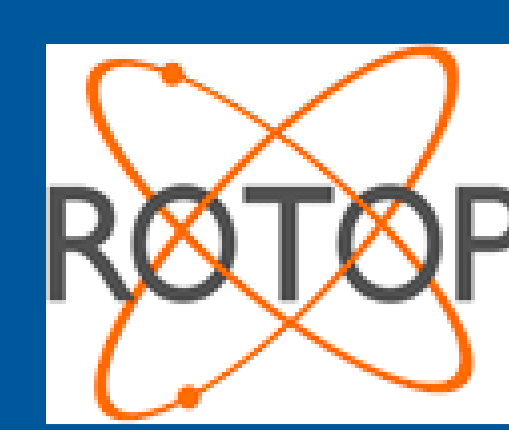


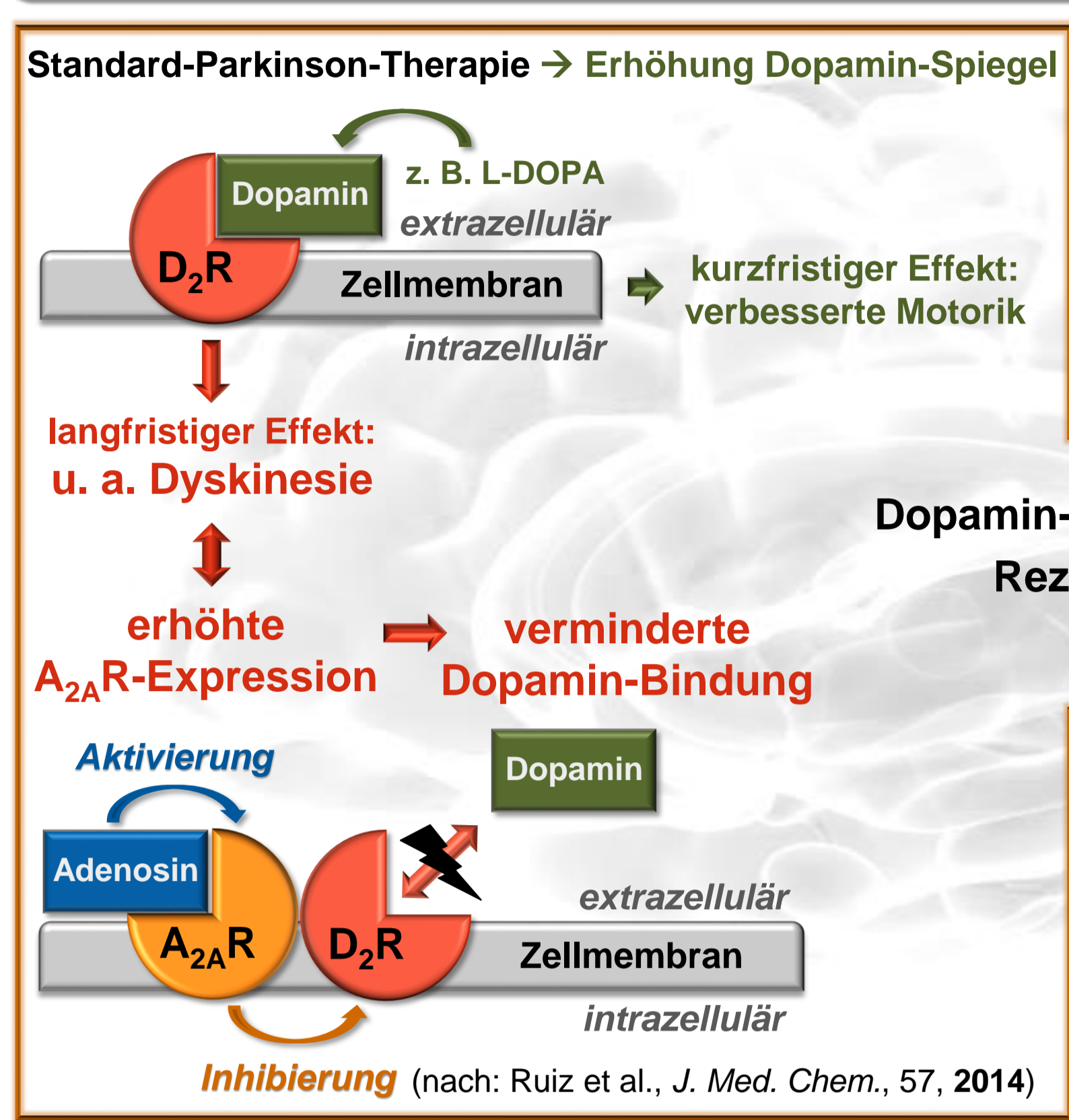
# Entwicklung einer Eintopf-Radiosynthese von F-18-FESCH für die PET-Bildgebung des Adenosin-A<sub>2A</sub>-Rezeptors im Rotenon-basierten Parkinson-Mausmodell

