



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

LAT1-transportterin merkitys PET-diagnostiikassa

Emmi Keskitalo

Kemia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

22.4.2025

Turku

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma / Pro gradu -tutkielma

Pääaine: Kemia

Tekijä(t): Emmi Keskitalo

Otsikko: LAT1-transportterin merkitys PET-diagnostiikassa

Ohjaaja(t): Anu Airaksinen

Sivumäärä: 19 sivua

Päivämäärä: 22.4.2025

Positroniemissiotomografiassa (PET) käytetään kolmiulotteisen kuvan muodostamiseen PET-skanneria, joka havaitsee lyhytikäisen radioisotoopin hajoamisesta peräisin olevan positronin ja elimistön elektronin annihilaatiossa vapautuvat 511 keV:n gammakvantit. PET-kuvantamisessa hyödynnettäviä lyhytikäisiä radioisotooppeja ovat muun muassa hiili-11 ja fluori-18. Näistä fluori-18 on yleisimmin käytetty PET-radionuklidi, koska sitä on helppo tuottaa ja sen puoliintumisaika on optimaalinen (109,8 min).

LAT1-transportteri tunnetaan suomeksi nimellä ”L-tyypin aminohapotransportteri 1”. LAT1 on yksi elimistön monista kuljetusproteiineista ja se kuljettaa välttämättömiä aminohappoja sellaisille soluille, jotka vaativat niitä runsaasti. Tällaisia soluja ovat terveillä ihmisillä muun muassa hermosolut sekä aivo-veri-esteessä ja istukassa olevat solut. LAT1 on kuitenkin huomattu myös olevan yliedustettuna useissa eri syövissä.

Aminohappojen lisäksi LAT1-transportteri kuljettaa myös aminohappoja vastaavia molekyylejä solujen sisälle. Nykyään on käytössä muutamia LAT1-spesifejä radiomerkkiaineita, kuten [18F]fluoroetyyli tyrosiini ja [11C]metioniini. PET-kuvantaminen on avain tarkempaan diagnostiikkaan ja hoidon kohdentamiseen ja LAT1:llä on siinä tärkeä osa, koska se mahdollistaa myös mm. syövän etäpesäkkeiden aikaisen diagnosoinnin ja skitsofrenian lääkehoidon kehittämisen.

Avainsanat: LAT1, PET, F-DOPA, FET, MET

Sisällysluettelo

1	Lyhenneluettelo	1
2	Johdanto	2
3	Kuljetusproteiinit.....	3
3.1	LAT1-transportteri.....	4
3.2	Toiminta ja merkitys.....	6
4	PET-kuvantaminen.....	7
4.1	LAT1-transportterin toiminta kohteena	8
4.2	LAT1-spesifit merkkiaineet.....	9
4.2.1	[18F] FDOPA	9
4.2.2	[18F] fluoro-tyrosiini, FET	10
4.2.3	[11C] metioniini, MET	11
5	Diagnostiikka LAT1:n avulla	14
5.1	Glioomat	14
5.2	Aivokuvantaminen	15
5.2.1	Parkinsonin tauti	16
5.2.2	Skitsofrenia	17
6	Johtopäätökset	19
7	Viiteluettelo.....	21

1 Lyhenneluettelo

ATP – adenosiinitrifosfaatti

LAT – large neutral amino acid transporter

SLC – solute carrier transporter

PET – positroniemissiotomografia

keV – kiloelektronivoltti

TOF – time of flight, lentoaika

NET – neuroendocrine tumour, neuroendokriininen kasvain

FDG – 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoksi-D-glukoosi

WHO – World Health Organization

ABC – ATP-binding cassette

2 Johdanto

Aivokasvaimet, syövät ja hermostoa rappeuttavat sairaudet ovat ihmiskunnan terveyden suurimpia uhkia. Erityisesti aivokasvaimet ja hermoston sairaudet ovat vaikeasti hoidettavissa, koska lääkeaineiden kulkua aivoihin ja aivoissa säätelee aivo-verieste, jossa on erilaisia kuljetusproteiineja. Aivo-verieste on hyvin spesifi molekyylien sisäänoton suhteen, mikä tekee sen läpäisystä haastavaa. (Huttunen, Adla, et al., 2022) Tämän ongelman kiertämiseksi on kehitetty erilaisia lääkeaineita ja muita lääketieteellisesti merkittäviä molekyyliä, jotka pystyvät läpäisemään aivo-veriesteen esimerkiksi kuljetusproteiinien avulla.

PET-kuvantamisessa hyödynnetään lyhytikäisillä radionuklideilla leimattuja molekyyliä, joiden perusrakenne määrittelee sen, millaiseen kudokseen, elimeen tai soluihin kyseinen merkkiaine hakeutuu. Radiomerkkiaineiden valmistuksessa pyritäänkin lähtökohtaisesti imitoimaan elimistössä luonnollisesti esiintyviä molekyyliä. Molekyylien kertymisestä tietynlaiseen kudokseen vastaa siinä olevat kuljetusproteiinit, eli transportterit. (Li & Conti, 2010) Tässä tutkielmassa keskitytään LAT1-transportteriin, joka tunnetaan suomeksi nimellä L-tyypin aminohapotransportteri 1.

LAT1-transportterin hyödyntäminen PET-diagnostiikassa on avannut uuden oven syöpä- ja aivotutkimuksessa. LAT1-transportterin syöpäspesifisyys ja tietynlaisten aminohappojen kuljetus tekevät siitä mielenkiintoisen lähestymistavan esimerkiksi gliomien ja Parkinsonin taudin (Neves et al., 2021) diagnostiikassa. LAT1-transportterin yhteys PET-diagnostiikkaan piilee siinä, että sitä esiintyy runsaasti aivo-veriesteessä ja syöpäsoluissa. (Kanai, 2022)

3 Kuljetusproteiinit

Tämän kappaleen tarkoitus on selvittää, mitä kuljetusproteiinit ovat ja mikä niiden tehtävä on elimistön toiminnan ylläpitämisessä. Kuljetusproteiinit vastaavat nimensä mukaisesti aineiden kuljetuksesta solun sisälle ja sieltä ulos.

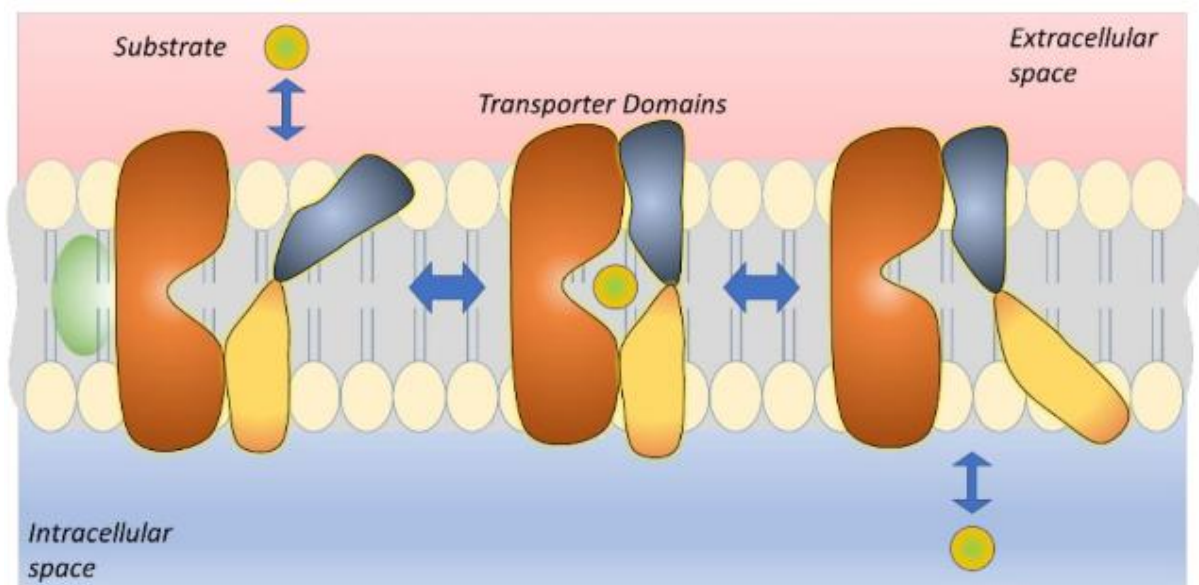
Kalvoproteiinit, erityisesti kuljetusproteiinit eli transportterit ovat merkittävässä asemassa elimistön solujen toiminnassa ja aineenvaihdunnassa kuljettaen orgaanisten ja epäorgaanisten aineiden liuoksia solukalvon ja solun sisäisten kalvojen läpi (Kanai, 2022). Kuljetusproteiinit voidaan jakaa kahteen ryhmään, aktiivisiin ja passiivisiin, niiden toimintaperiaatteen mukaan (Hediger et al., 2013). Aktiiviset transportterit tarvitsevat toimiakseen ulkoista energiaa, koska ne kuljettavat aineita pienemmästä konsentraatiosta suurempaan. Nämä transportterit voidaan jakaa vielä primäärisiin ja sekundäärisiin aktiivisiin transporttereihin riippuen siitä, miten ne hyödyntävät ulkoista energiaa aineiden kuljetuksessa. Primääriset aktiiviset transportterit hyödyntävät ATP:n hydrolyysistä saatavaa energiaa. Sekundääriset aktiiviset transportterit kuljettavat molekyyliä suurempaa konsentraatiota kohti hyödyntämällä pienempään konsentraatioon kulkevan molekyylin liike-energiaa. Tällainen pienempään konsentraatioon kulkeva molekyyli voi olla esimerkiksi Na^+ . (Neverisky & Abbott, 2016). Passiiviset transportterit eroavat aktiivisista transporttereista siten, että ne eivät tarvitse aineiden kuljetukseen ulkoista energiaa, vaan aineet diffundoituvat solukalvon läpi suuremmasta konsentraatiosta pienempään (Hediger et al., 2013).

