

HIDRATOS DE CARBONO RADIOFLUORADOS PARA IMAGIOLOGIA NUCLEAR

Letícia A. Quental, Goreti Ribeiro Morais*, Cristina Oliveira, António Paulo, Isabel Santos

Centro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Campos Tecnológico e Nuclear
Instituto Superior Técnico
gmorais@ctn.ist.utl.pt

Os hidratos de carbono têm um papel essencial em diversos processos celulares, razão pela qual a visualização *in vivo* do seu transporte e metabolismo é tão relevante. A 2-[^{18}F]-2-desoxi-glucose (^{18}F -FDG), desenvolvida por Ido e colaboradores, tem sido usada para determinar a captação celular da glucose, sendo o radiofármaco mais usado em PET, sobretudo no contexto oncológico. Actualmente, o método mais usado para a preparação da ^{18}F -FDG envolve reacções de substituição nucleofílica entre um precursor não radioactivo (triflato de manose) e fluoreto radioactivo (^{18}F), produzido em ciclotrão. Mais recentemente, a ^{18}F -FDG e derivados têm sido usados como grupo prostético para a radiofluoração de outras moléculas biologicamente activas, tais como péptidos e proteínas.

1. INTRODUÇÃO

Os hidratos de carbono participam em importantes processos celulares, tais como reconhecimento molecular, transporte e adesão celular, sendo de destacar o seu importante papel na produção de energia na forma de trifosfato de adenosina (ATP). Nas células, os hidratos de carbono existem em diferentes formas, nomeadamente monossacarídeos, peptídeo- e proteoglicanos, glicoproteínas, glicolípidos e lipopolissacarídeos. Entre os diversos hidratos de carbono, a glucose tem um papel predominante, uma vez que o ATP é produzido como resultado do seu metabolismo na mitocôndria. Para ser utilizada para a produção de energia, a glucose atravessa a membrana celular através de proteínas membranares específicas, os transportadores de glucose (GluT), ou pelo mecanismo de co-transporte dependente de sódio (SGLT). A expressão dos vários tipos de GluT varia consoante os diferentes tecidos/orgãos e está alterada em patologias metabólicas, tais como diabetes tipo 2, cancro ou isquemia do miocárdio [1].

Assim, a visualização *in vivo* do transporte e metabolismo dos hidratos de carbono que desempenham um papel crucial em diferentes processos moleculares tem grande potencial para fins de diagnóstico. Dos processos moleculares relacionados com hidratos de carbono, os que se relacionam com a expressão dos GluT e da enzima hexoquinase são os que têm despertado maior interesse em imagiologia molecular. A tomografia de emissão de positrões (PET), inicialmente usada como uma ferramenta de investigação, tem tido um papel crucial em Medicina Nuclear na aquisição de exames do foro oncológico, em cardiologia ou neurologia. O flúor-18 (^{18}F) é o radioisótopo mais usado em PET. De todas as sondas moleculares que já foram avaliadas para imagiologia, a ^{18}F -2-fluoro-2-desoxi-D-glucose (^{18}F -FDG) é a que mais se destacou (Figura 1) e continua a ser o radiofármaco mais usado em PET [1].

2. TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE POSITRÕES (PET)

A imagiologia molecular permite a visualização, caracterização e quantificação dos processos biológicos que ocor-

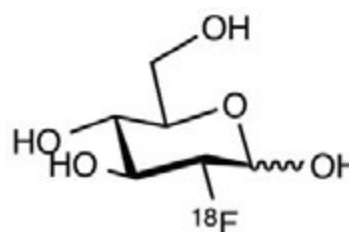


Figura 1 – 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucose

rem no organismo, através do uso de agentes específicos e instrumentação apropriada. Desta forma, é possível detectar precocemente e monitorizar em “tempo real” diferentes estados patológicos, bem como investigar a eficácia de novas modalidades terapêuticas. De entre as diferentes técnicas de imagiologia médica, apenas algumas delas (ver Fig. 2) apresentam características adequadas para aplicações no âmbito da imagiologia molecular.

