

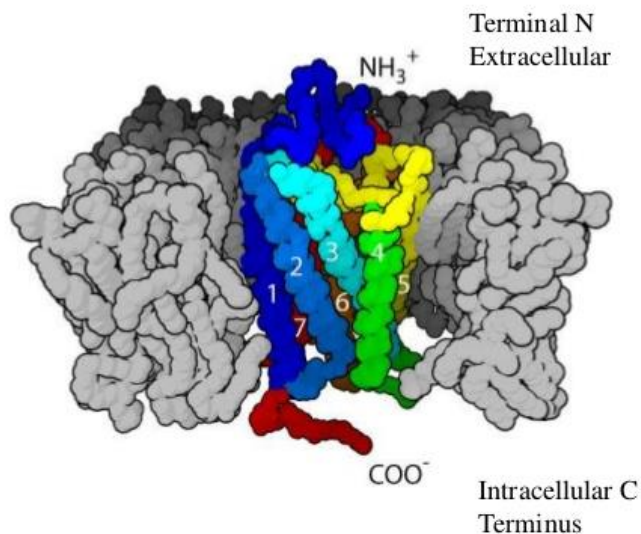


# Análogo corto de neuropéptido Y marcado con $^{99m}\text{Tc}$ como potencial radiofármaco de diagnóstico de cáncer de mama: Estudios preliminares

B.C. María Elena Cardoso; Dra. Mariella Terán; Dra. Ana Rey

# NEUROPEPTIDO Y

## NPY receptor 1

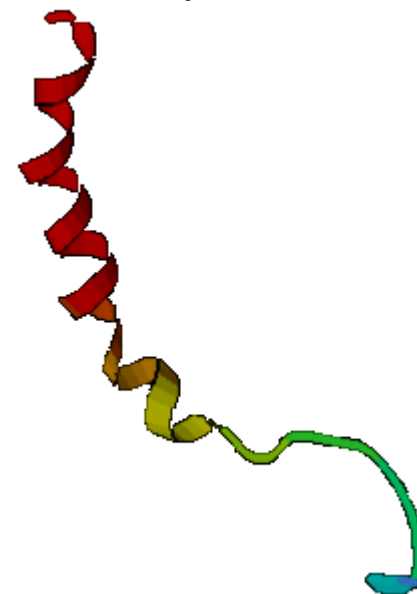


36 aminoácidos

Sus funciones son mediadas por diferentes subtipos de receptores (Y1, Y2, Y4, Y5)

