

Losartán y sus derivados como radiotrazadores del receptor tipo 1 de angiotensina II.

Martha Sahylí Ortega Pijeira, * Zaluza Rodríguez Riera, Ulises Jáuregui Haza, Emerson Soares Bernardes.*

Departamento de Radioquímica. Facultad de Ciencias y Tecnologías Nucleares (FCTN). Instituto Superior de Tecnología y Ciencias Aplicadas (InSTEC). Ave Salvador Allende y Luaces. Plaza de la Revolución, CP 10600, Habana 6, AP 6163. La Habana, Cuba *Centro de Radiofarmacia (CR). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) – Universidade de São Paulo (USP). Ave. Prof. Lineu Prestes, No. 2242, Ciudad Universitaria, CP 11049, CEP 05422-970, Pinheiros, São Paulo, Brasil. zaluza@instec.cu

Recibido: 20 de julio de 2015. Aceptado: 24 de agosto de 2016.

Palabras clave: Sistema renina-angiotensina, antagonistas AT₁R, losartán, cáncer, imagen molecular.
Key words: Renin-angiotensin system, antagonist AT₁R, losartan, cancer, molecular imaging.

RESUMEN. El receptor tipo 1 de angiotensina II (AT₁R) juega un papel fundamental en las enfermedades cardiovasculares y se ha reconocido, en los últimos diez años, por su activa expresión en varios tipos de células y tejidos tumorales propiciando la progresión del cáncer. Los fármacos antagonistas de este receptor, como el losartán, utilizados para el control de la hipertensión arterial han demostrado un potencial efecto antitumoral al ser capaces de reducir la progresión del tumor, la vascularización y la metastásis. El objetivo de este trabajo es brindar una panorámica sobre los estudios más recientes de los derivados marcados del losartán, destacando su posible utilización como radiotrazadores del AT₁R en tumores que lo expresen. Derivados del losartán marcados con tecnecio-99 metaestable, carbono-11 y fluor-18 permiten detectar y cuantificar el AT₁R en algunos órganos como el corazón y los riñones. Se demuestra la relación existente entre el losartán y el cáncer según los resultados de estudios preclínicos, se resumen diferentes vías de obtención de sus derivados marcados y los resultados de su evaluación como radiotrazadores biológicos del AT₁R. En las conclusiones se señala que los derivados de losartán marcados con ^{99m}Tc, ¹¹C y ¹⁸F pudieran ser utilizados como radiotrazadores para detectar y cuantificar el AT₁R en células y tejidos tumorales de pacientes utilizando la imagen molecular como técnica no invasiva. Existe un amplio campo de investigación relacionado con el desarrollo de nuevos radiotrazadores SPECT o PET del AT₁R con fines diagnósticos tanto en patologías como la hipertensión y enfermedades cardiovasculares, como en oncología.

ABSTRACT. The angiotensin II type 1 receptor (AT₁R) plays a fundamental role in cardiovascular diseases and it has been recognized in the past ten years for its active expression in various cell types and tumor tissues promoting cancer progression. Antagonists of this receptor drugs like losartan, used to control high blood pressure, have demonstrated a potential antitumor effect to be able to reduce tumor progression, vascularization and metastasis. The aim of this paper is to provide an overview of the most recent studies of the labeled derivative of losartan, highlighting its possible use as radiotracers of AT₁R in tumors that express it. Losartan derivatives labeled with technetium-99 metastable, carbon-11 and fluorine-18 allow detecting and quantify the AT₁R in some organs such as heart and kidneys. The relationship between losartan and cancer is demonstrated by the results of preclinical studies, different ways of obtaining their labeled derivatives and the results of its evaluation as biological tracers of AT₁R are summarized. The conclusions stated that derivatives of ^{99m}Tc-labeled losartan, ¹¹C and ¹⁸F could be used as radiotracers to detect and quantify the AT₁R in cells and tumor tissues from patients using molecular imaging as a noninvasive technique. There is a broad field of research related to the development of new SPECT or PET radiotracers AT₁R both for diagnostic purposes in diseases such as hypertension and cardiovascular diseases, and oncology.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de muerte a nivel mundial a pesar de los avances logrados en su diagnóstico y tratamiento. El factor de riesgo fundamental es la hipertensión arterial, cuyo principal regulador es el sistema renina-angiotensina SRA. Los medicamentos que actúan como inhibidores del receptor tipo 1 de la angiotensina II (AT₁R) constituyen una terapia establecida para el tratamiento de la hipertensión

y las enfermedades cardiovasculares.^{1,2} Varios estudios de estos fármacos radiomarcados por imagen molecular han permitido detectar, de forma no invasiva, irregularidades en el funcionamiento de los AT₁R. , Dentro de ellos, el losartán marcado con tecnecio-99 metaestable (^{99m}Tc) constituyó el primer radiotrazador del receptor AT₁R⁵. Según estudios *in vivo* recientes, las moléculas de losartán marcadas con ^{99m}Tc (emisor γ)⁶ carbono-11 ¹¹C (emisor β^+),^{7,8} y fluor-18 ¹⁸F (β^+)⁹ permiten detectar y cuantificar el receptor AT₁ en órganos como el corazón y los riñones mediante las técnicas de imagen molecular.

