radiopharmacus

Ciclo de Palestras em Atualização no tratamento do Câncer
Radioisótopos em Medicina

Introdução a Medicina Nuclear

Radiofármacos de Terceira Geração

Radiofármacos para Terapia Paliativa de Dor em Metástase

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Introdução

A medicina nuclear usa radiação para fornecer informações de diagnóstico sobre o funcionamento dos órgãos específicos de uma pessoa, ou para tratá-las. Os procedimentos de diagnóstico são de rotina.

A radioterapia pode ser usada para tratar algumas condições médicas, especialmente o câncer, utilizando a radiação para enfraquecer ou destruir células-alvo específico.

Milhões de procedimentos de medicina nuclear são realizados a cada ano, e a demanda por radioisótopos está aumentando rapidamente.

Introdução

De acordo com os critérios de desenho os Radiofarmácos podem ser classificados em três gerações

A primeira geração é composta de moléculas que ao serem marcadas se direcionam a órgãos distintos sem um receptor específico

A segunda geração possui um radioisótopo unido com ligantes com uma geometria bem definida: conceito de agentes quelantes bifuncionais que permitem uma ligação a receptores específicos no organismo

Os radiofármacos de terceira geração surgiram da ligação dos agentes quelantes bifuncionais a moléculas bioativas

Radiofármacos de Terceira Geração

Em diagnóstico são utilizados para obtenção de imagens de alvos moleculares específicos e detectar *in vivo* sítios bioquímicos como receptores e enzimas

O Agente Bifuncional se encontra ligado entre a molécula alvo e o radionuclídeo e coordena a ligação ao sítio enzimático de interesse.

O fragmento bioativo serve como um transportador e leva o radionuclídeo ao sítio receptor da molécula alvo

As moléculas bioativas podem ser frações de anticorpos, peptídeos, peptídeos miméticos, análogos de DNA, oligonucleotideos antisense e ligantes não peptídicos

Radiofármacos de Terceira Geração

Um exemplo de Radiofármaco de Terceira Geração empregado tanto no Diagnóstico como na Terapêutica é o HYNYC-TOC (Octreotídeo)

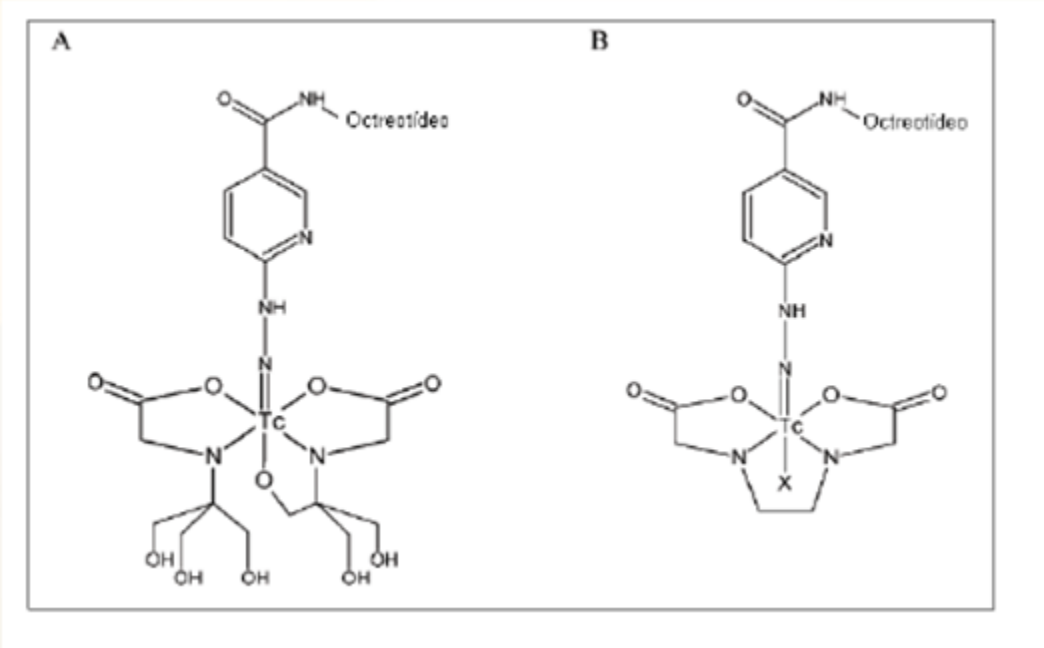
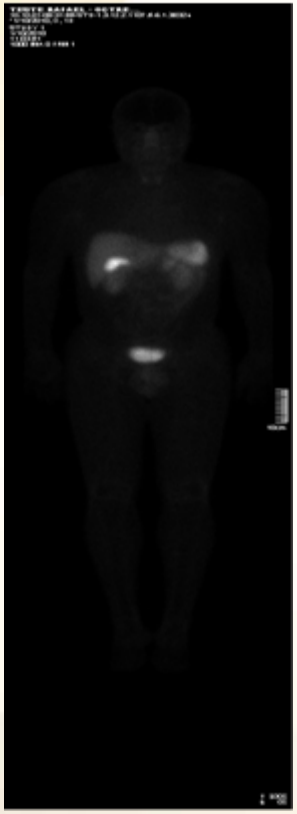


