



Historia de la radioinmunoterapia: desde el concepto de "bala mágica" hasta la terapia dirigida

Marco Antonio Fernández Yacer, Iván Alejandro Fiallo Segura, Janser Hernández Ojeda.

Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Cuba. Dirección electrónica:
mfernandezyacer@gmail.com

Resumen

La radioinmunoterapia constituye uno de los capítulos más fascinantes de la oncología moderna, representando la culminación de una idea concebida a finales del siglo XIX: las "balas mágicas" de Paul Ehrlich, compuestos capaces de distinguir selectivamente células malignas de las sanas. Esta disciplina combina la especificidad de los anticuerpos monoclonales con el poder citotóxico de isótopos radiactivos. El verdadero punto de inflexión llegó en 1975 con Köhler y Milstein y su técnica del hibridoma para producir anticuerpos monoclonales, haciendo factible el sueño de Ehrlich. Los primeros ensayos clínicos en la década de 1980 demostraron su viabilidad en linfomas, culminando con las aprobaciones históricas de Zevalin® (2002) y Bexxar® (2003) por la FDA, con tasas de respuesta del 80-95%. A pesar de su eficacia, factores logísticos y la competencia de nuevas terapias provocaron un declive en su uso. Sin embargo, la disciplina se ha revitalizado con nuevos conceptos como la teranóstica, que integra diagnóstico y tratamiento, y los emisores alfa (actinio-225, torio-227), que ofrecen una precisión letal sin precedentes para enfermedad mínima residual. Hoy, la radioinmunoterapia avanza hacia nuevas dianas en tumores sólidos (PSMA, HER2) y su combinación con inmunoterapia, potenciando el efecto abscopal y posicionándose como pilar fundamental de la medicina personalizada.

Introducción

La historia de la radioinmunoterapia constituye uno de los capítulos más fascinantes de la oncología moderna, no solo por su impacto en el tratamiento de neoplasias hematológicas, sino porque representa la culminación de una idea concebida a finales del siglo XIX: la posibilidad de utilizar "balas mágicas" capaces de distinguir selectivamente las células malignas de las sanas para destruirlas con una toxicidad mínima. Esta disciplina, que combina la especificidad de los anticuerpos monoclonales con el poder citotóxico de los radionucleidos, ejemplifica perfectamente cómo la colaboración interdisciplinaria entre inmunología, química, física médica y oncología puede transformar un concepto teórico en una herramienta clínica de valor incalculable.

A diferencia de la radioterapia convencional, cuyos orígenes se remontan al descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895, la radioinmunoterapia tuvo que esperar casi un siglo hasta que los avances tecnológicos permitieran producir anticuerpos específicos y conjugarlos establemente con radionucleidos. Su nacimiento efectivo se sitúa en la década de 1980, aunque sus raíces conceptuales se hunden en los trabajos de Paul Ehrlich a principios del siglo XX. El presente trabajo realiza un recorrido histórico y científico por la evolución de esta modalidad terapéutica, desde los primeros intentos experimentales con anticuerpos policlonales, pasando por la revolución de los anticuerpos monoclonales gracias a la técnica del hibridoma de Köhler y Milstein, hasta las aprobaciones regulatorias de Zevalin® y Bexxar® que marcaron un hito en la oncología.





Asimismo, se analiza el declive comercial experimentado a partir de 2010 debido a factores logísticos, de reembolso y la competencia de nuevas terapias como los inhibidores de *checkpoint* y las células CAR-T. Finalmente, se exploran las nuevas fronteras que prometen revitalizar la disciplina: la teranóstica, los emisores alfa como el actinio-225 y el torio-227, la diversificación de radionucleidos y dianas en tumores sólidos, y la prometedora combinación de la radioinmunoterapia con la inmunoterapia convencional, que abre perspectivas sin precedentes en el tratamiento del cáncer en la era de la medicina personalizada.

