

Estudios in vitro en células MCF-7 de complejos derivados del estradiol con potencial aplicación en Medicina Nuclear

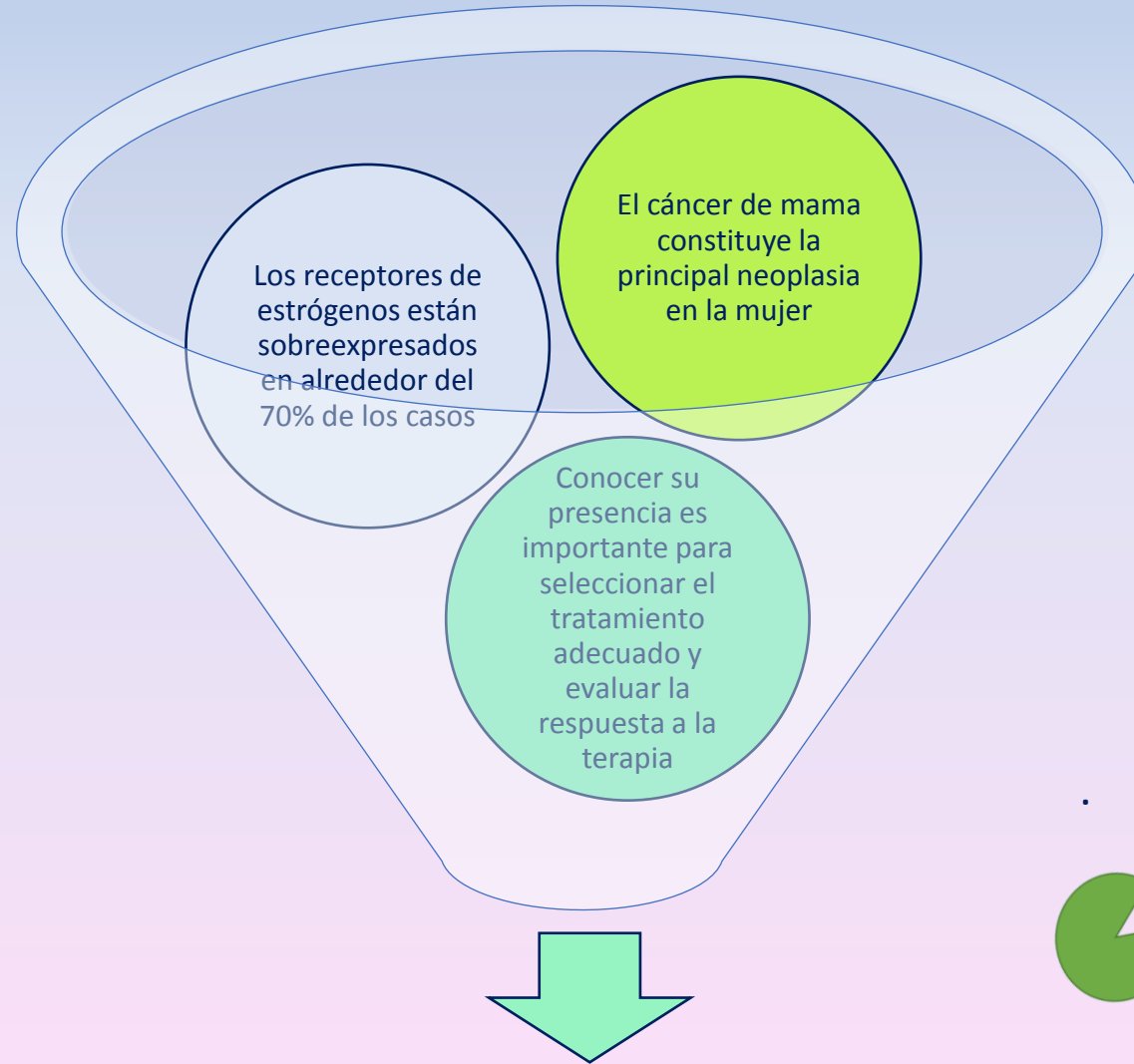
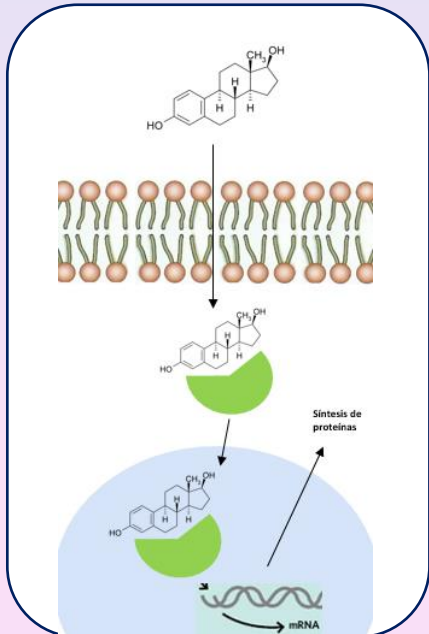
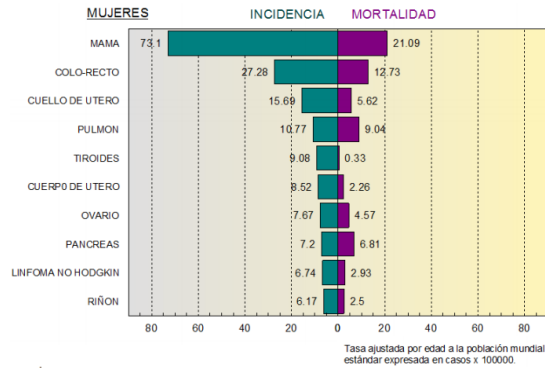
Q.F. Emilia Tejería¹, Dra. Silvia Dematteis², Bach. Leticia Fernández¹, Bach Ariadna Pérez¹,
Dr. Javier Giglio¹, Dra. Ana Rey¹