Figura A:Peptídeo-(tricina)$_2$/HYNIC-^{99m}TC Figura B: Peptídeo-EDDA/HYNIC-^{99m}TC

Radiofármacos de Terceira Geração

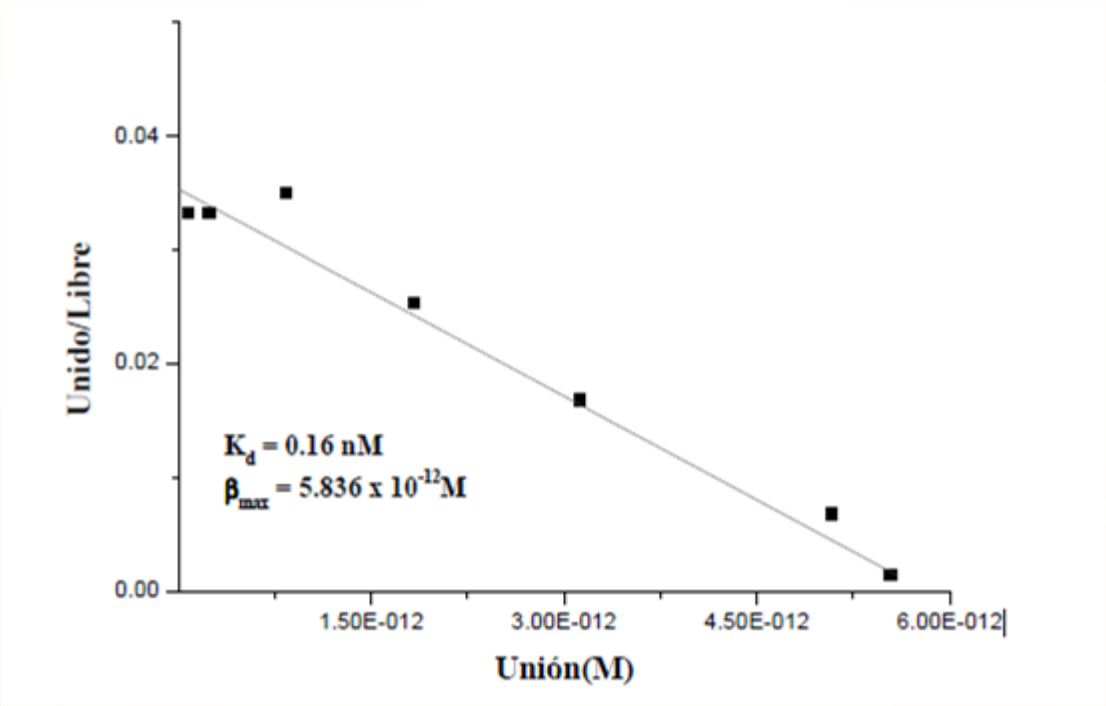
Imagem* corporal de paciente normal utilizando HYNIC-^{99m}TC : Estudos para Diagnóstico de Tumores Neuroendócrinos