### Receptores de NPY1

Cerebro  
Colon  
Riñón  
Glándula adrenal  
Placenta  
Corazón



Tejido mamario se expresa receptor Y2

Receptor Y1 sobreexpresados en tumores de mama (90%) y en 100% Metástasis



Excelente  
blanco  
molecular

## Motivos de elección de análogos NPY

Síntesis menos costosa con respecto al péptido entero

Pequeño tamaño ->Bajo PM

Rápida difusión tejido blanco

Rápida depuración sanguínea

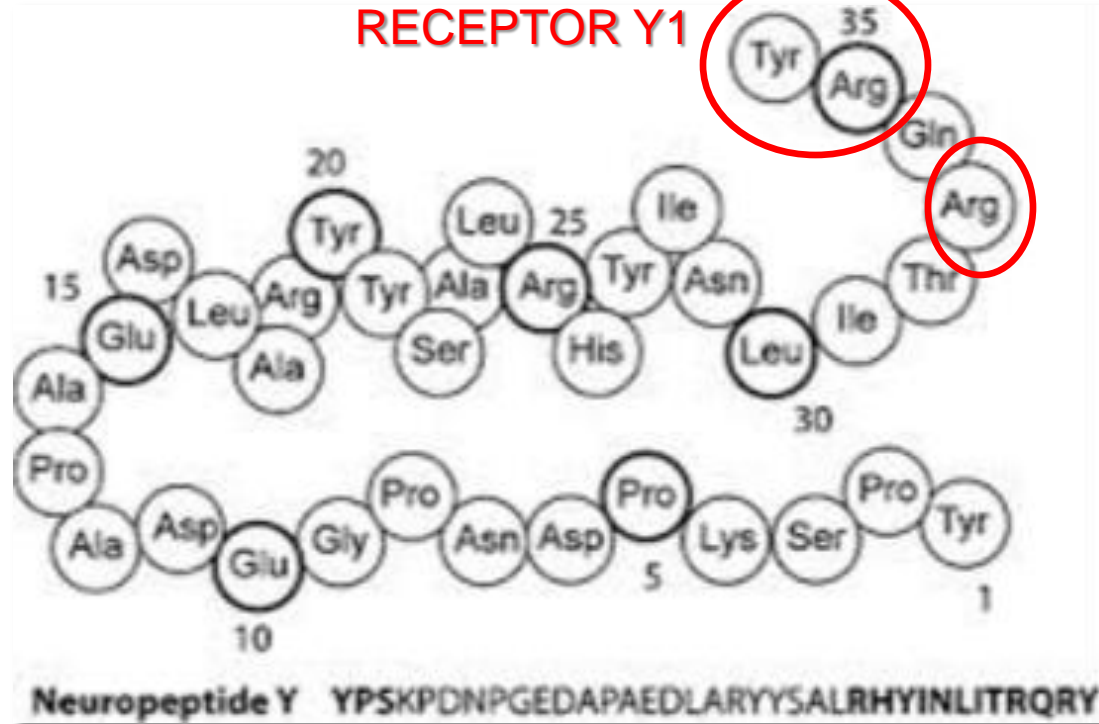
Buena relación T/NT

Permite eficiente mapeo de distribución biológica

Mínima irradiación al tejido no blanco (terapia)

