

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



Galio-68 como radiomarcador en el diagnóstico por imágenes

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO
DE BACHILLER EN CIENCIAS CON MENCIÓN EN QUÍMICA**

AUTOR:
Josemar Cueva Benavides

ASESORA:
Dra. Paloma Friedda Salas Fernández

Lima, enero, 2024

Informe de Similitud

Yo, Paloma Friedda Salas Fernández, docente de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesora del trabajo de investigación titulado **Galio-68 como radiomarcador en el diagnóstico por imágenes**, del autor *Josemar Benavides Cueva* dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 16/01/2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el Trabajo de Investigación, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha:

Lima, 16 de enero de 2024

Apellidos y nombres del asesor / de la asesora: <u>Salas Fernández, Paloma Friedda</u>	
DNI: 41656539	Firma 
ORCID: 0000-0002-3410-5885	

Resumen

El isótopo de galio-68 ha tenido un gran aumento en investigaciones relacionadas a su uso en el diagnóstico por imágenes moleculares. Uno de los grandes factores a su favor es su uso en tomografía por emisión de positrones (PET), una técnica de imagen molecular que ha incrementado en popularidad debido a su superioridad en calidad de imagen frente otras técnicas. Por otro lado, las propiedades químicas y físicas del ^{68}Ga son conocidas y favorables tanto para su uso en centros clínicos como para el desarrollo de nuevos radiofármacos. Estas propiedades son, por ejemplo, su química de coordinación sencilla y su tiempo de vida media favorable para las imágenes PET. Por otro lado, los generadores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ han hecho posible la descentralización del ^{68}Ga de manera que los centros de imagen ya no requieren un ciclotrón para su obtención. Estas características han propiciado que algunos radiofármacos de galio se hayan establecido como estándar para el diagnóstico de enfermedades como los tumores neuroendocrinos o el cáncer de próstata ya que muestran resultados superiores a otros radiofármacos. Otra área de interés para el desarrollo de nuevos radiofármacos de ^{68}Ga es el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. A diferencia del cáncer, aún no hay radiofármacos de ^{68}Ga aprobados para el diagnóstico de esta enfermedad, pero existen múltiples propuestas de investigación con decenas de nuevos complejos siendo investigados cada año.

Tabla de contenido

1.	Introducción	1
2.	Técnicas de diagnóstico por imágenes	4
2.1.	SPECT	5
2.2.	PET	9
3.	Galio como radiomarcador	14
3.1.	Propiedades físicas, químicas y biológicas	14
3.2.	Agentes quelantes de galio-68 más utilizados.....	18
4.	Aplicaciones de los compuestos de galio-68.....	21
4.1.	Galio como agente de imagen para el cáncer.....	21
4.2.	Galio como agente de imagen para la enfermedad de Alzheimer	30
5.	Conclusiones	40
6.	Bibliografía	41

Índice de figuras

Figura 1. Concepto general de la estructura de los radiofármacos para diagnóstico y/o terapia...	2
Figura 2. Tipos de radiación utilizados en el diagnóstico de imágenes moleculares.	3
Figura 3. Diagrama del funcionamiento de un equipo SPECT.	5
Figura 4. Comparación entre imágenes tomadas con SPECT, CT y SPECT/CT.....	6
Figura 5. Algunos radiofármacos utilizados en SPECT.....	8
Figura 6. Diagrama del funcionamiento de un equipo PET.	10
Figura 7. Estructura de la [18F]fluordesoxiglucosa (FDG)	11
Figura 8 Esquema de producción y decaimiento del ⁶⁸ Ga.	18
Figura 9. Estructura de agentes quelantes más usados con galio.	19
Figura 10. Comparación estructural entre la somatostatina y su análogo octreotida.	22
Figura 11. Estructura de los radiofármacos ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC y ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE.....	24
Figura 12. Comparación de imagen entre SPECT con OctreoScan y PET con ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE para un paciente con sospecha de recurrencia de NET de intestino delgado en hígado. .	26
Figura 13. Comparación de imágenes generadas por ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE y ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC en un mismo paciente.....	27
Figura 14. Estructura de los restos moleculares para los radiofármacos de ⁶⁸ Ga-PSMA.....	29
Figura 15. PET PSMA antes y después de la terapia con ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 en 8 pacientes con cáncer de próstata metastásico.	30
Figura 16. Estructura general de los curcuminoides de galio.....	33
Figura 17. Resultados de fluorescencia in vitro y ex vivo del complejo GaCUR ₂ ⁺	34
Figura 18. Compuestos derivados de benzotiazol para su uso con ⁶⁸ Ga.	35
Figura 19. Autorradiografía in vitro de ratones 5xFAD y ratones WT.	36
Figura 20. Síntesis del radiofármaco [⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-Insulina.....	38
Figura 21. Imágenes microPET/CT representativas de [⁶⁸ Ga]Ga-NOTA-Insulina en el cerebro de ratones normales y con la AD.	39

Índice de Tablas

Tabla 1. Propiedades de los principales radionúcleos utilizados en el diagnóstico por imágenes.	12
Tabla 2. Comparación de lesiones encontradas en 8 pacientes mediante el uso de ^{68}Ga -DOTA- TOC en PET y ^{111}In -octreotide en OctreoScan.	23



Lista de abreviaturas, siglas y acrónimos

^{99m} Tc: isótopo metaestable de tecnecio-99	NFT: ovillos neurofibrilares
AAZTA: 6-amino-perhidro-1,4-diazepina	NODAGA: ácido 1,4,7-triazaciclononano-1-ácido glutárico-4,7-acético
AD: enfermedad de Alzheimer	NOTA: ácido 1,4,7 triazaciclononano-1,4,7-triacético
AB: proteínas β-amiloides	OctreoScan: técnica SPECT con ¹¹¹ In-DTPA-pentetreotida (octreotida) como radiofármaco
BBB: barrera hematoencefálica	PET: tomografía por emisión de positrones
bDHC: bis(deshidroxi)curcumina	PET/CT: tomografía por emisión de positrones acoplada a tomografía computarizada
CAA: angiopatía amiloide cerebral	PSMA: antígeno de membrana específico de la próstata
CE: captura de electrones	SNMMI: Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares
CT: tomografía computarizada	SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único
DAC: diacetil-curcumina	SPECT/CT: tomografía computarizada por emisión de fotón único acoplada a tomografía computarizada
DOTA: ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético	SSTR: receptor de somatostatina
DTPA: ácido dietilnetriaminapentaacético	TACN: 1,4,7-triazaciclononano
EDTA: ácido etilendiaminotetraacético	TATE: (D-Phe ¹ , Tyr ³ , Thr ⁸)-octreotato
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos	Tc-HMPAO: hexametil propilen amino oxima de tecnecio.
FDG: fluorodesoxiglucosa	TOC: (D-Phe ¹ , Tyr ³)-octreotida
HBED: ácido N,N'-Di(2-hidroxibenzil)etilendiamina-N,N'-diacético	
HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-iletanosulfónico	
MRI: imagen por resonancia magnética	
NCCN: Red Comprensiva Nacional del Cáncer	
NET: tumor neuroendocrino	

1. Introducción

La medicina moderna ha evolucionado gracias al desarrollo de tecnologías de diagnóstico por imágenes cada vez más sofisticadas. Desde la aparición de las imágenes por rayos X, la radiación ha sido un componente esencial en el desarrollo de estas técnicas. Hoy en día existen técnicas más especializadas que se complementan entre sí para dar un mejor diagnóstico. Algunas de estas técnicas utilizan radiomarcadores como el galio-68 para generar imágenes, que es lo que se explora en este trabajo de investigación.

Antes de entrar en detalles sobre el uso del galio-68 como radiomarcador, es importante entender cómo funciona la radiación y sus tipos. La radiación se refiere a la emisión de energía a través de partículas u ondas electromagnéticas. Existen varios tipos de radiación, incluyendo las radiaciones alfa, beta y gamma. La radiación alfa implica la emisión de partículas masivas de alta energía conocidas como partículas alfa (α) o núcleos de helio, que cuentan con dos protones y dos neutrones. La radiación beta implica la emisión de un electrón (β^-) o positrón (β^+), es decir, que también son partículas con masa de alta energía. Los positrones son la antipartícula del electrón (misma masa, pero carga opuesta) por lo que pueden aniquilarse entre ellas y emitir radiación gamma, conformada por fotones de alta energía, más energéticos incluso que los rayos X.

La radiación puede originarse de múltiples formas como, por ejemplo, debido a rayos cósmicos (partículas de alta energía que llegan desde el espacio) o por el decaimiento de un isótopo radioactivo. Estos últimos son átomos con un núcleo inestable que pueden desintegrarse y emitir radiación en el proceso. Una de las aplicaciones más importantes de los elementos radiactivos es en la creación de radiofármacos, los cuales son sustancias químicas que contienen un isótopo radioactivo y se utilizan en técnicas de diagnóstico y tratamiento médico. Un radiofármaco está conformado por un elemento radiactivo (conocido como el radiomarcador o radionúcleo), y un resto molecular (parte no radiactiva) que se unen específicamente a una molécula de interés o diana en el cuerpo. Las partes de un radiofármaco se muestran en la Figura 1.

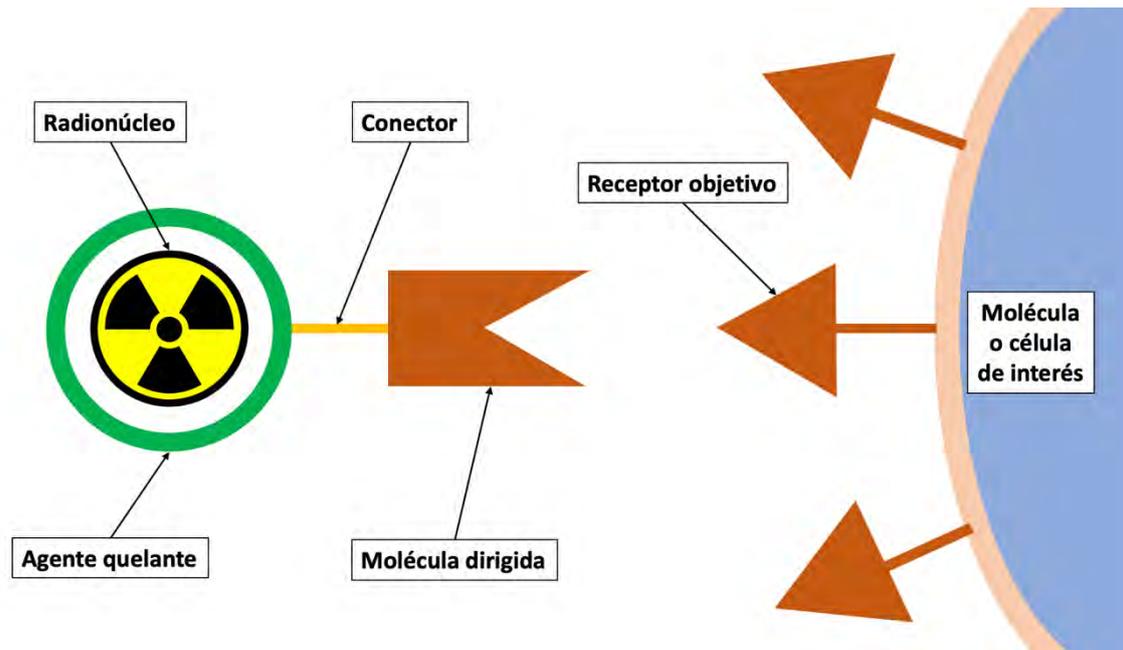


Figura 1. Concepto general de la estructura de los radiofármacos para diagnóstico y/o terapia. Un radionúcleo se une a un agente quelante, este a su vez tiene un conector y un resto molecular afin a algún receptor objetivo dentro del organismo. Figura creada por el autor.

Dos de las técnicas de radiodiagnóstico más utilizadas son la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT). Ambas técnicas utilizan radiofármacos para visualizar estructuras y procesos biológicos en el cuerpo humano. Mientras que SPECT utiliza radionúcleos capaces de emitir rayos gamma, PET utiliza radionúcleos que emiten positrones, los que, como se ha mencionado líneas arriba, se aniquilan con los electrones del medio para generar radiación gamma en direcciones opuestas¹. Los principios del funcionamiento de la radiación en estas dos técnicas se muestran en la Figura 2, pero serán explicados en profundidad en el siguiente capítulo.

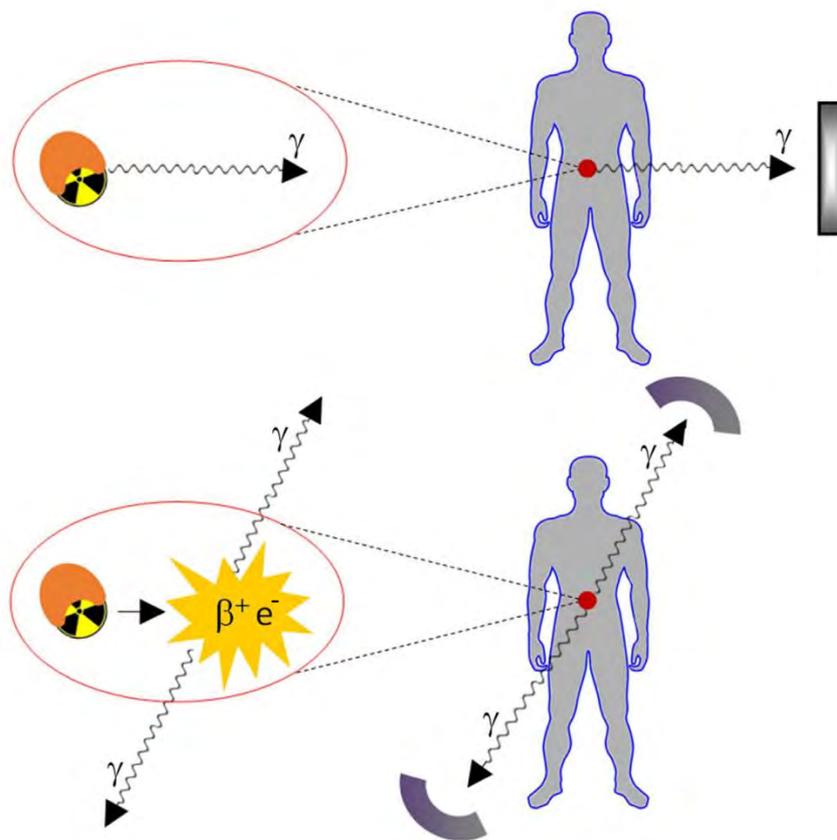


Figura 2. Tipos de radiación utilizados en el diagnóstico de imágenes moleculares. Emisión de rayos gamma en SPECT (arriba) y emisión de positrones seguido de la aniquilación con electrones y emisión de rayos gamma en PET (abajo). Los rayos gamma son captados por detectores mostrados en gris en ambos casos. Imagen tomada de Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, Crestoni, M, Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy, 12, pg. 2, 2018 con permiso de Elsevier.

Los radionúcleos metálicos tienen muchas ventajas, principalmente porque pueden ser usados con agentes quelantes apropiados para la fabricación de radiofármacos. Esta característica hace que la síntesis de estos radiofármacos sea simple y, dependiendo del agente quelante, el fármaco pueda ser muy específico para ciertos tejidos o lugares en el organismo. Entre los varios radionúcleos metálicos conocidos, el galio-68 ha ido ganando fama últimamente debido al mayor acceso a generadores comerciales de este radioisótopo. Dentro de las múltiples ventajas del galio se encuentran una química de coordinación conocida, un tiempo de vida media óptimo, el posible uso con lutecio para unificar el diagnóstico con la terapia, y las características de decaimiento radioactivo favorables frente a otros radioisótopos. Este trabajo de investigación se enfoca en el uso del galio-68 como radiomarcador y su aplicación en el diagnóstico por imágenes, con el objetivo de mejorar la precisión y efectividad de la medicina diagnóstica.

2. Técnicas de diagnóstico por imágenes

Las técnicas de imagen pueden dividirse en dos grandes categorías, las técnicas estructurales y las técnicas moleculares^{2,3}. Las técnicas de imagen estructurales permiten discernir cambios morfológicos en el organismo y comprenden a la tomografía computarizada, el ultrasonido y las imágenes por resonancia magnética. En muchos casos estas técnicas utilizan agentes de contraste y tienen una resolución espacial muy buena, sin embargo, es necesario que haya habido algún cambio estructural en el organismo para poder detectar alguna patología⁴⁻⁸.

Por otro lado, las técnicas de imagen moleculares tienen como objetivo detectar la ubicación de compuestos específicos o cambios en las células de un organismo, e incluyen a las imágenes por bioluminiscencia, fluorescencia, tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)⁹. Una ventaja que tienen respecto a las técnicas estructurales es que permiten ver cambios en el funcionamiento celular o la presencia de compuestos no necesariamente acompañados de cambios morfológicos en el organismo, lo cual, en muchos casos, puede significar un diagnóstico temprano o el mejor seguimiento de alguna patología. Si bien estas técnicas no tienen tan buena resolución espacial como las mencionadas anteriormente, las ventajas que poseen las hacen indispensables en la labor médica⁹⁻¹¹.

Tanto PET como SPECT son técnicas de imagen molecular que requieren de radionúcleos que emitan radiación en la forma de positrones o rayos gamma respectivamente, por lo que utilizan radioisótopos como el yodo-123 (¹²³I), el tecnecio-99m (^{99m}Tc, un isótopo metaestable), el galio-68 (⁶⁸Ga), el cobre-64 (⁶⁴Cu), el carbono-11 (¹¹C) y el flúor-18 (¹⁸F)¹². Debido al enfoque de este trabajo, se ahonda más en estas dos ya que pertenecen al tipo de técnicas en el cual el galio es especialmente útil.

2.1. SPECT

Desde su invención en 1963, SPECT se ha convertido en una técnica sumamente útil en el ámbito del diagnóstico médico¹³. La tomografía computarizada por emisión de fotón único requiere, por un lado, de un compuesto capaz de emitir radiación gamma acumulada en algún tejido y, por otro lado, de cámaras gamma en rotación que puedan detectar dicha radiación. Una vez que se detecta la radiación, tomando en cuenta la atenuación de la radiación producto de los tejidos y de la posición de las cámaras gamma, se puede formar una imagen en tres dimensiones muy precisa que muestre en dónde se están acumulando los radiomarcadores administrados^{13,14}.

Cuando un radiomarcador emite fotones gamma, lo hace en todas las direcciones, luego estos fotones llegan a un colimador que filtra solo aquellos que se encuentran perpendiculares a la cámara gamma y recién entonces son detectados. La cámara debe estar en constante rotación y, finalmente, mediante el uso de un ajuste computarizado, se puede esclarecer de dónde provino cada fotón y generar una imagen (Figura 3). Este proceso se ve limitado mayormente por el ajuste computarizado que se tenga, por lo que han surgido muchas variaciones de la técnica SPECT para lograr una mejor resolución espacial¹⁵.