Desarrollo

La historia de la radioinmunoterapia constituye uno de los capítulos más fascinantes de la oncología moderna, no solo por su impacto en el tratamiento de neoplasias hematológicas, sino porque representa la culminación de una idea concebida a finales del siglo XIX: la posibilidad de utilizar "balas mágicas" capaces de distinguir selectivamente las células malignas de las sanas para destruirlas con una toxicidad mínima. Esta disciplina, que combina la especificidad de los anticuerpos monoclonales con el poder citotóxico de los radionucleidos, ejemplifica perfectamente cómo la colaboración interdisciplinaria entre inmunología, química, física médica y oncología puede transformar un concepto teórico en una herramienta clínica de valor incalculable. A diferencia de la radioterapia convencional, cuyos orígenes se remontan al descubrimiento de los rayos X por Roentgen en 1895, la radioinmunoterapia tuvo que esperar casi un siglo hasta que los avances tecnológicos permitieran producir anticuerpos específicos y conjugarlos establemente con radionucleidos, situándose su nacimiento efectivo en la década de 1980, aunque sus raíces conceptuales se hunden en los trabajos de Paul Ehrlich a principios del siglo XX.

En efecto, a finales del siglo XIX, mientras Roentgen descubría los rayos X en Wurzburg y los Curie exploraban la radiactividad en París, en Fráncfort un médico y científico alemán llamado Paul Ehrlich desarrollaba una idea que cambiaría para siempre la terapéutica médica. Ehrlich, fascinado por la especificidad de las reacciones inmunológicas, concibió la noción de que era posible crear sustancias que actuaran como "balas mágicas" (Zauberkekeln): compuestos capaces de dirigirse selectivamente a los microorganismos o células cancerosas sin dañar los tejidos sanos. Ehrlich, que recibiría el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908 por sus trabajos sobre inmunidad, sentó las bases teóricas de lo que más tarde sería la inmunoterapia dirigida, aunque la tecnología de su época no permitía llevar esta idea a la práctica clínica.

Pasarían varias décadas antes de que los avances en biología celular y molecular hicieran posible el sueño de Ehrlich. Paralelamente, ya en 1895, Hericourt y Richet habían realizado el primer intento experimental de tratar el cáncer con anticuerpos, utilizando antiseros obtenidos contra sarcomas osteogénicos humanos que inyectaron en pacientes con diversas neoplasias, observando respuestas temporales en algunos casos. Aunque estos resultados fueron inconsistentes y las técnicas eran muy rudimentarias, representan el primer esfuerzo documentado por aplicar la inmunoterapia al cáncer. Estos pioneros, sin saberlo, estaban probando los límites de un concepto que tardaría más de un siglo en madurar por completo.

Hubo que esperar hasta la década de 1950 para que la idea de Ehrlich comenzara a tomar forma experimental. La exploración de radionucleidos conjugados con anticuerpos se inició a principios de esta década, sentando las bases de lo que hoy conocemos como





radioinmunoterapia. En 1953, Pressman y Korngold demostraron que era posible localizar tumores en animales utilizando anticuerpos radiomarcados, sentando las bases de la inmunogammagrafía y la radioinmunoterapia. Utilizando anticuerpos policlonales frente a sarcomas osteogénicos, consiguieron visualizar la captación tumoral en modelos animales. Poco después, en 1957, Bale y Spar del Departamento de Energía Atómica de Estados Unidos realizaron experimentos pioneros de radioterapia experimental con anticuerpos marcados con yodo-131.

Estos trabajos demostraron la viabilidad conceptual de la radioinmunoterapia, aunque los anticuerpos policlonales utilizados presentaban importantes limitaciones: eran mezclas heterogéneas con especificidad variable, difícilmente reproducibles y con frecuencia producían reacciones inmunológicas adversas. Durante las décadas de 1950 y 1960, diversos grupos continuaron explorando el potencial de los anticuerpos radiomarcados, pero el progreso fue lento debido a la falta de métodos para producir anticuerpos puros y específicos en cantidades suficientes, permaneciendo la disciplina en un estado de "prueba de concepto" durante más de veinte años.

El verdadero punto de inflexión en la historia de la radioinmunoterapia se produjo en 1975, cuando Georges Köhler y César Milstein, trabajando en el Laboratorio de Biología Molecular de Cambridge, publicaron su revolucionaria técnica para producir anticuerpos monoclonales mediante la fusión de células B productoras de anticuerpos con células de mieloma. Esta técnica, conocida como hibridoma, permitía obtener cantidades ilimitadas de anticuerpos idénticos, con especificidad definida y reproducibilidad absoluta. La prueba de concepto para la radioinmunoterapia se estableció en modelos preclínicos durante la década de 1970 gracias a este desarrollo. Köhler y Milstein recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1984 por este descubrimiento, que abrió las puertas a una nueva era en la terapéutica dirigida.

