



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS MATEMÁTICAS E DA NATUREZA
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

Arthur de Assis Machado

**Breve revisão bibliográfica sobre a aplicação do radioisótopo ^{225}Ac
na área de Química Medicinal**

Rio de Janeiro

2024

FOLHA DE ROSTO

Arthur de Assis Machado

Breve revisão bibliográfica sobre a aplicação do radioisótopo ^{225}Ac na área de Química Medicinal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Luzia Ferreira de Souza

Rio de Janeiro

2024

*“(...) tudo é e não é, pois tudo flui, tudo se acha
sujeito a um processo constante de transformação,
de incessante nascimento e caducidade.”*

Friederich Engels

Aos meus pais, pela presença em todos os momentos e, principalmente, nos mais difíceis, à minha irmã que sempre me inspirou a lutar pelos meus sonhos e à minha namorada pelo amor e carinho compartilhados que me tornaram e ainda me tornam um homem melhor a cada dia.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Ana Beatriz de Assis Machado e Fernando Erico Machado dos Santos, por todo amor e suporte dados ao longo de todos os anos da minha vida, que mesmo ante a todas as dificuldades sempre buscaram o melhor para mim e para minha amada irmã.

À minha irmã, Pauline de Assis Machado, por todo o amor, carinho e companheirismo compartilhados ao longo de toda a minha trajetória.

À minha querida Marcelle Rinaldi Gomes, meu amor, minha companheira, que desde que nos conhecemos fez minha vida melhorar em muitos aspectos, que torna os momentos felizes ainda melhores e os momentos amargos da vida um pouco mais tragáveis. Agradeço a ela especialmente pela perseverança e resiliência com que lidou com as inúmeras controvérsias atreladas a finalização deste trabalho.

Agradeço imensamente à Profa. Dra. Andréa Luzia Ferreira de Souza, minha orientadora neste trabalho, que aceitou este desafio e não poupou esforços (inclusive em horários nada ortodoxos devido à minha ocupação laboral) para me guiar academicamente desde que nos conhecemos especialmente na elaboração deste trabalho de conclusão de curso.

Ao Prof. Roberto Salgado Amado, que sempre esteve disponível a responder meus questionamentos enquanto meu professor durante a graduação quanto como coordenador do curso de Química, que me apresentou a professora Andréa possibilitando a existência desse trabalho.

Aos amigos com os quais pude contar nos momentos de maior adversidade e baixa estima e àqueles que de alguma maneira acreditaram em mim e se dispuseram a ajudar para que este trabalho fosse concluído, simbolicamente, cito alguns deles: Vinicius Chaffin, Alex Gomes, Fernanda Castro, Mariana Pisani, Nathália Fonseca e Marina Pizzochero.

Por fim, agradeço ao Instituto de Química da UFRJ e o seu corpo docente extremamente qualificado, onde tive enorme prazer em iniciar a minha jornada acadêmica e a oportunidade de aprender com tão renomados professores. Ressalto aqui o professor Ricardo Sposina Sobral Teixeira, que muito me auxiliou em minha trajetória nesta universidade.

Resumo

O presente trabalho descreve uma introdução sobre partículas alfa e sua importância. Assim como, aplicações do radionuclídeo ^{225}Ac na área de química medicinal no período entre os anos de 2022-2024. A introdução do trabalho relata um pouco sobre a história da descoberta e a importância dos elementos radioquímicos. Assim como, a conceituação sobre partículas alfa, beta e gama. Na química medicinal, o câncer pode ser tratado expondo as células cancerígenas à radiação (alfa, beta ou gama). A radiação alfa, como descrito na terapia alfa direcionada, geralmente, entrega diretamente às células cancerígenas, matando as células cancerígenas sem também danificar o tecido saudável por perto. Existem apenas alguns isótopos radioativos emissores de alfa que possuem meias-vidas e propriedades de decaimento adequadas para serem usadas no corpo humano para aplicações médicas. O isótopo Ac-225 tem meia-vida de 10 dias, longo o suficiente para incorporá-lo a um radiofármaco que tem tempo para circular no corpo, coletar em áreas-alvo e emitir partículas alfa de alta energia nas células imediatamente ao redor, mas curto o suficiente para que ele decaia a produtos estáveis sem consequências de dose adversa. O presente trabalho descreve uma breve revisão bibliográfica da aplicação do radionuclídeo Ac-225 na área de química medicinal abordando como tópicos os quelantes usados no tratamento dos tumores, algumas nanopartículas, por fim, os radiofármacos.

palavras-chave: actínio, Ac-225, química medicinal, quelantes, nanopartículas, radiofármaco

Lista de Esquemas

- Esquema 1.** Esquema reacional das sínteses dos quelantes **H₂BZmacropa-NH₂** e **H₂BZmacropa-NCS** (Esquema retirado de Kadassery, 2022).....43
- Esquema 2.** Reação entre o quelante **H₂acropaSqOEt** e o anticorpo monoclonal (Retirado de Morgan, 2024).....45
- Esquema 3.** Esquemas reacionais para as sínteses dos intermediários e o quelante **H₂MacropaSqOEt** via irradiação das microondas (Retirado de Morgan, 2024).....46
- Esquema 4.** Ilustração esquemática do polímero **pGlu** marcado com ¹⁷⁷Lu ou ²²⁵Ac para a terapia alfa e beta de tumores (Retirado de Shalgunov, 2022).....47
- Esquema 5.** Ilustração esquemática da endoradioterapia usando ²²⁵Ac-DOTA-PEG-NPcs (figura retirada do artigo de Chen e colaboradores, 2023).....50

Lista de Figuras

- Figura 1.** À esquerda, Henri Becquerel; ao centro, Marie Curie e à direita, Pierre Curie (Fotos retiradas de Malley, 2011)..... 16
- Figura 2.** À esquerda, matéria do The Boston Globe (jornal americano) sobre o Ernest Rutherford, em 1919 e à direita um selo comemorativo de 1971 homenageando a produção artificial de oxigênio-17 (Adaptado de Campbell, 2019)..... 17
- Figura 3.** Foto a partir da esquerda: James Chadwick, Irène Joliot-Curie, Frédéric Joliot e Hans Spemann na cerimônia de entrega do Prêmio Nobel no Golden Hall em Estocolmo em 1935. (<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1935/joliot-curie/photo-gallery/>)..... 17
- Figura 4.** O ciclotron 60 polegadas no Laboratório de Radiação Lawrence, Berkeley, e os pesquisadores envolvidos no trabalho. (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28024300>)..... 18
- Figura 5.** Grande eletroímã chamado "pista Alfa 1" usado para separar o isótopo urânio-235 do urânio-238 em matéria-prima de urânio na fábrica Y-12 em Oak Ridge, Tennessee, 1945, parte do Projeto Manhattan financiado pelos EUA na 2ª Guerra Mundial visando a construção da bomba atômica. (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=35699110>)..... 19
- Figura 6.** Sirius, a mais nova fonte de luz síncrotron do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS) da UNICAMP na cidade de Campinas no estado de São Paulo. (<https://lnls.cnpem.br/sirius/>)..... 20
- Figura 7.** Isótopos estáveis e radioativos em função dos números de nêutrons e prótons em um núcleo (Ilustração retirada de Brown, 2016)..... 22
- Figura 8.** Tipos mais comuns de decaimento radioativo: decaimento alfa, decaimento beta e decaimento gama. (Adaptado de Hey, 1987)..... 22
- Figura 9.** Serie de decaimento do Netúnio-237 (Adaptado de Kirky e Moss, 2008)..... 28

Figura 10. Foto do cientista francês André-Louis Debiere. (https://www.lindahall.org/about/news/scientist-of-the-day/andre-louis-debiere/)....	30
Figura 11. O cientista Friedrich Giesel trabalhando em seu laboratório (Foto retirada de Fricke, 2001).....	31
Figura 12. Exemplo da relação entre meia-vida e radioatividade (Loveland, 2017).....	34
Figura 13. Efeitos prejudiciais relativos ao DNA das partículas alfa (A) <i>versus</i> partículas beta (B). (Adaptado de Bhimaniya, 2024).....	36
Figura 14. Estruturas químicas dos quelantes usuais H₄EDTA , H₅DTPA , H₄DOTA (DOTA).....	40
Figura 15. Estruturas químicas dos quelantes éter de coroa , macrodipa , py-macrodipa e H₄py4pa	41
Figura 16. Estruturas químicas dos quelantes H₂macropa , H₂BZmacropa , H₂BZ₂macropa , H₂BZ₂macropa , H₂macropa-NCS e H₂BZmacropa-NCS	41
Figura 17. Proposta estrutural do complexo H ₂ BZmacropa- ²²⁵ Ac sintetizado por Kadassery e colaboradores (2022).....	42
Figura 18. Estrutura química do quelante H₂macropaSqOEt	44
Figura 19. Estruturas químicas dos quelantes DOTA , TZ , pGlu entre outros.....	49
Figura 20. Resultados das conversões e rendimentos radioquímicos (Retirado de Shalgunov, 2022).....	50
Figura 21. Espectros de UV-Vis e IV das NPCs e DOTA-PEG-NPCs	53
Figura 22. Resultados dos testes de toxicidade das DOTA-PEG-NPCs	54
Figura 23. Resultados dos testes <i>in vivo</i> em camundongos portadores do tumor 4T1.....	55
Figura 24. Resultados da sobrevivência média dos camundongos utilizados nos testes <i>in vivo</i>	55

Figura 25. Resultados do tempo de tratamento dos camundongos portadores do tumor 4T1 utilizando uma solução padrão (PBS), DOTA-PEG-NPCs , ²²⁵ Ac intravenoso e intratumoral e os complexos ²²⁵ Ac-DOTA-PEG-NPCs intravenoso e intratumoral.....	56
Figura 26. Estruturas químicas do [Ti(C ₄ H ₉ O) ₄], [HAuCl ₄] e HEPES.....	58
Figura 27. Ilustração da preparação das nanopartículas, incorporação do radionuclídeo ²²⁵ Ac e estabilidade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . (Figura retirada de Karpov, 2022.....	59
Figura 28. Análises de MEV e MET das nanopartículas SiO ₂ , SiO ₂ @TiO ₂ e SiO ₂ @Au (Figura retirada de Karpov, 2022).....	59
Figura 29. Espectros de EDX das nanopartículas sintetizadas por Karpov e colaboradores (2022).....	60
Figura 30. Resultados das avaliações <i>in vitro</i> das nanopartículas (Figura retirada de Karpov, 2022).....	61
Figura 31. Resultados das avaliações <i>in vivo</i> com as nanopartículas radiomarcadas (Figura retirada de Karpov, 2022).....	62
Figura 32. Exemplos de radiofármacos com componentes farmacêuticos baseados em anticorpos e peptídeos que estão em desenvolvimento (ilustração retirada de Alati, 2023).....	63
Figura 33. Representação da emissão de partículas alfa (α) pelo Actínio-225 na forma de radiofármaco. (ilustração retirada de Alati, 2023).....	64

Lista de Tabelas

Tabela 1. Propriedades das radiações alfa, beta e gama (tabela retirada de Brown, 2016).....	23
Tabela 2. Exemplos de isótopos estáveis com os seus números de prótons e nêutrons.....	29
Tabela 3. Cânceres tratados com ^{225}Ac com estudo clínico em andamento (Adaptado de Mourtada, 2023).....	32
Tabela 4. Actínio-225, seus isótopos filhos, os tempos de meia-vida, tipo de decaimentos e a energia dos decaimentos (Retirado de Poty, 2018).....	35
Tabela 5. Comparação da eficiência de retenção do radionuclídeo <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (Retirado de Karpov, 2022).....	62
Tabela 6. Agentes com ^{225}Ac e tipo de cânceres em estudos clínicos e pré-clínicos abordados pelos autores supracitados.....	66

Lista de abreviaturas e siglas

$^{225}\text{AcNO}_3$ – nitrato de Ac-225

$^{223}\text{RaCl}_2$ - cloreto de rádio-223

α - alfa

β - beta

γ - gama

a - ano

Ac - actínio

Au - ouro

B - boro

Be - berílio

Bq - bequerel

Ce - cério

Ci - curie

CSCl_2 - tiofosgênio

CuAAC – reagente da reação de *Click-chemistry* a base de sulfato de cobre com ácido ascórbico

CuSO_4 - sulfato de cobre

d - dia

DBA - *Dilute Brown Non-Agouti*

DFT - *Density Functional Theory* (teoria funcional da densidade)

DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamina

DL₅₀ - Dose Letal 50 é um termo utilizado na toxicologia para se referir à quantidade de uma substância que é capaz de causar a morte em 50% dos indivíduos expostos a ela.

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DNA - *deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

Dpm - desintegrações por minuto

Dps - desintegrações por segundo

EDS ou EDX = espectroscopia de raios X por energia dispersiva

FAPI - *fibroblast activation protein inhibitor* (inibidor da proteína de ativação de fibroblasto)

FDA - *Food and Drug Administration* (órgão regulador dos Estados Unidos da América)

Fr = frâncio

FT-IR = *Fourier Transform Infrared* (Infravermelho por Transformada de Fourier)

g = grama

GCi = 10^9 Ci

h - hora

H₂ - gás hidrogênio

HAuCl₄ - tetracloroaurato de hidrogênio

HCl = ácido clorídrico

H₄EDTA ou EDTA - ácido etilenodiamino tetracético

H₄DOTA ou DOTA - ácido tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético

H₅DTPA - ácido dietilenotriamino pentacético

HEPES - *4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid* (ácido 4-(2-hidróxi-etil)-1-piperazinaetanosulfônico)

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - CLAE)

IV - infravermelho

KBq - kilobecquerel

kDa - kilodalton

keV - kiloelétrons-volt

KNO₃ - nitrato de potássio

L - litro

La - lantânio

LaPO₄ - fosfato de lantânio

MBq - megabecquerel

mCi - 10^{-3} Ci

MeCN - acetonitrila

MeOH - metanol

MET - Microscopia Eletrônica de Transmissão em Alta Resolução

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

Mg – magnésio

mg - miligrama

mm – milímetro

μm - micrômetro

mL - mililitro

μwave - *microwave* (micro-ondas)

Na_2CO_3 - carbonato de sódio

Na_2EDTA - etilenodiamino tetra-acético dissódico

NaOH - hidróxido de sódio

nCi - 10^{-9} Ci

NPs - nanopartículas

NPCs - nanopartículas de polímeros π -conjugados

PBS - Phosphate Buffer solution (solução tampão fosfato)

pCi - 10^{-12} Ci

Pd/C - paládio sobre carbono

PEG - polietilenoglicol

pGlu - poli(ácido α -glutâmico)

Po - polônio

RCC - *radiochemistry conversion* (conversão radioquímica)

RCY - *radiochemistry yield* (rendimento radioquímico)

rt ou RT - *room temperature* (temperatura ambiente)

s - segundo

SI - sistema internacional

SiO_2 - dióxido de silício

SqOEt - éster etílico da esquaramida

$t_{1/2}$ - meia-vida

TAD - terapia alfa direcionada

TBTA - *tris(benzyltriazolylmethyl)amine* (tris(benziltriazolilmetil)amina)

TCO - *trans*-clicloocteno

TFA - *trifluoroacetic acid* (ácido trifluoroacético)

Th - tório

Ti - titânio

$\text{Ti}(\text{C}_4\text{H}_9\text{O})_4$ - tetrabutóxido de titânio IV

TiO_2 - dióxido de titânio

TLE - transferência linear de energia

TNE - Tumores Neuroendócrinos

Tz - tetrazina

UV-Vis - ultravioleta-visível

Z - número atômico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
1.1. HISTÓRIA DA RADIOATIVIDADE.....	16
1.2. AVANÇOS NA UTILIZAÇÃO DE PARTÍCULAS.....	18
1.2.1. CÍCLOTRON.....	18
1.2.2. SÍNCROTON.....	19
1.3. NUCLÍDEOS.....	20
1.3.1. FORÇA NUCLEAR FORTE.....	21
1.3.2. RAZÃO NÊUTRON-PRÓTON.....	21
1.4. DECAIMENTOS RADIOATIVOS.....	22
1.4.1. DECAIMENTO ALFA.....	24
1.4.2. DECAIMENTO BETA.....	25
1.4.3. DECAIMENTO GAMA.....	26
1.4.4. EMISSÃO DE PÓSITRON.....	26
1.4.5. CAPTURA DE ELÉTRONS.....	27
1.4.6. MÚLTIPLOS DECAIMENTOS.....	27
1.5. NÚMEROS MÁGICOS.....	28
1.6. HISTÓRIA DO ELEMENTO ACTÍNIO.....	29
1.6.1. DEBIERNE E OS CURIE.....	30
1.6.2. GIESEL E O “EMÂNIO”.....	30
1.6.3. DESFECHO DO CASO.....	31
1.7. ISÓTOPOS DO ACTÍNIO E APLICAÇÕES.....	32
1.7.1. O TRATAMENTO DO CÂNCER COM RADIAÇÃO.....	33
1.7.1.1. A MEIA-VIDA COMO FATOR CHAVE.....	33
1.7.1.2. O PROMISSOR ACTÍNIO-225.....	33

2. OBJETIVOS.....	37
2.1. OBJETIVO GERAL.....	37
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	38
3.1. QUELANTES.....	39
3.2. NANOPARTÍCULAS.....	51
3.3. RADIOFÁRMACOS.....	62
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

1- Introdução

A radioatividade, também conhecida como decaimento nuclear, é o processo de decaimento espontâneo e transformação de núcleos atômicos instáveis acompanhado pela emissão de radiação (ou radiação nuclear). (L'Annunziata, 2016)

1.1- História da radioatividade

A humanidade passou a depender da radioatividade apenas alguns anos após a sua descoberta por Henri Becquerel em 1896. Pouco tempo depois, no início do século XX, Marie e Pierre Curie lideraram a utilização do rádio para o tratamento do câncer (**Figura 1**). O seu trabalho pode ser considerado como a primeira aplicação pacífica da energia nuclear e o nascimento da medicina nuclear moderna, da qual dependemos agora para o diagnóstico e tratamento do câncer e de muitas outras doenças. (L'Annunziata, 2016)



Figura 1. À esquerda, Henri Becquerel; ao centro, Marie Curie e à direita, Pierre Curie (Fotos retiradas de Malley, 2011).

Em 1919, o físico e químico Ernest Rutherford demonstrou a primeira produção artificial do isótopo estável de oxigênio-17, bombardeando o núcleo de nitrogênio-14 com partículas alfa (**Figura 2**).

