

Péptidos inhibidores del PSMA radiomarcados para el estudio del carcinoma de próstata

Alejandro Perera Pintado, Anaís Prats Capote, Jorge Cruz Arencibia

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, km 3 ½, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.
alejandrop@centis.edu.cu; aperera2004@gmail.com

Resumen

El cáncer de próstata, con una elevada incidencia y como segunda causa de muerte en la población masculina, constituye un serio problema de salud, que se agrava con los años. El diagnóstico temprano y el correcto estadio de esta enfermedad son importantes para el adecuado manejo del paciente. En este sentido, la imagen molecular con técnicas de medicina nuclear resulta de gran utilidad, por lo que el desarrollo de nuevas moléculas peptidomiméticas con afinidad por receptores de membrana, que se sobreexpresen en el cáncer de próstata, como el antígeno prostático específico (PSMA), ha permitido dar un salto cualitativo en la detección temprana y seguimiento del carcinoma prostático. El presente trabajo está dirigido a brindar una panorámica del estado de los péptidos inhibidores del PSMA, derivados de la secuencia -Lys-Urea-Glu-, como radiofármacos para el estudio de las neoplasias de próstata, que hoy día se encuentran en diferentes fases de desarrollo, mostrando, de forma general, una elevada especificidad, adecuada captación en el tejido tumoral y satisfactoria farmacocinética, para ser empleados en el estudio del cáncer de próstata, tanto mediante tomografía por emisión de positrones (PET), como por medio de tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

Palabras clave: tomografía de emisión computerizada de fotón único, tomografía computerizada con positrón, neoplasmas, próstata, antígenos, inhibición, marcado.

Radiolabeled peptides inhibitors of PSMA for the study of prostate carcinoma

Abstract

Prostate cancer, with a high incidence and as the second cause of death among the male population, constitutes a serious health problem that worsens over the years. The early diagnosis and the correct staging of this disease are important for the adequate management of the patient. In this sense, Nuclear Medicine molecular imaging is very useful, so the development of new peptidomimetic molecules with affinity for membrane receptors overexpressed in prostate cancer, such as prostate specific antigen (PSMA), has allowed making a qualitative step forward for the early detection and monitoring of prostate carcinoma. The present work is aimed at providing an overview of the status of PSMA inhibitor peptides, derived from the sequence -Lys-Urea-Glu-, as radiopharmaceuticals for the study of prostate neoplasms, which are currently in different stages of development, showing, in general, a high specificity, an adequate uptake into the tumor tissue and a satisfactory pharmacokinetics, to be used in the study of prostate cancer, both by positron emission tomography (PET), and by single photon emission computed tomography (SPECT).

Key words: PSMA, single photon emission computed tomography, positron computed tomography, neoplasms, prostate, antigens, inhibition, labelling.

I. Introducción

El aumento de la expectativa y la calidad de vida es una tendencia que se aprecia a nivel global [1]. Esta situación, unida a la baja natalidad que se observa en muchos países, conlleva a un envejecimiento, que impone grandes retos sociales y de salud [1]. Las enfermedades neoplásicas son unas de las que han incrementado su

morbimortalidad [1, 2]. Un ejemplo de ello lo constituye el cáncer de próstata, con una incidencia de 5% en hombres menores de 30 años, que se eleva a 59% para los mayores de 79 años [1, 3]. Actualmente esta enfermedad constituye la segunda causa de morbimortalidad por cáncer en la población masculina, superando la cifra de 1,2 millones de nuevos casos anuales en todo el orbe [1, 4]. Cuba no escapa a esta realidad. El

carcinoma de próstata tuvo una morbilidad de 81,9 y una mortalidad de 56,2 por 100000 hombres en 2019, ocupando el segundo lugar entre todas las neoplasias malignas para ese sexo [2].

El diagnóstico temprano y el correcto estadio del cáncer de próstata son importantes a la hora de planificar la conducta a seguir con el paciente, y pueden garantizar una sobrevida a los 5 años de casi el 100%, pero si no se realizan correctamente, pudiera conllevar a sobretratar a los pacientes con el consiguiente deterioro de su calidad de vida [5]. Usualmente, en el momento del diagnóstico, solo el 50% de los carcinomas de próstata pueden ser localizados clínicamente, y de éstos la mitad ya presenta diseminación extracapsular [6]. Por otra parte, las neoplasias de esta glándula tienen un comportamiento biológico variable, observándose que, hasta 10 años después de la prostatectomía radical, se producen recidiva local y/o metástasis a distancia entre el 27-53% de los pacientes [7]. Este panorama hace imperioso el desarrollo de tecnologías más efectivas para la detección y el tratamiento precisos del cáncer de próstata localizado, la afectación linfática y sus metástasis [8, 9].

El pesquaje a través de los niveles del antígeno prostático específico (PSA), así como las técnicas radiológicas han mostrado limitaciones en cuanto a la sensibilidad y especificidad de los hallazgos [8, 9]. De igual forma, las imágenes nucleares moleculares no específicas, como las obtenidas mediante radiofármacos con afinidad por las estructuras óseas, que solo permiten visualizar las metástasis en el esqueleto, pero sin distinguir entre éstas y otros tipos de lesiones benignas [9, 10]; o los marcadores de metabolismo y la proliferación celular, que no han resultado útiles para el estadio de los pacientes, se limitan al estudio de la respuesta al tratamiento y la localización de variedades histológicas agresivas [11]. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) basadas en otros radiofármacos, como los derivados de la colina marcados con ^{11}C o ^{18}F , dependen de los niveles de PSA en sangre de los pacientes, por lo que se plantea que la sensibilidad de las mismas no es óptima [12, 13].

El desarrollo de nuevas moléculas con afinidad por receptores específicos de membrana, que se sobrepresan en el carcinoma de próstata, ha permitido dar un salto cualitativo en la imagen molecular mediante técnicas de medicina nuclear [9, 10, 14]. En este sentido, los anticuerpos monoclonales y los péptidos inhibidores del antígeno prostático específico de membrana (PSMA) han tenido gran preponderancia, para el estudio inicial de los pacientes, el estadio, el seguimiento post-terapéutico, y como agentes teranósticos de variantes marcadas con radionucleidos emisores de partículas β^- o α [14, 15]. En este sentido las moléculas peptidomiméticas pequeñas con afinidad por el Zinc en el PSMA han tenido mayor preponderancia, cuyas estructuras se han basado en los siguientes tres núcleos: a) fosfonatos (fosfatos y fosforamidatos), tioles y ureas [16], de los cuales los derivados de glutamil-urea han sido los más estudiados en la práctica médica [16].

El objetivo del presente trabajo fue brindar una panorámica del estado de los péptidos inhibidores del PSMA basados en el núcleo glutamil-urea, como radiofármacos para el estudio del carcinoma prostático.

