



# Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular



## 111 - DESARROLLO DE RADIOAPTÁMEROS COMO NUEVOS SISTEMAS HETEROTRIMÉRICOS TERANÓSTICOS PARA TERAPIA ANTIMETASTÁSICA

R. Ramos-Membrive<sup>1</sup>, G. Gan<sup>2</sup>, F. Pastor<sup>3</sup>, M. Martínez-Soldevilla<sup>3</sup>, I. de Miguel<sup>4</sup>, M. Villaba<sup>3</sup>, J. Oyarzábal<sup>4</sup>, A. Calvo<sup>4</sup> e I. Peñuelas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. <sup>2</sup>University College London. Londres. RU. <sup>3</sup>Unidad de Aptámeros y Pequeñas Moléculas; <sup>4</sup>Programa Terapéutico Molecular. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Pamplona.

### Resumen

**Objetivo:** Los radioaptámeros son conjugados heterotriméricos formados por un aptámero, un linker de deoxirribonucleótidos y un quelante al que se puede unir un radiometal diagnóstico o terapéutico. Este tipo de molécula serviría como nuevo sistema de monitorización *in vivo* de la diseminación tumoral y como terapia antimetastásica biológica y/o radiometabólica combinada. El objetivo del presente trabajo es desarrollar el radiomarcaje del aptámero E07-pNT-NODAGA con galio-67 y analizar la estabilidad del complejo radiomarcado.

**Material y métodos:** El aptámero anti-EGFR (E07) se produjo por transcripción *in vitro* y se unió mediante hibridación por complementariedad a un complejo (pNT-NODAGA) formado por una extensión de deoxirribonucleótidos unido al quelante NODAGA y sintetizado a partir de pNCS-benzil-NODAGA. El [<sup>67</sup>Ga]GaCl<sub>3</sub> se obtuvo mediante acidificación con HCl de citrato de galio-67 y purificación fraccionada (12 × 30 µl) con cartuchos C18. Las fracciones con mayor actividad se llevaron a pH = 3,4 o 5 con HEPES y se incubaron (40 °C, 30') con 32,5 pmoles del E07-nt-NODAGA. Mediante radio-TLC se analizó la cinética de marcaje (1, 3, 5, 10, 20 y 30 min) y su estabilidad a 1 y 5 días. Igualmente se marcó pNT-NODAGA (2 nmoles) y E07 (2 nmoles).

**Resultado:** El rendimiento de conversión a [<sup>67</sup>Ga]GaCl<sub>3</sub> fue > 80%. El E07-pNT-NODAGA presentó una cinética de reacción más favorable y mayor pureza radioquímica (≥ 95%) que pNT-NODAGA (≈ 50%) o E07 (70%); estos últimos se purificaron mediante filtración tangencial para eliminar el <sup>67</sup>Ga<sup>3+</sup>. A pH = 5 el rendimiento fue superior en todos los casos. Todos los complejos se mostraron estables durante 5 días con una liberación del galio-67 < 3%.

**Conclusiones:** El marcaje de la quimera E07-pNT-NODAGA con galio-67 es factible y ocurre con alto rendimiento. Los resultados de los controles parecen indicar que la estructura 3D del aptámero puede ser responsable de la unión de una parte importante del galio.