De repente, el sueño de Ehrlich se volvía técnicamente factible: era posible producir anticuerpos específicos contra antígenos tumorales y, además, conjugarlos con radionucleidos para destruir selectivamente las células malignas. La técnica del hibridoma implicaba inmunizar un animal con el antígeno tumoral diana, extraer las células B del bazo, fusionarlas con células de mieloma para crear hibridomas, seleccionar aquellos que producían el anticuerpo deseado y finalmente clonarlos para obtener cantidades ilimitadas del anticuerpo monoclonal. Este avance permitió superar las limitaciones de los anticuerpos policlonales y sentó las bases para todos los desarrollos posteriores en radioinmunoterapia. Las investigaciones pasaron gradualmente de los modelos preclínicos a las aplicaciones clínicas, un proceso que tomó casi 25 años desde los primeros experimentos con anticuerpos policlonales.

Apenas unos años después del descubrimiento de Köhler y Milstein, comenzaron los primeros ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales radiomarcados. Los linfomas se convirtieron en el objetivo inicial por diversas razones: son tumores altamente radiosensibles, presentan antígenos bien caracterizados en su superficie (como CD20 y CD22) y, al ser neoplasias del sistema inmunitario, resultaban especialmente atractivos para estrategias inmunoterapéuticas. En la década de 1980, las células radiomarcadas ayudaron a comprender la patología de la hemato-oncología, sentando las bases para los ensayos terapéuticos. A mediados de la década de 1980, Gerald DeNardo y Sally DeNardo en la Universidad de California, Davis, iniciaron una serie de ensayos clínicos utilizando un anticuerpo monoclonal murino (Lym-1) dirigido contra un antígeno HLA-DR presente en linfocitos B malignos, marcado con yodo-131.





Estos estudios demostraron la viabilidad y tolerabilidad de la radioinmunoterapia en pacientes con linfomas avanzados y leucemia linfocítica crónica, observándose respuestas objetivas en aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados. Simultáneamente, Oliver Press y sus colaboradores en el Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle comenzaron a explorar el potencial de la radioinmunoterapia con anticuerpos anti-CD20 y anti-CD37 marcados con yodo-131. Este grupo introdujo el concepto de utilizar dosis mieloablativas de radioinmunoterapia seguidas de trasplante de médula ósea o células madre, demostrando que era posible alcanzar respuestas completas en pacientes con linfomas refractarios, algunas de ellas duraderas durante más de cinco años. Un desafío técnico fundamental era lograr una unión estable entre el anticuerpo y el radionucleido, que permitiera mantener la integridad del conjugado hasta que alcanzara el tumor.

En esta época se desarrollaron diversos quelantes y métodos de conjugación, como el tiuxetan (utilizado para el itrio-90) y diversos métodos de yodación directa (para el yodo-131), avances en radioquímica que fueron esenciales para el éxito clínico posterior. La década de 1990 fue testigo de una intensa actividad investigadora que culminaría con las primeras aprobaciones regulatorias de agentes radioinmuno-terapéuticos. Los ensayos preclínicos y clínicos de esta época evaluaron la inmunoterapia radiomarcada con anticuerpos monoclonales como los agentes anti-CD20 marcados con yodo-131 o itrio-90. El anticuerpo monoclonal murino anti-CD20 (ibritumomab) fue conjugado con el quelante tiuxetan, permitiendo su marcaje con itrio-90 (^{90}Y), un emisor beta puro con una penetración tisular de aproximadamente 5 mm, ideal para tratar tumores de tamaño moderado sin irradiar excesivamente la médula ósea. Los ensayos clínicos en fase I/II demostraron una eficacia notable, con tasas de respuesta global en torno al 80% en pacientes con linfoma folicular refractario o en recaída.