# ANÁLOGOS DE NPY

## POSICIONES CLAVE PARA UNIR A RECEPTOR Y1



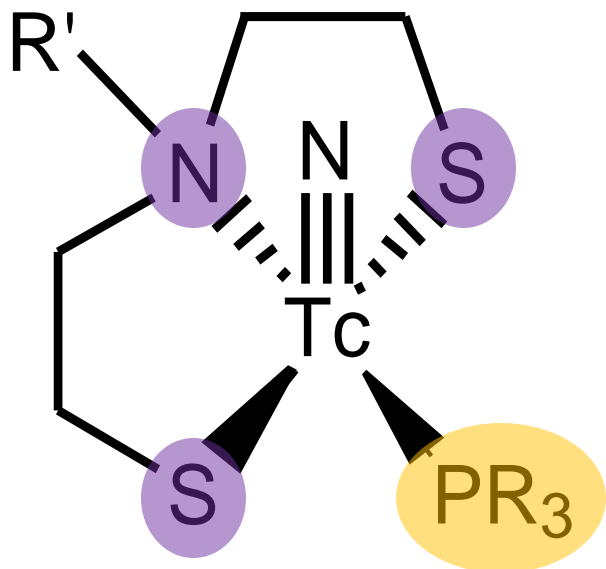
Extremo terminal  
AA 28-36



Parte activa del  
péptido



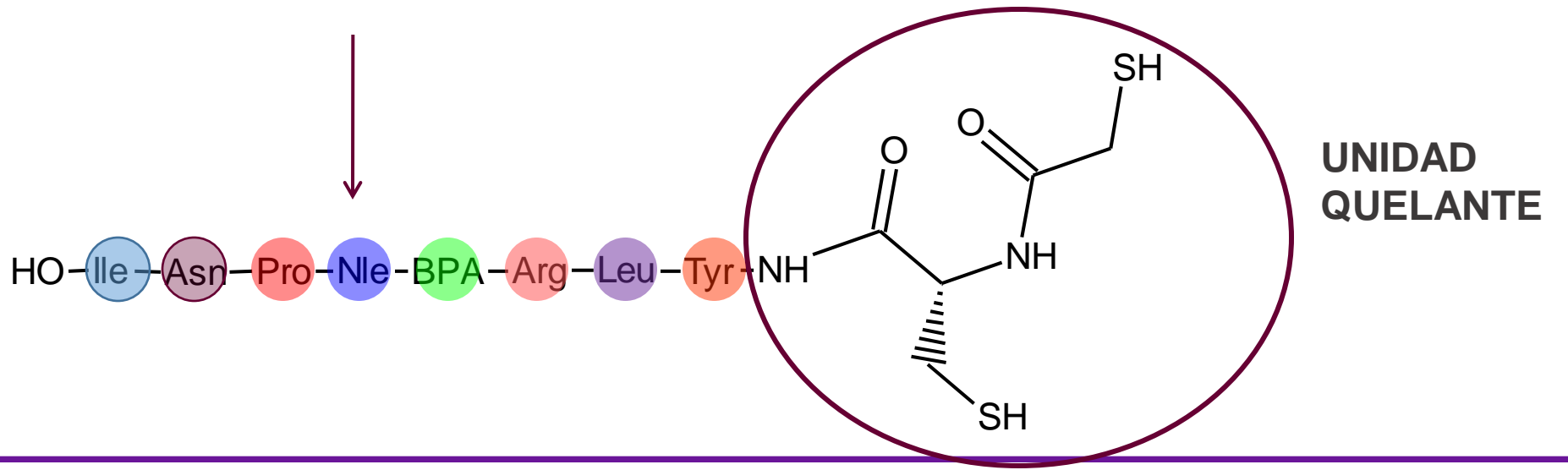
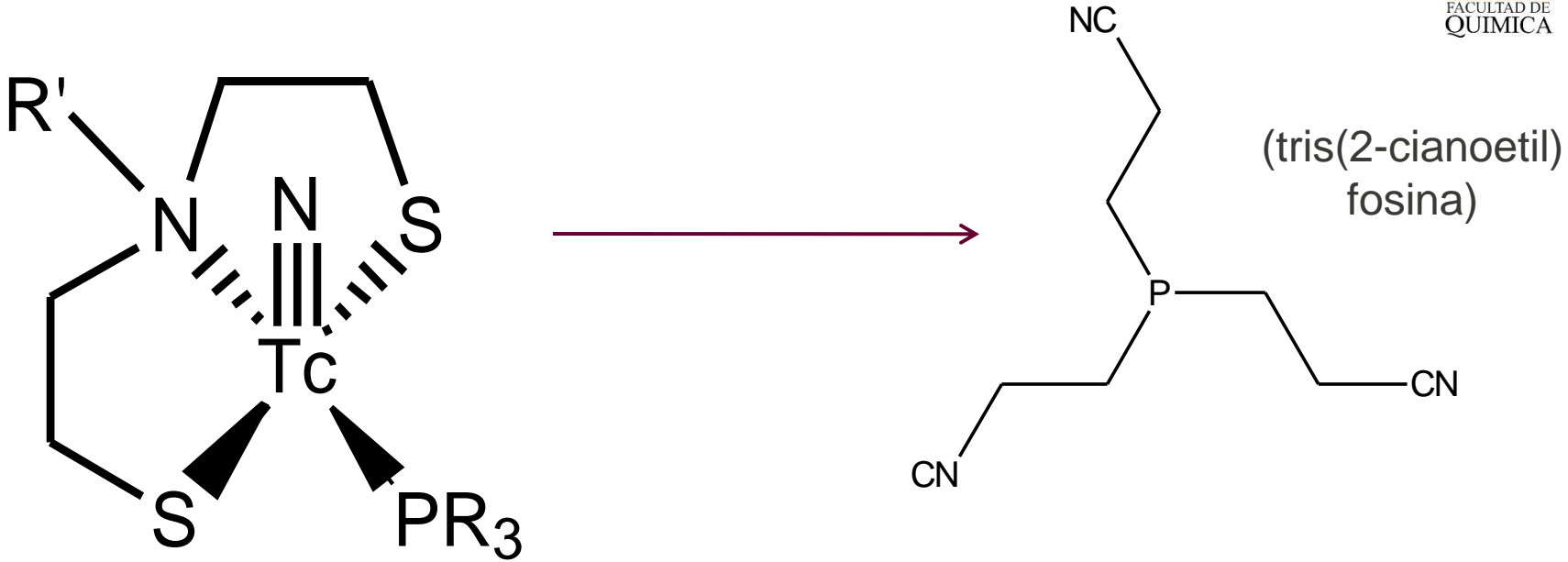
Se propone la marcación mediante formación de Nitrido complejos de  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})$  del tipo 3+1