I. Antígeno prostático específico de membrana.

El glutamato carboxipeptidasa II o PSMA es una enzima, que en los humanos está codificada por el gen FOLH1 (folato hidrolasa 1) y fue descubierto, originalmente, en la línea de carcinoma prostático LNCaP en 1987 [17]. Contiene 750 aminoácidos (aa) y un peso molecular aproximado de 84 kDa, posee un fragmento citoplásmico de 19 aa, un único dominio de 24 aa que atraviesa la membrana, y una región extracelular de 707 aa [17]. Es una proteasa unida a dos iones zinc (metaloenzima), que se encuentra sobreexpresada en el cáncer de próstata en todos sus estadios, correlacionándose directamente con la progresión de la enfermedad y el mal pronóstico, siendo mayor aún su densidad en membrana en el carcinoma hormona-resistente y metastásico [17, 18]. Sin embargo, la expresión de esta molécula en los tejidos sanos es prácticamente nula [14, 17], se encuentra de forma endógena en los riñones las glándulas salivares, el intestino delgado, en el cerebro y, en menor medida, en el tejido prostático sano [17]. En el intestino, el PSMA facilita la absorción del folato mediante la conversión del pteroilpoli- γ -glutamato en pteroilglutamato (folato) [17]. En el cerebro hidroliza el N-acetil-L-aspartil-L-glutamato (NAAG) en N-acetil-L-aspartato y glutamato [17]. La función enzimática del PSMA en el tejido normal y el cáncer de próstata no ha sido aún esclarecida [17]. La elevada expresión en las neoplasias de próstata y lo anteriormente planteado, hacen de este receptor un blanco atractivo para el estudio de los tumores de próstata mediante la imagen molecular de medicina nuclear, así como para la radioterapia con radiofármacos [14].

Inicialmente, se desarrollaron anticuerpos monoclonales capaces de reconocer con elevada especificidad el PSMA, los cuales fueron marcados con radionucleidos con fines de diagnóstico y de terapia [15, 19]. No obstante, los anticuerpos monoclonales y sus fragmentos, presentan desventajas para su uso en la imagen molecular: baja penetración en el tumor, largos tiempos de espera entre la administración y la adquisición de las imágenes, captación no específica en las zonas de inflamación y mayores dosis de radiación debido a la necesidad del uso de radionucleidos de mayor período de semidesintegración. Lo anterior unido al largo tiempo de vida medio en plasma de estas biomoléculas ha limitado el uso de las mismas [15].

Partiendo de la analogía con el neurotransmisor N-acetil-L-aspartil-L-glutamato, con afinidad por el PSMA, se diseñaron varios análogos peptidomiméticos, inhibidores de dicho receptor entre finales de los años 90 del pasado siglo y el primer lustro del presente (figura 1) [14]. Un ejemplo de ello lo constituyen las secuencias Glu-NH-CO-NH-Glu, Lys-NH-CO-NH-Glu y NaI-NH-CO-NH-Glu (NaI: β -naftilamina), que inhiben la actividad del PSMA a través de una interacción electrostática con

el Zn^{2+} [15-18]. La flexibilidad de estas secuencias, les ha permitido un “posicionamiento óptimo” en la entrada del canal anfipático (en forma de embudo) del receptor, facilitando la interacción hidrofóbica de las secuencias espaciadores con los aminoácidos del bolsón interior y

la entrada, lo cual les confiere una mayor afinidad por el PSMA [16]. Péptidos radiomarcados, derivados de esta secuencia, han mostrado un elevado potencial terapéutico en el manejo personalizado de los pacientes con neoplasias malignas de la próstata [6, 9, 10, 14, 15].

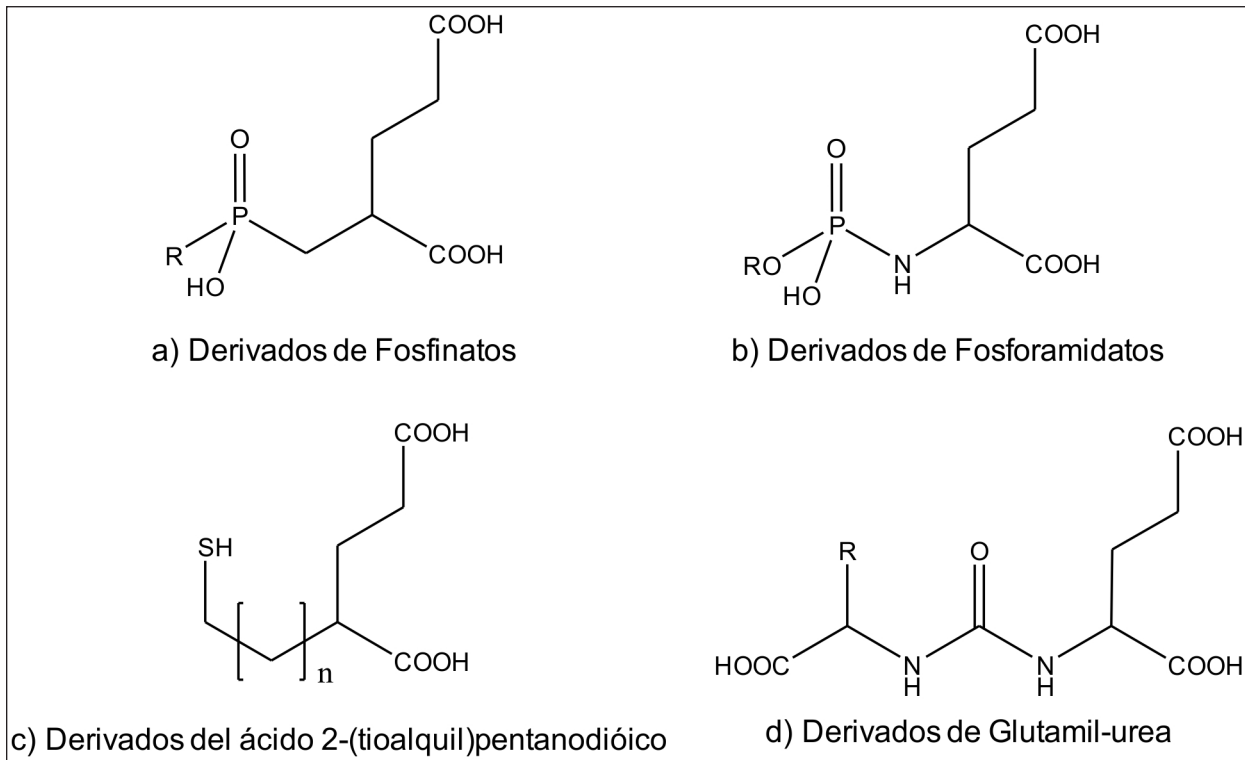


Figura 1. Ejemplos de estructuras peptidomiméticas inhibitoras del receptor PSMA.

