Abstracts. Am Ende der Tagung werden sie die Preise für die besten drei Tagungsbeiträge überreichen.

Die diesjährige Mitgliederversammlung (28. MV) ist für Samstag-Vormittag angesetzt. Dieses Jahr wird die Hälfte der deutschen Vertreter:innen des AGRR Komitees gewählt. Daher ist Ihre Mitgliedschaft wichtig. Ihre Stimme zählt. Außerdem können Sie sich über die neueren Entwicklungen, Inhalte und Diskussionspunkte innerhalb der AGRR informieren, sich aber auch persönlich mit eigenen Impulsen engagieren. Wir sind auf Ihre Hinweise zur Gestaltung unserer Fachinteressen angewiesen. Sie können sich wiederum unter folgendem Link für eine AGRR Mitgliedschaft eintragen: *http://agrr.nuklearmedizin.de/anmeldung.php*

Wie in den Jahren zuvor bietet die AGRR Tagung dem wissenschaftlichen Nachwuchs unserer Fachrichtung und den langjährigen Teilnehmer:innen und Industriepartnern eine Plattform des Austausches unter „Gleichgesinnten“ im D-A-CH Raum. Lassen Sie uns gemeinsam die Radiopharmazeutischen Wissenschaften für die nuklearmedizinische Anwendung voranbringen. Hierbei ist die Sponsor-seitige Unterstützung und Investition unserer langjährigen und neuen Industriepartner in die AGRR von äußerster Wichtigkeit. Für diese Unterstützung bedanke ich mich im Namen der AGRR und als AGRR Vorsitzender recht herzlich.

In diesem Sinne heißen Sie der Tagungspräsident, das wissenschaftliche und das AGRR Komitee in Altensteig Wart zur AGRR2022 herzlich willkommen.

Im Namen des AGRR Komitees
Klaus Kopka
(Vorsitzender)

22. – 24. September 2022
28. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie
AGRR 2022

KOMITEE DER AG RADIOCHEMIE/ RADIOPHARMAZIE

Klaus Kopka	Dresden, Deutschland
Johannes Ermert	Jülich, Deutschland
Franz Josef Gildehaus	München, Deutschland
Markus Mitterhauser	Wien, Österreich
Marianne Patt	Leipzig, Deutschland
Gerald Reischl	Tübingen, Deutschland
Tobias L. Ross	Hannover, Deutschland
Martin Behe	Villingen, Schweiz
Wolfgang Wadsak	Wien, Österreich

WISSENSCHAFTLICHES KOMITEE

Chrysoula Vraka	Wien, Österreich
Jens Cardinale	Heidelberg, Deutschland
Verena Hugenberg	Bad Oeynhausen, Deutschland
Darja Beyer	Zürich, Schweiz
Andreas Maurer	Tübingen, Deutschland

TAGUNGSPRÄSIDIUM

Gerald Reischl Tübingen, Deutschland

GASTREFERENTEN

Das Arzneimittel- und Haftungsrecht unter besonderer Berücksichtigung von Radiopharmaka – *Dr. Frank Breitkreutz*

Anforderungen an Präkursoren für die Herstellung von Radiopharmaka von der klinischen Prüfung bis zur kommerziellen Verwendung“ (Teil1) – *Dr. Alexander Hoepping*

Anforderungen an Präkursoren für die Herstellung von Radiopharmaka von der klinischen Prüfung bis zur kommerziellen Verwendung“ (Teil2) – *Dr. Micha P. Krahl*

Multiscale microscopy for developing improved immunotherapies – *Prof. Dr. Bettina Weigelin, Tübingen*

Endoradiotherapy – the past, the present and a (possible) future – *Dr. Thomas Reiner*

Nanobodies: Versatile probes for in vivo imaging and theranostics – *Prof. Dr. Ulrich Rothbauer, Tübingen*

TAGUNGSSEKRETARIAT

Kathrin Wewers
Tel: +49 176 12494442
Mail: aggr@nuklearmedizin.de

TAGUNGSORT

DEKRA Congresshotel Wart &
Congress Center Wart
Wildbader Straße 28
72213 Altensteig Wart

Telefon +49 7458 771-0
Fax +49.7458.771-3777
Email: congresshotel@dekra.com
www.dekra-congresshotel.com

FESTABEND 23. SEPTEMBER 2022

Am Abend des 23. Septembers findet ab 19:30 Uhr ein Dinner im Kongresszenttrum statt. Wir danken der Firma ABX herzlich für das großzügige Sponsoring des Dinners.

Der Festabend ist ein „Get Together“ aller Teilnehmer und bietet auch außerhalb des wissenschaftlichen Programms die Möglichkeit zu diskutieren, sich zu unterhalten oder einander besser kennenzulernen.

Nach dem Dinner ist für musikalische Unterhaltung gesorgt. Später kann der Abend an der Bar ausklingen.

Aussteller und Sponsoren

Wir möchten allen Ausstellern und Sponsoren der AGRR 2022 für ihre wertvolle Unterstützung danken!

ABX advanced biochemical compounds

att Scintomics

Augmenticon

Berthold

Boehringer Ingelheim

Briem

Campro Scientific

Associates of Cape Cod Europe

CheMatech Macrocycle Design Technologies

CircumSPECT

CUP Laboratorien Dr. Freitag und Radioster

Daferner Transporte

DSD Pharma

Eckert und Ziegler

Elysia S.A.

GE Healthcare

IBA

Innovatives Planen - Ingenieurgesellschaft für Versorgungstechnik und Reinraumsysteme

ImaginAb

Isotopia Nuclear Medicine

ITM Isotopen Technologien München

LabLogic

Mediso

Neptis

Nuclidium

nuvia

PEA

PiChem

Philochem

Rotem

Rotop

Ruffani Quality Solutions

Synthra

Von Gahlen

Winkgen Medical Systems

Programmübersicht

Donnerstag, 22. September 2022

ab 14:00

Eintreffen der Teilnehmenden / Anmeldung

15:00 – 17:30

GMP-Workshop

Vorsitz: Marianne Patt
Christoph Solbach

Das Arzneimittel- und Haftungsrecht unter besonderer Berücksichtigung von Radiopharmaka
RA Dr. Frank Breitkreutz (Rostock)

Anforderungen an Präkursoren für die Herstellung von Radiopharmaka von der klinischen Prüfung bis zur kommerziellen Verwendung
Dr. Alexander Hoepping / Dr. Micha Krahl (ABX, Radeberg)

ab 19:00

Eröffnung und Grußworte

Prof. Dr. Gerald Reischl, UK Tübingen (Tagungspräsidium)
Prof. Dr. Klaus Kopka, Vorsitzender AGRR
Prof. Dr. Bernd Pichler, UK Tübingen

im Anschluss

Abendessen

Freitag, 23. September 2022 – **Vormittags**

9:00 – 10:00

Wissenschaftliche Sitzung 1 – Onkologie

Vorsitz: Verena v. Hugenberg
Simon Lindner

Vergleich der Strahlensensibilität zwischen 2D- und 3D-Zellkulturmodellen verschiedener menschlicher Krebszelllinien
Julia Raitanen, Wien

Radiosynthesis and in vitro evaluation of ^{18}F-labeled estradiol derivatives for PET imaging in breast cancer
Anna Friedel, Erlangen

Bildgebung von EGFR-positiven Tumoren mittels Radiopeptiden basierend auf GE11: Eine aussichtsreiche Herangehensweise?
Benedikt Judmann, Mannheim

Entwicklung von gerichteten [^{198}Au] Au-Nanopartikeln zur Theranostik von Lebermetastasen
Guellue Davarci, Mannheim

Entwicklung und präklinische Evaluation eines (radio-)fluorierten FAP (Fibroblasten Aktivierungsprotein) Inhibitors als ^{18}F-PET-Tracer
Ricardo Köchel, Münster

10:00 – 11:00

Plenarvortrag 1
Vorsitz: Andreas Maurer

Multiscale Microscopy for Developing Improved Immunotherapies
Prof. Dr. Bettina Weigelin
Universität Tübingen

11:00 – 11:30

Kaffeepause in der Industrieausstellung

11:30 – 12:30

Wissenschaftliche Sitzung 2 – Neue Anwendungen und Optimierungen

Vorsitz: Katerina Eigner-Henke
Barbara Wenzel

[^{15}O]H_2O – eine zeitlose Herausforderung unter GMP
Almut Walte, Hannover

Veränderungen der Glucoseaufnahme unter Stress: Bildgebung der Stressachse mittels 2-[^{18}F]FDG PET
Maximilian Krisch, Wien

^{18}F–Fluorinated Phosphonates: Synthesis and Stability Evaluation
Liudmila Kachalova, Jülich

Minimalistische“ SN2 Radiofluorierung von quaternären DABCO-Salzen
Yannick Keuthen, Jülich

Rapid Access to ^{18}F-Labeled PET Tracers via Sulfur [^{18}F]Fluoride Exchange Reaction
Austin Craig, Rossendorf

12:30 – 13:30

Mittagessen

Programmübersicht

Freitag, 23. September 2022 – **Nachmittags**

13:30 – 14:30

Wissenschaftliche Sitzung 3 – Neurologie und Infektion

Vorsitz: Margret Schottelius
Jens Cardinale

Entwicklung von Radiopeptiden zur Untersuchung von ACE2 im Kontext von COVID-19
Darja Beyer, Zürich

Development of novel ^{18}F-labeled DORA & 1-SORA radioligands for PET imaging
Kim-Victoria Bolik, Erlangen

Neue P2Y12-Rezeptorliganden für die Charakterisierung von Mikroglia Phänotypen mittels PET
Emanuel Joseph, München

Radiosynthese von 5,7-[5-^{18}F]- und 5,7-[7-^{18}F]-Difluortryptophan
Niklas Kolks, Jülich

[^{64}Cu]Cu-NODAGA-mAb1A12, a new antibody based radiotracer targeting Poly-GA for PET-CT imaging of ALS/FTD
Monireh Shojaei, München

14:30 – 15:30

Plenarvortrag 2
Vorsitz: Martina Benešová

Endoradiotherapy – the past, the present and a (possible) future
Dr. Thomas Reiner, AAA, Novartis AG

15:30 – 16:00

Kaffeepause in der Industrieausstellung

16.00 – 17.15

Wissenschaftliche Sitzung 4 – Onkologie

Vorsitz: Sarah Spreckelmeyer,
Sven Stadlbauer

Small Molecule-Radioliganden für PET-Bildgebung von PD-L1 mit Kupfer-64
Fabian Krutzek, Rossendorf

Entwicklung und präklinische Evaluation von homotrimeren PSMA-Liganden
Mark Bartholomä, Homburg, Saar

^{68}Ga-Trivehexin Development: An Unforeseen Structure-Activity Relationship
Neil Quigley, München

CAM-Xenograft Modell liefert präklinische Evidenz für Anwendung von [^{68}Ga]Ga-Pentixafor in CRC-Bildgebung
Katarina Bencurova, Wien

SPECT Imaging of HER2 Expression with a ^{99m}Tc-labeled Single Domain Antibody
Betül Altunay, Aachen

Synthese, Radiomarkierung, in vitro und in vivo Charakterisierung EGFR und Integrin $\alpha_v\beta_3$-adressierender heterobivalenter Peptide
Diana Braun, Mannheim

19.30

Festabend

im Anschluss

Come together bei Musik und Tanz
Ausklang an der Bar

Samstag, 24. September 2022

8:45 – 10:30

Mitgliederversammlung der AGRR
Vorsitz: Klaus Kopka
Berichte aus den deutschen und europäischen Gremien; Wahl von 3 Komitee-Mitgliedern

10:30 – 11:00

Kaffeepause in der Industrieausstellung

11:00 – 12:00

Plenarvortrag 3
Vorsitz: Walter Mier

Nanobodies: Versatile Probes for in vivo Imaging and Theranostics
Prof. Dr. Ulrich Rothbauer
Universität Tübingen, NMI Reutlingen

12:00

Abschluss
Preisvergabe für den besten Tagungsbeitrag
Chrysoula Vraka, Verena Hugenberg, Jens Cardinale, Andreas Maurer
Vorstellung der AGRR-Tagung 2023
Organisation MHH Hannover / HDZ Bad Oeynhausen
Tobias Ross, Verena Hugenberg

im Anschluss

Imbiss

S1 / V1

Vergleich der Strahlensensibilität zwischen 2D- und 3D-Zellkulturmodellen verschiedener menschlicher Krebszelllinien.