Un ensayo aleatorizado fundamental comparó la eficacia del ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan con la del rituximab (anticuerpo desnudo), demostrando una superioridad significativa del agente radiomarcado tanto en tasas de respuesta global (80% vs. 56%) como en respuestas completas (30% vs. 16%). Paralelamente, un equipo de la Universidad de Michigan dirigido por Mark Kaminski desarrolló el ^{131}I -tositumomab, un anticuerpo murino anti-CD20 marcado con yodo-131. El yodo-131 tiene la ventaja de emitir tanto radiación beta (terapéutica) como gamma (permite imagen y dosimetría), pero requiere medidas de protección radiológica más estrictas debido a su volatilidad y excreción urinaria. Los ensayos clínicos con ^{131}I -tositumomab demostraron también tasas de respuesta muy elevadas, alcanzando un 95% de respuesta global y un 75% de respuestas completas, incluso en pacientes refractarios a rituximab, destacando la posibilidad de retratamiento. Estos resultados, basados en la seguridad y durabilidad de las respuestas, allanaron el camino para las aprobaciones regulatorias.

El 19 de febrero de 2002, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó el ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B folicular o de bajo grado, en recaída o refractario, siendo la primera vez que un agente radioinmunoterápico recibía aprobación regulatoria, marcando un hito histórico en la oncología. Poco después, el 27 de junio de 2003, la FDA aprobó el ^{131}I -tositumomab (Bexxar®) para la misma indicación, y la aprobación europea para Zevalin® llegó en enero de 2004, ampliando su disponibilidad internacional.

La radioinmunoterapia presenta ventajas conceptuales significativas frente a otras modalidades terapéuticas. El conjugado anticuerpo-radionucleido se administra por vía intravenosa y circula hasta alcanzar las células tumorales que expresan el antígeno





diana. Una vez unido, la radiación emitida produce daño en el ADN de las células tumorales, induciendo su muerte. En cuanto a las características de los radionucleidos, los primeros agentes aprobados utilizaban emisores beta. Las partículas beta (β^-) se caracterizan por una longitud de trayectoria de hasta 12 mm y una transferencia de energía lineal (LET) baja (aproximadamente $0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Esto significa que depositan su energía a lo largo de un recorrido relativamente largo, lo que permite destruir también células tumorales vecinas que no expresen el antígeno (efecto "bystander" o de vecindad), superando así el problema de la heterogeneidad antigénica. Sin embargo, su baja LET también implica que gran parte del daño al ADN es indirecto (70%), mediado por la generación de radicales libres y dependiente del oxígeno, lo que puede limitar su eficacia en regiones tumorales hipóxicas.

Por el contrario, las partículas alfa (α) presentan una longitud de trayectoria moderada ($50\text{-}100 \mu\text{m}$) y una alta LET de $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Esta alta transferencia de energía causa un daño más denso y complejo en el ADN, principalmente de forma directa (menor dependencia del oxígeno), lo que se traduce en una efectividad biológica relativa de 2 a 10 veces mayor que la de las partículas beta. Esta característica las hace ideales para tratar enfermedad mínima residual, micrometástasis y células tumorales aisladas con una exposición mínima del tejido sano circundante. A diferencia de los anticuerpos no conjugados (como rituximab), cuya eficacia depende de mecanismos inmunológicos del huésped, la radioinmunoterapia ejerce su efecto fundamentalmente a través de la radiación, siendo efectiva incluso en pacientes con función inmunitaria deteriorada.

La radioterapia externa irradia campos amplios que incluyen tejidos sanos, mientras que la radioinmunoterapia administra la radiación de forma selectiva a las células tumorales, minimizando la exposición de órganos críticos, excepto la médula ósea, que es el órgano dosis-limitante. La principal toxicidad de la radioinmuno-terapia es la mielosupresión, que afecta especialmente a las plaquetas y neutrófilos, siendo generalmente reversible y manejable con soporte transfusional y factores de crecimiento, debiendo individualizarse la dosis en función del estado de la médula ósea y del historial de tratamientos previos del paciente.

A pesar de estos éxitos, a partir de aproximadamente 2010 se produjo un progresivo declive en las prescripciones. Aunque la radioinmunoterapia es posiblemente uno de los tratamientos anticancerígenos más eficaces y menos tóxicos para el linfoma no Hodgkin, veinte años después de la aprobación de los primeros radioinmunoconjugados, el número de pacientes derivados para RIT en los países occidentales ha disminuido drásticamente.

