



UNIVERSIDAD
DE BURGOS

GUSTAVO A. ESPINO ORDÓÑEZ

Profesor Titular de Universidad del Departamento de Química

METALES PRODIGIOSOS EN
TERAPIA Y DIAGNÓSTICO:
LA QUÍMICA AL SERVICIO DE LA
MEDICINA.

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2021-2022

BURGOS

2021



UNIVERSIDAD
DE BURGOS

GUSTAVO A. ESPINO ORDÓÑEZ

Profesor Titular de Universidad del Departamento de Química

METALES PRODIGIOSOS EN
TERAPIA Y DIAGNÓSTICO:
LA QUÍMICA AL SERVICIO DE LA
MEDICINA.

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2021-2022

BURGOS

2021

Edita: UNIVERSIDAD DE BURGOS. SECRETARÍA GENERAL

SERVICIO DE PUBLICACIONES E IMAGEN INSTITUCIONAL
Edificio de Administración y Servicios
C/ Don Juan de Austria, 1
09001 Burgos - España

Depósito legal: BU.- 273 - 2021
Imprime: RICO ADRADOS S. L.

*A mis padres y hermanos.
A Araceli, Paula, Celia y Nicolás.
A mis mentores académicos y científicos: Merche, Félix y Blanca.*

Índice

1. INTRODUCCIÓN	9
2. LA EXITOSA HISTORIA DEL CISPLATINO: EL PRIMER FÁRMACO BASADO EN UN METAL UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.....	12
3. TERAPIAS DE PRECISIÓN: EFICACIA Y SELECTIVIDAD EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER.....	15
4. CONCLUSIONES	24
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

Lección

1. INTRODUCCIÓN

“Lee, duda, coteja, aprende, no te fíes de tus percepciones subjetivas, aplica el método científico. No eres más que un torpe Homo Sapiens lleno de sesgos”.

Albert Sans (Vidaje II).

Me gustaría comenzar con una definición más o menos convencional de la Química.

“La Química, es la ciencia que se dedica al estudio de la materia, su composición y estructura, las transformaciones que experimenta, sus propiedades y sus aplicaciones”.

Ahora bien, esta definición ortodoxa puede resultar algo abstracta y no transmite bien lo que es la química para los que la ejercemos. La química es un camino de exploración que nos ofrece la posibilidad de adentrarnos en terrenos ignotos, es una experiencia fascinante que nos permite extender los límites del conocimiento. Es una ciencia que exige perseverancia, rigor, creatividad, audacia, trabajo en equipo y una gran dosis de responsabilidad. La química es, en definitiva, una fuente inagotable de soluciones para los problemas de la humanidad.

Por otro lado, a lo largo de la historia el ejercicio de la química también ha tenido episodios oscuros, alimentados por la codicia, la soberbia o la ignorancia.

Así pues, la química es una ciencia que entraña riesgos y cuya práctica requiere un código ético que debemos transmitir a las futuras generaciones. En pocas palabras, los principios de dicho código deben anteponer la protección de la salud de las personas y del medio ambiente, frente a otros objetivos, en todas las actividades relacionadas con el desarrollo de nuestra profesión.¹

Tradicionalmente, la Química se ha dividido en 4 disciplinas clásicas: Química Orgánica, Química Inorgánica, Química Física y Química Analítica, aunque hay otras materias muy próximas como la Bioquímica y la Ingeniería Química.

La **Química Orgánica** es la rama de la química que se dedica al estudio y a la síntesis de los compuestos cuya estructura se basa en esqueletos formados por átomos de carbono enlazados covalentemente entre sí o con otros elementos como el hidrógeno, el nitrógeno, el oxígeno, el azufre, el fósforo y los elementos del grupo de los halógenos (Cl, F, Br y I), todos ellos destacados en la Figura 1. En la Figura 2 se muestran algunos ejemplos de compuestos orgánicos con propiedades farmacológicas.

Gr. Principales - Bloque "s"		Elementos de los Grupos Principales - Bloque "p"																	
	1	2																	
1	1 H												2 He						
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
3	11 Na	12 Mg	Bloque "d"										13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
			Elementos de Transición																
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr	
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe	
6	55 Cs	56 Ba	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn	
7	87 Fr	88 Ra	103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og	
			Elementos de Transición Interna - Bloque f																
	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb					
	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No					

Figura 1. Tabla Periódica de los Elementos Químicos. Para cada elemento se muestran el símbolo y el número atómico ($Z = n^{\circ}$ de protones presentes en el núcleo de cada átomo de un determinado elemento). Destacados con fondo negro los elementos que forman parte de los Compuestos Orgánicos.

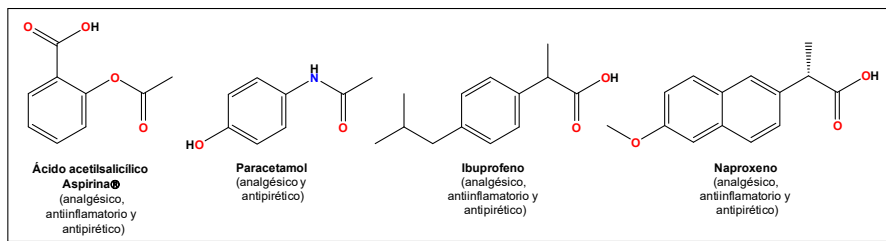


Figura 2. Estructura molecular de analgésicos de uso común como la aspirina (ácido acetilsalicílico), el paracetamol, el ibuprofeno y el naproxeno. Todos los vértices representan átomos de C y sus correspondientes átomos de H (C, CH, CH₂, CH₃), mientras que las líneas representan enlaces covalentes entre átomos de C, o entre átomos de C y otros elementos químicos.