S. Schröder<sup>1</sup>, T. H. Lai<sup>2</sup>, W. Deuther-Conrad<sup>2</sup>, S. Dukic-Stefanovic<sup>2</sup>, M. Kranz<sup>2</sup>, M. Toussaint<sup>2</sup>, Q. Shang<sup>3</sup>, F. Pan-Montojo<sup>3</sup>, P. Brust<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ROTOP Pharmaka GmbH, Abteilung Forschung & Entwicklung, Dresden; <sup>2</sup>Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung, Abteilung Neuroradiopharmaka, Forschungsstelle Leipzig; <sup>3</sup>Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Abteilung Neurologie, München



## Hintergrund & Fragestellungen



Neuropathologische Charakterisierung des A<sub>2A</sub>R im Gehirn von Parkinson-Patienten (post mortem)<sup>[1]</sup>:  
 → striataler A<sub>2A</sub>R-Protein-Level im Frühstadium von Morbus Parkinson 2,5-fach erhöht  
 → Hinweis auf A<sub>2A</sub>R-Hochregulation als frühes Ereignis in der Pathogenese von Morbus Parkinson

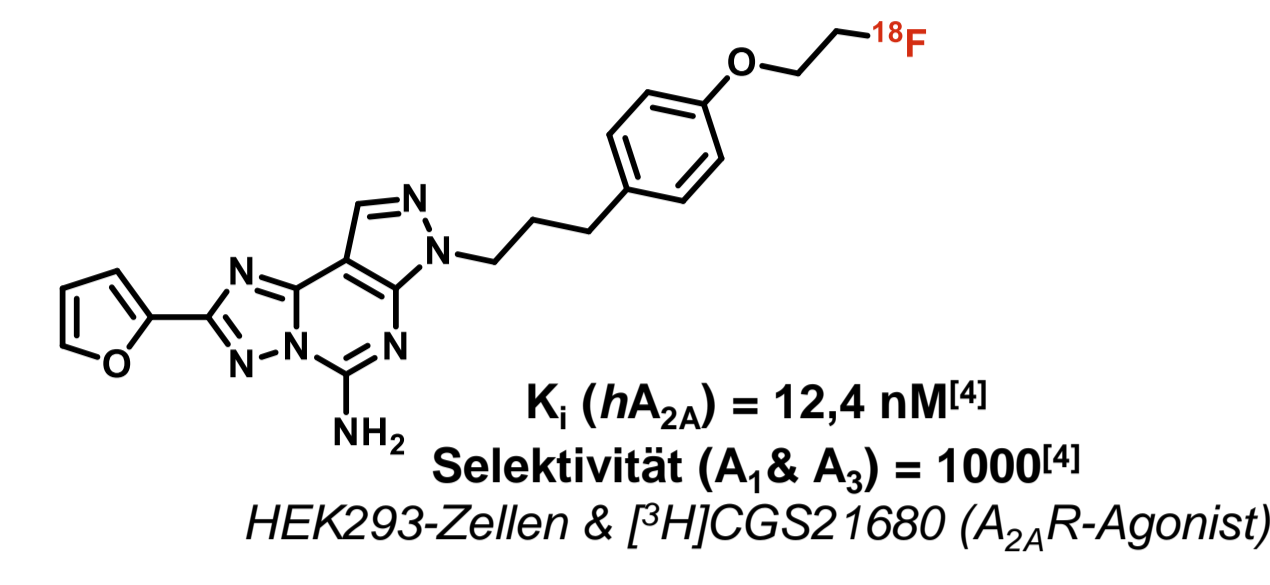
### Inhibition A<sub>2A</sub>R als neuer Ansatz für Parkinson-Therapie?