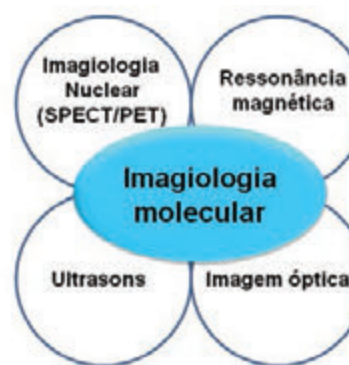


Figura 2 – Técnicas de imagiologia molecular

A ressonância magnética (MRI) é uma técnica imagiológica que é caracterizada por uma elevada resolução espacial e que, por essa razão, é particularmente adequada para obter informação anatômica. Por sua vez, as técnicas de imagiologia nuclear - tomografia de emissão de positrões (PET) e tomografia computadorizada de emissão de fotão único (SPECT) - têm a capacidade de detectar alterações funcionais, metabólicas e bioquímicas no organismo humano através da visualização *in vivo* da biodistribuição de

radiofármacos. Os radiofármacos são fármacos que contêm na sua composição um radionuclídeo e são utilizados para fins de diagnóstico ou terapêutico em Medicina Nuclear, apresentando em geral especificidade para um determinado evento nos órgãos/tecidos alvo. A PET e a SPECT são consideradas as técnicas de imagiologia molecular mais sensíveis e não invasivas, porque os radiofármacos são usados em concentrações na ordem do picomolar e, por isso, não interferem com os processos fisiológicos a visualizar. Inicialmente, a PET foi utilizada principalmente como uma ferramenta de investigação, em especial no estudo de processos bioquímicos em neurobiologia. No entanto, tem vindo a adquirir uma importância clínica crescente, sendo usada actualmente em diferentes exames de diagnóstico nas áreas da oncologia, cardiologia e neurologia. A PET tem também grande interesse para estudos pré-clínicos, nomeadamente no apoio ao desenvolvimento de novos fármacos. As técnicas nucleares podem ser usadas em combinação com a Tomografia Computorizada (CT), o que permite o co-registo de informação anatómica e funcional. Por essa razão, a SPECT/CT e a PET/CT revolucionaram a imagiologia clínica. Actualmente, a modalidade bimodal PET/MRI está em fase de desenvolvimento [1].

No caso da PET, o radioisótopo emite partículas carregadas positivamente, os positrões. Depois de emitido, o positrão percorre uma curta distância até encontrar um electrão do meio e sofrer uma reacção de aniquilação. Nesta colisão são produzidos dois fótons gama de energia 511 keV que são emitidos simultaneamente em direcções opostas e, em seguida, são detectados por uma matriz de detectores adjacentes (Figura 3) [2].

Na tabela 1 estão listados exemplos de radioisótopos com interesse para PET. De entre esses isótopos, o flúor-18 é o mais utilizado na concepção e desenvolvimento de sondas radioactivas para PET. Apresenta propriedades físicas favoráveis, incluindo um tempo de meia-vida de 110 minutos, um decaimento que ocorre quase exclusivamente por

emissão de positrão (97%) e uma energia máxima dos positrões relativamente baixa (0,6335 MeV). O seu tempo de meia-vida é adequado para a execução das manipulações químicas envolvidas na síntese, purificação e controle de qualidade dos radiofármacos, permitindo ainda a distribuição/fornecimento dos radiofármacos de ^{18}F a utilizadores que se encontrem localizados a distâncias não demasiadamente elevadas (da ordem das centenas de km) do centro produtor. Para além disso, o raio de van der Waals do átomo de flúor é comparável ao do hidrogénio, podendo substituir o hidrogénio em muitas estruturas moleculares sem introduzir grandes alterações na sua actividade biológica e, nalguns casos, mesmo com melhoria dessa actividade.

Um dos principais desafios para os químicos/radioquímicos é o desenvolvimento de métodos sintéticos rápidos para introduzir os isótopos emissores de positrões de vida curta na molécula de interesse. A sonda marcada tem de ser sintetizada, purificada, analisada e formulada num período de tempo relativamente curto, de forma a assegurar que existe radioactividade suficiente para administrar a um indivíduo submetido ao exame de PET. Idealmente, o período de síntese e purificação não deve exceder duas a