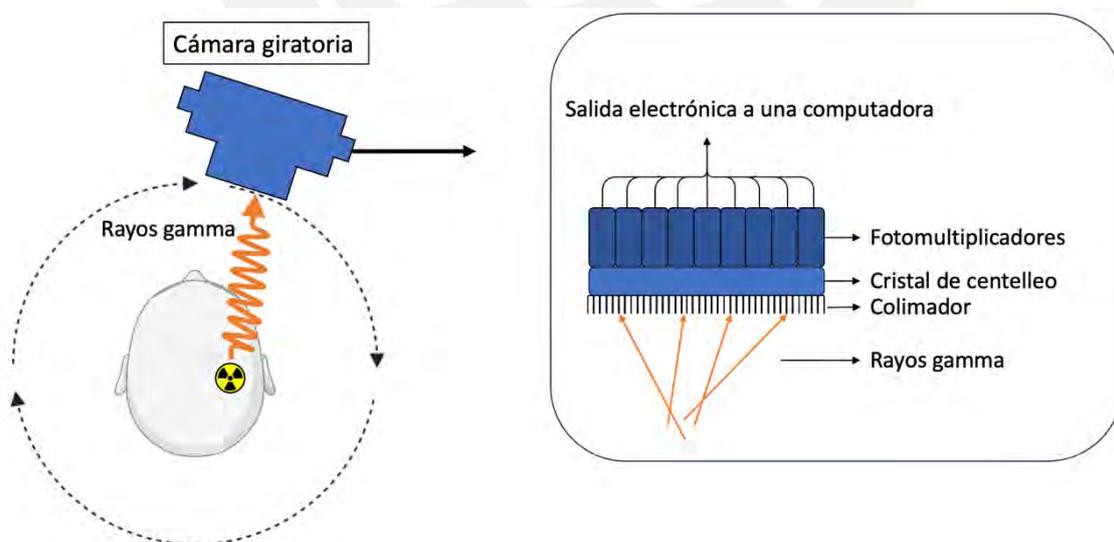


Figura 3. Diagrama del funcionamiento de un equipo SPECT. El radiofármaco se acumula en una parte específica del organismo y emite radiación en forma de rayos gamma. Estos luego son captados por una cámara que gira alrededor del paciente. En la cámara, los rayos gamma primero son dirigidos por un colimador, luego el cristal de centelleo emite fotones a menor energía y los fotomultiplicadores aumentan su intensidad. Estos luego pueden ser convertidos a señales eléctricas para ser procesados en una computadora y así reconstruir la imagen. Figura creada por el autor.

Debido a que SPECT es una técnica de imagen molecular, la forma más utilizada para mejorar la resolución de la imagen es utilizarla en conjunto con una técnica de imagen estructural. Tanto para SPECT como para PET, como se verá más adelante, se consiguen imágenes con mejor resolución espacial al combinarlas con un escaneo por tomografía computarizada (CT), dando lugar a las imágenes de SPECT/CT y PET/CT. Esta mejor resolución puede ser apreciada en las imágenes mostradas en la Figura 4¹⁶. En el caso de PET, la inclusión de la tomografía computarizada fue finalmente lo que trajo mayor éxito a esta técnica de imagen ya que hasta antes de su incorporación, si bien la resolución era mejor que en SPECT, aún no era lo suficientemente buena como para compararse a otras técnicas de imagen estructural¹⁷.

En la tomografía computarizada se utiliza una fuente de rayos X externa que rota alrededor del cuerpo y va tomando secciones transversales del tejido. El contraste en la densidad y la composición del tejido es lo que genera la imagen y permite discernir estructuras en 3 dimensiones con muy buena resolución espacial. Este tipo de escaneo toma mucho menos tiempo que SPECT (aproximadamente 5 minutos) por lo que realizarlo en paralelo no presenta mayor dificultad¹³.

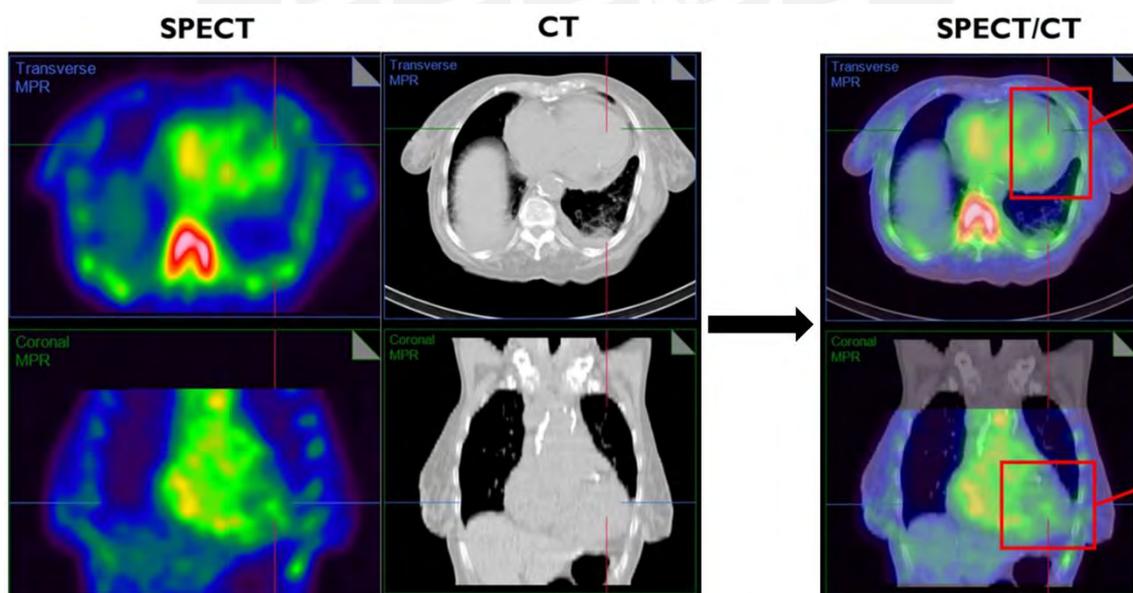


Figura 4. Comparación entre imágenes tomadas con SPECT, CT y SPECT/CT. Imágenes de la cavidad torácica de un paciente utilizando Tc 99m-pirofosfato como radiofármaco. Imagen adaptada de Journal of Nuclear Cardiology, Zainab Al Taha MD et al, Attacking the Achilles heel of cardiac amyloid nuclear scintigraphy: How to reduce equivocal and false positive studies, 2023, con permiso de Springer Nature.

Los compuestos más utilizados en esta técnica están basados en los núcleos de tecnecio-99m y yodo-123 ya que ambos radioisótopos liberan radiación gamma. A diferencia de otros tipos de radiación, las partículas emitidas en radiación gamma son fotones muy energéticos sin masa. Estos fotones son aún más energéticos que los rayos X y, mientras que los rayos X atraviesan solo ciertos tejidos, los rayos gamma pueden atravesar casi todo tipo de tejidos presentes en un organismo siendo solo atenuados por los tejidos más densos¹⁸. Esta ventaja en la penetración de la radiación gamma implica también que para la generación de imágenes se necesita una menor cantidad del radionúcleo en cuestión, por lo que los riesgos que implican este tipo de radiación se ven minimizados en las técnicas de imagen que los emplean¹⁴.

El ^{99m}Tc es el radiomarcador más utilizado actualmente para esta técnica. Este isótopo tiene un tiempo de vida media de 6 horas por lo que el tiempo de exposición del organismo es reducido. A su vez, tiene un flujo de fotones alto por lo que las imágenes pueden ser claras y tomadas en un tiempo corto (15 - 20 minutos)^{12,14}. Por otro lado, el isótopo ¹²³I tiene igualmente un alto flujo de fotones, sin embargo, tiene un tiempo de vida media mayor (13 horas) por lo que las concentraciones suministradas tienen que ser menores para disminuir el tiempo de exposición del paciente. Este isótopo, sin embargo, tiene una aplicación específica muy útil: la evaluación de la tiroides. Los tejidos de este órgano tienen una afinidad especial por el yodo por lo que este se acumula y permite imágenes más claras que con el uso de otros radiomarcadores.

Un ejemplo relevante del uso de estos radiomarcadores es en el diagnóstico de enfermedades neuropsiquiátricas o cerebrovasculares. Los tres compuestos más utilizados para evaluar la actividad cerebral son el hexametil propilen-amino-oxima de tecnecio-99m (^{99m}Tc-HMPAO), el bicisato de ^{99m}Tc y el ioflupano de ¹²³I (Figura 5). Los dos primeros sirven para evaluar el flujo sanguíneo cerebral mientras que el último se utiliza para medir la actividad de los receptores de dopamina¹⁹. Con estos radiofármacos pueden evaluarse, por ejemplo, cambios en el desarrollo cerebral desde la niñez a la adultez²⁰, o cambios en la actividad de los neurotransmisores en el envejecimiento²¹. Dentro de los desórdenes neuropsiquiátricos que pueden estudiarse con esta

técnica se encuentran la enfermedad de Alzheimer, la depresión, los derrames cerebrales y los trastornos del movimiento, entre otros²²⁻²⁵.

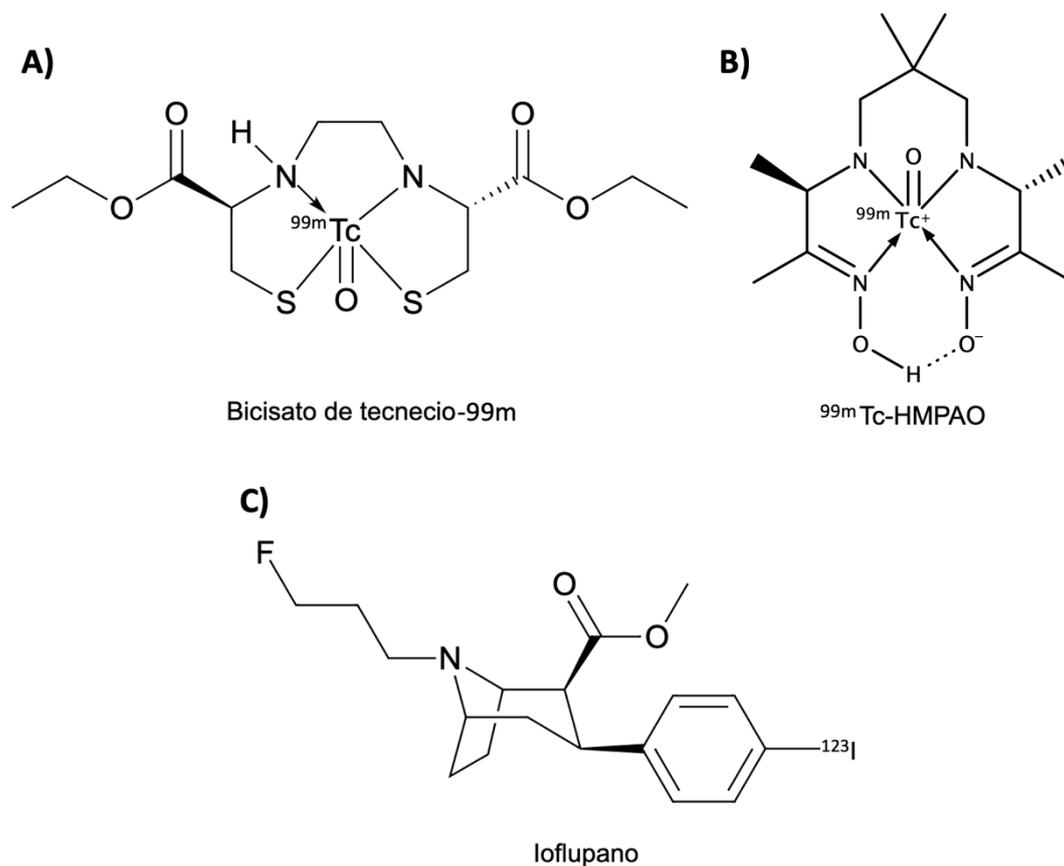


Figura 5. Algunos radiofármacos utilizados en SPECT. A) Bicisato de tecnecio-99m. B) Hexametil propilen amino oxima de tecnecio-99m (^{99m}Tc-HMPAO). C) Ioflupano. Figura creada por el autor.

SPECT también es aplicado en el ámbito de la oncología. En este caso, tanto si se usa SPECT como PET, estas técnicas tienen que estar acompañadas de imágenes estructurales para una mayor resolución por lo que las modalidades SPECT/CT y PET/CT son las más utilizadas²⁶. Al analizar anomalías en el flujo sanguíneo con radiofármacos de ^{99m}Tc para SPECT se puede evaluar la presencia y evolución de diversos tipos de cáncer como los que afectan el sistema linfático, los pulmones, los huesos y el cerebro, entre otros²⁷⁻³⁰. Además, algunos radiomarcadores son más específicos a ciertos tipos de cáncer como, por ejemplo, el ¹²³I para el cáncer a la tiroides³¹.

SPECT es una muy buena técnica de imagen molecular, pero no es perfecta. Al estar supeditada casi exclusivamente al uso de ^{99m}Tc o ^{123}I (en algunos casos también ^{131}I , ^{201}Tl y ^{67}Ga) las opciones en radiomarcadores pueden verse limitadas. Además, las dificultades mencionadas en la resolución espacial hacen que esta técnica no siempre sea la preferida para imágenes moleculares en los organismos. Como ya se ha mencionado previamente, SPECT no es la única técnica de imagen molecular. El enfoque de la siguiente sección es sobre una técnica aún más utilizada y en la cual el ^{68}Ga es especialmente útil debido al tipo de radiación que presenta, la emisión de positrones.

2.2. PET

La técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) se desarrolló poco después que la invención de SPECT y también detecta radiación gamma, sin embargo, su funcionamiento es muy distinto. Esta técnica también utiliza fuentes de radiación interna en la forma de radiomarcadores, pero a diferencia de los utilizados en SPECT, los radioisótopos empleados no emiten rayos gamma sino positrones. Los positrones poseen la misma masa, pero la carga opuesta de un electrón y, cuando un positrón entra en contacto con un electrón del medio, estas dos partículas se aniquilan entre sí liberando dos rayos gamma en direcciones opuestas y con la misma energía (511 keV). En un entorno biológico, este encuentro entre el positrón y el electrón puede darse muy rápidamente, a solo 1 mm aproximadamente de la fuente de radiación por lo que la resolución espacial es muy buena. Como ya se explicó anteriormente, los rayos gamma producidos pueden atravesar sin mayor dificultad casi todos los tejidos de un organismo por lo que una vez que son emitidos pueden llegar directamente a los detectores^{2,32}.

En esta técnica no se tienen detectores que roten constantemente como en SPECT, en cambio, el detector es un anillo que rodea al paciente y es capaz de detectar rayos gamma en 360°. Como la aniquilación positrón/electrón emite dos rayos gamma en direcciones opuestas, la detección de ambos fotones puede dar más fácilmente el lugar de emisión de la radiación. Las múltiples

detecciones de rayos gamma en direcciones opuestas son lo que da una imagen precisa de la ubicación de los radiomarcadores. A diferencia de SPECT, las correcciones computarizadas que se tengan que hacer son mucho menos complicadas por lo que también es más fácil tener una imagen con mejor resolución espacial³³. En la Figura 6 se observa el funcionamiento de la técnica PET con un radionúcleo emisor de positrones³⁴.

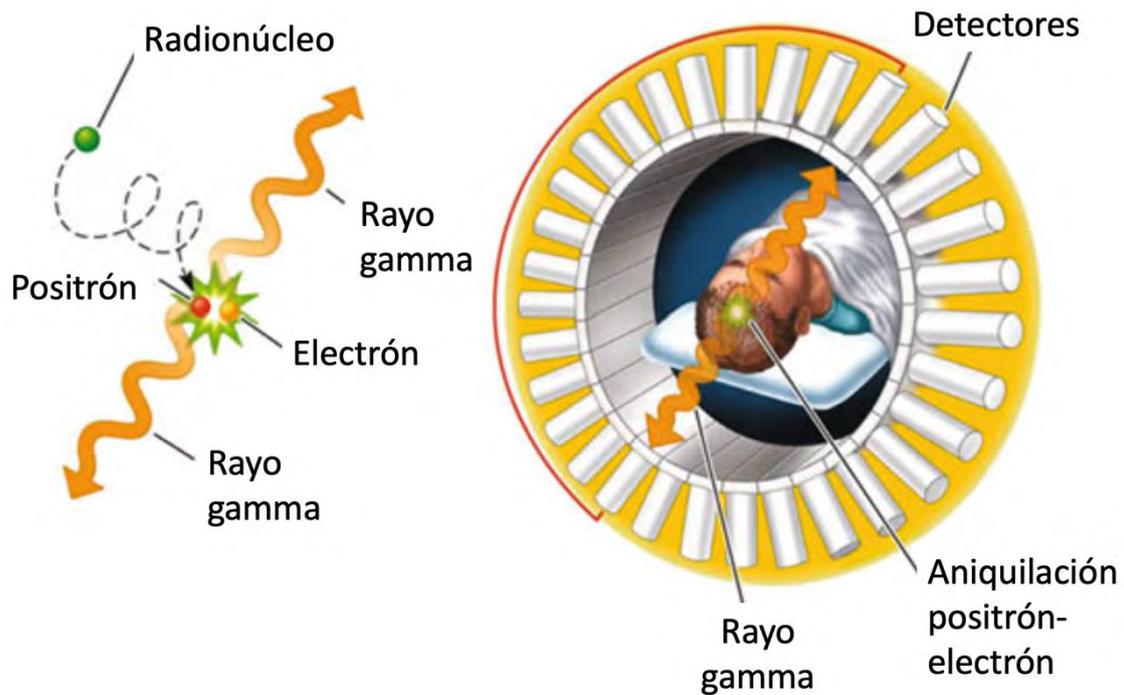


Figura 6. Diagrama del funcionamiento de un equipo PET. Aniquilación de un positrón emitido por un radionúcleo (derecha). Captura de rayos gamma en la técnica PET (izquierda). Imagen adaptada de Functional Magnetic Resonance Imaging, Huettel, S. A., PET imaging, pg. 164, 2015, con permiso de Yale Journal of Biology and Medicine.

Esta técnica, si bien se creó en 1975, tuvo que ser acompañada de dos importantes desarrollos antes de que pudiera ser vista como una opción dentro del ámbito del diagnóstico clínico. En primer lugar, fue el uso de flúor-18 como radiomarcador y, en segundo lugar, así como en SPECT, la incorporación de la tomografía computarizada para tener una mejor resolución espacial³³.

El ^{18}F es un radioisótopo emisor de positrones con un tiempo de vida media de 109,7 minutos. El uso de ^{18}F en PET fue lo que realmente dio relevancia a la técnica. La primera molécula en usarse fue la [^{18}F]fluordesoxiglucosa (FDG) (Figura 7), una molécula análoga a la glucosa en la cual uno de sus hidrógenos ha sido reemplazado por un isótopo radioactivo de flúor-18. Su uso en PET

representó un gran avance en el estudio de diversos tipos de cáncer debido a que estos presentan un consumo anormal de glucosa³⁵. Una de las grandes ventajas de usar FDG es que esta molécula no muestra muchas diferencias con respecto a la glucosa en cuanto a su metabolismo. El uso de ¹⁸F de esta manera abrió las puertas a la creación de fármacos que imiten moléculas nativas del organismo y que, por lo tanto, se puedan estudiar mucho mejor los procesos a los cuales van dirigidos. El uso de compuestos con ¹⁸F representa una mejora frente a los compuestos de ^{99m}Tc usados en SPECT ya que es más difícil para estos últimos tener una buena biocompatibilidad y llegar a tejidos o incluso células muy específicas^{36,37}.

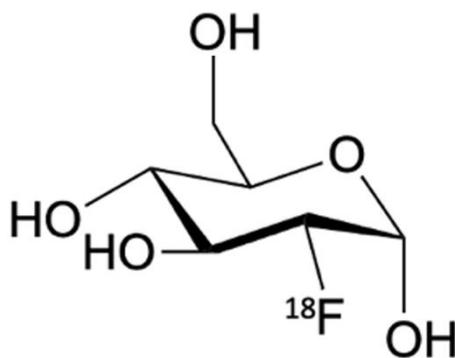


Figura 7. Estructura de la [¹⁸F]fluordesoxiglucosa (FDG).

Además del ¹⁸F, existen otros radioisótopos emisores de positrones que se utilizan para PET como, por ejemplo, el isótopo orgánico ¹¹C mientras que algunos ejemplos inorgánicos son el ⁶⁴Cu, el ⁶⁸Ga y el ⁸⁹Zr^{12,38}. El ¹¹C tiene aplicaciones limitadas debido a su corto tiempo de vida media de solo 20,4 minutos. Su uso es similar al ¹⁸F en el sentido de que se utiliza para hacer moléculas análogas a las encontradas en el organismo. Sin embargo, debido a que es difícil sintetizar rápidamente los radiofármacos con ¹¹C y a que su tiempo de vida media es tan corto, se prefiere usar otros radiomarcadores que tengan tiempos de vida media más largos y así supongan utilizar una concentración menor en el paciente³⁹.

