



PLANO DE TRABALHO

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – CNEN/IPEN

EDITAL COPDE 6/2020

2020.06.IPEN.11.PD

DADOS DO PROJETO

DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto:

Desenvolvimento de radiofármacos inovadores para o diagnóstico e tratamento do câncer de mama

Prazo Execução:

2 anos

Objetivo Geral (Objeto da Proposta):

Neste projeto, pretende-se desenvolver um radiofármacos específico para o receptor HER2, para o diagnóstico por PET (18F) e tratamento com 177Lu de tumores/metástases positivos para HER2. Esse radiofármaco, será gerado por uma nova abordagem baseada no sequenciamento de fragmentos de ligação ao antígeno (Fab) do anticorpo Trastuzumab utilizando técnicas proteômicas. Os peptídeos gerados serão radiomarcados com: (1) 18F para imagem diagnóstica por PET/CT de tumores positivos para HER-2 e, (2) 177Lu, para terapia como radioligante alvo-dirigida. Após radiomarcação, serão realizados estudos de ligação específica a células tumorais negativas e positivas para a proteína HER2 in vitro e in vivo. Adicionalmente, serão realizados ensaios de estabilidade em salina e soro e avaliação de pureza radioquímica. O efeito dos peptídeos no tratamento de tumores de HER2 através do peptídeo marcado com 177Lu também será avaliado. O uso deste radiofármaco permitirá não só prever o nível de progressão do câncer de mama como ajudar no planejamento do tratamento e monitorar a resposta à terapia.

Metas

- 1 - Purificação do anticorpo e suas subunidades e sequenciamento de novo e análise bioinformática.
- 2 - Obtenção de peptídeos sintéticos e os estudos de afinidade e especificidade.
- 3 - Radiomarcação de peptídeos com 18F e/ou 177Lu e respectivos controles de qualidade, seguido pela avaliação da estabilidade in vitro e in vivo dos peptídeos radiomarcados com 18F e/ou 177Lu.
- 4 - Realização de ensaios de biodistribuição e imagem PET/CT em tumores derivados das linhagens celulares MDA-MB-231 e SK-BR-3.
- 5 - Tratamento de tumores derivados das linhagens celulares MDA-MB-231 e SK-BR-3 com 177Lu-peptídeo



PLANO DE TRABALHO

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – CNEN/IPEN

EDITAL COPDE 6/2020

2020.06.IPEN.11.PD

Justificativa Resumida:

Face aos recentes avanços científicos sobre a importância de radiofármacos na prevenção e tratamento do câncer e, a crescente inovação tecnológica na produção e marcação radioativa de peptídeos com radionuclídeos, seria de se esperar que um radiofármacos contra HER2 já estivessem disponíveis em vários centros de referência em Oncologia, tanto no Brasil quanto no exterior. Desta forma, neste projeto nos propomos a desenvolver um radiofármacos para o diagnóstico e tratamento (teranóstico) específico para tumores de mama HER2 positivos. O uso deste radiofármaco permitirá não só prever o nível de progressão do câncer de mama como ajudar no planejamento do tratamento e monitorar a resposta à terapia. Além do mais, nosso interesse concentra-se numa área no qual já existe uma demanda clínica por novos agentes de imagem molecular, em particular contra HER2.

Adicionalmente, o Lutécio será obtido do parceiro CERPQ que se encontra de momento desenvolvendo uma metodologia para a produção de ^{177}Lu no reator nuclear IEA-R1 pelas vias direta e indireta de produção. Tendo em conta que a finalidade de produção do ^{177}Lu pelo parceiro CRPQ é no futuro atender às demandas nacionais para aplicações médicas e de pesquisa, esta colaboração é frutífera no sentido de testar o ^{177}Lu gerado no radiofármacos a ser desenvolvido neste projeto.

Palavras-chave: ^{177}Lu , Câncer, CDRs, Radiofármaco, Peptídeo, 18F, Trastuzumab, Câncer.



PLANO DE TRABALHO

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – CNEN/IPEN

EDITAL COPDE 6/2020

2020.06.IPEN.11.PD

CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA: 1 - Purificação do anticorpo e suas subunidades e sequenciamento de novo e análise bioinformática

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Recebimento dos insumos para realização das metas 1 e 2	Entrega dos materiais solicitados	1	13
Sequenciamento do anticorpo	Purificação do anticorpo por meio de cromatografia	1	4
Obtenção de peptídeos sintéticos	Modificações nas sequencias podem ser introduzidas nesta etapa para a marcação	5	9
Análise de Bioinformática	Espectros serão analisados e confrontados com os bancos de dados de sequencias usando os softwares	10	13

META FÍSICA: 2 - Radiomarcção de peptídeos com ^{18}F e/ou ^{177}Lu e respectivos controles de qualidade, seguido pela avaliação da estabilidade *in vitro* e *in vivo* dos peptídeos radiomarcados com ^{18}F e/ou ^{177}Lu .

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Recebimento dos insumos para realização da meta 3	Entrega dos materias solicitados	14	18
Conjugação do peptídeo com ^{18}F e/ou ^{177}Lu	Produção do fluoreto-18 ($[^{18}\text{F}]\text{F}^-$) no ciclotron do Centro de Radiofarmácia	14	15
Marcação radioativa do Peptídeo	Marcação (realização da reação química), análise do rendimento e da pureza química	16	18
Estudo da estabilidade	Ensaio em solução salina e em plasma de animais	16	18

META FÍSICA: 3 - Realização de ensaios de biodistribuição e imagem PET/CT em tumores derivados das linhagens celulares MDA-MB-231 e SK-BR-3

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Recebimento dos insumos para realização da meta 4	Entrega dos materias solicitados	19	21
Biodistribuição <i>in vivo</i>	Inoculação subcutânea de	19	20



PLANO DE TRABALHO

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES – CNEN/IPEN

EDITAL COPDE 6/2020

2020.06.IPEN.11.PD

Avaliação da biodistribuição	células tumorais em animais Balb/c nude		
	Estudos de biodistribuição por método invasivo	20	21
Avaliação da biodistribuição	Estudos de biodistribuição por método não invasivo (μ PET/SPECT/CT)	20	21

META FÍSICA: 4 - Tratamento de tumores derivados das linhagens celulares MDA-MB-231 e SK-BR-3 com ^{177}Lu -peptídeo

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Recebimento dos insumos para realização da meta 4	Entrega dos materiais solicitados	19	21
Cultura de células - câncer de mama SKBR3 (ATCC: HTB30 – positivas para HER2)	Manutenção da cultura e avaliação dos receptores	19	20
Estudo da especificidade	Estudo de captação celular específica	20	21

META FÍSICA: 5 – Divulgação Científica

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Análise estatística	Uso de software para análise dos dados	22	23
Escrita e envio do artigo científico	Pagamento da submissão do artigo	22	24