Este declive se debió a diversos factores: la complejidad logística que requiere una coordinación compleja entre los servicios de medicina nuclear, farmacia hospitalaria, hematología y protección radiológica; la necesidad de personal especializado y entrenado en la manipulación de materiales radiactivos, lo que no siempre está disponible en todos los centros; los problemas de reembolso en algunos sistemas sanitarios, donde las complejidades administrativas dificultaron su adopción generalizada; la competencia de nuevas y exitosas opciones terapéuticas, como los inhibidores de checkpoints inmunitarios y, más recientemente, las terapias con células CAR-T, que ofrecieron alternativas muy potentes que captaron la atención de la comunidad hematológica; y finalmente la discontinuación comercial de Bexxar®, retirado del mercado en febrero de 2014 por razones comerciales y de baja demanda, aunque Zevalin® continuó disponible en muchos países, siendo hoy el único agente aprobado de esta primera generación.

Lejos de desaparecer, la radioinmunoterapia ha evolucionado hacia nuevos conceptos que prometen revitalizar la disciplina. La investigación en RIT continúa activamente, con





la identificación de nuevas dianas y estrategias terapéuticas que utilizan radionucleidos más novedosos, como los emisores de partículas alfa. El más importante de estos conceptos es el de la teranóstica (terapia + diagnóstico), que utiliza el mismo vector molecular para diagnóstico y tratamiento con diferentes radionucleidos. Además de anticuerpos completos, se están desarrollando fragmentos de anticuerpos como F(ab')₂ y scFv, con menor peso molecular y penetración tumoral más rápida; aptámeros, oligonucleótidos con capacidad de unión específica; y péptidos como los análogos de somatostatina (DOTATOC, DOTATATE) para tumores neuroendocrinos. Estos avances en el diseño de vectores moleculares están permitiendo superar algunas de las limitaciones tradicionales de la radioinmunoterapia, como la penetración tumoral deficiente y la retención en órganos no diana.

En cuanto a los nuevos radionucleidos, la próxima frontera de la radioinmuno-terapia está protagonizada por los emisores alfa. A diferencia de los emisores beta clásicos (⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu), los emisores alfa ofrecen una precisión letal sin precedentes debido a su alta transferencia de energía lineal y su corto recorrido tisular. El primer emisor alfa en obtener la aprobación de la FDA fue el dicloruro de radio-223 (Xofigo®) para el tratamiento de metástasis óseas en cáncer de próstata, lo que abrió el camino para el desarrollo de la terapia alfa dirigida (Targeted Alpha Therapy, TAT). Esta aprobación demostró la viabilidad clínica y regulatoria de los emisores alfa, estimulando una intensa investigación en este campo.

El actinio-225 (²²⁵Ac) es uno de los emisores alfa más prometedores, con una vida media de 9.92 días y una cadena de desintegración que emite cuatro partículas alfa, lo que maximiza su potencia antitumoral. Se han desarrollado anticuerpos marcados con ²²⁵Ac contra múltiples dianas como PSMA en cáncer de próstata, CD33 en leucemia mieloide aguda y CD38 en mieloma múltiple. Un primer estudio en humanos con [²²⁵Ac]Ac-J591 (anti-PSMA) en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración mostró una tolerabilidad aceptable y signos tempranos de actividad antitumoral, siendo la toxicidad limitante la hematológica (trombocitopenia y neutropenia). Sin embargo, un gran desafío para el ²²⁵Ac es su limitada disponibilidad global, ya que su producción actual a partir de torio-229 es insuficiente para cubrir la creciente demanda clínica, lo que ha impulsado la búsqueda de métodos de producción alternativos y de otros emisores alfa con mejor disponibilidad.

El bismuto-213 (²¹³Bi), con una vida media muy corta de 46 minutos, es adecuado para administraciones locales (intraperitoneal, intratecal) o para neoplasias hematológicas, donde la unión al target es rápida. Estudios clínicos con [²¹³Bi]Bi-HuM195 en leucemia demostraron su seguridad y eficacia antileucémica, aunque su utilidad se ha visto limitada por la necesidad de un generador en el lugar de uso y la logística que implica su vida media ultracorta.

El torio-227 (²²⁷Th) es un emisor alfa con una vida media más larga (18.7 días), lo que lo hace compatible con la cinética de distribución de anticuerpos completos. Un estudio de fase I con [²²⁷Th]Th-anetumab corixetan, un conjugado dirigido contra la mesotelina (MSLN), en pacientes con mesotelioma y cáncer de ovario, demostró una buena tolerabilidad, sin alcanzar la dosis máxima tolerada, aunque se observó la formación de anticuerpos antifármaco que limitaron el tratamiento en algunos pacientes, lográndose enfermedad estable en el 34.3% de los casos. Estos resultados, aunque preliminares, sugieren que los conjugados con torio-227 pueden tener un perfil de seguridad manejable y actividad en tumores sólidos difíciles de tratar.