En la última década se ha hecho evidente que el SRA está implicado en el desarrollo de varios tipos de cáncer. Varios estudios han corroborado el rol que juegan los receptores AT₁R en la angiogénesis y en el desarrollo de varias enfermedades además de la hipertensión. Diversos estudios de los antagonistas del AT₁R han evaluado su potencial efecto antitumoral al ser capaces de reducir la progresión del tumor, la vascularización y la metastásis.¹⁰⁻¹² Por tanto, el losartán como antagonista del AT₁R puede constituir un blanco de acción tanto para propósitos de diagnóstico mediante imagen molecular del AT₁R como para la posible quimioprevención de varias lesiones neoplásicas. Los derivados marcados de este fármaco pudieran utilizarse para diagnosticar y seguir la progresión del cáncer de forma no invasiva.

El objetivo del trabajo es brindar una panorámica sobre los estudios más recientes de los derivados marcados del losartán, destacando su posible utilización como radiotrazadores del AT₁R en tumores que lo expresen.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA Y EL CÁNCER

El sistema renina-angiotensina SRA es un sistema hormonal que interviene en la regulación fisiológica de la presión sanguínea y del sistema cardiovascular y desempeña un papel crucial en procesos patológicos tales como la hipertensión, la inflamación crónica, la aterosclerosis, la fibrosis renal, la renovación miocárdica y la carcinogénesis.¹³ Este sistema se activa cuando hay pérdida de volumen sanguíneo, o una caída en la presión sanguínea lo que provoca la liberación de la renina en los riñones, una proteasa que activa el angiotensinógeno presente en la circulación sanguínea. Así se genera la angiotensina I que al pasar por los pulmones se convierte en angiotensina II, el vasoconstrictor más potente del organismo que actúa principalmente por simulación de los receptores tipo 1 provocando finalmente el aumento de la presión sanguínea.¹⁴ La expresión del AT₁R se ha reportado en diferentes órganos como los riñones, tejidos vasculares, corazón, cerebro, intestino y glándulas adrenales.¹⁵

Cada vez son más los datos acumulados de estudios *in vitro* e *in vivo* que revelan la participación de los componentes del SRA en el progreso de un proceso tumoral. Recientemente se reportó que el SRA se relaciona con varias características distintivas del cáncer, por ejemplo, la proliferación celular, la capacidad de inducir y sostener el crecimiento tumoral, la resistencia a la muerte celular y la angiogénesis.^{16,17}

Por tanto, el SRA tiene participación activa tanto en la patogénesis de la hipertensión y enfermedades cardiovasculares como en el desarrollo de un proceso tumoral. De esta forma, los fármacos reguladores de este sistema pueden tener nuevos usos en el área de oncología. Muchos investigadores ya han valorado la posibilidad de evaluarlos en el tratamiento del cáncer como agentes quimo-profilácticos para reducir su incidencia, y como fármacos coadyuvantes.¹⁸ Basado en los resultados preliminares de varios estudios clínicos, se ha concluido que los antagonistas del AT₁R y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en combinación con quimioterapia con gemcitabina mejoran los resultados clínicos en pacientes con cáncer pancreático avanzado.¹⁹

RECEPTOR TIPO 1 DE AGIOTENSINA II y el cáncer. Efecto antitumoral del losartán

En los últimos diez años ha existido un aumento gradual del número de publicaciones en PubMed y Scopus, referidas a la expresión del AT₁R en modelos tumorales.

La angiotensina II desempeña un papel preponderante en la neovascularización, la proliferación celular, la inflamación y la adhesión celular, lo que demuestra su relevancia en el proceso de la carcinogénesis. Además, se ha demostrado que la angiotensina II estimula el crecimiento de los tumores sólidos como el cáncer de mamas, el de ovario, el gástrico y el de páncreas.^{20,21} La expresión del factor de crecimiento vascular endotelial fue significativamente mayor en tejidos humanos de adenocarcinoma pancreático ductal que expresaron elevados niveles de AT₁R y ECA, respecto a tejidos normales.²²

Muchos investigadores han demostrado la expresión local del AT₁R en células humanas de cáncer de mamas,²³⁻²⁵ próstata ²⁶⁻²⁸ páncreas,^{29,30} vejiga,³¹⁻³³ gástrico,^{34,35} glioblastoma ³⁶ y que la angiotensina II y el AT₁R también se expresan en carcinoma endometrial.^{37,38} En general el AT₁R promueve la invasión y migración tumoral, la metastásis y la angiogénesis.³⁹

La mayoría de estos trabajos confirman el efecto antitumoral de los antagonistas del AT₁R, entre los que se encuentra el losartán. Así Rhodes y col. (2009) demostraron que la sobreexpresión del AT₁R define un subtipo de cáncer de mamas y que el losartán redujo el crecimiento del tumor.⁴⁰ Du y col. (2012) confirmaron que el losartán y otros antagonistas del AT₁R suprimieron la migración y los efectos del ciclo celular de la angiotensina II en células de

cáncer de mamas.⁴¹ Por su parte Chen y col. (2013) reportaron que el losartán, al igual que otros antagonistas del AT₁R, inhibió la proliferación celular y la angiogénesis del cáncer de mamas.²⁵ Estos dos últimos trabajos determinaron por inmunohistoquímica la expresión significativa del AT₁R en tejidos de pacientes con este tipo de cáncer respecto a tejidos normales de mamas.