En el caso del ⁶⁴Cu, el ⁶⁸Ga y el ⁸⁹Zr, estos tres radioisótopos tienen tiempos de vida media más razonables para los ensayos clínicos (12,68 horas, 67,7 minutos y 3,3 días respectivamente)⁴⁰. De

manera similar al ^{99m}Tc en SPECT, estos radioisótopos tienen que complejarse con ligandos afines a ciertos tejidos o locaciones específicas en el organismo. La necesidad del complejo en sí misma presenta un reto para la eficacia de estos radiofármacos ya que, como no tienen análogos en el organismo, su movilidad en este se verá afectada. Normalmente, se usan para imágenes PET cerebrales en las que los complejos tienen que pasar la barrera hematoencefálica y unirse a moléculas específicas⁴⁰. En la Tabla 1 se encuentran las principales características de los radionúcleos mencionados en este trabajo, incluidos los empleados en la técnica SPECT.

Tabla 1. Propiedades de los principales radionúcleos utilizados en el diagnóstico por imágenes.

Radionúcleo	Técnica de imagen	$t_{1/2}$	Aplicación	Referencias
^{99m}Tc	SPECT	6 horas	Variado, cuerpo completo	12,14,41
^{123}I	SPECT	13 horas	Tiroides	12,31
^{18}F	PET	110 minutos	Cáncer e inmunología	35,42
^{11}C	PET	20 minutos	Investigación	42,43
^{64}Cu	PET	12.7 horas	Cáncer y Alzheimer	38,44
^{89}Zr	PET	3.3 días	Inmunología	38,45
^{68}Ga	PET	67,7 minutos	Cáncer y Alzheimer	38,46,47

Estos radiomarcadores PET se han convertido en una de las principales herramientas en el diagnóstico y seguimiento de muchas enfermedades. Como se mencionó anteriormente, una de sus aplicaciones más extendidas es en oncología, con el empleo del compuesto ^{18}F -FDG. Gallami y colaboradores tienen una muy buena revisión⁴⁸ en el que se detalla el uso de radiomarcadores (mayormente, ^{18}F -FDG) para la detección de diversos tipos de cáncer como linfomas, melanomas, cáncer al pulmón, a la próstata, al páncreas y de mama, entre otros^{48,49}.

Finalmente, esta técnica también se aplica para el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares y de enfermedades o trastornos neuropsiquiátricos. En cuanto a las primeras, PET es utilizado actualmente para el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad de arteria coronaria disfuncional, la evaluación de la viabilidad miocárdica, la predicción de posibles ataques cardíacos o la posibilidad de recuperación, entre otros⁵⁰. En cuanto a las enfermedades neuropsiquiátricas, algunos ejemplos de su uso son el diagnóstico y el estudio de la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y diversos tipos de demencia y enfermedades neurodegenerativas, el diagnóstico temprano de tumores cerebrales, la evaluación de las vías dopaminérgicas y la evaluación del metabolismo cerebral^{40,51,52}.



3. Galio como radiomarcador

Dentro de los muchos radiomarcadores emisores de positrones, el galio-68 ha tenido el mayor crecimiento en la última década en cuanto a su uso en la medicina nuclear respecto a cualquier otro isótopo^{38,53}. Este crecimiento se debe a múltiples factores como el incremento en el uso de equipos PET y PET/CT, la disponibilidad del isótopo mediante generadores ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga, la facilidad en el marcaje mediante complejos de coordinación y su uso potencial en el desarrollo de estrategias teranósticas. La utilidad e importancia actual de las técnicas de imagen ya se abordaron en el capítulo anterior por lo que en este se exploran las propiedades físicas, químicas y biológicas del ⁶⁸Ga. A su vez, se compara este radioisótopo con otros ampliamente utilizados en la técnica PET como el ¹¹C, el ¹⁸F y radioisótopos metálicos con un rol similar al galio como el ⁶⁴Cu o el ⁸⁹Zr. Al explorar estas características fundamentales del galio-68 y su posicionamiento frente a otros radiomarcadores, se podrá comprender mejor su potencial para revolucionar aún más el campo del diagnóstico por imágenes de diversas enfermedades.

3.1. Propiedades físicas, químicas y biológicas

Por muchos años, la forma más común de conseguir ⁶⁸Ga era mediante un ciclotrón. En este equipo se bombardean objetivos ricos en ⁶⁸Zn con protones para dar como resultado el radioisótopo de ⁶⁸Ga. La reacción 1 muestra este proceso, en la cual el átomo de zinc recibe un protón (p) y libera un neutrón (n) por lo que el número másico se mantiene, pero el número atómico aumenta en uno.



Los objetivos de zinc pueden ser líquidos o sólidos y la abundancia de ⁶⁸Ga obtenido varía dependiendo de cual fase se use. Algunos de los factores que pueden afectar el rendimiento de estos métodos son la pureza de los objetivos, la purificación del ⁶⁸Ga luego de la reacción nuclear y la cantidad de ⁶⁸Zn inicialmente en el objetivo. Actualmente, este no es el método más utilizado ya que los generadores de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga son más eficientes, pero, debido al aumento en la demanda de este radioisótopo, se han estado investigando mejoras en dicho método⁵⁴⁻⁵⁶. El mayor problema

con la creación de ^{68}Ga en un ciclotrón es que este radioisótopo solo tiene un tiempo de vida media de 67,7 minutos por lo que cualquier aplicación médica o de investigación de dicho radioisótopo tiene que hacerse inmediatamente después de su creación. Esto se traduce en un impedimento económico ya que un ciclotrón es mucho más costoso que un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ por lo que su uso no es masivo⁵⁷.

Los generadores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ no producen al radioisótopo mediante bombardeo de protones, sino mediante el decaimiento radioactivo por captura de electrones del ^{68}Ge mediante la reacción 2. En esta reacción, un protón del átomo de germanio captura uno de sus electrones internos transformándolo en un neutrón, por lo que el número másico se mantiene, pero el número atómico disminuye, convirtiéndose en un núcleo de galio. Para este tipo de generadores, sin embargo, también se requiere previamente un ciclotrón para generar al radioisótopo de germanio. Lo ventajoso del ^{68}Ge es que tiene un tiempo de vida media de 270 días, por lo que una vez creado en el ciclotrón este puede ser incorporado en un generador de ^{68}Ga y proveerlo durante mucho tiempo⁵⁷.



El ^{68}Ge se obtiene en el ciclotrón mediante la reacción 3 en la cual se bombardea un isótopo estable de galio con protones con la liberación de dos neutrones. Este isótopo luego puede incorporarse al generador y producir ^{68}Ga por al menos un año. Dentro de un generador se tiene una columna sólida portadora del ^{68}Ge y, a medida que este decae, se produce ^{68}Ga , el cual se eluye con una solución ácida para su posterior aplicación. Las columnas comercialmente más usadas están hechas de óxido de titanio y óxido de estaño, pero pueden presentar derivatizaciones dependiendo de la marca^{57,58}.



Dentro de los parámetros a tomar en cuenta para la eficiencia de un generador se tienen un bajo volumen de eluido, una baja concentración de impurezas y una alta concentración del ion $^{68}\text{Ga}^{3+}$. El volumen de eluido normalmente influye en el deterioro del generador a largo plazo. Si el

volumen es muy grande, es más fácil que la columna se deteriore al perder ^{68}Ge o arrastrar impurezas. Las impurezas, pueden ser otros iones metálicos como hierro, zinc o titanio que compitan luego en reacciones de coordinación con el galio. Estos otros iones pueden venir de la columna misma o del eluido utilizado, por lo que su reducción dependerá no solo del equipo sino de la consistencia en el método de elución utilizado. Finalmente, la concentración del ion $^{68}\text{Ga}^{3+}$ se ve afectada también por la solución de elución que se emplee. Lo más común es utilizar soluciones de HCl a bajas concentraciones, aunque también se pueden emplear soluciones con agentes quelantes comunes como EDTA^{46,56}.

Una vez que se obtiene el ^{68}Ga , este tiene que emplearse rápidamente para la fabricación de un radiofármaco. La química del galio es conocida e indiferente al isótopo que se utilice por lo que su aplicación en compuestos de coordinación es predecible. La química de coordinación agiliza mucho la fabricación de radiofármacos ya que la unión del galio a un ligando quelante puede ser muy rápida y, de hecho, es necesario que sea rápida tomando en cuenta el tiempo de vida media de su radioisótopo (67,7 minutos).

El galio es un metal del bloque p cuya configuración electrónica es $[\text{Ar}]4s^23d^{10}4p^1$. En solución acuosa se encuentra casi exclusivamente como el ion Ga^{3+} y tiene una química de coordinación similar a la del Fe^{3+} . Este catión tiene un radio iónico pequeño (0,62 Å) y tener una carga positiva considerable hace que su densidad de carga sea grande, por lo tanto, se le clasifica como un ácido de Lewis duro. Los ligandos que mejor se unen al Ga^{3+} son entonces bases de Lewis también duras como, por ejemplo, aquellas con átomos donadores de oxígeno y nitrógeno. La unión con sus ligandos es principalmente iónica y lábil por lo que requiere de agentes quelantes hexadentados que puedan conferirle una mayor estabilidad al complejo⁵³.

Los complejos de galio presentan también retos particulares. En primer lugar, debido a su similitud con el ion Fe^{3+} (radio atómico de 0,65 Å), el galio tiene una alta afinidad por la transferrina, una proteína plasmática transportadora de hierro⁵³. Cualquier fármaco de galio que pretenda tener una buena actividad *in vivo* deberá tener una estabilidad termodinámica con una constante de afinidad mayor a la que tiene con la transferrina ($\log K = 20,3$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$)⁵⁹.

En segundo lugar, los complejos son susceptibles al pH del medio. Si el pH es básico (superior a 7) el galio se encontrará solo como su hidróxido $[\text{Ga}(\text{OH})_4]^-$ y no será reactivo. A un pH muy bajo (inferior a 3) la mayoría de ligandos se protonan en los puntos de anclaje y, por lo tanto, el Ga se desacompleja de su ligando. Incluso a un pH entre 4 y 5 se pueden formar otros hidróxidos. El $\text{Ga}(\text{OH})_3$, si bien no es el compuesto principal en este rango de pH, es el más importante ya que, debido a su baja solubilidad, precipita fácilmente y lleva la reacción hacia el lado del producto formando cada vez más hidróxido. Para poder sobrepasar estas dificultades se emplean ligandos que puedan evitar la formación de hidróxidos, pero que sean lo suficientemente lábiles como para ser reemplazados luego por otros ligandos más estables que puedan funcionar a un pH distinto. Algunos de estos ligandos intermedios son el acetato, el citrato y el ligando HEPES (ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-iletanosulfónico)⁵⁶.

Así como la química de coordinación del galio es importante para entender por qué se le utiliza, aún más importante es conocer su radioquímica. El ^{68}Ga , como se ha mencionado anteriormente, es un emisor de positrones. Este isótopo en particular decae en 89% por emisión de positrones y en 11% por captura de electrones, y la energía máxima del positrón liberado es de 1,9 MeV, que es mayor que la del ^{18}F , de 0,63 MeV. Para tener una buena resolución en PET se requiere que la energía del positrón liberado no sea muy grande ya que así puede viajar menos en el tejido antes de aniquilarse con un electrón y emitir los rayos gamma detectables. Sin embargo, aun cuando la energía del positrón en el ^{68}Ga es mayor que en el ^{18}F , la diferencia en la resolución de las imágenes PET es marginal. Una vez que el ^{68}Ga emite radiación ya sea por captura de electrones o emisión de positrones, decae al isótopo ^{68}Zn el cual es estable y no presenta actividad radioactiva⁴⁶. El esquema completo de producción y decaimiento del ^{68}Ga se encuentra en la Figura 8.

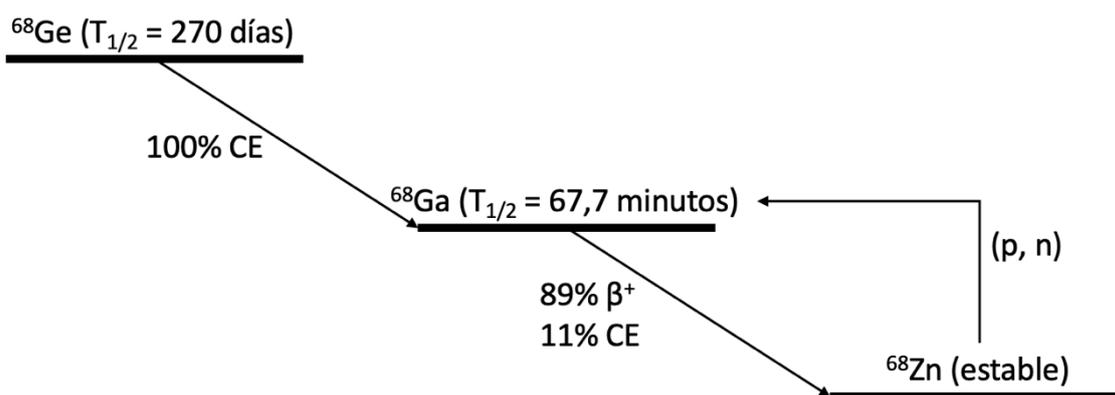


Figura 8 Esquema de producción y decaimiento del ^{68}Ga . El ^{68}Ge decae espontáneamente a ^{68}Ga con un tiempo de vida media de 270 días mediante captura de electrones (CE). A su vez, el ^{68}Ga decae espontáneamente a ^{68}Zn estable mediante emisión de positrones (β^+) en un 89% y mediante CE en un 11%. El ^{68}Zn también puede ser bombardeado por protones en un ciclotrón para que incorpore un protón (p) y libere un neutrón (n) y se convierta en ^{68}Ga . Esquema creado por el autor.

3.2. Agentes quelantes de galio-68 más utilizados

El interés por el galio no se debe únicamente al acceso a generadores menos costosos y más eficientes sino también al éxito de sus agentes quelantes. Tres sustancias que destacan en este rubro son los derivados de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético), los de NOTA (ácido 1,4,7 triazaciclono-nano-1,4,7-triacético) y los de HBED (ácido N,N'-Di(2-hidroxibenzil)etilendiamina-N,N'-diacético), cuyas estructuras se observan en la Figura 9. Estos son agentes quelantes bifuncionales que pueden modificarse fácilmente sin sacrificar la estabilidad del complejo. Las modificaciones, por lo general, se realizan para que el complejo esté unido covalentemente a una molécula objetivo que sea la responsable de llevar al radiofármaco a su sitio de interés.

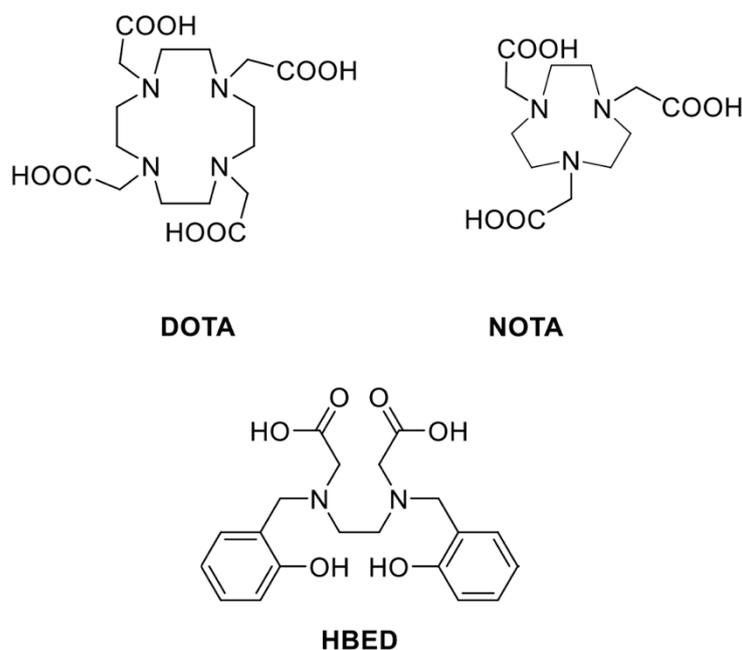


Figura 9. Estructura de agentes quelantes más usados con galio. El ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), el ácido 1,4,7 triazaciclononano-1,4,7-triacético (NOTA) y el ácido N,N'-Di(2-hidroxibenzil)etilendiamina-N,N'-diacético (HBED).

Al agente quelante DOTA se le conoce como un quelante universal ya que puede unirse a una variedad de metales divalentes y trivalentes, uno de los cuales es el galio⁶⁰. Este se une al galio mediante los cuatro nitrógenos del anillo central y los dos oxígenos de las cadenas de ácido acético. Este complejo, así como todos los siguientes en este trabajo, tiene una estabilidad termodinámica mayor que el complejo de Ga-transferrina y es por eso que pueden ser usados en aplicaciones médicas. Sin embargo, la cinética de reacción de este complejo no es tan favorable por lo que se necesita elevar la temperatura a 80°C para que sea rápida. En los complejos de DOTA se usa uno de los carboxilatos como conector para unirse a la molécula objetivo. Los tres grupos carboxilato restantes tienen una carga negativa cada uno que pueden ser balanceados por la carga positiva del Ga^{3+} , lo que a su vez le confiere mayor estabilidad^{46,47,56}.

El NOTA, por otro lado, es un agente quelante hexadentado con una esfera de coordinación de 3 nitrógenos y 3 oxígenos con carga negativa. Los oxígenos, al igual que en DOTA, pueden contrarrestar la carga positiva del Ga^{3+} y así conferirle mayor estabilidad. La síntesis de este complejo puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, a diferencia de DOTA, pero requiere de

un medio ácido⁶¹⁻⁶³. Los complejos de NOTA muestran una constante de formación mayor que los de DOTA y una preferencia sutil por el galio frente a otros centros metálicos⁶⁴⁻⁶⁶. Los grupos carboxilato pueden usarse para unir a una molécula objetivo, sin embargo, la estabilidad del complejo puede comprometerse debido a la pérdida de un punto de anclaje y modificar la carga total del complejo. Para sobrellevar esta deficiencia se han sintetizado múltiples derivados del NOTA. Por ejemplo, si se reemplaza uno de los grupos carboxilato por ácido glutárico se obtiene el agente quelante NODAGA, utilizado en muchos radiofármacos de galio^{67,68}.

Por último, el HBED es otro agente quelante cuya diferencia más notoria a comparación del DOTA y del NOTA es que este compuesto no es cíclico. Al no ser un compuesto cíclico, una vez que se une al galio resulta en una mezcla de diastereómeros. La presencia de estos debe tomarse en cuenta cuando se utiliza alguna molécula objetivo ya que los diferentes diastereómeros pueden afectar a la afinidad del radiofármaco⁶⁹. Este agente quelante no presenta mayores complicaciones, tiene una constante de formación con el galio incluso mayor que la del NOTA y también puede ser sintetizado a temperatura ambiente^{70,71}. El radiofármaco ⁶⁸Ga-PSMA-11 ha sido el mayor éxito de este ligando⁷², del cual se comenta en mayor profundidad en el siguiente capítulo.

Antes de terminar este capítulo es importante mencionar también el uso y desarrollo de kits de síntesis rápida para muchos de estos radiofármacos. Los centros clínicos de imágenes moleculares tienen, por lo general, equipos especializados para sintetizar de manera estandarizada al radiofármaco que se empleará. Los compuestos de ¹⁸F son muy utilizados en PET ya que estos kits reducen significativamente el tiempo de síntesis requerido por lo que algunas moléculas complejas de sintetizar dejan de ser un obstáculo para su uso. Actualmente, existen muchos kits de síntesis compatibles con los radiofármacos de galio. Estos equipos permiten tener un mayor control de los parámetros de síntesis, regular la exposición a la radiación del personal y hacer más accesible la síntesis de estos radiofármacos al prescindir de especialistas capacitados⁷³⁻⁷⁵.

4. Aplicaciones de los compuestos de galio-68

En este trabajo se han revisado aspectos generales de las técnicas de imagen relacionadas al ^{68}Ga , así como las propiedades químicas y radioactivas de este isótopo. En este capítulo se dejan de lado los aspectos generales y se tratan casos específicos en los que radiofármacos de ^{68}Ga han mostrado aplicaciones prometedoras y revolucionarias en la medicina nuclear. Uno de estos casos es el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Es importante recordar que un mejor diagnóstico implica un mejor plan terapéutico para cada paciente y esto es justamente lo que han logrado los complejos de galio que se discutirán a continuación. Además, algunos de estos complejos tienen análogos terapéuticos en los cuales un cambio en el centro metálico cambia al radiofármaco de agente de diagnóstico a agente terapéutico.