La **Química Inorgánica** es la rama de la química que se encarga del estudio de los compuestos inorgánicos, que son aquellos que no tienen esqueletos basados en átomos de C unidos entre sí o con los elementos citados previamente (H, N, O, S, P y los halógenos). En consecuencia, la química inorgánica se encarga del desarrollo de procedimientos de síntesis para este tipo de compuestos, así como del estudio de su composición, estructura, transformaciones, propiedades y aplicaciones. Ejemplos de compuestos inorgánicos: NaCl, H₂SO₄, H₂S, [PtCl₂(NH₃)₂].

En la frontera entre estas dos especialidades existe un territorio donde ambas se superponen.

Así, la **Química Organometálica** y la **Química Metalo-orgánica**, son disciplinas consagradas al estudio de compuestos que combinan en su estructura esqueletos carbonados y elementos metálicos (M), unidos mediante enlaces covalentes dativos de tipo M-C, M-H, M-N, M-O, M-S o M-P.

En todo caso, vale la pena destacar que los químicos orgánicos e inorgánicos, son químicos sintéticos, lo cual implica que dedican buena parte de sus esfuerzos a diseñar y ensayar procedimientos para preparar compuestos químicos conocidos en la naturaleza, pero también y, sobre todo, nuevos compuestos químicos, no presentes en la naturaleza. Por lo tanto, se dedican a crear nuevas formas de la materia, con el propósito de estudiar sus propiedades y desarrollar aplicaciones para ellos.

La **química física** se dedica al estudio de las propiedades químico-físicas de los distintos compuestos y la **química analítica** al desarrollo de procedimientos para su análisis e identificación.

Los límites entre todas estas disciplinas y otras relacionadas (como la bioquímica y la ingeniería química) son un tanto artificiales y cada vez más difusos. Además, la mayoría de los problemas reales relacionados con la materia exigen colaboraciones multidisciplinarias que trascienden una formación puramente química.² Citaré algunos ejemplos:

Las predicciones relativas a la gravedad del cambio climático y sus consecuencias involucran a químicos, matemáticos, físicos y meteorólogos.

El desarrollo de nuevos materiales para la fabricación de teléfonos móviles inteligentes, tabletas electrónicas y ordenadores de última generación, así como baterías recargables de larga duración concita los esfuerzos de químicos inorgánicos, físicos, ingenieros especializados en el diseño de materiales, etc.

Muchos autores consideran que la Química es la ciencia central. Puede parecer una visión quimio-centrista, pero esta consideración no hace referencia a ningún tipo de jerarquía, sino a las múltiples conexiones que tiene esta rama del conocimiento con muchas otras ramas de la ciencia: como la física, la biología, la farmacología, la medicina, la ciencia de los materiales, la astronomía, la química nuclear etc.

A continuación, con el ánimo de ilustrar algunos logros tangibles de la química metalo-orgánica en colaboración con otras ramas del conocimiento, os presentaré dos ejemplos en los que esta disciplina ha aportado soluciones terapéuticas en la lucha contra el cáncer.

2. LA EXITOSA HISTORIA DEL CISPLATINO: EL PRIMER FÁRMACO BASADO EN UN METAL UTILIZADO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

El cisplatino es un compuesto sintético de Pt(II) (no existe en la naturaleza), cuyo descubrimiento en 1845, se debe a Michele Peyrone.^{3,4} Su estructura es muy sencilla, ya que sólo contiene dos aniones cloruro y dos moléculas de amoníaco unidos todos ellos a un catión central de Pt(II), en una disposición plano-cuadrada (Figura 3).

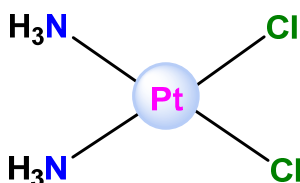


Figura 3. Estructura molecular del cisplatino.

Durante más de un siglo este compuesto no tuvo aplicaciones útiles para la humanidad, pero en la década de 1960 **Barnett Rosseberg, Loretta VanCamp** y sus colaboradores descubrieron por azar que el cisplatino inhibía la división celular y podía ser utilizado en el tratamiento de determinados tipos de cáncer.³

Este grupo de investigadores estaba estudiando la influencia de los campos eléctricos sobre la división de bacterias *Scherichia Coli*. En dichos experimentos observaron que las bacterias dejaban de dividirse normalmente, aunque continuaban creciendo en forma de filamentos excepcionalmente alargados. Después de descartar que el campo eléctrico aplicado fuera la causa directa de estas observaciones, concluyeron que la verdadera razón del fenómeno era la actividad citostática del cisplatino, el cual se formaba *in situ* debido a la oxidación de los electrodos de Pt empleados en los experimentos, en presencia de los nutrientes suministrados a las bacterias.

Seguidamente, comprobaron que este compuesto provocaba la regresión de tumores (sarcomas) implantados en ratas y finalmente su uso clínico fue aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de testículos y de ovarios, en diciembre de **1978**.

Se interpreta que el mecanismo de acción del cisplatino⁵ transcurre en las siguientes etapas (ver Figura 4):

- (1) El fármaco se **administra por vía intravenosa**, en forma de infusión salina y circula en el plasma sanguíneo libre o unido a la albúmina.
- (2) **Internalización a través de la membrana celular** por difusión pasiva o bien mediante transporte activo mediado por proteínas de la membrana.
- (3) **Activación en el citoplasma** celular mediante sustitución de uno de los ligandos cloruro por ligandos aquo (moléculas de agua). Estos aductos catiónicos entran fácilmente en el núcleo y son atraídos hacia el ADN nuclear cargado negativamente.
- (4) **Unión al ADN**, a través de enlaces covalentes dativos con los N7 de la **Guanina** y la **Adenina** (purinas) fundamentalmente, lo que da lugar a la formación de **aductos bifuncionales intracatenarios**. Las lesiones o los aductos prevalentes son del tipo 1,2-d(GpG) (65 %), 1,2-d(ApG) (25 %) y 1,3-d(GpTpG) (10 %). Los aductos intercatenarios GG se dan con muy poca frecuencia.

