

Mapeamento por radioimunoimagem

DAVID SERSON¹, MARIA LÚCIA CARDILLO CORREA², EDUARDO M. SERSON²,
JOEL SCHMILLEVITCH³, JOSÉ EDUARDO DE OLIVEIRA NUNES³

Unitermos: Medicina nuclear. Imunologia. Cintilografia

Key words: Nuclear medicine. Immunology. Radioactive scan

RESUMO — A utilização de anticorpos monoclonais marcados com átomos radioativos está provando enorme expectativa no desenvolvimento de técnicas de diagnóstico por imagem, assim como de perspectiva de possível tratamento, especialmente do câncer. Os autores fazem uma revisão do assunto, esclarecendo a metodologia utilizada e seu provável futuro.

INTRODUÇÃO

Quando um animal entra em contato com um antígeno, dá-se o fenômeno de imunização, isto é, seus plasmócitos passam a produzir proteínas da classe das imunoglobulinas, chamadas anticorpos.

Após a imunização, devido à estimulação não-seletiva de linfócitos B, o soro conterá uma mistura de anticorpos, cada um dirigido a um determinante antigênico específico do antígeno.

Esta mistura de anticorpos policlonais é constituída de uma quantidade indeterminada de diferentes anticorpos, desejáveis ou não, de variável atividade e especificidade, o que limita seu uso.

Portanto, para usar anticorpos na detecção e tratamento de doenças, visa-se a obtenção de anticorpos monoclonais, isto é, com restritas e altas propriedades específicas e dirigidos a um único antígeno.

Recentemente, através da técnica dos hibridomas, pôde-se obter grande quantidade de anticorpos homogêneos (monoclonais). Tais anticorpos monoclonais provocarão intenso desenvolvimento da Medicina Nuclear.

PRODUÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS — TÉCNICA DOS HIBRIDOMAS

A técnica consiste na fusão de células esplênicas de rato (previamente imunizados com o antígeno) com células mielomatosas (plasmócitos do mieloma múltiplo). As primeiras (células esplênicas) conferem às células híbridas a capacidade de produzir anticorpos e as segundas, a capacidade de se reproduzir infinitamente^(1,2).

Devido à metodologia empregada, as células híbridas serão as únicas a sobreviver no meio de cultura, e serão responsáveis pela produção de anticorpos monoclonais, que serão obtidos em grande escala, após testes bioquímicos, separação e purificação^(1,2).

MARCAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS

Atualmente, a marcação de anticorpos monoclonais é feita com maior frequência usando-se o iodo-131. Os métodos incluem técnicas com cloramina-T ou lactoperoxidase, resultando um rendimento radioquímico de 40% e uma retenção da atividade imunológica de 70%. Embora o ¹³¹I apresente menos propriedades vantajosas para o paciente do que a dosimetria e menos qualidade de imagem, é o radionuclídeo preferido, no momento, para a marcação de anticorpos. A imagem do tumor torna-se ótima após 24-48 horas. O tecnécio (^{99m}Tc), com sua meia-vida relativamente curta (6 horas), é menos adequado, apesar de permitir menor dose de radiação e ter as características ideais para a gama-câmara. A esse respeito, o uso ainda inexplorado de ¹²³I na marcação, devido à sua alta eficiência, merece alguns estudos.

Trabalho realizado no Departamento de Radioisótopos do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP. Recebido em 30.7.85. Aprovado para publicação em 4.10.85.

1. Diretor do Departamento.
2. Acadêmico — estagiário.
3. Médico-titular.

O uso de índio-111 (com sua meia-vida biológica adequada de 67 horas) poderá apresentar vantagens e ser o radionuclídeo de escolha para cintigrafias radioimunes.

UTILIZAÇÃO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais têm sido usados extensivamente em pesquisas imunológicas, bem como na investigação da gênese e tratamento de muitas doenças infecciosas. Por exemplo, no diagnóstico de hepatite, *influenza*, raiva e várias doenças infecciosas infantis.