Debido al éxito mostrado en el diagnóstico de cáncer, otra área de interés prometedora es el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y su diferenciación frente a otros tipos de demencia. En la parte final de este capítulo se tratan algunos de los candidatos a radiofármacos más novedosos propuestos para el diagnóstico de esta enfermedad.

4.1. Galio-68 como agente de imagen para el cáncer

Antes del uso de los complejos de galio, el complejo de ^{111}In -DTPA era el más usado para la generación de radioimágenes de tumores neuroendocrinos (NET). Las células neuroendocrinas se encuentran en diversos órganos del cuerpo y su rol consiste en recibir señales del sistema nervioso y, consecuentemente, liberar hormonas al torrente sanguíneo. Un ejemplo de este tipo de células son las que se encuentran al interior de la glándula pituitaria, encargadas de liberar hormonas como la prolactina, la hormona de crecimiento o la hormona estimulante de la tiroides, entre otras^{76,77}.

Los tumores que pueden ocurrir en este tipo de células son muy variados y su tratamiento dependerá del órgano en el que se encuentren. Las estrategias terapéuticas consisten en el tratamiento de los síntomas y, en promedio, los pacientes tienen aproximadamente 55% de

probabilidades de supervivencia luego de 5 años de tratamiento⁷⁸. Sin embargo, todos los NET muestran una sobreexpresión de receptores de somatostatina (SSTR), lo cual los convierte en biomarcadores importantes para las estrategias de diagnóstico y terapia⁷⁹.

El primer radiofármaco que aprovechó a los SSTR para diagnóstico fue el ¹¹¹In-DTPA-pentetreotida (octreotida) en 1992. Este complejo utiliza un radionúcleo de indio emisor de rayos gamma que puede ser usado en la técnica SPECT y un análogo a la somatostatina llamado octreotida, por lo que este fármaco se llamó OctreoScan. Una comparación estructural entre la somatostatina y su análogo octreotida se encuentra en la Figura 10, en donde se resaltan los cinco aminoácidos esenciales para la unión a los receptores de somatostatina. Sin embargo, este complejo también presenta limitaciones como emisiones gamma muy energéticas que limitan la dosis por paciente o su cinética relativamente lenta. Estos aspectos negativos resultan en una resolución en las imágenes limitada y pobre a comparación de otros radiofármacos o técnicas como, por ejemplo, PET⁸⁰.

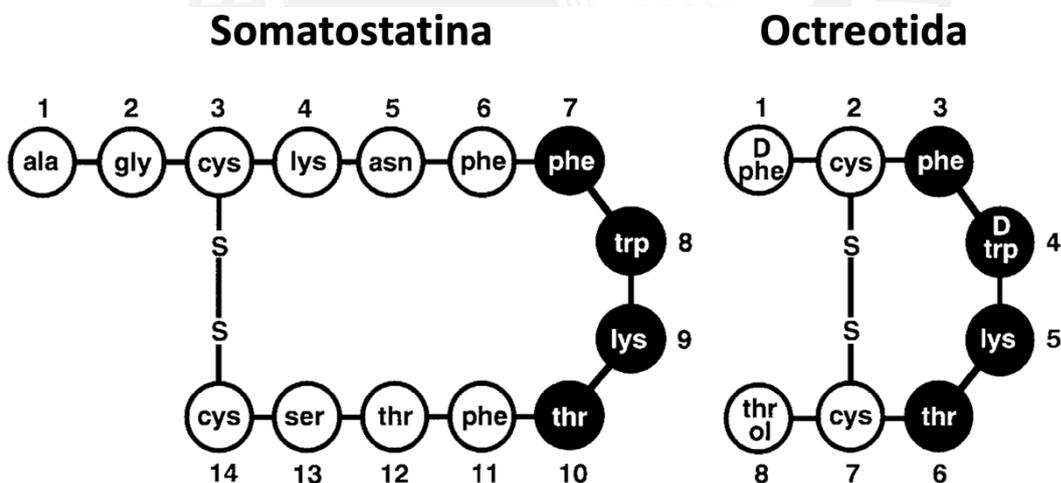


Figura 10. Comparación estructural entre la somatostatina y su análogo octreotida. En negro se muestran los aminoácidos esenciales para la unión al receptor. Imagen adaptada de Cardiovascular Drug Reviews, Sakamoto, H., Cardiovascular Effects of Octreotide, a Long-Acting Somatostatin Analog, pg 359, 2006, © 1999 Neva Press, Branford, Connecticut.

En el 2001 surgió un competidor al OctreoScan, un radiofármaco de galio que también utilizaba la octreotida como análogo de somatostatina, pero que se emplea en la PET. Este complejo se llama ⁶⁸Ga- DOTA-(D-Phe1,Tyr3)-octreotida o ⁶⁸Ga- DOTA-TOC y fue uno de los primeros en

impulsar la fama de los complejos de galio^{60,81}. En la Tabla 1 se muestra una comparación de los dos complejos con octreotida donde se aprecia el conteo de lesiones detectables con los complejos de galio y el de indio. Se compararon los resultados de 8 pacientes de cáncer de hígado en fase metastásica (enumerados en la columna de la izquierda) diagnosticados con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC y ¹¹¹In-DTPA-octreotida. Para cada radiofármaco se tienen las lesiones encontradas en total de cada paciente y en la columna de “Hígado” se tienen solo las encontradas en este órgano. Como se puede apreciar, tanto en el conteo total como en el del hígado, con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC se pudieron detectar más lesiones que con ¹¹¹In-DTPA-octreotida, hecho que resalta su mayor viabilidad como técnica de diagnóstico.

Tabla 2. Comparación de lesiones encontradas en 8 pacientes mediante el uso de ⁶⁸Ga-DOTA-TOC en PET y ¹¹¹In-octreotide en OctreoScan. Tabla adaptada de European Journal of Nuclear Medicine, Hoffman, M., et al, Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ⁶⁸Ga-DOTATOC: preliminary data, 28, pg 1754, 2001, © Springer-Verlag.

Paciente	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC		¹¹¹ In-DTPA-octreotida	
	Total	Hígado	Total	Hígado
1	76	19	36	12
2	26	23	18	15
3	18	12	12	10
4	22	18	15	12
5	8	8	5	3
6	18	12	12	10
7	15	10	10	8
8	24	5	16	9

Si bien el ligando DOTA-TOC se conoce desde 1990, fue aprobado para uso comercial con galio recién en el 2016 en Europa y en el 2019 en Estados Unidos^{82,83}. En este complejo, el agente quelante DOTA mencionado anteriormente utiliza uno de sus grupos carboxilo para unirse a la octreotida, mientras que los otros tres carboxilos neutralizan la carga del ⁶⁸Ga³⁺. La síntesis de este complejo es sencilla, para la cual solo se eleva la temperatura de la mezcla de Ga(NO₃)₃ y DOTA-TOC a 95°C por 7 minutos. Debido a que solo se requiere de un paso de síntesis (la

coordinación del quelante al radionúcleo) es una muy buena opción frente a otros radiofármacos orgánicos en los que la síntesis puede tardar mucho y disminuir la efectividad del compuesto⁸³.

La estructura de este compuesto se encuentra en la Figura 11.

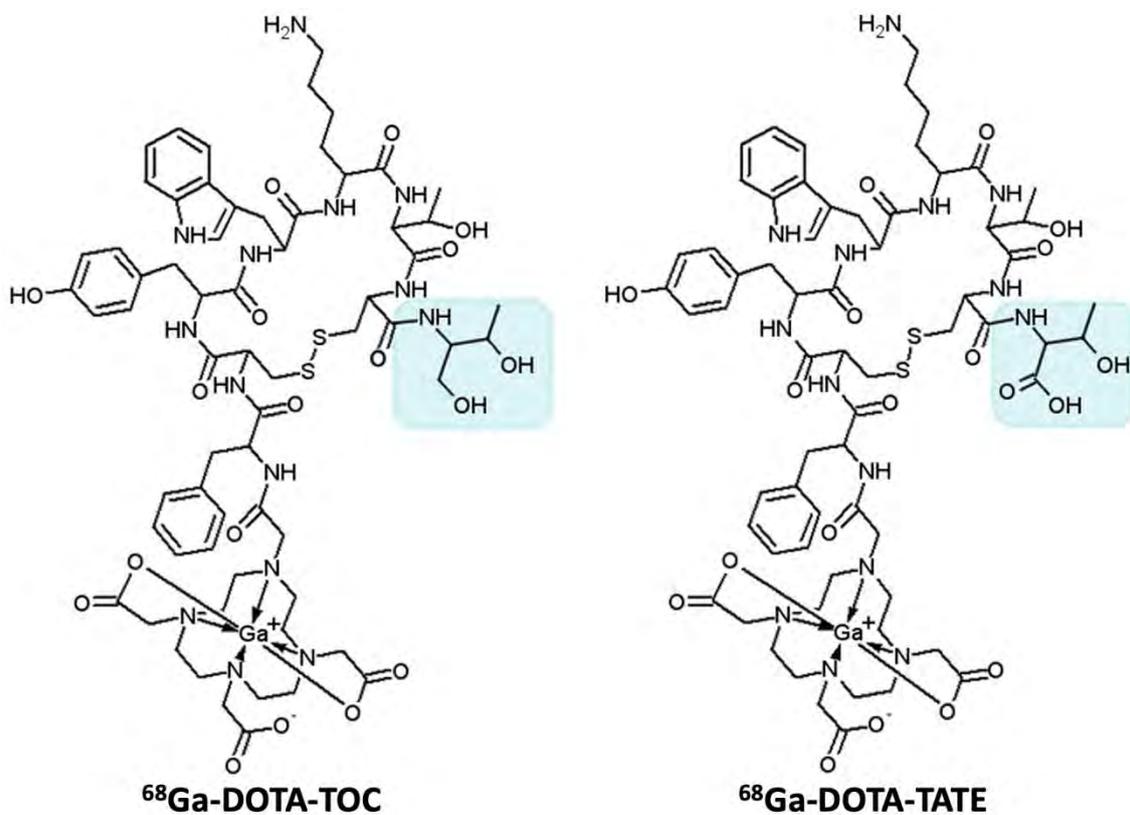


Figura 11. Estructura de los radiofármacos ⁶⁸Ga-DOTA-TOC y ⁶⁸Ga-DOTA-TATE respectivamente. En azul se aprecian las diferencias estructurales en el resto molecular de cada uno, el agente quelante es el mismo para ambos (DOTA). Imagen adaptada de *JNM*. Velikyan I., et al. Quantitative and Qualitative Intrapatient Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE: Net Uptake Rate for Accurate Quantification. *J Nucl Med*. 2014;55(2):204-210. © SNMMI.

El ⁶⁸Ga-DOTA-TOC resultó ser más efectivo que la ¹¹¹In-DTPA-octreotida por diversas razones. Una de las razones principales es la calidad de imagen en PET superior que en SPECT, lo cual se analizó en el segundo capítulo de este trabajo. Otra razón es el tiempo de vida media de cada uno de estos radionúcleos: el ¹¹¹In tiene un tiempo de vida media de 2,8 días mientras que el $t_{1/2}$ del ⁶⁸Ga es de 67,7 minutos, lo que permite una menor dosis y una menor exposición a radiación por parte del paciente⁷⁴.

Finalmente, una de las razones más importantes es la afinidad superior que el ^{68}Ga -DOTA-TOC mostró por los receptores de somatostatina. Dentro de los receptores de somatostatina existen 5 subtipos (SSTR1-SSTR5). El agente quelante DOTA-TOC por sí solo muestra mucha mayor afinidad por el receptor SSTR2 comparado al complejo de ^{111}In -DTPA-octreotida. Esta afinidad mejora con la coordinación del galio incluso 10 veces más tanto hacia el SSTR2 como al SSTR3 y muestra menor afinidad también en el SSTR5⁸⁴. Esta diferencia en afinidades implica también una diferente calidad de imagen o intensidad de la señal dependiendo de la parte del cuerpo en la que se encuentre el NET. Por ello, los siguientes esfuerzos se enfocaron en buscar otros análogos a la somatostatina con aún mejor afinidad por los receptores SST.

Una de las variantes más prominentes es el complejo ^{68}Ga -DOTA-(D-Phe¹, Tyr³, Thr⁸)-octreotato (^{68}Ga -DOTA-TATE), cuya estructura se observa en la Figura 11, que muestra una mayor afinidad por los SSTR que el ^{68}Ga -DOTA-TOC. Este complejo fue aprobado en 2016 por la FDA en Estados Unidos para uso clínico y ya ha sido incorporado dentro de las pautas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁸³. En la Figura 12 se muestra una comparación entre una imagen por PET con ^{68}Ga -DOTA-TATE y una tomada por OctreoScan. La diferencia significativa en la calidad de imagen sirve para ilustrar por qué se opta actualmente por los complejos con ^{68}Ga en contraposición a los de ^{111}In .

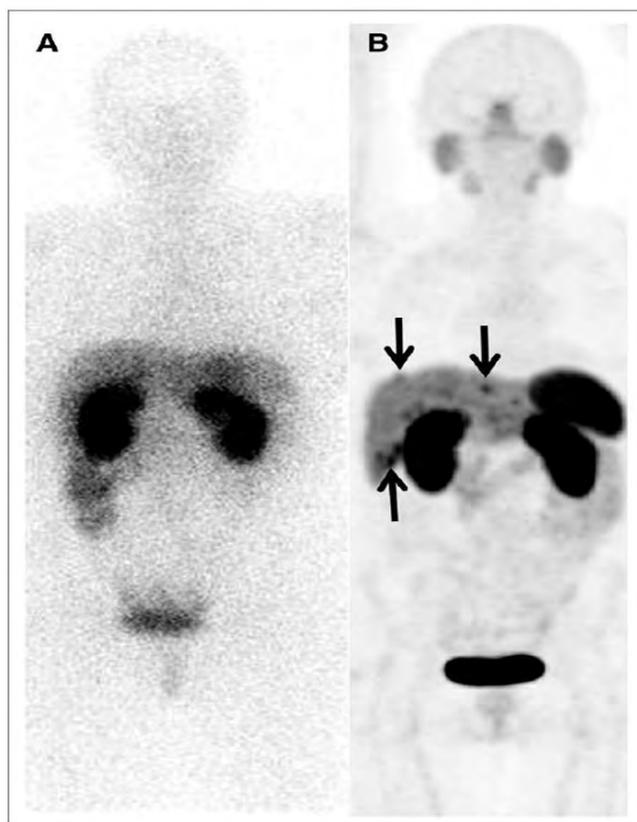


Figura 12. Comparación de imagen entre SPECT con OctreoScan (A) y PET con ^{68}Ga -DOTA-TATE (B) para un paciente con sospecha de recurrencia de NET de intestino delgado en hígado. Se encontraron 9 metástasis en PET, lo que resultó en el plan de cirugía que confirmó los hallazgos. Imagen tomada de *JNM*. Stephen A. Deppen, et al. ^{68}Ga -DOTATATE Compared with ^{111}In -DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2016; 57(6): 872-878. © SNMMI.

La síntesis de este complejo es igual de simple que la del ^{68}Ga -DOTA-TOC y existen kits de síntesis para ambos complejos⁸³, pero el ^{68}Ga -DOTA-TATE tiene mejoras significativas en su uso. La mayor ventaja radica en una afinidad 10 veces mayor por SSTR2 que el ^{68}Ga -DOTA-TOC debido a las variaciones en el análogo de somatostatina, por lo que el diagnóstico y subsecuentes planes terapéuticos pueden ser más precisos. Además, su acumulación en el cuerpo es más selectiva por lo que se pueden lograr mejores imágenes con la misma cantidad de dosis. En la Figura 13 se puede observar una comparación entre los dos radiofármacos de ^{68}Ga utilizados en un mismo paciente⁸⁵.

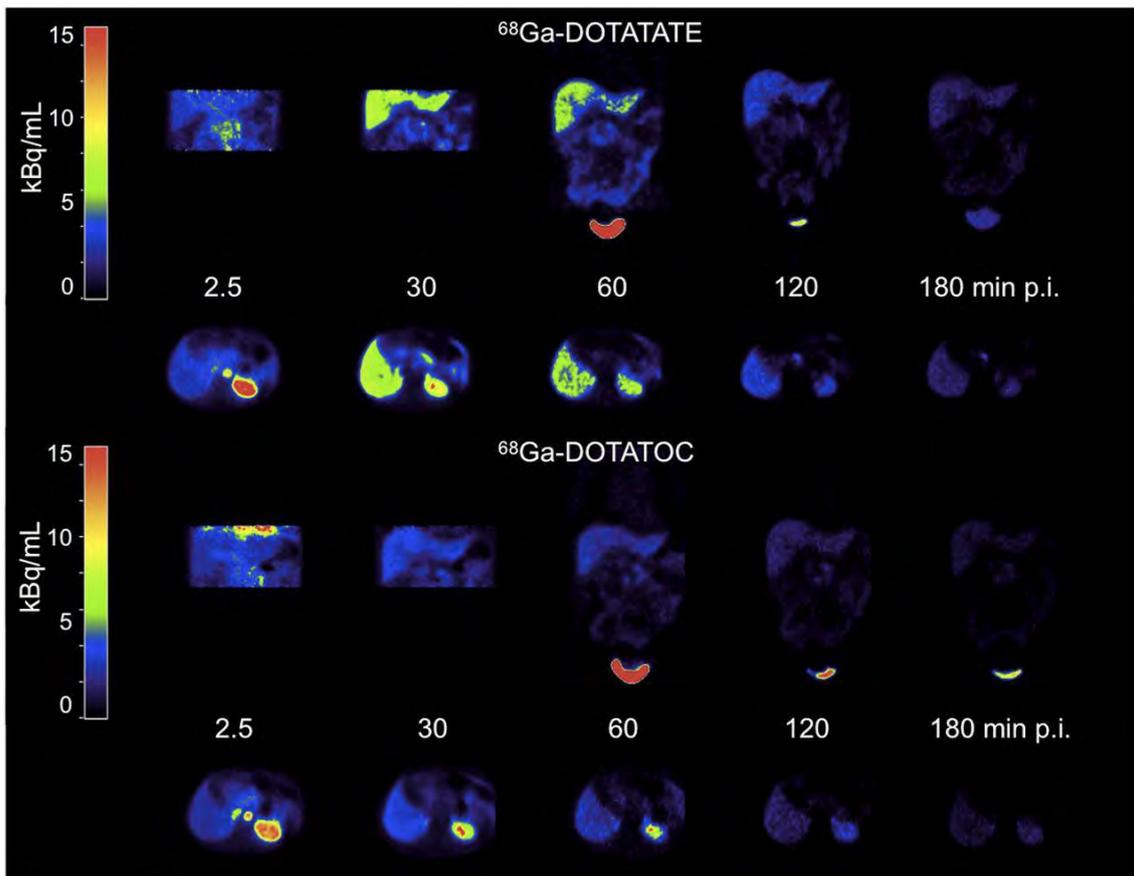


Figura 13. Comparación de imágenes generadas por ^{68}Ga -DOTA-TATE y ^{68}Ga -DOTA-TOC en un mismo paciente. Imágenes colectadas a los 2.5, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la inyección de 103 MBq de ^{68}Ga -DOTA-TATE y 100 MBq de ^{68}Ga -DOTA-TOC. Para ambos radiofármacos la fila superior son cortes coronales mientras que la inferior son cortes transversales en el hígado. Imagen tomada de *JNM*. Sandström M., et al. Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2013; 54(10): 1755-1759. © SNMMI.