- (5) **Procesado de las lesiones y muerte celular.** Este tipo de lesiones bifuncionales provocan distorsiones estructurales, tales como el plegamiento y desenrollamiento parcial de la doble hebra del ADN. Seguidamente, las células dañadas intentan reparar las lesiones, sirviéndose de la maquinaria de reparación de nucleótidos por escisión (NER). De hecho, las células que tienen una maquinaria de reparación muy eficiente son resistentes al cisplatino. Sin embargo, si la reparación no es eficiente, se inhiben los **procesos de reconocimiento molecular propios del ADN** como la **Transcripción** y la **Replicación** y se desencadena la **Apoptosis**, que es una forma de muerte celular programada.

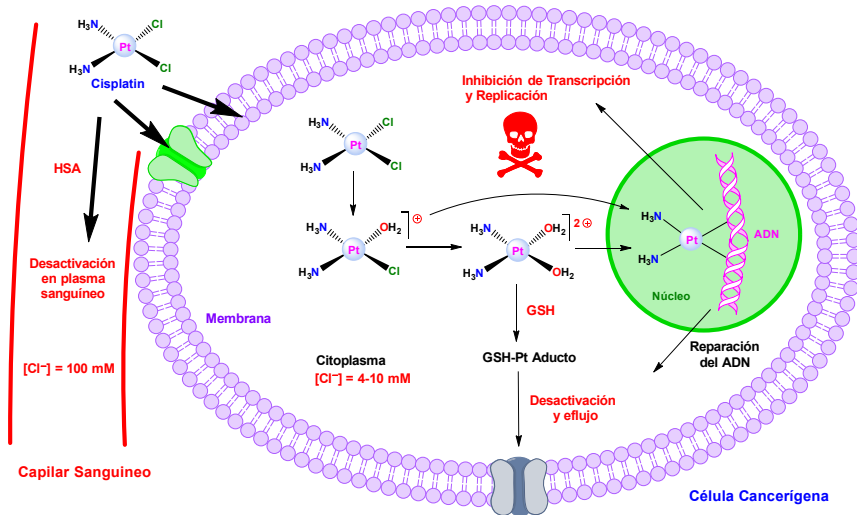


Figura 4. Mecanismo de acción del cisplatino a nivel celular.

Hoy en día, el cisplatino es utilizado principalmente para tratar el cáncer de testículos, el de ovarios y el de vejiga, aunque ha sido empleado para tratar otros tipos de cáncer. Desde 1978 se han desarrollado y aprobado otros 2 fármacos de platino a escala global:⁶

- El **Carboplatino** para el tratamiento específico del **cáncer de ovarios**, ya que reduce algunos efectos secundarios, como la nefrotoxicidad, las náuseas y los vómitos.
- El **Oxaliplatino** se utiliza en el tratamiento del **cáncer colorrectal**.

Otros 3 compuestos más se han aprobado en países concretos para el tratamiento de otros tipos de cáncer⁶ (ver Figura 5).

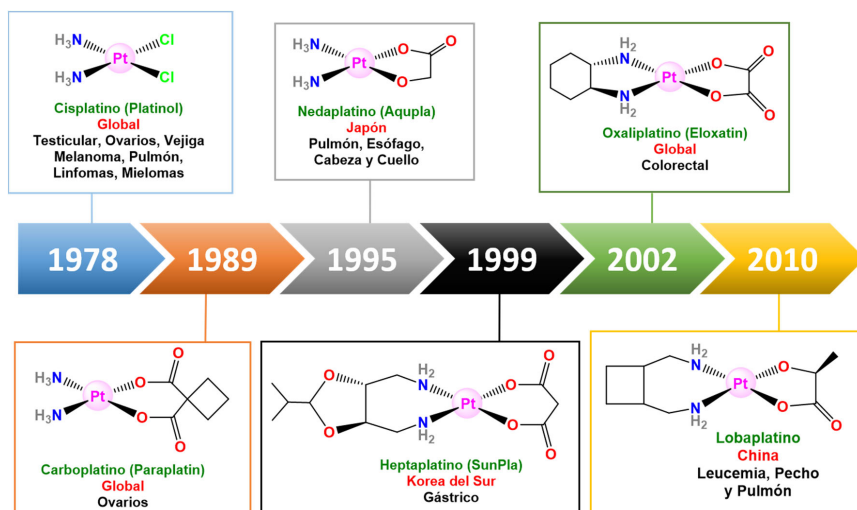


Figura 5. Estructura molecular de los compuestos de Platino o Platinoideos en uso clínico y año de su aprobación.

No obstante, muchos tipos de cáncer presentan resistencia intrínseca a los platinoideos o la desarrollan tras un primer tratamiento exitoso y además todos ellos tienen efectos secundarios.