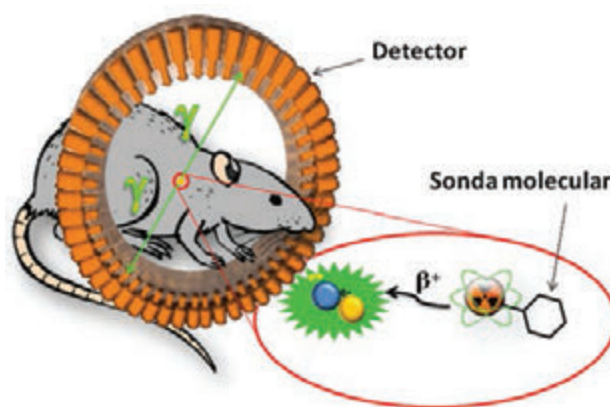


Figura 3 – Processo de aniquilação do positrão pelo electrão e emissão de dois fótons gama de 511 keV em direcções opostas

Tabela 1 – Radioisótopos relevantes em PET

Radioisótopo	Semi-vida	Modo de decaimento (%)	Produção
Carbono-11	20,3 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Oxigénio-15	2,03 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Nitrogénio-13	9,96 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Flúor-18	109,8 min	β^+ (100)	Ciclotrão
Iodo-124	4,18 dias	CE [#] (74,4), β^+ (25,6)	Ciclotrão
Gálio-68	3,27 dias	CE (10), β^+ (90)	Gerador
Cobre-64	12,7 h	CE (43), β^+ (17,8), β^- (22,7)	Ciclotrão
Rubídio-82	1,25 min	β^+ (100)	Gerador
Zircónio-89	3,27 dias	CE (77), β^+ (22,7)	Ciclotrão

CE: captura electrónica

três vezes o tempo de meia-vida física do radionuclídeo em causa e as estratégias de marcação radioactiva devem ser concebidas de maneira a que o radionuclídeo seja introduzido nas últimas etapas da sequência sintética. No caso de radionuclídeos com tempos de meia vida extremamente curtos (ex. ^{11}C ou ^{13}N) as sondas têm de ser sintetizadas em instalações anexas aos centros de PET de forma a serem utilizadas quase imediatamente após a sua síntese. Em instalações modernas o ciclotrão está próximo dos laboratórios de radio-síntese e das câmaras de PET para permitir uma produção eficiente e transporte das sondas de PET de semi-vida curta do laboratório para o tomógrafo de PET. Todos os radiofármacos de PET devem ter uma pureza radioquímica elevada ($> 95\%$), a qual é conseguida frequentemente mediante purificação por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) ou por extracção em fase sólida.

Apesar de ser uma tecnologia relativamente recente, os fundamentos da PET já eram conhecidos há mais de meio século e relacionam-se com a construção do primeiro ciclotrão por Ernest O. Lawrence (Universidade de Berkeley, Califórnia, EUA), um investigador laureado com o Nobel da Física em 1929. Posteriormente foram desenvolvidos ciclotrões maiores e mais eficientes, capazes de produzir alguns dos radioisótopos de vida curta, tais como o ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F (Tabela 1), vulgarmente usados na síntese de radiofármacos para PET. O desenvolvimento por Gordon Brownell (MIT, 1952) de um detector capaz de detectar os fótons de aniquilação abriu o caminho para a criação da primeira câmara de PET por Michael Ter-Pogossian e Michael Phelps (Universidade de Washington, 1975) [3]. Para além de estar envolvido no desenvolvimento da câmara PET para humanos, Michael Phelps teve um papel fundamental no desenvolvimento dos primeiros radiofármacos, nomeadamente na validação do uso da ^{18}F -FDG (Figura 1) como traçador metabólico em PET.

3. 2-[^{18}F]FLUORO-2-DESOXI-D-GLUCOSE

A 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucose (^{18}F -FDG) (Figura 1) é um análogo da glucose em que o hidroxilo na posição 2 foi substituído por um átomo de flúor. É o radiofármaco mais usado em PET e a sua captação celular reflecte o metabolismo da glucose que normalmente está aumentado em tumores malignos devido à rápida divisão e crescimento celular. Para além disso, devido ao efeito de Warburg, as células cancerosas produzem energia através de uma alta taxa de glicólise seguida pela fermentação do ácido láctico e, portanto, um maior número de moléculas de glucose são consumidas para produzir energia. No entanto, a ^{18}F -FDG não é um agente específico para o cancro e é também usada em especialidades tais como neurologia e cardiologia [4]. Tal como a glucose, a ^{18}F -FDG é transportada para dentro da célula através do transportador de glucose GluT1. Uma vez dentro da célula, a ^{18}F -FDG é convertida em 6-fosfato de ^{18}F -FDG pela hexoquinase (HK). No entanto, esta molécula já não é metabolizada em 6-fosfato de frutose, pela fosfogluco isomerase, devido à presença do átomo de flúor na posição 2. Como consequência, a 6-fosfato de ^{18}F -FDG é retida nas células com níveis metabólicos eleva-