Ligando tridentado: Donador pi del tipo : SNS

Ligando monodentado: Fosfina comercial

# ESTRATEGIA DE MARCADO

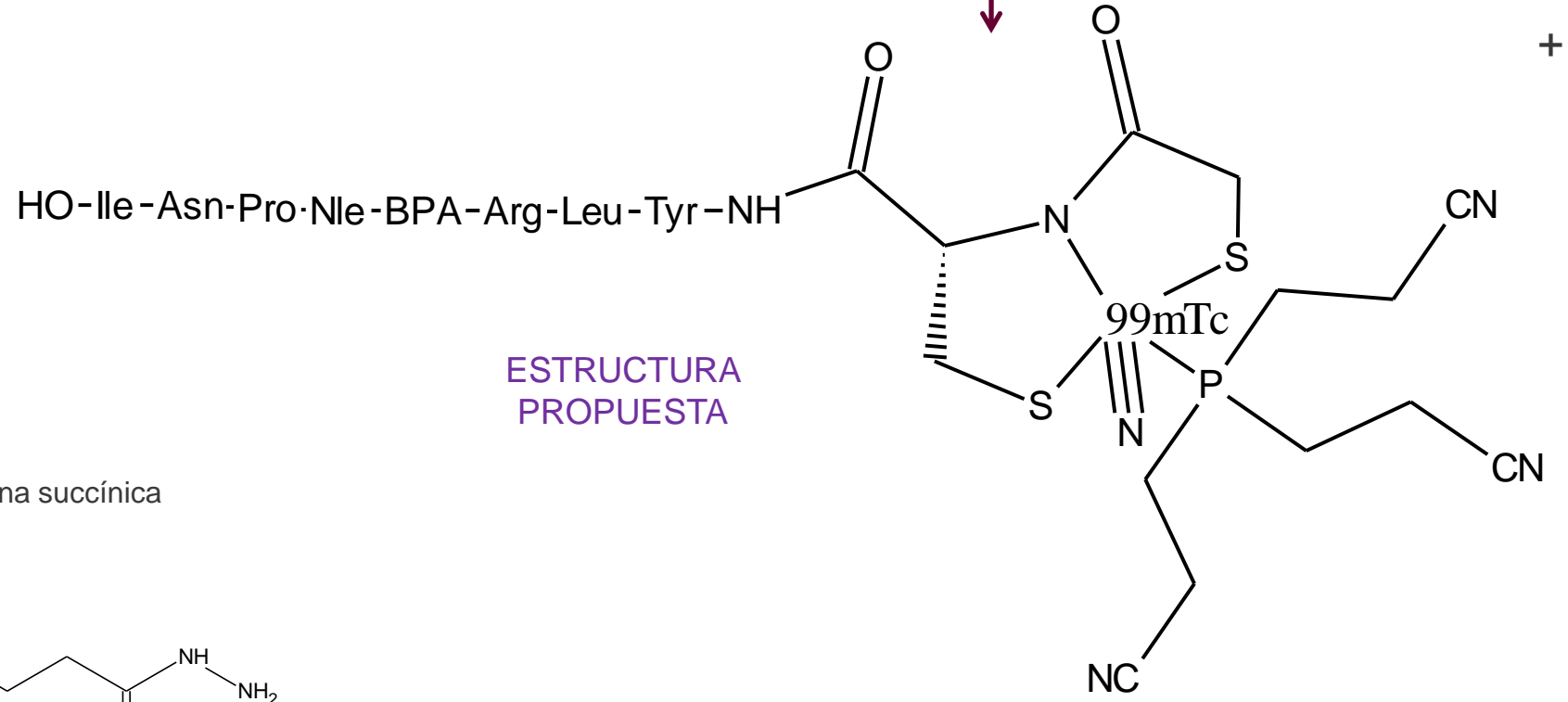


# PROCESO DE MARCADO

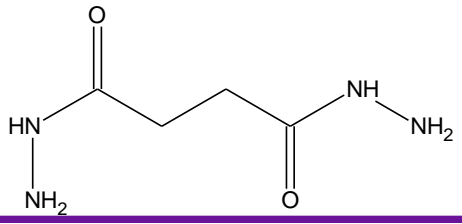


1 h  
80°C

Tris(2-cianoetil)fosfina (PCN)  
Hidroxiopropil y ciclodextrina  
Análogo corto de NPY



