

Preparação do (¹⁸F)FAZA e Avaliação da Captação em Células Submetidas à Condição de Hipóxia

Carolina P. Luz¹ (PG), Monick J. A. Evangelista¹ (PQ), Camila M. L. Machado^{2,3} (PQ), Daniele de P. Faria³ (PQ), Carlos A. Buchpiguel^{1,2} (PQ), Fabio L. N. Marques¹ (PQ)*.

1 Departamento de Radiologia - Faculdade de Medicina – USP – São Paulo/Brasil; 2 Laboratório de Medicina Nuclear (LIM 43) – Hospital das Clínicas – FMUSP – São Paulo/Brasil; 3 Centro de Translacional em Oncologia – Instituto do Câncer de São Paulo – São Paulo/Brasil.

*fabio.marques@hc.fm.usp.br

Palavras Chave: Hipóxia, Radiofármacos, (¹⁸F)flúor, (¹⁸F)FAZA.

Introdução

Determinar a existência e extensão das áreas de hipóxia em tumores é tarefa fundamental para o planejamento do processo terapêutico a ser adotado, uma vez que para a radioterapia a presença de oxigênio é importante, na formação de espécies reativas, que vão danificar seriamente o DNA, levando à morte celular. Na década de 1990 foi constatado que moléculas orgânicas contendo o grupo nitroimidazol poderiam ser metabolizadas nas regiões de hipóxia e, caso fossem marcadas com isótopos radioativos seria possível determinar a localização dessas moléculas, inclusive por processo de imagem. Neste trabalho, apresentamos os dados sobre o processo de marcação com (¹⁸F)flúor da molécula 1-(2,3-diacetil-5-tosil-A-D-arabinofuranosil)-2-nitroimidazol) e os dados dos ensaios biológicos realizados.

Resultados e Discussão

O (¹⁸F)fluoreto foi obtido da reação nuclear ¹⁸O(p,n)¹⁸F pelo bombardeamento de ¹⁸OH₂ em ciclotron. O (¹⁸F)FAZA foi preparado de forma manual seguindo procedimento descrito na literatura¹ (fig. 1) e, após purificação por HPLC, forneceu rendimento de marcação de 18 % (não corrigido para o decaimento), pureza radioquímica de 87 % e atividade específica de 333 MBq/mmol.

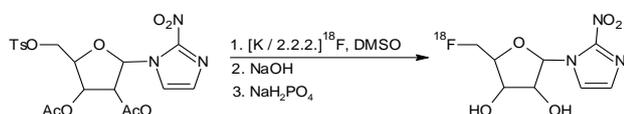


Figura 1. Esquema de preparação do (¹⁸F)FAZA.

Os estudos de captação em cultura de células de melanoma murino B16F10, em condições de normóxia e hipóxia, demonstraram a captação seletiva do composto nas células mantidas em hipóxia (fig.2), mas a estabilidade intracelular é relativamente baixa, com mais de 80 % do componente radioativo sendo eliminado após 3 horas; o mesmo resultado pôde ser observado no estudo de biodistribuição *ex vivo* em tumores implantados em camundongos C57Black6.

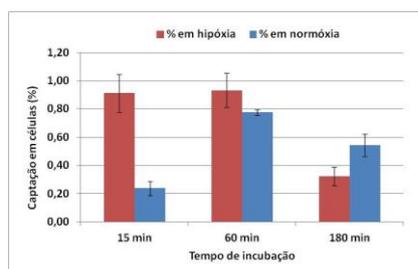


Figura 2. Captação do (¹⁸F)FAZA em células B16F10 em condições de hipóxia e normóxia.

As imagens de biodistribuição *in vivo*, utilizando equipamento micro-PET/CT permitiram determinar os contornos do tumor e pontos hipercaptantes associados com áreas de hipóxia (fig. 3)

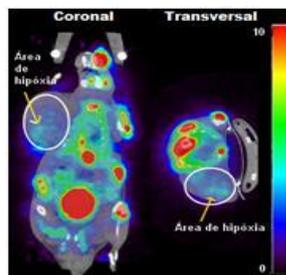


Figura 3. Imagem da biodistribuição do (¹⁸F)FAZA em camundongo. Círculo branco delimita o tumor e setas indicam áreas de hipóxia

Conclusões

A preparação do (¹⁸F)FAZA foi realizada com sucesso, mas a inclusão de processo de automação da síntese pode ajudar a melhorar o rendimento e a pureza. A determinação de eliminação do composto das células após 3 horas, serviu para estabelecer novo parâmetro de tempo para aquisição da imagem em animais e futuros estudos.

Agradecimentos

FAPESP e CAPES

¹ Reischl, G.; Ehrlichmann, W.; Bieg, C.; Solbach, C.; Kumar, P.; Wiebe, L. I. e Machulla, H.-J. *Appl. Radiat. Isot.* **2005**, *62*, 897.