Aminohapotransportterit (AAT) ovat eräitä elimistön kuljetusproteiineja ja ne kuljettavat aminohappoja solukalvon läpi. Aminohapotransporttereilla on useita tehtäviä elimistössä, ne vastaavat hermoston viestien välittymisestä, elimistön happotasapainosta, solunsisäisestä aineenvaihdunnasta ja anabolisista ja katabolisista reaktioista. Nisäkässoluissa aminohappojen solunsisäinen konsentraatio on usein suurempi, kuin solun ulkopuolinen. Tämän takia aminohapotransportterit ovat aktiivisia transporttereita, eli ne vaativat toimiakseen ulkoista energiaa. (Kandasamy et al., 2018) Aminohapotransportterit voivat olla uniportereita, symportereita tai antiportereita riippuen niiden kuljetusmekanismista (kuva 2.) (Roach et al., 2022).

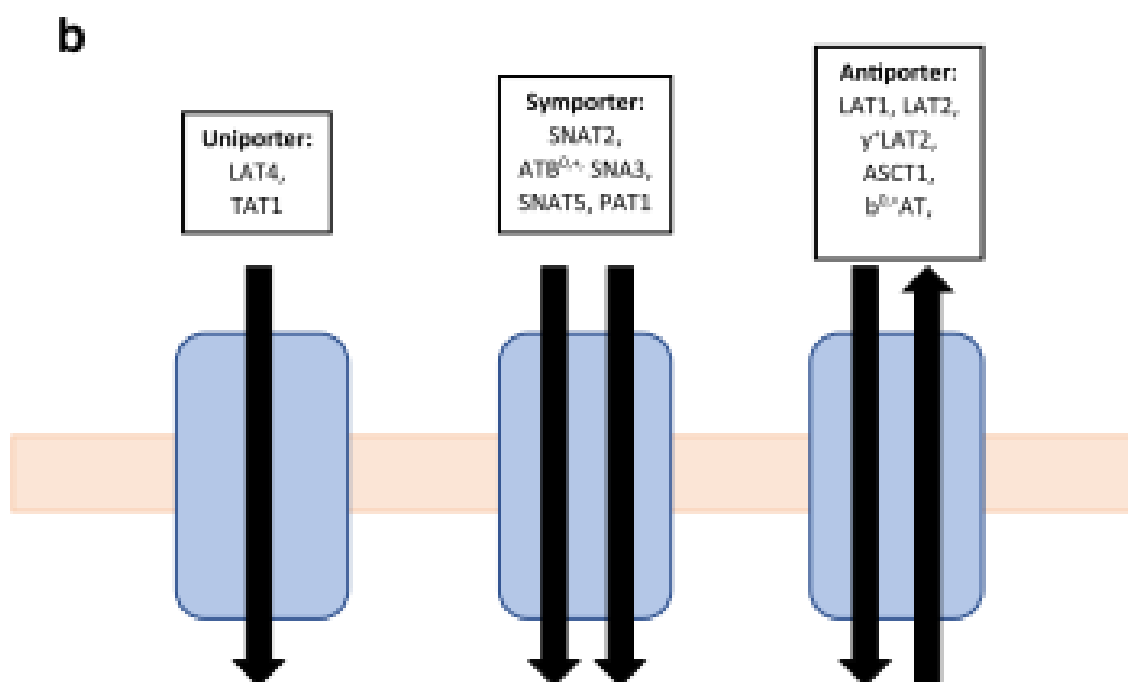
3.1 LAT1-transportteri

LAT1-transportteri, joka tunnetaan myös nimellä L-tyypin aminohapotransportteri 1 (Huttunen, Agami, et al., 2022), on geenin SLC7A5 koodaama kuljetusproteiini, jonka toiminta on pH:sta ja natriumista riippumatonta (Chaves et al., 2024), ja se kuuluu aiemmin esiteltyihin aktiivisiin transporttereihin, tarkemmin antiporttereihin. LAT1 on stereospesifinen transportteri, eli se suosii L-tyypin aminohappoja, jotka voivat olla rakenteeltaan aromaattisia tai haaroittuneita, esimerkiksi L-leusiini, L-metioniini, L-valiini ja L-histidiini (Huttunen, Agami, et al., 2022). SLC7A5-geenin koodaamat kuljetusproteiinit voidaan jakaa kahteen alaryhmään, kationisiin aminohapotransporttereihin eli CAT ja heterodimeerisiin aminohapotransporttereihin eli HAT. LAT1 kuuluu HAT-alaryhmään ja se muodostaa heterodimeerisen rakenteen SLC3A2:n koodaaman glykoproteiinin, CD98:n, kanssa (Brunocilla et al., 2023). CD98:n rooli LAT1:n rakenteessa on saada proteiinikompleksi oikeaan kohtaan solukalvossa ja LAT1 puolestaan vastaa aminohappojen kuljetuksesta solukalvon läpi (Puris et al., 2020). LAT1:n ja CD98:n välillä on kovalenttinen disulfididisidos, joka on muodostunut kahden kysteiinin välille (Huttunen, Agami, et al., 2022).

LAT1-transportterin toimintamekanismi on ”rocking-bundle”, jossa on kaksi merkittävää konformaatiota, niin kutsutut outward-open ja inward-open (Huttunen, Agami, et al., 2022). Outward-open konformaatiossa LAT1 on auki solun ulkopuolelle, jolloin kuljetettava aine kiinnittyy transportteriin. Inward-open konformaatiossa LAT1 on vastaavasti auki solun sisälle, jolloin siihen kiinnittynyt aine vapautuu solun sisälle. Näiden avointen konformaatioiden lisäksi on vielä kaksi, suljettua konformaatiota, outward- ja inward -occluded, joiden aikana kuljetettava molekyyli liikkuu LAT1:n sisällä eteenpäin. LAT1-transportterin toimintamekanismi on siis hyvin vastaava, kuin monien muidenkin kuljetusproteiinien, eli se käy läpi vähintään 4 erilaista konformaatiota kuljettaakseen aineita solukalvon läpi (Brunocilla et al., 2023). LAT1:n kuljetusta tutkittaessa on huomattu, että sillä on suurempi affiniteetti solujen sisäisiin aminohappoihin, kuin solujen ulkopuolella oleviin aminohappoihin. Tämän perusteella voidaan todeta, että LAT1:n kuljetusnopeus on riippuvaista solunsisäisen liuoksen konsentraatiosta. Aivo-veri-esteessä olevilla LAT1-transporttereilla on myös huomattu, että kyseisillä transporttereilla on suurempi affiniteetti aminohappoihin, kuin muualla elimistössä olevilla LAT-ryhmiin kuuluvilla transporttereilla. (Singh & Ecker, 2018)



Kuva 1. LAT1-transportterin "rocking bundle" – mekanismi. Ensimmäisessä kohdassa "outward-open" – konformaatio, keskellä suljettu konformaatio ja viimeisessä kohdassa "inward-open" – konformaatio. Kuva kopioitu avoimen julkaisun artikkelista "Increased/Targeted Brain (Pro)Drug Delivery via Utilization of Solute Carriers (SLCs)", jota voidaan jatkovittää ja muokata Creative Commons Attribution License 4.0 -lisenssillä (CC-BY) (Huttunen, Adla, et al., 2022)