Julia Raitanen[1,2,3]
Bernadette Barta[1]
Marcus Hacker[2]
Dietmar Georg[4]
Theresa Balber[1,2]
Markus Mitterhauser[1,2,3]

[1] Ludwig Boltzmann Institute Applied Diagnostics, Vienna, Austria

[2] Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Division of Nuclear Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

[3] University of Vienna, Vienna Doctoral School of Chemistry (DoSChem), Vienna, Austria

[4] Department of Radiation Oncology, Division of Medical Radiation Physics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Ziel:
Die Strahlentherapie ist eines der wirksamsten Mittel in der Krebstherapie und trägt zu 40 % der Krebsheilungen bei [1]. Die Ansprechrate ist jedoch individuell verschieden, weshalb ein besseres Verständnis der Strahlenbiologie notwendig ist. Dreidimensionale (3D) Tumor- Sphäroide haben in den letzten Jahren an Aufmerksamkeit gewonnen. Im Gegensatz zu 2DZellkulturen stellen multizelluläre Tumorsphäroide, unter anderem aufgrund des ähnlichen Wachstumsverhaltens, sowie der zellulären Heterogenität innerhalb des Sphäroids und der Bildung molekularer Gradienten, *in vivo* Tumore besser dar [3]. Ziel dieser *in vitro* Studie war der Vergleich der Strahlensensibilität zwischen 2D- und 3D-Zellkulturmodellen verschiedener menschlicher Krebszelllinien (PC-3, LNCaP und T-47D).

Methoden:
Die 2D- und 3D-Zellkulturmodelle wurden mit Dosen von 0 - 8 Gy externer Röntgenstrahlung bestrahlt und nach unterschiedlichen Zeitpunkten auf Wachstumshemmung, Zellviabilität (z. B. Koloniebildungstest, Alamar Blue Assay) und DNA-Schäden (Western Blot) analysiert.

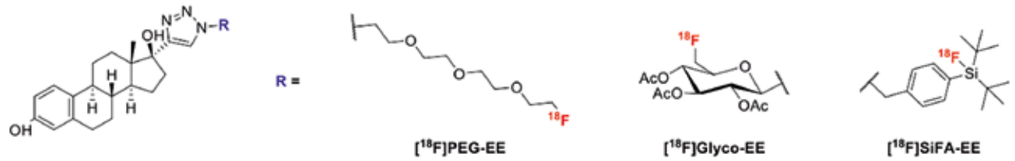
Ergebnisse:
Die Ergebnisse zeigten für alle Zelllinien in 2D, sowie LNCaP und T-47D in 3D, eine abnehmende Zellproliferation mit steigender Strahlendosis. In Sphäroiden zeigte sich jedoch eine deutlich geringere Strahlensensibilität im Vergleich zu den entsprechenden 2DZellkulturen. Dieser Effekt war bei PC-3 am stärksten ausgeprägt, wo auch bei 8 Gy keine signifikante Wachstumshemmung auftrat. Ein Vergleich der Zelllinien zeigte außerdem, dass LNCaP die höchste Strahlensensibilität aufweist, gefolgt von T-47D und PC-3 in 2D, während in 3D die höchste Strahlensensibilität bei T-47D, gefolgt von LNCaP und PC-3, festgestellt wurde.

Schlussfolgerungen:
Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verwendung von Zellkulturmodellen mit höherer Dimensionalität unerlässlich ist, um das Behandlungsergebnis *in vivo* richtig vorherzusagen.

Referenzen:
[1] Baskar R., Lee K. A., Yeo R., Yeoh K. W., Int. J. Med. Sci., **2012**, 9, 193–199
[2] Brüningk S. C., Rivens I., Box C., Oelfke U., ter Haar G., Sci. Rep., **2020**, 10, 1–13
[3] Jensen C., Teng Y., Front. Mol. Biosci., **2020**, 7, 1–15

S1 / V2

Radiosynthesis and in vitro evaluation of ^{18}F-labeled estradiol derivatives for PET imaging in breast cancer



Anna Friedel[1]
Simone Maschauer[1]
Olaf Prante[1]

Aim:
The estradiol receptor (ER) is overexpressed in 75% of breast tumors at diagnosis. So far, [^{18}F]fluoroestradiol is the only approved imaging probe for PET of ER-positive breast cancer.[1] This study focuses on the radiosynthesis of ^{18}F-labeled estradiol derivatives, applying 17α-ethinylestradiol (EE) as an easy accessible precursor and different ^{18}F-labeled prosthetic groups for Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC). Different radioligands were assessed in terms of binding properties towards ER and their potential as imaging probe.

Methods:
The target molecules **[^{18}F]PEG-EE** and **[^{18}F]Glyco-EE** were obtained by CuAAC of EE with the corresponding ^{18}F-labeled azides. The parameters of the Click-reaction were optimized in terms of solvent, temperature, catalyst and reducing agent. **[^{18}F] SiFA-EE** was obtained from SiFA-EE by isotopic exchange reaction, applying optimized labeling conditions. The final radioligands were characterized *in vitro* (cellular uptake in ER-positive MCF7 (ER$^+$) and ER-negative MDA-MB-231 (ER$^-$) breast cancer cell lines, stability in human serum and plasma, plasma-protein binding and determination of log$D_{7.4}$). CuAAC analogously yielded the fluorine-19 substituted reference compounds as well as SiFA-EE.

Results:
The optimized RCY of up to 84% for CuAAC of ^{18}F-labeled azides was achieved by adding CuSO4 × 5 H2O (0.2 M, 20 µl) and sodium ascorbate (120 mg/ml, 20 µl) to EE (400 nmol) in DMSO or EtOH (600 µl) at 60 °C. After isolation by HPLC, activity yields (AY) of up to 19% (**[^{18}F]PEG-EE**) and 25% (**[^{18}F] Glyco-EE**) were obtained. **[^{18}F]SiFA-EE** was obtained with an AY of up to 44% after stirring a solution of [^{18}F]F- in acetonitrile (300 µl) containing **SiFA-EE** (10 nmol) for 5 min at room temperature followed by cartridge purification. **[^{18}F] PEG-EE** (log$D_{7.4}$=2.21 ± 0.11, n=3) is stable in human plasma and serum for 2 h, whereas **[^{18}F]Glyco-EE** (log$D_{7.4}$ =2.30 ± 0.11, n=6) deacetylated over time. Both compounds demonstrated specific cellular uptake in ER$^+$-cells that could be blocked by addition of 17β-estradiol to the level of ER$^-$-cells.

Conclusion:
Three ^{18}F-labeled estradiol derivatives were obtained by click-chemistry using ^{18}F-labeled azides or isotopic ^{19}F-^{18}F exchange reaction. Based on the promising *in vitro* results, *in vivo* studies are planned to assess the potential of ER radioligands for PET imaging.

References:
[1] O'Brien S. R., Edmonds C. E., Katz D., Mankoff D. A., Pantel A. R. Clinical and Translational Imaging **2022**, 10, 331-341.

[1] *Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Department of Nuclear Medicine, Molecular Imaging and Radiochemistry, Germany*

S1 / V3

Bildgebung von EGFR-positiven Tumoren mittels Radiopeptiden basierend auf GE11: Eine aussichtsreiche Herangehensweise?

Benedikt Judmann[1,2]
Diana Braun[1,2]
Björn Wängler[2]
Ralf Schirrmacher[3]
Gert Fricker[4]
Carmen Wängler[1]

[1] Biomedizinische Chemie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Deutschland

[2] Molekulare Bildgebung und Radiochemie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Deutschland

[3] Fakultät für Onkologie, Abteilung für onkologische Bildgebung, University of Alberta, 11560 University Avenue, Edmonton, AB T6G 1Z2, Canada

[4] Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 329, 69120 Heidelberg, Deutschland

Ziel:
Das Dodecapeptid GE11 ist laut Literatur ein spezifischer Ligand des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), welches ein wichtiges Target für Bildgebung und Therapie bei einer Vielzahl an malignen Transformationen ist. Es sollte überprüft werden, welche Faktoren eine signifikante Bindung radiomarkierter GE-11 Liganden zum EGFR verhindern. Um dies zu beurteilen, wurden GE11-Monomere mit Linkern variabler Länge, Ladung, Lipophilie und Polarität als auch GE11-Multimere (Di- und Tetramer) mit dem Chelator NODA-GA funktionalisiert und anschließend mit Ga-^{68} markiert sowie *in vitro* charakterisiert.

Methoden:
Die Monomere und Peptid-Bestandteile des Di- und Tetramers wurden an fester Phase nach Fmoc-Strategie synthetisiert, während die Konjugation der jeweiligen einzelnen Bausteine miteinander zum Di- und Tetramer in Lösung durchgeführt wurde. Die Markierung der Monomere, des Di- und Tetramers mit Ga-^{68} erfolgte innerhalb von 10 min bei pH 3,5 – 4,0 und 45°C. Die ^{68}Ga-markierten Substanzen wurden hinsichtlich Lipophilie und Stabilität in humanem Serum untersucht. In Internalisierungsstudien wurde die Aufnahme der radiomarkierten Substanzen in Ab- und Anwesenheit eines 100-fachen molaren Überschusses hEGF an A431-Zellen getestet. Mittels kompetitiven Verdrängungsstudien an A431-Zellen gegen [^{125}I]I-hEGF wurden die Bindungsaffinitäten bestimmt und mit unmarkiertem hEGF verglichen.

Ergebnisse:
Die Ga-^{68}-Markierungen konnten mit radiochemischer Reinheit von ≥ 97% und molaren Aktivitäten von 41 – 104 GBq/µmol durchgeführt werden. Monomere, Di- und Tetramer wiesen einen $\log_D$ zwischen -2.17 ± 0.21 und -3.79 ± 0.04 auf. Die Stabilitäten im humanen Serum betrugen 112 bis 217 min für die Monomere und 84 und 62 min für das Dimer und Tetramer. In den *in vitro* Evaluierungen an A431-Zellen konnte bei keiner Substanz (Monomere, Di- oder Tetramer) eine EGFR-spezifische Internalisierung nachgewiesen werden. Die Bindungsstudien mit dem endogenen Liganden hEGF wiesen eine hohe Affinität von 15.2 ± 3.3 nM nach, während Monomere, Di- und Tetramer, in Konzentrationen bis zu 1 mM, kein [^{125}I]I-EGF verdrängen konnten.

Schlussfolgerungen:
Die Entwicklung ^{68}Ga-markierter GE11-Mono- und kleiner Multimere scheint kein erfolgversprechender Ansatz für die EGFR-spezifische Bildgebung zu sein.

S1 / V4

Entwicklung von gerichteten [^{198}Au]Au-Nanopartikeln zur Theranostik von Lebermetastasen

Güllü Davarci[1]
Ulrich W. Scherer[2]
Klaus Eberhardt[3]
Christopher Geppert[3]
Marc Pretze[4]
Carmen Wängler[5]
Gert Fricker[6]
Björn Wängler[1]

[1] Molekulare Bildgebung und Radiochemie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Deutschland

[2] Institut für Physikalische Chemie und Radiochemie, Hochschule Mannheim, Paul-Wittsack-Straße 10, 68163 Mannheim, Deutschland

[3] Forschungsreaktor TRIGA Mainz, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz, Deutschland

[4] Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland

[5] Biomedizinische Chemie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Deutschland

[6] Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 329, 69120 Heidelberg, Deutschland

Ziel:
Im Rahmen des Projekts wurden tumorspezifische ^{198}Gold-Nanopartikel ([^{198}Au]AuNP) für die Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen entwickelt. Die Synthesen der AuNP erfolgten mit geeigneten Thiol-modifizierten Stabilisator-Linkern und die AuNP-Oberfläche wurde mit c(RGDfK)-Peptiden funktionalisiert, um eine Integrin $\alpha_v\beta_3$-Spezifität der Partikel zu erreichen. Die Integrin $\alpha_v\beta_3$-spezifische Aufnahme und die Bestimmung der entsprechenden Rezeptoraffinität sollte an U87MG durchgeführt werden. Die Partikel sollen weiterhin über Neutronenbestrahlung zu [^{198}Au]AuNP aktiviert werden, um sie in der Tumortherapie einsetzen zu können.

