

P32

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE COMPLEXOS CATIONICOS DE $^{99m}\text{Tc(I)}$ PARA DETECÇÃO TUMORALS. CUNHA, L. GANO, A. PAULO, I. SANTOS
Instituto Tecnológico Nuclear. Sacavém. Portugal

O diagnóstico precoce de tumores malignos é fundamental para definir uma estratégia terapêutica adequada. Radiofármacos com base em moléculas de natureza muito variada, com mecanismos de fixação diferentes e mais ou menos específicos são utilizados na detecção tumoral. Compostos cationicos e com carácter lipofílico possuem a capacidade de atravessar as membranas celulares acumulando-se no interior da mitocôndria em consequência do seu potencial transmembranar negativo. Considerando que este potencial é bastante superior nas células tumorais comparativamente a células normais, a concepção de novos compostos radioactivos, cationicos e lipofílicos pode ser útil no desenvolvimento de radiofármacos para imagiologia de tumores.

Este trabalho teve como objectivo a avaliação do potencial interesse clínico na detecção tumoral de 4 novos complexos organometálicos de $^{99m}\text{Tc(I)}$ com carácter cationico e estabilizados por ligandos do tipo bis(pirazolo)etilamina (1a e 2a) e tris(pirazolilo)metano (3a e 4a), comparativamente aos radiofármacos Sestamibi- ^{99m}Tc e Tetrofosmina- ^{99m}Tc . Foram realizados ensaios *in vitro* para avaliar a captação e retenção dos complexos- ^{99m}Tc em linhas celulares de adenocarcinoma da mama (MCF-7), da próstata (PC3), de melanoma (B16-F1) e de fibroblastos pulmonares (V79). Foi também determinada a taxa de internalização dos complexos mais promissores nas células MCF-7 e PC-3 e estudado o seu mecanismo de captação recorrendo a moduladores dos processos de troca iónica transmembranar.

A captação total dos complexos pelas células V79 foi inferior à captação pelas células de origem tumoral. Os complexos 3a e 4a apresentaram taxas de captação significativamente superiores a 1a e 2a. Quando comparados com os radiofármacos em utilização clínica, 3a e 4a revelaram cinéticas de captação e percentagem de internalização comparáveis ou significativamente superiores. As taxas de retenção nas células MCF-7 são da mesma ordem de grandeza mas a cinética de efluxo é mais rápida nas células PC-3. A captação celular de 3a e 4a foi inibida pela ubaína. A menor captação dos complexos pelas células V79 deve-se provavelmente ao menor número de mitocôndrias e ao potencial de membrana nas células de origem não tumoral. O baixo nível de captação de 1a e 2a pode ser explicado pelo seu carácter hidrofílico. Enquanto a maior captação de 3a e 4a reflecte a sua lipofilia. A cinética de internalização e efluxo destes complexos é comparável ou superior ao Sestamibi- ^{99m}Tc , indicando um período de permanência na célula compatível com eventual detecção tumoral. Contudo o mecanismo de captação é diferente do descrito para este radiofármaco, uma vez que a inibição pela ubaína

indica a contribuição de uma via de transporte activo.

Concluindo, os perfis de captação, internalização e retenção de 3a e 4a em linhas de adenocarcinomas humanos versus Sestamibi- ^{99m}Tc e Tetrofosmina- ^{99m}Tc sugerem que estes complexos possuem potencial interesse clínico na detecção de tumores.