PET-Studie in Parkinson-Patienten mit C-11-SCH442416<sup>[2]</sup>:  
 → striatale A<sub>2A</sub>R-Verfügbarkeit bei L-DOPA-induzierter Dyskinesie um 70-80% erhöht

### Fragen dieser Studie:

1. Relation zwischen veränderter A<sub>2A</sub>R-Expression und motorischen Symptomen bei Patienten mit Morbus Parkinson?
2. Spiegelt das Rotenon-basierte Parkinson-Mausmodell<sup>[3]</sup> diesen Aspekt wider?
3. Verfügbarkeit geeigneter F-18-Radiotracer für PET-Bildgebung des A<sub>2A</sub>R?

### F-18-FESCH<sup>[4-7]</sup>

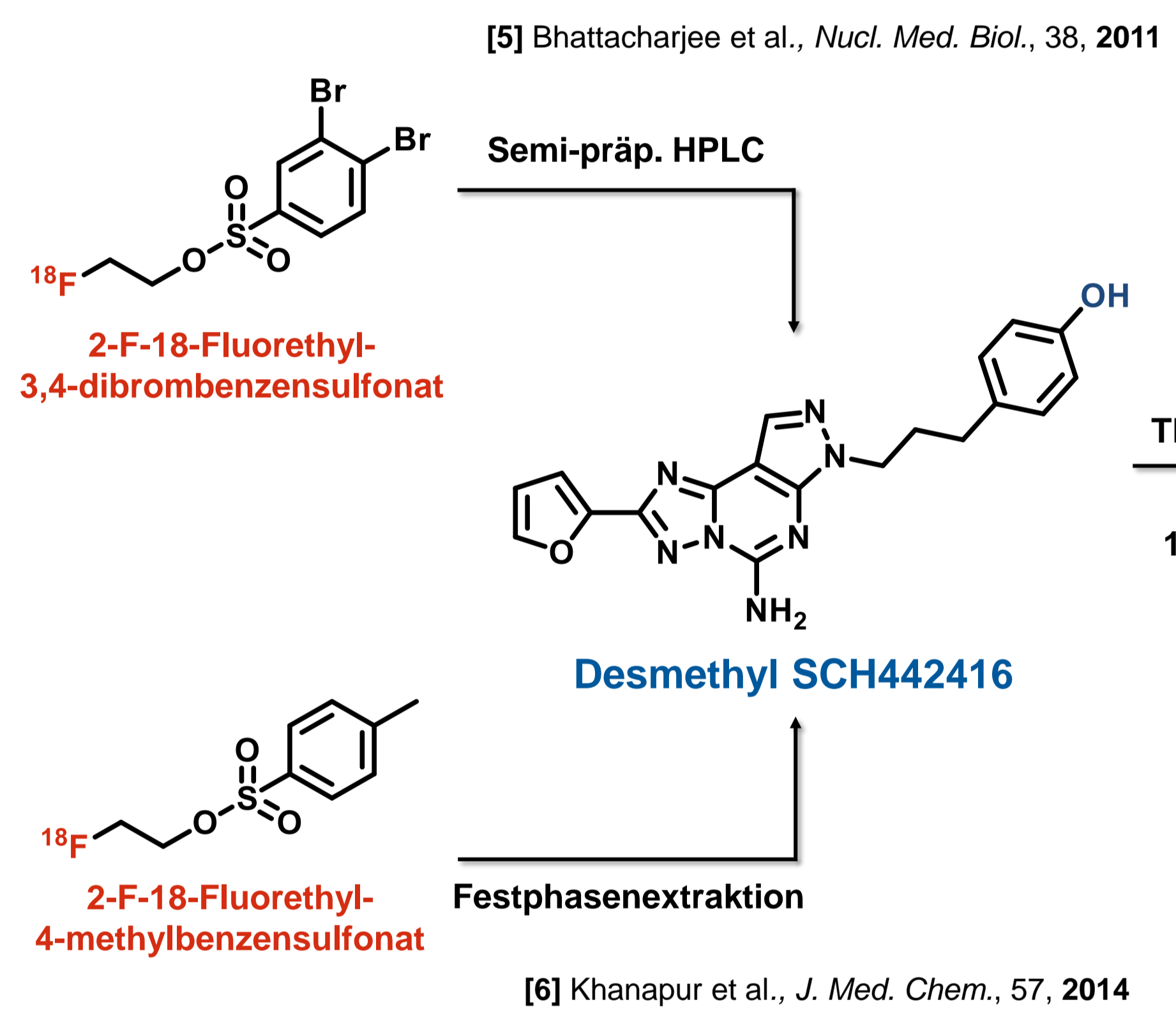