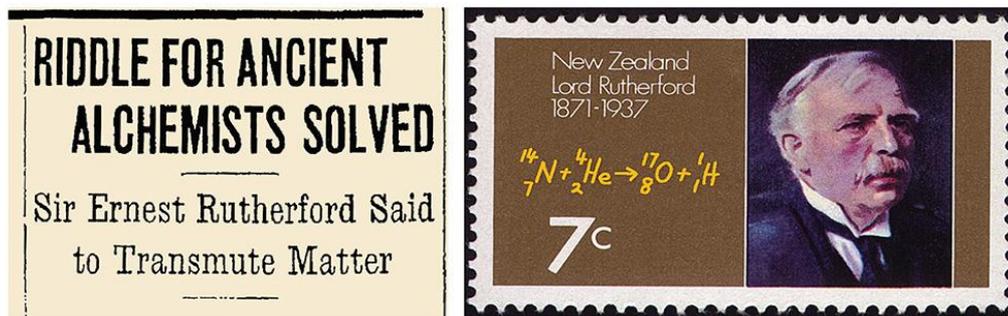


Figura 2. À esquerda, matéria do The Boston Globe (jornal americano) sobre o Ernest Rutherford, em 1919 e à direita um selo comemorativo de 1971 homenageando a produção artificial de oxigênio-17 (Adaptado de Campbell, 2019).

O exemplo de Rutherford foi seguido pelos pesquisadores Frédéric Joliot e Irene Joliot-Curie, que realizaram, em 1934, a primeira produção artificial de radioisótopos bombardeando vários elementos como berílio (Be), boro (B) e magnésio (Mg) com partículas emitidas pelo polônio (Po). Por esse trabalho os pesquisadores ganharam o prêmio Nobel em 1935 (**Figura 3**).



Figura 3. Foto a partir da esquerda: James Chadwick, Irène Joliot-Curie, Frédéric Joliot e Hans Spemann na cerimônia de entrega do Prêmio Nobel no Golden Hall em Estocolmo em 1935. (<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1935/joliot-curie/photo-gallery/>).

1.2- Avanços na utilização de partículas

1.2.1- Cíclotron

Quando uma partícula carregada se move através de um campo magnético, ela experimenta a força de Lorentz, que age perpendicularmente à direção do movimento. Assim, uma partícula carregada como prótons, deutérios e íons de hélio (ou partículas alfa) em movimento pode ser conduzida a seguir uma órbita circular quando submetida a um campo magnético suficientemente grande e uniforme. Todos os aceleradores desenvolvidos para produzir feixes de partículas de muito alta energia utilizam um campo magnético para fazer com que as partículas circulem através das estruturas de aceleração. O primeiro dispositivo a se valer de um campo magnético para este fim foi o cíclotron, inventado em 1929 por Ernest Lawrence. (Loveland, 2017)

Em torno de 1931, Ernest Lawrence construiu o primeiro cíclotron funcional. Abaixo na **Figura 4** mostra o cíclotron 60 polegadas no Laboratório de Radiação Lawrence, Berkeley, logo após a conclusão em 1939 e os pesquisadores envolvidos em seu desenvolvimento, da esquerda para a direita: D. Cooksey, D. Corson, Ernest Orlando Lawrence, o inventor do cíclotron; R. Thornton, J. Backus, W.S. Sainsbury, L.W. Alvarez e Edwin Mattison McMillan.

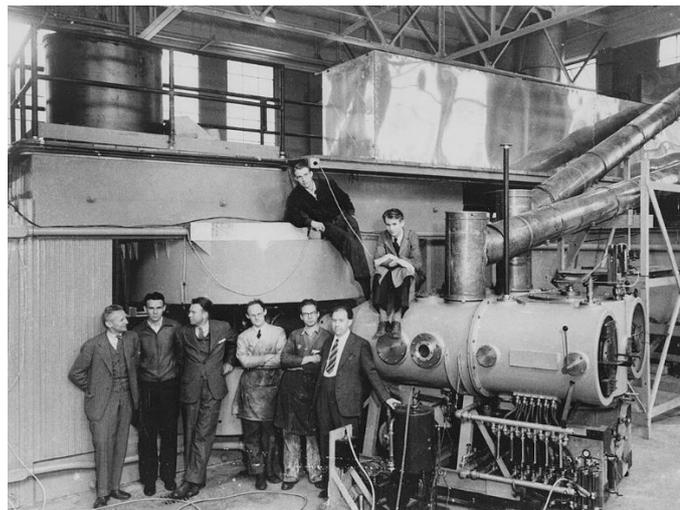


Figura 4. O cíclotron 60 polegadas no Laboratório de Radiação Lawrence, Berkeley, e os pesquisadores envolvidos no trabalho.

(<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28024300>).

O ciclotron desenvolvido por Lawrence e seus colegas de trabalho em 1940 produziu artificialmente até 223 isótopos radioativos, muitos dos quais provaram ser de valor imediato e imenso na medicina e em estudos nas ciências biológicas (Payolla, 2019) (**Figura 5**). Pequenos ciclotrons são usados até hoje em hospitais para produzir radioisótopos de vida curta para diagnóstico e tratamento de vários tipos de câncer e outras doenças. A invenção do ciclotron e dos muitos isótopos radioativos que foram produzidos como resultado marcou o início de uma era em que as aplicações pacíficas de isótopos radioativos se expandiram em todo o mundo e provaram ser de grande benefício para a humanidade. (L'Annunziata, 2016)

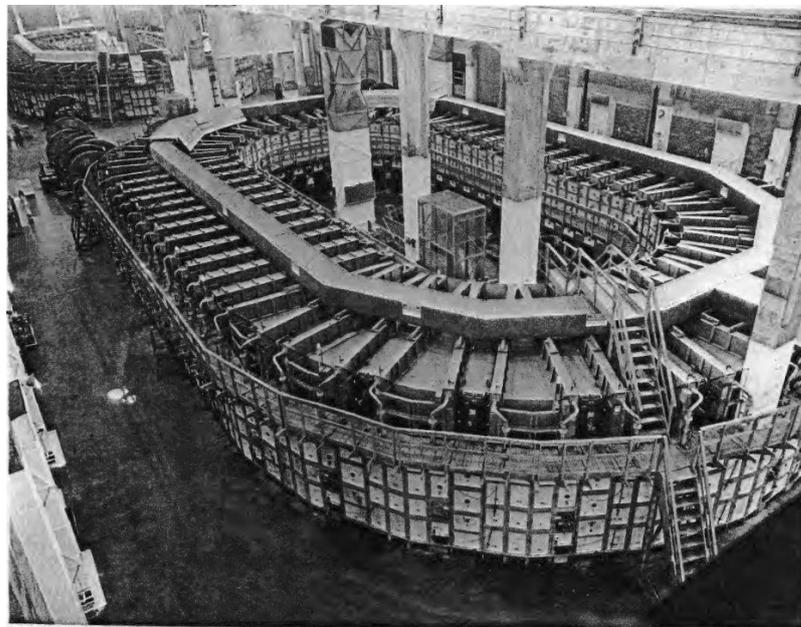


Figura 5. Grande eletroímã chamado "pista Alfa 1" usado para separar o isótopo urânio-235 do urânio-238 em matéria-prima de urânio na fábrica Y-12 em Oak Ridge, Tennessee, 1945, parte do Projeto Manhattan financiado pelos EUA na 2ª Guerra Mundial visando a construção da bomba atômica.

(<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=35699110>).

1.2.2- Síncroton

A construção e operacionalização dos ciclotrons serviu como força motriz para a construção de novos equipamentos capazes de manipular partículas por meio campos

magnéticos, dentre eles se destaca o síncroton, que foi inventado pelo cientista soviético Vladimir Veksler em 1944. Posteriormente, em 1945, o primeiro síncroton de elétrons foi construído pelo cientista estadunidense Edwin McMillan e em 1952 o primeiro síncroton de prótons foi desenvolvido pelo cientista australiano Mark Oliphant, estes dois últimos estavam entre o grupo de cientistas que tiveram algum envolvimento no projeto Manhattan.

Em um síncroton de elétrons, estes são submetidos a aceleradores que os mantêm circulando em órbitas estáveis por várias horas, em vácuo ultra-alto. Durante esse processo, os elétrons têm sua trajetória guiada por eletroímãs. Sempre que os elétrons são desviados pelos campos magnéticos e forçados a fazerem uma curva, isto é, sempre que sofrem uma aceleração centrípeta, eles emitem radiação eletromagnética. Essa radiação eletromagnética é a chamada luz síncroton. O Laboratório Nacional de Luz Síncroton (LNLS), que pertence a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), possui uma fonte de luz síncroton, o Sirius (**Figura 6**). (LNLS, 2024)



Figura 6. Sirius, a mais nova fonte de luz síncroton do Laboratório Nacional de Luz Síncroton (LNLS) da UNICAMP na cidade de Campinas no estado de São Paulo. (<https://lnls.cnpem.br/sirius/>)

1.3- Nuclídeos

Um nuclídeo representa um núcleo com um número específico de prótons e nêutrons, os nuclídeos radioativos são chamados de radionuclídeos, e os átomos que

contêm esses núcleos são chamados de radioisótopos. A maioria dos núcleos encontrados na natureza é estável e permanece indefinidamente intacta. Entretanto, os radionuclídeos são instáveis e emitem partículas e radiação eletromagnética de maneira espontânea. A emissão de radiação é uma das maneiras de transformar um núcleo instável em outro mais estável e menos energético (Brown, 2016).

1.3.1- Força nuclear forte

Como se sabe, há uma repulsão entre cargas semelhantes, logo, intuitivamente, é de se estranhar a coexistência de tantos prótons no pequeno volume ocupado por um núcleo atômico. Mas, existe uma força de atração entre os núcleons (prótons e nêutrons), chamada força nuclear forte, que atua em curtas distâncias. Os nêutrons estão intimamente envolvidos nessa força de atração. Todos os núcleos, exceto o do átomo de hidrogênio, contêm nêutrons. À medida que o número de prótons aumenta em um núcleo, há uma necessidade ainda maior de que os nêutrons compensem as repulsões eletrostáticas próton-próton. Núcleos estáveis com números atômicos de até aproximadamente 20 têm números praticamente iguais de nêutrons e prótons. Para núcleos estáveis com número atômico acima de 20, o número de nêutrons é maior que o número de prótons. Na verdade, a quantidade de nêutrons necessária para estabilizar um núcleo tem um fator de aumento muito maior do que a quantidade de prótons. Portanto, conforme o número atômico aumenta, as razões nêutron-próton dos núcleos estáveis também aumentam; como os exemplos dos isótopos mais comuns do carbono, $^{12}_6\text{C}$ (nêutron/próton = 1), manganês, $^{55}_{25}\text{Mn}$ (nêutron/próton = 1,20), e ouro, $^{197}_{79}\text{Au}$ (nêutron/próton = 1,49).

1.3.2- Razão nêutron-próton

A **Figura 7** mostra todos os isótopos conhecidos dos elementos até $Z = 100$, representados graficamente de acordo com seus números de prótons e nêutrons. É possível observar como o gráfico passa acima da linha da razão nêutron-próton 1: 1 para elementos mais pesados. Os pontos em azul-escuro na figura representam os isótopos estáveis (não radioativos). A região do gráfico coberta por esses pontos é conhecida como cinturão de estabilidade, que termina no elemento de número atômico 83 (bismuto).

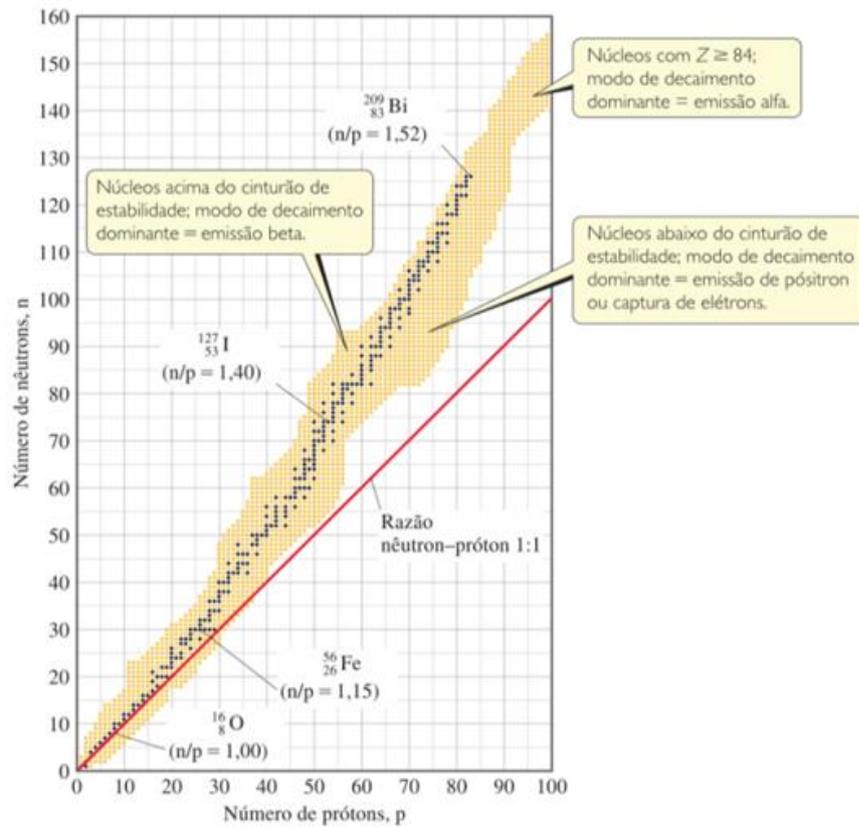


Figura 7. Isótopos estáveis e radioativos em função dos números de nêutrons e prótons em um núcleo (Ilustração retirada de Brown, 2016).

1.4- Decaimentos radioativos

Basicamente existem três tipos mais comuns de decaimento radioativo (**Figura 8**): alfa (α), beta (β) e gama (γ). Na **Tabela 1** estão descritas as propriedades das radiações alfa, beta e gama.

Tabela 1. Propriedades das radiações alfa, beta e gama (tabela retirada de Brown, 2016).

Propriedade	Tipo de radiação		
	α	β	γ
Carga	2+	1-	0
Massa	$6,64 \times 10^{-24}$ g	$9,11 \times 10^{-28}$ g	0
Poder de penetração	1	100	0
Natureza da radiação	Núcleos de ${}^4_2\text{He}$	Elétrons	Fótons de alta energia

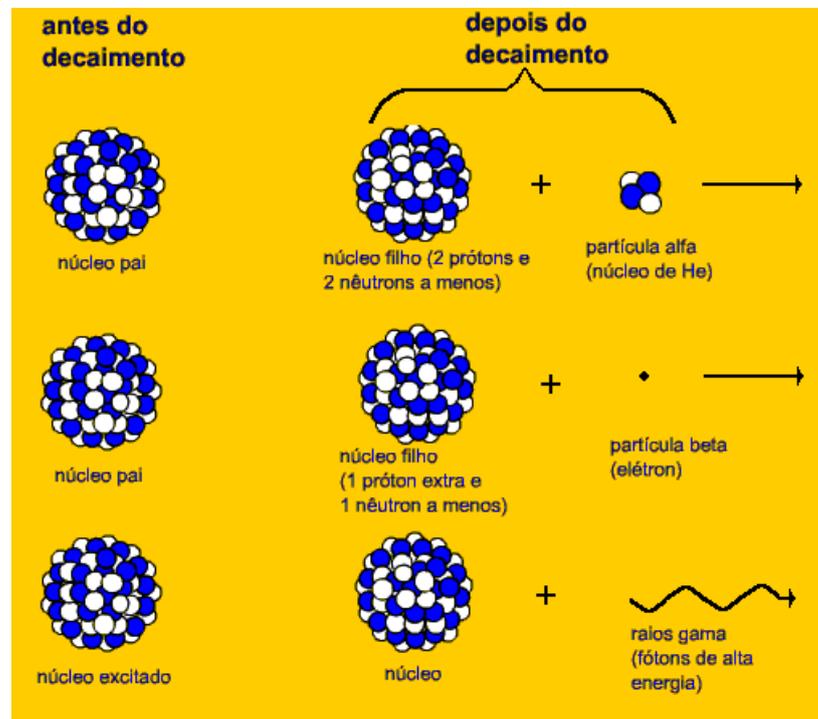


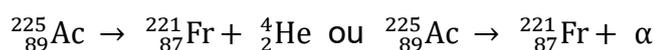
Figura 8. Tipos mais comuns de decaimento radioativo: decaimento alfa, decaimento beta e decaimento gama. (Adaptado de Hey, 1987).

O tipo de decaimento radioativo que um radionuclídeo sofre costuma depender de como a sua razão nêutron-próton se compara com as de núcleos dentro do cinturão de estabilidade (**Figura 7**). Pode-se visualizar três situações gerais:

1. Os núcleos acima do cinturão de estabilidade, ou seja, com altas razões nêutron-próton, são ricos em nêutrons e tendem a diminuir essas razões pela emissão de uma partícula beta ($n \rightarrow p + \beta^-$), porque a emissão beta reduz o número de nêutrons e aumenta o número de prótons.
2. Os núcleos abaixo do cinturão de estabilidade, isto é, baixas razões nêutron-próton, são ricos em prótons e podem aumentar suas razões tanto pela emissão de pósitrons ($p \rightarrow n + \beta^+$) quanto pela captura de elétrons ($p + \beta^- \rightarrow n$), porque ambos os tipos de decaimento aumentam o número de nêutrons e reduzem o número de prótons. Vale ressaltar que a emissão de pósitrons é mais comum entre os núcleos mais leves enquanto a captura de elétrons torna-se preponderante à medida que a carga nuclear aumenta.
3. Os núcleos com números atômicos maiores que 84 ($Z \geq 84$), que são pesados, possuem uma tendência para o decaimento alfa (${}^{225}_{89}\text{Ac} \rightarrow {}^{221}_{87}\text{Fr} + \alpha$, por exemplo), que diminui o número de prótons e o número de nêutrons em 2 e, por consequência, o número de massa em 4, movendo, assim, o núcleo diagonalmente em direção ao cinturão de estabilidade.

1.4.1- Decaimento alfa

A radiação alfa é composta por núcleos de hélio-4 (${}^4_2\text{He}^{2+}$), também conhecidos como partículas alfa (α) e quando se tem um feixe dessas partículas dá-se o nome de radiação alfa. Quando o núcleo de ${}^{225}_{89}\text{Ac}$, por exemplo, perde uma partícula alfa, o fragmento restante tem número atômico 87 e número de massa 221. O elemento com número atômico 87 é o frâncio (Fr). Assim, os produtos da decomposição do actínio-225 são uma partícula alfa e um núcleo de frâncio-221. Essa reação pode ser representada pela seguinte equação nuclear:



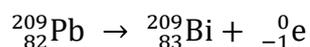
Na equação acima, a soma dos números de massa é igual em ambos os lados da equação ($225 = 221 + 4$). Semelhantemente, a soma dos números atômicos em ambos os lados da equação é ($89 = 87 + 2$). Os números de massa e os números

atômicos devem estar balanceados em todas as equações nucleares. As propriedades radioativas dos núcleos são basicamente independentes do estado químico do átomo (elemento ou composto). Portanto, ao escrever as equações nucleares, a forma química do átomo no qual o núcleo está localizado não importa. Quando um núcleo se decompõe espontaneamente dessa maneira, diz-se que ele decaiu ou sofreu decaimento radioativo. Como a partícula alfa está envolvida nessa reação, o processo é descrito como decaimento alfa.