dos (Figura 4). Em tecidos metabolicamente activos como o coração e cérebro, ou em situações patológicas como a inflamação e tumores (Figura 5), a captação celular da ^{18}F -FDG apresenta-se aumentada. Por outro lado, o metabolismo da glucose e a captação de ^{18}F -FDG encontram-se diminuídos em casos de isquemia e enfarte do miocárdio e de doenças neurodegenerativas (Figura 6).

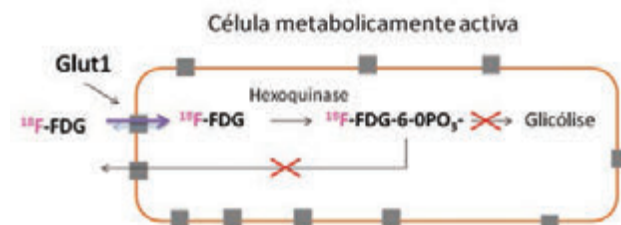


Figura 4 – Metabolismo celular da ^{18}F -FDG

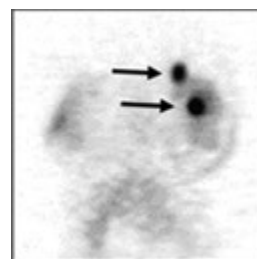


Figura 5 – Imagem de paciente com cancro de mama localmente avançado obtida com ^{18}F -FDG PET [5]. (Imagem cedida pela Radiological Society of North America)

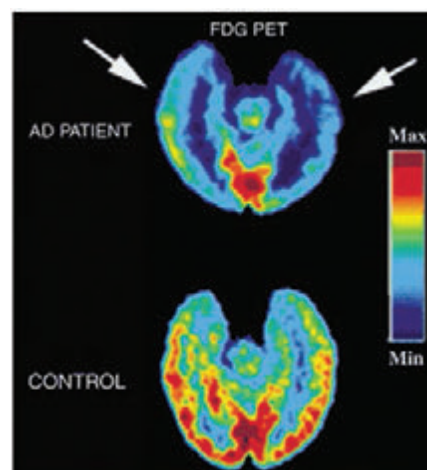


Figura 6 – Imagens PET que evidenciam a diferença de captação da ^{18}F -FDG num doente com doença de Alzheimer (AD) e num indivíduo saudável. No doente a captação da ^{18}F -FDG no lobo temporal está diminuída (setas) comparativamente ao indivíduo saudável [6]. (Imagem cedida pela Radiological Society of North America)

4. PREPARAÇÃO DA ^{18}F -FDG

A primeira síntese de ^{18}F -FDG, descrita em 1976 como resultado de uma colaboração entre investigadores do Brookhaven National Laboratory (Figura 7) e das Universidades da Califórnia e da Pensilvânia, foi realizada por radiofluoracção electrófila (Figura 8). Esta síntese envolveu a adição de flúor radioactivo na forma gasosa ($^{18}\text{F}[\text{F}_2]$) à dupla ligação do 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**1**) [7]. Apesar do baixo rendimento radioquímico (8%), do tempo

de radio-síntese longo e da falta de estereosseletividade deste método, obteve-se quantidade de ^{18}F -FDG suficiente para realizar o primeiro ensaio clínico em humanos. O uso de reagentes radiofluorados electrofílicos menos reactivos, tais como ^{18}F -hipofluorito de acetilo (^{18}F - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$), permitiu obter ^{18}F -FDG em rendimentos superiores e melhorar a estereosseletividade [8]. No entanto, com a radiofluoracção electrofílica apenas 50% dos átomos de ^{18}F são incorporados nos precursores não radioactivos e a actividade específica da ^{18}F -FDG, ou de outros radiofármacos preparados utilizando flúor electrofílico, é afectada pela necessidade de usar flúor não radioactivo como arrastador.