3. TERAPIAS DE PRECISIÓN: EFICACIA Y SELECTIVIDAD EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER.

El desarrollo actual de las terapias oncológicas persigue la máxima eficacia en el tratamiento y la erradicación de la enfermedad, junto con un elevado grado de selectividad que permita suprimir los efectos secundarios. Con este propósito han surgido nuevas estrategias quimio- y radio-terapéuticas, basadas en los siguientes conceptos novedosos:

Terapias dirigidas molecularmente. Es un tipo de terapia contra el cáncer basada en la administración a los pacientes de fármacos capaces de reconocer y unirse a proteínas (llamadas receptores) que están sobre-expresadas en la superficie de las células cancerígenas. Este **proceso de reconocimiento molecular** actúa como un **mecanismo de tipo “llave-cerradura”** y facilita la internalización del fármaco en las células tumorales de forma específica,

lo cual permite una acción destructiva muy eficaz y selectiva, que limita los efectos secundarios. En otras palabras, las células sanas no son dañadas porque carecen de las proteínas diana.

Radioterapias dirigidas molecularmente, o terapia con radio-núclidos dirigida (TRT, Targeted Radionuclide Therapy).⁷ Es un tipo de terapia dirigida molecularmente basada en la administración a los pacientes de radiofármacos, que se internalizan de forma específica en las células malignas y emiten radiación ionizante destructiva en el interior de éstas.

Teragnosis Nuclear. Es un tipo de radioterapia dirigida, basada en la administración de radiofármacos que combinan su capacidad de reconocimiento de las células cancerígenas, con propiedades diagnósticas y con una acción terapéutica. Esta estrategia terapéutica permite un diagnóstico preciso de la enfermedad, es decir, la localización de las lesiones y su grado de diseminación y además permite monitorizar el éxito de la acción terapéutica en tiempo real.

Veamos un ejemplo concreto de este tipo de tratamiento que está ofreciendo resultados muy prometedores en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. La aproximación será fundamentalmente química, así que examinaremos el diseño y la estructura de los fármacos utilizados y el mecanismo de acción a nivel celular. Se trata de la “teragnosis con ⁶⁸Ga-PSMA-11 y con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617”. Es un tipo de terapia que combina el uso de dos “radiofármacos dirigidos”, el ⁶⁸Ga-PSMA-11 para un diagnóstico preciso de la enfermedad, y el ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 para conseguir una acción terapéutica selectiva, es decir la destrucción específica de las células malignas.

Este tipo de radiofármacos tienen cuatro componentes o elementos estructurales (Figura 6):⁸

- (1) El **agente director o agente de reconocimiento**. Es el elemento que actúa como una llave, activando el mecanismo de apertura o internalización del fármaco en las células cancerígenas. Se trata de un fragmento molecular (*llave*) que tiene afinidad por un determinado receptor o proteína (*cerradura*) sobre-expresada en la membrana de las células cancerígenas y por lo tanto es responsable de la selectividad del fármaco en su conjunto. Contiene un farmacóforo,^a o unidad estructural implicada en el reconocimiento molecular del receptor.

^a **Farmacóforo:** unidad estructural de un fármaco que contiene los rasgos esenciales responsables de la acción biológica o del reconocimiento biomolecular.

- (2) El **agente quelante o ligando**. Es un fragmento molecular macrocíclico con capacidad para encapsular centros o iones metálicos de forma muy estable.
- (3) El **conector**. Es el esqueleto carbonado que conecta el **agente director** con el **agente quelante**.
- (4) El **radio-núclido** específico que se desea utilizar, bien para obtener imágenes de diagnóstico, o bien para obtener una respuesta terapéutica.

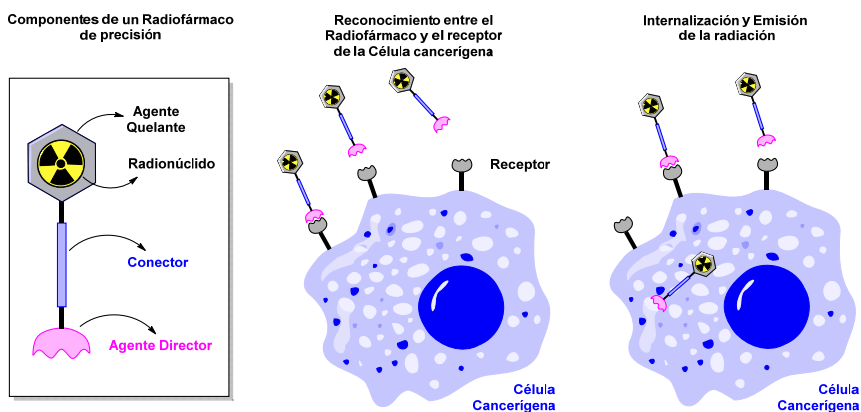


Figura 6. Componentes y mecanismo de acción de un radiofármaco de precisión.⁸

1ª FASE DEL TRATAMIENTO: DIAGNÓSTICO CON ⁶⁸Ga-PSMA-11

En el caso de la “teragnosis con ⁶⁸Ga-PSMA-11 y ¹⁷⁷Lu-PSMA-617” para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado se utiliza inicialmente el radiofármaco ⁶⁸Ga-PSMA-11⁹ con el objetivo de obtener un diagnóstico preciso mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET).^b Este radio-fármaco dispone de un agente director (PSMA-11), capaz de reconocer y unirse específicamente a un receptor de las células enfermas llamado PSMA.^c

^b **Tomografía por Emisión de Positrones (PET, Positron Emission Tomography)**¹⁷ es una técnica similar a la Tomografía computarizada (TC) en la cual el **escáner** o **tomógrafo** detecta la radiación usando un anillo detector, lo cual permite obtener imágenes del paciente por secciones. Se diferencian en que la PET detecta la radiación emitida desde dentro del cuerpo por radio-fármacos (radio-trazadores) previamente administrados al paciente, mientras que en la TC la radiación es emitida por una fuente externa y se transmite a través del cuerpo.