Kuva 2. Aminohapotransporttereiden kuljetusmekanismit. Kuva kopioitu avoimen julkaisun artikkelista "The role of [18F]fluorodopa positron emission tomography in grading of gliomas", jota voidaan jatkovittää ja muokata Creative Commons Attribution License 4.0 -lisenssillä (CC-BY) (Roach et al., 2022)

3.2 Toiminta ja merkitys

LAT1-transportterin merkittävin rooli elimistössä on kuljettaa välttämättömiä aminohappoja sellaisille soluille, jotka vaativat niitä runsaasti jatkuvasti. Tällaisia soluja ovat esimerkiksi hermo-, glia-, ja istukkasolut, aktiiviset T-solut sekä aivo-veri-esteessä olevat endoteeliset solut. Aivo-veri-esteessä olevat LAT1-transportterit kuljettavat aminohappojen lisäksi myös kilpirauhashormoneita ja aineenvaihduntatuotteita aivoihin sekä ravinteita että lääkeaineita keskushermostoon. (Singh & Ecker, 2018)

Elimistölle hyödyllisten toimintojen ylläpitämisen lisäksi LAT1-transportterin on huomattu olevan yliedustettuna monissa syöpäsairauksissa useissa eri kudoksissa, kuten keuhkoissa, maksassa, kohdussa, luissa ja näistä peräisin olevissa etäpesäkkeissä (Kanai, 2022). Syöpäsairauksissa LAT1 on löydetty jopa sellaisista kudoksista, joissa niitä ei normaalisti ole ollenkaan (Brunocilla et al., 2023). LAT1-transportterin yliedustus syöpäsairauksissa johtuu pääasiassa siitä, että LAT1 pystyy vastaamaan syöpäsolujen tarpeisiin takaamalla välttämättömien aminohappojen riittävän määrän (Huttunen, Agami, et al., 2022). LAT1-transportterin merkitystä on tutkittu myös autismissa. LAT1-transportteri vastaa välttämättömien aminohappojen kuljetuksesta aivo-veriesteen läpi, ja tutkimuksessa on tullut ilmi, että LAT1:n puutteellinen toiminta johtaa välttämättömien aminohappojen epätasapainoon aivoissa, minkä on huomattu olevan yhteydessä autismin kirjoon ja liikehäiriöihin. (Tărlungeanu et al., 2016)

4 PET-kuvantaminen

Tässä kappaleessa perehdytään PET-kuvantamisen toimintamenetelmään ja siihen, millaisia merkkiaineita siinä käytetään. Alaotsikoissa käsitellään LAT1-transportterin merkitystä merkkiaineiden kohteena ja samalla käydään myös läpi millaisia LAT1-spesifiset merkkiaineet ovat.

PET-kuvantaminen perustuu merkkiaineisiin, jotka on leimattu positroniemissiolla hajoavalla lyhytikäisellä radioaktiivisella isotoopilla (Kwee et al., 2013). Positroniemissiassa radionuklidi hajoaa lähettäen positronin, joka on elektronin antihiukkanen, eli niillä on erimerkkiset, mutta samansuuruiset varaukset. Positronin törmätessä elimistön elektroniin tapahtuu annihilaatio, jossa muodostuu kaksi 511 keV:n gammakvanttia, jotka lähtevät toisiinsa nähden vastakkaisiin suuntiin. (Li & Conti, 2010) PET-kuvantamiseen rakennettu kamera havaitsee gammasäteilyn ja sen pohjalta luodaan kolmiulotteinen kuva.

PET-kamera on rakennettu niin, että se fotonien energia, jonka kameran detektorit absorboivat, emittoituu uudestaan näkyvän valon aallonpituusalueella. Tämä uudestaan emittoitunut valo havaitaan jälleen valomonistinputkilla. Tällä menetelmällä muodostetaan sähköinen signaali, joka vastaa alkuperäisen fotonin energiaa, ja jonka avulla luodaan kolmiulotteinen kuva radioaktiivisen merkkiaineen leviämisestä kohdekudoksessa (Li & Conti, 2010). Osa detektoreille saapuvista samasta annihilaatiosta vapautuneista fotoneista rekisteröidään taustakohinanä, jos ne eivät absorboitu 3–15 ns aikana toisistaan. PET-kameroita on kahta eri tyyppiä TOF-PET ja non-TOF-PET. Näiden kahden kameratyyppin erona on se, että TOF-PET-kamerat pystyvät tosiasiallisesti määrittelemään kahden samasta annihilaatiosta vapautuneen fotonin lentoajan, minkä ansiosta voidaan käyttää pienempiä merkkiaineannoksia ja saadaan tarkempia kuvantamistuloksia. (Kwee et al., 2013)

Leimoina voidaan käyttää esimerkiksi ^{11}C ($t_{1/2}=20,4$ min), ^{13}N ($t_{1/2}=9,9$ min), ^{15}O ($t_{1/2}=2$ min) ja ^{18}F ($t_{1/2}=109,8$ min). Hiilen, typen ja hapen radioaktiivisen isotoopin käytön etuna on se, että niiden avulla voidaan syntetisoida sellaisia merkkiaineita, joiden ominaisuudet eivät eroa stabiiliin molekyyliin verrattuna. (Li & Conti, 2010) Kuvantamisessa käytettäviä radioaktiivisia isotooppeja on useita, ja optimaalisen radionuklidin valintaan vaikuttaa sen fysikaaliset ominaisuudet, kuten haarautumissuhde ja puoliintumisaika (Hansen & Bender, 2022). ^{18}F on yleisin PET-kuvantamisessa käytetty lyhytikäinen radioaktiivinen isotooppi, koska sillä on

melko pitkä puoliintumisaika ja sen syntetisoiminen on verrattain helppoa (Li & Conti, 2010; Santhanam & Taieb, 2014).

PET-kuvantamisen heikkoutena verrattuna esimerkiksi magneettikuvaukseen on se, että PET:llä ei ole yhtä hyvää avaruudellista tarkkuutta. Tämä johtuu pääasiassa siitä, että hajoamisessa emittoitunut positroni voi joutua kulkemaan kudoksessa pidemmän matkan, kuin sen teoriassa pitäisi, ennen kuin se osuu kudoksessa olevaan elektroniin. Toinen merkittävä tekijä on se, että gammakvantit eivät välttämättä lähde tasan 180° asteen kulmassa toisiinsa nähden, mikä aiheuttaa resoluutio-ongelmia. (Kwee et al., 2013)



Kuva 2. Gammakvanttien muodostuminen annihilaatioissa

4.1 LAT1-transportterin toiminta kohteena

LAT1-transportterin on havaittu olevan merkittävässä asemassa aminohappojen kuljetuksessa syöpäsoluihin. Tämä on voitu todeta LAT1:tä säätelevien geenien osittaisella tai täydellisellä hiljentämisellä, sillä kun LAT1:n toiminta on estetty, syöpäsolujen kasvu ja leviäminen on tukahtunut. LAT1-transportterin syöpäspesifisyyttä on tutkittu tämän lisäksi sekä immunohistokemiallisesti että PET-kuvantamisella käyttäen erilaisia LAT1-spesifisiä merkkiaineita, kuten 3-fluoro-L- α -metyyli-tyrosiinia (FAMT)². (Kanai, 2022)

Yleisesti aminohappojen kaltaisten merkkiaineiden käyttö PET-diagnostiikassa on herättänyt kiinnostusta tutkijoissa. Glukoosijohdannaisiin, kuten FDG:hen, verrattuna aminohappojohdannaiset ovat kasvainspesifisempiä, mikä johtuu siitä, että niitä ei kuljeteta makrofageihin tai muihin tulehduksiin liitettäviin soluihin. (Langen et al., 2006) Glukoosijohdannaisien käytön toinen heikkous aivojen PET-kuvantamisessa on aivojen suuri glukoosiaineenvaihdunta, mikä vaikeuttaa kasvaimen ja terveen aivokudoksen erottamista toisistaan (Kubota et al., 2023).

