

060: Preparación del kit $^{99m}\text{TcEDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$ y su biocinética en mujeres con cáncer de mama

Z. Ortiz-Arzate^{a,b,*}, C. L. Santos-Cuevas^a, B. E. Ocampo-García y G. Ferro-Flores^a

^a Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Toluca, Méx., México

^b Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx., México

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: iqzarehortiz@gmail.com

Introducción: En células de cáncer de mama se encuentran sobreexpresadas las integrinas $\alpha(v)\beta(3)$ y/o $\alpha(v)\beta(5)$ ¹⁻⁴. Los péptidos marcados con base en la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) han mostrado ser radiofármacos con alta afinidad y selectividad por estas integrinas^{5,6}. El objetivo de este estudio fue establecer un modelo biocinético para el radiofármaco $^{99m}\text{TcEDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$ y evaluar su dosimetría en 7 mujeres sanas y 3 pacientes con cáncer de mama.

Materiales y métodos: El marcado con ^{99m}Tc se realizó por la adición de una solución de pertecnecio de sodio y una solución buffer de 0.2 M y pH 7.0 a la formulación liofilizada que contiene E-[c(RGDfK)]₂, EDDA, tricina, manitol y cloruro estano. La pureza radioquímica fue evaluada por Cromatografía Líquida de Alta Resolución en fase reversa y por Cromatografía Instantánea en Capa Fina sobre Silica Gel. Se adquirieron imágenes a cuerpo entero de las 7 mujeres sanas a 0.5, 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración del $^{99m}\text{TcEDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$ obtenido con una pureza radioquímica > 94%. Se dibujaron regiones de interés (ROIs) alrededor de los órganos de interés en cada periodo de tiempo. Se convirtió cada ROI a actividad usando el método de vistas conjugadas. Se utilizó la secuencia de imágenes para extrapolar curvas de actividad-tiempo del $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$ en cada órgano para ajustar a un modelo biocinético y calcular el número total de desintegraciones (N) que ocurrieron en las regiones fuente. Se introdujeron los datos de N en el código OLINDA EXM para estimar la dosis de radiación interna. Se obtuvieron imágenes estáticas a una hora, en posición supina con las manos detrás de la cabeza, de 3 pacientes con cáncer de mama confirmado histológicamente.

Resultados: El mostró alta estabilidad en suero humano y captación específica por las integrinas. En las voluntarias sanas el radiofármaco tuvo una vida media sanguínea de 1.60 minuto para el componente rápido, de 1.0 hora y 4.03 horas para el primer y segundo componente lento, respectivamente. Las imágenes de pacientes con cáncer de mama mostraron una relación tumor/sangre promedio de 3.61 ± 0.62 a una hora (fig. 1). Las dosis equivalentes promedio calculadas para estas pacientes usando 740 MBq fueron de 6.2, 20.7, 34.5, 4.9, y 57.0 mSv para intestino, bazo, riñones, hígado y tiroides respectivamente y la dosis efectiva fue de 6.1 mSv.

Conclusiones: El $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$ obtenido a partir del kit formulado presenta una alta captación en pacientes con lesiones malignas, por lo que es un radiofármaco

prometedor para imagen de blancos específicos de cáncer de mama. Los resultados obtenidos justifican un estudio clínico posterior para determinar la especificidad/sensibilidad de $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-E-[c(RGDfK)]}_2$.

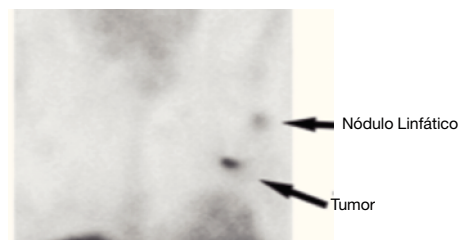
Agradecimientos

Al Consejo Nacional de ciencia y Tecnología por soportar el proyecto (CONACYT-SEP-CB-2010-01-150942).

