

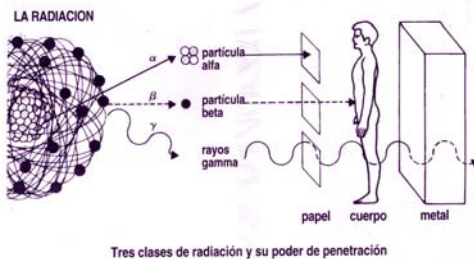
**COMPLEJOS DE RADIOMETALES EN
MEDICINA NUCLEAR:
ACTUALIDAD Y PERSPECTIVAS**

*Dra. ANA M. REY
PROF. AGREGADA DE RADIOQUÍMICA
DEPTO "ESTRELLA CAMPOS"
FACULTAD DE QUÍMICA*

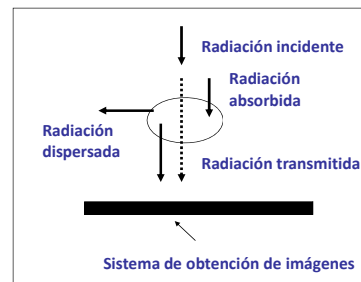
MEDICINA NUCLEAR

- Es una especialidad médica que utiliza las radiaciones ionizantes con fines diagnósticos o terapéuticos.
- Implica la administración generalmente intravenosa de agentes radiactivos, los radiofármacos.

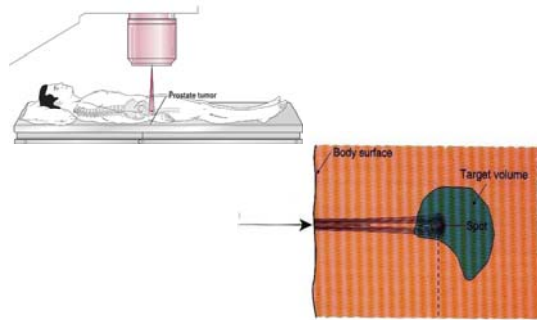
**LAS RADIACIONES
Y SU PODER DE PENETRACION**



**APLICACIONES DIAGNÓSTICOS
CONVENCIONALES: RAYOS X**



APLICACIONES TERAPÉUTICAS : RADIOTERAPIA EXTERNA



FUENTES RADIATIVAS

FUENTES SELLADAS:



FUENTES ABIERTAS:



RADIOFÁRMACOS

- Son preparados radiactivos aptos para ser administrados en seres humanos.
- Se administran a nivel de “trazas” con fines diagnósticos o terapéuticos.
- No producen efectos farmacológicos sino que es la energía emitida en el decaimiento radiactivo (radiación) la responsable de su función.

APLICACIÓN DIAGNÓSTICA



DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES



El radiofármaco es preparado y administrado al paciente, generalmente por vía intravenosa



La radiación emitida es medida externamente al paciente con equipamiento adecuado



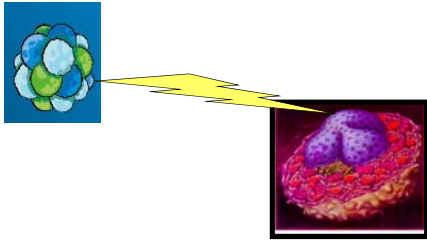
El patrón de distribución de la actividad en el órgano en estudio permite diagnosticar diversas patologías



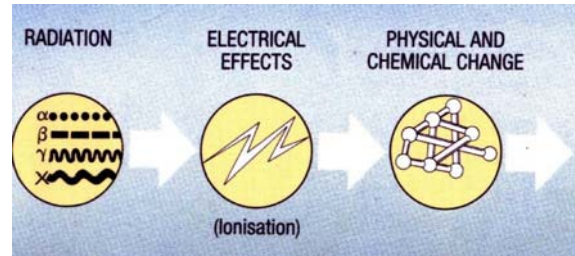
VENTAJAS DEL DIAGNÓSTICO CON RADIOFÁRMACOS

- Las imágenes obtenidas no son anatómicas sino funcionales, ya que dependen de la absorción, distribución y excreción del radiofármaco.
- Permite estudiar el metabolismo y los procesos bioquímicos "in vivo", preparando radiofármacos a partir de biomoléculas.