II. La imagen de PET con moléculas inhibitoras del PSMA radiomarcadas

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de imagen de medicina nuclear, que basa su principio en la detección de dos fotones con energías de 511 keV que se producen producto del proceso de aniquilación positrón-electrón [20]. Brinda grandes posibilidades para el estudio del cáncer gracias a su elevada sensibilidad y resolución, así como a la facilidad de

cuantificación de la actividad en las imágenes [20, 21]. Estas ventajas se multiplican cuando existe la posibilidad de corregistrar dichos estudios con la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear [1, 8, 20, 21].

En la preparación de los radiofármacos usados para las imágenes de PET se han empleado diferentes radionucleidos, cuyas características fundamentales se muestran en la tabla I.

Tabla 1. Fracción de incidentes debidos a fallos de equipos y resto de materiales y/o infraestructura, reportados en ROSIS.

RN	Modo de producción	Tipo de desintegración	T½	Energía (keV)
¹¹ C	¹⁴ N(p, α) ¹¹ C	β ⁺ (99.8%)	20.4 min	968
¹⁸ F	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	β ⁺ (97%) CE (3%)	109.77 min	633.2
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Zn(p,n) ⁶⁸ Ga Generador ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga	β ⁺ (89%) CE (11%)	67.71 min	1899
⁶⁴ Cu	⁶⁴ Ni(p,n) ⁶⁴ Cu	β ⁺ (18%) CE (44%) β ⁻ (38%)	12.70 h	653
⁸⁹ Zr	⁸⁹ Y(p,n) ⁸⁹ Zr	β ⁺ (23%) CE (77%)	78.4 h	902
⁴⁴ Sc	⁴⁴ Ca(p,n) ⁴⁴ Sc Generador ⁴⁴ Ti/ ⁴⁴ Sc	β ⁺ (94%) CE (6%)	4.0 h	1474
¹²⁴ I	¹²⁴ Te(p,n) ¹²⁴ I	β ⁺ (23%) CE (77%)	4.176 d	1532.3 (11%) 2135 (12%)

RN: Radionucleido; CE: captura electrónica

Las primeras imágenes de PET con derivados de la secuencia Glu-urea en animales de experimentación con tumores de carcinoma de próstata fueron reportadas en 2005, empleando la N-[N-[(S)-1,3-dicarboxipropil]carbamoil]-S-¹¹C-metil-L-cysteina [14]. Esto motivó a la empresa Molecular Insight Pharmaceuticals, Inc. (actualmente subsidiaria de Progenics Pharmaceuticals Inc.) a desarrollar dos derivados para marcar con radioisótopos de yodo: MIP-1072 - ácido 2-(3-(1-carboxi-5-(4-yodo-bencilamino)pentil)ureido)pentanedioico y MIP-1095 - ácido (S)-2-(3-((R)-1-carboxi-5-(3-(4-yodofenil)ureido)pentil)ureido)pentanodioico (figura 2). Actualmente, solo el último de los dos compuestos, marcado con ¹²⁴I, es usado en humanos para imágenes de PET [14].

vertido en uno de los radiofármacos más empleados en el estudio de los carcinomas prostáticos. No obstante, el acomplejante HBED-CC empleado para formar quelatos con el radionucleido, tiene algunas limitaciones: 1) no forma complejos estables con los radiometales más empleados en la radioterapia con fuentes abiertas, como el ¹⁷⁷Lu y el ⁹⁰Y; 2) el complejo formado con el ⁶⁸Ga presenta dos diastereoisómeros, que pueden distinguirse mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), ya que poseen tiempos de retención diferentes y, a pesar de mostrar similar afinidad por el PSMA, tienen biodistribuciones diferentes en el organismo, lo cual no es ideal para su empleo en la clínica [26]. Por esta razón, se han desarrollado otras moléculas peptídicas del tipo glutamil-ureido, como se aprecia

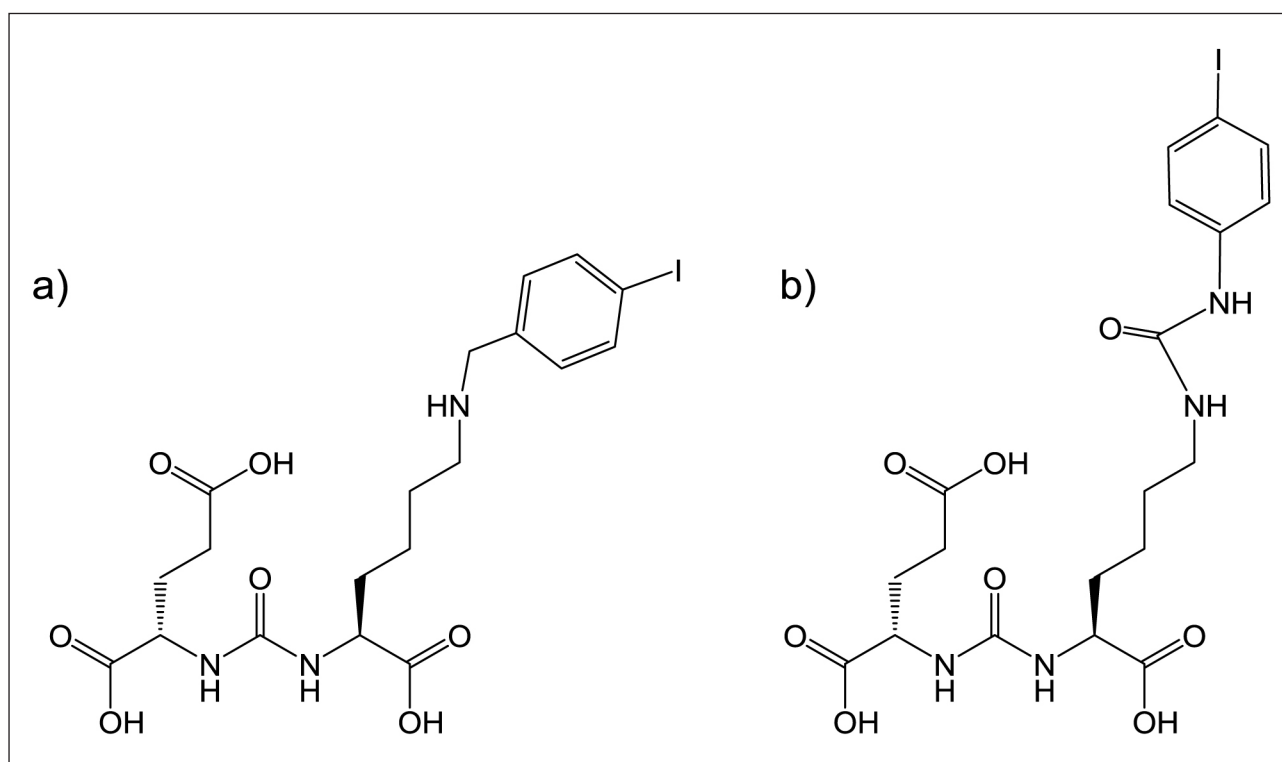


Figura 2. Radiofármacos peptídicos con afinidad por el PSMA marcados con radioisótopos de yodo: a) MIP-1072; b) MIP-1095.