PET-Studie im 6-Hydroxydopamin-basierten (6-OHDA) Parkinson-Rattenmodell<sup>[5]</sup>:  
 → spezifische Anreicherung von F-18-FESCH im Striatum  
 → striataler F-18-FESCH-Uptake in 6-OHDA-läsionierter Hemisphäre um 9-12% gesteigert (% ID/g; 5-30 min)

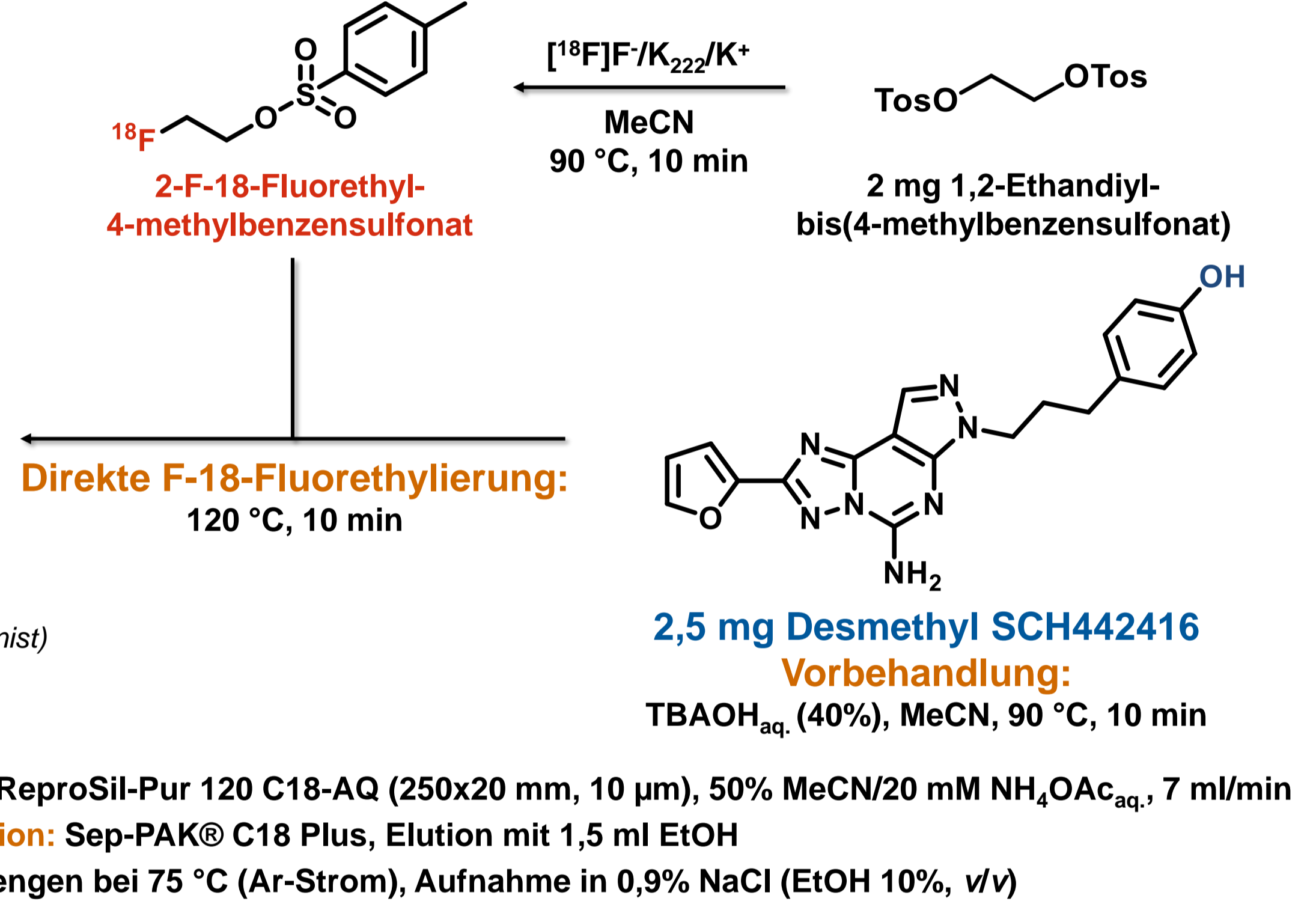
[4] Shinkre et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 2010  
 [5] Bhattacharjee et al., *Nucl. Med. Biol.*, 38, 2011  
 [6] Khanapur et al., *J. Med. Chem.*, 57, 2014  
 [7] Khanapur et al., *J. Nucl. Med.*, 58, 2017