Lo que finalmente mejoró mucho más la producción de estos análogos de la somatostatina fue su uso con el lutecio-177 (^{177}Lu), un isótopo emisor de partículas alfa. La radiación de partículas alfa es capaz de causar daño celular a muy cortas distancias por lo que se les utiliza como forma terapéutica en el tratamiento de cáncer. Uno de los grandes beneficios del ligando DOTA-TOC así como de DOTA-TATE es que estos pueden usarse con los isótopos de ^{68}Ga y ^{177}Lu sin afectar mucho la labilidad del complejo ni la afinidad por los SSTR. Esto los ha convertido en una muy buena estrategia teranóstica en la cual el complejo con galio se utiliza para el diagnóstico y, una vez detectados los tumores, para la terapia se reemplaza el ^{68}Ga por el ^{177}Lu con el fin de destruir las células de los NET de manera selectiva^{74,83}.

Una última aplicación notable de los compuestos de galio en oncología se da en el caso del cáncer de próstata. Este tipo de cáncer es el más común en los hombres, además de ser la segunda causa de muerte por cáncer⁸⁶. La forma de diagnóstico por imágenes establecida utiliza imágenes de resonancia magnética para ver cambios estructurales, pero cada vez se está investigando más acerca de radiofármacos en PET, entre los cuales, algunos utilizan ^{18}F y otros ^{11}C . El ^{18}F FDG tiene una baja absorción en la mayoría de los cánceres de próstata y algunos derivados de colina como ^{11}C -Colina y ^{18}F -colina no tienen muy buena sensibilidad en las etapas iniciales del esta enfermedad^{87,88}. Estos radiofármacos son útiles en otros tipos de cáncer, sin embargo, muestran grandes limitaciones para este tipo específico de cáncer. Por esa razón, han surgido otros radiofármacos que utilizan al galio y tienen una especificidad mucho mayor por este tipo de cáncer.

Casi todos los adenocarcinomas de próstata muestran una sobreexpresión del antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA por sus siglas en inglés) y, por lo tanto, es un objetivo importante para el tratamiento y diagnóstico de este tipo de cáncer. El radiofármaco ^{68}Ga -PSMA utiliza al agente quelante HBED y tiene asociado un inhibidor de la enzima PSMA extracelular y, por lo tanto, es específico a los sitios que la sobreexpresan. ^{68}Ga -PSMA es el nombre común para varios radiofármacos con este mismo funcionamiento, de los cuales el ^{68}Ga -PSMA-11 es el más usado. Existen otros, como el ^{68}Ga -PSMA-617 o el ^{68}Ga -PSMA-I&T, en los que puede cambiar la molécula dirigida o el agente quelante (HBED o DOTA), pero ninguno muestra una selectividad mucho mayor así que las diferencias en su uso se dan por factores económicos o por accesibilidad^{86,89}. En la Figura 14 se muestran las estructuras de los tres radiofármacos mencionados⁹⁰.

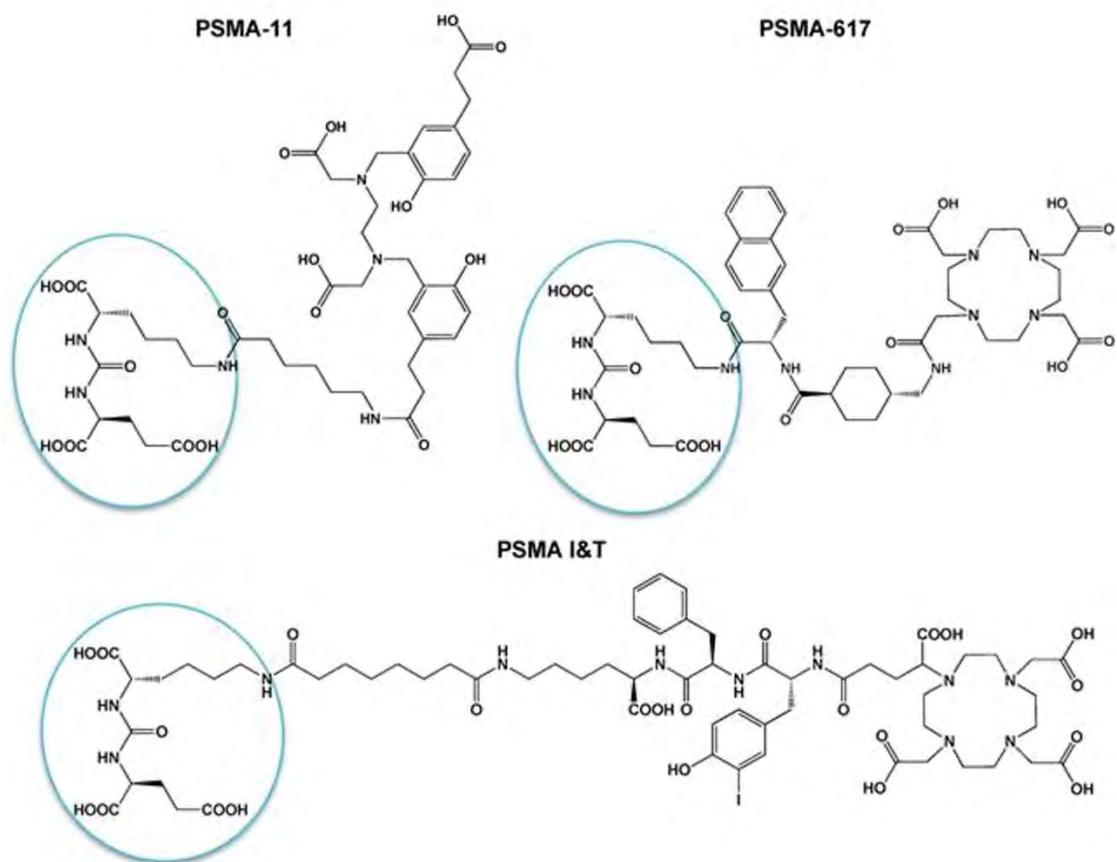


Figura 14. Estructura de los restos moleculares para los radiofármacos de ^{68}Ga -PSMA. En azul se muestran estructuras afines al PSMA. PSMA-11 utiliza el agente quelante HBED-CC mientras que PSMA-617 y PSMA I&T utilizan DOTA y la variante DOTAGA respectivamente. Imagen adaptada de *Theranostics*. Chatalic K.L.S., et al. Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent. *Theranostics*. 2016; 6(6): 849-861. CC-BY.

Finalmente, así como en el caso de los análogos a la somatostatina, estos radiofármacos tienen la ventaja añadida de poder ser usados con su contraparte terapéutica. El tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración con un uso combinado de ^{68}Ga -PSMA y ^{177}Lu -PSMA ha mostrado ser una de las mejores formas de combatir este tipo de cáncer^{91,92}. En la Figura 15 se muestran imágenes PET de 8 pacientes tratados con este método teranóstico en los cuales se ve una mejoría radical en 3 meses.

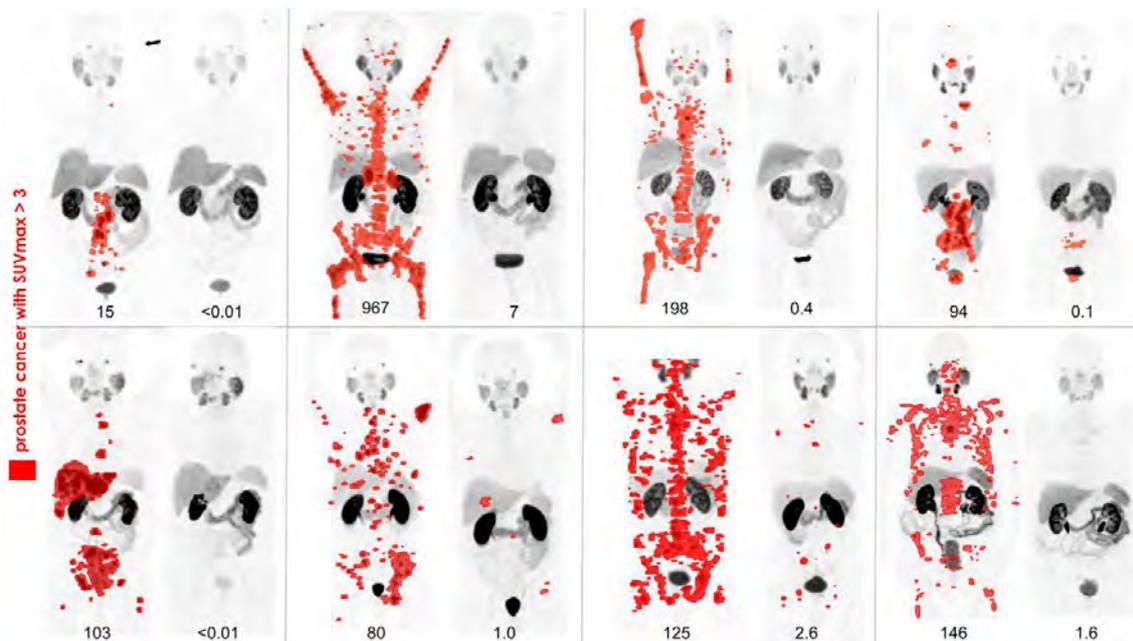


Figura 15. PET PSMA antes y después de la terapia con ^{177}Lu -PSMA-617 en 8 pacientes con cáncer de próstata metastásico. Imágenes tomadas con ^{68}Ga -PSMA-11 PET antes (izquierda) y después de 3 meses de tratamiento con ^{177}Lu -PSMA-617 (derecha). En rojo se ven las zonas con $\text{SUV}_{\text{max}} > 3$ (Standardized Uptake Value). Imagen del año 2018 por la Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares (SNMMI). Créditos: SNMMI.

4.2. Galio como agente de imagen para la enfermedad de Alzheimer

El ^{68}Ga también puede ser muy útil en el diagnóstico de diversas enfermedades neurodegenerativas por generación de imágenes con la técnica PET. En este tipo de enfermedades los síntomas pueden ser muy sutiles y tardar años en mostrar consecuencias más severas en la conducta o cambios estructurales en el sistema nervioso. Las técnicas de imagen molecular son de suma importancia para el diagnóstico, la clasificación correcta y el seguimiento de estas enfermedades.

Dentro de los diversos tipos de demencia, la enfermedad de Alzheimer (AD) representa 80% de todos los casos reportados⁹³. El desarrollo completo de esta enfermedad puede tomar entre 15 y 20 años, en los cuales se manifiestan diferentes etapas sintomáticas y asintomáticas. En la etapa preclínica se pueden observar cambios en el funcionamiento cerebral, pero el paciente aún tiene las funciones cognitivas inalteradas. La siguiente etapa es la prodormal; en esta siguen progresando los cambios cerebrales y el paciente presenta deterioro cognitivo leve. La última etapa se caracteriza por la manifestación de demencia leve, moderada y, finalmente, severa. La

etapa preclínica puede durar 10 años y la prodromal 4 años mientras que las etapas finales de demencia en conjunto pueden durar 6 años. Durante las primeras dos etapas (14 años) el tratamiento de AD puede revertir hasta cierto punto el deterioro cognitivo, sin embargo, en las últimas etapas solo se puede tratar de detener el deterioro o buscar que este avance lentamente⁹⁴.

Las ventajas del diagnóstico por imágenes moleculares se encuentran en las etapas preclínica y prodromal en las cuales aún no hay síntomas conductuales o estructurales en el cerebro tan marcados. Además, dado que la sintomatología es similar, la AD puede confundirse con otros tipos de demencia como la demencia vascular, la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, entre otros^{93,95}. La estrategia terapéutica necesita de una diferenciación precisa entre estos tipos de enfermedades neurodegenerativas, para lo cual las imágenes PET pueden resultar muy útiles.

Los biomarcadores más estudiados en el caso de la AD son la formación de placas amiloides (A β) en el tejido cerebral y de ovillos neurofibrilares (NFT). Actualmente se sabe que las placas amiloides se forman mediante un depósito anormal de un péptido derivado de una proteína llamada amiloide A4 o proteínas β -amiloides (A β). Por su parte, los NFT están compuestos de proteínas asociadas a los microtúbulos en los axones de las neuronas llamadas proteínas Tau, las cuales pueden expresarse en 6 isoformas con exones diferentes. Los ovillos se forman debido a una fosforilación anormal de las proteínas Tau en el tejido cerebral. Los radiofármacos de diagnóstico y algunos terapéuticos tienen a los NFT y las placas A β como principales biomarcadores debido a su expresión anormal en las personas afectadas por la AD^{96,97}.

Los principales radionúcleos investigados para el diagnóstico son algunos de los que se han mencionado anteriormente como el ^{99m}Tc y el ¹¹¹In para SPECT y el ¹⁸F, el ¹¹C, el ⁶⁴Cu, el ⁸⁹Zr y, por supuesto, el ⁶⁸Ga para PET^{51,98}. Los radiofármacos aprobados y en investigación para el diagnóstico de la AD son muchos. En el 2015, investigadores de la Universidad de Normandía reportaron más de 90 nuevos fármacos solo en el transcurso de 5 años. Las estructuras comúnmente utilizadas para la detección de las placas A β son los derivados de tioflavina-T, 1,3,4-

oxadiazol, indol, naftietildieno, estilbeno, quinolina, flavonoides, anilinoftalimida, benciloxibenceno y dibenzilidenacetona. Por su parte, los radiofármacos para la detección de los NFT utilizan estructuras derivadas también de quinolina, así como otros derivados de benzotiazol, rodanina, benzimidazol, aminotienopiridazina, estirilbenzimidazol, piridoindol, y 2 y 3-oxindol. Todas estas estructuras pueden servir de modelo para nuevos fármacos, siempre y cuando muestren una buena afinidad por el biomarcador objetivo y puedan atravesar la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés) con éxito.

En particular, el galio se ha empleado con muchas de estas estructuras, principalmente enfocado a las placas A β como objetivo⁹⁹. Sin embargo, ninguno de estos compuestos es usado aún de forma comercial, y son los radiofármacos de ¹⁸F los que se mantienen como el estándar clínico en el diagnóstico de la AD¹⁰⁰. Debido a las ventajas del ⁶⁸Ga presentadas en este trabajo y al éxito que ha tenido este radionúcleo en el diagnóstico del cáncer, muchas investigaciones han surgido intentando desarrollar radiofármacos para la detección del AD basados en este metal.

Los compuestos de galio estudiados utilizan, además de los agentes quelantes mencionados anteriormente, a otros como la 6-amino-perhidro-1,4-diazepina (AAZTA), el ácido 1,4,7-triazaciclononano-1-ácido glutárico-4,7-acético (NODAGA) o la curcumina¹⁰¹⁻¹⁰⁹. En este trabajo se hará mención de tres tipos de radiofármacos de galio, los derivados de estructuras de curcumina, los derivados de benzotiazol y los que utilizan péptidos como molécula objetivo. Todos estos compuestos se encuentran aún en fase de investigación básica, sin embargo, dan cuenta del constante desarrollo y la investigación que se tiene actualmente.

La curcumina es el compuesto activo de la cúrcuma y desde 1990 se le han atribuido una serie de propiedades medicinales anticancerígenas, antioxidantes y antiinflamatorias¹¹⁰⁻¹¹². Si bien este compuesto existe naturalmente, se ha demostrado que la manera ambientalmente más responsable de obtenerla es sintetizándola y no extrayéndola de la cúrcuma. Esto se debe a que el costo ambiental de los solventes utilizados para su extracción es mayor que el de los precursores utilizados en su reacción si se requiere de una cantidad considerable y de alta pureza. Esta

molécula existe en un equilibrio tautomérico β -ceto-enol que depende mucho del solvente y el pH en el que se encuentre, razón por la cual tiene muy buenas propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción¹¹³. Además, se ha mostrado que tiene efectos positivos en el caso de la AD ya que puede inhibir la agregación de placas A β , promover su desagregación y reducir la fosforilación de las proteínas Tau *in vivo*¹¹⁴.

Por sí sola, la curcumina puede servir de ligando bidentado para ciertos metales, sin embargo, no se le considera apropiada para su uso en diagnóstico debido a su baja solubilidad en medio acuoso y la labilidad que puede presentar frente a radionúcleos como el ⁶⁸Ga. Por esta razón, en los radiofármacos de galio derivados de curcumina no se utiliza esta molécula como tal sino curcuminoides, derivados que puedan mejorar tanto la solubilidad como la estabilidad del complejo sin afectar mucho su afinidad por los biomarcadores de interés¹⁰⁶. En la Figura 16 se puede ver la estructura general de los complejos de Ga con curcuminoides, con énfasis a los sitios derivatizables.

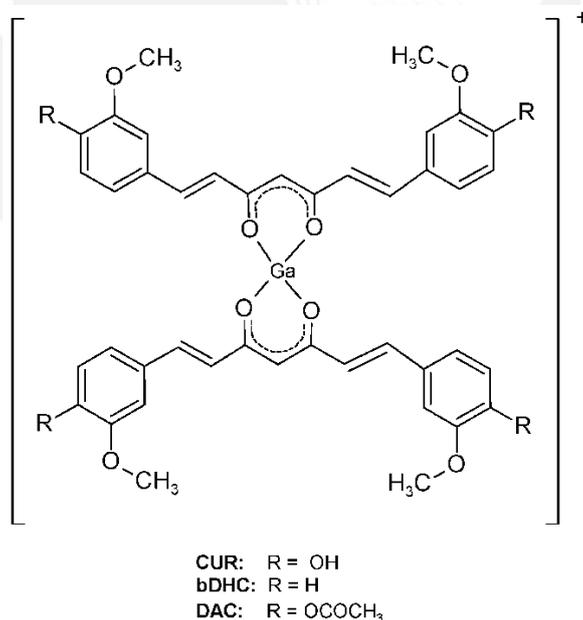


Figura 16. Estructura general de los curcuminoides de galio. Estos complejos de galio constan de dos curcuminoides y requieren de otros ligandos monodentados como Cl⁻ para neutralizar su carga. El curcuminoides con grupo R=OH es la curcumina nativa mientras que la bis(deshidroxi)curcumina (bDHC) y la diacetil-curcumina (DAC) son curcuminoides con los grupos R=H y R=OCOCH₃ respectivamente. Imagen tomada de Int. J. Mol. Sci., Rubagotti S., et al, Affinity of ^{nat/68}Ga-Labelled Curcumin and Curcuminoid Complexes for β -Amyloid Plaques: Towards the Development of New Metal-Curcumin Based Radiotracers, (17), pg. 1480, 2016, con permiso de MDPI.

De estos complejos curcuminoides, tanto $^{68}\text{GaCUR}_2^+$ como $^{68}\text{GaDAC}_2^+$ mostraron una alta afinidad por las placas A β en estudios *in vitro*. Además, mostraron una muy buena estabilidad en suero, incluso al ser confrontados con DTPA (otro agente quelante) o con otros metales que compiten en reacciones de transmetalación¹⁰⁶ como Fe^{3+} , Zn^{2+} y Cu^{2+} .

El análisis de la efectividad de estos complejos se realizó de tres formas mediante fluorescencia. En estudios *in vitro* se pudo confirmar la unión de los complejos a placas A β sintéticas, así como en secciones del cerebro de ratones con placas A β teñidas con los complejos. Lamentablemente, ninguno de estos complejos mostró efectividad para el diagnóstico en estudios *in vivo* hechos en ratones posiblemente por la incapacidad del complejo de atravesar la BBB. En la Figura 17 se pueden observar algunos de los resultados obtenidos. Igualmente, los investigadores resaltan la fluorescencia de los ligandos curcuminoides y plantean posibles usos de estos complejos a futuro como agentes de imagen dual por radioactividad y fluorescencia^{105,106,115}.