Figura 7 – Fotografia dos investigadores T. Ido, C. Wan e A.P. Wolf (Brookhaven National Laboratory) responsáveis pela primeira síntese da ^{18}F -FDG por radiofluoracção electrofílica

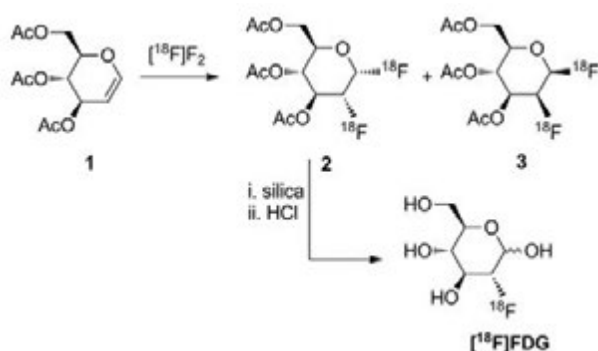


Figura 8 – Síntese original da ^{18}F -FDG através de radiofluoracção electrofílica

Um marco importante na preparação da ^{18}F -FDG, bem como da maioria dos compostos radiofluorados, foi a possibilidade de usar ^{18}F -fluoreto ($^{18}\text{F}[\text{F}]$) em reacções de substituição nucleofílica. Apesar de ser menos reactivo que o $^{18}\text{F}[\text{F}_2]$, o ^{18}F -fluoreto é mais selectivo e conduz a compostos radiofluorados que são obtidos com melhor rendimento, maior pureza radioquímica e maior actividade específica. Foram realizadas várias tentativas para desenvolver a síntese da ^{18}F -FDG por substituição nucleofílica usando fluoreto radioactivo na forma de ^{18}F -CsF, ^{18}F - Et_4NF , ou ^{18}F -KF. Das diferentes abordagens estudadas, o método desenvolvido por Hamacher e colaboradores em 1986 provou ser a mais eficiente. Neste método os investigadores usaram um catalisador (Kryptofix 222 ($\text{K}_{2.2.2}$)) (Figura 9a)) em combinação com o ^{18}F -KF, o que permitiu aumentar drasticamente o rendimento de ^{18}F -FDG - até 60% - e reduzir o tempo de reacção para 50 minutos. O $\text{K}_{2.2.2}$ é um poliéter cíclico inerte que complexa os iões potássio, aumentando a solubilidade e nucleofilia do fluoreto radioactivo.

Após produção do ^{18}F -fluoreto no ciclotrão, por irradiação de água enriquecida com oxigénio-18 de acordo com a re-

acção $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$, é necessário purificá-lo a partir da solução aquosa em que é obtido. O procedimento mais conveniente para essa purificação é através do uso de uma coluna Sepack QMA. Esta é uma coluna de troca iónica de amónio quaternário que retém os iões ^{18}F -fluoreto e permite a eluição da água enriquecida ($^{18}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$). O ^{18}F -fluoreto retido é posteriormente eluído para o vaso reacção com uma solução de $\text{K}_{2.2.2}$ e carbonato de potássio em acetonitrilo (Figura 9b). Como em meio aquoso os iões fluoreto apresentam um elevado grau de solvatação e são nucleófilos fracos, é necessário eliminar as moléculas de água. A vantagem de se utilizar acetonitrilo como solvente de eluição é que este forma uma mistura azeotrópica com a água, facilitando a sua exclusão do vaso reacção por aquecimento e sob uma corrente de azoto.

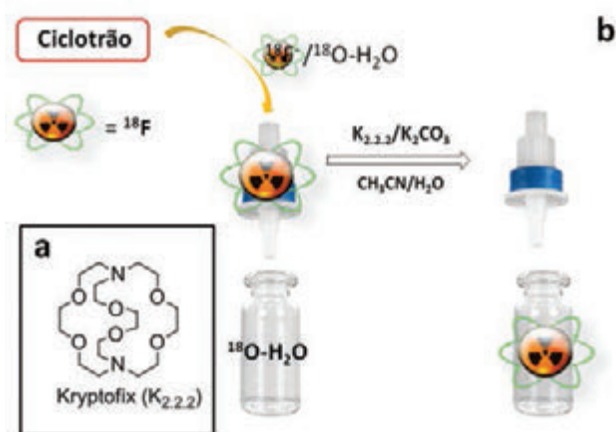


Figura 9 – a) Estrutura do $\text{K}_{2.2.2}$; b) Representação da retenção do ^{18}F -fluoreto na Sepack QMA e eluição do mesmo com solução de $\text{K}_{2.2.2}$ em acetonitrilo/água