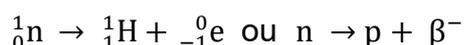
1.4.2- Decaimento beta

A radiação beta consiste em feixes de partículas beta (β), que são elétrons de alta velocidade emitidos por um núcleo instável. Essas partículas são representadas nas equações nucleares pelo símbolo ${}_{-1}^0\text{e}$ ou mais comumente por β^- . O índice superior 0 indica que a massa do elétron é extremamente pequena se comparada à de um núcleon (prótons ou nêutrons). O índice inferior -1 representa a carga negativa da partícula, contrária à do próton.

Exemplo, o chumbo-209 é um isótopo que sofre decaimento por emissão beta:



A partir dessa equação, pode-se verificar que o decaimento beta faz com que o número atômico aumente de 82 para 83, significando que um próton foi criado. Assim, a emissão beta é equivalente à conversão de um nêutron (${}^1_0\text{n}$ ou simplesmente n) em um próton (${}^1_1\text{H}$ ou simplesmente p):



Não é correto afirmar que um núcleo é composto de elétrons só porque uma dessas partículas é ejetada dele em um decaimento beta, da mesma forma que não se considera que um palito de fósforo é composto de faíscas simplesmente porque ele as produz quando riscado. O elétron da partícula beta passa a existir somente

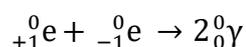
quando o núcleo sofre uma reação nuclear. Além disso, a velocidade da partícula beta é alta o suficiente para não se incorporar a um orbital do átomo resultante do decaimento (Brown, 2016).

1.4.3- Decaimento gama

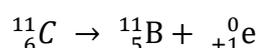
A radiação gama (γ) (ou raios gama) consiste em fótons de alta energia, isto é, radiação eletromagnética de comprimento de onda muito curto. Sua emissão não provoca alteração nem no número atômico nem na massa atômica do núcleo, e é representada como ${}^0_0\gamma$ ou simplesmente por γ . Geralmente, a radiação gama acompanha outra emissão radioativa, pois representa a energia perdida quando, em uma reação nuclear, os núcleons se reorganizam em arranjos mais estáveis. É comum não mostrar os raios gama quando escrevemos as equações nucleares.

1.4.4- Emissão de pósitron

Um pósitron, ${}^0_{+1}e$ ou simplesmente β^+ , é uma partícula com massa igual a de um elétron (logo, usamos a mesma letra e um índice superior 0 para a massa), mas uma carga oposta (representada pelo índice inferior +1). Vale ressaltar que o pósitron tem vida muito curta porque é destruído ao colidir com um elétron, produzindo raios gama:

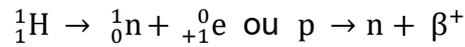


O isótopo carbono-11, que decai por emissão de pósitron, é um bom exemplo:



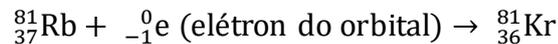
A emissão de pósitron faz com que o número atômico do reagente nessa equação caia de 6 para 5. De modo geral, a emissão de um pósitron tem o efeito de

converter um próton em um nêutron, reduzindo o número atômico do núcleo em 1, sem alterar o número da massa:



1.4.5- Captura de elétrons

A captura de elétron ocorre quando o núcleo captura um elétron da nuvem eletrônica ao seu redor, como no decaimento do rubídio-81:



Uma vez que o elétron é consumido em vez de ser formado no processo, ele aparece na equação no lado dos reagentes. A captura de elétron, como a emissão de pósitron, converte um próton em um nêutron:



1.4.6- Múltiplos decaimentos

Existem também núcleos que possuem a necessidade da ocorrência de mais de um decaimento, do mesmo tipo ou não, para que atinjam uma configuração nuclear mais estável. Por este motivo, acontecem emissões sucessivas conforme mostra a **Figura 9** para o netúnio-237. O decaimento permanece até que o núcleo estável de tálio-205 seja formado. Uma série de reações nucleares, que começa com um núcleo instável e termina com um núcleo estável, é conhecida como série de decaimento radioativo, ou série de desintegração nuclear.

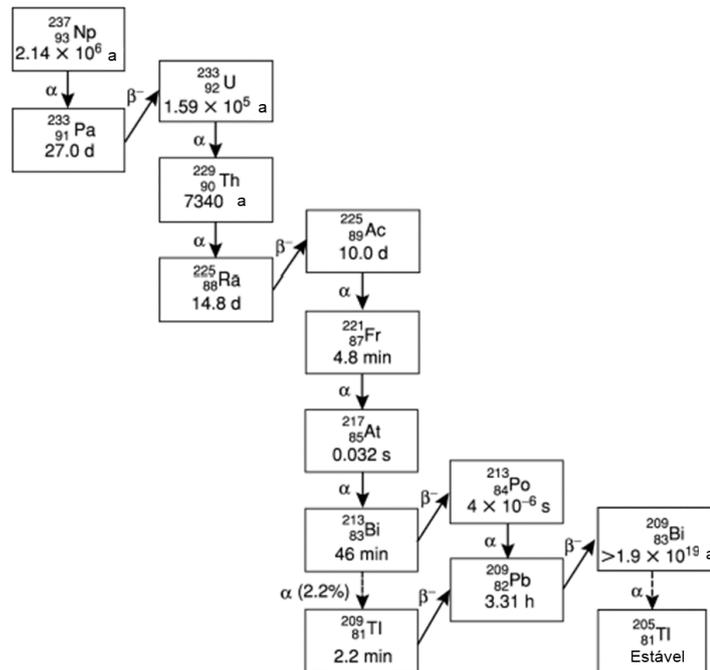


Figura 9. Serie de decaimento do netúnio-237 (Retirado de Kirby & Morss, 2008).

1.5- Números mágicos

Outro padrão relacionado a configuração nuclear destes elementos deve ser levado em consideração: os *números mágicos*. Estes números são resultados da compilação de dados empíricos em relação a estabilidade nuclear dos elementos até então conhecidos. Dito isto, núcleos com os números mágicos de 2, 8, 20, 28, 50 ou 82 prótons e 2, 8, 20, 28, 50, 82 ou 126 nêutrons costumam ser mais estáveis do que núcleos que não contêm esses números de núcleons (prótons e nêutrons). Além disso, núcleos com números pares de prótons, nêutrons ou ambos geralmente são mais estáveis do que os com números ímpares de prótons e/ou nêutrons. Aproximadamente 60% dos núcleos estáveis têm um número par de prótons e de nêutrons, enquanto menos de 2% têm números ímpares de ambos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Exemplos de isótopos estáveis com os seus números de prótons e nêutrons.

Número de isótopos estáveis	Número de prótons	Número de nêutrons
157	Par	Par
53	Par	Ímpar
50	Ímpar	Par
5	Ímpar	Ímpar

É possível estabelecer uma comparação entre as configurações nucleares dos números mágicos com as configurações eletrônicas de níveis completos, que é conhecida como modelo de níveis do núcleo. Exatamente como determinados números de elétrons correspondem às configurações eletrônicas de níveis completos mais estáveis, os números mágicos também representam níveis completos nos núcleos. Um exemplo é a observação de que o estanho, com um número mágico de prótons (50), possui dez isótopos estáveis, mais do que qualquer outro elemento. Outro bom exemplo é o chumbo, que mesmo com o número mágico de 82 prótons possui tanto radioisótopos, como são os casos do chumbo-204 (82 prótons e 122 nêutrons), chumbo-209 (82 prótons e 127 nêutrons) e chumbo-210 (82 prótons e 128 nêutrons), por exemplo, quanto isótopos estáveis, como são os casos do chumbo-206 (82 prótons e 124 nêutrons), chumbo-207 (82 prótons e 125 nêutrons) e chumbo-208 (82 prótons e 126 nêutrons); o caso do chumbo ajuda a reforçar a ideia de os números mágicos indicarem uma tendência ao invés de serem uma regra irrefutável.

1.6- História do elemento actínio

O objeto deste trabalho, o actínio-225, é um isótopo radioativo de número atômico superior a 84 ($Z > 84$), ou seja, possui um núcleo instável e, por isso, passa por decaimento radioativo em que, principalmente, são emitidas partículas alfa. A descoberta do actínio (Ac) como elemento químico ocorreu em torno de 1899. Esta descoberta se mostrou um tanto quanto controversa na história da química.

1.6.1- Debierne e os Curie

Isso se deve ao fato de, inicialmente, os créditos terem sido atribuídos ao cientista francês André Debierne (**Figura 10**), que trabalhava no mesmo laboratório do casal Pierre e Marie Curie em 1899, conforme descreveram Kirby e Morss (2008). Debierne relatou ter encontrado uma nova substância radioativa que possuiria comportamento químico muito similar ao do titânio.



Figura 10. Foto do cientista francês André-Louis Debierne.

(<https://www.lindahall.org/about/news/scientist-of-the-day/andre-louis-debierne/>).

1.6.2- Giesel e o “emânio”

Em 1902, o cientista Friedrich Giesel, (**Figura 11**) relatou a existência de uma nova substância “produtora de emanção” entre as impurezas que ele separou com o elemento rádio de resíduos de uma *plechbenda* (uma variedade da uraninita, de cor marrom ou preta, fonte mineral de urânio, principalmente, e de rádio em menor escala) (Kirby & Morss, 2008).



Figura 11. O cientista Friedrich Giesel trabalhando em seu laboratório (Foto retirada de Fricke, 2001).

Ele estabeleceu corretamente várias de suas propriedades químicas, incluindo o importante fato de que seguia a química do grupo do cério (Ce), pertencente aos elementos de terras raras. Em 1903, ele conseguiu concentrar e purificar essa nova substância a ponto do elemento tório ser espectroscopicamente indetectável e restar somente o lantânio (La) como impureza principal, o que é um tanto quanto desafiador devido à similaridade de propriedades dos elementos de terras raras (mais especificamente da série dos actínídeos, neste caso). Dadas todas essas evidências, um ano depois, em 1904, ele então propôs o nome “emânio” para o novo elemento que tinha encontrado (Kirby & Morss, 2008).

1.6.3- Desfecho do caso

Debiere prevaleceu em grande parte devido ao prestígio dos Curie e ao apoio dado por Rutherford (Kirby & Morss, 2008). Porém, analisando mais recentemente o caso, os trabalhos de Kirby e Keller, por exemplo, acreditam ser mais apropriado dar crédito pela descoberta do actínio para Giesel (Kirby, 1971; Keller, 1977).

1.7- Isótopos do actínio e aplicações

Dos 29 isótopos conhecidos de actínio, apenas três são de particular importância para os químicos. Dois desses isótopos são os isótopos de ocorrência natural, ^{227}Ac e ^{228}Ac . O terceiro é o actínio-225, um isótopo radioativo, que tem sido largamente estudado no tratamento dos mais variados tipos de câncer (Mourtada, 2023), como mostra o panorama fornecido pela **Tabela 3**.

Tabela 3. Cânceres tratados com ^{225}Ac com estudo clínico em andamento (Adaptado de Mourtada, 2023).

Agente	Tipo de Câncer
^{225}Ac -J591	Câncer de próstata metastático resistente à castração
^{225}Ac -PSMA-617	Câncer de próstata metastático resistente à castração
^{225}Ac -PSMA I&T	Câncer de próstata metastático resistente à castração
^{225}Ac -anti-CD33 HuM195	Síndrome mielodisplásica
$^{111}\text{In}/^{225}\text{Ac}$ -DOTA daratumumab	Mieloma múltiplo
^{225}Ac -FPI-1966	Tumor sólido avançado
^{225}Ac -DOTATATE (RYZ101)	Tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos
^{225}Ac -DOTATOC	Tumores neuroendócrinos do timo
^{225}Ac Lintuzumab	Leucemia mielóide aguda refratária e recorrente
^{225}Ac -DOTA-SP	Glioblastoma
^{225}Ac -MTI-201	Melanoma uveal
^{225}Ac -DOTA-M5A	Câncer colorretal
^{225}Ac -FPI-1434	Tumores sólidos avançados
^{225}Ac -FPI-2059	Tumores sólidos avançados

1.7.1- O tratamento do câncer com radiação

Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do corpo. Outros termos utilizados são tumores malignos e neoplasias. Uma característica que define o câncer é a rápida criação de células anormais que crescem além de seus limites habituais e podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, processo referido como metástase. A metástase é a principal causa de morte por câncer (OPAS, 2020).

Ele é uma das principais causas de morte nas Américas. Em 2008, causou 1,2 milhão de mortes, 45% das quais ocorreram na América Latina e no Caribe. Prevê-se que a mortalidade por câncer nas Américas aumente para 2,1 milhões até 2030. (OPAS, 2020). O câncer pode ser tratado expondo as células cancerígenas à radiação (alfa, beta ou gama). A radiação gama (γ) viaja pela maioria dos materiais, radiação beta (β) por menos e radiação alfa (α) por muito pouco. Se a radiação alfa, como mostrado na terapia alfa direcionada (TAD), puder ser entregue diretamente às células cancerígenas, ela matará as células cancerígenas sem também danificar o tecido saudável por perto. Parece bastante simples, mas o desafio está em obter uma substância emissora alfa muito próxima (ou dentro) das células cancerígenas sem que ela também vá para outras partes do corpo (Kim, 2024).

1.7.1.1- A meia-vida como fator chave

A meia-vida de um radionuclídeo é o tempo necessário para sua atividade diminuir pela metade. Assim, após uma meia-vida, 50% da atividade inicial permanece. Após duas meias-vidas, apenas 25% da atividade inicial permanece. Após três meias-vidas, apenas 12,5% ainda está presente e assim por diante (Loveland, 2017). A **Figura 12** mostra essa relação graficamente.

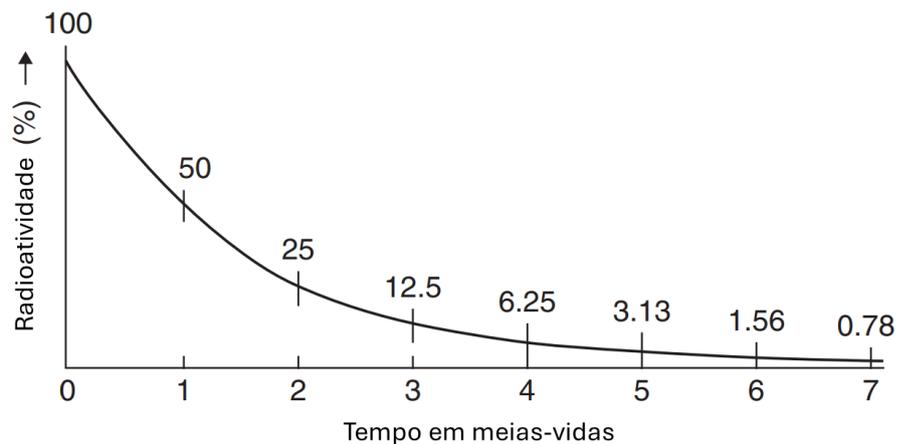


Figura 12. Exemplo da relação entre meia-vida e radioatividade (Loveland, 2017).

O $t_{1/2}$ do radioisótopo a ser empregado em um determinado radiofármaco é bastante discutido pelos autores, pois existem radionuclídeos que têm meia-vida menor que 10^{-6} s enquanto outros possuem meia-vida na ordem de 10^{10} anos, por exemplo.

Existem apenas alguns isótopos radioativos emissores de alfa que possuem meias-vidas e propriedades de decaimento adequadas para serem usadas no corpo humano para aplicações médicas. Para fins de tratamento médico, uma meia-vida mais curta geralmente é melhor. O isótopo Ac-225 tem meia-vida de 10 dias. Isso é longo o suficiente para os pesquisadores incorporarem-no a um radiofármaco que tem tempo para circular no corpo, coletar em áreas-alvo e emitir partículas alfa de alta energia para células imediatamente ao redor, mas curto o suficiente para que ele decaia a produtos estáveis sem consequências de dose adversa.

1.7.1.2- O promissor actínio-225

Nas terapias alfa direcionadas, o isótopo Ac-225 é ligado a uma molécula de direcionamento (como um anticorpo, por exemplo), que então trava em um antígeno específico na célula cancerígena. Quando o isótopo decai, emite partículas alfa de alta energia que matam estas células por causar danos irreparáveis. As células saudáveis nas proximidades normalmente passam ilesas por esse processo.

Esse interesse da comunidade científica tem se dado pelas razões descritas a seguir:

1. O ^{225}Ac é conhecido como um “nanogerador” porque decai sequencialmente em 6 isótopos filhos dominantes até o estável ^{209}Bi . O decaimento de um único átomo de ^{225}Ac produz 4 decaimentos alfa e 3 decaimentos beta juntamente com 2 emissões gama úteis (**Tabela 4**) (Poty, 2018);

Tabela 4. Actínio-225, seus isótopos filhos, os tempos de meia-vida, tipo de decaimentos e a energia dos decaimentos (Retirado de Poty, 2018).

Pai	Filhos	$t_{1/2}$	Decaimento α	Energia α (MeV)	Outras emissões
^{225}Ac		9,9 dias	100%	5,94	
	^{221}Fr	4,9 min	100%	6,45	218 keV γ
	^{217}At	32,3 ms	>99,9%	7,20	
	^{213}Bi	45,6 min	2,2%	5,87	492 keV β^- (97,8%); 440 keV γ
	^{213}Po	3,72 μs	100%	8,38	
	^{209}Tl	2,16 min			660 keV β^- (100%)
	^{209}Pb	3,23 h			198 keV β^- (100%)
	^{209}Bi	Estável			

2. As partículas alfa têm energia suficiente para quebrar a dupla fita do DNA, enquanto as partículas beta só têm energia suficiente para quebrar uma das duas fitas (**Figura 13**). Pelas mesmas razões, essas partículas percorrem uma distância muito menor no tecido em comparação com as partículas beta, levando a efeitos destrutivos celulares mais concentrados e menor incidência de radiação não-alvo.

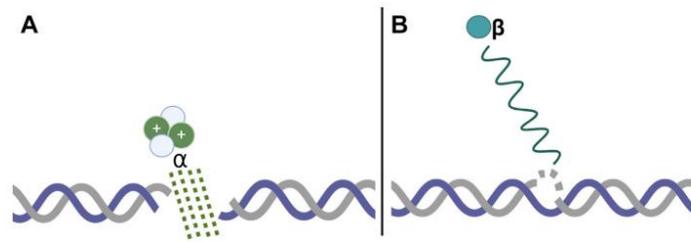


Figura 13. Efeitos prejudiciais relativos ao DNA das partículas alfa (A) *versus* partículas beta (B). (Adaptado de Bhimaniya, 2024).