Los estudios de Zhao y col. (2014) demostraron que el losartán inhibió significativamente los efectos de migración celular inducidos por la angiotensina II en células humanas de cáncer de mamas que expresan positivamente al receptor AT₁.^{¡Error! Marcador no definido.} Según Cun y col. (2016) la utilización del losartán para disminuir los niveles de colágeno en tumores sólidos es una estrategia promisoría para incrementar la penetración de nanopartículas dirigidas a tumores de mama.⁴²

Por otra parte, los estudios de Bose y col. (2009) mostraron la supresión del crecimiento celular en cáncer de próstata luego del empleo del losartán.²⁶

Con el propósito de determinar la expresión de los componentes del SRA en modelo tumoral gástrico, Huang y col. (2014) utilizaron como modelo ratones NUDE inyectados con las células humanas cancerígenas MKN45 y angiotensina II. El tratamiento con angiotensina II causó un aumento del tamaño y el peso del tumor mientras que el losartán lo redujo significativamente. También determinaron que la expresión del AT₁R fue mayor en tejidos de pacientes con cáncer gástrico que en tejidos sanos. Los autores concluyeron que, mientras la angiotensina II favorece el índice de proliferación y migración de células humanas de cáncer gástrico, estas se reducen significativamente después del tratamiento con losartán.²¹

Arafat y col. (2007) reportaron que la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial fue significativamente mayor en tejidos humanos de adenocarcinoma pancreático ductal que expresaron elevados niveles de AT₁R, respecto a tejidos normales y que el bloqueo del receptor con losartán suprimió considerablemente la proliferación celular.²²

Estudios recientes de Songtae y col (2014) demostraron que el tratamiento combinado de losartán y gemcitabina mejoró significativamente la supervivencia de ratas con cáncer pancreático debido a la inhibición de la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial y se logró suprimir la proliferación de las células cancerosas debido al bloqueo de los receptores AT₁R.⁴³ Por su parte Xiao y col. (2015) demostraron que el losartán incrementa la efectividad terapéutica de la doxorubicina alcanzándose un mayor beneficio antitumoral.⁴⁴ Por tanto la combinación de losartán con diferentes agentes terapéuticos es una posible estrategia de futuros ensayos clínicos.

Todos estos resultados provienen de estudios preclínicos y resultan alentadores para avanzar en el posible empleo del losartán como agente terapéutico o de prevención del cáncer en humanos mediante la realización de estudios clínicos que avalen esta hipótesis. Por otro lado, en ninguno de estos trabajos se ha propuesto el marcaje del losartán como vía no invasiva para evaluar la progresión del cáncer mediante la detección y cuantificación por imagen molecular del receptor AT₁. Hasta la fecha, la detección y cuantificación del receptor en un modelo tumoral humano se realiza mediante métodos invasivos como la prostatectomía radical para cáncer de próstata localizado²⁶, por solo citar un ejemplo.

El losartán y sus derivados marcados

Losartán es el nombre comercial del compuesto 2-n-butil-4-cloro-5-hidroxi-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il)metilimidazol] (Fig. 1), inicialmente nombrado DuP 753.⁴⁵ Este fármaco se puede enlazar al receptor de la angiotensina II por dos sitios diferentes: (1) por el fragmento tetrazólico mediante puente salino con la arginina, y (2) por el derivado de anillo imidazol vía interacciones polares del hidrógeno del grupo hidroxilo con la cisteína o por interacción del nitrógeno con la tirosina.⁴⁶ Teniendo en cuenta la afinidad de enlace del losartán por el AT₁R, varios autores han evaluado al losartán y sus derivados como radiotrazadores del receptor AT₁ con diferentes propósitos. Ejemplos de estos derivados son: el ^{99m}Tc- losartán,^{5,6} el [¹¹C] metil-losartán,^{¡Error! Marcador no definido.¡Error! Marcador no definido.} y el [¹⁸F] fluorpiridin- losartán.^{¡Error! Marcador no definido.}