LAT1-transportteria voidaan käyttää PET-merkkiaineena toimimisen lisäksi myös erilaisten syöpää hillitsevien menetelmien kohteena. Tällaisia menetelmiä ovat muun muassa boorineutronikaappaushoito ja radiolääkkeet. (Kanai, 2022)

4.2 LAT1-spesifit merkkiaineet

Tässä osiossa tarkastellaan muutaman LAT1-spesifin PET-merkkiaineen ominaisuuksia. LAT1-spesifien PET-merkkiaineiden yhteinen piirre on aminohapporunko, johon on liitetty lyhytikäinen radioisotooppi. LAT1-spesifien merkkiaineiden käytön etuna syöpien diagnostiikassa on se, että niitä ei juurikaan kerry terveeseen kudokseen PET-kuvantamisen aikana, mikä edistää diagnoosin tarkkuutta ja helpottaa ennusteen tekoa (Kanai, 2022).

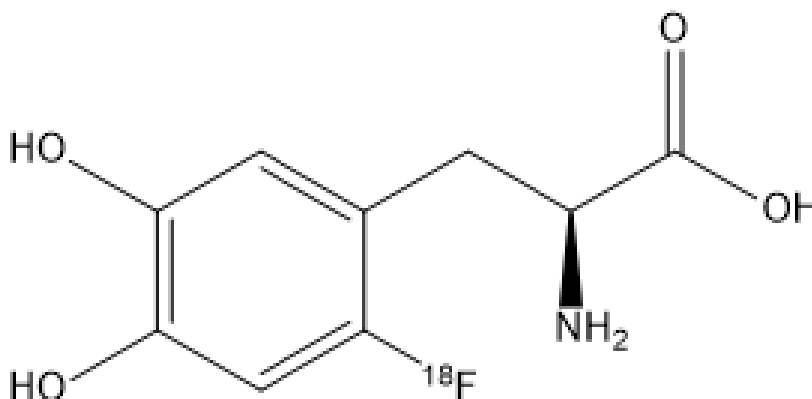
4.2.1 [18F] FDOPA

F-DOPA on suuri, neutraali aminohappo, joka on L-DOPA:n analogi. L-DOPA on dopamiinin esiaste ja F-DOPA:n käyttö perustuu presynaptisen dopamiinisynteesin mittaamiseen. (Neves et al., 2021) F-DOPA:n rakenne koostuu fenyylialaniinista, johon on liitetty radioaktiivinen fluorin isotooppi, ^{18}F . F-DOPA pystyy kulkemaan aivo-veri-esteen läpi LAT1-transportterin kautta ja se on alun perin kehitetty motorisista häiriöistä kärsivien ihmisten aivojen kuvantamiseen. (Roach et al., 2022)

FDOPA:a käytetään radiomerkkiaineena PET-kuvantamisessa pääasiassa neuropsykiatristen sairauksien, motoristen häiriöiden ja aivojen pahalaatuisten kasvainten diagnosoinnissa. FDOPA:a käyttäen on diagnosoitu onnistuneesti näiden lisäksi myös neuroendokriinisiä kasvaimia, feokromosytoomia ja haiman adenokarsinomia. (Neves et al., 2021)

FDOPA:lla on kaksi enantiomeeria, joista vain L-muoto on biologisesti aktiivinen. PET-kuvantamisen kannalta enantiomeerinen puhtaus on merkittävä osa FDOPA:n synteesiprosessia. (Neves et al., 2021) FDOPA:n synteesi on nykyisillä menetelmillä vaikeaa ja tuotteen radiokemiallinen saanto on usein heikko. (Neves et al., 2021) FDOPA:n synteesiin käytettävä fluori-18 isotooppi tuotetaan yleisimmin syklotronilla. Happi-18 rikastettua vettä pommittamalla saadaan tuotettua ^{18}F -fluoridia, joka saadaan sopivan prekursorin ja nukleofiilisen substituution kautta liitettyä DOPA:n rakenteeseen. Synteesissä käytetään myös erilaisia suojaryhmiä, jotta vältetään ei-toivotuilta sivureaktioilta. (Sipos et al., 2024)

FDOPA:n synteesin helpottaminen ja automatisointi on radiokemian ja radiofarmasian suurimpia ongelmia. Ongelman ratkaisemiseksi on yritetty kehittää erilaisia menetelmiä, kuten isotoopin vaihto, elektrofiilinen tai nukleofiilinen synteesi. Näistä automatisoitu elektrofiilinen prosessi on tällä hetkellä käytössä, mutta kyseisen menetelmän huonona puolena on matala molaarinen aktiivisuus ja jo aiemmin mainittu radiokemiallinen saanto. (Neves et al., 2021)



Kuva 3. FDOPA

4.2.2 [18F] fluoro-tyrosiini, FET

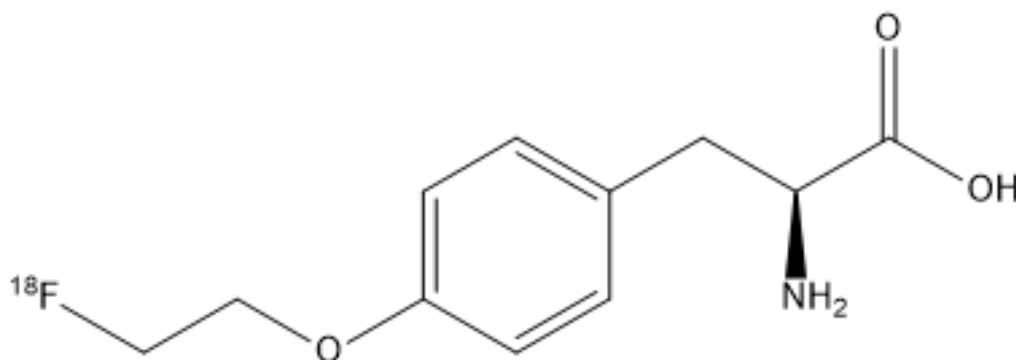
[18F] fluoro-tyrosiini on L-tyrosiinin analogi ja se kuljetetaan soluihin pääasiassa LAT1-transportterin avulla. FET on Länsi-Euroopan käytetyin PET-merkkiaine, ja se on myös yksi ensimmäisistä fluori-18 leimatuista aminohapoista, joita on voitu valmistaa suuria määriä kliiniseen käyttöön. (Stegmayr et al., 2021) FET:iä käytetään muun muassa aivokasvainten PET-kuvantamisessa, koska sitä ei juurikaan kuljeteta ei-neoplastisiin tulehdussoluihin tai imusolmukkeisiin. (Langen et al., 2006)

FET:n turvallisuutta on tutkittu eläinkokeilla jopa 150 µg/kg annoksilla ja tutkimuksissa ei ole tullut ilmi minkäänlaisia haittavaikutuksia. FET:iä on myös käytetty kliinisissä tutkimuksissa yli 10 000 potilaalla 20 vuoden ajan enintään 6,5 ng/kg (Langen et al., 2017) annostuksilla ilman havaittuja haittavaikutuksia, ja tämän perusteella FET:n käyttöä voidaan yleisesti pitää turvallisena. Suositeltu annos FET:iä on noin 185–200 MBq, mikä vastaa noin 0,23–28 µg. (Stegmayr et al., 2021)

FET:iä voidaan syntetisoida kolmella tavalla, joista kaksi on tällä hetkellä aktiivisesti käytössä ja kumpikin menetelmistä voidaan toteuttaa kauko-ohjatusti. Ensimmäinen julkaistu

synteesimenetelmä on kaksiosainen ja se perustuu ^{18}F -fluoroalkylaatioreaktioon. Reaktion radiokemiallinen saanto on noin 40 %. Synteesimenetelmän heikkoutena on kahden HPLC-puhdistuksen tarve, mikä tekee menetelmän automatisaatiosta vaikeaa. Toinen synteesimenetelmä perustuu suojatun tyrosiinijohdannaisen suoraan nukleofiiliseen ^{18}F -fluoraukseen ja menetelmä on helppo automatisoida. Reaktion radiokemiallinen saanto on jopa 60 % ja radiokemiallinen puhtaus yli 98 %, mitkä tekevät menetelmästä tehokkaimman ja eniten käytetyn. (Langen et al., 2017) Kolmas synteesimenetelmä perustuu toisen synteesimenetelmän tavoin suoraan ^{18}F -leimaukseen. Menetelmä on helppo automatisoida, mutta sen heikkoutena on alhainen radiokemiallinen saanto (>40 %) ja stereokemiallinen epäpuhtaus, mitkä johtuvat nikkeliä sisältävän prekursorin käytöstä. (Stegmayr et al., 2021)