APLICACIÓN TERAPÉUTICA



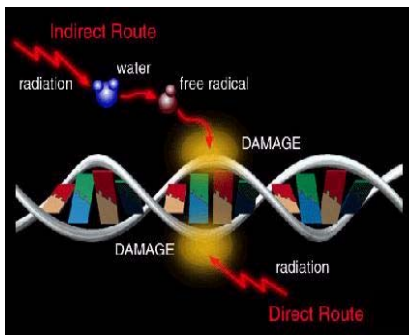
EFFECTOS DE LA RADIACIÓN EN LA MATERIA



EFFECTOS INDIRECTOS

RADICALES LIBRES

Especies reactivas del oxígeno generadas a partir de la radiólisis del agua



EFFECTOS DIRECTOS

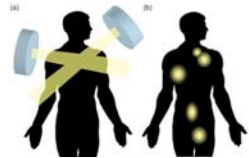
TERAPIA CON RADIOFÁRMACOS (endorradioterapia)



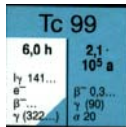
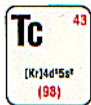
El radiofármaco es preparado y administrado al paciente, generalmente por vía intravenosa



El radiofármaco se acumula selectivamente en las células tumorales y la energía emitida las destruye



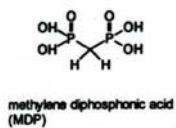
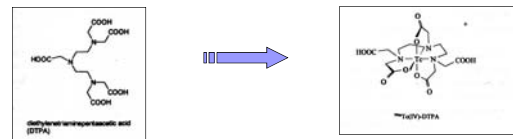
TECNECIO



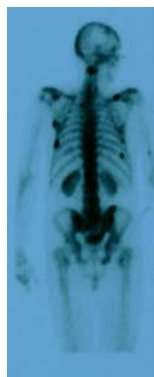
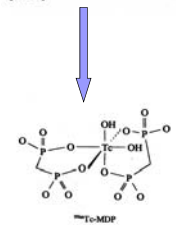
Emisión γ pura
Alto rendimiento de fotones
Energía γ de 140 KeV
 $T_{1/2}$ de 6 horas
Química versátil

RADIOFÁRMACOS DE Tc DE PRIMERA GENERACION

- Especies simples marcadas con ^{99m}Tc que permiten medir funciones orgánicas básicas e inespecíficas.
- En general el marcado se realiza por reducción directa del ligando. La estructura no se conoce ya que no ha podido ser elucidada

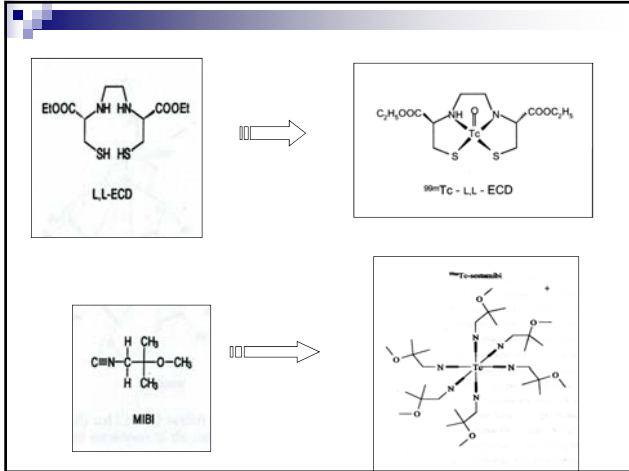


methylene diphosphonic acid (MDP)



COMPLEJOS DE Tc DE SEGUNDA GENERACION

- Compuestos diseñados utilizando los conocimientos de química de coordinación y realizando estudios sistemáticos estructura-biodistribución para optimizar la captación



ESTUDIOS CARDÍACOS

El radiofármaco catión lipofílico que ingresa al corazón por difusión pasiva.

Comparando las imágenes en esfuerzo y en reposo es posible distinguir entre infarto e isquemia.

COMPLEJOS DE Tc DE TERCERA GENERACION

■ Compuestos basados en ligandos biológicamente relevantes que permitan estudiar procesos bioquímicos "in vivo". Se trata de proteínas, péptidos, sustratos de enzimas o de receptores.

Chemical structures shown: Cocaine and TRODAT-1.

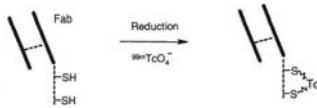
^{99m}Tc -TRODAT

Captación normal

Captación patológica

MARCACIÓN DE BIOMOLÉCULAS

■ Marcación Directa



Puede haber pérdida de bioactividad si la cisteína forma parte del sitio activo.

El agente reductor puede también dañar la proteína.