Também se acredita que vão ser muito úteis no desenvolvimento de vacinas contra moléstias cujo tratamento é difícil ou então que resistem às vacinas existentes e antibióticos.

Atualmente, a mais intrigante aplicação dos anticorpos monoclonais é o diagnóstico e tratamento do câncer.

1) *Diagnóstico do câncer* — Embora existam modalidades de imagens diagnósticas convencionais (diferenças de densidade e vascularização do tecido, detectadas por raios-X e ultra-sonografia) e em desenvolvimento (ressonância nuclear magnética), para o diagnóstico de neoplasias malignas, a utilização de técnicas radioimunológicas tem sido preconizada. Os métodos baseiam-se no seguinte princípio: se um antígeno particular se manifesta em uma célula tumoral e se expressa em baixas concentrações ou não existe nas células normais, é possível utilizar anticorpos contra estes antígenos para efetuar uma reação diagnóstica na superfície das células neoplásicas. A presença de altas concentrações de antígeno carcinoembrionário (CEA) na superfície de algumas células tumorais permite a utilização de anticorpos anti-CEA marcados para visualização de depósitos tumorais com computadores adequados, técnica esta conhecida como cintigrafia radioimune.

Radioimunoimagens têm sido utilizadas para visualizar tumores como linfoma, melanoma, neuroblastoma, glioma, cânceres de mama, ovário, testículo, pulmões, pâncreas, fígado e cólon. Estas imagens não mostram apenas o sítio do tumor primário, mas também as possíveis disseminações.

Devido à atividade de fundo (*background*) natural do anticorpo "traçador", a visualização de tumores fica prejudicada. Nesse sentido tem-se tentado diminuir esta atividade através do uso de fragmentos ativos de anticorpos marcados, pois estes aumentam o valor do *clearance* da

circulação e dos tecidos "não-alvo", aumentando, portanto, a concentração de radionuclídeos na área tumoral, o que vem melhorar a imagem.

Anticorpos monoclonais específicos e dirigidos contra um determinante particular do antígeno tumoral podem vir a apresentar desvantagens, pois as células tumorais podem produzir antígenos de superfície com significativo grau de heterogeneidade. Assim, misturas de anticorpos monoclonais (*cocktails*) ou então "anticorpos policlonais construídos" serão de maior eficácia na obtenção das radioimunoimagens.

Também se pode utilizar o SPECT (*single photon emission computerized tomography*) para quantificar a taxa de anticorpos marcados no tecido tumoral. Assim, como a concentração de anticorpos é um meio efetivo para testar a viabilidade de células tumorais, esta técnica pode ser usada para monitorar o tratamento do câncer e detectar possíveis recorrências, de modo quantitativo.

2) *Tratamento do câncer* — Os anticorpos monoclonais também são utilizados para administração de substâncias terapêuticas, tais como agentes quimioterápicos e citotóxicos, a eles covalentemente ligados.

Estes anticorpos vão se ligar à superfície da célula tumoral (e só a esta, uma vez sendo altamente específicos), promovendo sua morte seletiva⁽³⁾.

SUMMARY

The use of monoclonal antibody labeled with radioactive atoms is raising great expectation of advance in diagnostic techniques through image and that is also considered as possible perspective mainly for cancer treatment. The authors review the subject, revealing not only the applied methodology but its conceivable future as well.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PAUWELS, EKS Radioimmuno-imagenig: a new horizon in nuclear medicine. Medical Review — Toshiba (11): 47, 1983.
2. POLLACK, RR; TEILLAUD, SL; SCHARFF, MD Monoclonal antibodies: a powerful tool for selecting and analyzing mutations in antigens and antibodies. Ann. Rev. Microbiol. 38: 389, 1984.
3. TERRY, WD & HODES, RJ Métodos más recientes para el tratamiento del cancer: inmunoterapia. In: DE VITA Jr, YT; HELLMAN, S; ROSENBERG, SA Cancer: principios y práctica de oncología. Barcelona, Salvat, 1984, p. 1.639, T. II.