Methoden:
Die AuNP wurden mit Thiol- und Dithiol-Linkern zur Stabilisierung der Partikel nach der Methode von Brust-Schiffrin[1] und angepasst nach Turcu et al.[2] im Größenbereich von etwa 3 bis 5 nm synthetisiert. Die Target-spezifischen Partikel (funktionalisiert mit c(RGDfK)-Peptid) wurden ausgehend von Liponsäure hergestellt und über Ligandenaustauschreaktion und über Click-Reaktion auf der AuNP-Oberfläche eingeführt. Die Peptid-Beladung der Partikel wurde über thermogravimetrische Messungen bestimmt. Die Rezeptorspezifität und die *in vitro* Bindungsaffinitäten wurden in kompetitiven Verdrängungsexperimenten an U87MG-Zellen evaluiert. Die Aktivierung von ^{197}Au zu ^{198}Au wird über Neutronenbestrahlung erreicht. Die geplanten präklinischen Therapieversuche werden an tumortragenden immundefizienten Nacktmäusen erfolgen.

Ergebnisse:
Es wurden Thiol- und Dithiol-stabilisierte AuNP mit einer Größenverteilung von 3 bis 5 nm synthetisiert. Die vorläufigen Ergebnisse zu den thermogravimetrischen Untersuchungen zur AuNP-Beladung zeigen je nach Partikel-Spezies einen organischen Anteil von 19 % bis 35 %. Bei den vorläufigen *in vitro* Evaluierungen der AuNP mit verschiedenen c(RGDfK)-Beladungen wurden $\alpha_v\beta_3$-spezifische Bindungsaffinitäten mit IC_{50}-Werten von 21 bis 70 nmol erreicht.

Schlussfolgerungen:
Verschiedene $\alpha_v\beta_3$-spezifische AuNP wurden synthetisiert und erfolgreich über TEM, NMR und Thermogravimetrie sowie auch *in vitro* charakterisiert. Die *in vitro* vielversprechendsten Derivate werden im Folgenden *in vivo* im tumortragenden Mausmodell hinsichtlich ihres Einsatzes als Theranostikum untersucht.

Referenzen:
[1] Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin D J, Whyman R. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1994**, 801-802.
[2] Turcu I, Zarafu I, Popa M, Chifiriuc M C, Bleotu C, Culita D, Ghica C, Ionita P. Nanomaterials **2017**, 7, 43.

S1 / V5

Entwicklung und präklinische Evaluation eines (radio-) fluorierten FAP (Fibroblasten Aktivierungsprotein) Inhibitors als ^{18}F-PET-Tracer

Ricardo Köchel[1]
Stefan, Wagner[2]
Hans-Jörg Breyholz[2]
Katrin Schwegmann[3]
Michael Schäfers[2,3]
Bernhard, Wünsch[1]

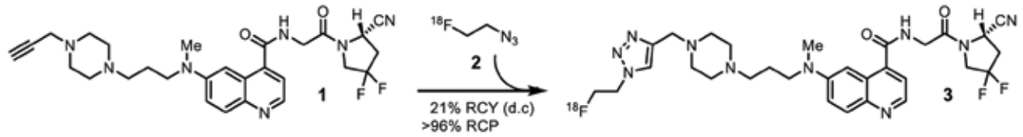
Ziel:
Tumorassoziierte Fibroblasten (cancer associated fibroblasts, CAFs) wurden in über 90% der humanen Epitheltumore nachgewiesen[1] und sind maßgeblich an Tumorwachstum, -migration und -progression beteiligt.[2] Das Fibroblasten Aktivierungsprotein (FAP) wird oberflächig von CAFs exprimiert und stellt daher ein vielversprechendes Target für diagnostische Bildgebung und Therapie bei Tumoren dar. Aktuelle Studien dazu verwenden häufig ^{68}Ga-Chelator-verknüpfte FAP-Inhibitoren (FAPIs). Neben den ^{68}Ga-Tracern mit ihrer Halbwertszeit von ($t_{1/2}$ = 67.6 min) bieten sich auch längerlebige ^{18}F-markierte Verbindungen ($t_{1/2}$ = 109.8 min) zur PET-Bildgebung von FAP an. Prante *et al.* publizierten bereits einen vielversprechenden ^{18}F-markierten glykosylierten FAPI mit deutlich geringerer Affinität (IC_{50} = 167 nM) zu FAP, verglichen mit den ^{68}Ga-FAPIs.[3] Ergänzend dazu zielt dieses Projekt auf die Entwicklung eines breit anwendbaren ^{18}F-markierten PET-Tracers mit gesteigerter Affinität und hoher Selektivität für FAP ab.

Methoden:
Basierend auf den Derivaten von Haberkorn *et al.*[4] wurde der Tracer **3** (Schema 1) hergestellt, um seine inhibitorischen Eigenschaften und das Selektivitätsprofil für FAP gegenüber den strukturell verwandten Enzymen Dipeptidyl Peptidase 8 (DPP8) und Prolyl Endopetidase (PREP) zu untersuchen. Zudem wurden Hydrophilie (logD), Plasmaproteinbindung (PPB), sowie humane und murine Serum- und Leberenzymstabilität gemessen. Mittels Kleintier PET-Imaging wurden Biodistribution des Tracers **3** bei FAPpositiven und -negativen Tumor-tragenden Mäusen (HT1080-Zellen) untersucht.

[1] Westfälische-Wilhelms-Universität Münster, Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Corrensstr. 48, D-48149 Münster

[2] Universitätsklinikum Münster, Klinik für Nuklearmedizin, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, D-48149 Münster

[3] European Institute for Molecular Imaging (EIMI), Waldeyerstraße 15, D-48149 Münster



Schema 1: Radiosynthese des FAPI-PET-Tracers 3 über Click-Reaktion aus Alkin 1 und [18F]Fluorethylazid (2).

Ergebnisse:
Das ^{19}F-Analogon des Radioliganden **3** weist eine potente FAP-Inhibiton (IC_{50} = 1.7 nM) und eine hohe Selektivität für FAP auf. Außerdem zeigt es eine hohe metabolische Stabilität in humanem und murinem Serum, sowie gegenüber Leberenzymen. Die sehr hydrophile Verbindung ($logD_{7.4}$ = 0.08±0.03) zeigte überraschend hohe PPB (88%). *In vivo* Experimente zeigten eine schnelle Eliminierung aus dem Blut und eine rasche, hauptsächlich renale Exkretion über die Blase. Sowohl FAP-positive, als auch -negative Tumore zeigten nur eine schwache Aufnahme ohne Präferenz für eine der beiden Tumorarten.

Schlussfolgerungen:
Trotz vielversprechender Eigenschaften von Tracer **3** konnte nur ein sehr geringer Uptake in FAP-positiven Tumoren festgestellt werden. Daher erscheint Tracerkandidat **3** als ungeeignet zum FAP-Imaging. Ansätze mit weiteren Strukturmodifikationen werden zur Zeit verfolgt mit dem Ziel, den Tumoruptake zu verbessern.

Referenzen:
[1] Zi, Fuming et al. Mol. Med. Rep. 2015, 11, S.3203-3211.
[2] Gascard, Philippe, Tlsty, Thea D. Genes Dev. **2016**, 30, S.1002-1019.
[3] Toms, Johannes et al. J. Nucl. Med. 2020, 61, S.1806-1813. [4] Lindner, Thomas et al. J. Nucl. Med. **2018**, 59, S. 1415-1422.

S1 / V6

Small Molecule-Radioliganden für PET-Bildgebung von PD-L1 mit Kupfer-64

Fabian Krutzek[1]
Cornelius K. Donat[1]
Martin Ullrich[1]
Klaus Kopka[1,2]
Sven Stadlbauer[1]

Ziel:
Tumorassoziierte Fibroblasten (cancer Ziel: Der Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) ist auf verschiedenen Tumorentitäten überexprimiert und hemmt die Immunantwort durch Bindung an PD-1 auf T-Zellen. Immuncheckpoint-Inhibitoren können diese Blockade aufbrechen und die Immunantwort reaktivieren. Da nur ca. 30% der Patienten auf eine solche Therapie ansprechen, besteht klinisch ein dringender Bedarf an einem nicht-invasiven PET/SPECT-Radioliganden, um die Ansprechrate der Patienten auf diese Therapie abzuschätzen.[1]

Methoden:
Basierend auf den Strukturen von nicht-peptidischen PD-L1-Inhibitoren, wurden sechs verschiedene Radioliganden synthetisiert und mit [^{64}Cu]Cu^{2+} markiert (HZDR, 30 MeV TR-FLEX-Zyklotron). Bindungsaffinitäten wurden auf stabil hPD-L1 überexprimierenden PC3 Zellen bestimmt. *In vivo* wurden qualitative PET/CT-Bilder (nanoSCAN PET/CT, Mediso) an NMRI-FoxN1-Nacktmäusen mit PC3-hPD-L1- und mock-Tumoren aufgenommen.

Ergebnisse:
Zwei PD-L1-Inhibitoren wurden synthetisch mit stark wasserlöslichen Säuregruppen, hydrophilen Linkern und NODAGA modifiziert (Abb. 1a).[2] Die $LogD_{7.4}$-Werte der [^{64}Cu]Cu-Radioliganden lagen zwischen –3,17 und –4,15 und die Bindungsaffinitäten (K_D) zwischen 80,5 und 532,8 nM. Abhängig von der Zahl und dem Substitutionsmuster der Sulfon- und Phosphonsäuregruppen, zeigte sich *in vivo* eine stark unterschiedliche Pharmakokinetik. Der Radioligand mit R^1 = SO_2Me, R^2 = PO_3H_2 und n = 0 zeigte *in vivo* eine kurze Zirkulationszeit, renale Ausscheidung, gute Tumoraufnahme (SUV_{max} = 3.5) und einen deutlichen Kontrast zwischen hPD-L1- und mock-Tumor (Abb. 1b).

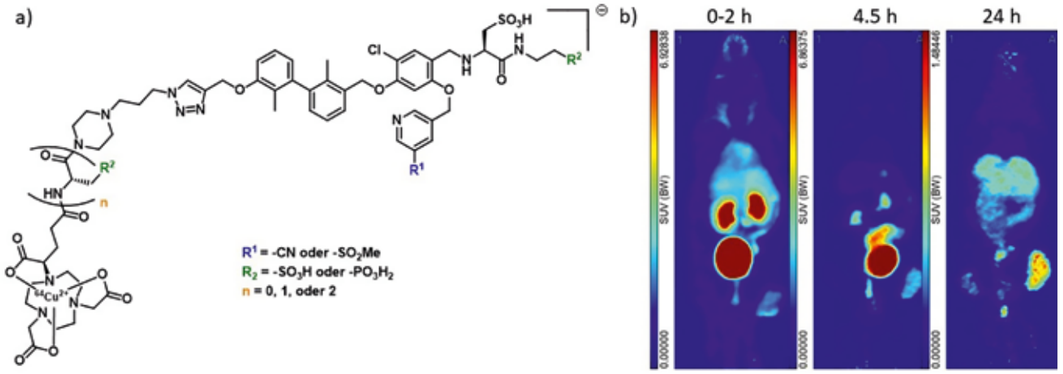


Abb. 1
a) Generelle Strukturformel der Kupfer-64 markierten PD-L1 Radioliganden und
b) qualitative PET-Bilder der Substanz mit R^1 = -SO_2Me, R^2 = -PO_3H_2 und n = 0 zu verschiedenen Zeitpunkten

Schlussfolgerungen:
Der PD-L1-Radioligand mit je einer Sulfon- und Phosphonsäuregruppe wies das beste pharmakokinetische Profil auf. Um die Bindungsaffinität und die Tumoraufnahme zu verbessern, wird das Leitmotiv derzeit weiter modifiziert.

Referenzen:
[1] Postow M. A., Callahan M. K., Wolchok J. D. J. Clin. Oncol. **2015**, 33, 1974-1982.
[2] Stadlbauer S., Krutzek F., Kopka K. EP21212444.0, **2021**.

[1] *Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Bautzner Landstraße 400, 01328 Dresden*
[2] *Technische Universität Dresden, Mommsenstrasse 4, 01062 Dresden*

S2 / V7

$[^{15}O]H_2O$ – eine zeitlose Herausforderung unter GMP

Almut CA Walte[1]
Thomas Harms[1]
Jürgen Fiedler[2]
Sophie M Wegener[1]
Geerd-Jürgen Meyer[1]
Georg Berding[3]
Frank M Bengel[3]
Tobias L Ross[1]

[1] Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nuklearmedizin, Radiopharm. Chemie

[2] Medizinische Hochschule Hannover, Forschungswerkstätten

[3] Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nuklearmedizin

Ziel:
Es gibt zwei gängige Produktionswege für ^{15}O ($T_{½}$ = 2,04 min): $^{14}N(d,n)^{15}O$ und $^{15}N(p,n)^{15}O$. Während die erste Variante kostengünstiges ^{14}N als Targetgas verwendet und eine Online-Produktion von $[^{15}O]O_2$ ermöglicht, benötigt die zweite Variante das teurere, angereicherte ^{15}N-Gas und erlaubt nur portionsweise Produktionen. An der Med. Hochschule Hannover war am Scanditronix MC35-Zyklotron jahrzehntelang die Produktion über $^{14}N(d,n)^{15}O$ im Durchfluss mit anschließender Online-Produktion von $[^{15}O]H_2O$ für klinische Anwendungen etabliert [1,2]. 2018 wurde ein Siemens Eclipse HP Zyklotron installiert, das ausschließlich Protonen beschleunigt und nur die Nutzung der $^{15}N(p,n)^{15}O$ Variante ermöglicht. Das Ziel dieses Projekts war es daher, eine GMP-konforme Produktion von $[^{15}O]H_2O$ auf Basis einer portionsweisen $^{15}N(p,n)^{15}O$-Produktion zu etablieren. Außerdem sollte das $[^{15}O]H_2O$ für PET-Aktivierungsstudien mit bis zu 18 aufeinander folgenden Bolusinjektionen GMP-konform zur Verfügung gestellt werden.

