

APLICACIONES MÉDICAS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES



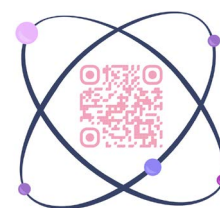
NATALIA MAGRO CALVO

Técnico Superior Especializado OPIS.
CIEMAT



MARTA IBÁÑEZ-MORAGUES

Dra. Biociencias moleculares.
CIEMAT



La radiactividad es un fenómeno físico que se manifiesta cuando el núcleo de un átomo inestable, denominado radionucleido, se transforma espontáneamente para alcanzar un estado más estable, emitiendo energía en forma de partículas o radiación electromagnética. En física nuclear, estos átomos se denominan nucleidos, y si son radiactivos, se conocen como radionucleidos o radioisótopos. Los isótopos son variantes del mismo elemento químico con igual número atómico (Z) pero distinto número másico (A), debido a la diferencia en el número de neutrones. Algunos de estos isótopos son inestables y, en su camino hacia la estabilidad, emiten radiación ionizante, una forma de energía con capacidad suficiente para ionizar átomos, es decir, arrancar electrones de sus orbitales [1].

La radiación ionizante, emitida por isótopos inestables y capaz de ionizar otros átomos, se clasifica, en función del tipo de emisión en partículas alfa, beta y en radiación electromagnética, como rayos gamma o rayos X. Cuando estas radiaciones interactúan con los tejidos biológicos, provocan ionizaciones que pueden afectar de forma directa a biomoléculas (ADN, ARN, proteínas) o generar radicales libres, principalmente a través de la interacción con moléculas de agua. Estos radicales libres son altamente reactivos y pueden dañar de forma indirecta estructuras biológicas esenciales como el ADN. Aunque en su mayoría estos daños son reparables gracias a los mecanismos celulares, en ciertos casos pueden derivar en mutaciones, fallos en la transcripción genética o incluso en la muerte celular programada.

A pesar de los riesgos asociados, las radiaciones ionizantes se aplican de forma controlada y beneficiosa en múltiples ámbitos, especialmente en medicina. De hecho, las primeras aplicaciones clínicas de la radiactividad surgieron en el diagnóstico médico, con el uso de rayos X. Actualmente, las radiaciones ionizantes tienen un papel central en diagnóstico por imagen, radioterapia y medicina nuclear. Estas aplicaciones han evolucionado gracias al desarrollo tecnológico y la investigación científica, como la llevada a cabo por la Unidad de Aplicaciones Médicas de las Radiaciones Ionizantes del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), dirigida por el Dr. Miguel Ángel Morcillo Alonso.

La Unidad estructura sus líneas de investigación en cuatro áreas fundamentales: la Producción de radioisótopos y Radiofarmacia, el área de Imagen Molecular mediante PET/CT, la Instrumentación y Simulación en Medicina Nuclear y Radioterapia y el área de Radiobiología.

a) Producción de radioisótopos y Radiofarmacia

La producción de radioisótopos constituye una etapa esencial y previa al desarrollo de aplicaciones clínicas en el campo de la Medicina Nuclear, tanto para diagnóstico por imagen como para tratamientos terapéuticos. En este contexto, la Radiofarmacia desempeña un papel estratégico, ya que engloba no solo la producción de radionucleidos adecuados para técnicas como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), sino también la síntesis de moléculas marcadas que actuarán como sondas de imagen para localizar

procesos fisiopatológicos específicos o incluso para tratamiento. La Unidad de Aplicaciones Médicas de las Radiaciones Ionizantes del CIEMAT se encarga de la producción y obtención de radioisótopos, como el ^{68}Ga (isótopo PET) o emisores alfa vía generadores de radionucleidos, así como del marcaje de moléculas de interés biológico con diferentes radionucleidos tales como emisores positrónicos (^{89}Zr , ^{124}I , ^{18}F , etc.), gamma/beta (^{111}In , ^{123}I , ^{177}Lu , etc.) y alfa (^{223}Ra , ^{227}Th , ^{225}Ac , etc.) para posteriores estudios de diagnóstico y terapia con nuevos radiofármacos o para ensayos de biodistribución y farmacocinética de nuevas moléculas de interés médico. La Unidad también ha desarrollado un genera-



Figura 1. Generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ desarrollado por la Unidad de Aplicaciones Médicas de las Radiaciones Ionizantes [3].

dor $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, que permite la obtención galio-68 [2-3] y se encuentra actualmente en desarrollo un generador basado en el par $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ y otro de $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}/^{223}\text{Ra}$, que ampliará el abanico de radioisótopos disponibles para uso diagnóstico y terapéutico.