FET-PET:n käytön edut aivokuvantamisessa perustuvat sen kasvainspesifisyyteen. Magneettikuvaukseen verrattuna FET-PET:illä voidaan erottaa kasvainkudos muista epänormaaleista kudoksista, kuten fibroottisista, nekroottisista tai turvonneista alueista. FET-PET:illä ei pystytä määrittelemään kasvaimen pahanlaatuisuutta, mutta FET:n kertyminen kasvaimeen, erityisesti glioomaan, helpottaa ennusteen tekemistä. (Langen et al., 2006)



Kuva 4. [^{18}F] fluoro-tyrosiini, FET

4.2.3 [^{11}C] metioniini, MET

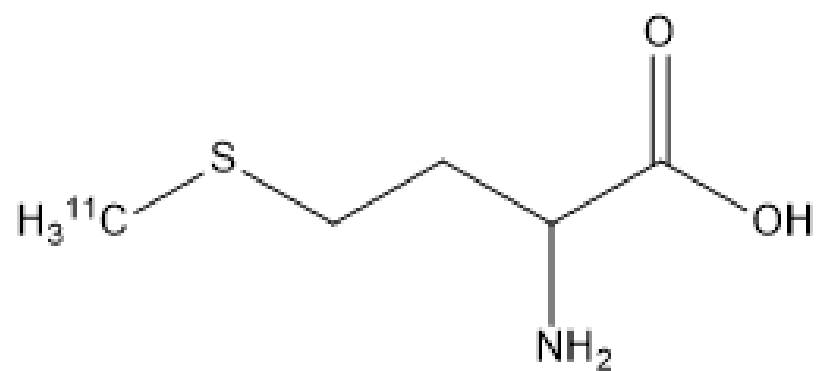
L-metioniini on yksi elimistön välttämättömistä aminohapoista ja se kuljetetaan soluihin LAT1:n avulla. Elimistössä metioniini osallistuu joko proteiinisynteesiin tai se muutetaan S-adenosyyli-L-metioniiniksi, jonka tarkoitus on toimia metyyliiryhmän luovuttajana ja

polyamidisynteesissä prekursorina (Grosu et al., 2005). Hiili-11 leimattu metioniini, eli MET on yksi yleisimmin käytetyistä PET-merkkiaineista ja sitä käytetään erityisesti pahanlaatuisten aivokasvainten kuvantamisessa. (Nakajima et al., 2017) ^{11}C -metioniin käyttö PET-diagnostiikassa perustuu Hoffmanin efektiin, eli syöpäkasvainten metioniiniriippuvuuteen. (Kubota et al., 2023)

Syöpäkasvainten metioniiniriippuvuus havaittiin vuonna 1959 Sugimura et. al tekemässä tutkimuksessa, jossa syöpäsolujen kasvu hidastui merkittävästi rotilla, joiden ruokavaliosta poistettiin metioniini. L-metioniinin puute syöpäsoluissa johtaa solusyklin pysähtymiseen S/G₂ – vaiheessa, apoptoosiin, glutationin määrän vähenemiseen ja O₆-metyyliyguaniini-DNA:n metyylitransferaasin aktiivisuuden alenemiseen. L-metioniinin vähäisen määrän on myös huomattu vaikuttavan positiivisesti syöpäsolujen kemoterapian ja sädehoidon vasteeseen. (Abo Qoura et al., 2024)

Hiili-11 leimauksen etuna on se, että se ei muuta L-metioniinin rakennetta eikä sen biologisia ominaisuuksia. Nykyisin käytössä oleva ^{11}C -metioniinin syntetisointimenetelmä kehitettiin 1970-luvulla. (Gomzina & Kuznetsova, 2011) Hiili-11 radionuklidi tuotetaan yleisimmin ^{14}N (ρ, α) ^{11}C ydinreaktiolla, jossa muodostuu [^{11}C]-metaania tai [^{11}C]CO₂, riippuen käytetystä menetelmästä (Hansen S). [^{11}C]CO₂:sta voidaan kahden vaihtoehdoisen reaktioreitin kautta valmistaa $^{11}\text{CH}_3\text{I}$, joka on yksi käytetyimmistä hiili-11 leimaukseen käytettävistä molekyyleistä. (Li & Conti, 2010) ^{11}C -metioniinin syntetisointi perustuu S- ^{11}C -metylaatioon, jossa [^{11}C]CH₃I liitetään L-metioniinin rakenteeseen. (Wenz et al., 2022)

^{11}C -metioniinia käytetään muun muassa gliomien PET-kuvantamisessa magneettikuvantamista täydentävänä menetelmänä. MET-PET:iä pidetään hyvänä työkaluna kasvaimien koon, histopatologisten ominaisuuksien ja solujen aktiivisuuden arvioimisessa ennen biopsian tekemistä. ^{11}C -metioniinin käytön etuna on myös se, että sen avulla on mahdollista erottaa sädehoidon aiheuttama nekroosi todellisesta kasvainmuutoksesta, koska sen kertyminen kasvaimeen ja nekroosiin on erilaista. (Ito et al., 2016) MET-PET:n käyttöä rajoittaa ^{11}C -isotoopin lyhyt puoliintumisaika (20,38 min) ja sen on nykyisin jossain määrin korvannut [^{18}F] fluoroetyyli-tyrosiini (FET) (Langen et al., 2017).



Kuva 5. [11C] metioniini, MET

5 Diagnostiikka LAT1:n avulla

Tässä kappaleessa käsitellään LAT1-transportterin käyttöä diagnostiikassa. LAT1:tä käytetään erityisesti erilaisten syöpäsairauksien, kuten aivo-, keuhko- ja rintasyöpien diagnosoinnissa (Singh & Ecker, 2018). Syöpäsolujen kasvu ja leviäminen elimistössä on nopeaa, ja ne tarvitsevat siihen runsaasti ravinteita, kuten sokereita ja aminohappoja, ja tämän pohjalta LAT1-transportterin ilmeneminen syöpäsairauksissa on huomattu. LAT1-transportterin suuren esiintyvyyden on huomattu olevan yhteydessä huonoon ennusteeseen. (Kanai, 2022) LAT1:en avulla on myös saatu tuloksia muun muassa Parkinsonin taudin diagnostiikassa. (Neves et al., 2021)

5.1 Gliomat

Tässä osiossa käsitellään aivokasvaimia, erityisesti gliomia ja niiden luokittelua ja diagnostiikkaa LAT1-transportterin esiintyvyyden avulla.

Aivokasvaimia on kahta tyyppiä, pahanlaatuisia eli syöpäkasvaimia ja hyväläatuksia. Pahanlaatuiset aivokasvaimet voidaan jakaa vielä kahteen ryhmään niiden muodostumistavan perusteella. Primääriset aivokasvaimet muodostuvat keskushermostossa olevista soluista ja sekundaariset aivokasvaimet ovat muualta elimistöstä levinneitä etäpesäkkeitä, eli metastaseja. Keskushermosto muodostuu kahdesta pääsolutyypistä: neuroneista, jotka vastaavat tiedon kulusta hermostossa ja gliosoluista, eli hermotukisoluista, jotka tukevat ja suojaavat neuroneita. Tässä tutkielman osiossa keskitytään hermotukisoluista tai niiden prekursoreista muodostuviin syöpäsairauksiin, eli glioomiin ja niiden diagnosointiin ja luokitteluun LAT1:n avulla. (Finch et al., 2021)

Gliomat ovat aikuisilla yleisin primäärinen pahanlaatuinen kasvainmuutos ja sen esiintyvyys on noin 75 %. Gliomat ovat aggressiivisia eikä niihin ole tällä hetkellä olemassa tehokkaita ja toimivia hoitokeinoja. (Finch et al., 2021) Gliomat voidaan WHO:n tekemän luokittelun avulla jakaa neljään pahanlaatuisuusluokkaan, joista I - II ovat matala-asteisia gliomia (LGG) ja III - IV korkea-asteisia gliomia (HGG). Glioblastooma on glioman aggressiivisin muoto, se kuuluu korkea-asteisiin glioomiin ja se voi muodostua matala-asteisesta gliomasta tai de novo. (Drake et al., 2020) Luokittelu perustuu glioman histologisiin ja molekulaarisiin ominaisuuksiin, ja glioman luokan määrittely on tärkeää, koska matala- ja korkea-asteisten gliomien ennuste ja hoitokeinot ovat todella erilaiset. (Roach et al., 2022)

