

# De las cadenas laterales a la radioterapia de diana

José Morín Zorrilla, Marylaine Pérez-Malo Cruz, Jorge Cruz Arencibia

Centro de Isótopos. Ave. Monumental y Carretera La Rada, Mayabeque. Cuba.

Imorin@centis.edu.cu

En su conferencia Nobel en 1908, Paul Ehrlich destaca la importancia del descubrimiento de la célula como resultado de la invención del microscopio y lo que trajo aparejado para entender el fenómeno de la vida. Indicó las limitaciones metódicas de ese tipo de instrumentos, vislumbró el alcance mayor del objeto de estudio: *“...Me inclino a pensar –dijo– que estamos cercanos al límite de lo que el microscopio ha hecho y podía hacer por nosotros y que para la profundización ulterior en el importante problema de la vida celular, que todo lo gobierna, serían inútiles los más refinados dispositivos ópticos. Ahora ha llegado el momento de penetrar en el más sutil quimismo de la vida celular, de desdoblarse el concepto de la célula como unidad en un gran número de funciones parciales específicas”* [1].

## Las balas mágicas [2-4]

Al menos, desde el siglo XVII pudo constatarse la misteriosa especificidad de ciertas drogas, como la de la corteza del Perú, predecesora de la quinina, en el tratamiento de la fiebre intermitente del paludismo o malaria. En etapas posteriores se establecieron la afinidad de la estricnina por la médula espinal, de los extractos de la digital por el corazón, el efecto similar de sustancias de iguales estructuras cristalinas, al ser inyectados en animales por vía endovenosa. En 1878 Ehrlich postula, que la tinción selectiva de los tejidos biológicos, utilizando colorantes, se debía a características químicas específicas de las células. Tres años después, comunica que el azul de metileno teñía las terminaciones nerviosas y al plasmodio, germen causante de la malaria. Utiliza ese compuesto en el tratamiento de dos pacientes aquejados de esa enfermedad. El colorante, que no era tóxico para el cuerpo, mataba los plasmodios. Esa toxicidad selectiva lo persuadió de que las sustancias químicas, como verdaderas “balas mágicas”, podrían utilizarse en el tratamiento de enfermedades. En 1897 publica su teoría de las cadenas laterales sobre la formación de antitoxinas. La gran “molécula” del protoplasma celular dispone de ciertas cadenas laterales, capaces de enlazarse químicamente a las toxinas producidas por las bacterias, y las hacen inofensivas. En este caso, las cadenas laterales serían incapaces de cumplir sus funciones normales de nutrición y producción de oxígeno, lo que forzaría a la célula a engendrar más cadenas laterales. Liberado el excedente en el torrente sanguíneo, se enlazaría a las toxinas, y neutralizarían su acción. Esta consideración serviría de base a la doctrina de la inmunidad. Ehrlich, con posterioridad, sustituyó el término de cadenas laterales por el de receptores, pues creía que estos existían solamente para las toxinas, nutrientes fisiológicos y enzimas. En 1905, John Langley explica la acción de la nicotina y el curare sobre las células musculares mediante la presencia en estas, de “sustan-

cias receptoras”. En 1907, Ehrlich propone la existencia de “quimiorreceptores” para las drogas y da origen a la quimioterapia, con el descubrimiento, en 1909, del salvarsán contra el germen de la sífilis. Esta primera “bala mágica” proporcionó la única cura de esta temible enfermedad, hasta que aparecieron la penicilina y otros antibióticos, que actuaban también como “balas mágicas”.