El objetivo de esta línea de investigación se orienta hacia la optimización de la síntesis de trazadores moleculares altamente específicos y sensibles, diseñados para acumularse de manera selectiva en tejidos diana, como tumores o tejidos inflamados. Respecto a las moléculas de interés para la síntesis del radiofármaco se encuentran pequeñas moléculas, péptidos, proteínas, anticuerpos y derivados (Fabs, nanobodies, etc), así como nanopartículas [4].

Se busca maximizar la actividad específica de los radiotrazadores obtenidos, asegurando al mismo tiempo un control de calidad riguroso que garantice su eficacia, estabilidad y seguridad para su uso clínico. Estos radiofármacos deben cumplir requisitos de pureza radioquímica y química, esterilidad y apirogenicidad, en consonancia con las directrices establecidas por las agencias regulatorias.

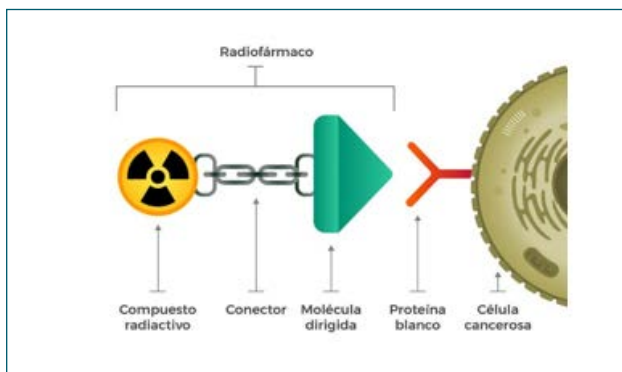


Figura 2. Esquema de un radiofármaco para imagen y terapia del cáncer en donde se representa la célula tumoral y la sonda ("biological vector") unida a un radionúclido formando el radiofármaco específico de la molécula diana ("biological target").

b) Estudios preclínicos de agentes de diagnóstico y/o terapéuticos mediante imagen molecular PET/CT

En esta línea se realizan estudios preclínicos con agentes terapéuticos y de diagnóstico mediante Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía Computarizada (PET/CT) que conllevan la evaluación longitudinal de nuevos compuestos para diagnóstico o terapia en modelos animales de distintas patologías humanas, estableciéndose, un puente esencial para trasladar los resultados obtenidos en modelos animales de experimentación a la práctica clínica.

La PET representa una técnica de imagen funcional no invasiva que se basa en el uso de radionucleidos emisores de positrones, generalmente de vida media corta. Al desintegrarse, estos radionucleidos emiten positrones que colisionan con electrones dando lugar a dos fotones de 511 keV emitidos en direcciones opuestas. Estos fotones son detectados en coincidencia por un anillo de detectores que rodea al paciente, y mediante algoritmos de reconstrucción se obtiene una imagen tridimensional que refleja la distribución espacial del radiofármaco administrado. Por otro lado, CT proporciona imágenes anatómicas detalladas utilizando rayos X, permitiendo ver con gran precisión la localización de órganos y estructuras internas. La combinación de ambas técnicas permite mejorar considerablemente la precisión diagnóstica.

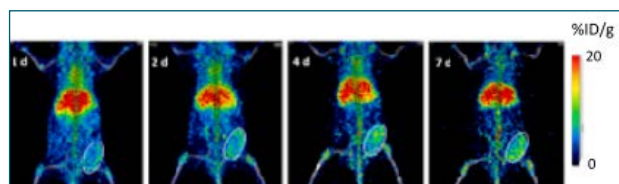


Figura 3. Ejemplo de imágenes PET a distintos días post-administración de la sonda ^{89}Zr -DFO-LEM2/15 obtenidas con el equipo PET/CT de un ratón con un tumor subcutáneo de cáncer de mama, donde se observa la acumulación específica de la sonda marcada radiactivamente con un círculo.