¹Área de Radioquímica, Dpto. Estrella Campos, Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

²Cátedra de Inmunología, Dpto. Biociencias / Facultad de Química, UdelaR, Montevideo, Uruguay.

Introducción:

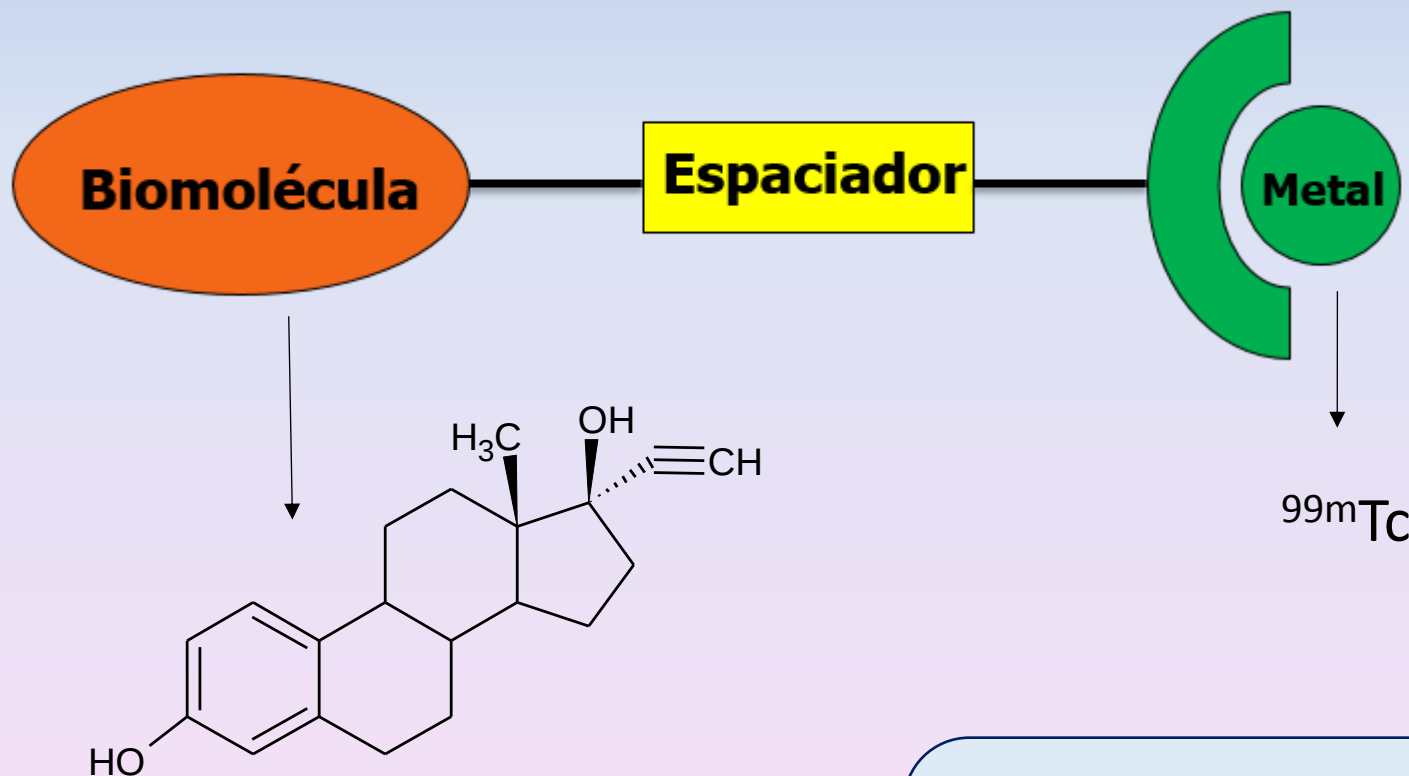
CANCER EN URUGUAY 2007-2011
PRINCIPALES SITIOS
(ordenados por incidencia)