A síntese da ^{18}F -FDG a partir de ^{18}F nucleofílico envolve um mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) com inversão da estereoquímica na posição da substituição (Figura 10), em que é utilizado como precursor um epímero da glucose com o grupo triflato em C-2 (1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-*O*-triflato de manose (4)). Actualmente, encontram-se disponíveis comercialmente diferentes módulos automáticos (Figura 11) para síntese da ^{18}F -FDG com base no uso de $^{18}\text{F}[\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{2.2.2}$ como agente nucleofílico. Independentemente do módulo utilizado, a síntese da ^{18}F -FDG consiste numa sequência de dois passos: i) a fluoracção propriamente dita; ii) remoção dos grupos acetilo das posições 1, 3, 4, e 6. Inicialmente, esta desprotecção era conduzida em condições ácidas (HCl) o que levava à formação de 2-cloro-2-desoxi-glucose que, apesar de se formar em quantidades residuais, afectava a pureza química com que se obtinha a ^{18}F -FDG [9]. Este problema foi ultrapassado pelo uso de hidróxido de sódio (hidrólise básica), sob rigoroso controlo da temperatura e tempo de reacção de forma a impedir a potencial epimerização no C-2 [10].

Após a radio-síntese da ^{18}F -FDG é necessário proceder à sua purificação. Este processo é normalmente realizado por extracção em fase sólida usando uma série de três Sepacks: coluna de permuta aniónica, coluna C-18 de fase reversa e coluna de alumina (Figura 12). A coluna de troca iónica usa-se para remover o $\text{K}_{2.2.2}$, enquanto que a coluna de

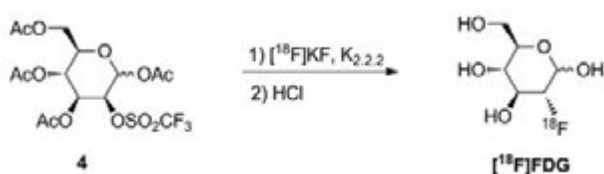


Figura 10 – Síntese da ^{18}F -FDG por substituição nucleofílica



Figura 11 – A) Hot cell adequada para a produção de radiofármacos; B) Módulo automático de síntese da ^{18}F -FDG da GE Healthcare

C-18 retém os intermediários cujos grupos acetilo não foram hidrolisados. Por fim, a coluna de alumina retém o ião ^{18}F -fluoreto que não reagiu. A seguir a este processo de purificação, a ^{18}F -FDG tem de ser reformulada num solução adequado para injeção intravenosa em humanos. Podem ser utilizadas várias formulações, nomeadamente solução hipertónica de NaCl (ou bicarbonato), tampão citrato, tampão ascorbato, água esterilizada para injeção ou solução salina [11].



Figura 12 – Representação do sistema das três SePacks diferentes usadas para purificar a ^{18}F -FDG por extracção em fase sólida

Em alternativa ao método de Hamacher, a ^{18}F -FDG foi também preparada eficientemente utilizando fluoreto de tetrabutilamónio (^{18}F -TBAF) como fonte nucleofílica de flúor radioactivo. O tetrabutilamónio é um catião bastante volumoso que actua também como catalisador de transferência de fase e aumenta a reactividade do flúor, e tem sido muito usado como alternativa ao $\text{K}_{2.2.2}$ nas radiofluorações nucleofílicas. No entanto, tal como com o $\text{K}_{2.2.2}$, a sua remoção implica a realização de vários passos de purificação.

Foram ainda investigadas tecnologias alternativas para a síntese da ^{18}F -FDG, nomeadamente processos em fase sólida nos quais o fluoreto radioactivo é captado e activado por sais quaternários derivados do 4-aminopiridínio (5)