## Realidad de los receptores [2-4]

A partir del cálculo de tamaños moleculares y el área de superficie de las células, Alfred Joseph Clark comprendió que la adrenalina y la acetilcolina, a las bajas concentraciones necesarias para su efecto biológico sobre el corazón, no podían formar una monocapa sobre las células de este órgano. Consideró que su efecto se debía a la unión a receptores específicos, que eran una parte insignificante de toda la superficie celular disponible. De sus investigaciones, ese farmacólogo, quien introdujo los métodos cuantitativos en el estudio de la acción de las drogas, formuló en 1933, “la teoría de ocupación de receptores”. Según ella, la acción farmacológica era directamente proporcional al número de receptores ocupados. En 1956, RP Stephenson demostró, que la respuesta máxima de un tejido a la acción farmacológica, no correspondía necesariamente al 100 % de ocupación de los receptores, que podían existir receptores no ocupados y estableció la diferencia entre el enlace al receptor (caracterizado por la constante de afinidad  $K_d$ ) y el efecto de las drogas, a ese nivel. Es decir, que el enlace al receptor y el efecto farmacológico, eran procesos independientes. La distinción entre dos receptores de adrenalina, mediadores de diferentes formas de acción farmacológica, por RP Ahlquist en 1948, fue la base para el desarrollo de la primera droga bloqueadora de receptores, **el propranolol**, introducido por James Black en 1965. Con ello, se dejó de pensar que los receptores eran entidades hipotéticas, lo que

se confirmó en 1980 con el aislamiento, purificación y caracterización del receptor de acetil colina.

### Receptores y medicina nuclear

Los avances tecnológicos del equipamiento de imagen y el desarrollo de radiofármacos con base a péptidos, anticuerpos monoclonales y otros ligandos es la línea de acción en medicina nuclear para el diagnóstico temprano y el tratamiento del cáncer y otras patologías. En ese camino, el reconocimiento de receptores resulta esencial, como en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos y el tratamiento de los linfomas no Hodgkin por la interacción de radiofármacos con receptores específicos [5].

En relación con el equipamiento, la medicina nuclear ha tenido que vérselas con especialidades consagradas como la radiología, que ha dominado el mercado, dada su historia, estratificación de aplicaciones, desde la placa simple, ahora en forma digital y la tomografía axial computarizada y la asimilación de la resonancia magnética nuclear y el ultrasonido, todas metodologías cuyo resultado principal es la obtención de imágenes anatómicas, estructurales y su parámetro guía, la resolución espacial. La aparición de la imagen nuclear de carácter molecular significó un reto al aportar o, mejor dicho, al evidenciar con mayor fuerza un parámetro de la mayor importancia, la sensibilidad. Aunque ambas modalidades imagenológicas se sirven de los dos parámetros, estos se manifiestan de manera más pronunciada, en una u otra, la imagen anatómica o la funcional, la primera relacionada con la morfología, la segunda, con la conducta biológica de células y tejidos. Las necesidades de la práctica condicionaron, por otra parte, una rivalidad entre la imagen anatómica y la funcional, con aspectos asociados como la cobertura de seguros médicos, la prescripción preferencial, la percepción pública de riesgo radiacional, la relación costo-beneficio entre otros factores. En un determinado momento, por razones técnicas objetivas, se pudo apreciar que, tanto las metodologías estructurales como las funcionales, tendrían limitaciones en su desarrollo por separado y se llevó a cabo la síntesis de ambas, en equipos, que se favorecen, al mismo tiempo, de óptimos parámetros de resolución espacial y sensibilidad. Ello ha proporcionado avances en imagen molecular, al estimular también la obtención de nuevos radiofármacos, en lo que resulta significativo, el reconocimiento de receptores celulares. Todo ello ha contribuido a desarrollar el mercado, al aportarse herramientas de primera línea en el tratamiento del cáncer, en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, entre otras patologías.

De la misma manera que nuevas tecnologías como la radioastronomía, que brinda información más allá de la óptica de los telescopios, han hecho que conozcamos mucho mejor el cosmos, las basadas más en las propiedades biológicas que en las propiedades morfológicas de los tejidos, han mejorado las expectativas de detección y caracterización de las enfermedades, para establecer nuevas formas de diagnóstico y tratamiento.

Radiofármacos de análogos químicos de somatostatina, afines a receptores de este péptido regulatorio de distribución generalizada en el organismo, pero sobreexpresados en tumores neuroendocrinos, han posibilitado el diagnóstico y tratamiento de este grupo de entidades clínicas [6].