Nuestro grupo trabaja en el desarrollo de potenciales radiofármacos de ^{99m}Tc derivados del estradiol para imagenología en cáncer de mama



Diseño de los complejos derivados del estradiol:

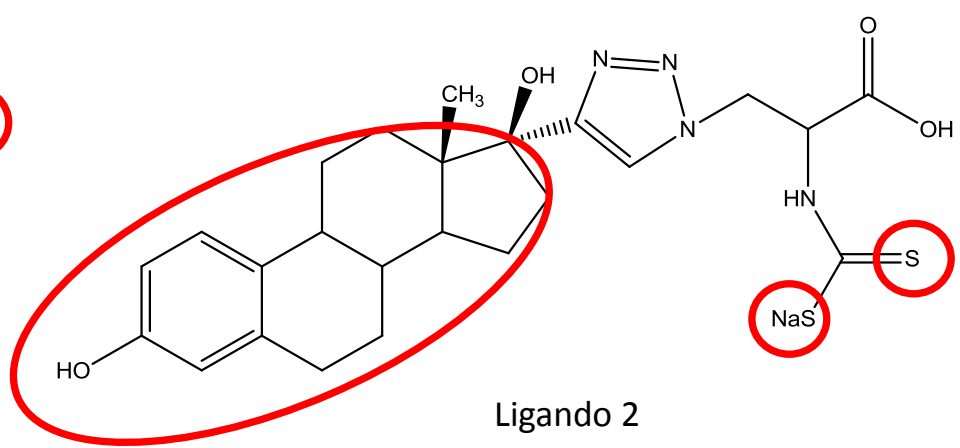
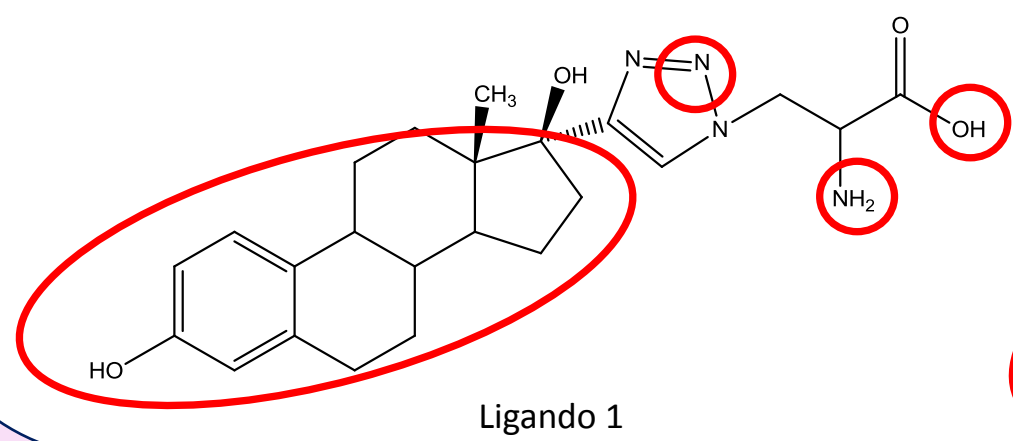
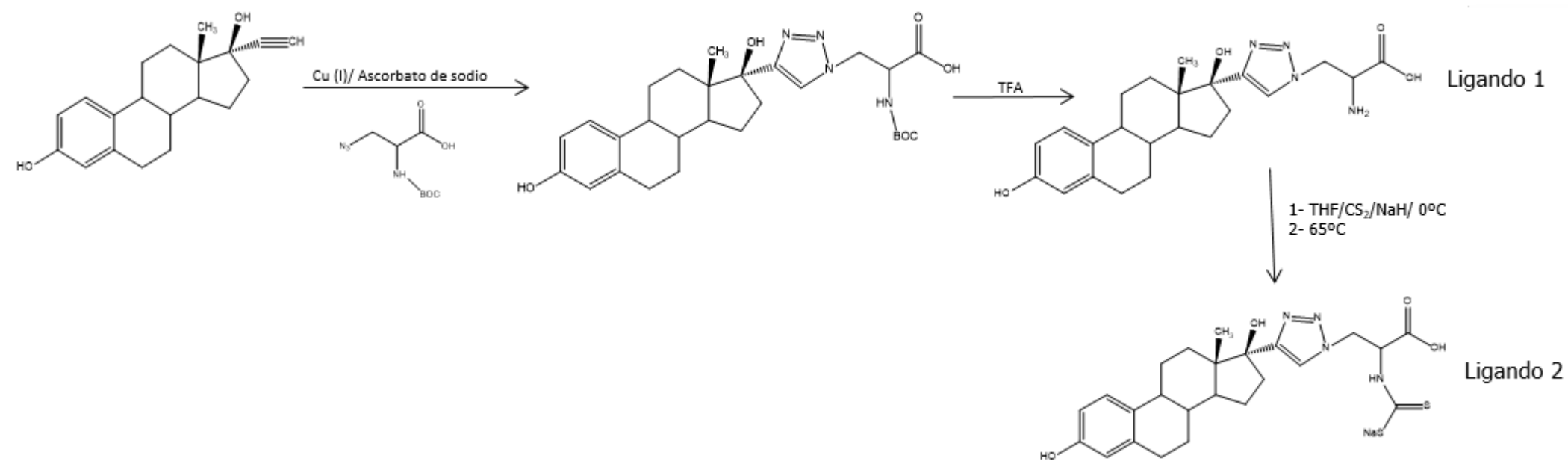