Os pesquisadores têm visto com bons olhos o emprego de partículas alfa no combate ao câncer porque seu poder de penetração no tecido, entre 50 e 100 μm (menor que o diâmetro de dez células, por exemplo), é bem menor do que aquele fornecido pelas partículas beta, entre 0,3 e 10 mm, e com a vantagem de possuir maior transferência linear de energia (TLE) de 100 $\text{keV}/\mu\text{m}$ para 0,2 $\text{keV}/\mu\text{m}$. Isso significa um poder destrutivo concentrado numa região muito menor, ou seja, potencial de destruição de um número maior de células cancerígenas poupando uma quantidade maior de células saudáveis. Além disso, o actínio-225 consegue gerar 4 partículas alfa: ^{213}Bi , ^{221}Fr , ^{213}Po e ^{217}At em uma curta cadeia de decaimento até o ^{209}Bi , estável, recebendo inclusive a alcunha de “nanogerador”.

2- Objetivos

2.1- Objetivo geral

O presente trabalho descreve uma breve revisão bibliográfica da aplicação do radionuclídeo ^{225}Ac em Química Medicinal.

2.2- Objetivos específicos

Realizar uma breve introdução sobre partículas alfa e sua importância. Assim como, aplicações do radionuclídeo ^{225}Ac na área de química medicinal no período entre os anos de 2022-2024.

3- Revisão bibliográfica

A descoberta dos raios de urânio invisíveis em 1896 mudou dramaticamente a física e a química, bem como as vidas das gerações futuras. Campos tão diversos quanto geologia, arqueologia, biologia, medicina, meteorologia, filosofia, geração de energia e guerra foram alterados pelas novas descobertas. A radioatividade revelou detalhes sobre a estrutura da matéria e forneceu ferramentas para investigá-la. Ela revolucionou as ideias sobre energia, eventualmente dando início à física nuclear e a uma nova era. (Malley, 2011)

Neste sentido, um dos campos largamente explorados pela descoberta da radioatividade e que está intimamente ligado com esta revisão bibliográfica é o campo da química medicinal.

A química medicinal é um ramo da química focado no desenvolvimento de novos medicamentos e na melhoria dos já existentes. É uma área interdisciplinar que combina química, biologia e farmacologia. Os profissionais da área trabalham para projetar e sintetizar compostos que possam tratar doenças, controlar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Eles otimizam a estrutura e as propriedades das moléculas para melhorar as interações com moléculas-alvo e compostos, assim como seu metabolismo, toxicidades e dinâmicas de entrega de medicamentos, criando remédios seletivos com efeitos colaterais limitados para os pacientes (MICHIGAN TECH, 2024).

Os grupos de pesquisa, nos últimos três anos, têm se dedicado a encontrar novos quelantes, nanopartículas e carreadores que otimizem a atuação do actínio-225 majoritariamente no tratamento de câncer.

3.1- Quelantes

A aprovação pelo FDA (*Food and Drug Administration*, órgão regulador dos EUA) em 2013 do $^{223}\text{RaCl}_2$ (Xofigo® - Bayer) para o tratamento de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata resistente à castração anunciou um renascimento na terapia alfa direcionada (TAD), uma modalidade de tratamento que utiliza a alta transferência linear de energia (TLE) das partículas alfa (α) para destruir as células cancerígenas. Apesar do sucesso deste medicamento, o desenvolvimento de novos radiofármacos empregando ^{223}Ra foi dificultado pela complexa química de coordenação desse íon. Felizmente, vários outros radionuclídeos emissores α possuem propriedades adequadas para uso na TAD. Entre esses radionuclídeos, o ^{225}Ac demonstrou um potencial singular devido aos avanços em sua produção em larga escala, sua meia-vida em torno de 10 dias, que é ideal para sua conjugação a biomoléculas de longa duração e sua alta potência citotóxica, que resulta das quatro partículas α emitidas através de sua cadeia de decaimento. Ensaios clínicos de pequenas moléculas conjugados e anticorpos de ^{225}Ac estão em andamento, e os primeiros resultados têm sido promissores (Kadassery, 2022).

Uma limitação significativa no desenvolvimento de novos radiofármacos baseados em ^{225}Ac para TAD tem surgido da dificuldade em identificar agentes quelantes adequados para o grande íon $^{225}\text{Ac}^{3+}$. Embora quelantes acíclicos como o ácido etilenodiamino tetracético (**H₄EDTA**) e o ácido dietilenotriamino pentacético (**H₅DTPA**) tenham mostrado alta afinidade pelo íon $^{225}\text{Ac}^{3+}$, os complexos resultantes são lábeis, levando à liberação do íon metálico livre em sistemas biológicos. Em contrapartida, muitos complexos de $^{225}\text{Ac}^{3+}$ com quelantes macrocíclicos são mais inertes. Como por exemplo, o quelante macrocíclico ácido tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (**H₄DOTA** ou **DOTA**) tem sido usado com sucesso tanto para pequenas moléculas quanto para anticorpos ^{225}Ac -radioconjugados, porém, ainda com alguns desafios significativos a serem superados. Por exemplo, a marcação radiológica de **DOTA** com ^{225}Ac requer temperaturas acima de 50°C, que são incompatíveis com biomoléculas macromoleculares como anticorpos, ou ainda longos tempos de incubação, o que resulta em atividades específicas relativamente baixas. Além disso, estudos de estabilidade em soro mostraram que o complexo ^{225}Ac - **DOTA**

se dissocia ao longo do tempo, uma propriedade corroborada por estudos em animais que mostram deposição de ^{225}Ac no fígado e no fêmur após a administração de conjugados baseados em **DOTA**. Essas desvantagens têm estimulado esforços para desenvolver quelantes mais eficientes para o ^{225}Ac , pois são componentes essenciais devido a sua capacidade de formar um complexo estável com um radioisótopo metálico e ancorá-lo a uma molécula transportadora, que o levará até as células cancerígenas. Abaixo alguns dos quelantes usuais encontrados na literatura (**Figura 14**).

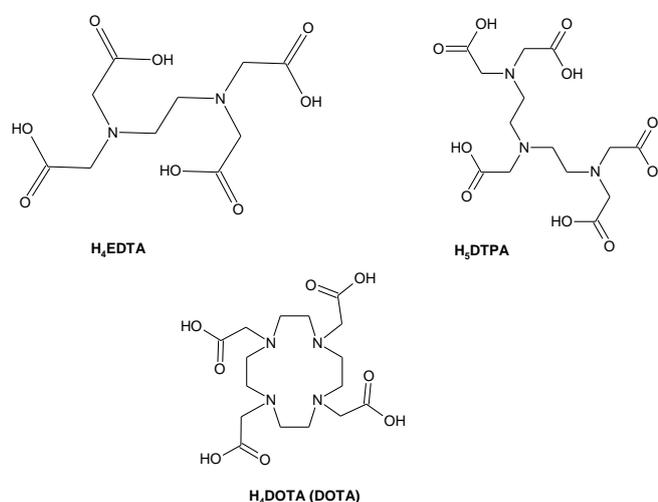


Figura 14. Estruturas químicas dos quelantes usuais **H₄EDTA**, **H₅DTPA**, **H₄DOTA (DOTA)**.

Para acomodar o grande raio iônico do $^{225}\text{Ac}^{3+}$, os pesquisadores têm visado ligantes alternativos que contêm mais de oito átomos doadores para saturar sua esfera de coordenação. São exemplos: **éter de coroa**, **macrodiapa**, **py-macrodiapa**, bem como o quelante acíclico **H₄py4pa** (**Figura 15**) têm sido marcados radiologicamente com $^{225}\text{Ac}^{3+}$ à temperatura ambiente em menos de 1 hora. No entanto, nem todos esses quelantes formam complexos estáveis com ^{225}Ac em aplicações biológicas.

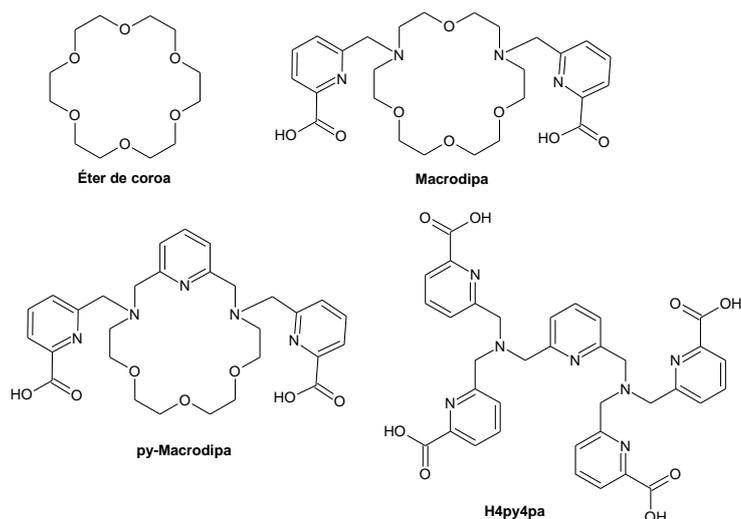


Figura 15. Estruturas químicas dos quelantes **éter de coroa**, **macrodiapa**, **py-macrodiapa** e **H₄py4pa**.

O quelante macrocíclico **H₂macropa (macropa)** (Figura 16), se mostrou uma grande promessa para a complexação do ²²⁵Ac em aplicações de TAD, que se deve à sua alta seletividade para com os íons de lantanídeos de raio muito grande. Este ligante consegue formar (na ordem de grandeza de minutos e à temperatura ambiente) complexos com o ²²⁵Ac que são suficientemente estáveis para aplicações biológicas de longo prazo. O excesso de sua aplicação vem sendo reportado por vários grupos de pesquisa que o usaram em conjunto com pequenas moléculas e anticorpos para direcioná-lo ao seu local de atuação. (Kadassery, 2022)

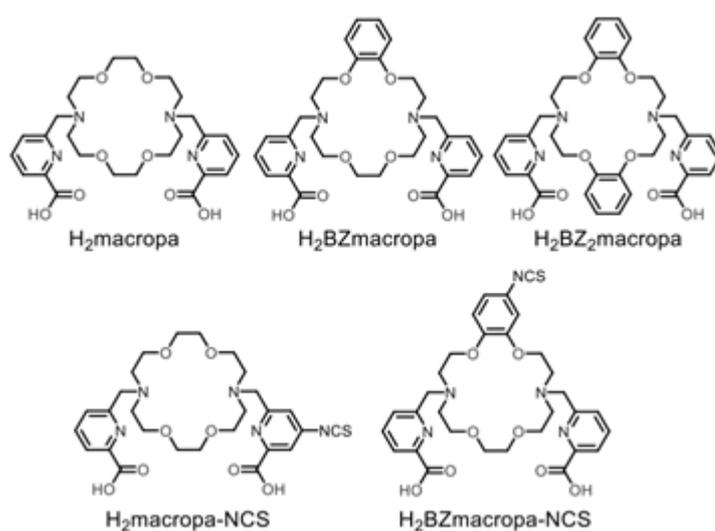


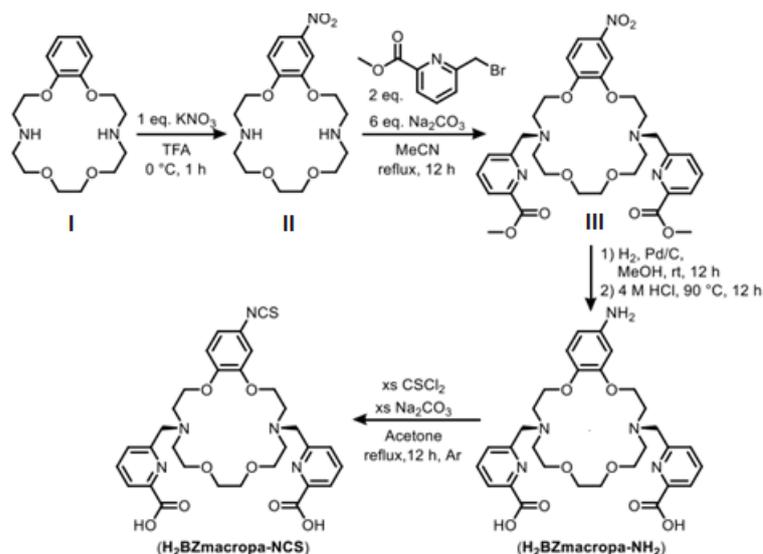
Figura 16. Estruturas químicas dos quelantes **H₂macropa**, **H₂BZmacropa**, **H₂BZ₂macropa**, **H₂macropa-NCS** e **H₂BZmacropa-NCS**.

A eficácia do **H₂macropa** sugere que este arquétipo estrutural é de suma importância para a complexação de $^{225}\text{Ac}^{3+}$. Com base nesse modelo, Kadassery e colaboradores (2022) investigaram dois novos análogos do **H₂macropa**. As novas propostas são versões rígidas do quelante original, contendo um (**H₂BZmacropa**) ou dois (**H₂BZ₂macropa**) anéis benzílicos dentro do macrociclo de 18 membros. Sua hipótese consistia na ideia de que a diminuição da flexibilidade conformacional desses novos análogos os pré-organizaria para uma complexação mais eficaz e estável do íon $^{225}\text{Ac}^{3+}$ (**Figura 17**). Além disso, um quelante bifuncional, **H₂BZmacropa-NCS**, e seu conjugado com o anticorpo codrituzumab (GC33) direcionado ao glipicano-3 (GPC3) foram preparados.



Figura 17. Proposta estrutural do complexo ^{225}Ac -H₂BZmacropa sintetizado por Kadassery e colaboradores (2022).

Foram utilizados cálculos de DFT (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) para mostrar que o uso de grupos fenil na estrutura principal melhora sua organização às custas da entalpia global de ligação do metal. Esses resultados destacam os diferentes fatores que precisam ser considerados no projeto e na otimização de quelantes para aplicações em medicina nuclear. Apesar da menor estabilidade termodinâmica com La^{3+} em comparação com **H₂macropa**, os estudos de complexação entre o $^{225}\text{Ac}^{3+}$ e esses novos ligantes foram realizados eficazmente, resultando em compostos de alta atividade específica em questão de minutos à temperatura ambiente. Esses quelantes estão entre os poucos candidatos que podem se ligar ao ^{225}Ac sob condições tão brandas, o que os torna interessantes ao uso com vetores macromoleculares sensíveis à temperatura. Com base nesses resultados promissores, sintetizou-se a variante bifuncional **H₂BZmacropa-NCS** (**Esquema 1**).



Esquema 1. Esquema reacional das sínteses dos quelantes **H₂BZmacropa-NH₂** e **H₂BZmacropa-NCS** (Esquema retirado de Kadassery, 2022).

Divergindo de outros quelantes bifuncionais macrocíclicos utilizados para a complexação do Actínio-225, posicionou-se o grupo funcional reativo diretamente no macrociclo, em vez de posicioná-los nas porções pendentes. Essa diferença de *design* tem duas implicações importantes. Primeiro: a abordagem sintética é modular, permitindo a instalação de diferentes grupos doadores pendentes sem perturbar o grupo funcional no macrociclo; segundo: a estabilidade do grupo funcional –NCS é substancialmente aumentada em relação à do **H₂macropa-NCS**. Para este último, o grupo –NCS é instalado no grupo picolinato pendente e hidrolisa rapidamente tanto no estado sólido quanto em solução. Essas propriedades tornaram o transporte e o armazenamento desse composto um desafio e tanto, porém, a estabilidade frente a hidrólises foi aprimorada no **H₂BZmacropa-NCS**, o que o torna mais acessível para pesquisas futuras. Além disso, conjugou-se este novo quelante bifuncional ao anticorpo GC33, que pode ser utilizado para direcionar o complexo aos cânceres hepáticos que expressam GPC3 (Kadassery, 2022).

Os estudos de estabilidade sérica e biodistribuição mostraram que o GC33-BZM (**GC33-H₂BZmacropa-NCS**) marcado com ²²⁵Ac é menos estável do que o conjugado com **H₂macropa**, mas ainda capaz de entregar este radionuclídeo ao local do tumor. Embora a estabilidade do ²²⁵Ac-GC33-BZM apresente algumas

preocupações, a otimização adicional deste novo quelante bifuncional, através da modificação dos braços doadores pendentes ou extensão do ligante entre o grupo -NCS reativo e o anel aromático, pode resultar em complexos de maior estabilidade adequados para desenvolvimento clínico adicional.

Em 2024, Morgan e colaboradores descreveram o desenvolvimento de um quelante derivado do **H₂macropa** capaz de promover a complexação em condições brandas e com a estabilidade necessária do ²²⁵Ac. No qual relata-se o desenvolvimento de uma rota sintética de uma única etapa para a produção de variantes substituídas não simétricas do **H₂macropa** e a incorporação de um grupo funcional SqOEt (éster etílico da esquaramida) separado do macrociclo pelo etilenoglicol, **H₂macropaSqOEt** (**Figura 18**).