El ⁶⁸Ga es un radionucleido con mejores características físicas que el ¹²⁴I (tabla I), y las marcaciones de las moléculas pueden realizarse en un laboratorio de radiofarmacia hospitalaria con condiciones para ello [23]. A inicios de la primera década del presente siglo, se dio a conocer el HBED-CC-PSMA, también referido como PSMA-11 (figura 3a), en el cual se empleó como quelante el ácido N, N'-bis(2-hidroxi-5-(etilen-β-carboxi)bencil)etilendiamino N, N' diacético, que proveía a la molécula peptídica de una adecuada lipoficidad, a la vez que formaba un complejo estable con el ⁶⁸Ga [23]. Este radiofármaco permite obtener imágenes de PET de buena calidad, que se correlacionan con la expresión *in vivo* de PSMA en los tumores de próstata y se ha empleado como par teranóstico para los tratamientos con péptidos análogos marcados con ¹⁷⁷Lu [19, 23, 24, 25]. De esta forma, el ⁶⁸Ga-PSMA-11 se ha con-

en la figura 3 (b y c), en las cuales se han empleado otros quelantes con afinidad por radiometales trivalentes, tales como el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclodecano-1,4,7,10-tetraacético o DOTA (en el PSMA-617) o el 1,4,7,10-tetraazaciclodecano,1-(ácido glutárico)-4,7,10-triacético o DOTAGA (en el PSMA-I&T) [23-25]. Estos tres peptidomiméticos inhibidores del PSMA marcados con ⁶⁸Ga muestran semejantes patrones de biodistribución, afinidad por el receptor y capacidad para detectar *in vivo* el carcinoma de próstata, por lo que las sociedades de Medicina Nuclear e Imagen Molecular europea y norteamericana emitieron una guía conjunta para la imagen del cáncer prostático basada en el empleo de manera indistinta de cualquiera de los tres péptidos anteriormente mencionados marcados con ⁶⁸Ga [27].

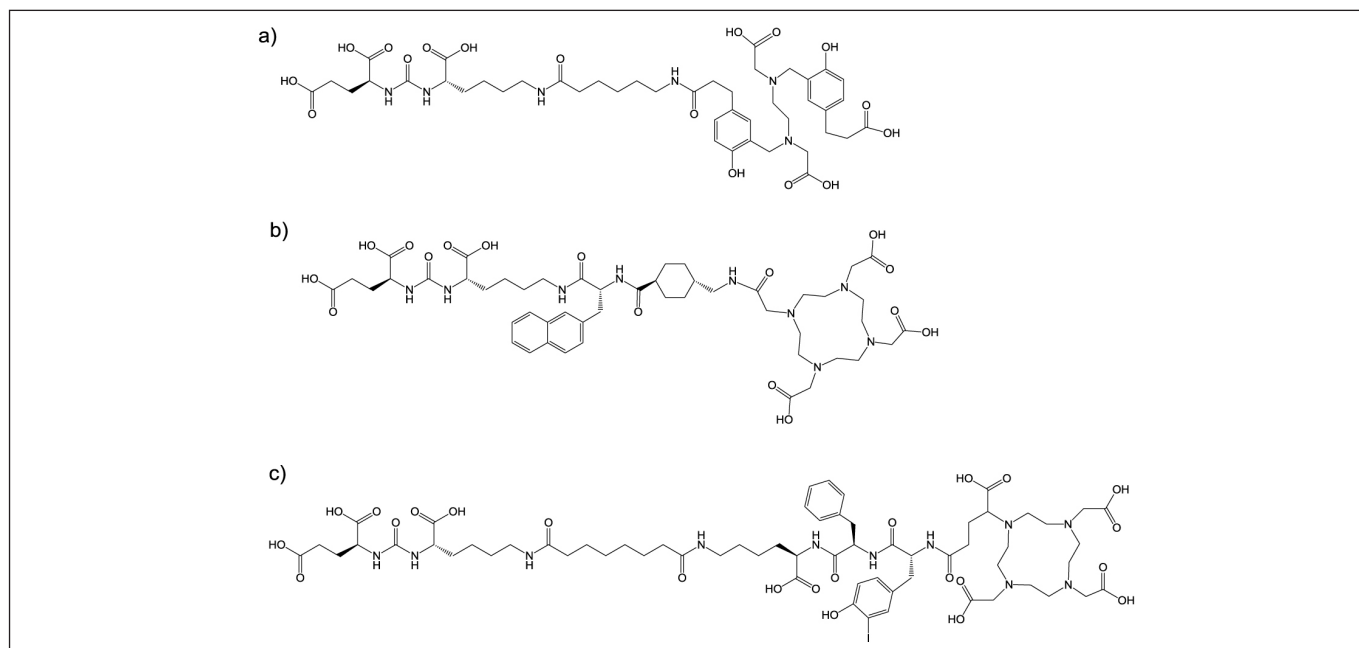


Figura 3. Compuestos péptidomiméticos inhibidores del PSMA, diseñados para marcar con radiometales trivalentes: a) PSMA-11; b) PSMA-617; c) PSMA-I&T.

Actualmente continúan las investigaciones en la búsqueda de nuevos candidatos derivados de la secuencia glutamil-ureido-lisina marcados con ^{68}Ga , para los cuales se han empleado novedosos agentes quelantes como la tris(hidroxipiridinona) [28] y la desferrioxamina B [27].

El ^{18}F tiene una menor energía de las partículas β^+ que el ^{68}Ga , lo cual permite la realización de imágenes de PET con una mayor resolución intrínseca, además, el ^{68}Ga se obtiene principalmente a partir de un generador, por lo que se pueden preparar diariamente un número limitado de dosis del radiofármaco, de ahí que se haya desarrollado un grupo grande de compuestos peptidomiméticos marcados con ese radionucleido para el estudio del carcinoma prostático [24, 29, 30].

Las primeras aplicaciones en humanos de derivados del glutamil-ureido marcados con ^{18}F fueron reportadas entre los años 2012 y 2016 [29]. El primero de ellos fue el N-[N-[(S)-1,3-dicarboxipropil]carbamoil]-(S)-4- ^{18}F fluorobencil-L-cisteína (^{18}F -DCFBC, figura 4a), el cual presentaba como limitación la elevada afinidad por proteínas plasmáticas, lo que alargaba sensiblemente los tiempos de adquisición de las imágenes [24, 29]. Fue desarrollado el ácido 2-(3-{1-carboxi-5-[(6- ^{18}F]fluoropiridina-3-carbonil)-amino]-pentil}-ureido)-pentanedioico (^{18}F -DCFPyL, figura 4b) como radiofármaco de segunda generación con una biodistribución y dosimetría adecuadas, así como una eficiencia de detección de las lesiones malignas ligeramente superior a la observada con el ^{68}Ga -PSMA-11 [24, 29].