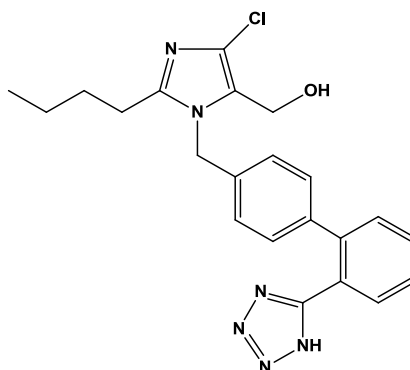


Fig. 1. Estructura química del losartán

^{99m}Tc-Losartán

El primer radiotrazador en base del losartán para imagen molecular del receptor AT₁ en estudios *in vivo* se marcó con ^{99m}Tc en el 2008.^{¡Error! Marcador no definido.¡Error! Marcador no definido.} Este radioisótopo es un emisor gamma (γ), lo que permite su utilización en imagen por tomografía computarizada de emisión de un fotón simple (*en inglés*, SPECT) y en cámaras gamma convencionales. La figura 2 muestra la estructura química del derivado losartán-leucina-ácido diglicólico- tetraetilen glicol- tetraamina obtenido mediante síntesis en fase sólida para su posterior marcaje con ^{99m}Tc.

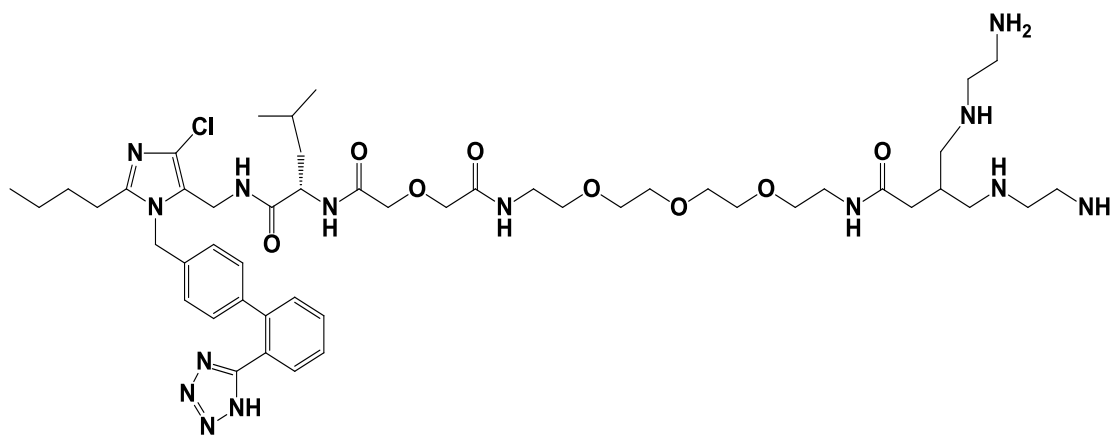


Fig. 2. Estructura del losartán-leucina-ácido diglicólico- tetraetilen glicol- tetraamina

Este derivado marcado con ^{99m}Tc permitió evaluar la viabilidad de su empleo como vía no invasiva para imagen del AT₁R en el corazón, utilizando ratones con infarto miocárdico.^{¡Error! Marcador no definido.} Basado en estudios estructura-actividad se sustituyó el grupo hidroxilo del losartán por el quelato peptídico “leucina-ácido diglicólico- tetraetilen glicol- tetraamina” lo que confirió al radiofármaco una mayor afinidad de enlace con el AT₁R y un perfil de biodistribución aceptable. Las imágenes SPECT obtenidas demostraron que existe una captación significativamente mayor en el miocardio infartado que en el corazón controlado (ID/g = 0,52 ± 0,21% vs 0,21 ± 0,13%; al 95% de confianza estadística); lo cual hace de este radiotrazador un promisorio agente de imagen del miocardio infartado. La mayor captación en otros órganos se obtuvo en hígado y en riñones.^{¡Error! Marcador no definido.}

Otros autores también reportaron la evaluación del losartán marcado con ^{99m}Tc como posible radiotrazador del AT₁R expresado en el corazón de ratones.^{¡Error! Marcador no definido.} En este caso, no se modificó la estructura del losartán con ningún quelato adicional y aún así, las imágenes SPECT evidenciaron una rápida y mayor captación (15 min: ID/g = 8.2 ± 0.8%) en el corazón de ratones normales. Los autores consideran que el porcentaje de captación es suficiente para utilizarlo como agente de imagen miocárdica.

La ventaja de este segundo derivado respecto al primero radica en que no necesita una etapa de síntesis previa al marcaje, dando lugar a un radiofármaco con evaluación biológica favorable según estudios preclínicos. Sin embargo, en la obtención del primer derivado es de esperar que el quelato peptídico “leucina-ácido diglicólico- tetraetilen glicol- tetraamina” introducido en la molécula de losartán, le confiera al radiofármaco mayor afinidad de enlace al receptor debido a que tiene un mayor número de sitios que posibilitan la formación de enlaces de hidrógeno con el AT₁R. En ambos casos, existe una captación considerable en el riñón que también expresa el receptor de forma significativa. Los resultados de evaluación biológica obtenidos hasta hoy de estos dos derivados de losartán marcados con ^{99m}Tc son pocos y basados en estudios preclínicos. Sin embargo, estos resultados son promisorios y deben conducir a posteriores estudios clínicos que permitan detectar y cuantificar el AT₁R en el órgano de interés mediante imagen SPECT. También se sugiere la evaluación biológica de estos derivados para la imagen molecular del AT₁R en tumores que lo expresen.

