

Inhibidores de PSMA radiomarcados con ^{68}Ga en el diagnóstico de cáncer de próstata

Natalí Bentancor, Victoria Trindade, Elena Vasilskis, Henia Balter y Henry Engler

Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), Montevideo, Uruguay
[natali.bentancor@cudim.org](mailto:natali.bentancor@ cudim.org)

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad de incidencia creciente en Uruguay. Su evaluación imagenológica es altamente desafiante y debe ajustarse a la biología tumoral y al estadio evolutivo de los pacientes. En tal sentido, el diagnóstico mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET) resulta de gran utilidad.

El Antígeno Prostático Específico de Membrana (PSMA), es una metaloenzima con marcada sobre-expresión en carcinomas de próstata pobremente diferenciados, metastásicos y hormono-refractarios, en tanto que su expresión fisiológica en tejidos normales es escasa, constituyendo un blanco específico promisorio para el diagnóstico imagenológico y para la terapia del CaP. Los inhibidores de PSMA, derivados de urea (farmacóforo: Glu-NH-CO-NH-Lys), se unen en forma específica a PSMA. Su acoplamiento a un agente quelante acíclico (HBED-CC) y su posterior marcado con ^{68}Ga (emisor de positrones, $T_{1/2}=68$ minutos), permiten obtener un radiofármaco PET para diagnóstico de CaP: [^{68}Ga -HBED-CC]-(Ahx)-Lys-NH-CO-NH-Glu (^{68}Ga -PSMA).

Los objetivos fueron desarrollar y caracterizar el radiofármaco ^{68}Ga -PSMA para el diagnóstico de CaP. Asimismo, evaluar sus propiedades fisicoquímicas y su estabilidad, así como su bioafinidad al receptor, mediante ensayos *in vitro* con líneas celulares de CaP y ensayos *in vivo* en un modelo animal.

La marcación de HBED-CC-(Ahx)-Lys-NH-CO-NH-Glu (ABX) con ^{68}Ga (360MBq en 1000 μL de HCl 0.05M, eluido del generador ITG $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$), fue optimizada variando la cantidad de precursor (0.04-1.32 nmoles), la temperatura (T_{amb} y 100°C) y el tiempo de incubación (1-5 minutos). El pH=4 se ajustó con 250 μL NaOAc 0.25M. La pureza radioquímica se determinó mediante HPLC-RP e ITLC-SG en MeOH:NH₄OAc 1M (1:1). Los ensayos *in vitro* se realizaron con células tumorales humanas de CaP: LNCaP (positivas para PSMA) y PC3 (negativas para PSMA). En los ensayos *in vivo*, se utilizaron ratones atímicos NUDE machos de 8-12 semanas, a los cuales se le inocularon 5×10^6 células LNCaP (vía subcutánea en deltoides izquierdo). Una vez generados los tumores, se administró el radiotrazador vía I.V. en cola y se realizaron imágenes dinámicas PET/CT.

El ^{68}Ga se incorporó totalmente al precursor desde los 0,32 nmoles para las condiciones de marcación optimizadas (5 min a 100°C), resultando una máxima actividad específica de 1171 MBq/nmol, un rendimiento global de $90 \pm 1\%$ (ndc) y pureza radioquímica de $97 \pm 1\%$. La captación celular específica fue de $6,5 \pm 2,3\%$, calculada como el porcentaje de la actividad específicamente unida respecto a la actividad total añadida inicialmente a 10^5 células, para una hora de incubación a 37°C. Se obtuvo un $54 \pm 7\%$ de la actividad internalizada y un $46 \pm 7\%$ unida a la membrana celular. Las imágenes PET/CT obtenidas de los modelos animales mostraron una relación tumor/músculo elevada y permitieron optimizar los tiempos de adquisición.

El radiotrazador en estudio presenta adecuada estabilidad *in vitro* e *in vivo*. Los primeros estudios en animales indican que presenta características favorables para su aplicación en el diagnóstico de CaP.

La investigación que da origen a los resultados presentados en la presente publicación recibió fondos de la Agencia Nacional de Investigación e Innovación bajo el código POS_FMV_2014_1_104712. Agradecimiento: PEDECIBA Química.