^c **PSMA** es el acrónimo para Prostate-Specific Membrane Antigen. Se trata de una metalo-enzima de Zn que está sobre-expresada en la membrana de las células de cáncer de próstata. Se utiliza como biomarcador en el diagnóstico y la terapia del cáncer de próstata, es la “cerradura molecular” que da acceso a las células.^{13,18}

Además, tiene un conector y un agente quelante capaz de encapsular iones del radio-isótopo ^{68}Ga (Figura 7).

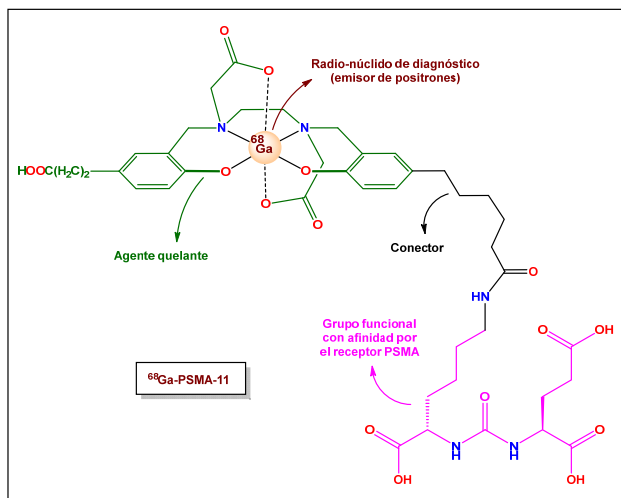
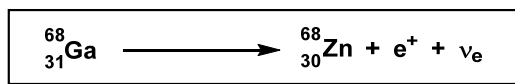


Figura 7. Estructura molecular del $^{68}\text{Ga-PSMA-11}$.

El ^{68}Ga es un isótopo artificial y radiactivo del **galio** ($Z = 31$, ver Figura 1), que experimenta desintegración espontánea por emisión de **positrones**^d (radiación beta positiva) con una vida media de 68 minutos. Como resultado de la desintegración se forma el núclido hijo ^{68}Zn .



Los **positrones** son las **antipartículas** de los **electrones**, y por lo tanto tienen la misma masa que ellos, pero carga positiva en lugar de negativa. Los positrones emitidos dentro de las células viajan una corta distancia, mientras van perdiendo energía cinética y velocidad hasta que pueden interactuar con un electrón de las células. El encuentro entre electrón y positrón provoca su aniquilación mutua y produce un par de fotones que son emitidos en sentidos opuestos (rayos gamma de aniquilación, ver Figura 8). Estos fotones son

^d **Desintegración β^{+} (e^{+})** es un proceso de desintegración nuclear mediante el cual un protón (p^{+}) de un núclido muy rico en protones se transforma en un neutrón (n), emitiendo un positrón (e^{+}) y un neutrino electrónico.



detectados por el tomógrafo y permiten obtener imágenes por secciones o de cortes axiales del cuerpo humano y realizar un diagnóstico muy preciso.

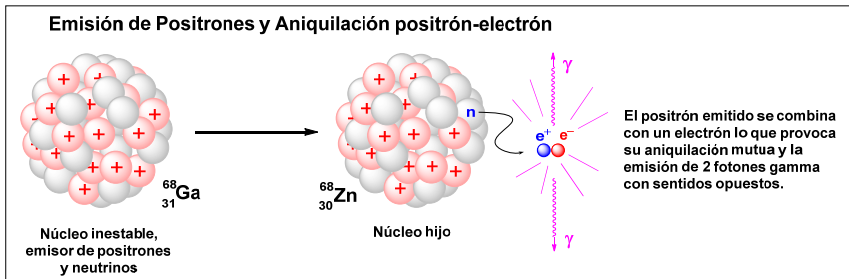
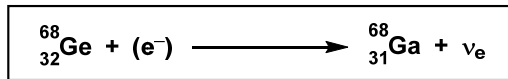


Figura 8. Esquema de los procesos de emisión de positrones y de aniquilación positrón-electrón con emisión de fotones gamma.

El ${}^{68}\text{Ga}$ se obtiene a partir del núclido ${}^{68}\text{Ge}$ (271 días), mediante **captura electrónica**, un proceso en el que los núcleos muy ricos en protones de determinados átomos pueden absorber un electrón atómico de las capas internas, el cual se combina con un protón del núcleo y forma un neutrón y un neutrino electrónico (ν_e). El resultado de este modo de desintegración nuclear es que el radionúclido padre con número atómico Z, se transforma en un núclido hijo con número atómico Z-1 y la energía asociada a la desintegración es emitida en forma del neutrino, aunque normalmente el núclido hijo se encuentra en un estado excitado que experimenta transiciones hasta el estado fundamental con emisión de radiación gamma.



Los cationes del núclido progenie, ${}^{68}\text{Ga(III)}$ se separan del núclido padre ${}^{68}\text{Ge}$ mediante cromatografía iónica utilizando una columna de SnO_2 o TiO_2 libres de metales como adsorbentes y HCl (0.1 o 1 M) como eluyente. Estos dispositivos llamados generadores de ${}^{68}\text{Ga}$, retienen o adsorben los núclidos de ${}^{68}\text{Ge}$ y permiten extraer una disolución de los núclidos emisores de positrones, ${}^{68}\text{Ga}$.

2ª FASE DEL TRATAMIENTO: TERAPIA Y SEGUIMIENTO CON ${}^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

Una vez confirmado el diagnóstico positivo de la enfermedad se utiliza el radiofármaco ${}^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ para su tratamiento.