[¹¹C] Metil-losartán

El derivado [¹¹C] Metil-losartán fue el primer radiotrazador del AT₁R, en base del losartán, que se obtuvo para imagen molecular del receptor por tomografía de emisión de positrones (*en inglés*, PET). Su radiosíntesis se efectuó por primera vez en el 2011.^{¡Error! Marcador no definido.} El ¹¹C se considera un radioisótopo positrónico adecuado para obtener radiofármacos como réplicas atómicas exactas de las moléculas biológicas. Sin embargo, su corto período de semidesintegración (20,4 minutos) limita el número de aplicaciones.

Para la radiosíntesis del [¹¹C] Metil-losartán, como primer paso se protege el grupo tetrazol del losartán con el grupo tritilo como se muestra en la Figura 3. Posteriormente se alquila con yoduro de metilo marcado con ¹¹C en presencia de hidruro de sodio (NaH). Como última etapa, se elimina el grupo protector con ácido clorhídrico 4N (HCl) en

dimetilformamida (DMF) a 80°C. El rendimiento fue de 30- 60 % con una pureza radioquímica mayor del 99% y una actividad específica de 700–3600 mCi / mmol (25,9 – 133,2 GBq / mmol).

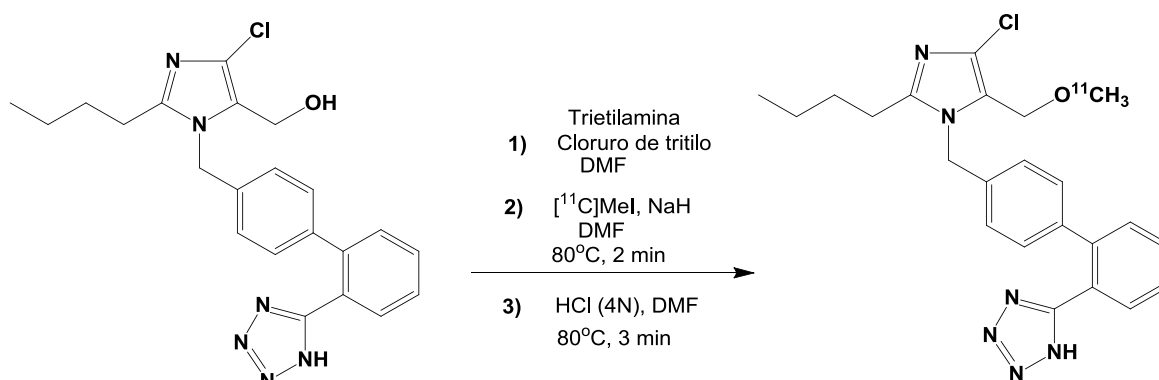


Fig. 3. Esquema simplificado de la síntesis del $[^{11}\text{C}]$ metil-losartán.⁴

Recientemente, Ismail y col. (2015) reportaron los primeros resultados preclínicos de la evaluación biológica de este derivado como radiotrazador del AT₁R renal.⁸ Para ello utilizaron ratas *Sprague–Dawley* de género masculino y obtuvieron la mayor captación del radiofármaco en los riñones, lo que confirmó su hipótesis de poder utilizarlo para la imagen por PET del AT₁R renal. Este resultado fue coincidente entre los estudios de biodistribución, autorradiografía *in vitro* e imagen por equipamiento microPET.

$[^{18}\text{F}]$ Fluorpiridin-losartán

El $[^{18}\text{F}]$ Fluorpiridin-losartán es el primer y único derivado de losartán marcado con ^{18}F reportado hasta la fecha, cuya radiosíntesis y evaluación biológica preliminar en modelo animal fue llevada a cabo por Arksey y col. (2014).⁹ Este estudio permitió contar con un radiotrazador PET para imagen molecular del AT₁R aprovechando las favorables características nucleares del ^{18}F y la ejecución de radiosíntesis más complejas respecto al uso del ^{11}C .

