

ÍNDICE

Resumen	8
Capítulo 1	10
1.1 Cáncer.....	11
1.2 Receptores del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFRs)	13
1.2.1 HER1	14
1.2.2 HER2	16
1.2.3 HER3 y HER4.....	17
1.3 Radiofármacos y medicina nuclear	18
1.3.1 Radiofármacos de diagnóstico	19
1.3.1.1 Tecnecio [^{99m}Tc]	20
1.3.2 Radiofármacos de terapia	21
1.3.2.1 Lutecio [^{177}Lu]	21
1.4 Perspectivas a Futuro: La teranóstica	22
Capítulo 2- ^{177}Lu -DOTA-Nimotuzumab	24
2.1 Introducción	25
2.2 Materiales y Métodos.....	26
2.2.1 Marcación del Nimotuzumab con ^{177}Lu	26
2.2.1.1 Protocolo de derivatización.....	26
2.2.1.2 Marcación del DOTA-Nimotuzumab y controles de calidad.....	27
2.2.1.3 Estabilidad del ^{177}Lu -DOTA-Nimotuzumab.....	28
2.2.2 Estudios biológicos in-vitro.....	28
2.2.2.1 Unión a células.....	28
2.2.2.2 Inmunoreactividad.....	29

2.2.2.3 Sobrevida celular.....	29
2.2.3 Estudios biológicos in-vivo.....	30
2.2.3.1 Estudios de biodistribución.....	30
2.2.3.1 Estudios imagenológicos.....	31
2.3 Resultados.....	31
2.3.1 Radiomarcado y control de calidad.....	31
2.3.2 Estudios biológicos in-vitro	33
2.3.2.1 Unión a células	33
2.3.2.2 Inmunoreactividad.....	34
2.3.2.3 Sobrevida celular.....	35
2.3.3 Estudios biológicos in-vivo	36
2.3.3.1 Estudios de biodistribución	36
2.3.3.1 Estudios imagenológicos.....	37
2.4 Discusión.....	49
2.5 Conclusiones.....	52
2.6 Perspectivas a futuro. Escalado.	53
Capítulo 3- ^{99m}Tc-HYNIC-Fab.	54
3.1 Introducción.....	55
3.2 Materiales y Métodos.	57
3.2.1 Obtención del fragmento.....	57
3.2.1.1 Digestión de Nimotuzumab con Papaina.....	57
3.2.1.2 Purificación del fragmento Fab.....	57
3.2.1.3 Control de Calidad.....	58
3.2.2 Derivatización con HYNIC.....	58
3.2.3 Marcación con ^{99m} Tc.....	58

3.2.4	Immunorreactividad.....	60
3.2.5	Biodistribuciones.....	61
3.2.6	Imágenes.....	61
3.3	Resultados.....	61
3.3.1	Obtención del fragmento.....	61
3.3.2	Derivatización con HYNIC.....	61
3.3.3	Marcación con ^{99m} Tc.....	64
3.3.4	Immunorreactividad.....	64
3.3.5	Biodistribuciones.....	65
3.3.6	Imagen molecular.....	65
3.4	Discusión.....	70
3.5	Conclusiones.....	72
3.6	Perspectivas a futuro. Escalado.....	73
Capítulo 4-	¹⁷⁷Lu-DOTA-KCCYSL.....	74
4.1	Introducción.....	75
4.2	Materiales y Métodos.....	76
4.2.1.	Marcación del DOTA-KCCYSL y controles de calidad.....	76
4.2.2	Estudios biológicos in-vitro.....	78
4.2.2.1	Unión a células.....	78
4.2.3.	Estudios biológicos in-vivo.....	79
4.2.3.1	Estudios de biodistribución.....	79
4.2.3.2	Estudios imagenológicos.....	79
4.3	Resultados.....	80
4.3.1	Radiomarcado y controles de calidad.....	80
4.3.2	Estudios biológicos in-vitro.....	82

4.3.2.1 Unión a células.....	82
4.3.3 Estudios biológicos in-vivo	83
4.3.3.1 Estudios de biodistribución.....	83
4.3.3.2 Estudios imagenológicos.....	83
4.4 Discusión.....	90
4.5 Conclusiones.....	91
4.6 Perspectivas a futuro. Escalado.....	91
Capítulo 5- ^{99m}Tc-HYNIC-KCCYSL	92
5.1 Introducción.....	93
5.2 Materiales y Métodos.....	94
5.2.1.2 Marcación del HYNIC-KCCYSL y controles de calidad.....	94
5.2.2 Log P.....	95
5.2.2 Estudios biológicos in-vitro	95
5.2.2.1 Unión a células.....	95
5.2.3 Estudios biológicos in-vivo.....	96
5.2.3.1 Estudios de biodistribución.....	96
5.2.3.2 Estudios imagenológicos	96
5.3 Resultados.....	97
5.3.1 Marcación y controles de calidad.....	97
5.3.2 Estudios biológicos in-vitro.....	98
5.3.2.1 Unión a células.....	98
5.3.3 Estudios biológicos in-vivo	99
5.3.3.1 Estudios de biodistribución	99
4.3.3.2 Estudios imagenológicos	99
5.4 Discusión.....	101

5.5 Conclusiones.....	102
5.6 Perspectivas a futuro. Escalado.....	102
Capítulo 6- Conclusiones generales	103
Bibliografía.....	108