Dihidrazina succínica



# RESULTADOS

**PRECURSOR  
NITRIDO**



**PRQ > 90%**

A = 1,35- 50 mCi

Control: Whatman 1-Acetona

**NPY MARCADO**



**PRQ > 90%**

A = 1-3 mCi

Control: HPLC

Columna Waters 10um C18  
30cm

Solventes: A: TFA 0,1% en  
H<sub>2</sub>O

B: TFA 0,1% en acetonitrilo

Programa HPLC

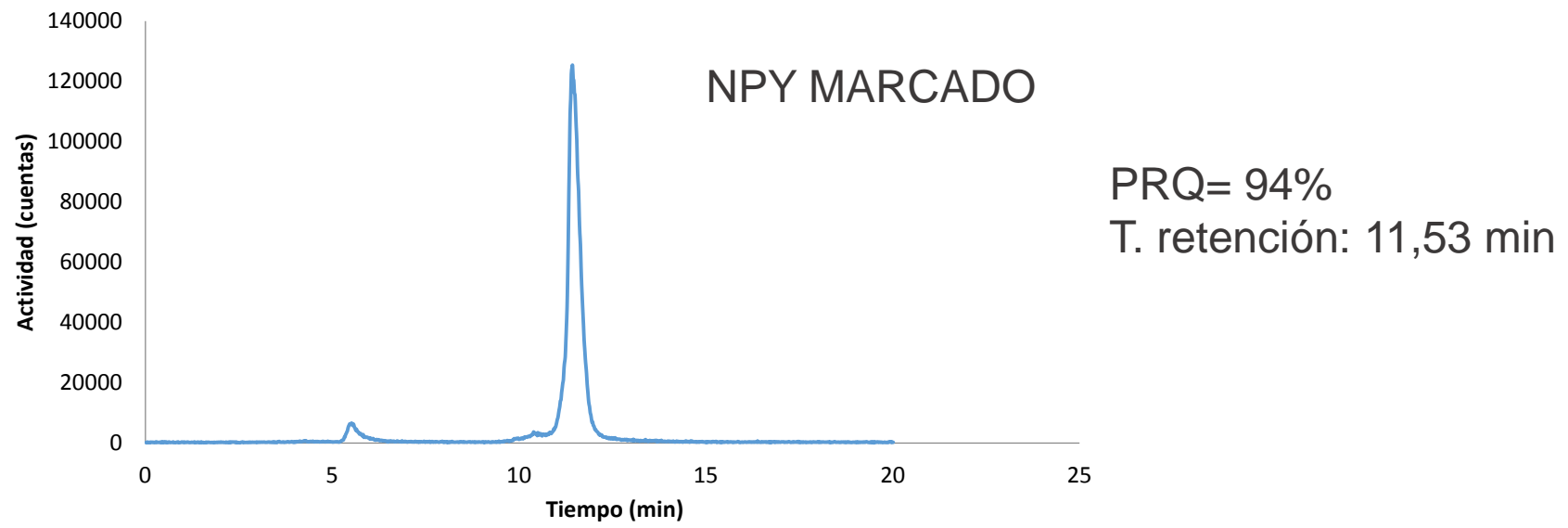
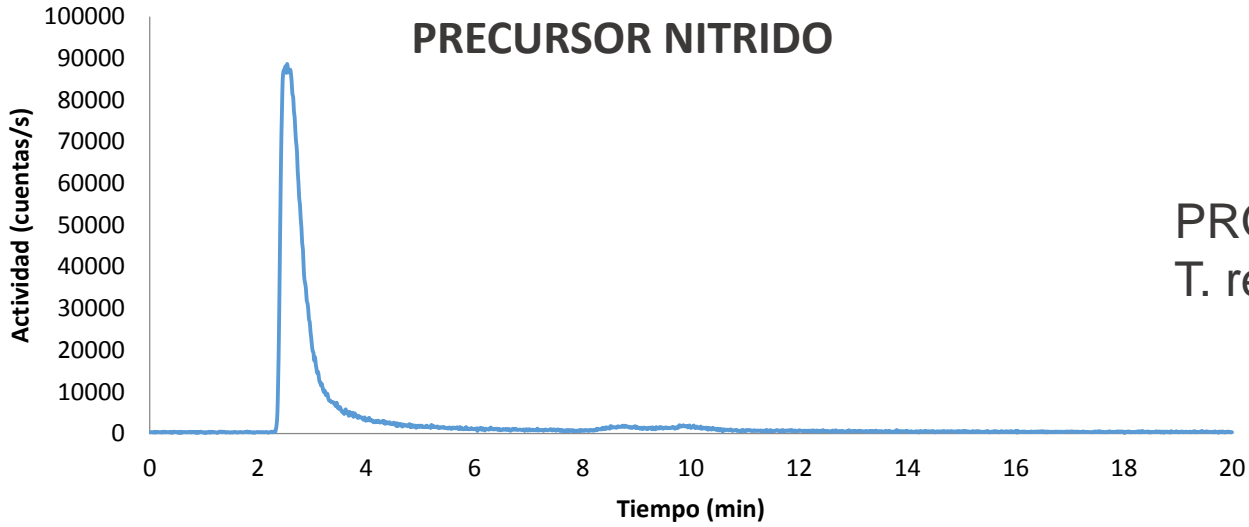
0-3 min 0% B