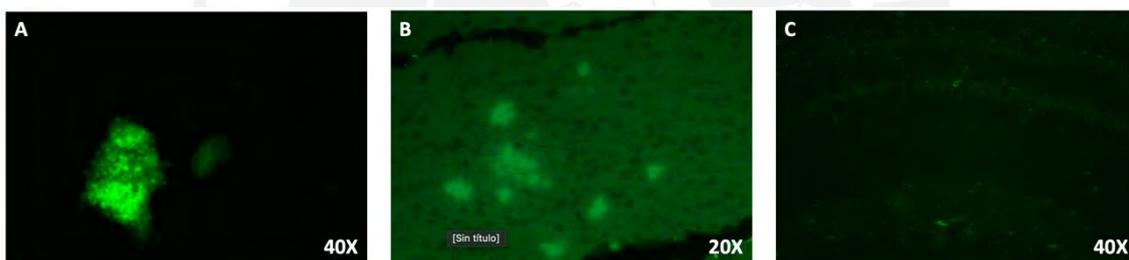


Figura 17. Resultados de fluorescencia *in vitro* y *ex vivo* del complejo GaCUR_2^+ . Tanto en la tinción *in vitro* de placas A β (A) como en la tinción de secciones cerebrales *ex vivo* de ratones con formación de placas A β (B) se puede ver la presencia del complejo GaCUR_2^+ . En las secciones cerebrales de ratones tratados con el complejo *in vivo* (C) no se puede apreciar señales del complejo en las placas A β . Imagen adaptada de Int. J. Mol. Sci., Rubagotti S., et al, Affinity of $^{nat/68}\text{Ga}$ -Labelled Curcumin and Curcuminoid Complexes for β -Amyloid Plaques: Towards the Development of New Metal-Curcumin Based Radiotracers, (17), pg. 1480, 2016, con permiso de MDPI.

Otro tipo de compuestos de galio diseñados para el diagnóstico de la AD son los compuestos derivados del benzotiazol. Desde hace más de una década se sabe que este tipo de estructuras muestran una buena afinidad por las placas A β tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*^{116,117}. Por esta razón, el benzotiazol y sus derivados se han usado como estructuras base sobre las cuales sintetizar radiofármacos para el diagnóstico de la AD y otras enfermedades relacionadas a las placas A β ¹¹⁸.

La mayoría de los compuestos estudiados con este tipo de estructuras han utilizado al ^{64}Cu como radionúcleo¹¹⁹⁻¹²¹, aunque los hallazgos han sido luego utilizados para la síntesis de complejos con galio. En particular, puede destacarse el trabajo del equipo de Huynh T y colaboradores, quienes sintetizaron y analizaron la afinidad de compuestos de ^{68}Ga con derivados de benzotiazol. Estos complejos utilizan un agente quelante derivado del NOTA, llamado 1,4,7-triazaciclononano (TACN), el cual tiene una estabilidad superior al DOTA y al HBED. Este agente quelante tiene 3 sitios en los que puede ser derivatizado, los cuales se usaron para añadir las estructuras de benzotiazol (Figura 18).

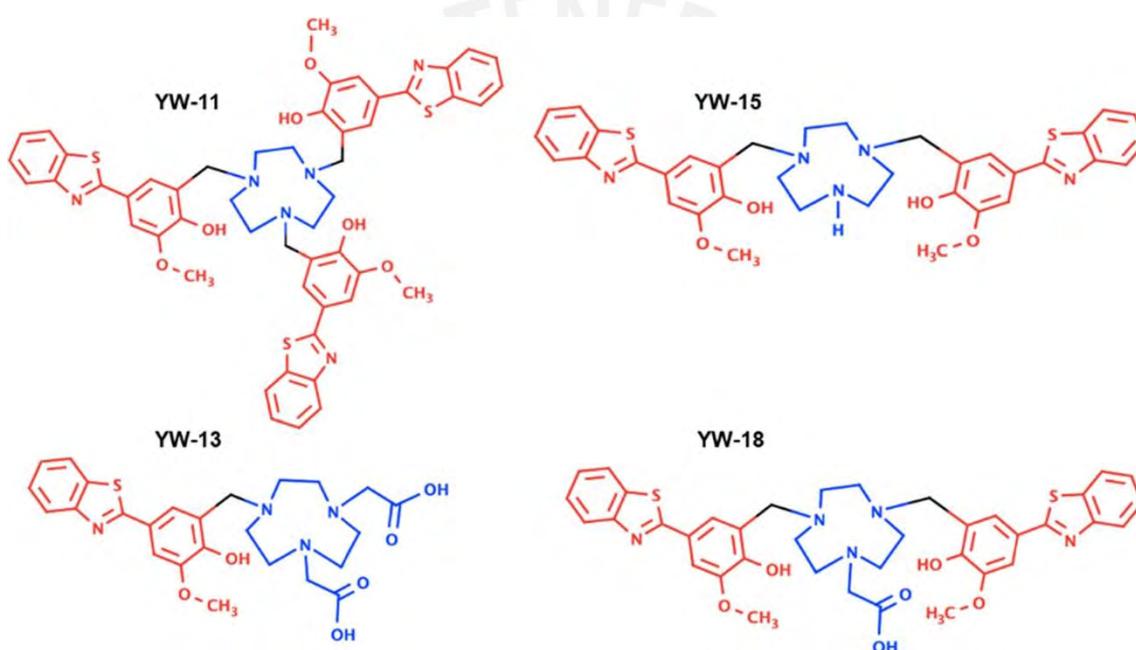


Figura 18. Compuestos derivados de benzotiazol para su uso con ^{68}Ga . En azul se muestran los agentes quelantes TACN mientras que en rojo se muestran las estructuras derivadas de benzotiazol para los cuatro radiofármacos presentados (YW-11, YW-13, YW-15 y YW-18). Imagen tomada de ACS Omega, Huynh T., et al, ^{68}Ga -Labeled Benzothiazole Derivatives for Imaging A β Plaques in Cerebral Amyloid Angiopathy, 7 (23), pg. 20340, 2022, CC BY-NC-ND.

La modificación de estos grupos en el agente quelante resultó en diferencias en la permeabilidad de la BBB y la afinidad por las placas A β . Estudios en ratones 5xFAD que mostraban placas A β y ratones sanos WT como control mostraron una alta afinidad de los 4 complejos por las placas amiloides. De los 4 complejos, el YW-11 (Figura 18) fue el que mostró una afinidad más selectiva por las placas A β al comparar los resultados con los de ratones WT y ratones 5xFAD con bloqueadores de las placas A β (Figura 19).

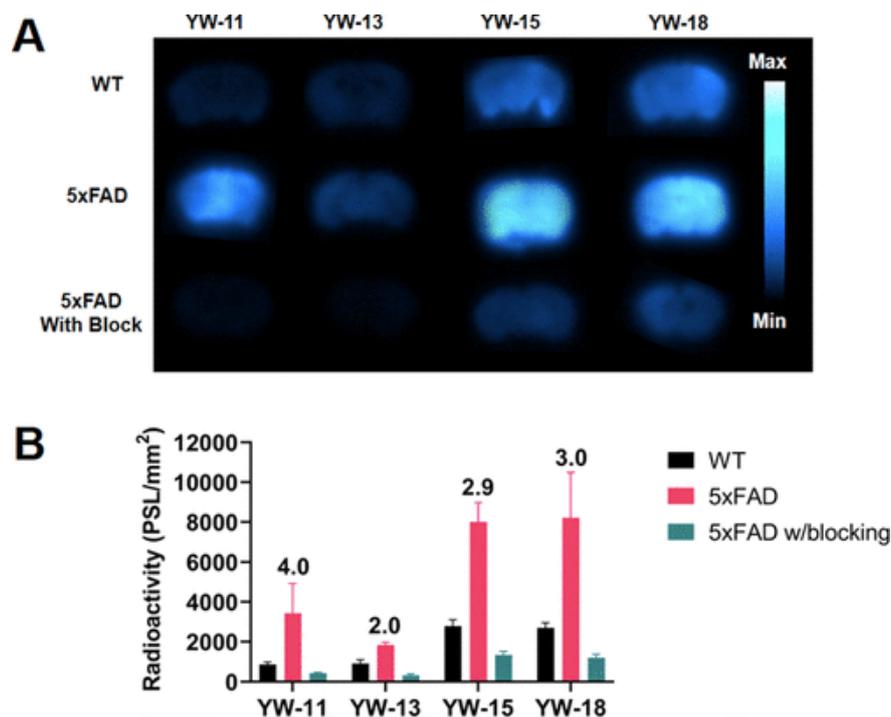


Figura 19. Autoradiografía in vitro de ratones 5xFAD y ratones WT (n = 3, barras = DS). (A) Imágenes por autoradiografía de secciones cerebrales de ratones con 11 meses de edad incubadas con 100 μ Ci de radiomarcadores de ^{68}Ga por 1 h con y sin bloqueadores. (B) intensidad óptica relativa (PSL/mm²) de las secciones cerebrales analizadas por autoradiografía. Los números encima de las barras representan la razón entre los ratones 5xFAD y los WT. Imagen tomada de ACS Omega, Huynh T., et al, ^{68}Ga -Labeled Benzothiazole Derivatives for Imaging A β Plaques in Cerebral Amyloid Angiopathy, 7 (23), pg. 20340, 2022, CC BY-NC-ND.

Si bien estos complejos muestran una buena afinidad por las placas A β , su permeabilidad en la BBB es baja, por lo que su uso se propone para el diagnóstico de la angiopatía amiloide cerebral (CAA) y no directamente de la AD. La CAA es una condición en la cual las proteínas A β se depositan en las arterias del cerebro y puede ocasionar derrames cerebrales a diferencia de la AD en la cual estas se depositan directamente en el tejido cerebral. Esta condición se presenta en la mayoría de pacientes de la AD, pero no hay actualmente una forma segura de diagnóstico más que su detección en autopsia. La detección temprana con técnicas de imagen tiene el potencial de resultar en mejores planes de tratamiento para los pacientes de AD para evitar infartos cerebrales.

Finalmente, otra propuesta interesante para el estudio de la AD es mediante el uso de complejos de galio asociados a cadenas peptídicas. Así como para el diagnóstico de NET se utilizaban cadenas peptídicas análogas a la somatostatina (DOTA y TATE), en este caso puede unirse insulina al ^{68}Ga en un sola molécula para estudiar el rol que cumple esta proteína en la AD. El

estudio del metabolismo de la insulina en el cerebro no está directamente relacionado al diagnóstico de la AD, sin embargo, con ello se busca aprender más sobre el funcionamiento de esta enfermedad y sus posibles causas. Si bien no se sabe mucho sobre la relación que hay entre la insulina y la AD, se tienen indicios de que la insulina puede estar involucrada en el mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, se sabe que la diabetes (en especial, de tipo 2) es un factor de riesgo para desarrollar la AD¹²². Además, se sabe también que los pacientes de la AD presentan una menor cantidad de receptores de insulina en el cerebro¹²³.

Algunos investigadores de la Clínica Mayo, en Minnesota, lograron sintetizar un radiofármaco con ⁶⁸Ga e insulina utilizando NOTA como agente quelante ([⁶⁸Ga]Ga-NOTA-insulina) (Figura 20). Para hacer este complejo primero se requiere una variante de NOTA que tiene un conector unido a uno de los carbonos secundarios del esqueleto de NOTA y de esta manera no afectar a los grupos carboxilo. Este conector luego puede unirse a la insulina mediante una lisina de la cadena B de esta proteína. Finalmente el galio se une en el último paso al agente quelante de la misma manera que en otros radiofármacos similares¹²⁴. En la Figura 20 se muestran los pasos descritos, así como la estructura del compuesto.

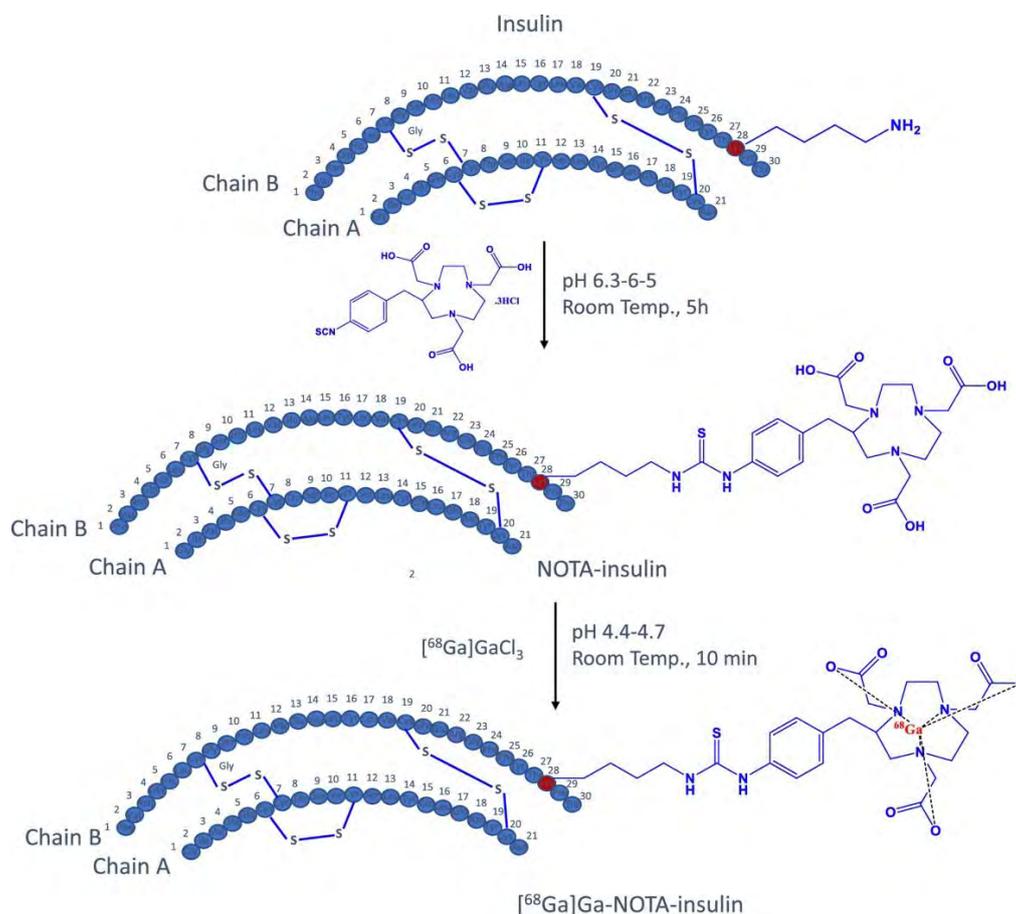


Figura 20. Síntesis del radiofármaco [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-Insulina. Imagen tomada de Bioconjugate Chemistry, Taubel J., et al, 6 Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-Insulin as a PET Probe in an Alzheimer's Disease Mouse Model, 33 (5), pg. 893, 2022, CC BY-NC-ND.

En este caso, probablemente por la mayor biocompatibilidad de la molécula objetivo que en los dos casos previos, el radiofármaco pudo atravesar la BBB con facilidad. Además, la funcionalidad de la insulina se mantuvo intacta después de las modificaciones requeridas para formar el compuesto. Con estos resultados se pudo estudiar el rol de la insulina en el cerebro de ratones y se encontró que hay un mayor contenido de insulina en los ratones con la AD, pero que esta puede no estar llegando a receptores de insulina funcionales. Esto sugiere que pueda haber una mayor permeabilidad por la insulina sin necesariamente requerir de más receptores la misma. En la Figura 21 se muestran algunos de los resultados con imágenes PET/CT en las que se ve la mayor acumulación de insulina en ratones con la AD, pero también una mayor concentración cuando se administraron bloqueadores de los receptores de insulina (S961).

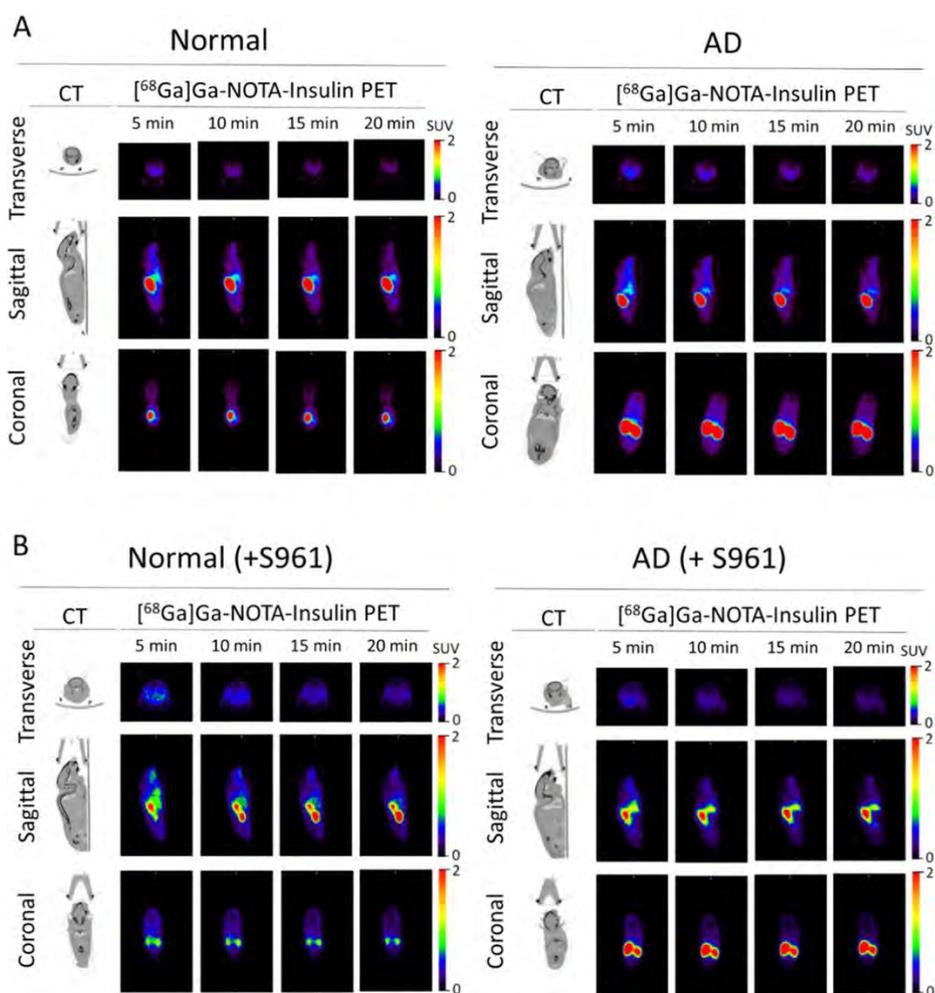


Figura 21. Imágenes microPET/CT representativas de [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-Insulina en el cerebro de ratones normales y con la AD a diferentes tiempos después de administración intravenosa. (A) Ratones normales vs ratones con la AD. (B) Ratones normales vs ratones con la AD, ambos con un inhibidor del receptor de insulina (S961). Imagen tomada de Bioconjugate Chemistry, Taubel J., et al, 6 Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-Insulin as a PET Probe in an Alzheimer's Disease Mouse Model, 33 (5), pg. 893, 2022, CC BY-NC-ND.

Los tres ejemplos presentados en esta sección dan cuenta de cuán versátiles pueden ser los radiofármacos empleados en el estudio de la AD y en los cuales el ⁶⁸Ga cumple un rol central en su formulación. El ejemplo de benzotiazol muestra un radiofármaco con el fin de diagnóstico por PET y diferenciación de enfermedades. El caso de la curcumina propone un radiofármaco con un mecanismo de imagen doble como lo son la fluorescencia y la PET. Finalmente, este último ejemplo con insulina muestra una estrategia similar a la que se conoce para el diagnóstico de los NET (utilizar péptidos como moléculas objetivo) y permite estudiar factores asociados al Alzheimer y no solo a su diagnóstico. Como estos ejemplos existen muchos más, por lo que el ⁶⁸Ga es un radionúcleo con mucho potencial para el estudio de esta enfermedad.

5. Conclusiones

El aumento del uso, la investigación y el desarrollo de nuevos radiofármacos del ^{68}Ga se debe a múltiples factores. Uno de ellos es la tendencia cada vez mayor a utilizar la técnica PET en vez de SPECT por las mejoras en la calidad de imagen con el empleo de la primera. Además, la incorporación de CT a PET ha convertido a esta en la técnica de imagen molecular más precisa para el diagnóstico temprano de muchas enfermedades.

En segundo lugar, el galio posee características radioactivas, químicas y biológicas favorables que superan en algunos casos a las de otros radionúcleos. Su tiempo de vida media no es muy corto por lo que no genera complicaciones en su uso, ni tampoco es muy largo de manera que se vea afectada la dosimetría efectiva en los pacientes. Al formar complejos de coordinación también se logra una síntesis rápida de los radiofármacos deseados. Además, el uso de generadores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ha vuelto mucho más accesible a este isótopo de galio y ha descentralizado su uso a lugares sin acceso a un ciclotrón.