El radio-fármaco $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ dispone de un agente director (**PSMA-617**), que también es capaz de reconocer y unirse específicamente al receptor **PSMA** de las células de la próstata. Además, tiene un conector y un agente quelante diseñado para encapsular iones del radio-isótopo ^{177}Lu (Figura 9).

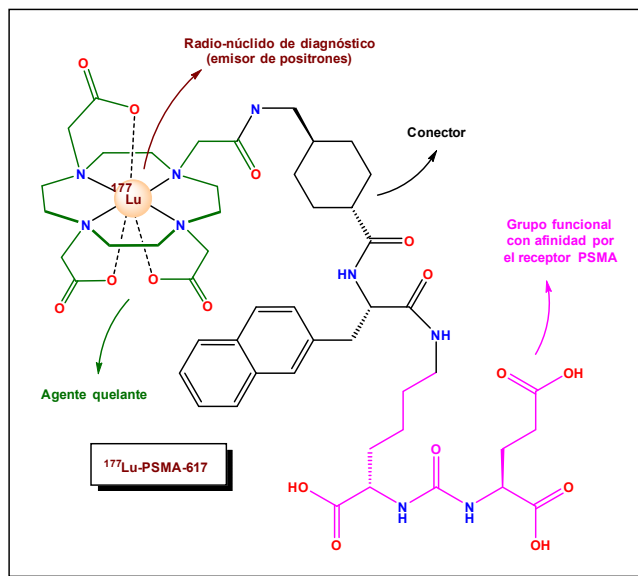
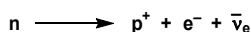


Figura 9. Estructura molecular del $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$.

El ^{177}Lu es un isótopo artificial y radiactivo del elemento **lutecio** ($Z = 71$, ver Figura 1), que se desintegra mediante emisión de partículas β^- de energía moderada,^e y tiene una vida media de 6,65 días. En el 76 % de los eventos de desintegración se forma el radionúclido hijo ^{177}Hf en su estado nuclear fundamental, pero también se obtienen distintos estados nucleares excitados del mismo radionúclido, los cuales decaen o se relajan hasta el estado fundamental mediante emisión de fotones de radiación gamma de baja energía (Figura 10).¹⁰

^e **Desintegración β^- (e^-)** es un proceso de desintegración nuclear mediante el cual un neutrón (**n**) de un núcleo muy rico en neutrones se transforma en un protón (**p**⁺), emitiendo un electrón (**e**⁻) y un antineutrino electrónico.



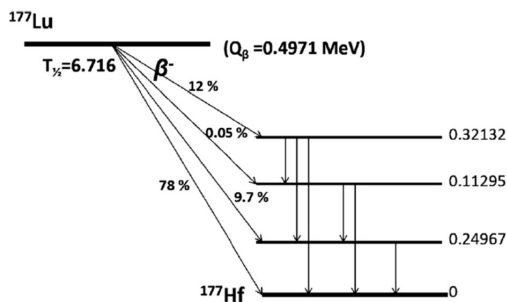
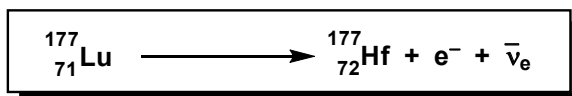


Figura 10. *Reacción nuclear de desintegración del ${}^{177}\text{Lu}$ y diagrama simplificado del proceso de desintegración nuclear del ${}^{177}\text{Lu}$.*¹⁰

El **efecto terapéutico** del ${}^{177}\text{Lu}$ se debe a la radiación β^{-} de naturaleza ionizante que emite, la cual daña las células cancerígenas e induce su muerte.⁸ Lógicamente esta radiación también es potencialmente dañina para las células de los tejidos sanos, particularmente para los riñones, ya que este tipo de radiofármacos se eliminan a través del sistema urinario. Por eso es tan importante, dirigir el radio-fármaco de forma selectiva a los órganos afectados por la enfermedad, pero además se suele administrar una disolución de los aminoácidos arginina y lisina antes y durante el tratamiento para proteger los riñones. Por otra parte, la **capacidad de diagnóstico** de este radioisótopo se debe a la emisión de **fotones gamma** de baja energía que permiten visualizar la bio-distribución y excreción del radiofármaco en tiempo real. La moderada energía de las partículas beta y la baja energía de la radiación gamma se traduce en dosis de radiación relativamente bajas, lo cual facilita la manipulación del fármaco durante su preparación, formulación y administración.¹⁰

El ${}^{177}\text{Lu}$ se obtiene principalmente por irradiación de ${}^{176}\text{Lu}$ (uno de los isótopos naturales de Lu) con neutrones.¹⁰

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA SEVERO MEDIANTE TERAGNOSIS: UN CASO CLÍNICO¹¹

El cáncer de próstata es el tipo de cáncer más común entre los hombres y es uno de los que más mortalidad provoca en términos absolutos.¹² Es una enfermedad asociada al envejecimiento, en la que un diagnóstico temprano

permite la recuperación de la mayor parte de los pacientes, tras **prostatectomía**. Sin embargo, aproximadamente un 20 % de los pacientes son diagnosticados en una fase avanzada de la enfermedad, agravada con metástasis y aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollan formas recurrentes de la misma.¹²

Recientemente, algunos pacientes con cáncer de próstata resistente a la extirpación y agravado con metástasis en huesos, pulmón y nodos linfáticos han sido tratados mediante Teragnosis con ⁶⁸Ga-PSMA-11 y ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 de forma exitosa.^{11,13,14}

En concreto, se ha descrito el caso de un hombre que fue diagnosticado en 1997 de cáncer de próstata. Tras extirpación del órgano, sufrió recaída (**recidiva**) en 2015 con metástasis múltiple en pulmón y huesos, confirmada mediante biopsia y posteriormente mediante ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT en enero de 2016, tal y como se aprecia en las imágenes de la Figura 11.