Leukoscan®: Sulesomab

Anticuerpo antigranulocitos específico para infección

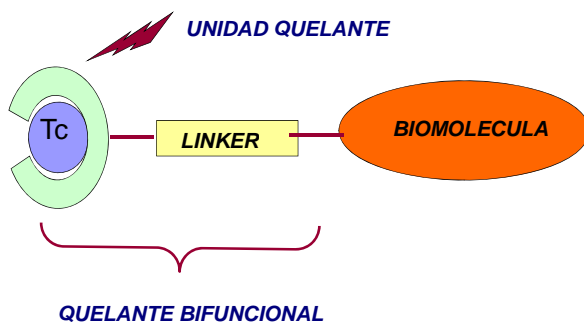


Imagen normal

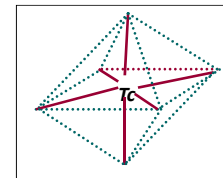
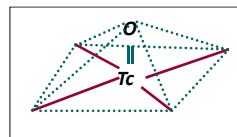


Osteomielitis de hueso largo

Uso de agentes quelantes bifuncionales

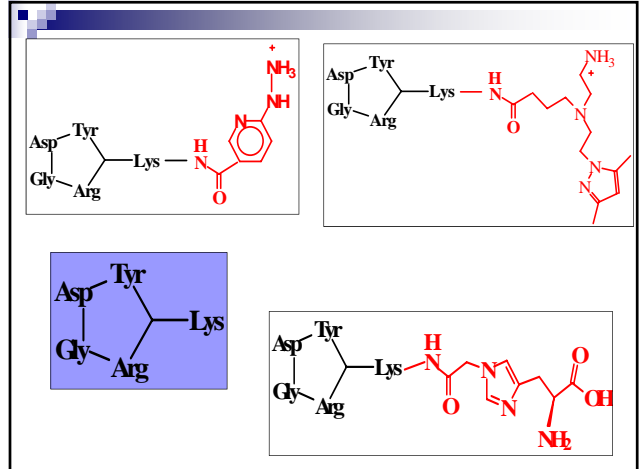
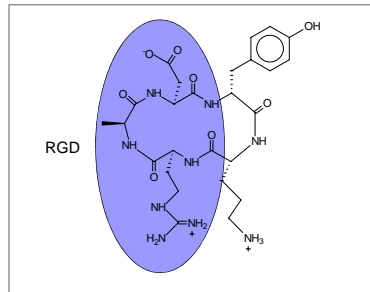
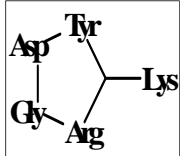


Cada tipo de quelante está caracterizado por una geometría específica que puede producir una importante distorsión tridimensional al ligando, haciendo que se pierda la interacción con el receptor.



La porción quelante también permite modificar parámetros farmacocinéticos: depuración sanguínea, vía y magnitud de la excreción, con la consiguiente mejora en la biodistribución y calidad de imágenes.

PEPTIDOS RGD PARA IMÁGENES DE LA INTEGRINA $\alpha V \beta 3$



INFLUENCIA DEL "CORE" EN LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Péptido	Método de marcación	Tiempo de retención	Unión a proteínas
1	Hynic/EDDA	14 min	1.9 %
2	Tc(I)CO ₃	19 min	11.8 %
3	Tc(I)CO ₃	21.5 min	19.7 %
5	Tc(III) 4+1	22	27.0 %
6	Tc(III) 4 +1	21	15.0 %
7	Tc(V)N	23	6.9 %

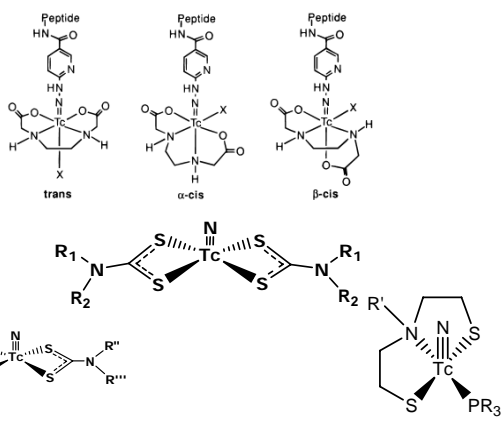
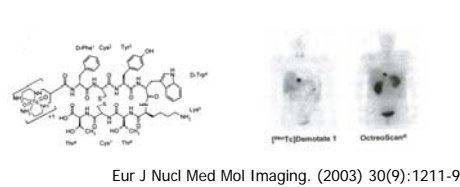
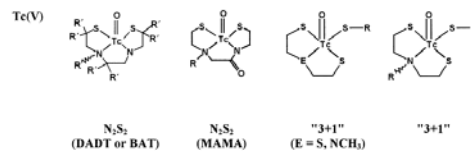
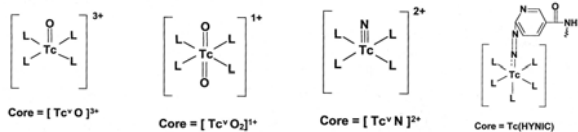
INFLUENCIA DEL "CORE" EN LA BIODISTRIBUCIÓN