Methoden:
^{15}N (mit 2,5% O_2) in einem 9-mL-Gastarget wurde am Siemens Eclipse HD-Zyklotron mit 11 MeV-Protonen (50 µA für 10 Minuten) bestrahlt. Das Targetventil wurde im sogenannten *burp-mode* nur für 0,2 s geöffnet. Die so freigesetzte $[^{15}O]O_2$-Portion von 3,0 – 5,0 GBq wurde mit push gas (Ar) durch eine 65 m lange Kapillarleitung (ID 0,75 mm) innerhalb von 90 s direkt in den Scannerraum transferiert. Dort wurde die $[^{15}O]O_2$-Portion in einer selbst entworfenen Syntheseapparatur mit einem H_2-Strom gemischt und bei 180° – 200 °C über Pd/C geleitet, um $[^{15}O]H_2O$ (g) zu generieren. Das $[^{15}O]H_2O$ (g) wurde in steriler NaCl-Lösung aufgefangen, das nicht umgesetzte Gas wurde als Abgas abgeleitet. Das $[^{15}O]H_2O$ in NaCl-Lösung (1,0 GBq in 10 ml) wurde über zwei Sterilfilter in ein Injektionssystem in einem Aktivimeter überführt. Der applizierende Arzt kann den Aktivitätsabfall auf einem Bildschirm überwachen und den $[^{15}O]H_2O$-Bolus bei Erreichen der gewünschten Aktivität (hier 370 MBq) über einen Taster innerhalb von 4-6 s injizieren.

Ergebnisse:
Der gesamte Produktionsprozess inklusive der Vorbereitung, alle Qualitäts-kontrollmethoden sowie alle Materialien, Chemikalien und Geräte wurden risikobasiert validiert und qualifiziert, um die GMP-Anforderungen zu erfüllen. Eine spezielle Einwegkassette wurde entwickelt um die aseptische Vorbereitung der Syntheseapparatur zu ermöglichen. Es wurden mehrere prozessbegleitende Inprozesskontrollen und Qualitäts-kontrollen eingeführt. Um die radiochemische Reinheit und Radionuklididentität/-reinheit zu überprüfen, wurde eine Linearitätsprüfung als neue Qualitätskontrollmethode eingeführt.

Schlussfolgerungen:
Es wurde eine vollständig GMP-konforme Herstellung von $[^{15}O]H_2O$ etabliert und validiert, die unter den schwierigen zeitlichen Bedingungen aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von 2,04 Minuten funktioniert. Außerdem ermöglicht das validierte Verfahren PET-Aktivierungsstudien mit bis zu 18 aufeinander folgenden Bolusinjektionen.

Referenzen:
[1] Matzke KH et al. J Label Comp Radiopharm **1993**, 32(S1), 459–460.
[2] Berding G et al. PLoS One **2015**, 10, e0128743.

Danksagung:
Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der deutschen Exzellenzstrategie - EXC 2177/1 - gefördert.

S2 / V8

Veränderungen der Glucoseaufnahme unter Stress: Bildgebung der Stressachse mittels 2-[^{18}F]FDG PET

Maximilian Krisch[1]
Sabine Macho-Maschler[2]
Rupert Palme[2]
Wolfgang Wadsak[1]
Cecile Philippe[1]
Eva-Maria Klebermass[1]
Claudia Kuntner[1]
Marcus Hacker[1]
Chrysoula Vraka[1]

Ziel:
Trotz des großen Interesses ist ein zuverlässiger Marker zur Erforschung von chronischem Stress noch nicht gefunden worden. Die Messung des „Stresshormons“ Kortikosteron im Blut unterliegt natürlichen Schwankungen und spiegelt nur einen Bruchteil der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) wider, weshalb keine zuverlässige Aussage über chronischen Stress getroffen werden kann.[1] Deshalb verfolgt diese Arbeit das Ziel 2-[^{18}F]Fluor-2-deoxy-D-glucose (2-[^{18}F]FDG) als robusten Marker für Stress zu etablieren und die gesamte Stressreaktion mittels Ganzkörper-Bildgebung in Mäusen zu analysieren.

Methoden:
Black-6 Mäuse (C57BL/6J, männlich & weiblich) wurden auf drei verschiedene Arten gestresst: akute Kühlung, akute Immobilisation (jeweils 1h) und chronische Kühlung (1h/Tag für 7 Tage). Die Verteilung des 2-[^{18}F]FDG erfolgte nur für die akuten Modelle direkt während der Stressexposition. Alle Mäuse wurden für die 2-[^{18}F]FDG-Applikation sowie für die Bildgebung (Siemens Inveon µPET/CT) mit Isofluran (1,5% in O_2) betäubt, 10 Minuten (statisch) gescannt und erhielten ein CT zur Attenuationskorrektur. Die Segmentierung und Auswertung der Bilddaten erfolgte händisch und mit Hirnatlas (M. Mirrione) in PMOD (Version 3.8). Zur Bestimmung der Kortikosteronspiegel in Serum und Faecesproben wurden ELISA verwendet. Für die statistische Auswertung wurde eine 2-way ANOVA durchgeführt.

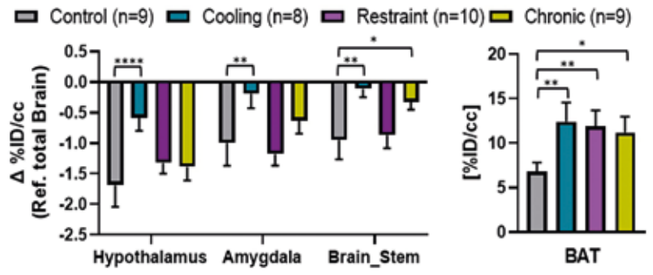


Abbildung 1: Ergebnisse Bilddaten: 2-[^{18}F]FDG Aufnahme je Stressmodell. Links: Differenzen (Δ%ID/cc) der 2-[^{18}F]FDG-Aufnahme in Gehirnregionen bezogen auf den Φ im gesamten Gehirn. Rechts: %ID/cc des Braunen Fettgewebes (BAT). P-values: <0.05(*), <0.001(**), <0.0001(****).

Resultate:
Es wurden erfolgreich Stressmodelle für präklinische 2-[^{18}F]FDG Bildgebung etabliert und eine Aktivierung der Stressreaktion anhand erhöht-er Kortikosteronwerte in Serum- und Faecesproben mittels ELISA-Assay bestätigt. Stressrelevante Gehirnregionen wie Hypothalamus, Amygdala (akut) und Hirnstamm (akut & chronisch) sowie braunes Fettgewebe (BAT, alle Stressarten) zeigten zudem eine signifikant erhöhte 2-[^{18}F]FDG-Aufnahme durch die Stressexposition (Abb. 1).

Schlussfolgerungen:
Die 2-[^{18}F]FDG µPET/CT-Bildgebung erwies sich als geeignete Methode für die Bewertung der Aktivierung von Stressachsen. BAT zeigt sich als zentrales endokrinologisches Organ in der Maus unabhängig von der Stressart im Vergleich zum Gehirn. Darüber hinaus berichten wir zum ersten Mal, dass die 2-[^{18}F]FDG-Aufnahme in BAT unabhängig von der Art des Stresses bzw. der Kälteexposition ist, da erstmals eine signifikant erhöhte Aufnahme durch Immobilisation beobachtet werden konnte. In Zukunft könnte 2 [^{18}F]FDG Bildgebung zur Untersuchung von Stress und dessen Auswirkungen auf verschiedene Krankheiten, beispielsweise Krebs, eingesetzt werden.

Referenzen:

[1] Epel ES, Mendes WB, et al. Frontiers in Neuroendocrinology **2018**, 49, 146-149.

[1] *Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin*

[2] *Veterinärmedizinische Universität Wien, Pathophysiologie und experimentelle Endokrinologie*

22. – 24. September 2022
28. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie
AGRR 2022

S2 / V9

^{18}F–Fluorinated Phosphonates: Synthesis and Stability Evaluation

Liudmila Kachalova[1]
Boris D. Zlatopolskiy[2,1]
Bernd Neumaier[1,2]

Objectives:
Phosphonic acids are analogues of phosphate esters, which are ubiquitous in biological processes. Unlike the phosphate group, the phosphonate linkage is not readily hydrolyzed in a biological environment. A diphenyl phosphonate moiety can be easily transformed into the corresponding ^{18}F-fluorinated phosphonate and therefore could be potentially used for the production of ^{18}F-labeled tracers. The aim of this work was to establish the synthesis of ^{18}F-labeled fluorophosphonates and evaluate their stability.

Methods:
A series of precursors with a phosphonate moiety on tertiary or secondary carbons was prepared by trimethylaluminium-promoted conjugate addition of diphenyl phosphite to α,β–unsaturated carbonyl compounds.[1] Diphenyl *tert*-butylphosphonate was synthesized from *tert*-butylphosphonic dichloride by the reaction with phenol. For radiofluorination, [^{18}F]fluoride was fixed on an anion exchange resin, eluted with a solution of Kryptofix 2.2.2 and K_2CO_3 in 1 mL of CH_3CN/H_2O (4:1, v/v). The solution was concentrated in a flow of argon and a solution of the respective precursor in 100 µL anhydrous CH_3CN was added to the residue. The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 20 minutes furnishing the corresponding [^{18}F]fluorophosphonates.[2] Radiolabeled products were isolated by RP SPE. The hydrolytic stability of the ^{18}F-labeled fluorophosphonates was studied in a pH range of 0–14. Stability in human whole blood at 37 °C was determined for *tert*-butylphosphono[^{18}F]fluoridic, [4-(*tert*-butoxy)-2-methyl-4-oxobutan-2-yl]phosphono[^{18}F]fluoridic and benzylphosphono-[^{18}F]fluoridic acids.

Results:
Six precursors were prepared in yields from 60–80% over two steps. Subsequent radiofluorination afforded radiolabeled phosphonates in 5–67% RCY (determined by HPLC). *tert*-Butylphosphono[^{18}F]fluoridic acid was stable at pH 2.5–9 and [5-(*tert*-butoxy)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-oxopentyl]phosphono[^{18}F]fluoridic acid at pH 3–9.5. All three tested [^{18}F] fluorophosphonates suffered from rapid defluorination in blood.

Conclusions:
Whereas ^{18}F–fluorinated phosphonates could be easily produced, insufficient stability excludes their application as PET-tracers.

References:
[1] Jackson PF, Cole DC. J Med Chem **1996**, 39, 619-22.
[2] Zhang M, Li S. Eur J Med Chem **2020**, 205, 112629.

[1] *Forschungszentrum Jülich GmbH, Institute of Neuroscience and Medicine, Nuclear Chemistry (INM-5), Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich, Germany*

[2] *University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Institute of Radiochemistry and Experimental Molecular Imaging*

22. – 24. September 2022
28. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie
AGRR 2022

S2 / V10

"Minimalistische" S_N2 Radiofluorierung von quaternären DABCO-Salzen

Yannick Keuthen[1,2]
Boris D. Zlatopolskiy[1,2]
Bernd Neumaier[2,1]

Ziel:
Piperazin ist als "privilegiertes Grundgerüst" in zahllosen Pharmazeutika, darunter mehreren PET-Tracern, vertreten. Ziel dieser Arbeit war es, quaternäre DABCO-Salze als Vorläufer für die Herstellung von Tracern mit einem *N*-(2-[^{18}F]Fluorethyl)piperazyl-Rest zu untersuchen[1] . Die Radiosynthese sollte hierbei unter minimalistischen Bedingungen, d.h. nur mit der Verwendung von [^{18}F]F– und Oniumsalz-Vorläufern erfolgen.

