

### A. Resumen

Es de particular relevancia poder identificar, en el cáncer, los mecanismos de estímulo y proliferación celular, con el fin de crear estrategias diagnósticas y terapéuticas específicamente dirigidas contra dianas celulares que participan en estos procesos.

El diagnóstico *in vivo* del cáncer con agentes que reconocen marcadores tumorales, y que a su vez poseen óptimas características para obtención de imágenes, proporciona información fundamental desde el punto de vista clínico, permitiendo así una correcta selección del tratamiento a seguir y el monitoreo de sus efectos.

Anticuerpos y sus fragmentos, entre otros, han sido utilizados para identificar la sobreexpresión de marcadores tumorales. Se ha descrito amplificación del gen HER2 en varios tipos de cánceres, particularmente en el cáncer de mama, con el consiguiente aumento en la expresión de la proteína HER2 en la superficie de las células tumorales, que se traduce en un receptor HER2 constitutivamente activado.

Los estudios indican que los pacientes cuyos tumores presentan una amplificación o sobreexpresión de HER2 presentan una menor expectativa de vida que la de aquellos con tumores sin amplificación o sobreexpresión de HER2.

Trastuzumab (HERCEPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce de forma selectiva el dominio extracelular de HER2 y actualmente es utilizado como agente quimioterapéutico al inhibir la proliferación de las células tumorales humanas que sobreexpresan HER2.

Basándose en la alta especificidad de Trastuzumab por HER2, el objetivo del presente trabajo es desarrollar el radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-Trastuzumab como marcador molecular *in vivo* de la expresión de HER2 en cáncer de mama. En el presente estudio se desarrolló y optimizó la marcación de Trastuzumab con  $^{99m}\text{Tc}$ , para ello se derivatizó el anticuerpo con el ligando bifuncional HYNIC. Se desarrollaron

## Resumen

---

metodos de control basados en sistemas cromatograficos tanto en ITLC como HPLC, también se desarrollo un sistema para estudiar la inmunoafinidad in vitro del anticuerpo marcado. Se realizaron estudios de estabilidad in vivo e invitro, se caracterizó biológicamente la molécula marcada a través de estudios de biodistribución en ratones CD1 normales y en portadores de adenocarcinoma mamario espontáneo.