Péptido	% Sangre	% Orina 2 h. P.i.	% Hígado +Int.
1	0.41	79.5	9.0
2	1.9	67.3	13.6
3	1.4	64.3	23.9
5	5.3	55.0	14.7
6	0.94	75.2	11.7
7	0.28	46.4	28.4

"CORES" MAS COMUNES

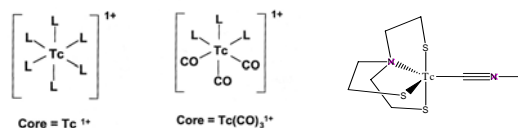
Tc en estados de oxidación altos

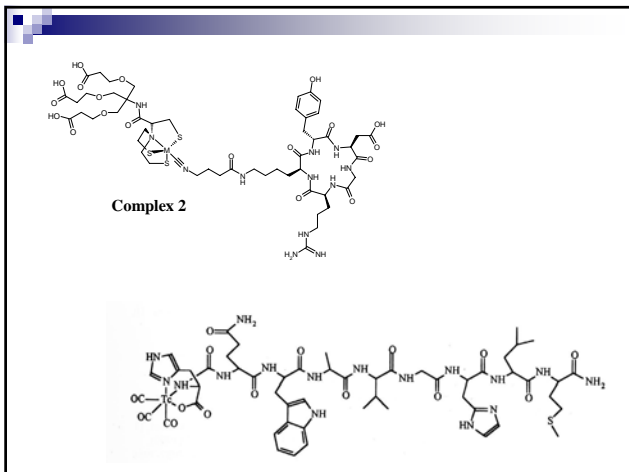
Es un metal "duro" y se unen con ligandos "duros" grupos oxo, nitruro o nitreno formando los "cores".



Tc en estados de oxidación bajos

Son metales "blandos" y se unen directamente con ligandos "blandos" generalmente aceptores π como isonitrilos, fosfinas o arenos.





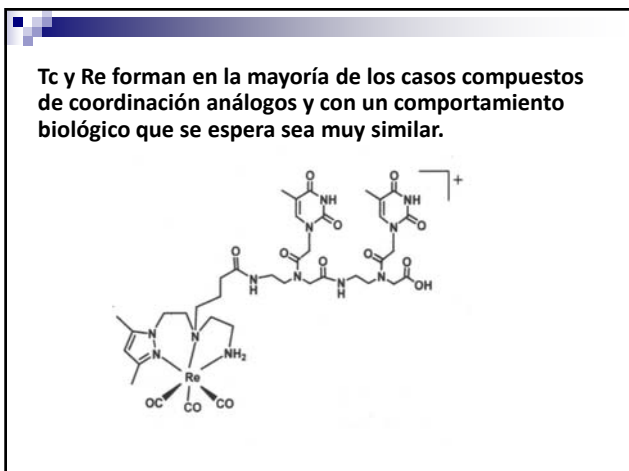
RENIO

Re 186
 $2 \cdot 10^5$ a 90,64 h
 β^- 1,1...
 γ 137...

$t_{1/2} = 90.6$ horas.
 $E_{\text{b\acute{m}ax}} = 1.1$ MeV
 $E_{\gamma} = 137$ KeV

Re 188
18,6 m 16,98 h
 β^- 2,1...
 γ 153...
 γ 155...
 γ 157...

$t_{1/2} = 17$ horas.
 $E_{\text{b\acute{m}ax}} = 2.1$ MeV
 $E_{\gamma} = 155$ KeV

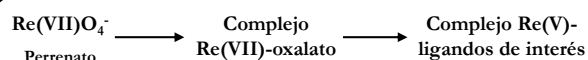


ANALOGÍA TECNECIO-RENIO

PROPIEDADES	Tc	Re
<i>Radio iónico</i>	0.56 Å	0.56 Å
<i>Distancia M-O</i>	1.75 Å	1.97 Å
<i>Pot. de ionización</i>	95 eV	79 eV
<i>Pot. redox</i>	<	>

La mayor diferencia entre ambos metales es el mayor potencial redox del Re que determina la necesidad de condiciones de reducción más energéticas y determina un mayor riesgo de reoxidación.