Methoden:
Quaternäre DABCO-Salze wurden durch direkte Alkylierung, (Hetero) arylierung, Benzoylierung oder Tosylierung von DABCO hergestellt. [^{18}F] F– wurde von einem Anionenaustauscherharz mit einer Lösung des entsprechenden DABCO-Salzes in MeOH eluiert. Das MeOH wurde bei 60 °C für 8 min entfernt, der Rückstand in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und in einem Monowave 50 (Anton Paar, Ostfildern-Scharnhausen, Deutschland) Synthesereaktor erhitzt. Das Radiomarkierungsverfahren wurde im Hinblick auf Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel optimiert. Die *N*-Alkyl-*N'*-(2-[^{18}F]Fluorethyl)piperazine wurden durch Festphasenextraktion (SPE) isoliert.

[1] *Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Institut für Radiochemie und Experimentelle Molekulare Bildgebung*

[2] *Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Nuklearchemie (INM-5), Wilhelm-Johnen-Straße, 52428 Jülich, Deutschland*

Ergebnisse:
Die Reaktion von DABCO mit Alkylhalogeniden oder -sulfonaten führte zu quaternären Alkyl-DABCO-Salzen, deren Radiofluorierung unter "minimalistischen" Bedingungen die entsprechenden Ringöffnungsprodukte (*N*-Alkyl-*N'*-(2-[^{18}F]Fluorethyl) piperazine) in RCAs von 48–93% (HPLC-Ausbeute) und nach SPE-Isolierung, Aktivitätsausbeuten von bis zu 31% ergab. Die Reaktion von Aryliodoniumsalzen führte zu Aryl-DABCO-Salzen, die nach Radiofluorierung in tert-BuOH die entsprechenden *N*-Aryl-*N'*-(2-[^{18}F] Fluorethyl)piperazine in RCAs von 66–98% (HPLC-Ausbeute) als einziges Produkt lieferten. (Hetero)arylierung, Benzoylierung und Tosylierung von DABCO ergaben die entsprechenden *N'*-substituierten Piperazyl-*N*-ethyl-DABCO-Salze (Additionsprodukt zweier DABCO-Moleküle) in bis zu 90% Ausbeute als einzige Produkte. Die ^{18}F-Fluorierung solcher Substrate erfolgte über die Substitution der DABCO-Gruppe und führte zur Bildung der entsprechenden *N'*-(2-[^{18}F]Fluorethyl)piperazine in RCAs von 28–46% (HPLC-Ausbeute).

Schlussfolgerungen:
Quartäre DABCO-Salze sind effiziente Vorläufer für die schnelle, "minimalistische" Herstellung von Tracern mit dem *N*-(2-[^{18}F]Fluorethyl)piperazin-Motiv.

Referenzen:
[1] Zlatopolskiy B.D., et al., Org. Biomol. Chem **2014**, 12, 8094–8099.

Danksagung:
Diese Arbeit wurde durch das DFG-Projekt ZL 65/4-1 unterstützt.

S2 / V11

Rapid Access to ^{18}F-Labeled PET Tracers via Sulfur [^{18}F]Fluoride Exchange Reaction

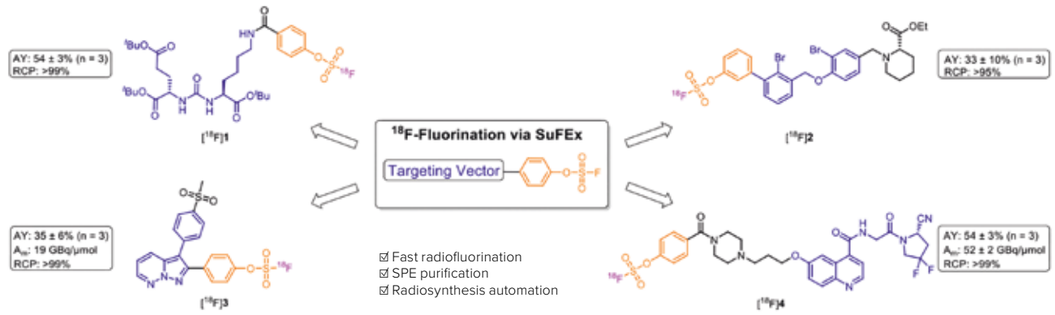
Austin Craig[1]
Jürgen Kogler[1,2]
Fabian Krutzek[1,2]
Florian Brandt[1,2]
Markus Laube[1]
Martin Ullrich[1]
Cornelius K. Donat[1]
Klaus Kopka[1,2]
Sven Stadlbauer[1]

[1] Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research, Dresden, Germany.

[2] Faculty of Chemistry & Food Chemistry, School of Science, TU Dresden, Dresden, Germany.

Aim:
PET tracer development is often a time-consuming and expensive process. Despite recent advancements in ^{18}F-fluorination techniques, new radiolabeling strategies are warranted to provide fast access to new substance classes. Herein, the applicability of the recently described sulfur [^{18}F]fluoride exchange ([^{18}F]SuFEx)[1]chemistry as a fast-screening approach towards a number of clinically-relevant PET tracer preparations is disclosed.

Methods:
The radiosynthesis of [^{18}F]**1-4** commenced with [^{18}F]fluoride loading onto a QMA-cartridge which was eluted with a methanolic solution containing either Et_4NHCO_3 or $BnEt_3NCl$, followed by evaporation of the solvent under reduced pressure at 70 °C for 5 min (Scheme 1). Thereafter, the precursors **1-4** (100 µg) in MeCN were added to the reaction vial, and allowed to react by [^{18}F]SuFEx at room temperature for 5 min. The reactions were quenched by water dilution followed by SPE-based purification using a C18 cartridge. [^{18}F]**1-4** were isolated by cartridge elution and the identities of the products were confirmed by UHPLC.



Scheme 1: Preparation of [^{18}F]1-4 via [^{18}F]SuFEx reaction.

Results:
The optimized preparations of ^{18}F-labeled PSMA inhibitor ([^{18}F]**1**), PD-L1 ligand ([^{18}F]**2**), COXIB ([^{18}F]**3**), and FAPI ([^{18}F]**4**) were obtained with high non-decay corrected isolated AYs of 33-57% (n = 12) and >95% RCP in 25 min. Several unsuccessful acidic deprotection attempts of [^{18}F]**1** were carried out. The automated radiosynthesis method afforded [^{18}F]**2-4** in an unoptimized 8-15% AY (n = 5), with >95% RCP in 40 min.

Conclusions:
The rapid preparation of a number of ^{18}F-labeled molecules for potential noninvasive PET imaging were obtained in excellent isolated AYs by harnessing the ultra-fast reaction kinetics of the [^{18}F]SuFEx reaction. Currently, optimization of the automated radiosynthesis and biological assessment of the tracers are underway.

References:

[1] Walter N. et al. Eur. J. Med. Chem. **2022**, 237, 114383.

S3 / V12

Entwicklung von Radiopeptiden zur Untersuchung von ACE2 im Kontext von COVID-19

Darja Beyer[1]
Christian Vaccarin[1]
Jinling Wang[2]
Xavier Deupi[3,4]
Pascal V. Grundler[1]
Nicholas P. van der Meulen[1,5]
Jeffrey W. Bode[2]
Roger Schibli[1,6]
Cristina Müller[1,6]

[1] Zentrum für Radiopharmazeutische Wissenschaften ETH-PSI, Paul Scherrer Institut (PSI), 5232 Villigen-PSI, Schweiz

[2] Laboratorium für Organische Chemie ETH Zürich, 8093 Zürich, Schweiz

[3] Laboratorium für Theoretische und Computer-gestützte Physik, PSI, 5232 Villigen-PSI, Schweiz

[4] Laboratorium für Biomolekulare Forschung, PSI, 5232 Villigen-PSI, Schweiz

[5] Laboratorium für Radiochemie, PSI, 5232 Villigen-PSI, Schweiz

[6] Insitut für Pharmazeutische Wissenschaften, ETH Zürich, 8093 Zürich, Schweiz

Ziel:
Entwicklung eines Radiopeptids für die nicht-invasive Bildgebung von „Angiotensin Converting Enzyme-2“ (ACE2) und dessen Expressionsveränderung im Zusammenhang mit schweren COVID-19 Verläufen.

Methoden:
DX600, ein bekanntes zyklisches Peptid, welches an ACE2 bindet [1], wurde mit einem DOTA, respektive HBED-CC Chelator derivatisiert und mit Gallium-67 (stellvertretend für Gallium-68) radioaktiv markiert. Die Selektivität und Affinität der somit erhaltenen Radiopeptide für ACE2 wurde sowohl auf ACE2- als auch auf ACE-exprimierenden HEK Zellen getestet. Die *in vivo* Evaluierung der Radiopeptide erfolgte in Nacktmäusen mit HEK-ACE2 und HEK-ACE Xenograften. Bildgebung mittels SPECT/CT sowie Biovertei-lungsstudien wurden 3 Stunden nach Injektion der ^{67}Ga-markierten Peptide durchgeführt, um die Aktivitätsanreicherung in beiden Xenograften und in normalem Gewebe zu untersuchen.

Ergebnisse:
HBED-CC-DX600 konnte mit bis zu viermal höherer molarer Aktivität mit Gallium-67 markiert werden (80 MBq/nmol; >95% radiochemische Reinheit) als DOTA-DX600 (20 MBq/nmol; >95%). Beide Radiopeptide zeigten ähnlich hohe Affinitäten zu ACE2 (KD =113 ± 17 nM bzw. K_D =101 ± 9 nM) und wurden selektiv in HEK-ACE2 Zellen aufgenommen (43 ± 5% bzw. 45 ± 0.3%) jedoch nicht in HEK-ACE Zellen (<0.1%). Sowohl die SPECT/CT Bilder als auch die Quantifizierung der Aktivität in verschiedenen Geweben zeigten eine hohe Anreicherung der Radiopeptide in den HEK-ACE2 Xenograften (10.8 ± 2.8% IA/g bzw. 10.7 ± 0.4% IA/g) und eine sehr geringe Aufnahme in den HEK-ACE Xenograften (<0.5% IA/g). In normalem Mausgewebe wurde keine signifikante Aktivitätsakkumulation beobachtet. Einzig in den Nieren wurde insbesondere das [^{67}Ga]Ga-DOTA-DX600 relativ stark zurückgehalten (24 ± 0.8% IA/g), wobei dies deutlich weniger der Fall war für [^{67}Ga]Ga-HBED-CC-DX600 (7.0 ± 2.0 % IA/g).

Schlussfolgerungen:
Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die selektive Bindung von DX600-basierten Radiopeptiden an ACE2. [^{67}Ga]Ga-HBED-CC-DX600 zeigte gegenüber [^{67}Ga]Ga-DOTA-DX600, trotz ähnlicher Affinität zu ACE2, eine vorteilhafte Biovertei-lung und konnte einfacher radioaktiv markiert werden. In einem nächsten Schritt soll [67Ga]Ga-HBED-CC-DX600 in transgenen Mäusen zeigen, ob humanes ACE2 mittels PET/CT sichtbar gemacht werden kann.

Referenzen:
[1] Huang L, Sexton DJ et al. J Biol Chem **2003**, 278, 15532-40

S3 / V13

Development of novel ^{18}F-labeled DORA & 1-SORA radioligands for PET imaging

Kim-Viktoria Bolik[1]
Simone Maschauer[1]
Harald Hübner[2]
Peter Gmeiner[2]
Olaf Prante[1]

[1] Department of Nuclear Medicine,
[2] Department of Chemistry and Pharmacy, Germany

Objectives:
The orexin receptor system comprises the OX_1R and OX_2R subtype, which project widely throughout the CNS and is associated with neurological disorders, such as narcolepsy or Alzheimer's disease. Besides adrenocortical cells, various types of cancer, such as colon or liver cancer, show OX_1R expression.[1] In this study, ^{18}F-labeled OX_1R radioligands derived from suvorexant and JH112[2] were assessed as PET ligand for neuro- and cancer imaging.

Methods:
Radioligands (Fig. 1) were obtained after Cu-mediated nucleophilic ^{18}F-substitution or ^{18}F-fluoroglycosylation. Multi-step syntheses provided boronic ester, boroxine or alkyne precursors and ^{19}F-references. *In vitro* receptor binding studies on $hOX_{1/2}R$-expressing cells, stability in serum and Pgp transporter assays were performed. *In vitro* rat brain autoradiography and PET studies in rats were conducted with **6-[^{18}F]F-BT-DORA** and **6-[^{18}F]F-BT-SORA**.