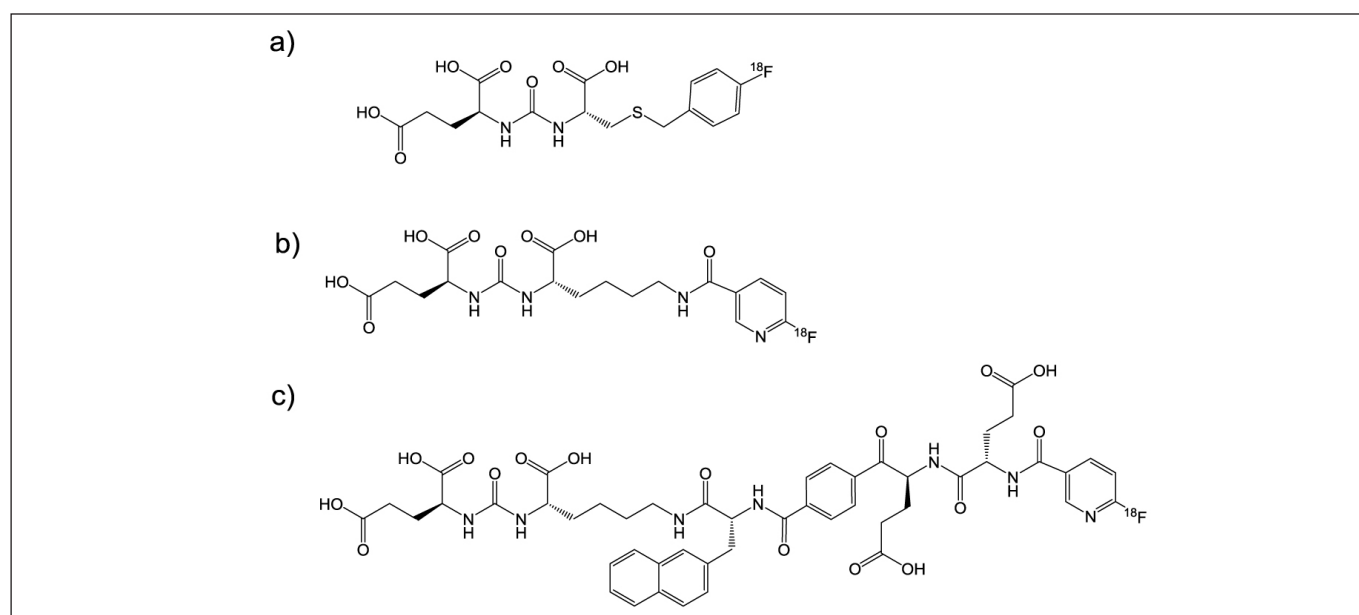


Figura 4. Radiofármacos derivados de la secuencia Glu-urea-Lys marcados con ^{18}F : a) ^{18}F -DCFBC; b) ^{18}F -DCFPyL; c) ^{18}F -PSMA-1007.

Estos radiofármacos fluorados, al igual que los marcados con ^{68}Ga , son moléculas de bajo peso molecular, por lo que poseen una rápida cinética en el organismo y se unen a la porción externa del receptor PSMA [29]. Como su excreción es fundamentalmente por vía renal, se aprecian los riñones y la vejiga en las imágenes [24, 29].

Recientemente, tomando como base la secuencia del PSMA-617, fue desarrollado el ^{18}F -PSMA-1007 (figura 4c), el cual presenta una biodistribución y afinidad por el receptor similares a las reportadas para los péptidos derivados de la secuencia glutamil-ureido-lisina marcados con ^{68}Ga , excepto que su excreción es principalmente a través de la vía hepatobiliar [24, 29, 30].

Los métodos convencionales de fluoración se basan en la formación de enlaces carbono-fluoruro en solventes apróticos anhidros, lo cual requiere de múltiples pasos de síntesis y purificación [31]. Con el objetivo de eliminar estas limitaciones, se propuso en el año 2009 el empleo de complejos del tipo $[\text{Al}^{18}\text{F}]^{2+}$, los cuales permiten la marcación de las biomoléculas mediante la formación de compuestos de coordinación, en medio acuoso, con agentes quelantes bifuncionales apropiados que se encuentren unidos a las mismas [31]. Basado en esta estrategia se reportó la marcación del PSMA-11 con ^{18}F [32, 33]. Otros péptidos inhibidores del PSMA derivados de la secuencia glutamil-ureido-lisina, en los cuales se han empleado otros agentes quelantes bifuncionales también han sido estudiados [31].

De forma general, tanto los péptidos marcados con ^{68}Ga , como con ^{18}F , se emplean indistintamente por los grupos de trabajo, según sus posibilidades y experiencia, para el estadiamiento del cáncer de próstata y como pares teranósticos en la selección de los pacientes candidatos a radioterapia de receptores peptídicos con derivados marcados con radiometales trivalentes y el seguimiento de los mismos [15-17, 24, 29].

El éxito de la introducción de los derivados peptídicos inhibidores del PSMA en el manejo del carcinoma prostático y la disponibilidad de nuevos radiometales con características físicas y químicas adecuadas para ser empleados en el desarrollo de radiofármacos para PET, ha incentivado el trabajo de los investigadores a nivel internacional para el desarrollo de nuevas variantes basadas en el PSMA-617 y el PSMA-I&T marcadas con ^{64}Cu [16, 34], ^{44}Sc [35], ^{152}Tb [35] y, en los últimos

años con ^{45}Ti [36], entre otras, las cuales se encuentran en fases iniciales de estudio.

III. La imagen de SPECT con moléculas inhibidoras del PSMA radiomarcadas.

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es una técnica de imagen de medicina nuclear, que basa su principio en la detección de los fotones con energías comprendidas entre 59 y 364 keV, que se producen como parte del proceso de desintegración radiactiva del núcleo atómico [37]. A pesar de su menor resolución intrínseca y sensibilidad respecto a la PET, es una técnica de imagen más barata y muy difundida en el mundo, que brinda una información funcional valiosa acerca de procesos que ocurren a nivel tisular o celular y ha sido ampliamente empleada en el estudio y manejo de las enfermedades oncológicas, en particular el carcinoma de próstata [24, 29, 37].

Los radionucleidos más usados en la preparación de los radiofármacos para SPECT se muestran en la Tabla II.