El derivado $[^{18}\text{F}]$ Fluorpiridin- losartán se obtuvo mediante la reacción “click” (Figura 4) entre el grupo azida del losartán químicamente modificado y el alquino terminal 2- ^{18}F -3-pent-4-in-1-iloxipiridina ($[^{18}\text{F}]$ FPyKYNE) (**3**), en presencia de Cu(I) como catalizador. La química “click” introducida por el profesor Sharpless en el año 2001, se basa en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos, permite obtener numerosos compuestos de forma selectividad, en poco tiempo de reacción y altos rendimientos.⁴⁷ Debido a sus numerosas ventajas, se ha reconocido como una metodología adecuada para la síntesis de radiomoléculas como trazadores para PET y SPECT,^{48,49} tales como las moléculas marcadas con ^{18}F .⁵⁰

Como paso previo a la reacción “click” se protegió el grupo tetrazol del losartán con el grupo tritilo(**1**) y se hizo reaccionar con difenilfosforilazida (DPPA) y 1,5-diazabicyclo(5.4.0)undec-5-ene (DBU) en tetrahidrofurano (THF) (**2**). La formación del Cu(I) se logra mediante la reducción del sulfato de cobre (II) con el ascorbato de sodio. En el último paso (**4**), se desprotege el grupo tetrazol del nuevo derivado con ácido trifluoroacético (TFA). El rendimiento de la reacción “click” fue 44-70% y el compuesto marcado se obtuvo con una pureza radioquímica mayor del 98 % y actividad específica de 200 – 4200 mCi / μmol (7,4 – 155 GBq/ μmol). En este caso, los resultados de rendimiento y actividad específica son mayores a los obtenidos en la radiosíntesis del $[^{11}\text{C}]$ Metil-losartán lo que puede deberse a la ventaja de la química “click” de propiciar rendimientos de marcaje más altos respecto al método de fluoración nucleofílica.

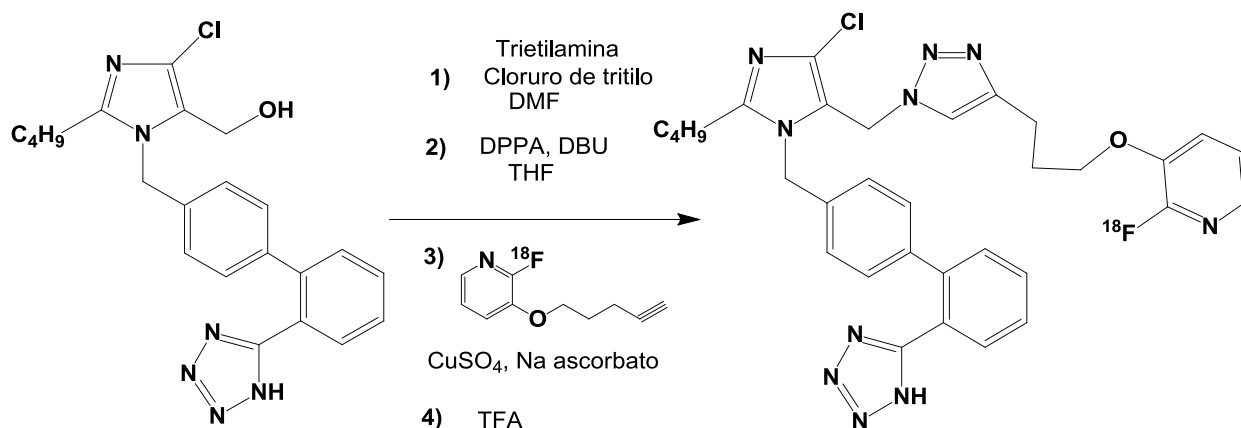


Fig. 4. Esquema simplificado de síntesis del [^{18}F]FPyKYNE losartán por una reacción “click”

Las imágenes obtenidas por PET luego de la inyección de este radiotrazador a ratas normales, evidenciaron una elevada captación en riñones. De ahí que los autores sugirieron la posibilidad de utilizarlo como radiotrazador PET para la evaluación del AT₁R renal en ratas. ¡Error! Marcador no definido.

La detección y cuantificación de AT₁R renal vía no invasiva mediante el empleo del [^{11}C] Metil-losartán o el [^{18}F] Fluorpiridin-losartán, permite monitorear la evolución de la hipertensión y guiar al uso de terapias más certeras.^{51,52}

El desarrollo de nuevos radiofármacos de ^{18}F en base de losartán ampliaría las alternativas de la imagen molecular por PET del cáncer cuyas células y/o tejidos expresen el receptor AT₁. Esta hipótesis carece actualmente de pruebas clínicas. A pesar de la poca evidencia no clínica de que los derivados de losartán marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{11}C o ^{18}F tienen afinidad de enlace al receptor, el colectivo de autores del presente trabajo no anula la posibilidad de que los radiofármacos en base del losartán resulten promisorios para el diagnóstico molecular y seguimiento oncológico de tumores con expresión y actividad del AT₁R.

Estos mismos radiotrazadores pudieran ser utilizados para la detección y cuantificación del AT₁R expresado en un modelo tumoral: aplicación que no se ha considerado según nuestro conocimiento hasta la fecha.