Results:
We successfully developed **6F-BT-SORA** with an increased affinity (K_i) of 0.35 nM, compared to previous work[2], and 177-fold OX_1R selectivity over OX_2R. Both, **6-[^{18}F]F-BT-DORA** and **6-[^{18}F]F-BT-SORA** showed brain uptake (0.03 and 0.04 %ID/g 45 min p.i.) in rats. Interestingly, 6F-BT derivatives were substrates of Pgp efflux pump, whereas 5F-BT, 5-BOX and 6F-QX analogs were not. **6-[^{18}F]FGlc-BT-SORA** was obtained after two-step ^{18}F-fluoro¬glycosylation with 7% activity yield (AY) after 126 min. ^{18}F-substitution on a boroxine precursor yielded **6-[^{18}F]F-BT-SORA** in 22% AY, Am of 2.11 MBq/nmol after 76 min. *In vitro* stability over 120 min was observed, however, **6-[^{18}F]F-BT-SORA** showed high non-specific binding *in vitro*. Both, brain uptake and retention increased, when blocked with suvorexant or cyclosporin-A, respectively.

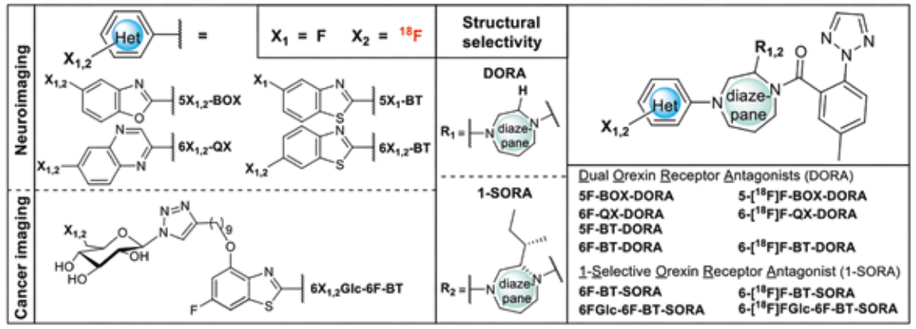


Figure 1. Overview of nonselective (DORA) and OX1R-selective (1-SORA) (radio)ligands (BT: benzothiazole; BOX: benzoxazole; QX: quinoxaline).

Conclusion:
Further *in vivo* experiments are warranted to assess **6-[^{18}F]FGlc-BT-SORA** as a PET ligand for peripheral tumors and **6-[^{18}F]F-BT-SORA** as PET ligand for brain imaging.

References:
[1] Graybill N. L., et al. SAGE Open Med. **2017**, 5, 1-9.
[2] Hellmann J., et al. PNAS **2020**, 117, 18059-18067.

S3 / V14

Neue P2Y12-Rezeptorliganden für die Charakterisierung von Mikroglia Phänotypen mittels PET

Emanuel Joseph[1]
Matthias Brendel[1]
Peter Bartenstein[1]
Simon Lindner[1]

Ziel:
Eine chronische Neuroinflammation des zentralen Nervensystems (ZNS) ist in der Regel das erste Symptom, dass bei neurologischen Erkrankungen wie der Alzheimer- oder Parkinson-Krankheit beobachtet werden kann. Auf zellulärer Ebene werden dabei Mikroglia, die Immunzellen des ZNS, aktiviert und gehen von einem homöostatischen in einen pro- oder antiinflammatorischen Aktivierungszustand über. Um zwischen diesen verschiedenen Aktivierungszuständen *in vivo* unterscheiden zu können, werden neue PET Tracer benötigt. Das Rezeptorprotein P2Y12 bietet dafür ein geeignetes Ziel, da es im ZNS selektiv auf homöostatischen und antiinflammatorischen Mikroglia exprimiert wird. [1] Ziel dieses Projektes ist es, einen hirngängigen PET-Tracer für den P2Y12 Rezeptor zu entwickeln, so dass Mikroglia in unterschiedlichen Aktivierungszuständen *in vivo* untersucht werden können.

Methoden:
Mehrere auf der Thienopyridin-Struktur basierende P2Y12-Antagonisten wurden aus der Literatur ausgewählt und mit Hilfe eines ADME- Predictiontools auf ihre pharmakokinetische Eigenschaften überprüft. [2] Geeignete Kandidaten wurden ausgewählt, mit F-18 radiomarkiert, und logD-Werte experimentell bestimmt. Die Spezifität wurde durch *in vitro* Autoradiographie-Blockadestudien mit Ticagrelor als bekanntem P2Y12 Ligand untersucht. Der Radiotracer wurde in einem Pilotversuch *in vivo* mittels PET in einer gesunden Maus evaluiert.

Ergebnisse:
Ein Radiotracer wurde ausgehend von einem Borpinakolester Precursor, mit einer radiochemischen Ausbeute von 15 ± 11% (unkorrigiert; 25 ± 18% korrigiert; n=6) markiert. Die verwendete Startaktivität betrug zwischen 1 und 7 GBq. Eine molare Aktivität von bis zu 120 GBq/µmol und eine radiochemische Reinheit von 99% wurden erzielt. Der $logD_{7.4}$ Wert wurde experimentell bestimmt (2.29 ± 0.06; n=2). Mit Hilfe von Ticagrelor konnte der Rezeptor mittels Autoradiographie erfolgreich blockiert werden. Die mittels PET ermittelte Zeit-Aktivitätskurve zeigte eine hohe Hirnanreicherung des Tracers.

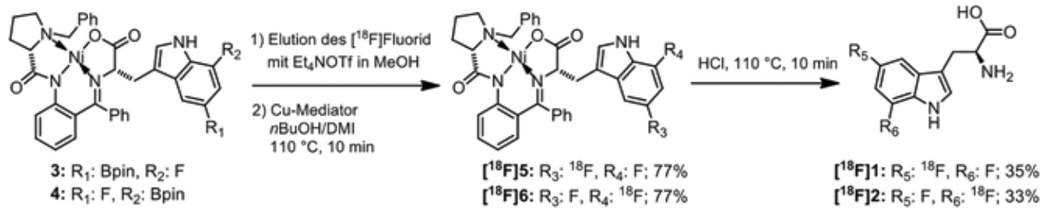
Schlussfolgerungen:
Ein neuer Tracer für das P2Y12 Rezeptorprotein konnte erfolgreich synthetisiert werden. Erste Ergebnisse zeigen eine hohe Hirn-Aufnahme und eine spezifische Bindung am Rezeptor. Ein Plasma-Aggregationsassay wird zur Bestimmung der IC50-Werte etabliert. Im weiteren Verlauf des Projekts wird der Tracer im transgenen AD-Tiermodell *in vivo* evaluiert.

Referenzen:
[1] a) Villa A. et al., Theranostics **2018**, 8, 5400-5418.; b) Gómez Morillas A., Besson V. C.. Theranostics **2018**, 8, 5400-5418.
[2] Daina A. et al., Sci Rep **2017**, 7, 42717.

[1] *LMU Klinikum Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin*

S3 / V15

Radiosynthese von 5,7-[5-^{18}F]- und 5,7-[7-^{18}F]-Difluortryptophan



Niklas Kolks[1,2]
Boris D. Zlatopolskiy[1,2]
Bernd Neumaier[1,2]

[1] Uniklinik Köln, Institut für Radiochemie und Experimentelle Molekulare Bildgebung, Köln

[2] Institut für Neurowissenschaften und Medizin, INM-5, Forschungszentrum Jülich

Ziel:
Tryptophan (Trp) ist eine essenzielle proteinogene Aminosäure mit einem Indol-Rest in der Seitenkette, die primär als Vorläufer für verschiedene Signalmoleküle dient. Die zwei Hauptzweige des Trp-Stoffwechsels – Serotonin(5HT)-Biosynthese und Kynurenin(KYN)-Pfad – können im Rahmen verschiedener Erkrankungen dereguliert sein. Zur ihrer selektiven Visualisierung mittels PET stehen jedoch bislang keine Tracer zur Verfügung. Daher war das Ziel dieser Arbeit die Synthese von 5,7-[5-^{18}F]- und 5,7-[7 ^{18}F]-Difluortryptophan ([^{18}F]**1** und [^{18}F]**2**). Unsere Arbeitshypothese war, dass 5-Hydroxilierung von [^{18}F]**1** durch die Trp-Hydroxylase (TPH), ein Schlüsselenzym des 5HT-Metabolismus, zur Abspaltung von [^{18}F]Fluorid führt, so dass mit dieser Sonde eine selektive Darstellung des KYN-Pfades möglich sein sollte. Das in 7-Position radiomarkierte Trp-Derivat [^{18}F]**2** sollte hingegen bei der TPH-vermittelten 5-Hydroxylierung seine ^{18}F-Markierung nicht verlieren und sich deshalb für die Darstellung beider Trp-Stoffwechselwege eignen.

Methoden:
Ni-BPB-(S,S)-5-BPin-7-F- und -7-BPin-5-FTrp (**3,4**) wurden ausgehend von 5-Br-7-F- und 7-Br-5-F-Indol synthetisiert. Die Bpin-Gruppe wurde jeweils durch Miyaura-Borylierung eingeführt und die erhaltenen Bpin-F-Indole mithilfe einer Mannich-Reaktion in Bpin-F-Gramine umgewandelt, welche anschließend mit MeI quaternisiert wurden. Die Alkylierung von (S)-Ni-BPB-Gly mit den quaternisierten Graminen ergab schließlich die Vorläufer **3** und **4**. Diese wurden anschließend mittels alkoholverstärkter Cu-vermittelter Radiofluorierung markiert.[1,2] Dazu wurde [^{18}F]F- mit Et4NOTf in MeOH von einer QMA-Kartusche eluiert, das MeOH verdampft, der Vorläufer und Cu-Mediator in nBuOH/DMI (1:2) zugegeben und die Lösung 10 min bei 110 °C erhitzt. Die Intermediate Ni-BPB-(S,S)-5,7-[5-^{18}F]-diFTrp ([^{18}F]**5**) oder -[7-^{18}F]-diFTrp ([^{18}F]**6**) wurden via C18 Festphasenextraktion isoliert und mit 2 M HCl hydrolysiert. Nach HPLC Reinigung und Formulierung wurden [^{18}F]**1** and [^{18}F]**2** für präklinische Untersuchungen eingesetzt.

Ergebnisse:
Vorläufer **3** und **4** wurden in Ausbeuten von jeweils 13% und 7% in 8 Stufen synthetisiert. [^{18}F]**5** und [^{18}F]**6** konnten in RCCs von 77% (Bestimmung mittels HPLC) erhalten werden. [^{18}F]**1** und [^{18}F]**2** wurden innerhalb von 68 min in Aktivitätsausbeuten von 35% und 33% sowie einer molaren Aktivität von 0,51 ± 0,29 GBq/µmol und 1,79 ± 1,08 GBq/µmol in 2 Schritten produziert.
Schlussfolgerungen: Die in unterschiedlichen Positionen (radio)fluorierten Trp-Derivate [^{18}F]**1** und [^{18}F]**2** wurden durch alkoholverstärkte Cu-vermittelte Radiofluorierung erfolgreich dargestellt und können nun in präklinischen Experimenten hinsichtlich ihrer Eignung zur selektiven Darstellung verschiedener Trp-Stoffwechselwege evaluiert werden.

Referenzen:

[1] A. Craig et al. Chem. Commun., **2020**, 56, 9505;
[2] J. Zischler et al., Chem. Eur. J. **2017**, 23, 3251.

S3 / V16

[^{64}Cu]Cu NODAGA mAb1A12, a new antibody based radiotracer targeting Poly GA for PET-CT imaging of ALS/FTD

Monireh Shojaei[1]
Qihui Zhou[2]
Peter Bartenstein[1,3]
Matthias Brendel[1,2,3]
Dieter Edbauer[2]
Simon Lindner[1]

[1] Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Munich, LMU Munich, Munich, Germany

[2] German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Munich, Germany

[3] Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

Objectives:
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) are neurodegenerative diseases that come from the same genetic root. [1] Unconventional translation of the G4C2 nucleotide sequence is one of the consequences of genetic mutation in the C9orf72 gene that occurs in ALS/FTD diseases. Different toxic dipeptide repeat proteins (DPR) such as Poly-GA are the result of this unconventional mechanism.[2] Toxic poly-GA is abundantly expressed and transmitted in and between cells, which results in the progress of the neurodegenerative disease.[3] Therefore Poly-GA is a good target for imaging ALS/FTD diseases. The 1A12 antibody is specifically developed to bind to the Poly-GA and is able to reduce cell-to-cell transmission of the Poly-GA.[4] For that reason, we selected 1A12 antibody for imaging FTD and ALS diseases

Methods:
The p NCS-benzyl-NODAGA was chemically conjugated to the mAb1A12 antibody. MAb1A12 NODAGA was labeled with radioactive copper ([^{64}Cu]CuCl2, t1/2 = 12.7 h). Preclinical evaluation of [^{64}Cu]Cu-NODAGA-mAb1A12 was performed *in vivo* and *in vitro*. The specificity, stability, and affinity of [^{64}Cu]Cu-NODAGA-mAb1A12 were investigated *in vitro*. The tracer was injected in two groups of mice, namely GA-Camk2a transgenic and Wild type, and PET CT imaging was performed at 2 h, 20 h, and 40 h p.i.. The mice were used for biodistribution and tracer accumulation (% ID/g) was measured in each isolated organ.