ou tris(*n*-butil)fosfónio (6) conjugados com uma resina de poliestireno (Figura 13) [12]. Esta tecnologia permite realizar de uma forma convergente a captação do ^{18}F -fluoreto a partir da água irradiada (H_2^{18}O) que vem do ciclotrão, a secagem azeotrópica com acetonitrilo seco, a reacção de substituição nucleofílica e, por fim, a eliminação do catalisador por filtração. Consequentemente, os processos de radiofluoracção e de eliminação do catalisador são facilitados. Para além disso, a síntese em fase sólida pode ser automatizada, permitindo produzir ^{18}F -FDG eficientemente em larga escala para distribuição aos centros de PET. Outros métodos mais recentes para a síntese de ^{18}F -FDG incluem a realização da radiofluoracção sob aquecimento com microondas ou com recurso a líquidos iónicos. O uso de líquidos iónicos evita a secagem azeotrópica para remoção da água residual e, desta forma, o tempo total da radiofluoracção é significativamente menor. Recentemente, a síntese da ^{18}F -FDG em micro-reactores tem sido alvo de grande atenção. De acordo com esta tecnologia, um sistema de aparelhos microfluídicos integrados permite realizar os passos de ^{18}F -fluoracção e de desprotecção em dois micro-reactores colocados sequencialmente. Esta tecnologia mostrou potencial para ser explorada de modo automático, podendo dessa forma produzir as elevadas quantidades ^{18}F -FDG necessárias para a sua utilização clínica por diferentes centros de PET.

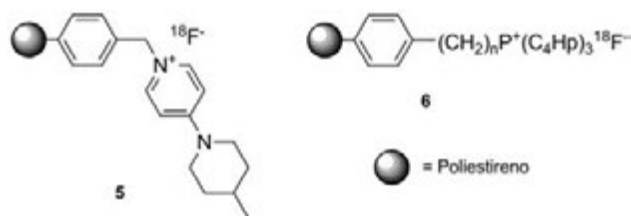


Figura 13 – Exemplos de ^{18}F -fluoreto adsorvido em suportes de fase sólida

Para além da ^{18}F -FDG, outros 2-desoxi monossacarídeos (ex. galactose, manose, talose), dissacarídeos (ex. lactose, sucrose), hexoaminases (ex. ^{18}F -acetil-D-glucosamina), ácidos ulosónicos (ex. ácido siálico) foram também marcados com flúor-18. No entanto, nenhum destes 2-desoxi monossacarídeos radiofluorados avançou para uso clínico em imagiologia por PET.

5. DERIVADOS DA ^{18}F -FDG COMO GRUPOS PROSTÉTICOS

Para além do uso clínico da ^{18}F -FDG enquanto radiofármaco PET, esta tem sido também produzida para posterior derivatização em C-1 [12]. Os derivados resultantes (Figura 14), bem como a própria ^{18}F -FDG, têm sido explorados na marcação de péptidos e proteínas, os quais apresentam um interesse crescente como sondas moleculares em Medicina Nuclear.

A introdução directa de ^{18}F em compostos peptídicos é difícil uma vez que requer condições experimentais (uso de solventes orgânicos, temperaturas elevadas, meio básico) que são incompatíveis com este tipo de substratos. Para além disso, os protões ácidos destas biomoléculas neutralizam o ^{18}F -fluoreto. Desta forma, a marcação de pépti-

dos ou proteínas com ^{18}F faz-se através da conjugação de pequenas moléculas previamente radiofluoradas (grupos prostéticos).

Para a conjugação de grupos prostéticos radiofluorados introduzem-se grupos funcionais específicos no péptido precursor, tais como grupos amina, aminoxilo, hidrazina, alcino ou azida. Contudo, a síntese e purificação destes grupos prostéticos envolve diversos passos, sendo ainda importante desenvolver métodos mais rápidos para marcação de péptidos com ^{18}F .

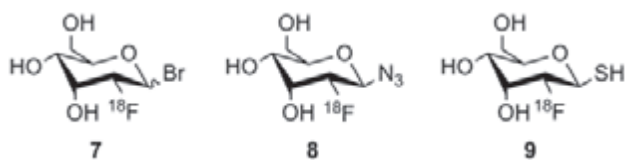


Figura 14 – Exemplos de derivados da ^{18}F -FDG usados como grupos prostéticos [13]

O uso de ^{18}F -FDG ou seus derivados como grupos prostéticos apresenta a vantagem de a ^{18}F -FDG ser facilmente acessível. Para além disso, normalmente, a glicosilação dos péptidos melhora o seu perfil farmacocinético e biodisponibilidade. Um exemplo típico é o caso do ^{18}F -galacto-RGD (Figura 15). O péptido cíclico cRGD (ciclo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)) foi desenvolvido para detecção *in vivo* da expressão do receptor de integrinas $\alpha_v\beta_3$ que está envolvido na angiogénese e metastização tumoral. Com a conjugação de um derivado radiofluorado da galactose ao péptido cíclico cRGD verificou-se uma maior hidrofília e uma menor captação hepática, com aumento considerável da relação da captação do glicopéptido entre o tumor e os órgãos não alvo [14].