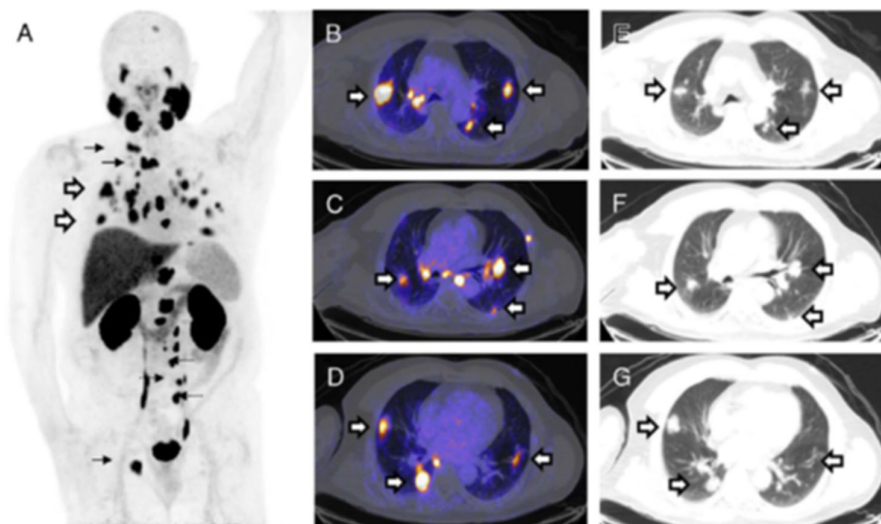


Figura 11. Diagnóstico inicial. Imágenes obtenidas mediante PET/CT usando ⁶⁸Ga-PSMA-11 en enero de 2016. (A) Imagen de proyección de lesiones en pulmones (flechas huecas), nodos linfáticos (flechas discontinuas) y huesos (flechas sólidas). (B, C y D) Imágenes axiales de lesiones pulmonares obtenidas mediante fusión de PET/CT. (E, F y G) Imágenes axiales de lesiones pulmonares obtenidas mediante CT.

En la Figura 12, se muestran las imágenes obtenidas en febrero de 2016 mediante un scanner de rayos gamma y SPECT/CT, 68 horas después del tratamiento radioterapéutico con $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. Dichas imágenes confirman el elevado grado de acumulación del radiofármaco en las lesiones tumorales.¹¹

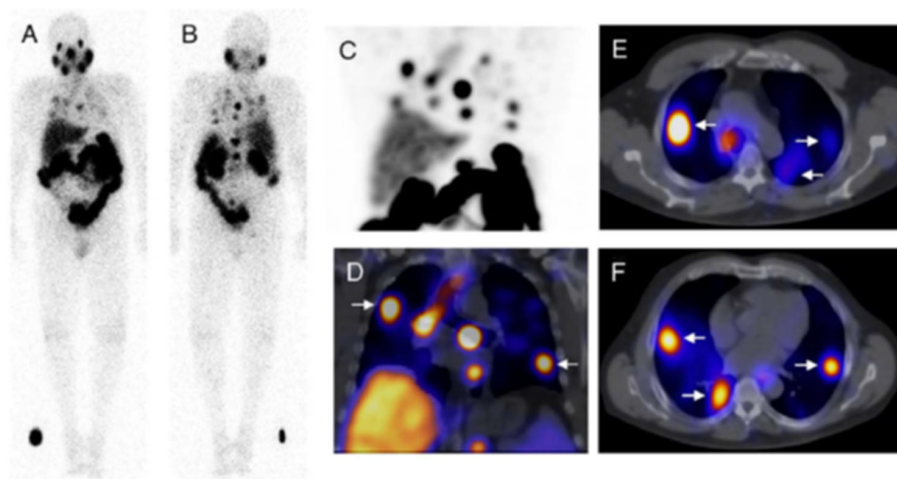


Figura 12. Monitorización del tratamiento. Imágenes obtenidas mediante scanner de rayos gamma usando $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ en febrero de 2016. (A, B y C) Imágenes de proyección de cuerpo entero anterior y posterior obtenidas mediante scanner de rayos gamma, 68 después del tratamiento terapéutico con $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. (D, E y F) imágenes de fusión SPECT/CT, que confirman el elevado grado de internalización del radio-fármaco $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ en los tejidos tumorales.

Por último, las imágenes tomadas en abril de 2016 PET/CT demostraron la remisión completa de la enfermedad, aunque en julio de 2018 las imágenes obtenidas por $^{68}\text{Ga-PSMA}$ PET/CT evidenciaron una segunda recaída con metástasis en huesos, pulmón y nodos linfáticos. Finalmente, el paciente fue tratado con un segundo ciclo de teragnosis con $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. El tratamiento fue tolerado de forma excelente (sin efectos adversos significativos) y las imágenes registradas en febrero de 2019 (Figura 13) mediante $^{68}\text{Ga-PSMA}$ PET/CT demostraron remisión parcial de la enfermedad y regresión completa de la metástasis pulmonar.¹¹