Results:
[^{64}Cu]Cu-NODAGA-mAb1A12 was obtained in high radiochemical purity (RCP) of 95.9 % (n = 3), > 95.1 ± 3.8 % radiochemical yield (RCY, d.c., n = 4) and specific activity of 1.0 ± 0.3 MBq/µg (n = 4). [^{64}Cu]Cu NODAGA mAb1A12 showed high stability over 24 h in murine serum. The cortex and hippocampus of GA-Camk2a transgenic brain slices showed elevated tracer accumulation vs. wild type determined by *in vitro* autoradiography. In blocking studies, [^{64}Cu]Cu NODAGA mAb1A12 revealed a high specificity in presence of 1000 x excess cold antibody. Specific binding of the tracer could be validated using a wild type mouse model. The tracer uptake was high enough to overcome the blood-brain-barrier (BBB) for PET-CT imaging of the brain in transgenic and wild type mice. GA-Camk2a transgenic mice brain revealed higher tracer concentration at all measured time point vs. wild type with statistical significance at 20 h p.i..

Conclusion and Outlook:
[^{64}Cu]Cu NODAGA mAb1A12 shows a high affinity and specificity for Poly-GA *in vitro*. Tracer overcomes the blood-brain-barrier (BBB) and enables the PET-CT imaging with high resolution. Tracer accumulation measured by PET-CT was higher in the brains of TG mice compared to WT. The results demonstrate that [^{64}Cu]Cu NODAGA mAb1A12 can be a promising new tracer targeting Poly-GA for imaging ALS and FTD disease.

References:
[1] Edbauer D, Haass C. An amyloid-like cascade hypothesis for C9orf72 ALS/FTD. Current Opinion in Neurobiology **2016**;36:99–106.
[2] Khosravi B, Hartmann H, May S, Möhl C, Ederle H, Michaelsen M, et al. Cytoplasmic poly-GA aggregates impair nuclear import of TDP-43 in C9orf72 ALS/FTLD. Human Molecular Genetics **2017**;26:790–800.
[3] Zhou Q, Lehmer C, Michaelsen M, Mori K, Alterauge D, Baumjohann D, et al. Antibodies inhibit transmission and aggregation of C9orf72 poly- GA dipeptide repeat proteins . EMBO Molecular Medicine **2017**;9:687–702.
[4] Zhou Q, Mareljic N, Michaelsen M, Parhizkar S, Heindl S, Nuscher B, et al. Active poly- GA vaccination prevents microglia activation and motor deficits in a C9orf72 mouse model . EMBO Molecular Medicine **2020**;12:1–13.

S4 / V17

Entwicklung und präklinische Evaluation von homotrimeren PSMA-Liganden

Sebastian Martin[1]
Ina Hierlmeier[1]
Tobias Stemler[1]
Samer Ezziddin[1]
Mark Bartholomä[1]

[1] Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Nuklearmedizin

Ziel:
Der Chelator NOTI basierend auf dem Makrozyklus TACN (1,4,7-Triazazyklononan) mit drei Methylimidazolarmen kann einfach an den nichtkoordinierenden NH Funktionen mittels nukleophiler Substitution für die Biokonjugation funktionalisiert werden ohne die Komplexbildungseigenschaften des Chelators zu beeinflussen.[1] Auf Basis des NOTI-TVA Grundkörpers mit drei Valeriansäureresten sollte eine Serie von PSMA-spezifischen Trimeren dargestellt und präklinisch evaluiert werden.

Methoden:
NOTI-TVA sowie das PSMA Bindemotiv Glu-CO-Lys mit entsprechenden Spacern wurden nach der Literatur hergestellt.[2-3] NOTI-TVA wurde dann direkt mit den am Harz gebundenen Zielvektoren umgesetzt. Insgesamt wurden drei PSMA Konjugate mit je keinem Spacer (C1), mit einem Aminohexansäure- (C2) und einem Nal-Amc Spacer (C3) synthetisiert. Die Radiomarkierung mit ^{68}Ga erfolgte für 15 min bei 95 °C. Die Bindungsaffinitäten der natGa Komplexe von C1-3 wurden in kompetitiven Zellbindungsstudien in LNCaP Zellen bestimmt. Die Zellinternalisierung wurde ebenfalls in LNCaP Zellen evaluiert. Die Kleintier-PET Bildgebung erfolgte 1 h nach Applikation von ~1 MBq (250 pmol) [^{68}Ga]Ga-C3 in männlichen Mäusen mit LNCaP Xenografts.

Ergebnisse:
Die Konjugate C1-3 wurden in ~3% Gesamtausbeute erhalten. Die radioaktive Markierung ergab [^{68}Ga]Ga-C1-3 in radiochemischen Ausbeuten und Reinheiten von >95 % mit molaren Aktivitäten von ~30 MBq mol^{-1}. Die IC50-Werte von C1-3 und natGa-C1-3 wurden zu 264, 65, 5,9, 451, 90 bzw. 4,8 nM bestimmt. Der IC_{50} für PSMA-11 betrug 13,9 nM. Die PSMA-spezifischen oberflächengebundenen und internalisierten Anteile nach 1 h waren 0 und 0 % für [^{68}Ga]Ga-C1, 0,04 und 0,08 % für [^{68}Ga]Ga-C2, 1,5 und 17,8 % für [^{68}Ga]Ga-C3 und 4,5 bzw. 5,2 % für [^{68}Ga]Ga-PSMA-11. In PET-Bildgebungsstudien nach 1 h p.i. zeigte [^{68}Ga]Ga-C3 einen Tumopruptake von ~25 % injizierter Aktivität pro ml (% IA ml^{-1}). Der Nierenuptake betrug ~90 % IA ml^{-1}, andere Organe waren nicht sichtbar.

Schlussfolgerungen:
Basierend auf dem NOTI-TVA-Gerüst wurden insgesamt drei trimere PSMA-Konjugate mit unterschiedlichen Spacern erfolgreich hergestellt und mit ^{68}Ga markiert. In Zellversuchen wurde ein PSMA-Trimer identifiziert, das eine hohe Affinität und Zellinternalisierung zeigte. Die vorläufige Bewertung der Pharmakokinetik dieses Trimers mittels Kleintier-PET ergab eine hohe PSMA-spezifische Tumorakkumulation und eine geringe Aufnahme in gesundem Gewebe. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass dieses trimere PSMA-Konjugat ein vielversprechender Kandidat für die klinische Translation ist.

Referenzen:
[1] Gotzmann C, Braun, F, Bartholomä, M. RSC Advances **2016**, 6, 119-131.
[2] Martin S, Maus S, Stemler T, Rosar F, Khreish F, Holland JP, Ezziddin S, Bartholomä MD. Molecular Imaging and Biology **2021**, 23, 95-108.
[3] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. Bioconjugate Chemistry **2012**, 23, 688-697.

S4 / V18

^{68}Ga-Trivehexin Development: An Unforeseen Structure-Activity Relationship

Neil G. Quigley[1]
Katja Steiger[1]
Sebastian Hoberück[2]
Norbert Czech[3]
Maximilian A. Zierke[1]
Susanne Kossatz[4]
Marc Pretze[2]
Frauke Richter[1]
Wilko Weichert[1]
Christian Pox[5]
Jörg Kotzerke[2]
Johannes Notni[1,6]

[1] Technische Universität München, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, München, Deutschland

[2] Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Dresden, Deutschland

[3] Center of Nuclear Medicine and PET/CT Bremen, Bremen, Deutschland

[4] University Hospital Klinikum rechts der Isar, Department of Nuclear Medicine and Central Institute for Translational Cancer Research (TranslaTUM), München, Deutschland

[5] Hospital St. Joseph-Stift, Clinic of Internal Medicine, Bremen, Deutschland

[6] TRIMT GmbH, Radeberg, Deutschland

Aim:
^{68}Ga-Trivehexin is a recently developed PET tracer targeting the $\alpha_v\beta_6$-integrin.[1] This transmembrane cell receptor is restricted to epithelial cells and has low expression in adult tissues. Its primary function is activation of TGF-β, a promotor of tumour progression in epithelial cancers. The $\alpha_v\beta_6$-integrin is expressed on many invading carcinoma cell types, such as PDAC, HNSCC, and lung adenocarcinoma. Its expression is frequently correlated to cancer malignancy, where it acts as a driver of invasion and metastasis.[2] These factors and expression patterns represent a valuable clinical theranostic target, indicating the need for a highly sensitive probe of aberrant $\alpha_v\beta_6$-integrin expression in a clinical setting.

Methods:
Utilizing click-chemistry, a series of homo- and heteromultimeric trimers were synthesised from 4 cyclic peptides of the sequence *cyclo*[XRGDLAXp(NMe)K] (X = F (Phe) or Y (Tyr)) on the TRAP chelator scaffold, yielding 10 ^{68}Ga-trimers of which ^{68}Ga-Trivehexin was one. The ^{68}Ga-trimer series thus had molecules containing 0 – 6 Tyr at distinct positions within the large structure (~4.3 kDa). Physicochemical properties of the ^{68}Ga-trimer series were evaluated by an n-octanol-PBS distribution coefficient ($\log D_{7.4}$) assay. H2009 ($\alpha_v\beta_6$+) and MDA-MB-231 ($\alpha_v\beta_6$−) cells were subcutaneously injected into SCID mice, which were used for biodistribution studies (90 min p.i.), and for dynamic (90 min) and static (75 min p.i.) µPET imaging. ^{68}Ga-Trivehexin was further evaluated in patients suffering from PDAC by PET/CT imaging.

Results:
The introduction of Tyr in exchange of Phe had no measurable effect on the $\log D_{7.4}$ value for less than 3 substitutions, unvarying in a $\log D_{7.4}$ of −1.5 regardless of the position, where the $\log D_{7.4}$ value measurably increased from 3 – 6 Tyr introductions. Remarkably, the introduction of 1 or 2 Tyr into the structure had no significant effect on target-specific accumulation in tumour but resulted in a liver reduction of 50 and 72%, respectively, indicating that liver uptake is not a function of the $\log D_{7.4}$. ^{68}Ga-Trivehexin showed high uptake in human PDAC lesions with a clear absence in non-specific tissues such as liver.

Conclusion:
We conclude that the in-vivo properties of this class of ^{68}Ga-trimers, and thus ^{68}Ga-Trivehexin, could not be deduced from in-vitro parameters such as $\log D_{7.4}$ or its structural sequence.

References:
[1] Quigley, N. G., et al. PET/CT imaging of head-and-neck and pancreatic cancer in humans by targeting the "Cancer Integrin" $\alpha_v\beta_6$ with Ga-^{68}-Trivehexin. Eur J Nucl Med Mol Imaging **2022**, 49 (4), 1136–1147.
[2] Steiger, K. et al. Perspective of $\alpha_v\beta_6$-Integrin Imaging for Clinical Management of Pancreatic Carcinoma and Its Precursor Lesions. Mol Imaging **2017**, 16.

