

Projeto Meritocrático – CB - 2018

Desenvolvimento de modelos “*in vivo*” e “*in vitro*” para avaliação de potenciais radiofármacos

Resumo

O presente projeto de pesquisa visa desenvolver pesquisas para avaliar a atividade citotóxica e genotóxica de candidatos a radiofármacos. Este projeto possui um coordenador geral que é o Gerente do centro de Biotecnologia, com apoio da equipe de pesquisa composta por pesquisadores e colaboradores (pesquisadores aposentados e pós-docs). Este projeto é composto por subprojetos associados que tratam de temas mais específicos de pesquisa, tendo, cada um deles os seus coordenadores e suas equipes.

O projeto recebeu o fomento na forma de recurso financeiro de R\$ 106.000,00 da Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN, a ser aplicado aos subprojetos de pesquisa segundo critérios definidos internamente ao CB/IPEN.

1) **Estudo da interferência de radiofármacos na neuroimunomodulação em animais de laboratório.** A ideia central desse projeto é estabelecer a linha de pesquisa de Neuromodulação e oncologia experimental e consequente estruturação de um laboratório que dará suporte aos diferentes centros de pesquisa do IPEN. Inicialmente, será desenvolvido um modelo animal de tumor de próstata para o estudo de captação do radiofármaco PSMA-¹⁷⁷Lu. Estabelecido o modelo, além da validação da efetividade do radiofármaco, serão avaliadas as alterações comportamentais e o perfil imunológico dos animais. Com isso, o projeto trará informações valiosas e inéditas da fisiologia do câncer prostático.

2) **Avaliação toxicológica de radiofármacos produzidos pela Radiofarmácia para atendimento a resoluções da ANVISA,** este projeto abordará inovação no desenvolvimento e validação de estudos não-clínicos/pré-clínicos baseados em modelos experimentais “*in vivo*” para a avaliação de eficácia, segurança, P&D&I e registro de radiofármacos, dentro dos princípios das Boas Práticas de Laboratório

(BPL), com o objetivo de se cumprir exigências regulatórias nacionais e internacionais, e posicionar competitivamente o IPEN no cenário interno e externo.

3) Desenvolvimento de modelos de cultivo tridimensional “*in vitro*” de células tumorais como sistema teste para avaliação de eficácia de radiofármacos produzidos pelo IPEN. Este projeto pretende obter a produção por levitação magnética em formato unitário (em placas de cultura de 60 mm² de área de cultivo) e coletivo (em placas de 24 poços) de esferoides de linhagens de tumores humanos de próstata (LnCAP e PC3), avaliando sua sustentabilidade em cultivo e a produção de proteínas de matriz extracelular.

4) Geração de linhagem celular de carcinoma prostático nocaute para o receptor antígeno específico de membrana prostática (PSMA). Pretende-se obter uma linhagem LNCAP-FOLH1-/- que será o controle negativo dos ensaios para verificação da efetividade de ligação e de biodistribuição do radiofármaco PSMA-DOTA-¹⁷⁷Lu. Para obtenção da linhagem LNCAP-FOLH1-/- utilizar-se-á a tecnologia CRISPR/Cas9. No desenvolvimento do trabalho, utilizaremos técnicas de biologia molecular/celular e citometria de fluxo. Finalmente, a comprovação do nocaute do PSMA será realizada pela técnica de *Western blotting*.

5) Desenvolvimento e Aplicação de Biomateriais Teranósticos (Teranóstico: aplicação em terapia e diagnóstico): Avaliação da resposta celular às nanopartículas fluorescentes de fosfatos de cálcio dopados com lantanídeos e Magnésio e da sua aplicabilidade como vetores não-virais para terapia gênica. Pretende-se estudar a síntese e a funcionalização de nanopartículas de fosfato de cálcio dopadas com lantanídeos e/ou magnésio para aplicação como vetores não virais. Uma das metas desse projeto é avaliação da resposta celular às nanopartículas, monitorando o processamento molecular através da fluorescência dos lantanídeos para obter a maior eficiência na transcrição gênica, bem como a avaliação citotóxica e genotóxica de nanopartículas candidatas a carregadores.

6) Realizar análises “*in vivo*” e “*in vitro*” para potenciais radiofármacos. São esperadas as análises em BPL (boas práticas de laboratório) de 6 radiofármacos durante o decorrer do projeto. Esses resultados contribuirão para registro dos

medicamentos Radiofármacos: Ubiquidina-^{99m}Tc; HYNIC-Octreotídeo-^{99m}Tc; PSMA-⁶⁸Ga (PSMA-11); PSMA-¹⁷⁷Lu (PSMA-617); Colina-¹⁸F (Fluor Colina); MAG3O.

Objetivos

O objetivo é a implantação de uma estrutura laboratorial com participação de laboratórios multiusuários que atendam ao desenvolvimento de tecnologias pré-clínicas inovadoras aplicadas ao P&D da Radiofarmácia, culminando nos registros de radiofármacos produzidos pelo IPEN, diagnósticos e terapias oncológicas no Brasil. Os objetivos específicos serão:

1. Desenvolver e validar técnicas para avaliar efeitos citotóxicos e genotóxicos “*in vitro*”.
2. Automatização da análise de genotoxicidade por frequência de micronúcleos.
3. Melhorar a infraestrutura do Biotério do IPEN para aprimorar o P&D, incluindo testes de fármacos em geral, com ênfase para radiofármacos, potencializando também novas parcerias com instituições públicas e privadas.
4. Analogamente à Parte 1, cumprir exigências regulatórias nacionais e internacionais da ANVISA, INMETRO, Agência Internacional de Energia Atômica, FDA, Comunidade Europeia, entre outras;
5. Desenvolver biomateriais na forma de nanopartículas que possam ser aplicados como vetores não virais em terapia gênica.