Debido a todos estos factores, el ^{68}Ga ha encontrado aplicaciones específicas muy útiles tanto para el diagnóstico como para estrategias teranósticas. Los compuestos de ^{68}Ga son usados de manera rutinaria para el diagnóstico de NET, así como para diversos tipos de cáncer de próstata. La posibilidad de utilizar ^{177}Lu en los mismos complejos de galio le confiere a esta estrategia una ventaja superior frente a otras propuestas terapéuticas que no pueden combinar de manera tan exitosa a agentes terapéuticos y de diagnóstico.

Finalmente, aunque su uso aún no está tan establecido como en el caso oncológico, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer también puede beneficiarse mucho de estos agentes. Actualmente, existen una gran cantidad de compuestos de galio en investigación, con el fin de que puedan unirse a las placas A β y los NFT de manera más eficaz que los compuestos de ^{18}F o que puedan utilizarse para investigar otros aspectos de esta enfermedad. Los compuestos basados en curcumina, benzotiazol e insulina son solo algunos ejemplos que se están investigando con este radioisótopo y que muestran resultados promisorios.

6. Bibliografía

- (1) Elisa Crestoni, M. Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy. *Ref. Modul. Chem. Mol. Sci. Chem. Eng.* **2018**, 1–12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14205-2>.
- (2) Willmann, J. K.; van Bruggen, N.; Dinkelborg, L. M.; Gambhir, S. S. Molecular Imaging in Drug Development. *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Publishing Group July **2008**, pp 591–607. <https://doi.org/10.1038/nrd2290>.
- (3) Jaffer, F. A.; Weissleder, R. Molecular Imaging in the Clinical Arena. *J. Am. Med. Assoc.* **2005**, 293 (7), 855–862. <https://doi.org/10.1001/JAMA.293.7.855>.
- (4) Symms, M.; Jäger, H. R.; Schmierer, K.; Yousry, T. A. A Review of Structural Magnetic Resonance Neuroimaging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2004**, 75 (9), 1235–1244. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032714>.
- (5) Modjtahedi, B. S.; Rong, A.; Bobinski, M.; McGahan, J.; Morse, L. S. Imaging Characteristics of Intraocular Foreign Bodies: A Comparative Study of Plain Film x-Ray, Computed Tomography, Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging. *Retina* **2015**, 35 (1), 95–104. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000271>.
- (6) Sankowski, A. J.; Łebkowska, U. M.; Ćwikła, J.; Walecka, I.; Walecki, J. The Comparison of Efficacy of Different Imaging Techniques (Conventional Radiography, Ultrasonography, Magnetic Resonance) in Assessment of Wrist Joints and Metacarpophalangeal Joints in Patients with Psoriatic Arthritis Se. *Polish J. Radiol.* **2013**, 78 (1), 18–29. <https://doi.org/10.12659/PJR.883764>.
- (7) Scatliff, J. H.; Morris, P. J. From Roentgen to Magnetic Resonance Imaging: The History of Medical Imaging. *N. C. Med. J.* **2014**, 75 (2), 111–113. <https://doi.org/10.18043/ncm.75.2.111>.
- (8) Glemser, P. A.; Rotkopf, L. T.; Ziener, C. H.; Beuthien-Baumann, B.; Weru, V.; Kopp-Schneider, A.; Schlemmer, H. P.; Dimitrakopoulou-Strauss, A.; Sachpekidis, C. Hybrid Imaging with [68Ga]PSMA-11 PET-CT and PET-MRI in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Cancer Imaging* **2022**, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/S40644-022-00489-9>.
- (9) James, M. L.; Gambhir, S. S. A Molecular Imaging Primer: Modalities, Imaging Agents, and Applications. *Physiol. Rev.* **2012**, 92 (2), 897–965. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2010>.
- (10) Pysz, M. A.; Gambhir, S. S.; Willmann, J. K. Molecular Imaging: Current Status and Emerging Strategies. *Clin. Radiol.* **2010**, 65 (7), 500–516. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.011>.
- (11) Zamagni, E.; Cavo, M. The Role of Imaging Techniques in the Management of Multiple Myeloma. *Br. J. Haematol.* **2012**, 159 (5), 499–513. <https://doi.org/10.1111/bjh.12007>.
- (12) Kaim, W.; Schwederski, B. Chapter 18: Biochemical Behavior of Radionuclides and Medical Imaging Using Inorganic Compounds. En *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. An Introduction and Guide*; John Wiley & Sons Ltd, **2013**; pp 349–367.
- (13) Hutton, B. F. The Origins of SPECT and SPECT/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, 41 (SUPPL. 1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2606-5>.
- (14) Yandrapalli, S.; Puckett, Y. SPECT Imaging <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564426/> (Revisado el 30 de abril, 2023).
- (15) Wolfs, E.; Verfaillie, C. M.; Van Laere, K.; Deroose, C. M. Radiolabeling Strategies for

- Radionuclide Imaging of Stem Cells. *Stem Cell Rev. Reports* **2015**, *11* (2), 254–274. <https://doi.org/10.1007/s12015-014-9575-3>.
- (16) Al Taha, Z.; Alibazoglu, D.; Sabbour, H.; Romany, I.; Alibazoglu, H.; Bokhari, S. Attacking the Achilles Heel of Cardiac Amyloid Nuclear Scintigraphy: How to Reduce Equivocal and False Positive Studies. *J. Nucl. Cardiol.* **2023**, 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03214-6>.
- (17) Kim, J. W.; Roh, J. L.; Kim, J. S.; Lee, J. H.; Cho, K. J.; Choi, S. H.; Nam, S. Y.; Kim, S. Y. 18 F-FDG PET/CT Surveillance at 3-6 and 12 Months for Detection of Recurrence and Second Primary Cancer in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Br. J. Cancer* **2013**, *109* (12), 2973–2979. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.668>.
- (18) Donya, M.; Radford, M.; ElGuindy, A.; Firmin, D.; Yacoub, M. H. Radiation in Medicine: Origins, Risks and Aspirations. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* **2014**, *2014* (4), 448. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.57>.
- (19) Newberg, A. B.; Alavi, A. Single Photon Emission Computed Tomography. En *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*; Elsevier, **2016**; pp 861–870. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.02487-1>.
- (20) Amen, D. G.; Henderson, T. A.; Newberg, A. SPECT Functional Neuroimaging Distinguishes Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder From Healthy Controls in Big Data Imaging Cohorts. *Front. Psychiatry* **2021**, *12* (725788). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.725788>.
- (21) Karrer, T. M.; Josef, A. K.; Mata, R.; Morris, E. D.; Samanez-Larkin, G. R. Reduced Dopamine Receptors and Transporters but Not Synthesis Capacity in Normal Aging Adults: A Meta-Analysis. *Neurobiol. Aging* **2017**, *57*, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.006>.
- (22) Matsuda, H. Role of Neuroimaging in Alzheimer’s Disease, with Emphasis on Brain Perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48* (8), 1289–1300. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.106.037218>.
- (23) Kalyoncu, A.; Gonul, A. S. The Emerging Role of SPECT Functional Neuroimaging in Schizophrenia and Depression. *Front. Psychiatry* **2021**, *12* (716600). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.716600>.
- (24) Kägi, G.; Bhatia, K. P.; Tolosa, E. The Role of DAT-SPECT in Movement Disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2010**, *81* (1), 5–12. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2008.157370>.
- (25) Alexandrov, A. V.; Black, S. E.; Ehrlich, L. E.; Bladin, C. F.; Smurawska, L. T.; Pirisi, A.; Caldwell, C. B. Simple Visual Analysis of Brain Perfusion on HMPAO SPECT Predicts Early Outcome in Acute Stroke. *Stroke* **1996**, *27* (9), 1537–1542. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.9.1537>.
- (26) Israel, O.; Pellet, O.; Biassoni, L.; De Palma, D.; Estrada-Lobato, E.; Gnanasegaran, G.; Kuwert, T.; la Fougère, C.; Mariani, G.; Massalha, S.; Paez, D.; Giammarile, F. Two Decades of SPECT/CT – the Coming of Age of a Technology: An Updated Review of Literature Evidence. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46* (10), 1990–2012. <https://doi.org/10.1007/S00259-019-04404-6>.
- (27) Cadena-Pineros, E.; Goñmez-Herrera, J.; Mayo-Patiño, M.; Carreño, A. Advantages of Sentinel Lymph Node Mapping by Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Early-Stage Malignant Head-and-Neck Skin Tumors. *Indian J. Nucl. Med.* **2022**, *37* (1), 43–49. https://doi.org/10.4103/ijnm.ijnm_95_21.

- (28) Zhang, J.; Traylor, K. S.; Mountz, J. M. PET and SPECT Imaging of Brain Tumors. *Semin. Ultrasound, CT MRI* **2020**, *41* (6), 530–540. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.007>.
- (29) Lee, S. J.; Park, H. J. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) or Positron Emission Tomography (PET) Imaging for Radiotherapy Planning in Patients with Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (14864). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71445-5>.
- (30) Ghosh, P. The Role of SPECT/CT in Skeletal Malignancies. *Semin. Musculoskelet. Radiol.* **2014**, *18* (2), 175–193. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371019>.
- (31) Ahmed, N.; Niyaz, K.; Borakati, A.; Marafi, F.; Birk, R.; Usmani, S. Hybrid SPECT/CT Imaging in the Management of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* **2018**, *19* (2), 303–308. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.303>.
- (32) Wagner, H. N. A Brief History of Positron Emission Tomography (PET). *Semin. Nucl. Med.* **1998**, *28* (3), 213–220. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(98\)80027-5](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(98)80027-5).
- (33) Weber, W. A.; Grosu, A. L.; Czernin, J. Technology Insight: Advances in Molecular Imaging and an Appraisal of PET/CT Scanning. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2008**, *5* (3), 160–170. <https://doi.org/10.1038/ncponc1041>.
- (34) Huettel, S. A.; Song, A. W.; McCarthy, G. PET Imaging. En *Functional Magnetic Resonance Imaging*; Sunderland, S., Ed.; Yale Journal of Biology and Medicine, **2009**; p 164.
- (35) Almuhaideb, A.; Papathanasiou, N.; Bomanji, J. 18F-FDG PET/CT Imaging in Oncology. *Ann. Saudi Med.* **2011**, *31* (1), 3–13. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.75771>.
- (36) Rowe, S. P.; Pomper, M. G. Molecular Imaging in Oncology: Current Impact and Future Directions. *CA. Cancer J. Clin.* **2022**, *72* (4), 333–352. <https://doi.org/10.3322/caac.21713>.
- (37) Guo, H.; Xu, K.; Duan, G.; Wen, L.; He, Y. Progress and Future Prospective of FDG-PET/CT Imaging Combined with Optimized Procedures in Lung Cancer: Toward Precision Medicine. *Ann. Nucl. Med.* **2022**, *36* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01683-8>.
- (38) Brandt, M.; Cardinale, J.; Aulsebrook, M. L.; Gasser, G.; Mindt, T. L. An Overview of PET Radiochemistry, Part 2: Radiometals. *J. Nucl. Med.* **2018**, *59* (10), 1500–1506. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.117.190801>.
- (39) Ghosh, K. K.; Padmanabhan, P.; Yang, C. T.; Mishra, S.; Halldin, C.; Gulyás, B. Dealing with PET Radiometabolites. *EJNMMI Res.* **2020**, *10* (1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00692-4>.
- (40) Fortunati, E.; Argalia, G.; Zanoni, L.; Fanti, S.; Ambrosini, V. New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *Curr. Treat. Options Oncol.* **2022**, *23* (5), 703–720. <https://doi.org/10.1007/S11864-022-00967-Z/TABLES/1>.
- (41) Riondato, M.; Rigamonti, D.; Martini, P.; Cittanti, C.; Boschi, A.; Urso, L.; Uccelli, L. Oldie but Goodie: Is Technetium-99m Still a Treasure Trove of Innovation for Medicine? A Patents Analysis (2000-2022). *J. Med. Chem.* **2023**, *66*, 4547. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00148>.
- (42) Elsinga, P. H. Present and Future of PET-Radiopharmaceuticals. *Nucl. Med. Rev.* **2012**, *15* (1), 13–16. <https://doi.org/10.5603/NMR.2012.0003>.

- (43) Grassi, I.; Nanni, C.; Allegri, V.; Morigi, J. J.; Montini, G. C.; Castellucci, P.; Fanti, S. The Clinical Use of PET with (11)C-Acetate. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2* (1), 33–47. PMID: 23133801.
- (44) Anderson, C. J.; Ferdani, R. Copper-64 Radiopharmaceuticals for PET Imaging of Cancer: Advances in Preclinical and Clinical Research. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2009**, *24* (4), 379–393. <https://doi.org/10.1089/cbr.2009.0674>.
- (45) Yoon, J. K.; Park, B. N.; Ryu, E. K.; An, Y. S.; Lee, S. J. Current Perspectives on ⁸⁹Zr-PET Imaging. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (12), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21124309>.
- (46) Martiniova, L.; De Palatis, L.; Etchebehere, E.; Ravizzini, G. Gallium-68 in Medical Imaging. *Curr. Radiopharm.* **2016**, *9* (3), 187–207. <https://doi.org/10.2174/1874471009666161028150654>.
- (47) Al-Nahas, A.; Win, Z.; Szyszko, T.; Singh, A.; Nanni, C.; Fanti, S.; Rubello, D. Gallium-68 PET: A New Frontier in Receptor Cancer Imaging. *Anticancer Res.* **2007**, *27* (6B).
- (48) Gallamini, A.; Zwarthoed, C.; Borra, A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers (Basel)*. **2014**, *6* (4), 1821–1889. <https://doi.org/10.3390/cancers6041821>.
- (49) Liberini, V.; Laudicella, R.; Capozza, M.; Huellner, M. W.; Burger, I. A.; Baldari, S.; Terreno, E.; Deandreis, D. The Future of Cancer Diagnosis, Treatment and Surveillance: A Systemic Review on Immunotherapy and Immuno-PET Radiotracers. *Molecules* **2021**, *26* (8), 1–28. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26082201>.
- (50) Takalkar, A.; Mavi, A.; Alavi, A.; Araujo, L. PET in Cardiology. *Radiol. Clin. North Am.* **2005**, *43* (1), 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2004.09.007>.
- (51) Oukoloff, K.; Cieslikiewicz-Bouet, M.; Chao, S.; Costa Branquinho, E.; Bouteiller, C.; Jean, L.; Renard, P.-Y. PET and SPECT Radiotracers for Alzheimer's Disease. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22* (28), 3278–3304. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150805094645>.
- (52) Hellwig, S.; Domschke, K. Update on PET Imaging Biomarkers in the Diagnosis of Neuropsychiatric Disorders. *Curr. Opin. Neurol.* **2019**, *32* (4), 539–547. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000705>.
- (53) Romero, E. Desarrollo de Un Generador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. Aplicaciones Del ⁶⁸Ga En Tomografía Por Emisión de Positrones, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, **2018**. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/15566>.
- (54) Lin, M.; Waligorski, G. J.; Lepera, C. G. Production of Curie Quantities of ⁶⁸Ga with a Medical Cyclotron via the ⁶⁸Zn(p,n)⁶⁸Ga Reaction. *Appl. Radiat. Isot.* **2018**, *133*, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2017.12.010>.
- (55) Riga, S.; Cicoria, G.; Pancaldi, D.; Zagni, F.; Vichi, S.; Dassenno, M.; Mora, L.; Lodi, F.; Morigi, M. P.; Marengo, M. Production of Ga-68 with a General Electric PETtrace Cyclotron by Liquid Target. *Phys. Medica* **2018**, *55*, 116–126. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.10.018>.
- (56) Burke, B. P.; Archibald, S. J. Labeling with Gallium-68. En *Handbook of Radiopharmaceuticals: Methodology and Applications: Second Edition*; John Wiley & Sons, Ltd, 2021; pp 291–323. <https://doi.org/10.1002/9781119500575.CH9>.
- (57) Barrios-Lopez, B.; Airaksinen, A.; Bergström, K. Gallium-68 Radiotracers for Alzheimer's Plaques Imaging. *J. Diagnostic Imaging Ther.* **2015**, *2* (2), 50–64.

<https://doi.org/10.17229/jdit.2015-0930-019>.

- (58) Romero, E.; Martínez, A.; Oteo, M.; Ibañez, M.; Santos, M.; Morcillo, M. Á. Development and Long-Term Evaluation of a New $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator Based on Nano-SnO₂ for PET Imaging. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69659-8>.
- (59) Harris, W. R.; Pecoraro, V. L. Thermodynamic Binding Constants for Gallium Transferrin. *Biochemistry* **1983**, *22* (2), 292–299. <https://doi.org/10.1021/bi00271a010>.
- (60) Heppeler, A.; Froidevaux, S.; Mäcke, H. R.; Jermann, E.; Béhé, M.; Powell, P.; Hennig, M. Radiometal-Labelled Macrocyclic Chelator-Derivatised Somatostatin Analogue with Superb Tumour-Targeting Properties and Potential for Receptor-Mediated Internal Radiotherapy. *Chem. – A Eur. J.* **1999**, *5* (7), 1974–1981. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19990702\)5:7<1974::AID-CHEM1974>3.0.CO;2-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19990702)5:7<1974::AID-CHEM1974>3.0.CO;2-X).
- (61) Lang, L.; Li, W.; Guo, N.; Ma, Y.; Zhu, L.; Kiesewetter, D. O.; Shen, B.; Niu, G.; Chen, X. Comparison Study of [^{18}F]FAI-NOTA-PRGD₂, [^{18}F] FPPRGD₂, and [^{68}Ga]Ga-NOTA-PRGD₂ for PET Imaging of U87mg Tumors in Mice. *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22* (12), 2415–2422. https://doi.org/10.1021/BC200197H/ASSET/IMAGES/MEDIUM/BC-2011-00197H_0007.GIF.
- (62) Liu, Z.; Niu, G.; Wang, F.; Chen, X. (^{68}Ga)-Labeled NOTA-RGD-BBN Peptide for Dual Integrin and GRPR-Targeted Tumor Imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2009**, *36* (9), 1483–1494. <https://doi.org/10.1007/S00259-009-1123-Z>.
- (63) Knetsch, P. A.; Petrik, M.; Griessinger, C. M.; Rangger, C.; Fani, M.; Kesenheimer, C.; Von Guggenberg, E.; Pichler, B. J.; Virgolini, I.; Decristoforo, C.; Haubner, R. [^{68}Ga]NODAGA-RGD for Imaging Av β 3 Integrin Expression. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *38* (7), 1303–1312. <https://doi.org/10.1007/S00259-011-1778-0>.
- (64) Morfin, J. F.; Tóth, É. Kinetics of Ga(NOTA) Formation from Weak Ga-Citrate Complexes. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (20), 10371–10378. <https://doi.org/10.1021/ic201445e>.
- (65) Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J. Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium, and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (5), 2858–2902. <https://doi.org/10.1021/CR900325H>.
- (66) Chakravarty, R.; Chakraborty, S.; Dash, A.; Pillai, M. R. A. Detailed Evaluation on the Effect of Metal Ion Impurities on Complexation of Generator Eluted ^{68}Ga with Different Bifunctional Chelators. *Nucl. Med. Biol.* **2013**, *40* (2), 197–205. <https://doi.org/10.1016/J.NUCMEDBIO.2012.11.001>.
- (67) Fersing, C.; Masurier, N.; Rubira, L.; Deshayes, E.; Lisowski, V. AAZTA-Derived Chelators for the Design of Innovative Radiopharmaceuticals with Theranostic Applications. *Pharm. 2022, Vol. 15, Page 234* **2022**, *15* (2), 234. <https://doi.org/10.3390/PH15020234>.
- (68) Koźmiński, P.; Niedziałek, D.; Wieczorek, G.; Halik, P. K.; Czarnecka, K.; Rogut, A.; Cheda, Ł.; Rogulski, Z.; Szymański, P.; Gniazdowska, E. New Imaging Modality of COVID-19 Pneumonia Developed on the Basis of Alzheimer’s Disease Research. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (15), 8405. <https://doi.org/10.3390/ijms23158405>.
- (69) Tsionou, M. I.; Knapp, C. E.; Foley, C. A.; Munteanu, C. R.; Cakebread, A.; Imberti, C.; Eykyn, T. R.; Young, J. D.; Paterson, B. M.; Blower, P. J.; Ma, M. T. Comparison of Macrocyclic and Acyclic Chelators for Gallium-68 Radiolabelling. *RSC Adv.* **2017**, *7*