Por otra parte, las empresas farmacéuticas dedican importantes recursos a la búsqueda de moléculas líderes y, la imagen molecular ha probado ser eficaz en abaratar los costos de esas investigaciones y se ha convertido en paso casi obligado, antes de pasar a la fase clínica de investigación. El desarrollo en Cuba de fármacos, tanto, a partir de fuentes naturales como por los métodos de la Ingeniería Genética y la Inmunología Molecular, ha requerido de estudios no clínicos con trazadores, incluida la imagen molecular [7]. Con relación a los anticuerpos monoclonales radiomarcados, en la década de los 80, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), comenzaron a desarrollarse anticuerpos monoclonales dirigidos contra estructuras moleculares asociadas a tumores, que se convirtieran en herramientas para el diagnóstico. Uno de los blancos fue el receptor del factor de crecimiento epidérmico (r-EGF), proteína de membrana celular, sobreexpresada en un número importante de tumores: cáncer de pulmón de células no pequeñas, astrocitomas, tumores de cabeza y cuello, ovario, entre otros, y asociado con alto grado de malignidad y mal pronóstico del paciente. Se han descrito varios anticuerpos monoclonales contra el r-EGF, con actividad neutralizante que inhibe la unión del EGF a su receptor. El ior-egf/r3 murino que reconoce específicamente el receptor del factor de crecimiento epidérmico (r-EGF), ha sido marcado con Tecnecio 99m, compuesto, con el que se han obtenido imágenes con cámara gamma, en las que se ha detectado "in vivo" esa sobreexpresión del receptor en un grupo de tumores [8]. Tal hallazgo no hubiera resultado posible sin la existencia real de los receptores y sin la sensibilidad de las metodologías de medicina nuclear. Ello ha dado lugar, junto a otros resultados, a la peculiar práctica de dirigir a una misma diana molecular, radiofármacos de estructura similar o idéntica con radionúclidos de uso diagnóstico y luego de examinar las imágenes y a partir de ellas, estimar las dosis radiacionales, aplicar el correspondiente radiofármaco con el radionúclido terapéutico. Es decir, radioterapia de dianas, mediante "balas mágicas radiactivas".

### El quimismo celular revisitado

Los conceptos desarrollados por Ehrlich forman todavía parte del lenguaje científico. Veamos: "Los organismos vivos son máquinas químicas y se basan en la señalización química de rango corto o largo en el interior de las células y entre las células, por medio de ligandos y receptores. Entender los procesos asociados a estos caminos señalizados, es por tanto crucial para entender la biología" [4]. Y de forma, si se quiere aún más abarcadora, se ha indicado que "la química es el lenguaje de la salud y la enfermedad, ya que todo el cuerpo es una

colección y vasta red de millones de moléculas interactuando... Como el tratamiento de muchas enfermedades es químico, se hace cada vez más apropiado, que la química sea la base del diagnóstico y el planeamiento y monitoreo de un tratamiento específico” [9].

La tarea anunciada por Ehrlich continúa en una vuelta en ascenso de la espiral del conocimiento.

## Referencias bibliográficas

- [1] ERLICH P. Partial cell functions [document on line]. Nobel Lecture. December 11, 1908. Available in [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrlich-lecture.pdf)
- [2] MAEHLE AH. A binding question: the evolution of the receptor concept. *Endeavour*. 2009; 33(4): 134-140.
- [3] MAEHLE AH, PRÜLL CR & HALLIWELL R. The emergence of the drug receptor theory. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1(8): 637-641.
- [4] RANG HP. The receptor concept: pharmacology's big idea. *British J Pharmacol*. 2006; 147(Suppl 1): S9-S16. doi: 10.1038/sj.bjp.0706457.
- [5] CRUZ J. La producción de radiofármacos en el Centro de isótopos. *Nucleus*. 2014; (56): 27-30.
- [6] BLAUM J. Receptor radiopharmaceuticals: biomolecular nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 121-122.
- [7] HERNÁNDEZ I. Investigaciones no clínicas en el Centro de Isótopos en función de la industria farmacéutica y biotecnológica. *Nucleus*. 2012; (52): 35-40.
- [8] RAMOS SUZARTE M. Inmunogammagrafía de tumores de origen epitelial: Anticuerpos Monoclonales en Medicina Nuclear. Editorial Académica Española, 2012. ISBN 3659061840, 9783659061844, 160 páginas.
- [9] VALLABHAJOSULA S. *Molecular Imaging Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. ISBN 978-3-540-76734-3.