CONCLUSIONES

La participación del sistema renina-angiotensina en la cascada de procesos moleculares implicados en la carcinogénesis tales como: la proliferación celular, la capacidad de inducir y sostener el crecimiento tumoral, la resistencia a la muerte celular y la angiogénesis ha quedado demostrada en numerosos estudios “*in vitro*” e “*in vivo*”. Los fármacos inhibidores del receptor tipo 1 de angiotensina II (AT₁R) como el losartán ya no están limitados solamente al tratamiento de la hipertensión arterial, pueden tener nuevos usos en el tratamiento del cáncer como agentes quimo-profilácticos, para reducir su incidencia, o coadyuvantes de otros fármacos ya establecidos. Los derivados de losartán marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{11}C y ^{18}F pudieran ser utilizados como radiotrazadores para detectar y cuantificar el AT₁R en células y tejidos tumorales de pacientes utilizando la imagen molecular como técnica no invasiva. Dado el papel activo que juega el receptor tipo 1 de angiotensina II en la progresión del cáncer, es necesario incrementar los ensayos clínicos que avalen estos resultados. Existe un amplio campo de investigación relacionado con el desarrollo de nuevos radiotrazadores SPECT o PET del AT₁R con fines diagnósticos tanto en patologías como la hipertensión y enfermedades cardiovasculares, como en oncología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cody RJ. Conceptual and therapeutic approaches to inhibition of the renin-angiotensin system in chronic heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986;8(Suppl. 1):S58-65.
2. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res.* 2012;318(9):1049–56.
3. Hadizad T, Kirkpatrick SA, Mason S, Burns K, Beanlands RS, Dasilva JN. Novel O- [^{11}C]methylated derivatives of candesartan as angiotensin II AT₁ receptor imaging ligands: Radiosynthesis and *in vivo* evaluation in rats. *Bioorg. Med. Chem.* 2009;17(23):7971-77.
4. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartán on cancers in 15 trials enrolling 138769 individuals. *Journal of Hypertension.* 2011;29: 623-35.
5. Verjans JW, Lovhaug D, Narula N, Petrov AD, Indrevoll B, Bjurgert F, *et al.* Noninvasive imaging of angiotensin receptors after myocardial infarction. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2008;1(3):354-62.
6. Ibrahim IT, Sanad MH Radiolabeling and biological evaluation of losartán as a possible cardiac imaging agent. *Radiochemistry.* 2013;55(3):336-40.

7. Hadizad T, Collins J, Antoun RE, Beanlands RS, DaSilva JN. [¹¹C] Methyl-losartán as a potential ligand for PET imaging angiotensin II AT₁ receptors. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2011;54(12): 754-57.
8. Antoun R, Hadizad T, Thorn S, Lortie M, Beanlands R, DaSilva, J. In vivo evaluation of [¹¹C] methyl-Losartan as a selective AT₁R radioligand in rats. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010, 51(supplement 2): 1490-1490.
9. Arksey N, Hadizad T, Ismail B, Hachem M, Valdivia AC, Beanlands RS, *et al.* Synthesis and evaluation of the novel 2-[¹⁸F] fluoro-3-propoxy-triazole-pyridine-substituted losartán for imaging AT₁ receptors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2014;22(15):3931-37.
10. Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol. Metab.* 2005;16(7): 293-99.
11. Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Nawa A, Nomura S. Manipulating the angiotensin system-new approaches to the treatment of solid tumors. *Expert Opin Biol Ther.* 2006; 6(3): 243-55.
12. Otake AH, Mattar AL, Freitas HC, Machado CML, Nonogaki S, Fujihara CK, *et al.* Inhibition of angiotensin II receptor 1 limits tumor-associated angiogenesis and attenuates growth of murine melanoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2010;66(1):79-87.
13. Gwathmey TM, Alzayadneh EM, Pendergrass KD, Chappell MC. Novel roles of nuclear angiotensin receptors and signaling mechanisms. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012;302(5): R518-530.
14. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332(6027): 361-65.
15. Naik P, Murumkar P, Giridhar R, Yadav MR, Angiotensin II receptor type 1 (AT₁) selective nonpeptidic antagonists-a perspective. *Bioorg. Med Chem.* 2010;18(24): 8418-56.
16. Wegman T, Soto E, Vidal S, Sánchez J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(2): 227-33.
17. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nature Review*. 2010(Nov.):745-59.
18. Bao X, Wang W, Wang C, Wang Y, Zhou J, Ding Y, *et al.* A chitosan-graft-PEI-candesartan conjugate for targeted co-delivery of drug and gene in anti-angiogenesis cancer therapy. *Biomaterials*. 2014;35(29): 8450-66.
19. Nakai Y, Isayama H, Ijichi H, Sasaki T, Sasahira N, Hirano K, *et al.* Inhibition of renin-angiotensin system affects prognosis of advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine. *British Journal of Cancer*. 2010;103(11):1644-48.
20. Okwan D, Landry J, Shen XZ, Diaz R. Angiotensin-converting enzyme and the tumor microenvironment mechanism beyond angiogenesis. *Am. J. Physiol. Regul Integr. Comp. Physiol.* 2013;305(3): R205-215.
21. Huang MM, Guo AB, Sun JF, Chen XL, Yin ZY. Angiotensin II promotes the progression of human gastric cancer. *Molecular Medicine Reports*. 2014; 9(3):1056-60.
22. Arafat HA, Gong Q, Chipitsyna G, Rizvi A, Saa CT, Yeo CJ. Antihypertensives as novel antineoplastics: angiotensin-I-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007; 204(5): 996-1005
23. Zhao Y, Chen X, Cai L, Yang Y, Sui G, Fu, S. Angiotensin II/angiotensin II type I receptor (AT₁R) signaling promotes MCF-7 breast cancer cells survival via PI3-kinase/Akt pathway. *Journal of Cellular Physiology*. 2010;225(1):168-73.
24. Gong Q, Davis M, Chipitsyna G, Yeo CJ, Arafat HA. Blocking angiotensin II Type 1 receptor triggers apoptotic cell death in human pancreatic cancer cells. *Pancreas*. 2010;39(5):581-94.
25. Carl-McGrath S, Ebert MP, Lendeckel U, Rocken C. Expression of the local angiotensin II system in gastric cancer may facilitate lymphatic invasion and nodal spread. *Cancer Biology & Therapy*, 2007; 6(8): 1229-37.
26. Huang W, Wu YL, Zhong J, Jiang FX, Tian XL, Yu LF. Angiotensin II type 1 receptor antagonist suppress angiogenesis and growth of gastric cancer xenografts. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008; 53(5):1206-10.
27. Juillerat L, Celerier J, Bernasconi CC, Nguyen G, Wostl W, Maerki HP, *et al.* Renin and angiotensinogen expression and functions in growth and apoptosis of human glioblastoma. *British Journal of Cancer*, 2004; 90(5): 1059-68.
28. Choi CH, Young AP, Jung JC, Taejong S, Sang YS. Angiotensin II type I receptor and miR-155 in endometrial cancers: Synergistic. antiproliferative effects of anti-miR-155 and losartan on endometrial cancer cells. *Gynecologic Oncology*. 2012; 126(1): 124-131.
29. Kikkawa F, Mizuno M, Shibata K, Kajiyama H, Morita T, Ino K, *et al.* Activation of invasiveness of cervical carcinoma cells by angiotensin II. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004; 190(5): 1258-63.