* Imagem cedida pela empresa Radiopharmacus

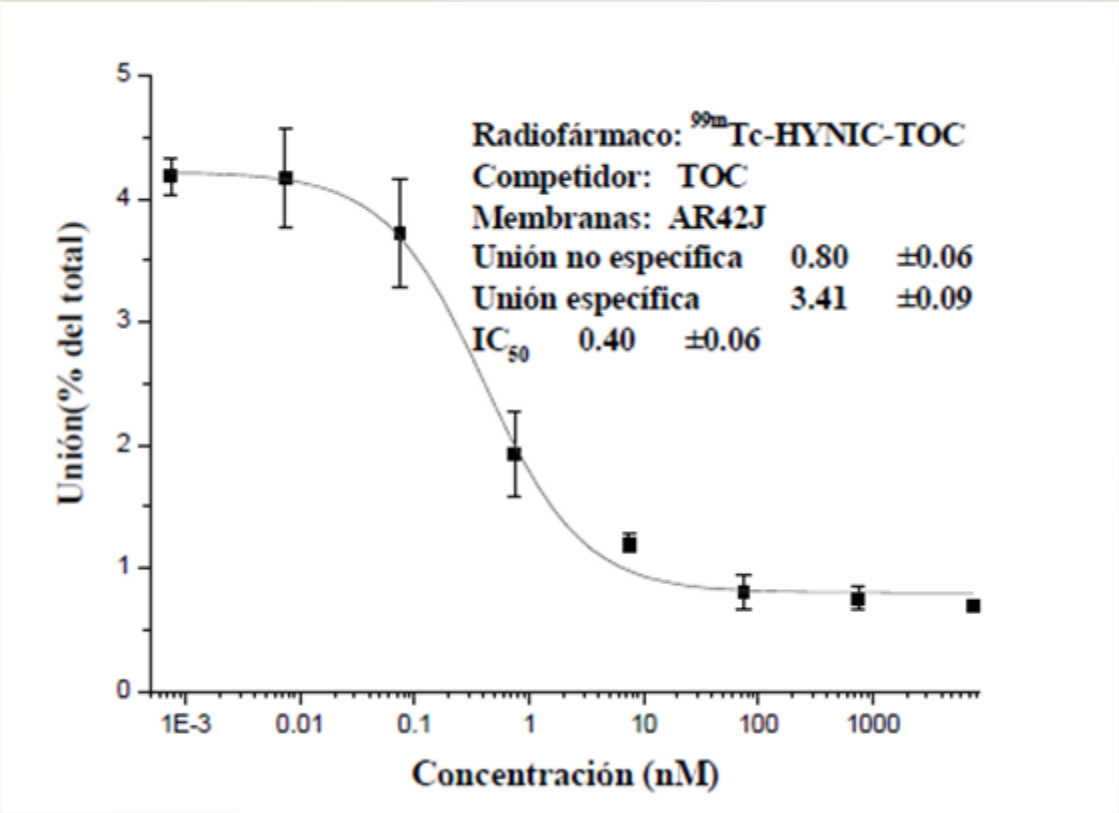
Radiofármacos de Terceira Geração

Estudo de afinidade ^{99m}Tc-HYNIC-TOC em membranas de células de câncer pancreático AR42J que expressam receptores de somatostatina



Radiofármacos de Terceira Geração

Curva de competência de ^{99m}Tc-HYNIC-TOC em membranas de células de câncer pancreático AR42J que expressam receptores de somatostatina (especificidade)



Radiofármacos de Terceira Geração

Aplicações do HYNIC-TOC:

-Ligado a ^{99m}Tc e ^{111}In no diagnóstico de tumores neuroendócrinos

-Ligado a ^{90}Y e ^{111}In e ^{177}Lu na terapia de tumores neuroendócrinos

Radiofármacos para Terapia Paliativa de Dor em Metástase

Metástases Ósseas ocorrem em 50% de pacientes com câncer de mama e próstata

O tratamento com radiofármacos tem sido vantajoso nestes pacientes aliviando a dor em 40% a 80% destes pacientes

O mecanismo de ação destes radiofármacos está vinculado à afinidade pelo tecido ósseo maduro (hidroxiapatita)

Os sítios de captação podem ser identifiados e localizados por radiofármacos de diagnóstico ósseo como ^{99m}Tc-MDP e ^{99m}Tc-HEDP

Radiofármacos para Terapia Paliativa de Dor em Metástase

O radiofármaco atua na região osteoblástica onde os fosfato de cálcio amorfo está sendo depositado

Sendo que, estas são exatamente as zonas circundantes das metástases ósseas

Radiofármacos para Terapia Paliativa de Dor em Metástase

Requisitos para aplicação de um radiofármaco em mestástase:

-Alta afinidade e alta permanência no tecido alvo

-Ser emissor beta ou emissor de elétrons

-Ter energia suficiente para chegar nas células que estão causando a dor

-Tempo de meia vida adequado para ter atividade e não produzir dano irreversível

Radiofármacos para Terapia Paliativa de Dor em Metástase

Propriedades de alguns radiofármacos em terapia paliativa de dor de metástase óssea

Radiofármaco	$T_{1/2}$ días	E_{β} Máx MeV	E_{β} Media MeV	Rango mm	E_{γ} MeV (abundancia)
^{32}P-Fosfato de sodio	14.3	1.71	0.70	3.0	No presenta
^{89}Sr-Cloruro de estroncio	50.5	1.46	0.58	2.4	0.910 (0.009%)
^{186}Re-HEDP	3.8	1.07	0.35	1.1	0.137 (9%)
^{188}Re-HEDP	0.7	2.11	0.76	3.5	0.155 (15%)
^{153}Sm-EDTMP	1.9	0.81	0.23	0.6	0.103 (28%)
^{177}Lu-EDTMP	6.7	0.50	0.13	0.7	0.208 (11%)
^{117m}Sn-DTPA	13.6	0.13[a] 0.15[a]		0.2 0.3	0.159 (86%)

Modificado de Kowalski-Falen[1]
[a] Electrones de conversión interna

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Hoje é possível a aplicação de AcMos que não apresentam nenhum tipo de reação cruzada e que podem ser administrados reiteradamente.

Existem alguns AcMos não marcados já aprovados pelo FDA que podem ser classificados em grupos relativos ao alvo:

-Contra Antígenos específicos associados ao tumor:
Rituximab, AcMo anti CD20 para tratamento de Linfoma não Hodgking,
Trastuzumab AcMo câncer de mama metastásico (HER2)

-Receptores específicos expressos em células tumorais:
Cetuximab (IgG1 quimérico) para tumores cerebrais, pescoço e coloretal (efeito sinérgico combinado com radioterapia)

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

- Receptores específicos expressos em células tumorais:
Panitumumab (IgG2, humanizado) para tratamento de segunda linha do câncer coloretal metastásico

-Contra fatores de crescimento presentes no sangue:
FDA aprovou Bevacizumab para o tratamento de câncer coloretal

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Seguindo a classificaçao anterior, entre os AcMo radiomarcados de uso potencial em radioimunoterapia (RIT) podemos mencionar:

-Contra CD20, ^{131}I tositumomab (Bexxar) e ^{90}Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) para linfoma não Hodgking

Existem uma serie de AcMos radiomarcados con ^{90}Y que se encontram em ensaios clínicos de Fase I nos EUA:

- hPAM4 (anti-MUC1 humanizado) para cáncer de páncreas,
- hAFP (anti-AFP humanizado) para cáncer primario de fígado,
- Epratuzumab (anti-CD-22 humanizado) para LNH
- Labetuzumab (anti-CEA humanizado) para tumores sólidos metastáticos inoperáveis

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

A RIT para tumores sólidos com AcMo radiomarcados é limitada pela farmacocinética lenta e uma baixa relação Tumor/Tecido são.