P33

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CLÍNICO DE NOVOS RADIOLIGANDOS PARA O RECEPTOR ESTROGÉNICO EM DIAGNÓSTICO E/OU TERAPIA

C. NETO, M.C. OLIVEIRA, L. GANO, F. MARQUES, I. SANTOS, T. YASUDA, T. THIEMANN, A.C. SANTOS, M.F. BOTELHO, C.F. OLIVEIRA

Instituto Tecnológico e Nuclear. Sacavém. Portugal
Centro de Investigação em Meio Ambiente Genética e Oncobiologia. Coimbra. Portugal
Interdisciplinary Graduate School of Engineering Sciences. Kyushu University. Fukuoka. Japão
Department of Chemistry. Faculty of Sciences. United Arab Emirates University. United Arab Emirates
Instituto de Biofísica e Biomatemática. Clínica Ginecológica. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, Portugal

Os receptores estrogénicos (RE) são marcadores de prognóstico com expressão nuclear que estão presentes em 50 a 80% dos carcinomas da mama. A maioria dos tumores que exprime positividade para estes receptores responde à terapêutica hormonal pelo que a sua avaliação constitui um factor preditivo da resposta à terapêutica. Ligandos baseados na molécula do estradiol com afinidade e selectividade para os RE podem ter um papel importante na visualização e/ou terapia destes tumores quando marcados com um radionuclídeo com características apropriadas.

O trabalho realizado consistiu na síntese de novas moléculas radioiodadas da família do estradiol modificadas por introdução de diferentes cadeias alquílicas na sua estrutura e no estudo do seu comportamento biológico *in vitro* e *in vivo*.

Os derivados do estradiol foram sintetizados, radioiodados (^{125}I) e caracterizados pelas técnicas analíticas convencionais (RMN e MS) e Cromatografia Líquida de Alta Pressão em fase reversa (HPLC-RP). Foram também realizados ensaios de avaliação biológica *in vitro* e estudos de biodistribuição animal em ratos fêmea imaturos.

Após purificação por HPLC-RP obtiveram-se radioligandos com elevada pureza radioquímica, alta actividade específica e radioquimicamente estáveis *in vitro*. A influência da natureza do grupo terminal da cadeia alquílica (nitrilo vs amida) no comportamento biológico das novas moléculas foi avaliada quer por comparação das afinidades de ligação para os RE (17,2% e 1,1% respectivamente) quer através da fixação *in vivo* do composto marcado em órgãos alvo de modelo animal.

O nitrilo radioiodado demonstrou elevada estabilidade radioquímica em amostras biológicas, sangue e homogenato de fígado. A amida radioiodada evidenciou rápida

metabolização provavelmente devido à hidrólise da amida terminal. A substituição do grupo nitrilo pelo grupo amida, conduz a uma perda de afinidade para o RE que se reflecte num perfil de biodistribuição desfavorável. Por outro lado, o nitrilo apresenta uma melhor razão útero/sangue (25:1 às 2 h) e útero/tecido não alvo (32:1) o que está de acordo com o valor de afinidade mais elevado para os RE. Contudo, apesar da elevada fixação e selectividade para os tecidos alvo este radioligando não apresentou especificidade de fixação a nível do útero sugerindo um mecanismo não mediado por receptores.

A introdução de diferentes grupos funcionais na estrutura da molécula do estradiol conduz a alterações significativas no seu comportamento biológico, não sendo contudo muito claro se estas alterações resultam de uma alteração na lipofilia ou de transformações metabólicas. Apesar da reduzida capacidade dos novos radioligandos para reconhecerem os RE os diferentes comportamentos biológicos encontrados podem fornecer informação relevante para o desenho de novas sondas radioactivas dirigidas ao RE contribuindo para a melhoria da qualidade de vida de doentes portadoras de cancro da mama.

P34

SÍNTESE E PURIFICAÇÃO DE [11C]-RACLOPRIDE

G. CLEMENTE, J.P. OTERELO, M.C. RODRIGUES, A. ABRUNHOSA, A. RODRIGUES

Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

Introdução: O raclopride é um antagonista sintético dos receptores dopaminérgicos do tipo D2, de elevada especificidade e afinidade. A radiomarcagem com 11C e o seu uso em Tomografia por Emissão de Positrões (PET) permite o mapeamento in vivo destes neuroreceptores que estão associados a determinadas alterações morfofuncionais neurológicas e psiquiátricas.