30. Mathews WB, Szabo Z. Radioligands for the Angiotensin II Subtype 1 (AT₁) Receptor. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2010;10(6): 1585-99.
31. Rhodes DR, Ateeq B, Cao Q, Tomlins SA, Mehra R, Laxman B, *et al.* AGTR1 overexpression defines a subset of breast cancer and confers sensitivity to losartán, an AGTR1 antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(25): 10284-9.
32. Du N, Feng J, Hu LJ, Sun X, Sun HB, Zhao Y, *et al.* Angiotensin II receptor type 1 blockers suppress the cell proliferation effects of angiotensin II in breast cancer cells by inhibiting AT₁R signaling. *Oncology reports*. 2012; 27(6): 1893-1903.
33. Cun X, Shaobo R, Jiantao C, Li Z, Jianping L, Qin H. A dual strategy to improve the penetration and treatment of breast cancer by combining shrinking nanoparticles with collagen depletion by losartán. *Acta Biomaterialia* 2016, 31:186–196.
34. Kim S, Toyokawa H, Yamao J, Satoi S, Yanagimoto H, *et al.* Antitumor effect of Angiotensin II Type 1 receptor blocker Losartan for orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014, 43(6): 886-90.
35. Xiao L, Hu SQ, Wang LY, Liu JX, Li XY. Losartan improves the distribution and efficacy of doxorubicin in CT26 tumor. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015; 19(19): 3763-69.
36. Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin. Pharmacokinetic*. 2005;44(8):797-814.
37. Zhang H, Unal H, Gati C, Han GW, Liu W, Zatsopin N. A *et al.* Structure of the angiotensin receptor revealed by Serial Femtosecond Crystallography. *Cell*. 2015;161(4): 833-44
38. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Ed*. 2001;40(11):2004-21.
39. Wang M, Yuan Y, Liang G. Click Chemistry for molecular imaging. *Current Molecular Imaging*. 2012;1(1):1-9.
40. Knight JC, Cornelissen B. Bioorthogonal chemistry: implications for pre-targeted nuclear (PET/SPECT) imaging and therapy. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014;4(2):96-113.
41. Pretze M, Pietzsch D, Mamat C. Recent trends in bioorthogonal click-radiolabeling reactions using fluorine-18. *Molecules*. 2013;18(7):8618-85.
42. Ismail B, Hadizad T, Antoun R, Lortie M, Beanlands RS, DaSilva JN. Evaluation of [¹¹C] methyl-losartán and [¹¹C] methyl-EXP3174 for PET imaging of renal AT₁ receptor in rats. *Nuclear Medicine and Biology*. 2015;42(11): 850-57
43. Hachem M, Tiberi M, Ismail B, Hunter C, Arskey N *et al.* Characterization of [¹⁸F]FPyKYNE-losartan for Imaging AT₁ Receptors. *J. Nucl Med* 2016, 57(5): 170951