El MIP-1072, ácido (S)-2-(3-((S)-1-carboxi-5-(4-iodobencilamino)pentil)ureido) pentanodióico y el MIP-1095 ácido (S)-2-(3-((S)-1-carboxi-5-(3-(4-iodofenil)ureido)pentil)ureido)pentanedióico marcados con ^{123}I fueron los primeros radiofármacos con características adecuadas como rápido acúmulo en las lesiones (primarias y recidivantes en la glándula), y en las metástasis en tejido blando y el esqueleto en los pacientes con neoplasias de próstata, por lo que hoy día se encuentran en ensayo clínico para el estudio de esta patología mediante SPECT [14, 29, 38]. De estos compuestos marcados, el más promisorio ha sido el MIP-1095, que ha sido marcado, además, con ^{131}I para la terapia radiopeptídica de estos tumores malignos [14, 38].

El ^{111}In muestra características satisfactorias para la marcación de biomoléculas para los estudios de SPECT. En este sentido, tanto el PSMA-I&T, como el PSMA-617, han sido marcados con este radionucleido, como pares teranósticos de dichas moléculas unidas a ^{177}Lu , mostrando una elevada captación en el tumor, imágenes con adecuado contraste y una farmacocinética rápida, lo cual las convierte en radiofármacos prometedores para futuras aplicaciones en pacientes [16].

Hoy día, cerca del 70% de todas las exploraciones de SPECT se realizan con radiofármacos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [18]. Este radionucleido posee características

Tabla II. Resumen de algunas de las características de interés de los radionucleidos empleados en la preparación de radiofármacos para SPECT basados en la secuencia Glu-C(0)-Lys [22].

RN	Modo de producción	Tipo de desintegración	T _{1/2}	Energía (keV)
^{123}I	$^{123}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{123}\text{I}$ $^{124}\text{Te}(\text{p},2\text{n})^{123}\text{I}$ $^{124}\text{Xe}(\text{p},2\text{pn})^{123}\text{I}$	CE (100%)	13.1 h	159
^{111}In	$^{111}\text{Cd}(\text{p},\text{n})^{111}\text{In}$	CE (100%)	2.81 d	173, 245
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	TI	6.02 h	140

RN: Radionucleido; CE: captura electrónica; TI: transición isomérica

ideales para estos fines: período de semidesintegración de 6.02 h, adecuada energía de la radiación gamma E_{γ} = 140 keV, disponibilidad a partir de generadores, entre otras [18].

Las estrategias para la marcación de los péptidos inhibidores del PSMA con ^{99m}Tc han partido de la formación de compuestos de coordinación con núcleos del $^{99m}\text{Tc(I)}$ -tricarbonilo ($[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$), en $^{99m}\text{Tc(V)}$ -oxo-complejos ($[\text{}^{99m}\text{TcO}]^{3+}$) con quelantes N_xS_y , y en los de $^{99m}\text{Tc(III)}$ -organohidracina (^{99m}Tc -HYNIC) [16, 29]. En estos radiofármacos, parámetros tales como la carga, la polaridad y la hidrofiliicidad resultan cruciales, no solo para la unión eficiente del compuesto al PSMA, sino para el comportamiento farmacocinético [16, 39].

En la figura 5 se muestran las estructuras de tres péptidomiméticos representativos, derivados de la secuencia Glu-urea-Lys, reportados en la literatura consultada, en los cuales se aprecia la presencia de diferentes espaciadores y agentes quelantes [16].

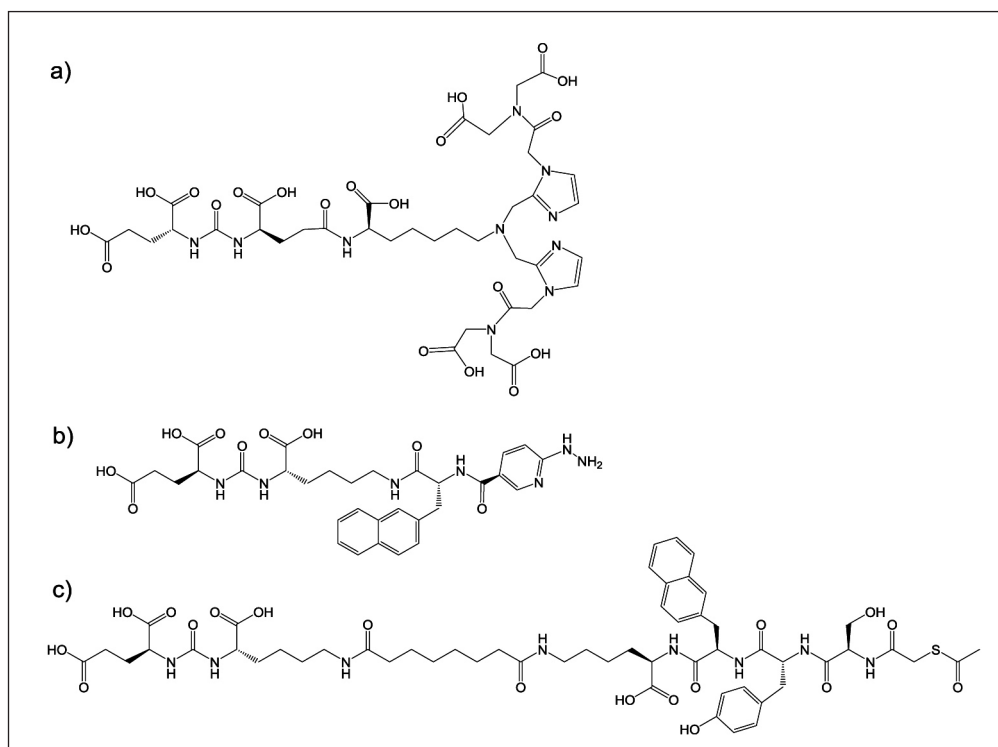


Figura 5. Ejemplo de tres moléculas peptidomiméticas representativas, derivadas de la secuencia Glu-urea-Lys, diseñadas para ser marcadas con ^{99m}Tc : a) MIP-1404; b) HYNIC-iPSMA; c) PSMA-I&T.

Basados en los resultados de las imágenes de carcinomas de próstata en pacientes con sobreexpresión del PSMA, mostradas por los péptidos MIP-1072 y MIP-1095, se diseñaron nuevas moléculas peptidomiméticas, realizando cambios estructurales dirigidos, fundamentalmente, a la extensión de la secuencia espaciadora y a la adición de un agente quelante apropiado del carbonilo de $^{99m}\text{Tc(I)}$, basado en la inclusión de grupos imidazoles que aportaran tres nitrógenos para completar la esfera de coordinación del tecnecio en el complejo [18, 29]. Los compuestos MIP-1405 y MIP-1428 incorporaron el agente quelante ácido 2,2',2''-(2,2'-(azanodiilbis(metilen))bis(1H-imidazol-2,1-diil))bis(acetil))bis(azano-triil) tetraacético [29]. De éstos, el último agente quelante mostró ser más lipofílico, lo cual favoreció una menor excreción renal y una mejor relación tumor/tejido sano [16, 29]. Estos radiofármacos se preparan de forma sencilla partiendo del kit comercial IsoLink (Coviden, Dublin, Irlanda) [18]. Hasta la fecha, el MIP-1404 en forma de kit liofilizado (TrofolastatTM), gracias a las características mostradas, ha sido el primer radiofármaco para imágenes de tumores con sobre expresión del PSMA, que ha concluido la fase III de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, NCT02615067) y debe estar disponible para su comercialización en el mercado [18, 29].