Bibliografía

1. Taherian A, Li X, Liu Y, et al. Differences in integrin expression and signaling within human breast cancer cells. *BMC Cancer* 2011;11:293:1-15.
2. Hwang R, Varner J. The role of integrins in tumor angiogenesis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:991-1006.
3. Jin H, Varner J. Integrins: roles in cancer development and as treatment targets. *Br J Cancer* 2004;90:561-565.
4. Pointer SM, Muller WJ. Integrins in mammary-stem-cell biology and breast-cancer progression-a role in cancer stem cells?. *Integrins in Stem cell and cancer initiation. J Cell Sci* 2009;122:207-214.
5. Haubner R, Kuhnast B, Mang C. [18F]Galacto-RGD: synthesis, radiolabeling, metabolic stability, and radiation dose estimates. *Bioconjugate Chem* 2004;15:61-69.
6. Li Z, Cai W, Cao Q, et al. ^{64}Cu -labeled tetrameric and octameric RGD peptides for small-animal PET of tumor $\alpha v \beta 3$ integrin expression. *J Nucl Med* 2007;48:1162-1171.

Figura 1 Captación específica del radiofármaco en el tumor de paciente con cáncer de mama izquierda.



070: Evaluación del efecto fototérmico y radioterapéutico del sistema $^{177}\text{Lu-AuNP-RGDfK(C)}$ en células de cáncer de mama

M. Luna-Gutiérrez^{a,b}, G. Ferro-Flores^{a,*}, B. Ocampo-García^a, C. Santos-Cuevas^a, N. Jiménez-Mancilla^{a,b}, E. Azorín-Vega^a y K. Isaac-Olivé^b

^a Departamento de Materiales Radiactivos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Toluca, Méx., México

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx., México

* Autor para correspondencia: Correos electrónicos:

ferro_flores@yahoo.com.mx, guillermina.ferro@inin.gob.mx

Introducción: La conjugación de péptidos a nanopartículas de oro (AuNPs) produce sistemas multiméricos estables y bicompatibles con reconocimiento de blancos moleculares específicos. Los péptidos basados en la secuencia cíclica Arg-Gly-Asp (RGD) se han reportado como agentes con alta afinidad para integrinas $\alpha(v)\beta(3)$ y $\alpha(v)\beta(5)$ que están sobreexpresadas en células de cáncer¹. El objetivo de esta

investigación fue evaluar el potencial *in vitro* de las nanopartículas de oro marcadas con ^{177}Lu y conjugadas al péptido ciclo-[RGDFK(C)] (^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)]) como un sistema de terapia fototérmicaplasmonica y radioterapia dirigida en células de cáncer de mama MCF7.

Materiales y métodos: Los péptidos de RGD se conjugaron por reacción espontánea de los grupos tiol de la cisteína (C) con la superficie de las AuNPs (20 nm). Se realizó la caracterización del sistema por medio de técnicas espectroscópicas. Se evaluó la viabilidad celular en células MCF7 tratadas con ^{177}Lu -AuNP-RGD después de ser irradiadas con un láser. Se evaluó la viabilidad celular en células MCF7 después de ser tratadas con ^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)], ^{177}Lu -AuNP y ^{177}Lu -RGD. Se determinó la internalización de ^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)] en las células por microscopia de fluorescencia. **Resultados:** Las técnicas espectroscópicas mostraron que las AuNPs se funcionalizaron con los péptidos. Después de la irradiación láser, la presencia de c[RGDFK(C)]-AuNP en las células causó un incremento significativo en la temperatura del medio y una disminución en la viabilidad celular (fig. 1A). La proliferación celular en las células MCF7 se inhibió significativamente después del tratamiento con el sistema ^{177}Lu -AuNP-RGD (fig. 1B). La imagen de microscopia de fluorescencia mostró la internalización del sistema ^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)] en el citoplasma de las células MCF7 (fig. 2). **Conclusiones:** Este estudio demostró que el sistema ^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)] exhibe propiedades adecuadas para la terapia fototérmica plasmónica y radioterapia localizada en el tratamiento del cáncer de mama.

Agradecimientos

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-SEP-CB-2010-01-150942).

Bibliografía

1. Luna-Gutierrez M, Ferro-Flores G. ^{177}Lu -labeled monomeric, dimeric and multimeric RGD peptides for therapy of tumor expressing $\alpha(v)\beta(3)$ integrins. J Label Compd Radiopharm 2012;50:140-148.