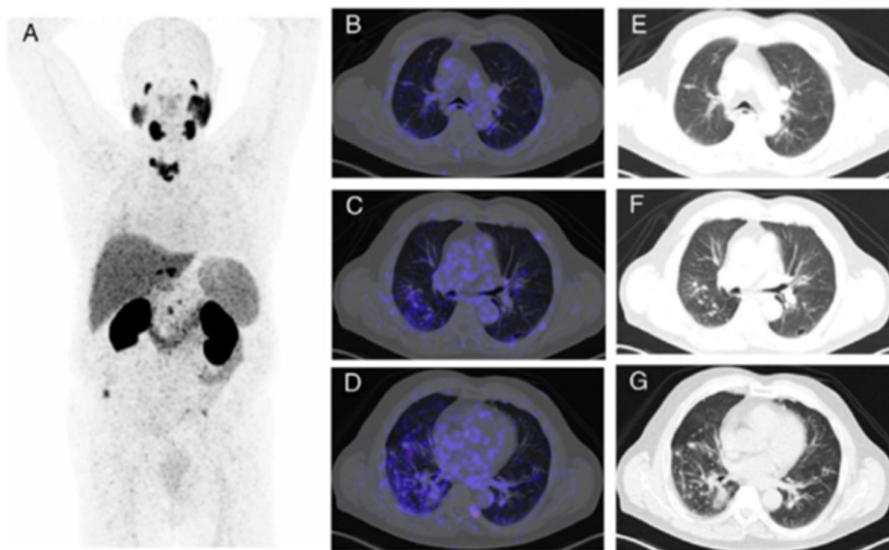


Figura 13. *Evaluación de los resultados del tratamiento. Imágenes obtenidas mediante PET/CT usando ^{68}Ga -PSMA-11 en febrero de 2019. (A) Imagen de la proyección de máxima intensidad. (B, C y D) Imágenes axiales de fusión PET/CT. (E, F y G) Imágenes axiales obtenidas mediante CT. Todas ellas confirman regresión completa de las metástasis de pulmón.*

Para más información sobre el tema consultar el artículo de Manuel Ansede publicado en El País¹⁵ o visualizar la conferencia impartida por el Dr. José Luis Carreras Delgado.¹⁶

4. CONCLUSIONES

Con estos ejemplos he tratado de demostraros que la quimioterapia y la radioterapia basadas en el uso de metalo-fármacos proporcionan desde hace décadas herramientas indispensables en la lucha contra el cáncer.

Además, actualmente el desarrollo de “terapias dirigidas” está permitiendo aplicar tratamientos mucho más eficaces y precisos y, por lo tanto, avanzar en la lucha contra el cáncer con resultados muy esperanzadores.

He dicho.

Burgos, 17 de septiembre de 2021.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) *Código Deontológico de La Profesión Química*; Madrid, 2013.
- (2) Burrows, A.; Holman, J.; Parsons, A.; Pilling, G.; Price, G. *Chemistry3. Introducing Inorganic, Organic and Physical Chemistry*, Third Edit.; Oxford University Press, 2017.
- (3) Ghosh, S. Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug. *Bioorg. Chem.* **2019**, *88* (April), 102925.
- (4) Alderden, R. A.; Hall, M. D.; Hambley, T. W. The Discovery and Development of Cisplatin. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83* (5), 728.
- (5) Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (5), 3436–3486.
- (6) Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. The Status of Platinum Anticancer Drugs in the Clinic and in Clinical Trials. *Dalt. Trans.* **2010**, *39* (35), 8113.
- (7) Peptide receptor radionuclide therapy https://en.wikipedia.org/wiki/Peptide_receptor_radionuclide_therapy.
- (8) Ruigrok, E. A. M.; van Weerden, W. M.; Nonnekens, J.; de Jong, M. The Future of PSMA-Targeted Radionuclide Therapy: An Overview of Recent Preclinical Research. *Pharmaceutics* **2019**, *11* (11), 560.
- (9) Gallium scan https://en.wikipedia.org/wiki/Gallium_scan#Gallium_PSMA_scan.
- (10) Dash, A.; Pillai, M. R. A.; Knapp, F. F. Production of ¹⁷⁷Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl. Med. Mol. Imaging (2010)*. **2015**, *49* (2), 85–107.
- (11) Zhang, J.; Kulkarni, H. R.; Singh, A.; Baum, R. P. Complete Regression of Lung Metastases in a Patient With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy. *Clin. Nucl. Med.* **2020**, *45* (1), e48–e50.
- (12) Kessel, K.; Bernemann, C.; Bögemann, M.; Rahbar, K. Evolving Castration Resistance and Prostate Specific Membrane Antigen Expression: Implications for Patient Management. *Cancers (Basel)*. **2021**, *13* (14), 3556.

-
- (13) Abou, D.; Benabdallah, N.; Jiang, W.; Peng, L.; Zhang, H.; Villmer, A.; Longtine, M. S.; Thorek, D. L. J. Prostate Cancer Theranostics - An Overview. *Front. Oncol.* **2020**, *10* (June), 1–11.
- (14) van Kalmthout, L. W. M.; van der Sar, E. C. A.; Braat, A. J. A. T.; de Keizer, B.; Lam, M. G. E. H. Lutetium-177-PSMA Therapy for Prostate Cancer Patients—a Brief Overview of the Literature. *Tijdschr. voor Urol.* **2020**, *10* (6–7), 141–146.
- (15) Ansele, M. Teragnosis: Una Nueva Esperanza Contra El Cáncer. *El Pais*. June 2021.
- (16) Carreras-Delgado, J. L. *Teragnosis En Medicina Nuclear: Aplicación Al Cáncer de Próstata*; Real Academia Nacional de Medicina de España, 2021.
- (17) Positron emission tomography
https://en.wikipedia.org/wiki/Positron_emission_tomography.
- (18) Glutamate carboxypeptidase II
https://en.wikipedia.org/wiki/Glutamate_carboxypeptidase_II.