3-10 min 100%B

10-24 min 0% B



# RESULTADOS II



Lipofilicidad

- $-0,44 \pm 0,03$

Hidrofílico

UPP

- 30 min: 16,9%
- 60 min: 14,2 %

Gel filtración  
Exclusión molecular

Estabilidad en  
el medio de  
mercado

- PRQ > 90%

4 horas post marcado

Se obtuvo el compuesto de interés con buena PRQ y éste es estable en el tiempo.

Es necesario realizar más estudios para poder evaluar si el mismo puede ser buen agente diagnóstico para cáncer de mama.

A futuro:

Se prevé realizar estudios para la caracterización biológica del mismo, con células MCF7, biodistribución en animales.

# BIBLIOGRAFÍA

- S. Srivastava A bridge not too far: Personalized medicine with the use of theragnostic radiopharmaceuticals. *JPMER* 2013 47(1) 31-46.
- P. Laverman,, J. K. Sosabowski, O. C. Boerman, W.J.G. Oyen. Radiolabelled peptides for oncological diagnosis *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012) 39 (Suppl 1):S78–S92.
- Nahhas A, Fanti S Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012) 39 (Suppl 1):S1–S3
- M Fani, H. Maecke Radiopharmaceutical development of radiolabelled peptides *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012) 39 (Suppl 1):S11–S30.
- Rey AM. Radiometal complexes in molecular imaging and therapy. *Curr Med Chem*. 2010;17(31):3673-83. Review.
- A. M. Rey Aplicación de nuevos cores de Tc al diseño de Radiofármacos En : AVANCES EN RADIOFARMACIA Editores, E. Silvia Verdera – Silvia Gomez de Castiglia (<http://www.alasbimn.net/comites/rf/material/radiofarmacia.pdf>)
- Schwartz, D., Abrams, M., Hauser, M., Gaul, F., Larsen, S., Rauh, D., Zubietas, J. Preparation of Hydrazino-Modified Proteins and Their Use for the Synthesis of <sup>99m</sup>Tc-Protein Conjugates. *Bioconj Chem*. (1991) 2: 333-330.
- Liu, S., Edwards, D., Barrett, J. <sup>99m</sup>Tc Labeling of Highly Potent Small Peptides. *Bioconj. Chem*. (1997) 8: 621&722;636.
- Boschi A, Cazzola E, Uccelli L, Pasquali M, Ferretti V, Bertolasi V, Duatti A. Rhenium(V) and technetium(V) nitrido complexes with mixed tridentate &-donor and monodentate &-acceptor ligands. *Inorg Chem*. 2012 ;51(5):3130-7
- Smilkovm K, Ianevic E, Guerrini R, Pasquali M, Boschi A, Uccelli L, Di Domenico G, Duatti, A. Preparation and first biological evaluation of novel Re-188/Tc-99m peptide conjugates with substance-P. *Appl. Radiat. Isot*. 92(2014)25–31
- Zwanziger D, Khan IU, Neundorf I, Sieger S, Lehmann L, Friebe M, Dinkelborg L, Beck-Sickinger AG. Novel chemically modified analogues of neuropeptide Y for tumor targeting. *Bioconjug Chem*. 2008 Jul;19(7):1430-8.
- Khan. I.U, Zwanziger. D, Böhme. I, Javed. M, Naseer. H, Hyder. S.W, Beck-Sickinger. A.G, “Breast-Cancer Diagnosis by Neuropeptide Y Analogues: From Synthesis to Clinical Application”. *Angew. Chem. Int. Ed* 2010, 49, 1155-1158.
- Langer. M, La Bella. R, Garcia-Garayoa. E, Beck-Sickinger. A.G, “<sup>99m</sup>Tc-Labeled Neuropeptide Y Analogues as Potential Tumor Imaging Agents”. *Bioconjugate Chem*. 2001, 12, 1028-1034.

---

# MUCHAS GRACIAS

---