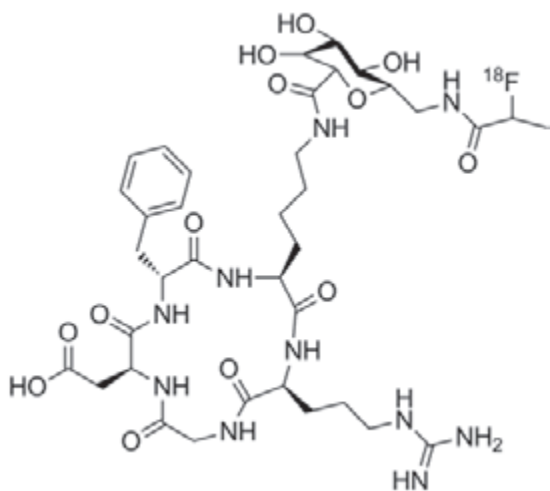


Figura 15 – Glicopéptido radiofluorado ^{18}F -galacto-RGD

6. CONCLUSÕES

Neste artigo abordámos a importância da ^{18}F -FDG no diagnóstico de doenças por PET. A importância clínica da ^{18}F -FDG motivou uma intensa investigação de modo a otimizar a sua síntese, tendo ainda conduzido ao desenvolvimento de outros hidratos de carbono ou análogos de glucose marcados com ^{18}F ou com outros radioisótopos para imagiologia por PET e SPECT.

A radiofluoracção representa a melhor estratégia para a obtenção de hidratos de carbono marcados para imagiologia nuclear, uma vez que o ^{18}F pode ser directamente introduzido no anel do açúcar sem comprometer a sua actividade biológica. Outra vantagem dos hidratos de carbono radiofluorados é poderem ser explorados como grupos prostéticos para radiofluoracção de outras moléculas clinicamente relevantes, uma área de investigação bastante activa e com importância crescente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] L. Mansi, A. Ciarmiello, V. Cuccurullo, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **39** (2012) 1519-1524
- [2] C.S. Levin, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **32** (2005) S325-S345
- [3] D.A. Rich, *J. Nucl. Med. Technol.* **25** (1997) 4-11
- [4] L. Pace, E. Nicolai, M. Klain, M. Salvatore, *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* **53** (2009) 503-512
- [5] E.L. Rosen, W.B. Eubank, D.A. Mankoff, *Radiographics* **27** (2007) S215-S229
- [6] J.R. Petrella, R.E. Coleman, P.M. Doraiswamy, *Radiology* **226** (2003) 315-336
- [7] B.M. Gallagher, A. Ansari, H. Atkins, V. Casella, D.R. Christman, J.S. Fowler, T. Ido, R.R. Macgregor, P. Som, C.N. Wan, A.P. Wolf, D.E. Kuhl, M. Reivich, *J. Nucl. Med.* **18** (1977) 990-996
- [8] M.J. Adam, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1982) 730-731
- [9] D.L. Alexoff, R. Casati, J.S. Fowler, A.P. Wolf, C. Shea, D.J. Schlyer, C.Y. Shiue, *Appl. Radiat. Isotopes* **43** (1992) 1313-1322
- [10] F. Fuchtnner, J. Steinbach, P. Mading, B. Johannsen, *App. Radiat. Isotopes* **47** (1996) 61-66
- [11] S. Yu, *Biomed. Imaging Interv. J.* **2** (2006) e57
- [12] G.R. Morais, R.A. Falconer, I. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **8** (2013) 1401-1414
- [13] S. Maschauer, T. Kuwert, O. Prante, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **49** (2006) 101-108
- [14] A.J. Beer, A.L. Grosu, J. Carlsen, A. Kolk, M. Sarbia, I. Stangier, P. Watzlowik, H-J. Wester, R. Haubner, M. Schwaiger, *Clin. Cancer Res.* **13** (2007) 6610-6616

Faça-se sócio da SPQ, receba o Boletim QUÍMICA e tenha acesso:

Às últimas notícias do mundo da Química ■ A artigos de relevo sobre a Química ■ A entrevistas com membros ilustres da Química ■ A uma agenda dos mais importantes eventos sobre Química aqui e além fronteiras.