La evolución de los radiofármacos está avanzando hacia una diversificación de radionucleidos, incluyendo no solo emisores alfa como el actinio-225 y el torio-227, sino también emisores beta alternativos como el lutecio-177, el cobre-67 y el erbio-161, que ofrecen diferentes perfiles de desintegración, rangos de penetración tisular y oportunidades de emparejamiento terapéutico. El terbio-161 es de particular interés debido a sus emisiones beta combinadas con electrones Auger, que pueden mejorar la eliminación de células tumorales en distancias cortas mientras mantienen características favorables para imagen y dosimetría. El lutecio-177, por su parte, se ha convertido en el emisor beta más utilizado en terapéutica, con aplicaciones consolidadas en tumores neuroendocrinos (^{177}Lu -DOTATATE) y cáncer de próstata (^{177}Lu -PSMA), lo que ha demostrado el potencial de la terapia con radionúclidos dirigidos más allá de los linfomas.

En cuanto a las nuevas dianas y estrategias, en tumores sólidos, aunque la radioinmunoterapia ha tenido su mayor éxito en linfomas, se están realizando avances significativos mediante aplicaciones locorregionales (administración intraperitoneal, intratecal, intraarterial), el tratamiento de enfermedad mínima residual donde las barreras farmacológicas son menores, y el uso de nuevas dianas como PSMA en cáncer de próstata, HER2 en mama y CEA en tumores gastrointestinales. El éxito del ^{177}Lu -PSMA en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración ha revitalizado el interés en la terapia con radionúclidos dirigidos, demostrando que estos enfoques pueden ser efectivos en tumores sólidos cuando se selecciona adecuadamente la diana y el radionucleido.

Este paradigma está siendo ahora explorado con anticuerpos completos y fragmentos de anticuerpos dirigidos a otras dianas como HER2, donde el trastuzumab radiomarcado ha mostrado actividad preclínica prometedora y se están iniciando estudios clínicos. Un campo emergente y particularmente prometedor es la combinación de radioinmunoterapia con inhibidores de *checkpoints* inmunitarios, un enfoque a menudo denominado inmuno-radioterapia o "radio-vacunación". Esta estrategia se basa en que la radiación, especialmente cuando se utiliza de forma focal, puede inducir una muerte inmunogénica de las células tumorales, liberando antígenos tumorales que activan el sistema inmunitario.

La radioterapia actúa como una herramienta inmunomoduladora del tumor y su microambiente, y su combinación con inmunoterapia tiene el potencial de mejorar significativamente el tratamiento del cáncer, especialmente en casos complicados donde la inmunoterapia sola no es suficiente. La Conferencia Anual ImmunoRad, que reúne a líderes en oncología radioterápica e inmuno-oncología, ha destacado los avances preclínicos y clínicos en esta interfaz, incluyendo el efecto abscopal, por el cual la irradiación local de un tumor puede provocar la regresión de metástasis no irradiadas gracias a la activación sistémica del sistema inmune. Este efecto puede potenciarse significativamente con agentes que bloquean los frenos inmunológicos como los anti-PD-1/PD-L1 o anti-CTLA-4.

Investigaciones recientes han comenzado a revelar los mecanismos moleculares de esta interacción: la radioterapia provoca la permeabilización de la membrana externa de las mitocondrias (MOMP), lo que permite que fragmentos de ADN mitocondrial se acumulen en el citosol y estimulen la secreción de interferón tipo I por las células irradiadas, activando así una respuesta inmune innata que puede potenciar la inmunoterapia adaptativa.