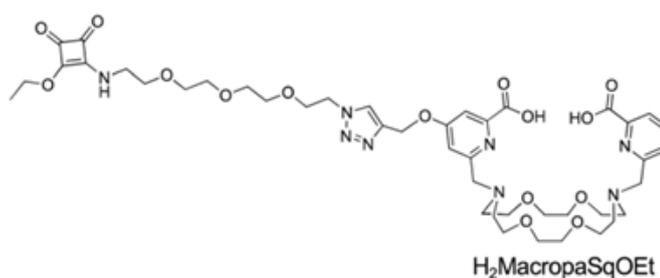
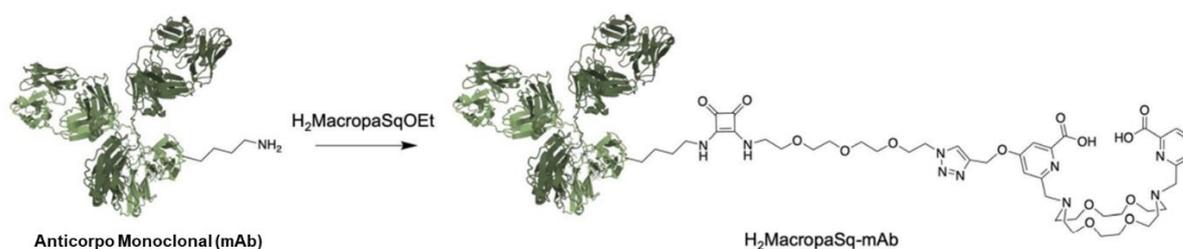


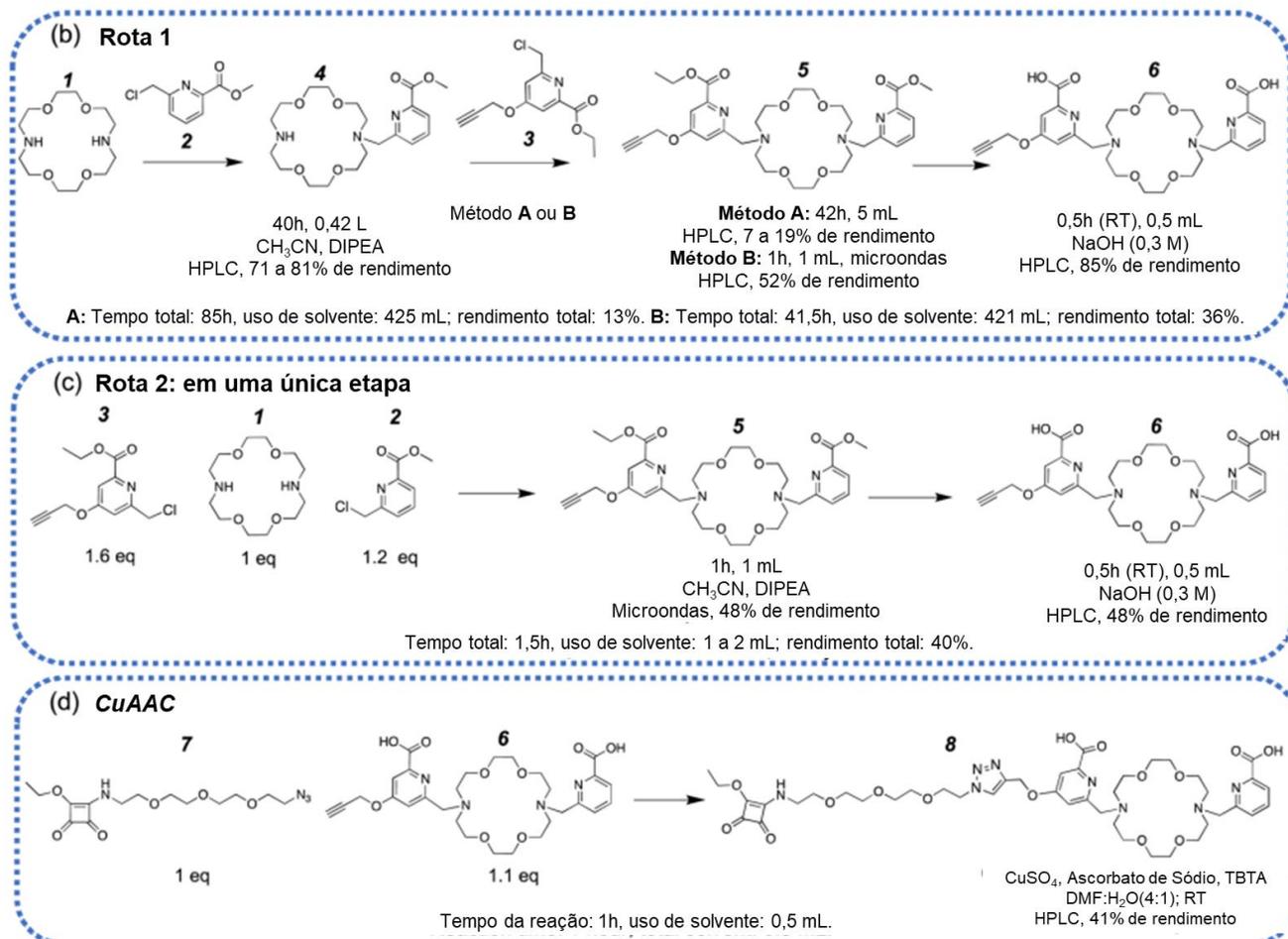
Figura 18. Estrutura química do quelante **H₂macropaSqOEt**.

Os ésteres etílicos da esquaramida são estáveis em relação à hidrólise e possuem uma longa vida útil quando comparados aos isotiocianatos. Além disso, reagem seletivamente com aminas dos resíduos de lisina presentes em anticorpos à temperatura ambiente e em soluções aquosas (**Esquema 2**). O grupamento diamida presente na SqOEt é muito estável devido à sua aromaticidade. Grupos funcionais da esquaramida também são considerados isósteros para uma variedade de grupos carboxilatos o que significa maior estabilidade em comparação com as tioureias formadas pelo acoplamento dos isotiocianatos.



Esquema 2. Reação entre o quelante **H₂macropaSqOEt** e o anticorpo monoclonal (Retirado de Morgan, 2024).

Uma nova abordagem sintética assistida pela irradiação das micro-ondas foi desenvolvida para a preparação de ligantes diaza-éter de coroa funcionalizados não simétricos. Esta nova metodologia foi utilizada para preparar o **H₂macropaSqOEt**, que, posteriormente, foi conjugado a uma variante humana do anticorpo monoclonal girentuximab (hG250). Inicialmente, a síntese do **H₂macropaSqOEt** foi realizada pela rota 1 que envolveu 3 etapas incluindo duas etapas para a introdução dos grupamentos benzílicos (um de cada lado da molécula) no diaza-éter de coroa. Na segunda etapa, para a inserção do segundo grupamento benzílico, utilizou-se dois métodos (A - aquecimento convencional e B - irradiação das micro-ondas), no qual observou-se que o método B foi mais eficiente (52% de rendimento). Na rota 2, a síntese do intermediário dibenzilado assimétrico foi realizada *one-pot*, ou seja, em uma única etapa no qual o rendimento foi compatível com a rota 1 (48% de rendimento). A vantagem da síntese assistida por irradiação das micro-ondas foi observada na diminuição do tempo reacional e na economia de solvente. A reação de *click-chemistry* usando CuAAc (sulfato de cobre e ácido ascórbico) forneceu o quelante **H₂MacropaSqOEt** (**Esquema 3**).



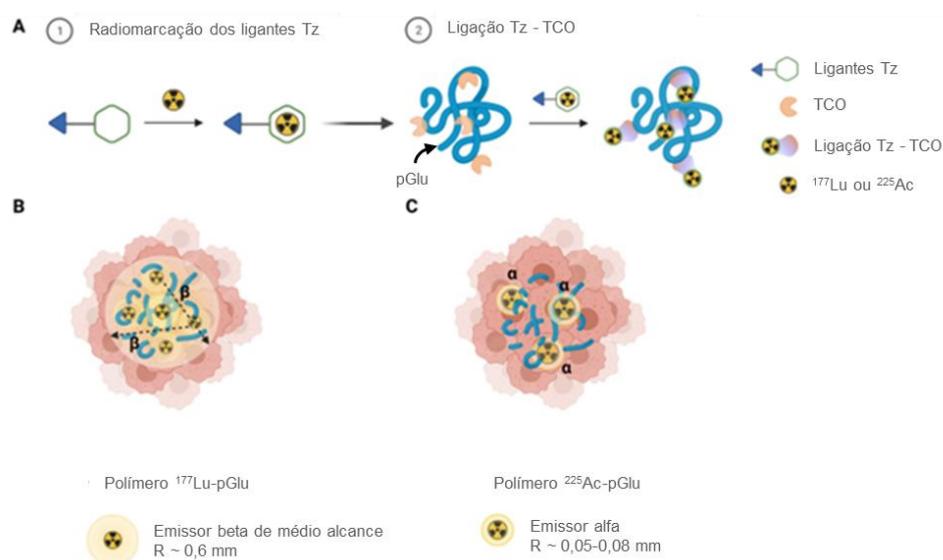
Esquema 3. Esquemas reacionais para as sínteses dos intermediários e o quelante **H₂MacropaSqOEt** via irradiação das microondas (Retirado de Morgan, 2024).

Em seguida, a incorporação do hG250 foi proposta porque este anticorpo facilita a ligação do composto de coordenação à anidrase carbônica IX (ACIX), que é superexpressa em tumores em situação de hipoxia e, portanto, mais resistentes à terapia de radiação convencional com partículas beta (β), favorecendo, então, o tratamento com radiometais emissores de partículas alfa (α). A última etapa, que consiste na radiomarcagem do **H₂macropaSq-hG250** com o emissor alfa $^{225}\text{Ac}^{3+}$ pode ser realizada em 1 minuto à temperatura ambiente, resultando no ^{225}Ac -MacropaSq-hG250 com excelentes rendimentos radioquímicos.

Morgan e colaboradores (2024) empregaram o novo composto no tratamento de camundongos com xenoinxertos (inxertos realizados entre diferentes espécies) de um tumor de carcinoma de células renais, SK-RC-52, que resultou em uma excelente resposta terapêutica acompanhada de poucos sinais de toxicidade

evidente, o que o torna um quelante superior ao **DOTA** para a utilização do ^{225}Ac em imunoterapia. Os autores também descreveram a possibilidade de utilização do **H₂macropaSqOEt** para modificar outros anticorpos além do hG250, tornando-o um quelante extremamente promissor, para imunoterapia envolvendo o Actínio-225, devido a sua alta adaptabilidade.

Em 2022, Shalgunov e colaboradores desenvolveram novos quelantes para o emprego de radionuclídeos no tratamento de câncer no fígado, nos rins e nos ossos. O trabalho consiste na radiomarcagem do poli(ácido α -glutâmico), **pGlu**, com ^{177}Lu e ^{225}Ac (**Esquema 4**), por causa das seguintes vantagens: altamente biocompatível, biodegradável e sua utilização no *design* de drogas poliméricas que entraram em estudos clínicos para o tratamento de vários tipos de câncer, como por exemplo o Opaxio™ (paclitaxel poliglumex). Porém, para sua utilização, se faz necessária a preparação do **pGlu** com uma reação de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons (esta reação envolve um dieno constituído de quatro elétrons π que interagem com um dienófilo constituído de dois elétrons π para formar um único estado de transição com seis elétrons π , formando-se duas novas ligações σ (C-C) e uma nova ligação π) envolvendo o *trans*-cicloocteno (**TCO**) e quelatos de 1,2,4,5-tetrazina (**Tz**) para que a formação de um complexo estável com ^{225}Ac seja alcançada em condições brandas, como foi o caso do quelante **H₂macropa** que após passar pela reação de Diels-Alder forma complexos estáveis com o ^{225}Ac em 5 minutos à temperatura ambiente.



Esquema 4. Ilustração esquemática do polímero **pGlu** marcado com ^{177}Lu ou ^{225}Ac para a terapia alfa e beta de tumores (Retirado de Shalgunov, 2022).

Na reação de Diels-Alder de demanda inversa de elétrons, um quelante bifuncional é covalentemente ligado à **Tz** e marcado com um radioisótopo. Posteriormente, o conjugado **Tz-quelante** marcado reage com polipeptídeos modificados com **TCO** sob condições brandas para obter a macromolécula radiomarcada. Neste caso, o polipeptídeo modificado é o **pGlu** e o papel do **TCO** é funcionalizá-lo para permitir a conjugação de moléculas bioativas selecionadoras de sítio a ele. Shalgunov e colaboradores (2022) citaram em seu trabalho que Poty e colaboradores (2022) avaliaram esta estratégia para a marcação de dois anticorpos com **Tz** funcionalizados com **DOTA** para complexação de ^{225}Ac e relataram maior rendimento radioquímico e atividades em comparação com abordagens de radiomarcagem direta de anticorpos com ^{225}Ac .

Ainda no trabalho de Shalgunov e colaboradores (2022), foram propostos quelantes (**Figura 19**) por meio da preparação e radiomarcagem de cinco construções de **Tz** contendo o quelante **DOTA heptadentado** (1–3) ou **octadentado** (4 e 5) com ^{177}Lu e ^{225}Ac . Além disso, um ligante de polietilenoglicol (PEG) foi inserido nas estruturas 1 e 4 para produzir os compostos 2 e 5, respectivamente, pois, nessas estruturas, onde as partes **Tz** e **DOTA** foram conectadas, na ausência de um espaçador, havia indícios de uma influência deletéria na reatividade um do outro. Além dos **Tz metil-substituídos** (1, 2, 4 e 5), foram selecionados para o estudo um derivado **Tz bispíridil-substituído** (3) com um ligante PEG₁₁ (polietilenoglicol com 11 subunidades de etilenoglicol). Por fim, avaliou-se a complexação de ^{225}Ac com um **Tz** conjugado ao **macropa** livre de ligantes (6). Estes derivados **Tz** radiomarcados foram, então, reagidos com o **pGlu** modificado com **TCO** e as eficiências tanto de quelação de radiometal quanto dos rendimentos obtidos de conjugados **pGlu** radiomarcados para diferentes quelatos de **Tz** foram comparadas.

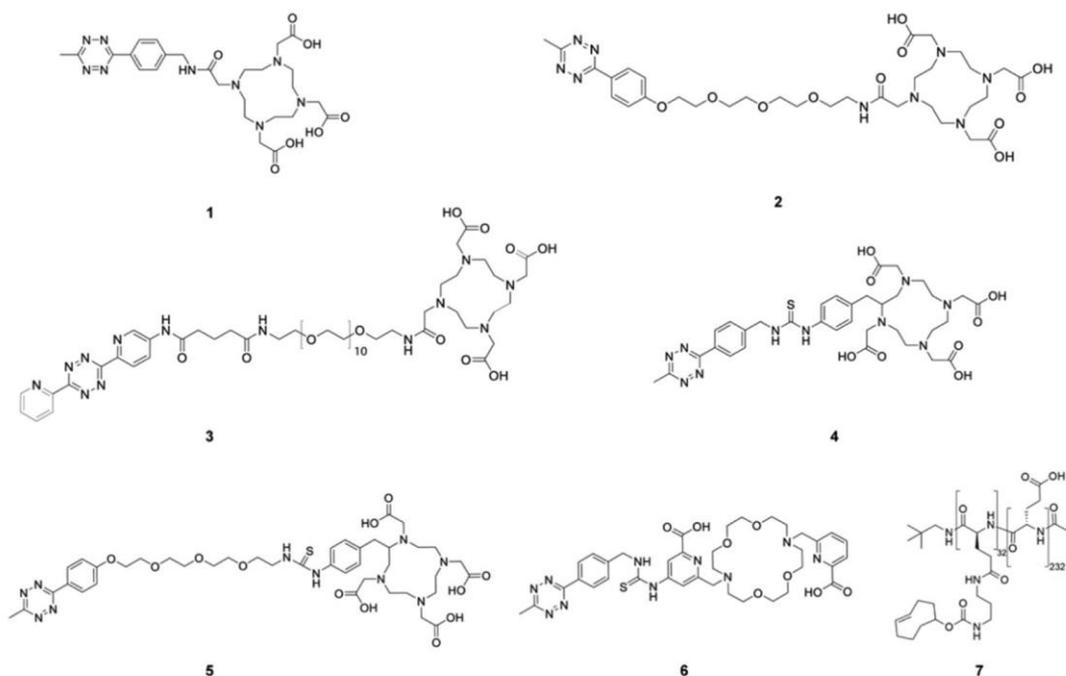


Figura 19. Estruturas químicas dos quelantes **DOTA**, **Tz**, **pGlu** entre outros.

Uma vantagem importante dos polímeros modificados em relação aos anticorpos é que o número de grupos **TCO** pode ser variado amplamente para controlar a cinética de ligação da reação de Diels-Alder e a quantidade do radionuclídeo.

As conversões radioquímicas (RCC, do inglês *Radiochemistry Conversion*) de quelação para **Tzs-DOTA** com um ligante PEG (2 e 5) foram consideravelmente menores do que para **Tzs-DOTA** relacionados estruturalmente sem ligante (1 e 4) (**Figura 20**). Pode-se argumentar que, ao contrário de nossas expectativas antes do estudo, a cadeia PEG em 2 e 5 pode impedir estericamente a quelação de ^{225}Ac por **DOTA** em vez de preservar suas propriedades quelantes ao afastar a porção **Tz**. No entanto, $[\text{}^{225}\text{Ac}]_3$, com um ligante PEG₁₁ em comparação com 2 e 5, mostrou as conversões radioquímicas de quelação semelhantes a 1 e 4. Em contraste com os **Tzs-DOTA**, o **macropa-Tz** (6) mostrou excelente quelação de ^{225}Ac em temperatura ambiente após 30 minutos (RCC de >98%). **Macropa** mantém uma grande cavidade macrocíclica adequada para o íon $^{225}\text{Ac}^{3+}$ (1,12 Å; CN = 6) e foi relatado como um quelante altamente promissor em comparação com o **DOTA**. Como consequência das

RCCs de quelação mais baixas para ^{225}Ac em comparação com ^{177}Lu , os rendimentos radioquímicos (RCY, do inglês *Radiochemistry Yield*) isolados dos conjugados de **pGlu-TCO** marcados com ^{225}Ac excederam 40% para apenas 3 dos 6 quelatos-Tzs de ^{225}Ac investigados (**Figura 20**).

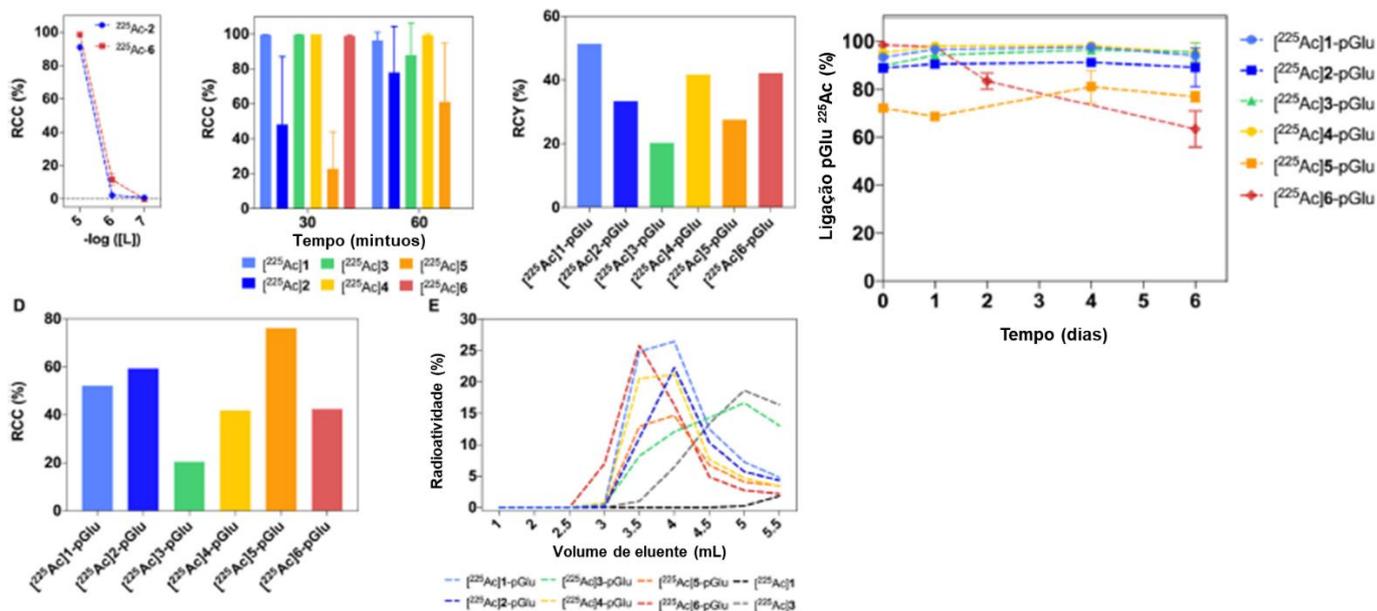


Figura 20. Resultados das conversões e rendimentos radioquímicos (Retirado de Shalgunov, 2022).