El método más comúnmente empleado es el llamado “pendent approach”, que consiste en añadir a la molécula biológica mediante síntesis orgánica una serie de grupos donores de electrones capaces de coordinar al metal, la llamada unidad quelante.

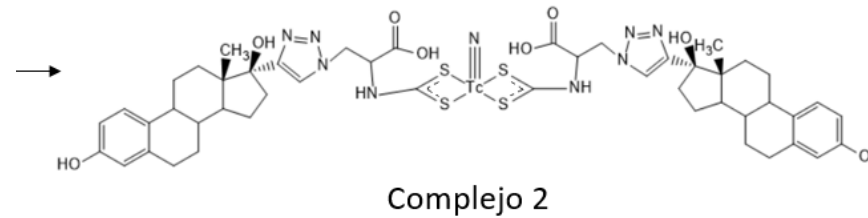
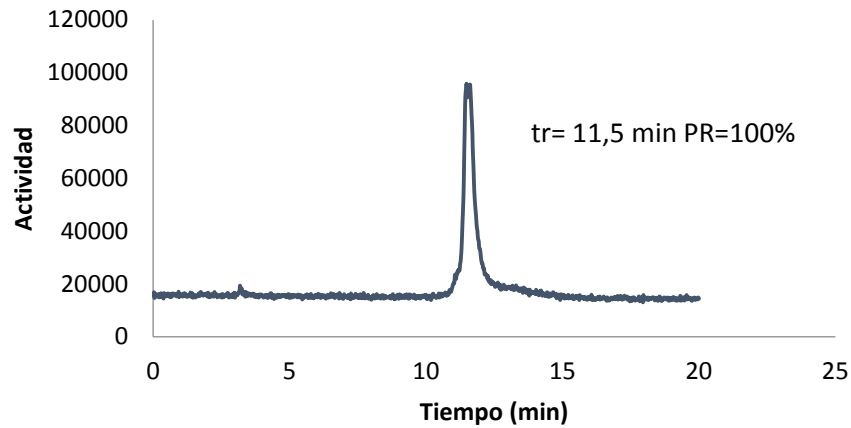
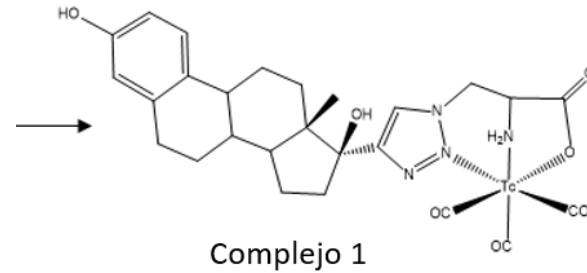
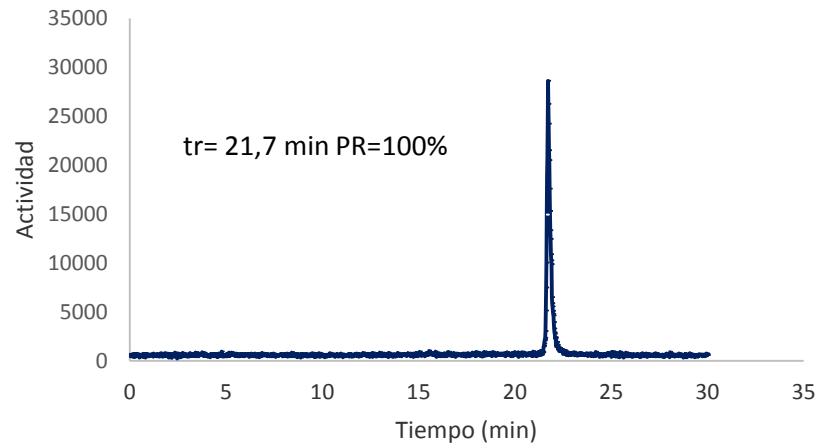
Etapas del trabajo:

- Síntesis de los derivados de etinilestradiol
- Optimización de la marcación con ^{99m}Tc
- Estudios fisicoquímicos
- Estudios in vitro
- Estudios in vivo

Síntesis de los ligandos derivados del etinilestradiol:



Marcación con ^{99m}Tc y Estudios Fisicoquímicos:



Los estudios fisicoquímicos muestran que ambos complejos son estables en el medio de marcación y en plasma humano, y presentan una lipofiliidad y unión a proteínas plasmáticas adecuados para su potencial uso como radiofármacos. Los estudios biológicos en animales normales muestran elevada captación hepática y eliminación principalmente por el tracto gastrointestinal.

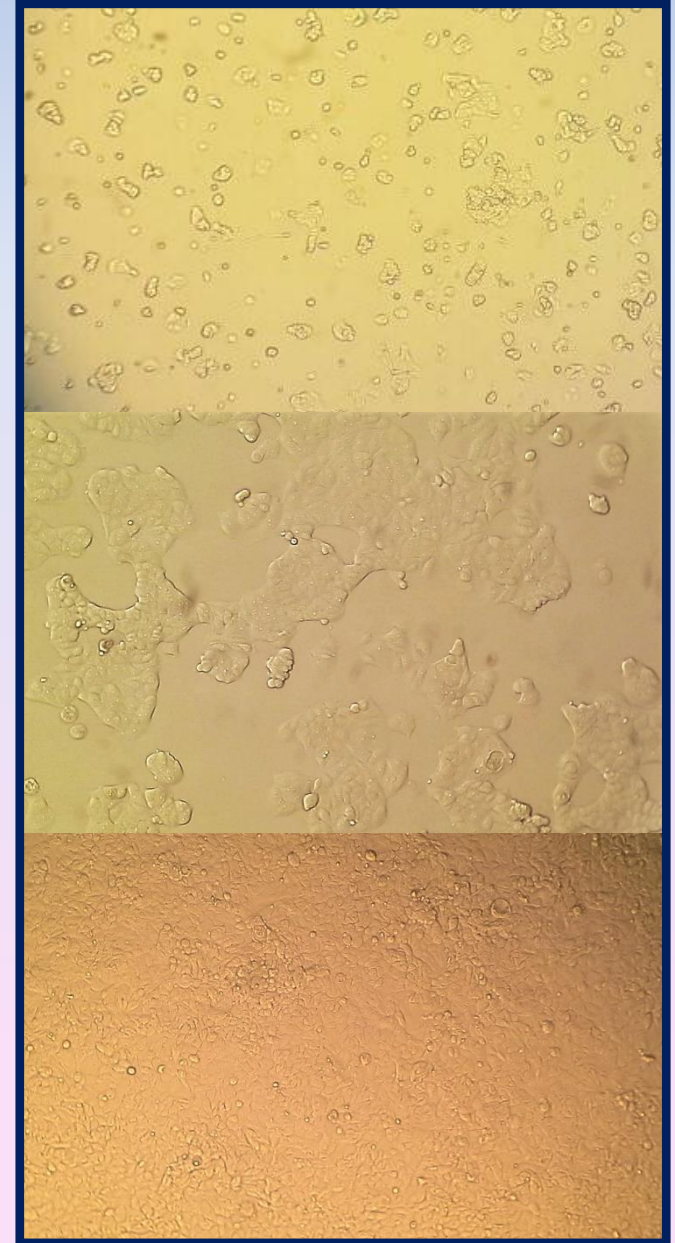
Estudios in vitro:

Necesitamos un estudio que nos permita determinar específicamente la unión con el receptor de estrógeno, la afinidad y la accesibilidad del radiofármaco a la célula en un sistema biológico fácilmente controlable y reproducible

Estudios in vitro

Células MCF-7

- Células Epiteliales y adherentes.
- Mantienen características diferenciadas del epitelio mamario, incluida la habilidad de procesar el estradiol vía receptores de estrógenos.
- Las células son mantenidas en medio DMEM con 10% de SFB, 1% de penicilina y estreptomicina, a 37°C y 5% de CO₂.



Estudios in vitro: Ensayo de unión

Se incuban **distintas actividades** de los complejos



1 hora

2 lavados con PBS



Tratamiento con tripsina



Medida

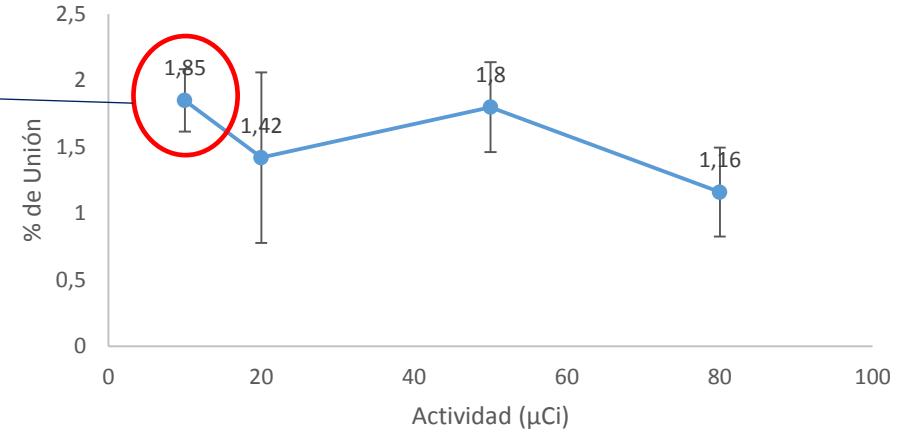
Actividad
unida a
células

Actividad en
Sobrenadante



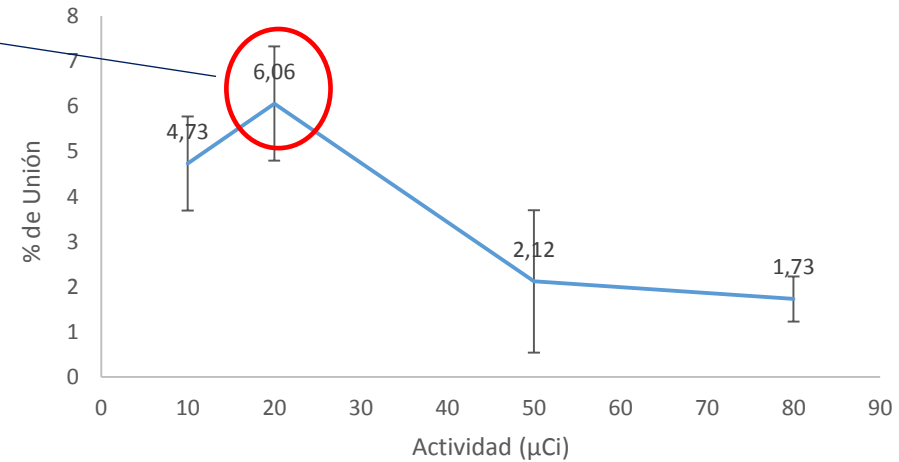
1,9%

% de Unión (Complejo 1)



6,1 %

% de Unión (Complejo 2)



Estudios in vitro: Ensayo de unión

Se incuban 10 y 20 μ Ci respectivamente.