La radioterapia no solo induce efectos inmunoestimuladores, sino que también puede tener efectos inmunosupresores bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, uno de los





mecanismos inmunoestimuladores más importantes es la regulación al alza de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) en las células tumorales, que es una proteína compleja expresada en la superficie celular cuya función central es presentar péptidos antigénicos endógenos a las células T citotóxicas, iniciando así la eliminación inmunomediada específica. Para evadir la vigilancia inmunológica, las células tumorales frecuentemente regulan a la baja la expresión de MHC-I, pero la radiación puede aumentar la expresión de MHC-I en la superficie celular de manera dependiente de la dosis. Después de un período de irradiación, se activa la vía de señalización de la cinasa diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), mejorando la síntesis general de proteínas, lo que conduce a un aumento en los niveles de péptidos intracelulares y promueve el ensamblaje de moléculas de MHC-I, mejorando así la capacidad del sistema inmunitario del huésped para identificar y eliminar las células tumorales. Este efecto, combinado con la muerte inmunogénica inducida por la radiación, proporciona una base racional sólida para la combinación de radioterapia y radioinmunoterapia con inmunoterapia. Paralelamente, la investigación en radioterapia externa avanzada está proporcionando nuevas perspectivas sobre cómo diferentes técnicas de radiación pueden combinarse con inmunoterapia para maximizar los efectos sistémicos.

Técnicas como la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), la radioterapia FLASH, la terapia con protones y la terapia con iones de carbono ofrecen ventajas en términos de precisión, protección de tejidos normales y modulación del microambiente tumoral. La SBRT, que se originó a partir del concepto de radiocirugía estereotáctica propuesto en 1951, permite administrar dosis altas de radiación de forma focalizada, protegiendo los tejidos circundantes y maximizando el efecto inmunogénico. La terapia con protones y con iones de carbono aprovecha las propiedades físicas del pico de Bragg para depositar la dosis de radiación de forma más precisa, con una efectividad biológica relativa mayor en el caso de los iones de carbono (RBE de 2.0 a 3.5), lo que los hace particularmente útiles para tumores resistentes a la radioterapia convencional. La radioterapia FLASH, caracterizada por dosis ultra-altas (>40 Gy/s), ha demostrado un efecto FLASH que reduce significativamente los efectos secundarios y protege los tejidos normales, manteniendo al mismo tiempo la eficacia antitumoral.

Estas técnicas avanzadas, al inducir la muerte inmunogénica de las células tumorales, activar la vía cGAS-STING, regular al alza la expresión de MHC-I y remodelar el microambiente tumoral, pueden sinergizar con los inhibidores de checkpoints inmunitarios para mejorar tanto el control tumoral local como sistémico, incluyendo el efecto abscopal.

La investigación traslacional también está explorando nuevas fronteras en la combinación de radioterapia e inmunoterapia. Un área de creciente interés es el estudio del microbioma tumoral y su impacto en la respuesta a la inmunoterapia. Investigaciones recientes han revelado que la presencia de bacterias dentro de los tumores puede afectar la respuesta a la inmunoterapia. En ensayos clínicos que combinan radioterapia o quimiorradioterapia con inhibidores de *checkpoint*, se ha observado que la eficacia puede estar modulada por la composición del microambiente tumoral, incluyendo la presencia de poblaciones bacterianas.

Algunos estudios sugieren que los tumores con ciertos perfiles bacterianos pueden atraer células mieloides, especialmente neutrófilos, que suprimen la respuesta inmune en lugar de potenciarla. Este hallazgo sugiere que la modulación del microambiente tumoral, posiblemente mediante estrategias que afecten a la población bacteriana intratumoral, podría mejorar la eficacia de la inmunoterapia combinada con radiación. Aunque esta





área de investigación está aún en sus fases iniciales, representa una frontera prometedora para optimizar las estrategias de inmuno-radioterapia y personalizar el tratamiento en función de las características microbianas del tumor.

La historia de la radioinmunoterapia desde finales del siglo XIX hasta la actualidad nos ofrece lecciones fundamentales sobre el progreso científico y médico. En primer lugar, demuestra la importancia de las ideas visionarias: el concepto de "bala mágica" de Paul Ehrlich, formulado cuando no existía tecnología para hacerlo realidad, guió la investigación durante más de un siglo y finalmente se materializó en tratamientos efectivos.

En segundo lugar, ilustra cómo los avances tecnológicos son condición necesaria para el progreso terapéutico: la técnica del hibridoma de Köhler y Milstein en 1975 fue el verdadero punto de inflexión que permitió pasar de la teoría a la práctica clínica.

En tercer lugar, subraya la importancia de la colaboración interdisciplinar: la radioinmunoterapia es fruto del trabajo conjunto de inmunólogos, radioquímicos, físicos médicos, oncólogos y especialistas en medicina nuclear.