S4 / V19

CAM-Xenograft Modell liefert präklinische Evidenz für Anwendung von [^{68}Ga]Ga-Pentixafor in CRC-Bildgebung

Katarína Benčurová [1,2]
Joachim Friske[3]
Maximilian Anderla[1,2,4]
Manuela Mayrhofer[5]
Thomas Helbich[3]
Marcus Hacker[2]
Alexander Haug[2]
Markus Mitterhauser[1,2,4]
Theresa Balber[1,2]

[1] Ludwig Boltzmann Institut Applied Diagnostics, Wien, Österreich

[2] Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

[3] Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologie und Kinderradiologie, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

[4] Institut für Anorganische Chemie, Fakultät für Chemie, Universität Wien, Wien, Österreich

[5] Fachhochschule Oberösterreich, Linz, Österreich

Ziel:
Eine erhöhte Expression des CXC-Motiv-Chemokinrezeptors 4 (CXCR4) wird mit der Metastasierung von primärem kolorektalem Karzinom (CRC) in die Leber, dem Fortschreiten von CRC und einer kürzeren Lebensdauer von CRC-PatientInnen in Verbindung gebracht[1]. Unsere Hypothese ist, dass [^{68}Ga]Ga-Pentixafor, ein für CXCR4 spezifischer PET-Tracer[2], ein Potenzial für die Bildgebung von CRC hat. Zu diesem Zweck haben wir das *in ovo* CAM-Xenograft-Modell[3] für CRC optimiert und eine multimodale Bildgebung durchgeführt.

Methoden:
Befruchtete Hühnereier wurden bei 37°C und 60% Luftfeuchtigkeit inkubiert. CXCR4-exprimierende CRC-Zellen, HT29 und HCT116[4], wurden auf die Chorioallantoismembran (CAM) inokuliert und PET/MR-Messungen (BioSpec® 94, Bruker Biospin) durchgeführt. Die Spezifität der Aufnahme wurde durch Ko-Injektion von AMD3100 (CXCR4-Antagonist I) überprüft. Die Xenografts wurden für weitere Analysen (IHC) konserviert; ergänzende *in vitro* Experimente wurden durchgeführt.

Ergebnisse:
Eine spezifische Aufnahme von [^{68}Ga]Ga-Pentixafor konnte in HT29-CAM-Xenografts nachgewiesen werden. Dies wurde auch in *in vitro* Experimenten bestätigt. *In vitro* ist die spezifische Aufnahme in HT29-Zellen signifikant höher als in HCT116-Zellen; die gesamte Aufnahme ist in ovo in HT29-CAM-Xenografts signifikant höher als in HCT116-CAM-Xenografts. Die IHC-Analyse bestätigte die CXCR4-Expression, sowie die Vaskularisierung und die Viabilität der Tumorzellen. Letztere sowie der Glukoseumsatz konnten durch die Aufnahme von [^{18}F]FDG in CAM-Xenografts weiters bestätigt werden. [^{68}Ga]Ga-Pentixafor hat sich hauptsächlich in Leber, Herz und Nieren angereichert, während [^{18}F]FDG vor allem in den Gelenken und Nieren der Hühnerembryos zu finden war.

Schlussfolgerungen:
[^{68}Ga]Ga-Pentixafor zeigte spezifische Anreicherung in CAM-Xenografts von HT29-Zellen, was mit *in vitro* Zellexperimenten übereinstimmt. Daher ist der Radiotracer für die Bildgebung von Darmkrebs interessant und sollte weiter untersucht werden. Darüber hinaus zeigt diese Studie die Anwendbarkeit des CAM-Xenograft-Modells für die Tracerentwicklung im Sinne des 3R Prinzips.

Referenzen:
[1] Kim J, Takeuchi H. J Clin Oncol **2005**, 23, 2744-2753.
[2] Gourni E, Demmer O. J Nucl Med **2011**, 52, 1803-1810.
[3] Löffler J, Hamp C. Cancers **2021**, 13, 4007.
[4] Murakami T, Kawada K. Int J Cancer **2013**, 132, 276-287.

S4 / V20

SPECT Imaging of HER2 Expression with a ^{99m}Tc-labeled Single Domain Antibody

Betül Altunay[1]
Andreas T.J. Vogg[1]
Levente K. Meszaros[2]
Felix M. Mottaghy[1,3]

[1] Department of Nuclear Medicine, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

[2] Radiopharm Theranostics Ltd., 62 Lygon Street, Carlton South, Victoria, 3053, Australia

[3] Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

Aim:
An accurate determination of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status is important for the selection of the optimal oncologic management. Several single-domain antibodies (sdAbs), also called nanobodies, have been investigated as non-invasive techniques for molecular imaging, as this method offers the advantages of a more accurate determination of the HER2 status and has been shown to be safe and suitable for cancer diagnosis and treatment. Here, a ^{99m}Tc labeled anti-HER2 sdAb (RAD201) has been examined in terms of its biodistribution and tumor targeting potential in HER2-positive tumor bearing mice and six heavily pretreated patients with different HER2 positive cancer types in a compassionate use setting (§ 13 (2b)).

Methods:
200 µg of the HER2-targeting nanobody NM-02 were radiolabeled with the $[^{99m}Tc(OH_2)_3(CO)_3]^+$ complex, which was synthesized based on the literature[1], to give RAD201. The mixture was incubated at 50°C for 1h and then diluted with saline. Quality control was performed by radio-HPLC and -TLC. HER2 positive tumor-bearing mice were split into two groups. One group was injected with RAD201 (37 ± 4 MBq) and Gelofusine® as kidney protector, while the other group was additionally injected with the non-labeled nanobody as inhibitor. All mice were scanned with a small animal SPECT/CT at 1 h, 4 h, 12 h, 24 h and 48 h post injection. Patients were administered 500 ml Gelofusine® solution (40 mg/ml) as kidney protector prior to tracer injection in six of the seven examinations (434 ± 42 MBq). Planar scans were acquired with the patient supine at 10 min, 60 min, 160 min, 20 h and 24 h after injection. A CT scan was acquired at 95 min, followed by local tomographic SPECT imaging.

Results:
The mean radiochemical purity of RAD201 was 98.1 ± 1.3%, and further purification after radiolabeling was not necessary. In mice, a high intratumoral tracer uptake was detected after 4 h p.i. (20.8 ± 8.5% ID/g) with high accumulation in the kidneys (52 ± 17% ID/g) and mild uptake in the liver (3.2 ± 1.3% ID/g). It was also observed that the tracer uptake in the tumor was reduced by 50% by the addition of unlabeled nanobodies compared to the first group (9.2 ± 3.7% ID/g). In patients, RAD201 shows the same favorable biodistribution and the radiation dose to the critical organ kidney can be reduced by the application of the plasma expander Gelofusine® by almost 50%.

Conclusion:
RAD201 appears safe for a use in humans and is a promising noninvasive tool for discriminating the HER2 status in metastatic (breast) cancer, regardless of ongoing HER2-targeted antibody treatment.

References:
[1] Schibli, R., et al., Inorg Chem, 1998. 37(14): p. 3509-3516.

S4 / V21

Synthese, Radiomarkierung, in vitro und in vivo Charakterisierung EGFR und Integrin $\alpha_v\beta_3$-adressierender heterobivalenter Peptide

Diana Braun[1,2]
Benedikt Judmann[1,2]
Xia Cheng[2]
Björn Wängler[2]
Ralf Schirrmacher[3]
Gert Fricker[4]
Carmen Wängler[1]

[1] Biomedizinische Chemie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Deutschland

[2] Molekulare Bildgebung und Radiochemie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Deutschland

[3] Fakultät für Onkologie, Abteilung für onkologische Bildgebung, University of Alberta, 11560 University Avenue, Edmonton, AB T6G 1Z2, Canada

[4] Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 329, 69120 Heidelberg, Deutschland

Ziel:
Der EGFR (epidermal growth factor receptor) ist ein wichtiges Target in der Tumordiagnostik, für dessen spezifische Adressierung das Dodecapeptid GE11 die wichtigste Leitstruktur darstellt. Zur sensitiveren Diagnostik EGFR-positiver Tumoren sollten heterobivalente Liganden auf der Basis von GE11 und Integrin $\alpha_v\beta_3$-spezifischen cyclischen RGD Peptiden, die über unterschiedlich lange PEG-Linker mit dem Chelator NODA-GA verbunden wurden, entwickelt werden. Die Heterodimere sollten mit Ga-68 markiert, *in vitro* charakterisiert und das vielversprechendere Heterodimer abschließend *in vivo* charakterisiert werden.

Methoden:
Die konvergente Synthese der Verbindungen erfolgte an fester Phase nach Fmoc-Strategie mit anschließender Konjugation der Bausteine in Lösung. Die manuelle Markierung mit Ga-68 wurde innerhalb von 10 min bei 45-50°C durchgeführt. Die Ga-68-markierten Heterodimere wurden hinsichtlich ihrer Lipophilie und Stabilität in humanem Serum untersucht. In kompetitiven Verdrängungsstudien an A431- und U87MG-Zellen gegen [^{125}I]I-hEGF bzw. [^{125}I]I-Echistatin wurden die Bindungsaffinitäten bestimmt. Das vielversprechendere Heterodimer wurde auf seine *in vivo* Eigenschaften im Standard A431 Tumor Xenograft Mausmodell mittels Tier PET/CT und *ex vivo* Biodistribution untersucht.

Ergebnisse:
Die Ga-68-Markierungen konnten mit radiochemischer Reinheit von über 96% durchgeführt werden. Beide Heterodimere zeigten einen stark hydrophilen Charakter mit logD Werten von -3.07 ± 0.01 und -3.44 ± 0.08. Es konnten hohe Stabilitäten im humanen Serum mit Halbwertszeiten von 272 min und 237 min beobachtet werden. Die *in vitro* Evaluierung an U87MG-Zellen ergab $\alpha_v\beta_3$-spezifische IC_{50} Werte von 1.39 ± 0.12 µM und 1.48 ± 0.29 µM, an A431-Zellen konnte keine EGFR-spezifische Affinität nachgewiesen werden. Das vielversprechendere Heterodimer wurde *in vivo* mittels PET/CT und *ex vivo* Biodistribution untersucht und wies eine Anreicherung im Tumor von 2.79 ± 1.66 % ID/g nach 2 h p.i auf. Eine Blockade mit c(RGDyK) führte zu einer bis zu 87% geringeren Tumoranreicherung. Durch die EGFR Blockade mit hEGF konnte keine Reduktion der Tumoraufnahme erzielt werden.

Schlussfolgerungen:
Die Entwicklung Ga-68-markierter EGFR- und Integrin-$\alpha_v\beta_3$-bispezifischer Heterodimere ist ein vielversprechender Ansatz, jedoch scheint hierbei das GE11 kein geeigneter Vektor für eine EGFR-spezifische Aufnahme zu sein und sollte durch eine andere EGFR-spezifische Leitstruktur ersetzt werden.

Rückblick

Lf. Nr.	Jahr	Sitzort Einrichtung/ Veranstaltungsort	Land	Tagungspräsidium
1	1993	Dresden/Bastei	Deutschland	Johannsen
2	1994	Essen/Brüggen	Deutschland	Coenen
3	1995	Heidelberg/Ladenburg	Deutschland	Eisenhut
4	1996	Berlin/Brielow	Deutschland	Michael
5	1997	Zürich/Wolfsberg	Schweiz	Schubiger
6	1998	Hannover/Bad Nenndorf	Deutschland	Meyer
7	1999	Tübingen/Altensteig Wart	Deutschland	Machulla
8	2000	Essen/Herne	Deutschland	Brandau
9	2001	München/Seeon-Seebruck	Deutschland	Wester
10	2002	Wien	Österreich	Angelberger
11	2003	Leipzig/Brehna	Deutschland	Steinbach
12	2004	Köln/Walberberg	Deutschland	Wagner, Schomäcker
13	2005	Innsbruck/Seefeld	Österreich	Decristoforo, Haubner
14	2006	Marburg	Deutschland	Béhé
15	2007	Zürich/Morschach	Schweiz	Ametamey, Schibli, Schubiger
16	2008	Münster	Deutschland	Kopka, Wagner, Breyholz
17	2009	Dresden/Schellerhau	Deutschland	Steinbach, Wunderlich
18	2010	Tübingen/Bad Boll	Deutschland	Reischl
19	2011	Würzburg/Ochsenfurt	Deutschland	Samnick
20	2012	Jülich/Bad Honnef	Deutschland	Ermert, Coenen
21	2013	Wien/Pamhagen	Österreich	Mitterhauser, Wadsak
22	2014	Mainz	Deutschland	Rösch, Ross
23	2015	Erlangen	Deutschland	Prante
24	2016	Zürich/Morschach	Schweiz	Schibli, Ametamey
25	2017	München (LMU)/Starnberg	Deutschland	Gildehaus
26	2018	Aachen (RWTH)	Deutschland	Vogg
27	2019	Wien/Pamhagen	Österreich	Mitterhauser, Wadsak
28	2022	Tübingen/Altensteig Wart	Deutschland	Reischl

Notizen

AGRR 2022

28. Jahrestagung
der Arbeitsgemeinschaft
Radiochemie/Radiopharmazie

www.agrrtagung.de
www.agrr.nuklearmedizin.de