Recientemente, Ferro-Flores G y colaboradores [40] reportaron el desarrollo de una nueva molécula peptidomimética inhibidora del PSMA, basada en la secuencia del PSMA-617, en la cual se introdujo un derivado del ácido nicotínico (hidracinonicotinil-Lys(Nal)-Urea-Glu, HYNIC-iPSMA, figura 5b) para quelar fuertemente al tecnecio trivalente, empleando como coligandos a la N-tris[hidroxiometil]metilglicina (tricina) y el ácido etilendiamino-N,N'-diacético (EDDA), que aportan los enlaces para completar la esfera de coordinación del radiometal [40]. Posteriormente, empleando el mismo agente quelante bifuncional Xu X y colaboradores [10, 41] publicaron la síntesis de un nuevo compuesto marcado con $^{99m}\text{Tc(III)}$. Estos dos radiofármacos pueden ser preparados de forma sencilla a partir de kits liofilizados, con rendimiento de marcación superiores al 95% y se encuentran en fase de ensayo clínico y muestran características alentadoras como radiofármacos para el estudio de las neoplasias de próstata mediante SPECT/CT [10, 18, 41].

En el año 2017, Robu S y colaboradores [42] tomaron como base la estructura del péptido PSMA-I&T, haciendo dos cambios esenciales en el mismo: a) la secuencia espaciadora 3-iodo-D-Tyr-D-Phe- fue reemplazada por D-Tyr-D-2-Nal- para mejorar la interacción de la molécula con el sitio de unión del areno en la entrada del embudo del PSMA; y se sustituyó al DOTA-GA como quelante de los radiometales trivalentes, por la secuencia mercaptoacetiltriserina para poder formar un compuesto de coordinación con el tecnecio pentavalente [18, 42]. Por otra parte, al ensayar in vivo el compuesto marcado, se pudo apreciar una mayor estabilidad a la degradación proteolítica, cuando se empleaba D-serinas, en lugar de las L-serinas en la secuencia acomplejante, por lo que quedó sintetizado, finalmente,

el 2-mercaptoacetil-D-Ser-D-Ser-D-Ser-D-Tyr-D-2-Nal-D-Lys(SUB-L-Lys-Urea-L-Glu) (PSMA-I&S, figura 5c) [18, 42]. Este radiofármaco se encuentra disponible en el mercado en forma de kit frío liofilizado y ha sido marcado, además, de forma automática [43]. Este compuesto ha sido usado, no solo para el estudio de los tumores malignos de próstata mediante imágenes de SPECT/CT con resultados prometedores, sino como trazador para la realización de la cirugía radioguiada en los casos de sospecha de dicha enfermedad de la glándula y sus metástasis regionales con resultados satisfactorios [18, 44].

El PSMA-11 ha sido marcado también con ^{99m}Tc y aplicado al estudio de pacientes [45]. El uso rutinario de esta variante, hasta el momento, tiene la limitante de que el rendimiento de la reacción de coordinación del radiometal es bajo ($60 \pm 5\%$), por lo que se requiere de un paso de purificación, previo a la administración [45].

Conclusiones

Debido a la importancia que han ganado los estudios de imágenes moleculares con técnicas de medicina nuclear (PET/CT y SPECT/CT) en el manejo de una enfermedad tan prevalente y letal como el cáncer de próstata en la población masculina, se han desarrollado nuevos radiofármacos basados en moléculas peptidomiméticas pequeñas derivadas de la secuencia -Lys-Urea-Glu-, que han mostrado elevada especificidad por el PSMA, adecuada captación en el tejido tumoral y satisfactoria farmacocinética, como para ser considerados promisorios para la detección temprana de las lesiones malignas, el estadio de la enfermedad, la selección de los pacientes para la terapia de receptores peptídicos y el seguimiento clínico de las terapias.