## Zweistufige Radiosynthese von F-18-FESCH

### Publizierte Zweitopf-Methoden<sup>[5,6]</sup>

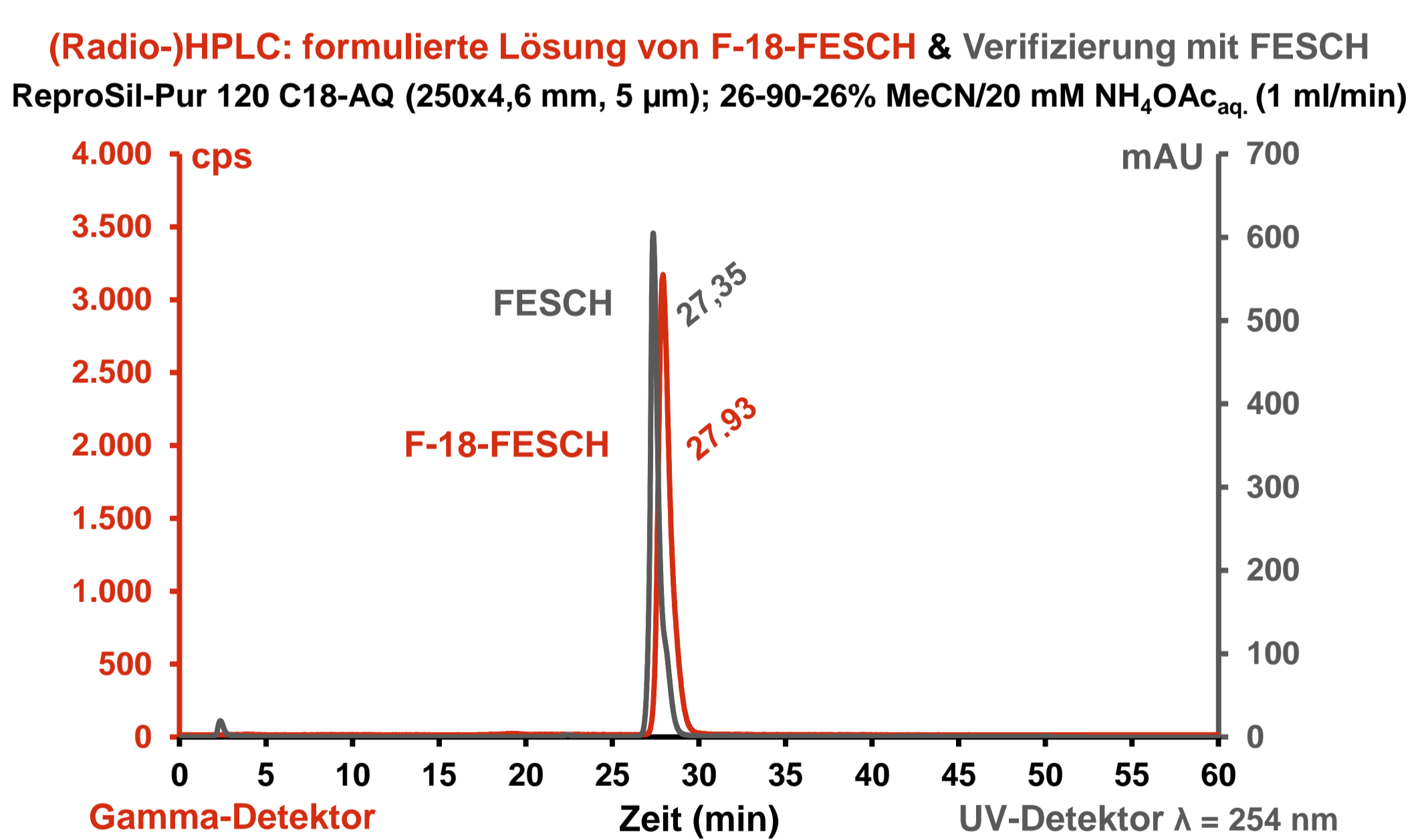


### Neu entwickelte Eintopf-Methode



### Ergebnisse der Methoden im Vergleich

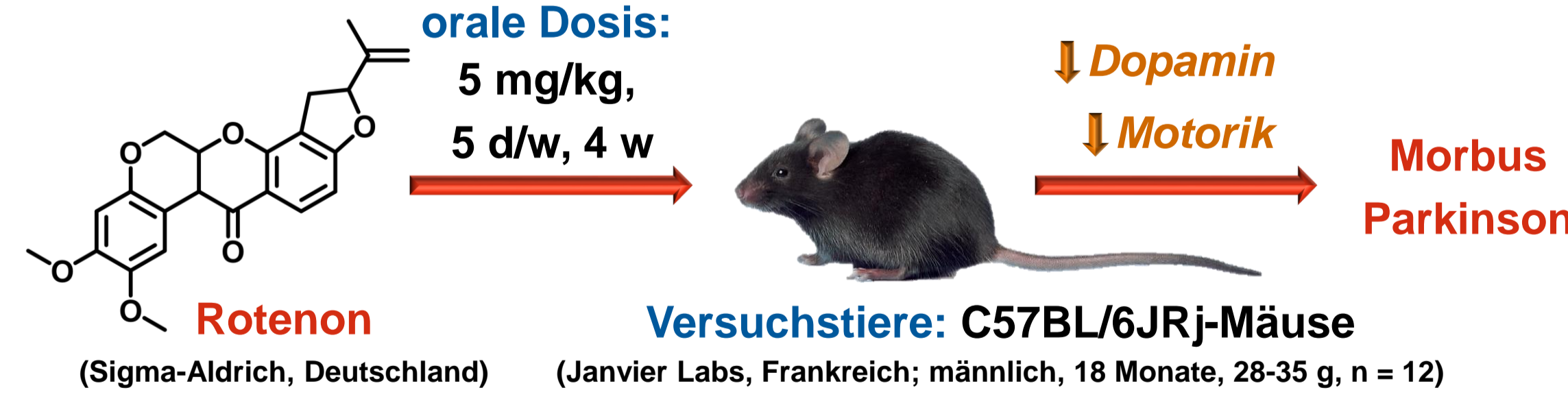
Methode	Bhattacharjee et al. 2011	Khanapur et al. 2014	Schröder et al. 2019
Totale Synthesezeit	~ 130 min	114 ± 5 min	114 ± 6 min
Radiochemische Ausbeute	14,5 ± 3,6% n. d. c.	7 ± 2% d. c. (EOB)	16,1 ± 1,5% d. c. (EOB)
Radiochemische Reinheit	> 98%		
Molare Aktivität	Keine Angabe	22 ± 5 GBq/µmol	116 ± 18,5 GBq/µmol (EOS)