Gliomien diagnosointi ja luokituksen määrittely perustuu nykyisin pitkälti magneettikuvantamiseen, koska kyseinen kuvantamismenetelmä on laajasti käytössä ja sillä on mahdollista saada kattava yleiskuva kasvaimen levinneisyydestä. Magneettikuvantamisen heikkoutena on se, että menetelmällä ei ole mahdollista erottaa selkeästi ei-neoplastisia muutoksia aivokasvaimista, mikä johtaa helposti vääriin positiivisiin tuloksiin. Tällaisia muutoksia muodostuu erityisesti sädehoidon, kemoterapian ja kirurgisten toimenpiteiden jälkeen. (Langen et al., 2017) Pseudoproggressio, eli kasvaimen leviämistä imitoiva muutos ja sädehoidosta johtuva radionekroosi ovat eräitä hoidoista johtuvia muutoksia, jotka aiheuttavat ongelmia magneettikuvantamisen tulosten tulkinnassa. Tähän ongelmaan on haettu ja löydetty ratkaisuja PET-kuvantamisesta. (Roach et al., 2022)

FDG on eniten käytetty PET-merkkiaine onkologiassa, mutta sillä on haastavaa erottaa gliooma terveestä aivokudoksesta. Glukoosiaineenvaihdunta on runsasta ei-neoplastisessakin aivokudoksessa, minkä takia gliooman ja terveen aivokudoksen välille ei synny riittävän suurta kontrastiero. Nykyisin neuro-onkologiassa suositaan radioleimattuja aminohappomerkkiaineita, koska niitä ei juurikaan kerry terveeseen aivokudokseen ja siten niiden avulla on mahdollista saada riittävä kontrastiero ei-neoplastisen aivokudoksen ja kasvainmuutoksen välille. Erityisesti LAT1-spesifit merkkiaineet, kuten FET ja MET ovat laajasti käytössä. (Langen et al., 2017)

LAT1-transporteria esiintyy runsaasti glioomissa, erityisesti korkea-asteisiksi luokiteltavissa, ja sen on huomattu olevan yhteydessä sairauden nopeaan etenemiseen. LAT1-spesifien PET-merkkiaineiden avulla on mahdollista saada tarkempia tuloksia muun muassa glioblastooman koosta ja aktiivisuudesta. (Cappoli et al., 2022) MET ja FET ovat käytetyimpiä PET-merkkiaineita gliomien kuvantamisessa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että MET:n kertyminen kasvaimeen korreloi kasvaimen pahanlaatuisuusluokan kanssa. (Lakomý et al., 2024)

5.2 Aivokuvantaminen

Tässä tutkielman osassa keskitytään LAT1-transportterin ominaisuuksiin ja käyttöön aivojen PET-kuvantamisessa. LAT1-spesifien PET-merkkiaineiden, kuten [18F] F-DOPA:n, avulla voidaan tutkia muun muassa Parkinsonin taudin etenemistä ja neuropsykiatrisia sairauksia, kuten skitsofreniaa (Neves et al., 2021).

Aivo-veriesteellä on merkittävä rooli aivojen suojaamisessa ja kuona-aineiden poistossa. Se säätelee aivoihin kulkeutuvien molekyylien liikettä ja vastaa siten homeostaasin ylläpitämisestä toimien fysikaalisena, metabolisena ja immunologisena suojamuurina. Aivo-verieste on rakenteeltaan puoliläpäisevä kalvo ja se sijaitsee aivojen verisuonissa olevissa endoteelisoluissa. (Chaves et al., 2024)

Aivo-veriesteessä molekyylien kuljetuksesta vastaavat kuljetusproteiinit, joita on erityisesti aivojen endoteelisoluissa, BEC:issä. Aivo-veriesteessä olevia kuljetusproteiineja, eli transporttereita on kahta eri tyyppiä: ABC:t ja SLC:t. LAT1-transportteri kuuluu SLC-ryhmään ja sitä esiintyy aivojen endoteelisoluissa sekä apikaalisilla että basolateraalilla kalvoilla. Sitä esiintyy myös parenkyymisolukossa, kuten aivokuoressa. LAT1-transportteri kuljettaa suurten neutraalien aminohappojen lisäksi aivo-veriестeen läpi myös erilaisia lääkkeitä ja aihiolääkkeitä, kuten gabapentiiniä, melfalaania ja L-DOPA:a. (Chaves et al., 2024) Näistä L-DOPA ja sen analogi ^{18}F -DOPA on tässä tutkielmassa ja tulevissa osioissa keskeisessä asemassa.

5.2.1 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti on maailmassa toiseksi yleisin hermostoa rappeuttava sairaus Alzheimerin jälkeen. Parkinsonin taudin syntymisen päämekanismia pidetään aivojen mustatumakkeen dopaminergisten neuroneiden vaurioitumista, mikä johtaa elimistön dopamiinivarojen ehtymiseen aiheuttaen muun muassa motoristen kykyjen heikkenemistä. Parkinsonin taudin oirekirjoon kuuluu myös kouristelua, kognitiivisia toimintahäiriöitä ja masennusta. (Fezeu et al., 2024) Motoristen kykyjen heikkeneminen ilmenee vasta, kun 50–60 % mustatumakkeen dopaminergisistä neuroneista on vaurioitunut, minkä takia taudin aikainen diagnosointi ja hoidon aloitus on tärkeää. (Depierreux et al., 2021)

Parkinsonismi on yleisnimitys hermostoa rappeuttaville sairauksille, joissa esiintyy motoristen taitojen heikkenemistä. Parkinsonin tauti on yksi näistä ja siitä on olemassa kaksi muotoa: idiopaattinen ja epätyypillinen. Epätyypillisiin Parkinsonin taudin muotoihin kuuluu etenevä supranukleaarinen halvaus (PSP), monisysteemiatrofia (MSA), kortikobasaalinen oireyhtymä (CBS) ja Lewynkappaletauti (LBD). Parkinsonin taudin kummankin muodon erityispiirteenä verrattuna muihin parkinsonismia aiheuttaviin sairauksiin on dopaminergisten systeemien vaurioituminen. Parkinsonin tauti alkaa aivorungosta, josta se leviää keskiaivoissa sijaitsevaan mustatumakkeeseen aiheuttaen dopaminergisten solujen kuoleman. (Michler et al., 2021)

Parkinsonin taudin diagnostiikassa PET-kuvantamista LAT1-spesifiä merkkiainetta F-DOPA:a käyttäen pidetään yhtenä luotettavimmista keinoista, koska sillä on mahdollista havaita dopamiinisynteesin muutokset jo taudin aikaisessa vaiheessa. (Depierreux et al., 2021) F-DOPA:n kertyminen aivoihin korreloi aromaattisten aminohappojen dekarboksylaasin (AADC) aktiivisuuden kanssa monoaminergisissa hermopäätteissä. Kyseinen entsyymi katalysoi useita dekarboksylaatioreaktioita, mukaan lukien L-DOPA:sta dopamiinia ja 5-hydroksitryptofaanista serotoniinia. (Pavese et al., 2012) Parkinsonin taudin diagnostiikassa yhdistetään usein PET-kuvantaminen magneettikuvantamiseen, koska se mahdollistaa aivojen ja aivojuovion toiminnallisen ja rakenteellisen kunnon tutkimisen, mikä lisää diagnoosin tarkkuutta. PET-kuvantamista voidaan pitää tärkeänä työkaluna parkinsonismin erottamisessa muista samankaltaisista sairauksista, jotka kliinisesti vastaavat sitä, mutta joissa dopaminergiset systeemit eivät ole vaurioituneita. (Michler et al., 2021)

5.2.2 Skitsofrenia

Skitsofrenia on psykiatrinen sairaus, jonka oirekirjo on todella laaja. Oirekirjoon kuuluvat muun muassa positiiviset oireet, kuten aistiharhat ja hallusinaatiot, negatiiviset oireet, kuten sosiaalinen syrjäytyminen ja motivaation katoaminen sekä kognitiiviset häiriöt. Skitsofrenia on kokonaisvaltainen sairaus, joka vaikuttaa sekä potilaaseen että yhteiskuntaan. (Owen et al., 2016) Sairauden puhkeamisen patoetiologisenä teoriana on pidetty jo vuosikymmeniä dopamiinihypoteesia. (Howes et al., 2017) Skitsofreniapotilailla aivojuovion presynaptinen dopamiinisynteesi on luonnottoman runsasta (Eisenberg et al., 2024). Dopamiinin virallinen merkitys skitsofreniassa on selvinnyt vasta hiljattain, kun laitteet ja menetelmät ovat kehittyneet. (Howes et al., 2017)