Figura 1 A) Los tratamientos con AuNP aumentan la temperatura del medio a 50.5°C en comparación con 40.3°C obtenidos en los tratamientos sin AuNP. B) La proliferación celular en las células MCF7 se inhibió significativamente después de exponerlas al tratamiento con el sistema ^{177}Lu -AuNP-RGD.

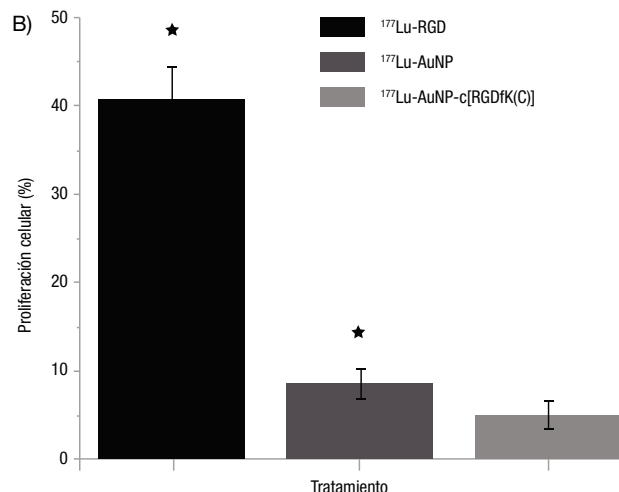
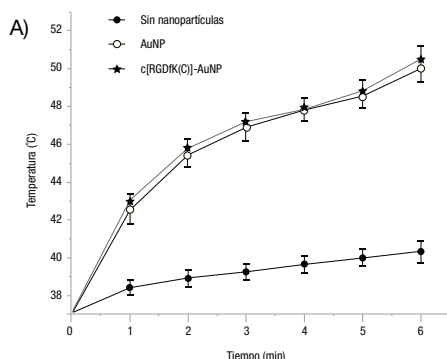
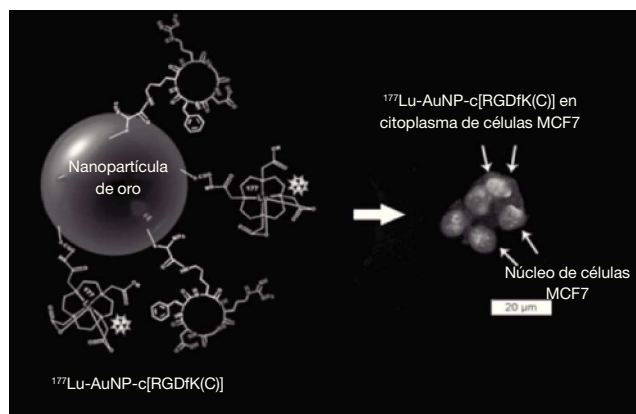


Figura 2 A la izquierda se muestra la estructura química del sistema ^{177}Lu -AuNP-c[RGDFK(C)], a la derecha se muestra la imagen de microscopia de fluorescencia donde los núcleos de las células están teñidos de color azul, y la fluorescencia propia de las AuNP se detecta en color rojo, mostrando que las AuNP están inmersas en el citoplasma celular.



080: Termoablación inducida con un campo de radiofrecuencia en células de cáncer de mama utilizando nanopartículas de oro marcadas con ^{177}Lu y conjugadas al péptido c[RGDFK(C)]

L. Sánchez-Hernández^{a,b}, C. Santos-Cuevas^a, G. Ferro-Flores^{a,*} y E. Azorín-Vega^a

^a Departamento de Materiales Radiactivos, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Toluca, Méx., México

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Méx., México

* Autor para correspondencia: Correos electrónicos: ferro_flores@yahoo.com.mx; guillermina.ferro@inin.gob.mx

Introducción: En este trabajo se utilizó un generador de radiofrecuencia (RF) de 13.56 MHz para inducir termoablación en células de cáncer de mama MCF7 tratadas con nanopartículas de oro (AuNP) conjugadas al péptido c[RGDFK(C)]. Dicho péptido se une de manera específica a las integrinas $\alpha(v)\beta(3)$ y $\alpha(v)\beta(5)$ sobreexpresadas en la membrana celular de células de cáncer de mama.