1, 2 y 4 horas



2 lavados con PBS



Tratamiento con tripsina



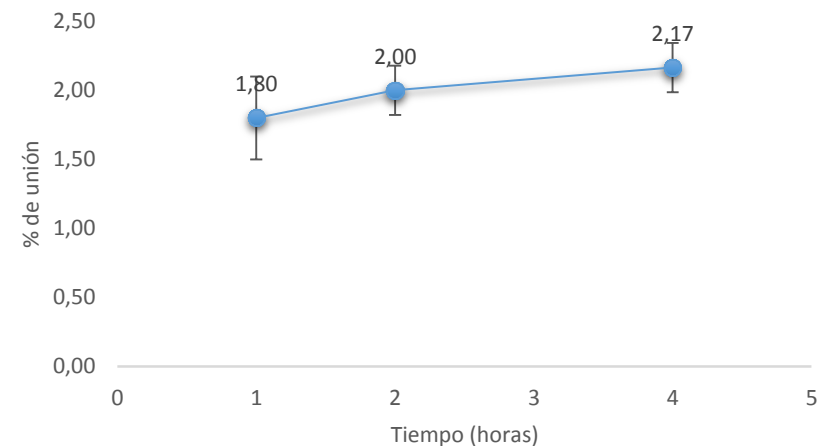
Medida

Actividad
unida a
células

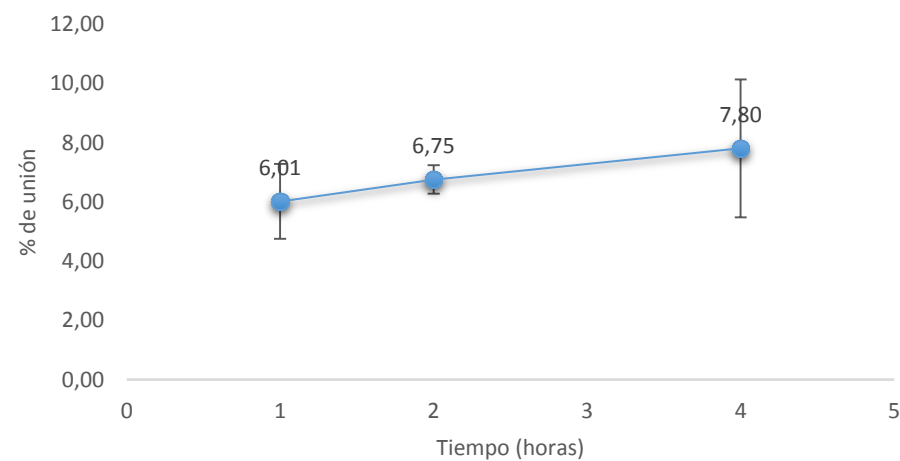
Actividad en
Sobrenadante



% de unión (Complejo 1)



% de unión (Complejo 2)



Estudios in vitro: Ensayo de eflujo

Se incuban 10 y 20 μ Ci respectivamente.