Assim como $[^{177}\text{Lu}]\text{-DOTA-Tzs}$, apenas cerca de metade da atividade de ^{225}Ac quelada, em média, pôde ser isolada como polímero marcado com ^{225}Ac . Uma observação nesse aspecto foi o $[^{225}\text{Ac}]3$, que mostrou a conversão radioquímica de apenas 20%, apesar de ter uma conversão radioquímica de quelação quase quantitativa. Uma explicação possível para este achado é que $[^{225}\text{Ac}]3$ poderia se decompor parcialmente e perder sua reatividade durante a incubação prolongada em alta temperatura (1 h à 85 °C) necessária para a quelação de ^{225}Ac por **DOTA**. Esta explicação é indiretamente apoiada por estudos anteriores, onde **Tzs-bispiridil**, como 3, foram relatados como mais reativos, mas menos estáveis em comparação com **Tzs-metilados**, como 1, 2, 4 e 5.

Outra explicação poderia ser que $[^{225}\text{Ac}]3$, com um peso molecular relativamente alto (~2 kDa), não pôde ser eficientemente separado do conjugado correspondente $[^{225}\text{Ac}]3\text{-pGlu}$ pela coluna PD-10 (as colunas PD-10 são colunas

plásticas para aplicações de uso único usando fluxo por gravidade. As colunas suportam até aproximadamente 13 mL de resina de cromatografia).

Outro ponto fora da curva é o $[^{225}\text{Ac}]_5$, que mostrou uma conversão radioquímica incomumente alta (76%), mas o conjugado $[^{225}\text{Ac}]_5\text{-pGlu}$ purificado foi posteriormente encontrado contendo 28% de ^{225}Ac não quelado. Em resumo, a purificação por coluna PD-10 não funcionou bem o suficiente para o isolamento dos conjugados $[^{225}\text{Ac}]_3\text{-pGlu}$ e $[^{225}\text{Ac}]_5\text{-pGlu}$. Todos os conjugados de **pGlu** marcados com ^{177}Lu mostraram excelente estabilidade no plasma - menos de 5% de ^{177}Lu não quelado ao longo de seis dias. Para **pGlu** marcado com ^{225}Ac preparado a partir de **Tzs-DOTA** sem ligante ($[^{225}\text{Ac}]_1\text{-pGlu}$ e $[^{225}\text{Ac}]_4\text{-pGlu}$), assim como para $[^{225}\text{Ac}]_3\text{-pGlu}$ preparado a partir do **Tz-DOTA** com ligante de cadeia longa, $[^{225}\text{Ac}]_3$, o conteúdo de ^{225}Ac não quelado permaneceu abaixo de 10% ao longo de seis dias de incubação. Para o conjugado de **pGlu** correspondente ao **Tz-DOTA** com o maior conteúdo de ^{225}Ac não quelado, $[^{225}\text{Ac}]_5\text{-pGlu}$, nenhuma degradação adicional pôde ser detectada durante a duração do ensaio de estabilidade. Assim, não parece haver diferença entre a estabilidade de complexos de **DOTA heptadentados** e **octadentados** de ^{177}Lu e ^{225}Ac . O conjugado $[^{225}\text{Ac}]_6\text{-pGlu}$ preparado a partir do $[^{225}\text{Ac}]_6\text{macropa-Tz}$ mostrou uma perda mensurável da atividade de ^{225}Ac ao longo de seis dias no plasma, com conteúdo de ^{225}Ac não quelado atingindo 37% no dia 6.

Portanto, de acordo com os autores, embora o quelante **macropa** tenha mostrado eficiência na quelação de ^{225}Ac em condições de marcação muito mais brandas em comparação com **DOTA**, sua capacidade de retenção de ^{225}Ac foi claramente inferior ao **DOTA**.

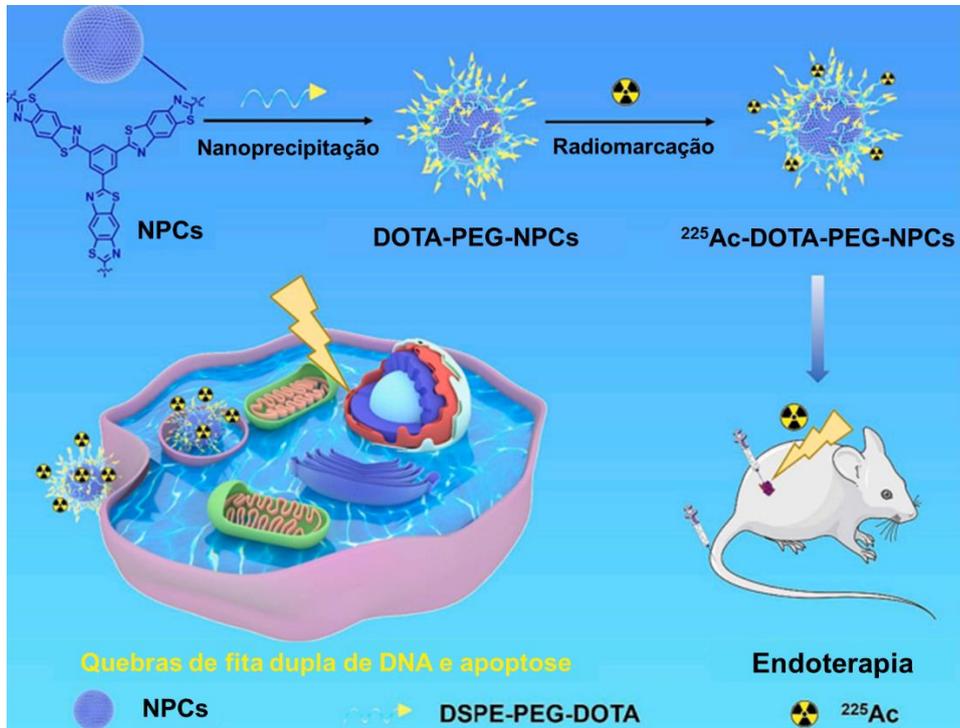
3.2 Nanopartículas

Segundo Chen e colaboradores (2023), embora o Actínio-225 tenha alcançado grandes avanços tanto em investigações pré-clínicas quanto em ensaios clínicos, um dos problemas a serem transpostos é o fato de sua longa meia-vida não ser tão compatível às meias-vidas dos vetores biológicos amplamente utilizados, divergindo dos autores do tópico sobre quelantes.

O exemplo citado é o do ^{225}Ac -FAPI-04 (FAPI, do inglês *fibroblast activation protein inhibitor*), que é excretado em altas quantidades em poucas horas devido à rápida eliminação dos FAPI do tecido tumoral, fazendo com que a irradiação não intencional de tecidos que não são alvo ocorra e limitando a eficácia terapêutica durante um período longo de tratamento. Neste sentido, é de suma importância o desenvolvimento de carreadores que permitam prolongar de maneira efetiva a retenção da radiação proveniente do ^{225}Ac exclusivamente no local do tumor e, assim, poupar as células vizinhas saudáveis. A proposta do grupo de trabalho em questão consiste na incorporação de nanocarreadores aos conjugados que têm como base o ^{225}Ac para, dessa maneira, estender a aplicação prática desses radiofármacos, pois, segundo eles, medicamentos à base de nanopartículas são capazes de alcançar acumulação eficiente e maior retenção da radiação no local alvo, seja por permeabilidade aumentada e retenção ou conjugando ligantes alvo, resultando em efeitos terapêuticos aprimorados.

Chen e colaboradores defendem que por meio de nanocarreadores com um *design* requintado é possível capturar e fixar novamente os radionuclídeos filhos que foram gerados por outro radionuclídeo com longa cadeia de decaimento, que é o caso do Actínio-225. Os nanocarreadores sugeridos para o emprego na terapia alfa direcionada são as nanopartículas de polímeros π -conjugados (NPCs) biocompatíveis, compostos orgânicos covalentes, que se comparados aos nanocarreadores inorgânicos tradicionais, possuem méritos insubstituíveis na terapia do câncer como: modificação química, boa biodegradabilidade, baixa biotoxicidade *in vivo* e flexibilidade de *design*, mas, que ainda não tinham sido introduzidos em medicamentos emissores de alfa à época, no ano de 2023.

Conforme ilustrado abaixo (**Esquema 5**), as NPCs foram preparadas usando uma reação de condensação e modificados com polímero anfifílico para formar o precursor **DOTA-PEG-NPCs**. Após a marcação radioativa, obteve-se um nanocomposto com potencial para atuar na endoradioterapia, as ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs.



Esquema 5. Ilustração esquemática da endoradioterapia usando ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs (figura retirada do artigo de Chen e colaboradores, 2023).

Os espectros tanto na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) (UV-Vis-NIR espectrofotômetro UV-3600) quanto na região do infravermelho (IV) (FT-IR, NEXUS 670) estão dispostos na **Figura 21**.

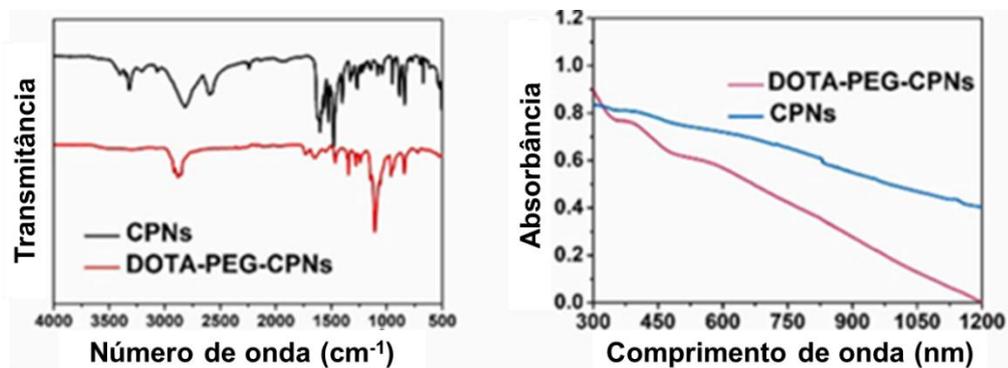


Figura 21. Espectros de UV-Vis e IV das **NPCs** e **DOTA-PEG-NPCs**.

As **DOTA-PEG-NPCs** sem marcação com ^{225}Ac não exibiram toxicidade significativa para as células (**Figura 22A**), provando a grande biocompatibilidade deste quelante. Por outro lado, foi observada uma diminuição de aproximadamente 30% em 24h e 40% em 48h na viabilidade das células de carcinoma mamário murino 4T1 na concentração mais alta (2 KBq/mL) após incubação com ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs (**Figura 22B**). A toxicidade do ^{225}Ac para as células tumorais provém das quebras da fita dupla do DNA induzidas pela radiação alfa. Esses resultados revelaram o excelente efeito de eliminação de células dos **DOTA-PEG-NPCs** radiomarcados, mesmo em baixas doses de radiação (**Figura 22B**), levando o grupo de pesquisa a explorar a potencial aplicação na terapia de tumores *in vivo*.

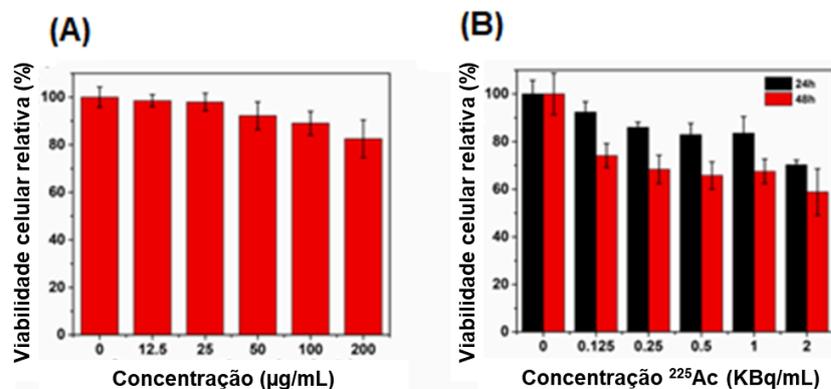


Figura 22. Resultados dos testes de toxicidade das **DOTA-PEG-NPCs** .

Para os testes *in vivo* utilizou-se 6 grupos de camundongos BALB/c (fêmeas, 5 semanas), com 7 camundongos por grupo e portadores do tumor 4T1 (o carcinoma mamário murino 4T1 é um modelo experimental muito utilizado na avaliação e melhor compreensão da biologia dos tumores. Trata-se de uma linhagem celular altamente tumorigênica e invasiva, onde são observadas metástases em diversos órgãos), dos quais: 1) solução tampão fosfato - PBS (do inglês, *phosphate buffer solution*), 2) DOTA-PEG-NPCs (10 mg/kg), 3) ^{225}Ac intravenoso, 4) ^{225}Ac injeção intratumoral, 5) ^{225}Ac -DOTA-PEGNPCs intravenoso (10 mg/kg de DOTA-PEG-NPCs, 1 µCi de ^{225}Ac), 6) ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs intratumoral (10 mg/kg de DOTA-PEG-NPCs, 1 µCi de ^{225}Ac). Conforme mostra a Figura abaixo, em comparação com o grupo PBS, as DOTA-PEG-NPCs não radiomarcadas não mostraram efeito considerável na supressão do crescimento tumoral, indicando que o nanocarreador sem

radiomarcção alfa não teve efeito terapêutico. Em contrapartida, foi observada uma inibição significativa do crescimento tumoral nos camundongos que receberam ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs após a injeção intratumoral; o tamanho do tumor praticamente não aumentou apresentando uma ligeira diminuição entre o 10^o e o 14^o dia de tratamento (Figura 23).

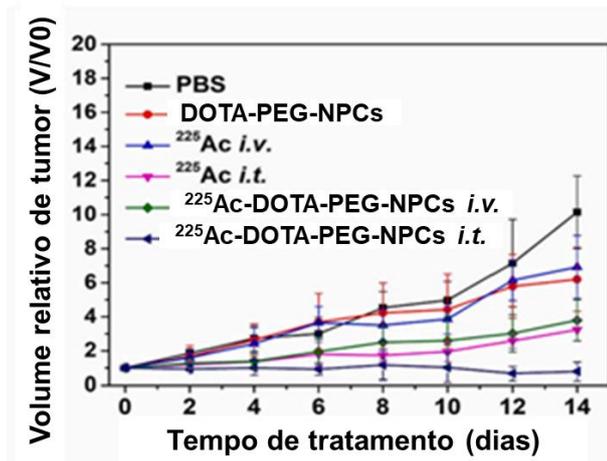


Figura 23. Resultados dos testes *in vivo* em camundongos portadores do tumor 4T1.

Além disso, notou-se um aumento considerável da sobrevida média nos camundongos que receberam ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs; essa sobrevida foi de 21 e 35 dias para os grupos que receberam o potencial radiofármaco de maneira intravenosa e intratumoral, respectivamente (Figura 24).

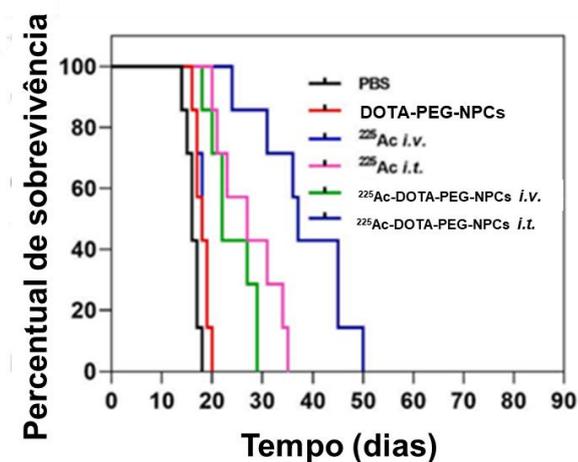


Figura 24. Resultados da sobrevida média dos camundongos utilizados nos testes *in vivo*.

Os camundongos tratados com **PBS** ou **DOTA-PEG-NPCs** morreram 20 dias após a injeção. O efeito terapêutico do ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs foi considerado excelente por Chen e colaboradores e este sucesso pode ser atribuído, segundo eles, a uma maior captação tumoral e a uma retenção prolongada na área do tumor, resultando em uma grande quantidade de energia sob as células cancerosas além de danos causados pela radiação alfa de maneira continuada. A injeção intratumoral em comparação com a administração intravenosa, exibiu melhor efeito terapêutico no tumor, indicando que a administração local é a mais adequada para o tratamento de tumores com o ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs; outro dado interessante está relacionado ao peso corporal dos camundongos, que não mudou significativamente durante todo o período de tratamento, sugerindo baixa ou nenhuma biotoxicidade apreciável aos animais tratados (**Figura 25**).

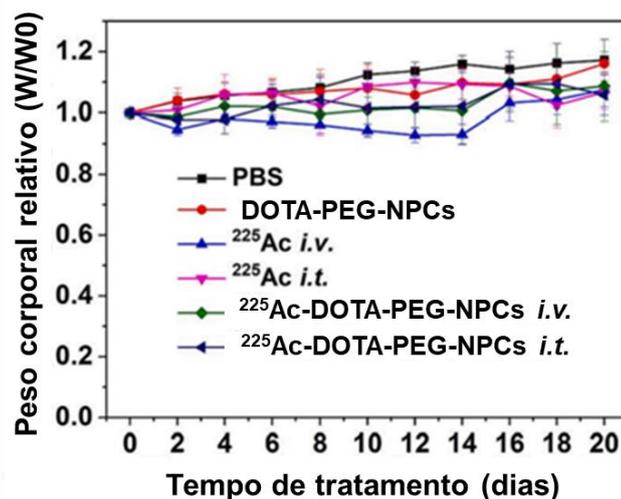


Figura 25. Resultados do tempo de tratamento dos camundongos portadores do tumor 4T1 utilizando (PBS), **DOTA-PEG-NPCs**, ^{225}Ac intravenoso e intratumoral e os complexos ^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs intravenoso e intratumoral.

Passados 7 dias após a injeção, procedeu-se com a análise sanguínea por exame de rotina e a redução de contagens de células como leucócitos, neutrófilos e linfócitos nos grupos tratados com ^{225}Ac foi atribuída à hematotoxicidade tanto do emissor alfa livre quanto de seus radionuclídeos filhos, que não puderam ser devidamente quelados pelo **DOTA** para a efetiva contenção dessas espécies. Realizou-se, também, a análise histológica para avaliar o efeito toxicológico geral do

^{225}Ac -DOTA-PEG-NPCs nos principais órgãos, incluindo coração, fígado, baço, pulmão e rins, ao final dos tratamentos. Segundo esta análise, não houve mudanças morfológicas significativas nos tecidos testados de camundongos tratados com ^{225}Ac -DOTA-PEG-CPNs quando comparados aos controles, demonstrando a ausência de efeitos adversos nos tecidos saudáveis. O grupo de trabalho atribuiu a inconsistência entre as análises histológica e sanguínea à baixa dosagem de ^{225}Ac livre e seus radionuclídeos filhos acumulados nos tecidos saudáveis, que não teriam sido suficientes para causar problemas de toxicidade no longo prazo.