En cuarto lugar, muestra cómo la persistencia es esencial en investigación biomédica: desde los primeros experimentos de Pressman en 1953 hasta las aprobaciones de 2002-2003 transcurrieron cinco décadas de trabajo continuo.

Finalmente, la evolución reciente hacia la teranóstica, los emisores alfa y la inmunoradioterapia demuestra que la disciplina continúa viva y evolucionando, adaptándose a los nuevos conocimientos y necesidades clínicas. La radioinmunoterapia, desde sus orígenes conceptuales en la imaginación de Ehrlich hasta su consolidación como opción terapéutica real y su prometedor futuro en la era de la medicina personalizada, representa uno de los logros más notables de la oncología contemporánea. Aunque su uso comercial de primera generación haya fluctuado, los principios que la sustentan permanecen vigentes y continúan inspirando nuevas generaciones de terapias dirigidas de altísima precisión.

Conclusiones

La historia de la radioinmunoterapia demuestra que las ideas visionarias, como el concepto de "bala mágica" de Paul Ehrlich, pueden tardar más de un siglo en materializarse, pero cuando convergen con los avances tecnológicos adecuados —como la técnica del hibridoma de Köhler y Milstein— transforman radicalmente la terapéutica oncológica, pasando de la teoría a herramientas clínicas de valor incalculable.

La perseverancia como clave del progreso científico se evidenció ya que desde los primeros experimentos de Pressman en 1953 hasta las aprobaciones históricas de Zevalin® y Bexxar® en 2002-2003 transcurrieron cinco décadas de trabajo continuo, demostrando que el camino desde el laboratorio hasta la práctica clínica es largo y requiere tenacidad, financiación sostenida y la convicción de que los principios científicos sólidos eventualmente encuentran su aplicación.

Lejos de desaparecer tras el declive comercial de Bexxar®, la radioinmunoterapia se ha revitalizado mediante conceptos como la teranóstica y los emisores alfa (actinio-225, torio-227), que ofrecen una precisión letal sin precedentes para enfermedad mínima





residual y tumores sólidos tradicionalmente resistentes, demostrando la capacidad de adaptación y evolución de la disciplina.

La combinación de radioinmunoterapia con inhibidores de checkpoints inmunitarios, potenciando el efecto abscopal y la muerte inmunogénica, abre perspectivas sin precedentes al integrar lo mejor de dos mundos: la precisión citotóxica de la radiación dirigida y la capacidad sistémica y memorística del sistema inmune, transformando tratamientos locales en respuestas sistémicas duraderas.

La radioinmunoterapia, desde sus orígenes conceptuales en la imaginación de Ehrlich hasta su consolidación actual con aplicaciones en tumores neuroendocrinos (^{177}Lu -DOTATATE), cáncer de próstata (^{177}Lu -PSMA) y el desarrollo de nuevos emisores alfa, se posiciona como un pilar fundamental de la oncología de precisión, confirmando que las "balas mágicas", más de un siglo después, siguen encontrando su diana con una precisión cada vez mayor.

Bibliografía

- 1- Jurcic, J. G., Larson, S. M., Sgouros, G., McDevitt, M. R., Finn, R. D., Divgi, C. R., & Scheinberg, D. A. (2002). Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood*, 100(4), 1233-1239.
- 2- Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256(5517), 495-497. <https://doi.org/10.1038/256495a0>
- 3- Kratochwil, C., Haberkorn, U., & Giesel, F. L. (2021). Targeted alpha therapy in oncological patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 62(Suppl 2), 27S-34S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.251074>
- 4- Morgenstern, A., Apostolidis, C., & Bruchertseifer, F. (2020). Supply and clinical application of actinium-225 and bismuth-213. *Seminars in Nuclear Medicine*, 50(2), 136-145. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.02.003>
- 5- Pouget, J. P., Lozza, C., Deshayes, E., Boudousq, V., & Navarro-Teulon, I. (2015). Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Frontiers in Medicine*, 2, 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00012>
- 6- Sgouros, G., Bodei, L., McDevitt, M. R., & Nedrow, J. R. (2020). Radiopharmaceutical therapy in cancer: Clinical advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(9), 589-608. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0073-9>
- 7- Tomblyn, M. B., Katin, M. J., & Wallner, P. E. (2013). The new golden age of radioimmunotherapy: Current status and future directions. *American Journal of Clinical Oncology*, 36(6), 626-631. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182610878>