2 lavados con PBS

Agregar medio de cultivo

1,2 y 4 horas



2 lavados con PBS

Tratamiento con tripsina



Medida

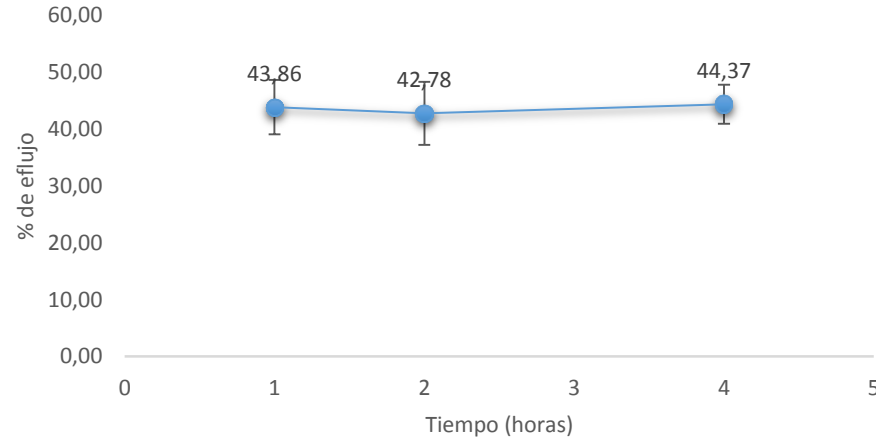
Actividad unida a células

Actividad en Sobrenadante

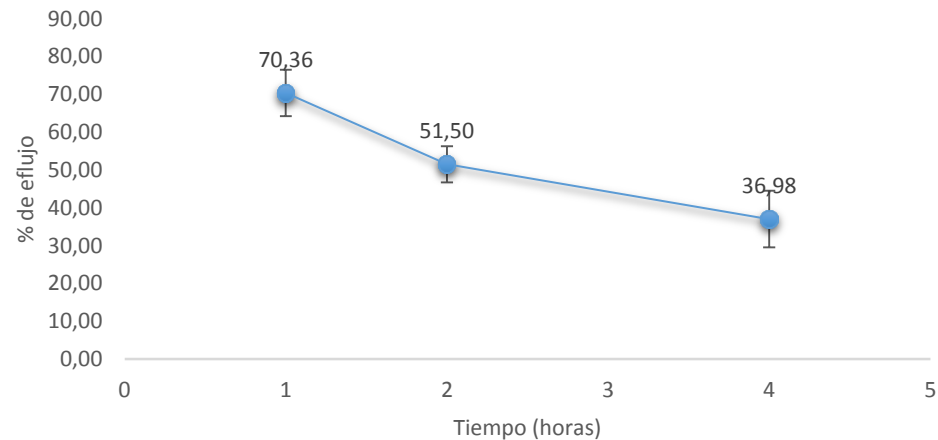


44 %

% de eflujo (Complejo 1)



% de eflujo (Complejo 2)



Conclusiones:

Nuestros complejos presentan resultados prometedores en comparación con la bibliografía consultada, por lo que se continuara con más estudios in vitro y con los estudios in vivo.

Targeted functional imaging of estrogen receptors with ^{99m}Tc -GAP-EDL

Nobukazu Takahashi¹, David J. Yang¹, Saady Kohanim¹, Chang-Sok Oh¹, Dong-Fang Yu¹, Ali Azhdarinia¹, Hiroaki Kurihara¹, Xiaochun Zhang², Joe Y. Chang², E. Edmund Kim¹

¹ Division of Diagnostic Imaging, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

² Division of Radiation Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Received: 20 February 2006 / Accepted: 9 June 2006 / Published online: 22 September 2006

© Springer-Verlag 2006

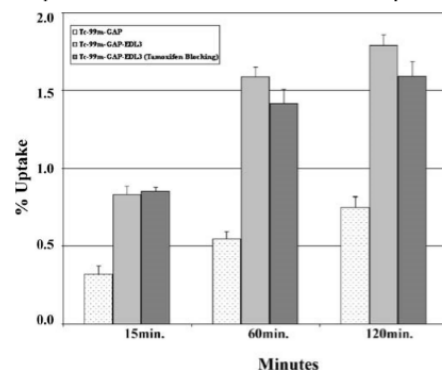


Fig. 4. Cellular uptake of ^{99m}Tc -GAP and ^{99m}Tc -GAP-EDL in MCF-7 cells, with and without tamoxifen treatment



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Journal of Inorganic Biochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jinorgbio



Novel estradiol based metal complexes of Tc-99m

Carina Neto ^a, Maria Cristina Oliveira ^{a,*}, Lurdes Gano ^a, Fernanda Marques ^a, Thies Thiemann ^b, Isabel Santos ^a

^a Unidade de Ciências Químicas e Radiofarmacêuticas, Instituto Tecnológico e Nuclear, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Estrada Nacional 10, 2686-953 Sacavém, Portugal

^b Faculty of Science, United Arab Emirates University, United Arab Emirates

The total cellular internalization of both complexes in MCF-7 cells was time-dependent with a more evident increase for complex 15, but the overall rate of internalization is relatively low, even after 4 h of incubation (2.0 ± 0.3 and $3.2 \pm 0.2\%$ for complexes 16 and 15, respectively).



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Nuclear Medicine and Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/nucmedbio



^{99m}Tc -labeled estradiol as an estrogen receptor probe: Preparation and preclinical evaluation[☆]

Xiaotian Xia ¹, Hongyan Feng ¹, Chongjiao Li, Chunxia Qin, Yiling Song, Yongxue Zhang ^{*}, Xiaoli Lan ^{*}

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

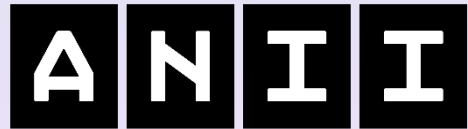
The cell uptake study revealed that ^{99m}Tc -DTPA-estradiol binds strongly to ER-positive MCF-7 cells, and very weakly to MDA-MB-231 cells. For ^{99m}Tc -DTPA-estradiol, $6.68\% \pm 0.20\%$ of probe uptake in MCF-7 cells was measured during the first hour of incubation, followed by peak uptake at 6 h, with $8.07\% \pm 0.27\%$ probe uptake identified (Fig. 4C).

Presente y futuro:

- Se están realizando nuevos estudios in vitro en los complejos obtenidos.
- Se están sintetizando nuevos ligandos derivados del estradiol.
- Se realizarán estudios en animales portadores de tumores de mama.



Agradecimientos:



Bayer Schering
Pharma AG