Principio de expansión de la esfera de coordinación



Geometría tetraédrica

Geometría penta o hexacoordinada

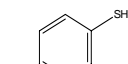
Bolzati C. et. at. Nucl. Med and Biol. 27: 309-314 (2000)

Ligando tridentado

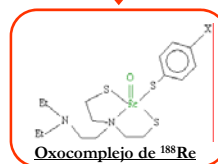


N, N-bis (2-mercaptoetil)-N', N'-diethylendiamina

Coligando monodentado



p-iodotiofenol



RESULTADOS

Con oxalato: ~ 90%

Sin oxalato ~ 30%

MOLECULAS DE INTERES

- Bifosfonatos, coloides, péptidos, anticuerpos

EJEMPLO:

TRATAMIENTO PALIATIVO DEL DOLOR ÓSEO

Los pacientes con metástasis óseas padecen intensos dolores, los que no pueden ser controlados mediante analgésicos convencionales ni opiáceos.

La administración de radiofármacos que se acumulan selectivamente en las metástasis óseas, suministrando una alta dosis local de radiación β constituye una herramienta paliativa importante.

Los radiofármacos más empleados son el ^{89}Sr y los difosfonatos marcados con ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re y ^{188}Re .

PRINCIPALES RADIONUCLEIDOS UTILIZADOS EN TERAPIA

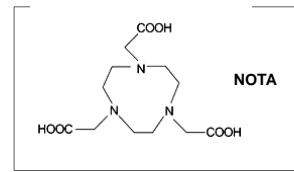
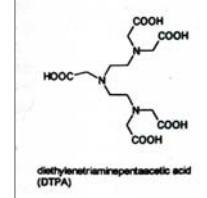
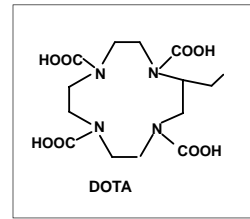
NUCLEIDO	EMISIÓN	ENERGÍA max.(MeV)	RANGO (mm.)	$T_{1/2}$
^{90}Y	β, γ	2.28	12.0	2.7 días
^{131}I	β, γ	0.61	2.4	8.0 días
^{186}Re	β, γ	1.08	5.0	3.8 días
^{188}Re	β, γ	2.11	10.8	17 horas
^{153}Sm	β, γ	0.81	3.0	1.95 días
^{165}Dy	β, γ	1.29	6.4	2.3 horas
^{117m}Sn	C.E, e^- Auger	0.16	0.3	13.6 días
^{212}Bi	α	8.8	0.087	1.0 hs.

METALES TRIVALENTES

Existen diversos metales trivalentes que son utilizados para terapia pero también para diagnóstico: Ga, In, Sm, Lu, etc.

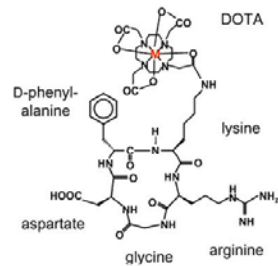
La marcación se produce por incubación con el ligando en condiciones de pH y temperatura adecuadas sin necesidad de reducción previa.

Los ligandos basados en biomoléculas utilizan como quelantes bifuncionales generalmente el DTPA o macrociclos como el DOTA o el NOTA.

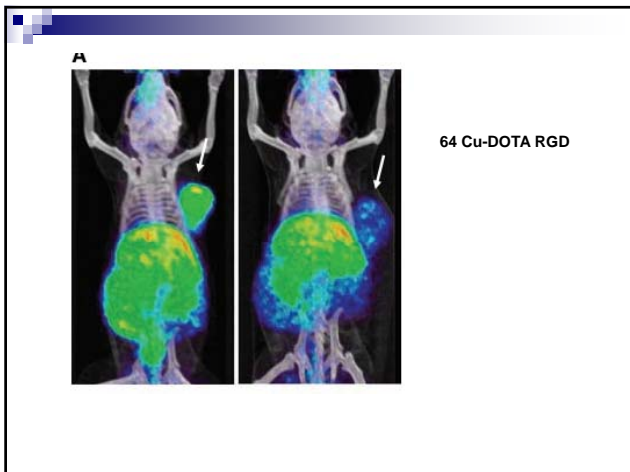


^{111}In -DTPA OCTREOTIDE
OCTREOSCAN

OctreoScan®



^{68}Ga -DOTA RGD



DESARROLLO EN EL URUGUAY

La Radiofarmacia en Uruguay tiene una larga tradición dentro de la UDELAR.