Karpov e colaboradores (2022) também exploraram o uso de nanopartículas (NPs) como carreadores para encapsular o ^{225}Ac , pois consideram uma estratégia promissora para prevenir, ou pelo menos reduzir, o vazamento de radioatividade durante este transporte. Na literatura pesquisada pelo grupo à época (no ano de 2022), a eficiência da retenção de radionuclídeos por tais sistemas de entrega de nanopartículas variou de 5% a 85% e citam como exemplo o uso de lipossomas unilamelares e multilamelares, que foram usados como carreadores do ^{225}Ac e forneceram cerca de 10% de retenção de ^{213}Bi , que é um dos seus radionuclídeos filhos. Outro exemplo citado foi o trabalho de Woodward e colaboradores (2011) que desenvolveram NPs de LaPO_4 para o encapsulamento de ^{225}Ac , que foram capazes de reter 60% de ^{221}Fr e ^{213}Bi em estudos *in vitro* e entre 20 e 30% de ^{213}Bi 120 horas após a injeção *in vivo*. Os estudos mais promissores remontavam à redução de 84% da dose de radionuclídeo injetada durante 24 horas após a injeção, porém, se valendo de NPs no arquétipo núcleo-camadas, que, em trabalhos recentes, indicava possuir uma capacidade superior de sequestrar radionuclídeos emissores de partículas alfa e seus radioisótopos filhos.

Valendo-se do emergente sucesso reportado de NPs no arquétipo núcleo-camadas, propuseram um nanocarreador deste tipo para atuar junto ao ^{225}Ac . A proposta consistiu em um carreador com NPs de SiO_2 no núcleo revestido de camadas de NPs de compostos inorgânicos como o TiO_2 e o ouro (Au). A escolha do TiO_2 foi justificada, principalmente, pelo titânio se tratar de um metal inerte em relação aos meios biológicos, que não causa resposta imune, por não ser tóxico e devido à sua conhecida resistência, que será extremamente necessária para a contenção tanto da energia liberada durante o decaimento do Actínio-225 quanto do vazamento de radioatividade dele e de seus radionuclídeos filhos. Quanto ao emprego do ouro, o

grupo de pesquisa descreveu que este metal vinha sendo amplamente estudado no campo da biomedicina, pois possui estabilidade química, baixa toxicidade e métodos de produção relativamente simples, mas, que, principalmente, as tecnologias existentes possibilitavam a modificação da superfície do ouro com oligonucleotídeos e peptídeos, uma característica chave para futuras pesquisas sobre direcionamento de radionuclídeos aos locais onde as células cancerígenas residem. Por fim, Karpov e colaboradores (2022) defenderam que a utilização de NPs de SiO₂ possibilita a incorporação de radioisótopos aos carreadores sem a necessidade do uso quelantes.

A síntese de todos os tipos de NPs foi realizada utilizando o método *sol-gel*. Tetrabutóxido de titânio IV [**Ti(C₄H₉O)₄**] e tetracloroaurato de hidrogênio [**HAuCl₄**] (**Figura 26**) foram utilizados como precursores para formar as camadas metálicas na superfície do núcleo de NPs de SiO₂, que posteriormente foram conjugados ao ²²⁵AcNO₃ em uma solução tampão **HEPES** (ácido 4-(2-hidróxi-1-piperazina)etanosulfônico) (**Figura 26**) à 70°C por 1 hora.

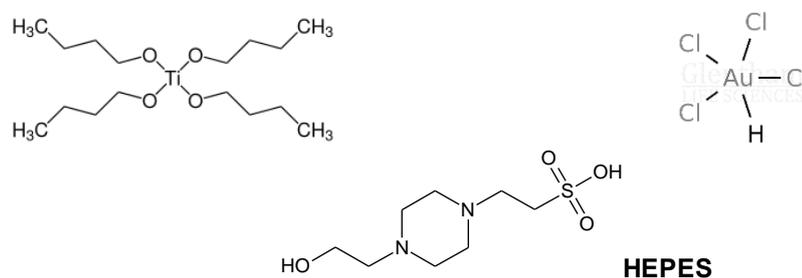


Figura 26. Estruturas químicas do [**Ti(C₄H₉O)₄**], [**HAuCl₄**] e **HEPES**.

Além disso, a superfície das NPs ²²⁵Ac-SiO₂ foi modificada com dióxido de titânio, produzindo ²²⁵Ac-SiO₂@TiO₂, e com ouro, gerando ²²⁵Ac-SiO₂@Au, conforme mostra a **Figura 27**.

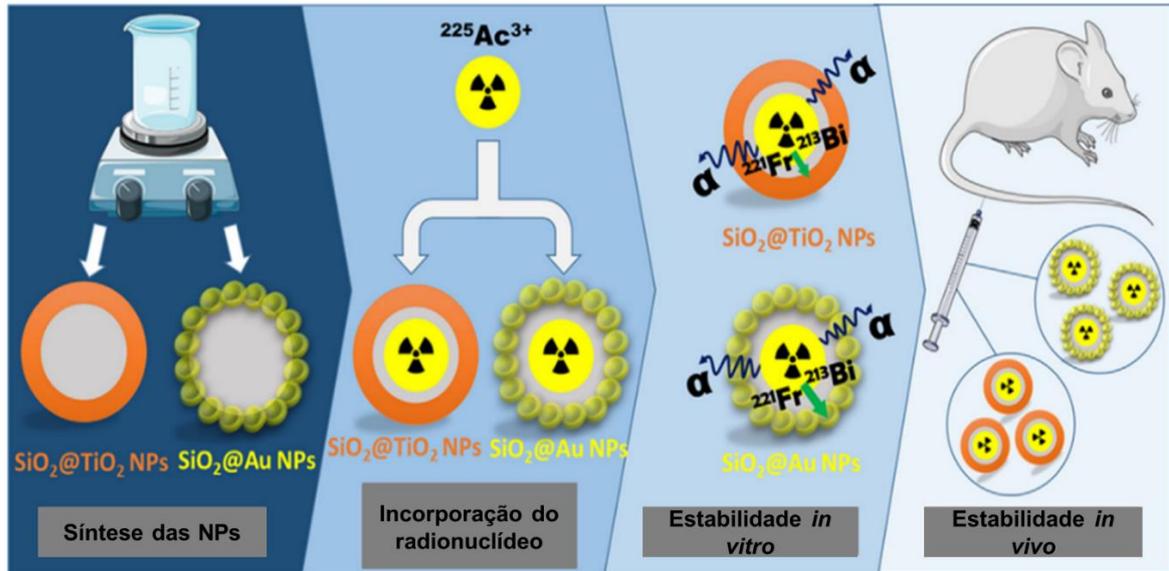


Figura 27. Ilustração da preparação das nanopartículas, incorporação do radionucléido ^{225}Ac e estabilidade *in vitro* e *in vivo*. (Figura retirada de Karpov, 2022).

As imagens do MEV (Microscopia Eletrônica de Varredura) e MET (Microscopia Eletrônica de Transmissão em Alta Resolução) demonstraram diferenças na morfologia da superfície das NPs de $\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ e $\text{SiO}_2@\text{Au}$ em comparação com as NPs de SiO_2 não modificadas (**Figura 28**).

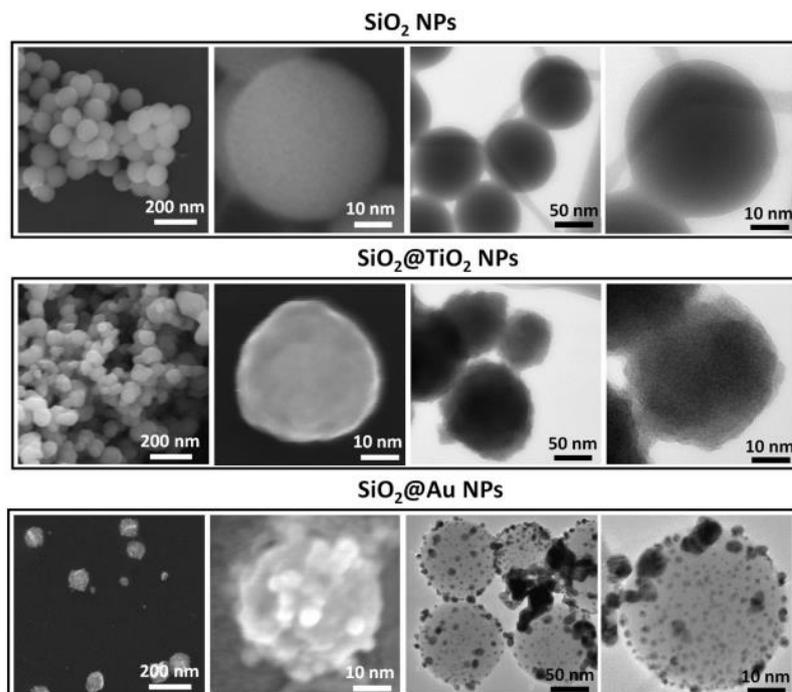


Figura 28. Análises de MEV e MET das nanopartículas SiO_2 , $\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ e $\text{SiO}_2@\text{Au}$ (Figura retirada de Karpov, 2022).

A análise elementar das NPs de $\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$ indicou a presença de picos de Si e O e demonstrou a presença de titânio na superfície. No caso das NPs de $\text{SiO}_2@\text{Au}$, o ouro também pode ser identificado como aglomerados separados na superfície das NPs de SiO_2 . Os espectros de EDS (EDS ou EDX - Espectroscopia de Raios X por Energia Dispersiva) revelaram a presença de Si, O, Ti (NPs de $\text{SiO}_2@\text{TiO}_2$) e Si, O, Au (NPs de $\text{SiO}_2@\text{Au}$), o que comprovou a formação das camadas de TiO_2 e Au ao redor das nanopartículas de SiO_2 (**Figura 29**).

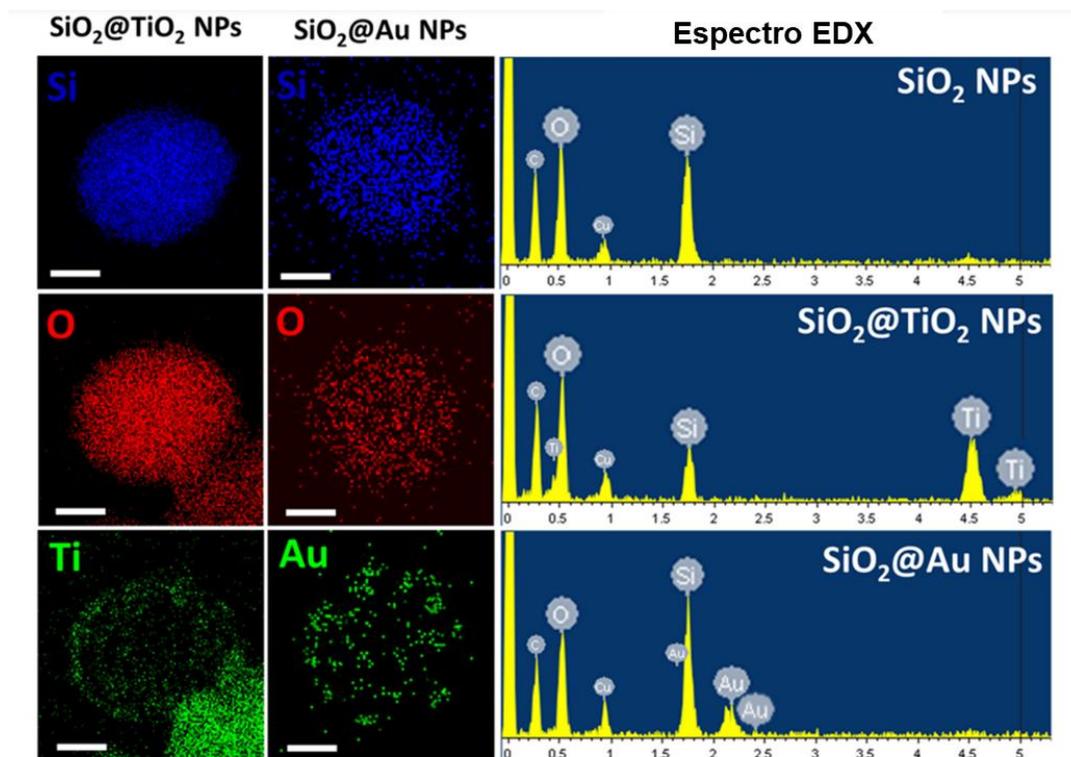


Figura 29. Espectros de EDX das nanopartículas sintetizadas por Karpov e colaboradores (2022).

Para a avaliação *in vitro* as nanopartículas radiomarcadas foram ressuspendidas em soro humano e incubadas por 30 dias à 37°C ; as atividades radioativas das amostras e dos sobrenadantes foram medidas em um espectrômetro gama calibrado (ORTEC, EUA) utilizando as energias de 218 keV (^{221}Fr) e 440 keV (^{213}Bi) (**Figura 30**).

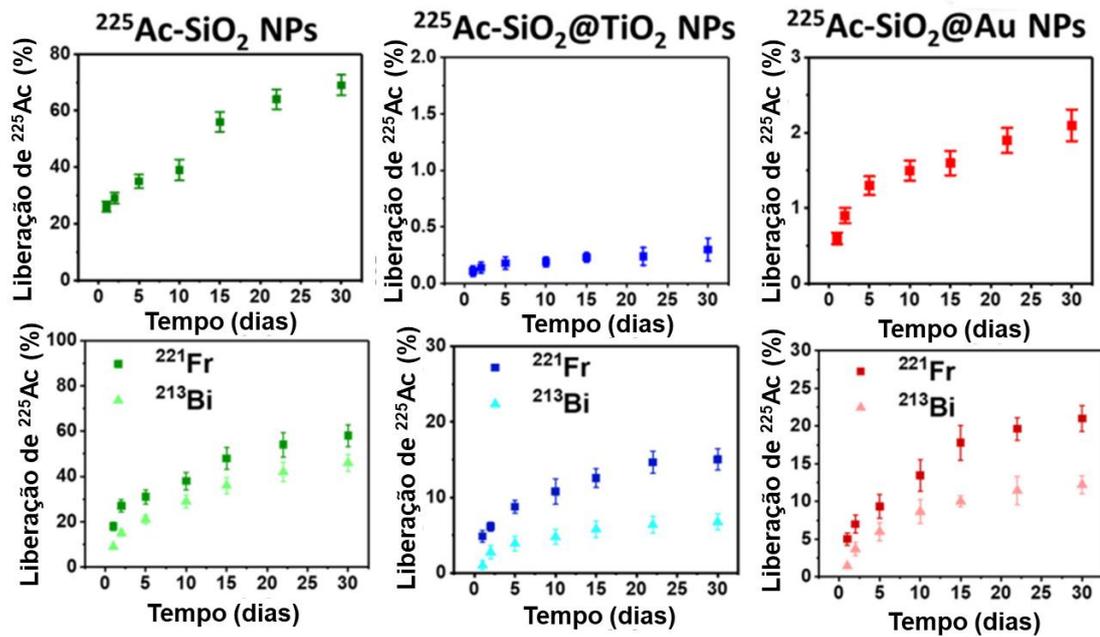


Figura 30. Resultados das avaliações *in vitro* das nanopartículas (Figura retirada de Karpov, 2022).

Na avaliação *in vivo* de ^{225}Ac e seu radioisótopo filho (^{213}Bi) foi feita em camundongos DBA (do inglês, *Dilute Brown Non-Agouti*) machos saudáveis (8 semanas, 18 a 22 g). Para isso, suspensões de nanopartículas radiomarcadas com ^{225}Ac (SiO_2 , $\text{SiO}_2@Au$ e $\text{SiO}_2@TiO_2$) foram injetadas intravenosamente na veia caudal destes camundongos. No 1º, 3º e 10º dia após a injeção, os camundongos foram sacrificados e realizada análise radiométrica de cada órgão (coração, rins, fígado, pulmões e baço) tendo como controle o isótopo livre de ^{225}Ac . De acordo com os resultados obtidos (**Figura 31**), o isótopo livre de ^{225}Ac acumulou-se principalmente nos rins e no fígado.

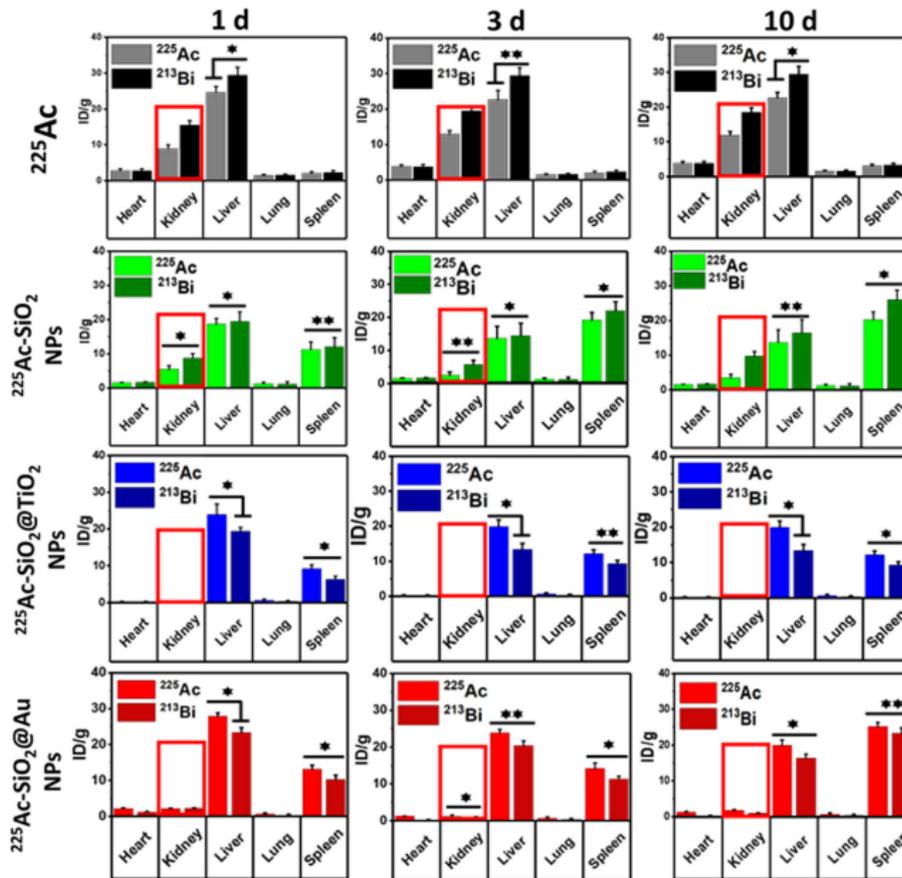


Figura 31. Resultados das avaliações *in vivo* com as nanopartículas radiomarcadas (Figura retirada de Karpov, 2022).

A comparação entre os resultados obtidos na diminuição da liberação de ^{225}Ac e seus radioisótopos filhos *in vitro* e *in vivo* está esquematizada na **Tabela 5**.