## PET-Studie im Rotenon-basierten Parkinson-Mausmodell<sup>[3]</sup>

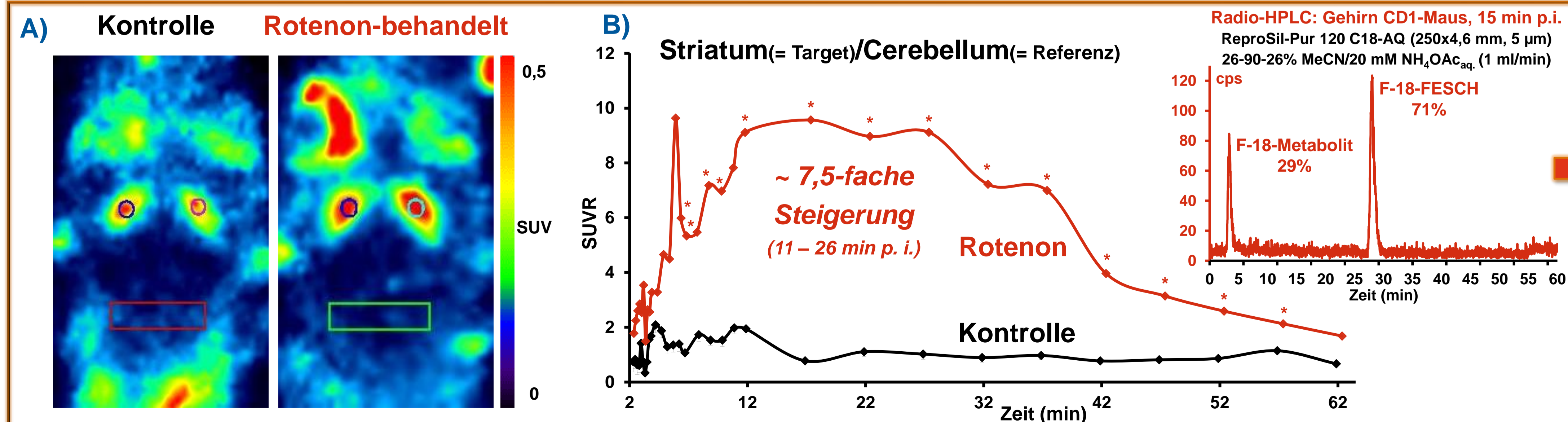
### Parameter:

- Injektion: 5,0 ± 1,8 MBq F-18-FESCH
- Ganzkörper-Scans: Mediso nanoScan® PET/MRT 1T (Ungarn); PET: 60 min, List-mode; MRT: 10 min, Gradienten Echo Sequenz; dynamische Rekonstruktion



### Ergebnisse dieser Studie:

1. Eintopf-Radiosynthese:  
 ✓ zuverlässige Bereitstellung von F-18-FESCH mit deutlich gesteigerter molarer Aktivität
2. PET:  
 ✓ spezifische Aktivitäts-Anreicherung im Striatum  
 ➤ signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Rotenon-behandelten Mäusen → Hinweis auf eine erhöhte A<sub>2A</sub>R-Dichte (11 – 26 min p.i.: ~ 7,5-fache Steigerung der Striatum/Cerebellum-Ratio)  
 ➤ Limitation von F-18-FESCH für Quantifizierung des A<sub>2A</sub>R → Hirngängiger Radiometabolit (15 min p.i.: 29% mittels Radio-HPLC; CD1-Maus)



A) Repräsentative PET-Bilder der F-18-FESCH-Anreicherung (0-60 min) im Gehirn von Kontroll- und Rotenon-behandelten Mäusen (PMOD; VOI Kugel: Striatum, VOI Quader: Cerebellum); B) Gemittelte Zeit-Aktivitäts-Kurven der F-18-FESCH-Anreicherung in Kontroll- (n = 4) und Rotenon-behandelten Mäusen (n = 5) mit standardisierten Aufnahmewerten der Striatum/Cerebellum-Ratio (SUVR) & Radio-Chromatogramm der Aktivität im Gehirn einer CD1-Maus 15 min p.i. von F-18-FESCH.

### Ausblick:

Entwicklung neuer A<sub>2A</sub>R-spezifischer Radiotracer  
 → Vortrag L24 (T. H. Lai; Leuchtturm-Sitzung 7)