- (78), 49586–49599. <https://doi.org/10.1039/C7RA09076E>.
- (70) Motekaitis, R. J.; Martell, A. E.; Welch, M. J. Stabilities of Trivalent Metal Complexes of Phenolic Ligands Related to N,N'-Bis(2-Hydroxybenzyl)Ethylendiamine-N, N'-Diacetic Acid (HBED). *Inorg. Chem.* **1990**, *29* (8), 1463–1467. https://doi.org/10.1021/IC00333A005/ASSET/IC00333A005.FP.PNG_V03.
- (71) Eder, M.; Wängler, B.; Knackmuss, S.; LeGall, F.; Little, M.; Haberkorn, U.; Mier, W.; Eisenhut, M. Tetrafluorophenolate of HBED-CC: A Versatile Conjugation Agent for ⁶⁸Ga-Labeled Small Recombinant Antibodies. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2008**, *35* (10), 1878–1886. <https://doi.org/10.1007/S00259-008-0816-Z>.
- (72) Eder, M.; Neels, O.; Müller, M.; Bauder-Wüst, U.; Remde, Y.; Schäfer, M.; Hennrich, U.; Eisenhut, M.; Afshar-Oromieh, A.; Haberkorn, U.; Kopka, K. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2014**, *7* (7), 779–796. <https://doi.org/10.3390/PH7070779>.
- (73) Lepareur, N. Cold Kit Labeling: The Future of ⁶⁸Ga Radiopharmaceuticals? *Front. Med.* **2022**, *9*, 812050. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.812050>.
- (74) Kilian, K. ⁶⁸Ga-DOTA and Analogs: Current Status and Future Perspectives. *Reports Pract. Oncol. Radiother.* **2014**, *19* (S), S13. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.016>.
- (75) Velikyan, I. Prospective of ⁶⁸Ga Radionuclide Contribution to the Development of Imaging Agents for Infection and Inflammation. *Contrast Media Mol. Imaging* **2018**. <https://doi.org/10.1155/2018/9713691>.
- (76) Frohman, L. A. Neuroendocrinology. En *Encyclopedia of Neuroscience*; Academic Press, **2009**; pp 351–354. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01184-0>.
- (77) Lee, R. E.; Miller, S. M.; Randell, S. H. Adult Pulmonary Epithelial Stem Cells and Their Niches. En *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*; Academic Press, 2019; Vol. 1–3, pp 319–336. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65475-2>.
- (78) Chang, J. S.; Chen, L. T.; Shan, Y. S.; Chu, P. Y.; Tsai, C. R.; Tsai, H. J. An Updated Analysis of the Epidemiologic Trends of Neuroendocrine Tumors in Taiwan. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 7881. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86839-2>.
- (79) Rogoza, O.; Megnis, K.; Kudrjavceva, M.; Gerina-Berzina, A.; Rovite, V. Role of Somatostatin Signalling in Neuroendocrine Tumours. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (3), 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23031447>.
- (80) Deppen, S. A.; Blume, J.; Bobbey, A. J.; Shah, C.; Graham, M. M.; Lee, P.; Delbeke, D.; Walker, R. C. ⁶⁸Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (6), 872–878. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.165803>.
- (81) Hofmann, M.; Maecke, H.; Börner, A. R.; Weckesser, E.; Schöffski, P.; Oei, M. L.; Schumacher, J.; Henze, M.; Heppeler, A.; Meyer, G. J.; Knapp, W. H. Biokinetics and Imaging with the Somatostatin Receptor PET Radioligand ⁶⁸Ga-DOTATOC: Preliminary Data. *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, *28* (12), 1751–1757. <https://doi.org/10.1007/s002590100639>.
- (82) Stolz, B.; Weckbecker, G.; Smith-Jones, P. M.; Albert, R.; Raulf, F.; Bruns, C. The Somatostatin Receptor-Targeted Radiotherapeutic [⁹⁰Y-DOTA-DPhe1,Tyr3]Octreotide (⁹⁰Y-SMT 487) Eradicates Experimental Rat Pancreatic CA 20948 Tumours. *Eur. J. Nucl. Med.* **1998**, *25* (7), 668–674. <https://doi.org/10.1007/s002590050268>.

- (83) Hennrich, U.; Benešová, M. [68 Ga]Ga-DOTA-TOC: The First FDA-Approved 68Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging. *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) March 1, **2020**. <https://doi.org/10.3390/ph13030038>.
- (84) Reubi, J. C.; Schär, J. C.; Waser, B.; Wenger, S.; Heppeler, A.; Schmitt, J. S.; Mäcke, H. R. Affinity Profiles for Human Somatostatin Receptor Subtypes SST1-SST5 of Somatostatin Radiotracers Selected for Scintigraphic and Radiotherapeutic Use. *Eur. J. Nucl. Med.* **2000**, *27* (3), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s002590050034>.
- (85) Sandström, M.; Velikyan, I.; Garske-Román, U.; Sörensen, J.; Eriksson, B.; Granberg, D.; Lundqvist, H.; Sundin, A.; Lubberink, M. Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* **2013**, *54* (10), 1755–1759. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.120600>.
- (86) García Garzón, J. R.; de Arcocha Torres, M.; Delgado-Bolton, R.; Ceci, F.; Alvarez Ruiz, S.; Orcajo Rincón, J.; Caresia Aróztegui, A. P.; García Velloso, M. J.; García Vicente, A. M. 68 Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer. *Rev. Española Med. Nucl. e Imagen Mol. (English Ed.)* **2018**, *37* (2), 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2017.10.016>.
- (87) Lütje, S.; Slavik, R.; Fendler, W.; Herrmann, K.; Eiber, M. PSMA Ligands in Prostate Cancer – Probe Optimization and Theranostic Applications. *Methods* **2017**, *130*, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.06.026>.
- (88) Jackson, I. M.; Scott, P. J. H.; Thompson, S. Clinical Applications of Radiolabeled Peptides for PET. *Semin. Nucl. Med.* **2017**, *47* (5), 493–523. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.05.007>.
- (89) Han, S.; Woo, S.; Kim, Y. J.; Suh, C. H. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Urol.* **2018**, *74* (2), 179–190. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>.
- (90) Chatalic, K. L. S.; Heskamp, S.; Konijnenberg, M.; Molkenboer-Kuenen, J. D. M.; Franssen, G. M.; Clahsen-van Groningen, M. C.; Schottelius, M.; Wester, H. J.; van Weerden, W. M.; Boerman, O. C.; de Jong, M. Towards Personalized Treatment of Prostate Cancer: PSMA I&T, a Promising Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Theranostic Agent. *Theranostics* **2016**, *6* (6), 849–861. <https://doi.org/10.7150/THNO.14744>.
- (91) Baum, R. P.; Kulkarni, H. R.; Schuchardt, C.; Singh, A.; Wirtz, M.; Wiessalla, S.; Schottelius, M.; Mueller, D.; Klette, I.; Wester, H. J. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J. Nucl. Med.* **2016**, *57* (7), 1006–1013. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443>.
- (92) Rahbar, K.; Ahmadzadehfar, H.; Kratochwil, C.; Haberkorn, U.; Schafers, M.; Essler, M.; Baum, R. P.; Kulkarni, H. R.; Schmidt, M.; Drzezga, A.; Bartenstein, P.; Pfestroff, A.; Luster, M.; Lutzen, U.; Marx, M.; Prasad, V.; Brenner, W.; Heinzel, A.; Mottaghy, F. M.; Ruf, J.; Meyer, P. T.; Heuschkel, M.; Eveslage, M.; Bögemann, M.; Fendler, W. P.; Krause, B. J. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J. Nucl. Med.* **2017**, *58* (1), 85–90. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194>.
- (93) Seeley, W. W.; Miller, B. L. ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS. In *Harrison's Neurology in Clinical Medicine, 4e*; Hauser, S. L., Josephson, S. A., Eds.; McGraw-Hill Education: New York, NY, **2018**; pp 310–332.
- (94) Vermunt, L.; Sikkes, S. A. M.; van den Hout, A.; Handels, R.; Bos, I.; van der Flier, W.

- M.; Kern, S.; Ousset, P. J.; Maruff, P.; Skoog, I.; Verhey, F. R. J.; Freund-Levi, Y.; Tsolaki, M.; Wallin, Å. K.; Olde Rikkert, M.; Soininen, H.; Spuru, L.; Zetterberg, H.; Blennow, K.; Scheltens, P.; Muniz-Terrera, G.; Visser, P. J.; Vellas, B.; Reynish, E.; Ousset, P. J.; Andrieu, S.; Burns, A.; Pasquier, F.; Frisoni, G.; Salmon, E.; Michel, J. P.; Zekry, D. S.; Boada, M.; Dartigues, J. F.; Olde-Rikkert, M. G. M.; Rigaud, A. S.; Winblad, B.; Malick, A.; Sinclair, A.; Frölich, L.; Ribera, C.; Touchon, J.; Robert, P.; Salva, A.; Waldemar, G.; Bullock, R.; Tsolaki, M.; Rodriguez, G.; Spuru, L.; Jones, R. W.; Stiens, G.; Stoppe, G.; Eriksdotter Jönhagen, M.; Cherubini, A.; Lage, P. M.; Gomez-Isla, T.; Camus, V.; Agüera-Morales, E.; Lopez, F.; Savy, S.; Cantet, C.; Coley, N. Duration of Preclinical, Prodromal and Dementia Alzheimer Disease Stages in Relation to Age, Sex, and APOE Genotype. *Alzheimers. Dement.* **2019**, *15* (7), 898. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2019.04.001>.
- (95) Bonte, F. J.; Harris, T. S.; Roney, C. A.; Hynan, L. S. Differential Diagnosis Between Alzheimer's and Frontotemporal Disease by the Posterior Cingulate Sign. *J. Nucl. Med.* **2004**, *45* (5), 771 LP – 774. PMID: 15136625.
- (96) Avila, J.; Jiménez, J. S.; Sayas, C. L.; Bolós, M.; Zabala, J. C.; Rivas, G.; Hernández, F. Tau Structures. *Front. Aging Neurosci.* **2016**, *8* (262), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00262>.
- (97) Blennow, K.; Zetterberg, H. Biomarkers for Alzheimer's Disease: Current Status and Prospects for the Future. *J. Intern. Med.* **2018**, *284* (6), 643–663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>.
- (98) Liu, H.; Qu, Y.; Wang, X. Amyloid β -Targeted Metal Complexes for Potential Applications in Alzheimer's Disease. *Future Med. Chem.* **2018**, *10* (6), 697–701. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0248>.
- (99) Krasnovskaya, O.; Spector, D.; Zlobin, A.; Pavlov, K.; Gorelkin, P.; Erofeev, A.; Beloglazkina, E.; Majouga, A. Metals in Imaging of Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (23), 9190. <https://doi.org/10.3390/IJMS21239190>.
- (100) Bao, W.; Xie, F.; Zuo, C.; Guan, Y.; Huang, Y. H. PET Neuroimaging of Alzheimer's Disease: Radiotracers and Their Utility in Clinical Research. *Front. Aging Neurosci.* **2021**, *13* (624330), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.624330>.
- (101) Watanabe, H.; Ono, M.; Iikuni, S.; Yoshimura, M.; Matsumura, K.; Kimura, H.; Saji, H. A ^{68}Ga Complex Based on Benzofuran Scaffold for the Detection of β -Amyloid Plaques. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (20), 4834–4837. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.08.058>.
- (102) Cressier, D.; Dhilly, M.; Cao Pham, T. T.; Fillesoye, F.; Gourand, F.; Maïza, A.; Martins, A. F.; Morfin, J. F.; Geraldès, C. F. G. C.; Tóth, É.; Barré, L. Gallium-68 Complexes Conjugated to Pittsburgh Compound B: Radiolabeling and Biological Evaluation. *Mol. Imaging Biol.* **2016**, *18* (3), 334–343. <https://doi.org/10.1007/s11307-015-0906-9>.
- (103) Zha, Z.; Song, J.; Choi, S. R.; Wu, Z.; Ploessl, K.; Smith, M.; Kung, H. ^{68}Ga -Bivalent Polypegylated Styrylpyridine Conjugates for Imaging $\text{A}\beta$ Plaques in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27* (5), 1314–1323. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00127>.
- (104) Chauhan, K.; Datta, A.; Adhikari, A.; Chuttani, K.; Kumar Singh, A.; Mishra, A. K. ^{68}Ga Based Probe for Alzheimer's Disease: Synthesis and Preclinical Evaluation of Homodimeric Chalcone in β -Amyloid Imaging. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (37), 7328–7337. <https://doi.org/10.1039/C4OB00941J>.
- (105) Asti, M.; Ferrari, E.; Croci, S.; Atti, G.; Rubagotti, S.; Iori, M.; Capponi, P. C.; Zerbini,

- A.; Saladini, M.; Versari, A. Synthesis and Characterization of ⁶⁸Ga-Labeled Curcumin and Curcuminoid Complexes as Potential Radiotracers for Imaging of Cancer and Alzheimers Disease. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (10), 4922–4933. <https://doi.org/10.1021/ic403113z>.
- (106) Rubagotti, S.; Croci, S.; Ferrari, E.; Iori, M.; Capponi, P. C.; Lorenzini, L.; Calzà, L.; Versari, A.; Asti, M. Affinity of Nat/⁶⁸ga-Labelled Curcumin and Curcuminoid Complexes for β -Amyloid Plaques: Towards the Development of New Metal-Curcumin Based Radiotracers. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17* (9), 1480. <https://doi.org/10.3390/ijms17091480>.
- (107) Lange, J. L.; Hayne, D. J.; Roselt, P.; McLean, C. A.; White, J. M.; Donnelly, P. S. A Gallium(III) Schiff Base-Curcumin Complex That Binds to Amyloid- β Plaques. *J. Inorg. Biochem.* **2016**, *162*, 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.02.029>.
- (108) Orteca, G.; Sinnes, J. P.; Rubagotti, S.; Iori, M.; Capponi, P. C.; Piel, M.; Rösch, F.; Ferrari, E.; Asti, M. Gallium-68 and Scandium-44 Labelled Radiotracers Based on Curcumin Structure Linked to Bifunctional Chelators: Synthesis and Characterization of Potential PET Radiotracers. *J. Inorg. Biochem.* **2020**, *204*, 110954. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110954>.
- (109) Gniazdowska, E.; Koźmiński, P.; Halik, P.; Bajda, M.; Czarnecka, K.; Mikiciuk-Olasik, E.; Masłowska, K.; Rogulski, Z.; Cheda, Ł.; Kilian, K.; Szymański, P. Synthesis, Physicochemical and Biological Evaluation of Tacrine Derivative Labeled with Technetium-99m and Gallium-68 as a Prospective Diagnostic Tool for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103136>.
- (110) Ruby, A. J.; Kuttan, G.; Dinesh Babu, K.; Rajasekharan, K. N.; Kuttan, R. Anti-Tumour and Antioxidant Activity of Natural Curcuminoids. *Cancer Lett.* **1995**, *94* (1), 79–83. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03827-J](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03827-J).
- (111) Motterlini, R.; Foresti, R.; Bassi, R.; Green, C. J. Curcumin, an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent, Induces Heme Oxygenase-1 and Protects Endothelial Cells against Oxidative Stress. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28* (8), 1303–1312. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00294-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00294-X).
- (112) Mehta, K.; Pantazis, P.; McQueen, T.; Aggarwal, B. B. Antiproliferative Effect of Curcumin (Diferuloylmethane) against Human Breast Tumor Cell Lines. *Anticancer. Drugs* **1997**, *8* (5), 470–481. <https://doi.org/10.1097/00001813-199706000-00010>.
- (113) Mari, M.; Carrozza, D.; Ferrari, E.; Asti, M. Applications of Radiolabelled Curcumin and Its Derivatives in Medicinal Chemistry. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *Vol. 22*, Page 7410 **2021**, *22* (14), 7410. <https://doi.org/10.3390/IJMS22147410>.
- (114) Tang, M.; Taghibiglou, C.; Liu, J. The Mechanisms of Action of Curcumin In Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2017**, *58* (4), 1003–1016. <https://doi.org/10.3233/JAD-170188>.
- (115) Chainoglou, E.; Hadjipavlou-Litina, D. Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (6), 1975. <https://doi.org/10.3390/IJMS21061975>.
- (116) Neumaier, B.; Deisenhofer, S.; Sommer, C.; Solbach, C.; Reske, S. N.; Mottaghy, F. Synthesis and Evaluation of ¹⁸F-Fluoroethylated Benzothiazole Derivatives for in Vivo Imaging of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Appl. Radiat. Isot.* **2010**, *68* (6), 1066–1072. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2009.12.044>.
- (117) Ono, M.; Hayashi, S.; Kimura, H.; Kawashima, H.; Nakayama, M.; Saji, H. Push–Pull

- Benzothiazole Derivatives as Probes for Detecting β -Amyloid Plaques in Alzheimer's Brains. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17* (19), 7002–7007. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2009.08.032>.
- (118) Krasnovskaya, O.; Kononova, A.; Erofeev, A.; Gorelkin, P.; Majouga, A.; Beloglazkina, E. A β -Targeting Bifunctional Chelators (BFCs) for Potential Therapeutic and PET Imaging Applications. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (1), 236. <https://doi.org/10.3390/ijms24010236>.
- (119) Terpstra, K.; Wang, Y.; Huynh, T. T.; Bandara, N.; Cho, H. J.; Rogers, B. E.; Mirica, L. M. Divalent 2-(4-Hydroxyphenyl)Benzothiazole Bifunctional Chelators for ⁶⁴Cu Positron Emission Tomography Imaging in Alzheimer's Disease. *Inorg. Chem.* **2022**, *61* (50), 20326–20336. https://doi.org/10.1021/ACS.INORGCHEM.2C02740/SUPPL_FILE/IC2C02740_SI_001.PDF.
- (120) Wang, Y.; Huynh, T. T.; Cho, H. J.; Wang, Y. C.; Rogers, B. E.; Mirica, L. M. Amyloid β -Binding Bifunctional Chelators with Favorable Lipophilicity for ⁶⁴Cu Positron Emission Tomography Imaging in Alzheimer's Disease. *Inorg. Chem.* **2021**, *60* (16), 12610–12620. https://doi.org/10.1021/ACS.INORGCHEM.1C02079/SUPPL_FILE/IC1C02079_SI_001.PDF.
- (121) Huang, Y.; Cho, H. J.; Bandara, N.; Sun, L.; Tran, D.; Rogers, B. E.; Mirica, L. M. Metal-Chelating Benzothiazole Multifunctional Compounds for the Modulation and ⁶⁴Cu PET Imaging of A β Aggregation. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (30), 7789–7799. <https://doi.org/10.1039/D0SC02641G>.
- (122) Profenno, L. A.; Porsteinsson, A. P.; Faraone, S. V. Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biol. Psychiatry* **2010**, *67* (6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>.
- (123) Moloney, A. M.; Griffin, R. J.; Timmons, S.; O'Connor, R.; Ravid, R.; O'Neill, C. Defects in IGF-1 Receptor, Insulin Receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's Disease Indicate Possible Resistance to IGF-1 and Insulin Signalling. *Neurobiol. Aging* **2010**, *31* (2), 224–243. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.002>.
- (124) Taubel, J. C.; Nelson, N. R.; Bansal, A.; Curran, G. L.; Wang, L.; Wang, Z.; Berg, H. M.; Vernon, C. J.; Min, H. K.; Larson, N. B.; Degrado, T. R.; Kandimalla, K. K.; Lowe, V. J.; Pandey, M. K. Design, Synthesis, and Preliminary Evaluation of [⁶⁸Ga]Ga-NOTA-Insulin as a PET Probe in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Bioconjug. Chem.* **2022**, *33* (5), 892–906. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00126>.