Tabela 5. Comparação da eficiência de retenção do radionuclídeo *in vitro* e *in vivo* (Retirado de Karpov, 2022).

NPs núcleo-camada (<150 nm)	Liberação <i>in vitro</i> de ^{225}Ac , ^{221}Fr e ^{213}Bi	Acumulação nos rins <i>in vivo</i> *	Tempo pós-injeção
mAb-LaPO ₄ NPs (3–5 nm)	0.1%, 60%, 60%	8.5 ± 0.2 %	24 h
mAb-LaPO ₄ @Au NPs (27 nm)	-, 30%, 31%	1.5 ± 0.3 %	24 h
Au@TADOTAGA	78%, -, -	8.8 ± 0.3 %	10 d
SiO ₂ NPs	20%, 58%, 46%	4.7 ± 0.5 %	10 d
SiO ₂ @TiO ₂ NPs	0.3%, 15%, 6%	0.73 ± 0.24 %	10 d
SiO ₂ @Au NPs	2.6%, 22%, 13%	1.6 ± 0.4 %	10 d

*Foi medido o sinal radioativo de ^{213}Bi

3.3 Radiofármacos

Os radiofármacos são compostos radioativos utilizados para diagnóstico e terapia. Esses compostos devem ser adequados para administração em seres humanos, ou seja, devem ser estéreis. Geralmente, um radiofármaco possui duas partes: o radionuclídeo e o componente farmacêutico (**Figura 32**). O componente farmacêutico permite que o composto se localize preferencialmente em órgãos ou participe de alguma função do órgão e o radionuclídeo é o responsável por fornecer a radiação que irá destruir as células cancerígenas. Normalmente os radiofármacos usados para diagnóstico envolvem radionuclídeos emissores de raios gama (γ), enquanto aqueles destinados à terapia envolvem emissores α ou β ou até ambos combinados (Loveland, 2017).

	Alvo/Receptor	Molécula/mAb/peptídeo	Radiomarcado/Isótopo β^- /radionuclídeo emissor α
1	PSMA	PSMA617/J591	^{177}Lu -PSMA-617/ ^{225}Ac -PSMA-617 ^{177}Lu -J591/ ^{225}Ac -J591
2	KLK3	hu5A10	^{225}Ac - ^{90}Y -hu5A10
3	DLL3	SC16	^{177}Lu -DTPA-SC16
4	CD46	YS5	^{225}Ac -DOTA-YS5
5	CDCP1	4A06	^{177}Lu -4A06
6	GRPR	RM2	^{177}Lu -RM2

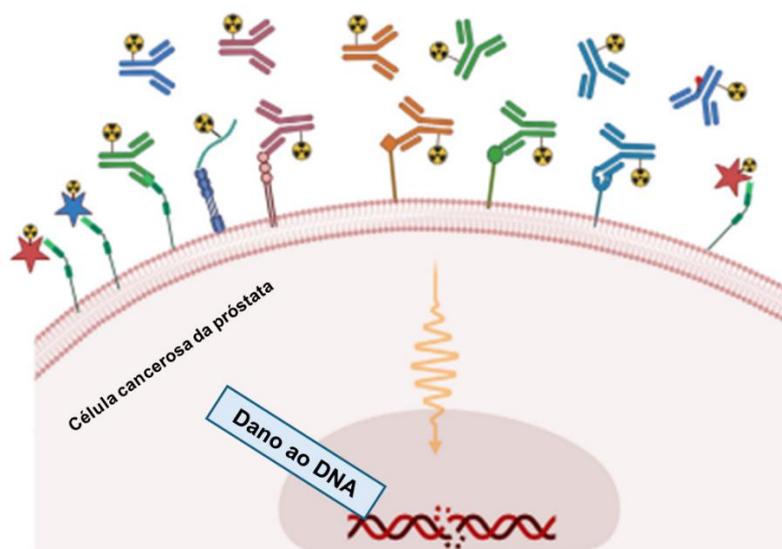


Figura 32. Exemplos de radiofármacos com componentes farmacêuticos baseados em anticorpos e peptídeos que estão em desenvolvimento (ilustração retirada de Alati, 2023).

Song e colaboradores (2024) defendem que a meia-vida é um fator essencial a ser considerado no emprego de radiofármacos, pois deve estar alinhada com a farmacocinética das moléculas transportadoras, o que é crucial para otimizar a relação entre a absorção pelo tumor e a exposição do tecido normal. Quando um radioisótopo com $t_{1/2} = 10$ dias, por exemplo, está ligado a um peptídeo pequeno como molécula carreadora, a maior parte da atividade nos tecidos saudáveis é eliminada antes que ocorra uma quantidade significativa de decaimento, enquanto moléculas que se ligam especificamente às células tumorais e são internalizadas permanecem no tumor por mais tempo, permitindo que a maioria das partículas decaídas deposite energia. Em contrapartida, radionuclídeos com meias-vidas mais curtas são mais adequados para moléculas carreadoras que podem se ligar rapidamente aos tumores, idealmente tumores de pequeno porte ou malignidades hematológicas, com mínimo acúmulo nos tecidos normais. Bhimaniya e colaboradores (2024) afirmaram que a meia-vida do Actínio-225, de aproximadamente 10 dias, e por eles considerada longa, facilita tanto o seu transporte quanto a logística envolvida.

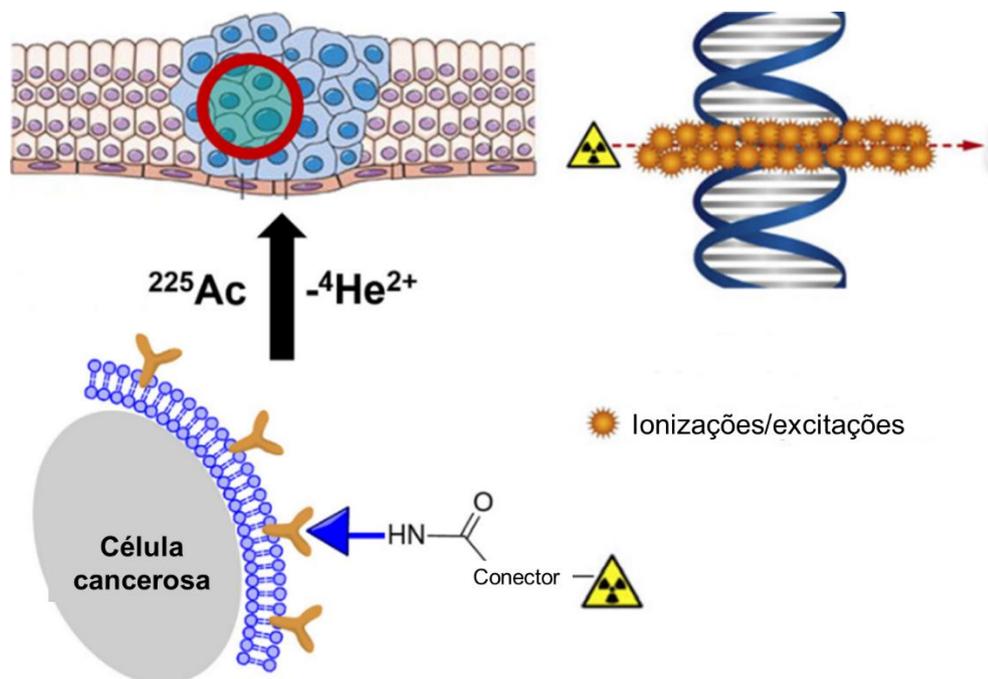


Figura 33. Representação da emissão de partículas alfa (α) pelo Actínio-225 na forma de radiofármaco. (ilustração retirada de Alati, 2023)

Alati e colaboradores (2023) argumentaram que a meia-vida do ^{225}Ac permite aplicações práticas em rotinas clínicas e como possui múltiplos radioisótopos filhos emissores alfa, pode ser usado como um gerador de partículas alfa *in situ* entregando uma dose maior de radiação aos tumores se comparado aos radioisótopos já estabelecidos (**Figura 33**); no entanto, ainda que não esteja completamente esclarecido, é possível que esta característica esteja causando problemas adicionais de toxicidade relacionados à distribuição *in vivo* desses radionuclídeos filhos (Alati, 2023). Estudos comparando dados de citotoxicidade *in vitro* e *in vivo* usando anticorpos radiomarcados com ^{225}Ac demonstraram que são necessários vários logs a menos de radioatividade para atingir a DL_{50} (dose necessária de radiação para matar 50% de uma população), presumivelmente devido à meia-vida mais longa e às múltiplas emissões alfa (Mourtada, 2023).

Segundo Loveland e colaboradores (2017), a unidade natural da radioatividade é desintegrações/tempo, como desintegrações por segundo (dps) ou desintegrações por minuto (dpm), por exemplo. Já a unidade do SI é o becquerel (Bq), em homenagem ao cientista Henri Becquerel, que foi o primeiro a descobrir a radioatividade, onde:

$$1 \text{ Bq} \equiv 1 \text{ desintegração} \cdot \text{s}^{-1} \equiv 1 \text{ decaimento} \cdot \text{s}^{-1} \text{ (Loveland, 2017).}$$

A unidade histórica de radioatividade, que ainda encontra algum uso, é o curie (Ci), em homenagem ao casal Marie e Pierre Curie, em que 1 Ci corresponde a velocidade de decaimento (ou atividade) de 1 g de rádio-226; a conversão para o SI se dá da seguinte maneira: $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo = $3,7 \times 10^{10}$ Bq (Brown, 2016).

Para exemplificar, os estoques de radioatividade em um reator nuclear após o desligamento são tipicamente de 10^9 Ci (GCi), enquanto fontes de radiação usadas em experimentos de rastreamento têm atividades na ordem de μCi (10^{-6} Ci) e os níveis ambientais de radioatividade são da ordem de nCi (10^{-9} Ci) ou até pCi (10^{-12} Ci) (Adaptado de Loveland, 2017). Uma amostra de 4,0 mCi ($4,0 \times 10^{-3}$ Ci) de cobalto-60 sofre: $4,0 \times 10^{-3} \times 3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo, o que significa $1,5 \times 10^8$ desintegrações por segundo, por exemplo.

Alati e colaboradores (2023), Mourtada e colaboradores (2023), Bhimaniya e colaboradores (2024) e Song e colaboradores (2024), em suas revisões, reportaram a administração de radiofármacos, em testes clínicos e pré-clínicos, na ordem de grandeza de kBq e MBq, que equivalem a ordem de grandeza de 10 nCi e 10 μ Ci, respectivamente. A maioria desses estudos estão relacionados ao câncer de próstata, mas, Bhimaniya e colaboradores (2024) apresentaram radiofármacos que se utilizam da radiação alfa do Actínio-225 para combater os TNE (Tumores Neuroendócrinos), como mostrado na **Tabela 6**.

Tabela 6. Agentes com ^{225}Ac e tipo de cânceres em estudos clínicos e pré-clínicos abordados pelos autores supracitados.

Agente	Tipo de Câncer
^{225}Ac -J591	Câncer de próstata metastático resistente à castração
^{225}Ac -PSMA-617	Câncer de próstata metastático resistente à castração
^{225}Ac -macropa-pelgifatamab (BAY 3546828)	Câncer de próstata metastático resistente à castração
^{225}Ac -DOTA-hu5A10	Câncer de próstata
^{225}Ac -DOTA-YS5	Câncer de próstata
^{225}Ac -anti-CD33 HuM195	Síndrome mielodisplásica
^{225}Ac -DOTA-daratumumb	Mieloma múltiplo
^{225}Ac -FPI-1966	Tumor sólido avançado
^{225}Ac -DOTATOC	Tumores neuroendócrinos do timo
^{225}Ac Lintuzumab	Leucemia mielóide aguda refratária e recorrente
^{225}Ac -DOTA-SP	Glioblastoma
^{225}Ac -MTI-201	Melanoma uveal
^{225}Ac -DOTA-M5A	Câncer colorretal
^{225}Ac -FPI-1434	Tumores sólidos avançados

4- Considerações finais

O Actínio-225 fica na vanguarda de uma nova era na terapia do câncer. Sua capacidade de atingir e destruir com precisão as células cancerígenas oferece esperança para pacientes com câncer de difícil tratamento. À medida que a pesquisa avança, o Ac-225 pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento de tratamentos de câncer mais eficazes e menos invasivos.

Referências bibliográficas

- ADLOFF, J.P. The centenary of a controversial discovery: actinium. *Radiochimica Acta*, v. 88, n. 3-4, 123, **2000**.
- ALATI, S. Preclinical development in radiopharmaceutical therapy for prostate cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*. WB Saunders, **2023**.
- BHIMANIYA, S. Alpha-emitter Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Neuroendocrine Tumors. *PET clinics*, (24), 20, S1556-8598, **2024**.
- BROWN, T.L.; LEMAY, H.; BURSTEN, B.E.; MURPHY, C.J.; WOODWARD, P.M.; STOLTZFUS, M.W. Química: A ciência central, 13ª Edição. Pearson Education do Brasil Ltda, **2016**.
- CAMPBELL, J. Rutherford, transmutation and the proton. *Cerncourier*, 2019. Disponível em: <https://cerncourier.com/a/rutherford-transmutation-and-the-proton/>. Acesso em: 09 jun. 2024.
- CHEN, X. Biocompatible conjugated polymer nanoparticles labeled with ²²⁵Ac for tumor endoradiotherapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 96, 117517, **2023**.
- CURIE, P. Radioactive substances, especially radium. *Nobel lecture*, v. 6, **1905**.
- DEBIERNE, A. Sur une nouvelle matière radio-active. *Comptes rendus*, v. 129, n. 16, 593, **1899**.
- DEBIERNE, A. Sur un nouvel élément radio-actif: l'actinium. *Comptes rendus*, v. 130, 906, **1900**.
- DEBIERNE, A. Poglądy na istotę radioaktywności. Ustęp ze studyum pt" Rad i radioaktywność". *Wszechświat*, v. 23, n. 07, **1904**.
- DEMPSTER, A.J. Isotopic constitution of uranium. *Nature*, v. 136, n. 3431, 180, **1935**.
- FRICKE, R.G.A. Friedrich Oskar Giesel: Pionier der Radioaktivitätsforschung; Opfer seiner Wissenschaft. AF-Verlag, **2001**.
- GIESEL, F. Ueber radium und radioactive Stoffe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 35, n. 3, 3608, **1902**.

GIESEL, F. Ueber Polonium und die inducirende Eigenschaft des Radiums. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 36, n. 2, 2368, **1903**.

GIESEL, F. Bemerkung zu der Arbeit von KA Hofmann, L. Gonder und V. Wöflf: Über induzierte Radioaktivität. *Annalen der Physik*, v. 320, n. 15, 1048, **1904**.

GROVES, L.R. Manhattan District History, Manhattan Project, U.S. Army Corps of Engineers, Book V: Electromagnetic Project, Vol. 3: Design, Appendix C: Photograph No. 6: Alpha 1 Racetrack, **1948**.

HEY, A.J.G.; WALTERS, P. The quantum universe. Cambridge and New York, **1987**.

Ihde, A.J. The Development of Modern Chemistry. Harper & Row, New York, **1964**.

JOLIOT-CURIE, I. Photo gallery of NobelPrize.org. Disponível em: <https://cerncourier.com/a/rutherford-transmutation-and-the-proton/>. Acesso em: 08 jun. 2024.

KADASSERY, K.J. H₂BZmacropa-NCS: a bifunctional chelator for actinium-225 targeted alpha therapy. *Bioconjugate chemistry*, v. 33, n. 6, 1222, **2022**.

KARPOV, T.E. Impact of metallic coating on the retention of 225Ac and its daughters within core-shell nanocarriers. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 608, 2571, **2022**.

KELLER, C. Actinium. *Chem. Ztg.* (Federal Republic of Germany), v. 101, n. 11, **1977**.

KIM, J. Dual-isotope imaging method for Actinium-225 and Bismuth-213 using alpha imaging detector. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 206, 111236, **2024**.

KIRBY, H.W. The discovery of actinium. *Isis*, v. 62, n. 3, 290, **1971**.

KIRBY, H.W.; MORSS, L.R. Actinium. The chemistry of the actinide and transactinide elements. Dordrecht: Springer Netherlands, 18-51, **2006**.

L'ANNUNZIATA, M.F. Radioactivity: introduction and history, from the quantum to quarks, 2nd edition. Elsevier, **2016**.

LABORATÓRIO NACIONAL DE LUZ SÍNCROTRON (LNS). Como funciona o Sirius?. **2024**. Disponível em: <https://lns.cnpem.br/sirius/como-funciona-o-sirius/>. Acesso em: 08 jun. 2024.

LOVELAND, W.D. Modern Nuclear Chemistry. John Wiley & Sons, **2017**.

MALLEY, M.C. Radioactivity: a history of a mysterious science. OUP USA, **2011**.

MORGAN, K. Tumor targeted alpha particle therapy with an actinium-225 labelled antibody for carbonic anhydrase IX. *Chemical Science*, v. 15, n. 9, 3372, **2024**.

MOURTADA, F. Actinium-225 Targeted Agents: Where Are We Now? *Brachytherapy*, **2023**.

MICHIGAN TECHNOLOGICAL UNIVERSITY (MICHIGAN TECH). What is Medicinal Chemistry?. **2024**. Disponível em: <https://www.mtu.edu/chemistry/undergraduate/medicinal/what/#:~:text=Medicinal%20chemistry%2C%20also%20known%20as,combined%20to%20make%20something%20new>. Acesso em: 08 jun. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Câncer. **2020**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=C%C3%A2ncer%20%C3%A9%20um%20termo%20gen%C3%A9rico,s%C3%A3o%20tumores%20malignos%20e%20neoplasias>. Acesso em: 08 jun. 2024.

PARTINGTON, J.R. Radioactivity and Atomic Structure. A History of Chemistry. Palgrave, London, **1964**.

PAYOLLA, F.B. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: A short review. *Eclética Química*, v. 44, n. 3, 11, **2019**.

POTY, S. α -emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 1. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 59, n. 6, 878, **2018**.

RUTHERFORD, E. The succession of changes in radioactive bodies. *Proc. Roy. Soc.*, 493, **1904**.

SCIENCE MUSEUM. 60-inch cyclotron, c 1930s. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28024300>. Acesso em: 06 jun. 2024.

SHALGUNOV, V. Radiolabeling of a polypeptide polymer for intratumoral delivery of alpha-particle emitter, ^{225}Ac , and beta-particle emitter, ^{177}Lu . *Nuclear Medicine and Biology*, v. 104, 11, **2022**.

SONG, H.; SGOUROS, G. Alpha and Beta Radiation for Theragnostics. *PET clinics*, v. 19, n. 3, 307, **2024**.

WEEKS, M.E. and LEICESTER, H.M. Discovery of the Elements, 7th Edition. Journal of Chemical Education, **1968**.

WOODWARD, J. LaPO₄ nanoparticles doped with actinium-225 that partially sequester daughter radionuclides. *Bioconjugate chemistry*, v. 22, n. 4, 766, **2011**.