Para melhorar esta performance foi criado um sistema de RIT em três passos baseado na pré marcação com um sistema avidina/biotina que emprega DOTA-biotina radiomarcada com ^{90}Y e AcMo-biotinado administrado separadamente.

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Derivados para terapia:

Sistema RIT de 3 passos o PAGRIT® (Pretargeted Antibody-Guided Radioimmunotherapy) consiste:

Primeiro dia: administra-se AcMo biotinado específico para o antígeno que expressa a lesão que se deseja tratar.

Segundo dia: dia Avidina (PM 65.000), que é uma proteína tetramérica altamente glicosilada e carregada positivamente (cada uma de umas subunidades se une a uma biotina) que mostra uma afinidade por biotina extremadamente elevada (Ka = 10 15 M-1)

Terceiro dia: Conjugado ^{90}Y-DOTA-biotina (via intravenosa ou locoregional por um catéter colocado na cavidade cirúrgica)

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Derivados para terapia:

Desta forma se dissocia o reconhecimento e a união do AcMo ao tumor do transporte do emissor beta (-) que é realizado pela biotina.

A biotina é uma molécula pequena (PM 244) que permite a administração de altas doses de ^{90}Y de forma segura sem produzir radiotoxicidade na medula óssea.

Esta técnica melhora significativamente a relação tumor/fundo amplificando as doses de entrega ao tumor diminuindo a doses entregue ao tecido são devido a rápida farmacocinética da biotina radiomarcada.

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Derivados para terapia:

Outra terapia baseada no sistema avidina/biotina radiomarcada, que se está em ensaio clínico para tratamento de câncer de bexiga se denomina BIART® (Bladder Intra Arterial Radio Therapy).

Na maioria dos casos, este tipo de câncer se apresenta na forma superficial podendo ser tratado por administração intravesical de avidina e biotina radiomarcada que se acumula seletivamente no tecido tumoral do urotelio normal.

Anticorpos Monoclonais e derivados para Radioterapia

Derivados para terapia:

Na área de pesquisa vários autores estão propondo o uso potencial de derivados de biotina marcados com ^{188}Re porém se observa em muitos casos menor estabilidade in vitro e uma eliminaçao hepatobiliar, com os quais estes produtos só seriam aplicáveis segundo um esquema de administração locoregional.

“ A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao tamanho original.”

Albert Einstein

Agradeço pela Atenção!

carolina@radioph.com.br

Referências

1. Kowalsky, R. J.; Falen, S. W.; *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*; American Pharmacist Association DC, 2004; pp. 256-277.
2. Mahmood, A.; Jones, A. G.; in *Handbook ok Radiopharmaceuticals*; Welch, M. J.; Redvanly, C. S. eds.; John Wiley & Sons; England, 2003; pp. 323-362.
3. Tisato, F.; Bolzati, C.; Porchia, M.: Refosco, F.; *Mass Spectrometry Reviews*; 2004, 23,309.
4. Serafini, AN; Therapy of metastatic bone pain. J NuclMed. 2001;42:895-906.
5. Herold, TJ; Gross, GP; Hung, JC. A technique for measurement of strontium-89 in a dose calibrator. J Nucl Med Technol. 1992;22:110.
6. Eary,JF; Collins, C.; Stabin,M; et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. J Nucl Med. 1993;34:1031-36.
7. Goekeler, WF; Troutner, DE; Volkert, WA, et al. 153Sm radiotherapeutic bone agents. Nucl Med Biol. 1986;13:479-82