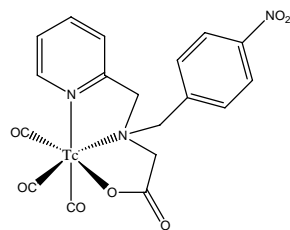
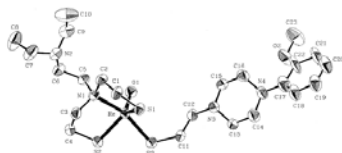
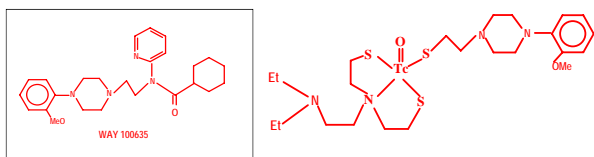
La Cátedra de Radioquímica, Facultad de Química y el Depto de Radiofarmacia, Centro de Inv. Nucleares, Facultad de Ciencias realizan investigación, docencia y asesoramientos en el área

Dentro de la temática específica de los Radiofármacos de diagnóstico y terapia del cáncer se trabaja con ^{99m}Tc , ^{188}Re y ^{177}Lu tanto en la transferencia a nuestro medio de productos desarrollados en el exterior como en el diseño de nuevos compuestos.

También se ha trabajado en forma eventual con ^{153}Sm y ^{90}Y

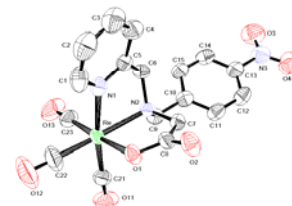
Nucl. Med. Biol. 29 (2002), 217-226.

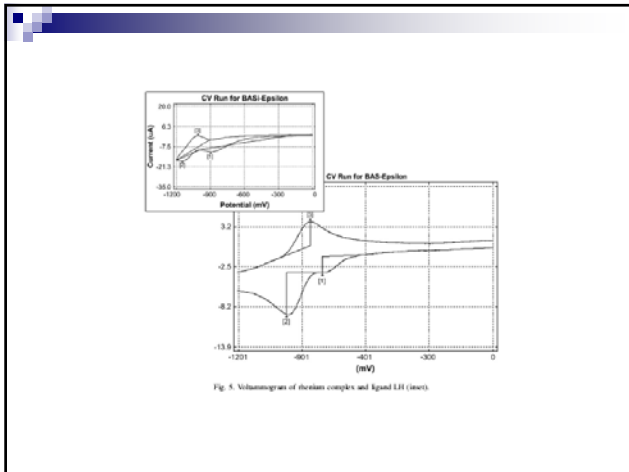
A. León et al.




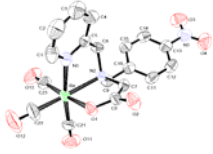
EJMCH 43 (4): 741-748 (2008).

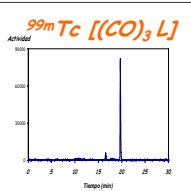

J. Giglio et al.

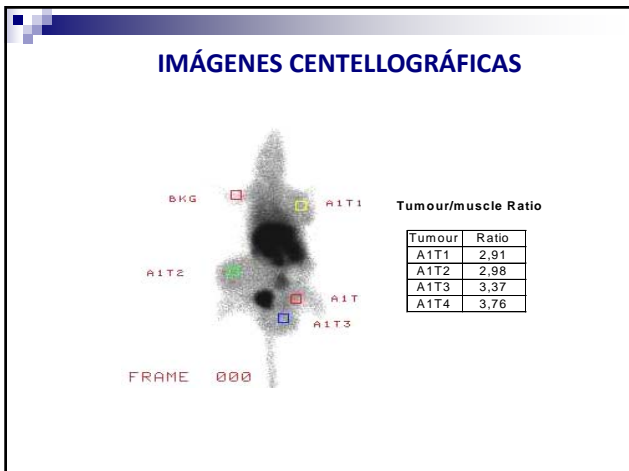




ESTUDIOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS



CENTRO URUGUAYO DE IMAGENOLOGÍA MOLECULAR (CUDIM)



Próximamente se comenzará a trabajar con ⁶⁸Ga