Referencias bibliográficas

- TEOH JYC, HIRAI HW, HO JMW, CHAN FCH, et al. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS ONE*. 2019; 14(10): e0221775.
- Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Anuario estadístico de salud. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP, 2020. ISSN: versión electrónica 1561-4433.
- PILLAI MRA, NANABALA R, JOY A, SASIKUMAR A, et al. Radio-labeled enzyme inhibitors and binding agents targeting PSMA: effective theranostic tools for imaging and therapy of prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2016; 43(11): 692-720. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.08.006.
- RAWLA P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. 2019; 10(2): 63-89.
- HABERKORN U, EDER M, KOPKA K, BABICH JW, et al. New strategies in prostate cancer: prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 9-15.
- BANERJEE SR, FOSS CA, CASTANARES M, MEASE RC, et al. Synthesis and evaluation of technetium-99m- and rhenium-labeled inhibitors of the prostate-specific membrane antigen (PSMA). *J Med Chem*. 2008; 51: 4504-4517.
- LIU J, CHEN Z, WANG T, LIU L, et al. Influence of four radiotracers in PET/CT on diagnostic accuracy for prostate cancer: a bivariate random-effects meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39: 467-480.
- BALLAS LK, ABREU ALC, QUINN DI. What medical, urologic, radiation oncologists want from molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016; 57: 6S-12S.
- LENZO NP, MEYRICK D, HARVEY TURNER J. Review of gallium-68 PSMA PET/CT imaging in the management of prostate cancer. *Diagnostics*. 2018; 8: 16. doi: 10.3390/diagnostics8010016.
- SU H, ZHU Y, LING G, HU S, et al. Evaluation of ^{99m}Tc -labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse. *Asian J Androl*. 2017; 19: 267-271.
- JADVAR H. PET glucose metabolism and cellular proliferation in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016; 57: 25S-29S.
- MAPELLI P, INCERTI E, CECI F, CASTELLUCCI P, et al. ^{11}C - or ^{18}F -Choline PET/CT for imaging evaluation of biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016; 57: 43S-48S.
- CECI F, CASTELLUCCI P, MAPELLI P, INCERTI E, et al. Evaluation of prostate cancer with ^{11}C -choline PET/CT for treatment planning, response assessment, and prognosis. *J Nucl Med*. 2016; 57: 49S-54S.
- KOPKA K, BENESOVA M, BARINKA C, HABERKORN U, et al. Glu-Ureido-based inhibitors of prostate-specific membrane antigen: lessons learned during the development of a novel class of low-molecular-weight theranostic radiotracers. *J Nucl Med*. 2017; 58: 17S-26S.
- RAHBAR K, AFSHAR-OROMIEH A, JADVAR H, AHMADZADEHFAR H. PSMA theranostics: current status and future directions. *Mol Imaging*. 2018; 17: 1-9. doi: 10.1177/1536012118776068
- GOURNI E, HENRIKSEN G. Metal-Based PSMA radioligands. *Molecules*. 2017; 22: 523. doi:10.3390/molecules22040523
- EVANS JC, MALHOTRA M, CRYAN JF, O'DRISCOLL CM. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *British J Pharm*. 2016; 173: 3041-3079.
- BOSCHI A, UCCELLI L, MARTINI P. A picture of modern Tc-99m radiopharmaceuticals: production, chemistry, and applications in molecular imaging. *Appl Sci*. 2019; 9, 2526. doi: 10.3390/app9122526.
- PANDIT-TASKAR N, VEACH DR, FOX JJ, SCHER HI, et al. Evaluation of castration-resistant prostate cancer with androgen receptor-axis imaging. *J Nucl Med*. 2016; 57: 73S-78S.
- WU M, SHU J. Multimodal molecular imaging: current status and future directions. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018: 1382183. doi: 10.1155/2018/1382183.
- OLIVA GONZÁLEZ JP, MARTÍNEZ RAMÍREZ A, Baum RP. Aplicaciones del PET/CT en oncología. *Nucleus*. 2017; (62): 10-12.
- IAEA. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods. Technical Reports Series No. 468. Vienna: IAEA, 2009.
- VIRGOLINI I, DECRISTOFORO C, HAUG A, FANTI S, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45: 471-495.
- CZARNIECKI M, MENA E, LINDENBERG L, CACKO M, et al. Keeping up with the prostate-specific membrane antigens (PSMAs): an introduction to a new class of positron emission tomography (PET) imaging agents. *Transl Androl Urol*. 2018; 7(5): 831-843.
- KLEIN NULENT TJW, van ES RJJ, KRIJGER GC, de BREE R, et al. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma - a preliminary analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 1614-1621.
- GOURNI E, DEL POZZO L, BARTHOLOMA M, KIEFER Y, et al. Radiochemistry and preclinical pet imaging of ^{68}Ga -desferrioxamine radiotracers targeting prostate-specific membrane antigen. *Mol Imaging*. 2017; 16: 1-11. doi: 10.1177/1536012117737010
- FENDLER WP, EIBER M, BEHESHTI M, BOMANJI J, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. doi 10.1007/s00259-017-3670-z
- YOUNG JD, ABBATE V, IMBERTI C, MESZAROS LK, et al. ^{68}Ga -THP-PSMA: a PET imaging agent for prostate cancer offering rapid, room temperature, one-step kit-based radiolabeling. *J Nucl Med*. 2017; 58: 1270-1277.
- PASTORINO S, RIONDATO M, UCCELLI L, GIOVACCHINI G, et al. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhi-

- bitors for nuclear medicine applications. *Curr Radiopharm*. 2020; 13: 63-79.
- [30]. GIESEL FL, KNORR K, SPOHN F, WILL L, et. al. Detection efficacy of ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2019; 60: 362-368.
- [31]. CLEEREN F, LECINANJ, BILLAUD EMF, AHAMED M, et. al. New chelators for low temperature Al ^{18}F -labeling of biomolecules. *Bioconjugate Chem*. 2016; 27: 790-798.
- [32]. GIGLIO J, ZENI M, SAVIO E, ENGLER H. Synthesis of an Al ^{18}F radiofluorinated GLUUREA-LYS(AHX)-HBED-CC PSMA ligand in an automated synthesis platform. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2018; 3: 4. doi: 10.1186/s41181-018-0039-y.
- [33]. HASSAN H, RAZAK HRA, SAAD FFA, KUMAR V. ^{18}F [AlF]-radiolabelled peptides on the automated synthesis platform: translating the laboratory bench work to bedside. *Malays J Med Sci*. 2019; 26: 122-126.
- [34]. CUI C, HANYU M, HATORI A, ZHANG Y, et. al. Synthesis and evaluation of [^{64}Cu]PSMA-617 targeted for prostate-specific membrane antigen in prostate cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 7: 40-52.
- [35]. MÜLLER C, DOMNANICH KA, UMBRICH CA, van der MEULEN NP. Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application. *Br J Radiol*. 2018; 91: 20180074.
- [36]. PEDERSEN KS, BAUN C, NIELSEN KM, THISGAARD H, et. al. Design, synthesis, computational, and preclinical evaluation of natTi/ ^{45}Ti -labeled urea-based glutamate PSMA ligand. *Molecules* 2020; 25: 1104. DOI:10.3390/molecules25051104
- [37]. PERERA PINTADO A, TORRES AROCHE LA, VERGARA GIL A, BATISTA CUÉLLAR JF, et. al. SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear. *Nucleus*. 2017; (62): 2-9.
- [38]. BARRETT JA, COLEMAN E, GOLDSMITH SJ, VALLABHAJOSULA S, et. al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013; 54: 380-387.
- [39]. BANERJEE RS, PULLAMBHATLA M, FOSS CA, FALK A, et. al. Effect of chelators on the pharmacokinetics of ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-labeled imaging agents for the prostate-specific membrane antigen (PSMA). *J Med Chem*. 2013; 56: 6108-6121.
- [40]. FERRO-FLORES G, LUNA-GUTIÉRREZ M, OCAMPO-GARCÍA B, et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -based SPECT. *Nucl Med Biol*. 2017; 48: 36-44.
- [41]. XU X, ZHANG J, HU S, et. al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Nucl Med Biol*. 2017; 48: 69-75.
- [42]. ROBU S, SCHOTTELIUS M, EIBER M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017; 58: 235-242.
- [43]. HENDRIKX JJMA. Automated synthesis and quality control of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-PSMA for radioguided surgery (in a [^{68}Ga]Ga-PSMA workflow). *EJNMMI Radiopharm Chem* 2020; 5: 10. doi: 10.1186/s41181-020-00095-9.
- [44]. WERNER P, NEUMANN C, EIBER M, WESTER HJ, SCHOTTELIUS M. [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-PSMA-I&S-SPECT/CT: experience in prostate cancer imaging in an outpatient center. *EJNMMI Res*. 2020; 10: 45. doi: 10.1186/s13550-020-00635-z.
- [45]. VATS K, AGRAWAL K, SHARMA R, SARMA HD, SATPATI D, DAS-HAD A. Preparation and clinical translation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-11 for SPECT imaging of prostate cancer. *Med Chem Commun*. 2019; 10: 2111-2117.

Recibido: 11 de febrero de 2021

Aceptado: 12 de julio de 2021