Dopamiinihypoteesin historia perustuu kahteen tutkimustulokseen, joista ensimmäisessä huomattiin dopaminergisten agonistien ja stimulanttien aiheuttavan psykooseja terveillä ihmisillä ja pahentavan skitsofreniapotilaiden psykooseja. Toisen tutkimuksen tuloksena oli antipsykoottisten lääkeaineiden vaikutus aivojen dopamiinijärjestelmään. Ensimmäisen polven antipsykoottisten lääkeaineiden toimintamekanismi tarkentui myöhemmin, kun niiden affiniteetti D2-dopamiinireseptoreihin huomattiin. (Howes et al., 2017)

Skitsofrenian diagnosoimiseen ei ole olemassa testejä, vaan diagnoosin teko perustuu potilaan historiaan ja psyykkisen tilan kartoittamiseen. (Owen et al., 2016) Sairauden pääasiallinen

hoitokeino on antipsykoottiset lääkkeet, joista suurin osa perustuu D2-dopamiinireseptorien toiminnan estämiseen. Kyseiset lääkeaineet eivät kuitenkaan toimi noin neljänneksellä skitsofreniapotilaista. Vastustuskykyisillä skitsofreniapotilailla on myös huomattu, että heillä presynaptisen dopamiinisynteesin kapasiteetti on pieni, päinvastoin kuin suurimmalla osalla muista potilaista. Tällaisia potilaita voidaan hoitaa toisen polven skitsofrenialääkkeellä, klotsapiinilla, mutta sen käyttöön liittyy huomattavia haittavaikutuksia. (Eisenberg et al., 2024) Tämän takia skitsofrenian tutkiminen, sen puhkeamiseen johtavien tekijöiden ymmärtäminen ja uusien hoitomuotojen kehittäminen on tärkeää.

Skitsofrenian laajan oirekirjon ja erilaisten reaktioiden perinteisiin skitsofrenialääkkeisiin on huomattu perustuvan neurobiologiseen moninaisuuteen. (Kim et al., 2017) Tässä tutkielman osiossa keskitytään siihen, miten tätä moninaisuutta voidaan tutkia PET-kuvantamisella LAT1-spesifin F-DOPA merkkiaineen avulla.

PET-kuvantamisella pystytään tutkimaan presynaptisen dopamiinisynteesin kapasiteettia. Tutkimuksia on tehty muun muassa vertailemalla toisiinsa ensimmäisen polven antipsykoottisiin lääkkeisiin suotuisasti vastanneita, vain toisen polven antipsykoottisiin lääkkeisiin suotuisasti vastanneita ja terveitä ihmisiä. (Kim et al., 2017) Tutkimuksissa on saatu selville, että selkein ero ensimmäisen polven antipsykoosilääkkeisiin vastaamisessa on presynaptisen dopamiinisynteesin kapasiteetissa. Alhainen kapasiteetti korreloi tutkimuksissa lääkkeeseen vastaamattomuuden kanssa. Tällä hetkellä on vielä epäselvää, mitkä tekijät varsinaisesti aiheuttavat dopaminergisten systeemien toimintahäiriöitä ja tämän selvittämiseksi vaaditaan lisää tutkimuksia. (Eisenberg et al., 2024)

6 Johtopäätökset

Tässä tutkielmassa oli tarkoitus selvittää, millaisia käyttökohteita LAT1-transportterilla on PET-diagnostiikassa. LAT1-transportteria on tutkittu jo vuosikymmeniä, mutta vasta viime aikoina sen todellinen merkitys ja mahdolliset käyttökohteet ovat selkeytyneet.

Aivokuvantaminen on yksi merkittävimmistä saavutetuista käyttökohteista. Aivojen kasvainmuutosten diagnostiikassa magneettikuvantaminen on yleisin kuvantamismenetelmä, mutta sen heikkoutena on väärät positiiviset tulokset. Tätä ongelmaa on saatu ratkottua PET-kuvantamisella. Neuro-onkologiassa käytettiin alussa pääasiassa radioleimattua glukoosijohdannaista, FDG:tä, merkkiaineena. Sen käyttö perustuu aivojen ja kasvainmuutosten glukoosiaineenvaihdunnan mittaamiseen, mikä on myös samalla menetelmän suurin heikkous. FDG-PET-kuvantamisella ei ole mahdollista saada riittävän suurta kontrastieroja terveeseen aivokudokseen ja kasvainmuutoksen välille, koska aivojen oma glukoosiaineenvaihdunta erottuu liian selkeästi verrattuna kasvaimen glukoosiaineenvaihduntaan. Tämän ongelman ratkaisemiseksi on kehitetty muita, transporttereita hyödyntäviä merkkiaineita, joiden kertymistä haluttuun kudokseen tai elimeen voidaan säännellä molekyylin ominaisuuksilla. Tässä tutkielmassa keskeisimpiä merkkiaineita ovat [18F] F-DOPA, [11C] metioniini ja [18F] fluoro-etyylityrosiini, joista [18F] F-DOPA on nykyisin yksi käytetyimpiä, vaikkakin hieman vaikeasti syntetisoitavia, merkkiaineita neuro-onkologiassa.

Muita merkittäviä käyttökohteita LAT1-transportterilla PET-diagnostiikassa on syöpäkuvantaminen ja neuropsykiatristen sairauksien tutkimus. Esimerkiksi hoitoon vastaamattoman skitsofrenian tutkimus on edistynyt LAT1-spesifin [18F] F-DOPA:n avulla, koska sitä käyttäen on onnistuneesti mitattu presynaptisen dopamiinisynteesin kapasiteetin eroja hoitoon vastaavien skitsofreniapotilaiden dopamiinisynteesiin verrattuna. LAT1-spesifit merkkiaineet ovat edistäneet myös syöpädiagnostiikkaa huomattavasti. [11C] metioniinin ja erityisesti [18F] fluoro-etyylityrosiinin ominaisuudet ovat hyviä kasvaimien koon, levinneisyyden ja soluaktiivisuuden mittauksessa. LAT1-transportterin merkitystä on myös pohdittu autismin kirjon ilmenemisessä, mutta sen diagnostiikkaan tai tutkimukseen ei ole kehitetty PET-merkkiaineita.

PET-kuvantaminen LAT1-transportteria hyödyntäviä merkkiaineita käyttäen on siis tarkka, muita kuvantamis- ja tutkimusmenetelmiä täydentävä ja ei-invasiivinen kuvantamismenetelmä,

jolla on mahdollista saada diagnoosia ja ennustetta varten tärkeää tietoa aivojen toiminnasta, kasvaimien ja etäpesäkkeiden koosta, immunohistokemiasta ja soluaktiivisuudesta.

7 Viiteluettelo

- Abo Qoura, L., Balakin, K. V., Hoffman, R. M., & Pokrovsky, V. S. (2024). The potential of methioninase for cancer treatment. In *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* (Vol. 1879, Issue 4). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189122>
- Brunocilla, C., Console, L., Rovella, F., & Indiveri, C. (2023). Insights into the Transport Cycle of LAT1 and Interaction with the Inhibitor JPH203. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/ijms24044042>
- Cappoli, N., Jenkinson, M. D., Dello Russo, C., & Dickens, D. (2022). LAT1, a novel pharmacological target for the treatment of glioblastoma. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 201). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115103>
- Chaves, J. C. S., Dando, S. J., White, A. R., & Oikari, L. E. (2024). Blood-brain barrier transporters: An overview of function, dysfunction in Alzheimer's disease and strategies for treatment. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1870, Issue 2). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166967>
- Depierreux, F., Parmentier, E., Mackels, L., Baquero, K., Degueldre, C., Balteau, E., Salmon, E., Phillips, C., Bahri, M. A., Maquet, P., & Garraux, G. (2021). Parkinson's disease multimodal imaging: F-DOPA PET, neuromelanin-sensitive and quantitative iron-sensitive MRI. *Npj Parkinson's Disease*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00199-2>
- Drake, L. R., Hillmer, A. T., & Cai, Z. (2020). Approaches to PET imaging of glioblastoma. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25030568>
- Eisenberg, D. P., Blackman, R. K., Tietcheu, M. G., Kohn, P. D., Bettina, J. S., Kolachana, B., Gregory, M. D., & Berman, K. F. (2024). Genetic risk for treatment resistant schizophrenia and corresponding variation in dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability in healthy individuals. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02873-2>
- Fezeu, F., Jbara, O. F., Jbarah, A., Choucha, A., De Maria, L., Ciaglia, E., De Simone, M., & Samnick, S. (2024). PET imaging for a very early detection of rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease – A model-based cost-effectiveness analysis. In *Clinical Neurology and Neurosurgery* (Vol. 243). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2024.108404>
- Finch, A., Solomou, G., Wykes, V., Pohl, U., Bardella, C., & Watts, C. (2021). Advances in research of adult gliomas. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 2, pp. 1–36). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22020924>
- Gomzina, N. A., & Kuznetsova, O. F. (2011). L-[Methyl-(¹¹C)]-Methionine of high enantiomeric purity production via online-¹¹C-methylation of L-homocysteine thiolactone hydrochloride.

- Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 37(2), 191–197.
<https://doi.org/10.1134/S1068162011020051>
- Grosu, A. L., Weber, W. A., Riedel, E., Jeremic, B., Nieder, C., Franz, M., Gumprecht, H., Jaeger, R., Schwaiger, M., & Molls, M. (2005). L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(1), 64–74.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.045>
- Hansen, S. B., & Bender, D. (2022). Advancement in Production of Radiotracers. In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 52, Issue 3, pp. 266–275). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.10.003>
- Hediger, M. A., Cléménçon, B., Burrier, R. E., & Bruford, E. A. (2013). The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): Introduction. In *Molecular Aspects of Medicine* (Vol. 34, Issues 2–3, pp. 95–107). <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.009>
- Howes, O. D., McCutcheon, R., Owen, M. J., & Murray, R. M. (2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. In *Biological Psychiatry* (Vol. 81, Issue 1, pp. 9–20). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
- Huttunen, J., Adla, S. K., Markowicz-Piasecka, M., & Huttunen, K. M. (2022). Increased/Targeted Brain (Pro)Drug Delivery via Utilization of Solute Carriers (SLCs). In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061234>
- Huttunen, J., Agami, M., Tampio, J., Montaser, A. B., & Huttunen, K. M. (2022). Comparison of experimental strategies to study L-type amino acid transporter 1 (LAT1) utilization by ligands. *Molecules*, 27(1). <https://doi.org/10.3390/molecules27010037>
- Ito, K., Matsuda, H., & Kubota, K. (2016). Imaging spectrum and pitfalls of 11C-methionine positron emission tomography in a series of patients with intracranial lesions. *Korean Journal of Radiology*, 17(3), 424–434. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.3.424>
- Kanai, Y. (2022). Amino acid transporter LAT1 (SLC7A5) as a molecular target for cancer diagnosis and therapeutics. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 230). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107964>
- Kandasamy, P., Gyimesi, G., Kanai, Y., & Hediger, M. A. (2018). *Feature Review Amino acid transporters revisited: New views in health and disease*.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.05.003>
- Kim, E., Howes, O. D., Veronese, M., Beck, K., Seo, S., Park, J. W., Lee, J. S., Lee, Y. S., & Kwon, J. S. (2017). Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study. *Neuropsychopharmacology*, 42(4), 941–950.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.258>
- Kubota, Y., Sato, T., Hozumi, C., Han, Q., Aoki, Y., Masaki, N., Obara, K., Tsunoda, T., & Hoffman, R. M. (2023). Superiority of [11C]methionine over [18F]deoxyglucose for PET Imaging of

- Multiple Cancer Types Due to the Methionine Addiction of Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24031935>
- Kwee, T. C., Torigian, D. A., & Alavi, A. (2013). *Overview of Positron Emission Tomography, Hybrid Positron Emission Tomography Instrumentation, and Positron Emission Tomography Quantification*. www.thoracicimaging.com
- Lakomý, R., Lojová, M., Souckova, L., Hynkova, L., Polachova, K., Vasina, J., Demlová, R., Poprach, A., Sana, J., Prochazka, T., Smrcka, M., Fadrus, P., Jancalek, R., Selingerova, I., Belanova, R., Slampa, P., Pospisil, P., & Kazda, T. (2024). 11C-methionine in the diagnostics and management of glioblastoma patients with rapid early progression: nonrandomized, open label, prospective clinical trial (GliOMET). *BMC Cancer*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12469-2>
- Langen, K. J., Hamacher, K., Weckesser, M., Floeth, F., Stoffels, G., Bauer, D., Coenen, H. H., & Pauleit, D. (2006). O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. In *Nuclear Medicine and Biology* (Vol. 33, Issue 3, pp. 287–294). <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002>
- Langen, K. J., Stoffels, G., Filss, C., Heinzl, A., Stegmayr, C., Lohmann, P., Willuweit, A., Neumaier, B., Mottaghy, F. M., & Galldiks, N. (2017). Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). In *Methods* (Vol. 130, pp. 124–134). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.05.019>
- Li, Z., & Conti, P. S. (2010). Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. In *Advanced Drug Delivery Reviews* (Vol. 62, Issue 11, pp. 1031–1051). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.09.007>
- Michler, E., Kaiser, D., Eleftheriadou, K., Falkenburger, B., Kotzerke, J., & Hoberück, S. (2021). Comparison of 6-[18F]FDOPA PET with Nigrosome 1 detection in patients with parkinsonism. *EJNMMI Research*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00758-x>
- Nakajima, R., Kimura, K., Abe, K., & Sakai, S. (2017). 11C-methionine PET/CT findings in benign brain disease. In *Japanese Journal of Radiology* (Vol. 35, Issue 6, pp. 279–288). Springer Tokyo. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0638-7>
- Neverisky, D. L., & Abbott, G. W. (2016). Ion channel–transporter interactions. In *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 51, Issue 4, pp. 257–267). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/10409238.2016.1172553>
- Neves, Â. C. B., Hrynchak, I., Fonseca, I., Alves, V. H. P., Pereira, M. M., Falcão, A., & Abrunhosa, A. J. (2021). Advances in the automated synthesis of 6-[18F]Fluoro-L-DOPA. In *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* (Vol. 6, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00126-z>
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. In *The Lancet* (Vol. 388, Issue 10039, pp. 86–97). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)

- Pavese, N., Simpson, B. S., Metta, V., Ramlackhansingh, A., Chaudhuri, K. R., & Brooks, D. J. (2012). [18F]FDOPA uptake in the raphe nuclei complex reflects serotonin transporter availability. A combined [18F]FDOPA and [11C]DASB PET study in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 59(2), 1080–1084. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.034>
- Puris, E., Gynther, M., Auriola, S., & Huttunen, K. M. (2020). L-Type amino acid transporter 1 as a target for drug delivery. In *Pharmaceutical Research* (Vol. 37, Issue 5). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02826-8>
- Roach, J. R., Plaha, P., McGowan, D. R., & Higgins, G. S. (2022). The role of [18F]fluorodopa positron emission tomography in grading of gliomas. In *Journal of Neuro-Oncology* (Vol. 160, Issue 3, pp. 577–589). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04177-3>
- Santhanam, P., & Taïeb, D. (2014). Role of 18F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. In *Clinical Endocrinology* (Vol. 81, Issue 6, pp. 789–798). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cen.12566>
- Singh, N., & Ecker, G. F. (2018). Insights into the structure, function, and ligand discovery of the large neutral amino acid transporter 1, lat1. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19051278>
- Sipos, D., Debreczeni-Máté, Z., Ritter, Z., Freihat, O., Simon, M., & Kovács, Á. (2024). Complex Diagnostic Challenges in Glioblastoma: The Role of 18F-FDOPA PET Imaging. In *Pharmaceuticals* (Vol. 17, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ph17091215>
- Stegmayr, C., Stoffels, G., Filß, C., Heinzl, A., Lohmann, P., Willuweit, A., Ermert, J., Coenen, H. H., Mottaghy, F. M., Galldiks, N., & Langen, K. J. (2021). Current trends in the use of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F]FET) in neurooncology. In *Nuclear Medicine and Biology* (Vol. 92, pp. 78–84). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.02.006>
- Tărlungeanu, D. C., Deliu, E., Dotter, C. P., Kara, M., Janiesch, P. C., Scalise, M., Galluccio, M., Tesulov, M., Morelli, E., Sonmez, F. M., Bilguvar, K., Ohgaki, R., Kanai, Y., Johansen, A., Esharif, S., Ben-Omran, T., Topcu, M., Schlessinger, A., Indiveri, C., ... Novarino, G. (2016). Impaired Amino Acid Transport at the Blood Brain Barrier Is a Cause of Autism Spectrum Disorder. *Cell*, 167(6), 1481-1494.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.013>
- Wenz, J., Arndt, F., & Samnick, S. (2022). A new concept for the production of 11C-labelled radiotracers. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s41181-022-00159-y>