Devido ao curto período de semi-desintegração do 11C, é importante que o processo de síntese, purificação e avaliação do [11C]-raclopride, antes da sua administração, seja limitado ao mínimo tempo possível, sem que se afecte a reprodutibilidade, rendimento e actividade específica, bem como o grau de pureza, quer química quer radioquímica.

Objectivos: Dar a conhecer um processo rápido e optimizado de síntese e purificação do [11C]-raclopride.

Material e Métodos: O trabalho apoiou-se em pesquisa bibliográfica 1,2,3 e na utilização do sistema de produção de 11CH3I (MeI-PlusTM da BIOSCAN, Inc.), do sistema de 11C-metilação (AutoLoopTM da BIOSCAN, Inc.) e do módulo de reformulação (ReFORM-PlusTM da Bioscan, Inc.).

Métodos: Obteve-se o radioisótopo de carbono, na forma de [11C]CO₂, através da reacção 14N(p,α)11C por irradiação em ciclotrão de um alvo gasoso de azoto. O [11C]CO₂ foi posteriormente reduzido a [11C]CH₃OH através da reacção com uma solução LiAlH₄/THF e, com a adição de HI, obteve-se o iodo[11C]metano.

A síntese do [11C]-raclopride baseia-se num método de O-metilação do precursor desmetil-raclopride com o 11CH₃I no AutoLoopTM, em condições alcalinas e tendo DMSO como solvente. Após 5 minutos a 90°C purifica-se a mistura reaccional resultante do loop por HPLC. No final procede-se à reformulação do radiofármaco por filtração e eluição com NaCl 0.9%, tornando-o numa solução injectável.

Resultados: Cerca de 80% do 11CH₃I é incorporado no [11C]-raclopride, tendo a reacção final um rendimento de ± 40%. Após purificação e reformulação obtém-se uma solução injectável límpida e incolor, com um pH entre 4,5 e 8,5 e uma pureza radioquímica superior a 95%. A actividade específica situa-se nos 40-55GBq/μmole.

Discussão: A síntese da solução injectável de [11C]-raclopride através do método descrito leva a que, num período de tempo inferior a duas semi-desintegrações do 11C, se produza o radiofármaco com elevado grau de pureza e actividade específica.

Conclusões: Devido ao curto período de semi-desintegração do 11C, a relativa simplicidade da síntese do [11C]-raclopride esconde um problema: a prontidão com que o radiofármaco terá de ser sintetizado, purificado e administrado. É assim importante que todo o processo de síntese e avaliação do radiofármaco seja limitado ao mínimo de tempo possível. Também é importante para a rapidez do processo a co-existência de um ciclotrão e de um tomógrafo PET.

Bibliografia

1. EHRIN E et al: Synthesis of [Methoxy-3H]- and [Methoxy-11C]-labelled Raclopride. Specific Dopamine-D2 Receptor Ligands. J Labelled Compd Radiopharm 1987;24:931-940
2. SCHERER U et al: Improvements in Quality Assurance of [Carbon-11]Raclopride. IVth International Workshop on Targetry and Target Chemistry 1991;223-7
3. SLIFSTEIN M et al: Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Dopamine D2 Ligand 11C-Raclopride Determined from Human Whole-Body PET. J Nucl Med 2006;47:313-9

P35

SÍNTESE DE [18F]-FDG NO MÓDULO SYNTHERA®

E. FERNANDES, R. VITÓRIO, J.P. OTERELO, G. CLEMENTE, M.C. RODRIGUES, C. GUERREIRO, A. ABRUNHOSA, A. RODRIGUES

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra. Coimbra. Portugal

Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde. Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal

Introdução: A [18F]-FDG (2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucose) é um análogo da glucose, para uso diagnóstico em Tomografia por Emissão de Positrões (PET), na qual o grupo OH no carbono da posição 2 é substituído por um radioisótopo de flúor-18. Tal como a glucose, a [18F]-FDG é captada pelas células por difusão facilitada e de seguida fosforilada pela hexoquinase mas, ao contrário da primeira, devido a não possuir o grupo hidroxilo na posição 2 não