Uno de los radionucleidos más común en PET es el Fluor-18, que al unirse a una molécula de glucosa forma el trazador [^{18}F]-FDG, ampliamente utilizado en oncología para el diagnóstico, estadiaje y evaluación de la respuesta terapéutica de múltiples tipos de cáncer. Esta técnica también se emplea en neurología y cardiología, así como en estudios metabólicos y de inflamación.



Figura 4. Imagen del laboratorio de la Unidad de Aplicaciones Médicas de las Radiaciones Ionizantes. De izquierda a derecha, sistema de anestesia, equipo microPET/CT, cabina de flujo laminar con pantalla de cristal plomado, pantalla plomada para extracción de dosis y armario y papelería blindados.

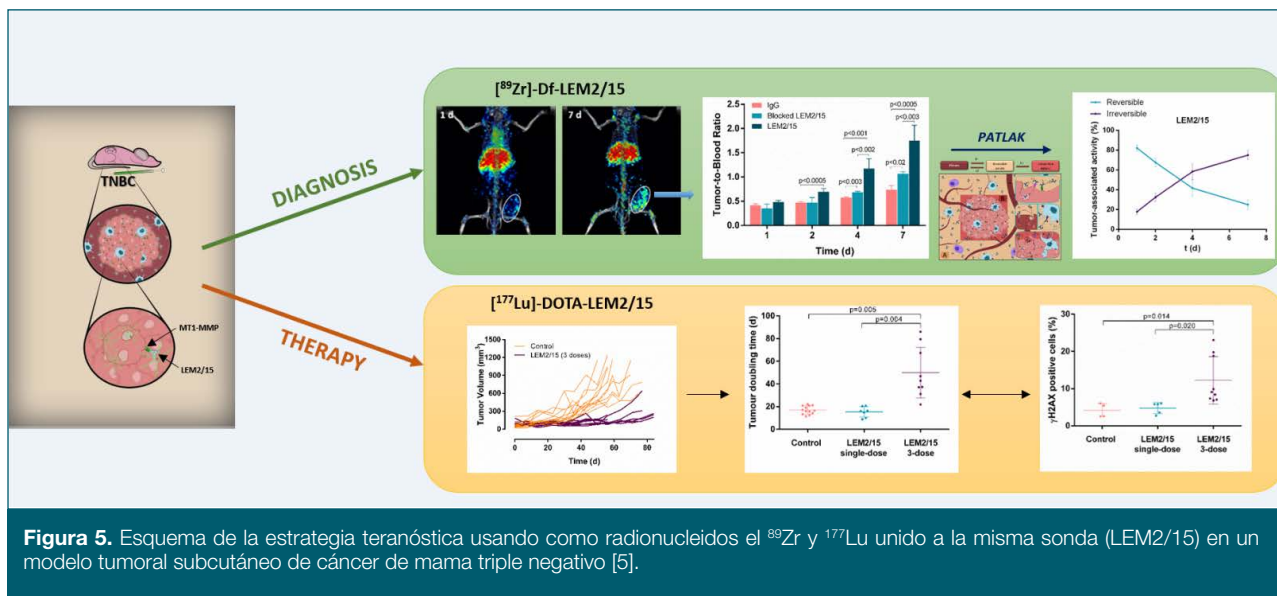


Figura 5. Esquema de la estrategia teranóstica usando como radionucleidos el ^{89}Zr y ^{177}Lu unido a la misma sonda (LEM2/15) en un modelo tumoral subcutáneo de cáncer de mama triple negativo [5].

Una de las aplicaciones es la InmunoPET, técnica que combina la especificidad de los anticuerpos (o fragmentos de anticuerpos) con la sensibilidad de la PET [5-9].

Si bien estas terapias han revolucionado el abordaje de ciertos tipos de cáncer, no todos los pacientes responden de manera favorable. Por ello, contar con trazadores capaces de evaluar el estado del paciente en tiempo real permitiría una mejor selección de candidatos a estas terapias, maximizando su efectividad y minimizando efectos adversos.

La Unidad también trabaja en estrategias teranósticas, que integran diagnóstico y terapia utilizando la misma sonda. Esta aproximación permite el uso de un radionucleido emisor de positrones o gamma para el diagnóstico mediante técnicas de imagen como la PET o la SPECT (Tomografía por Emisión de Fotón Único), respectivamente, y el uso de radionucleidos emisores de partículas (como alfa o beta) para tratamiento, ya que destruyen células diana, como por ejemplo células tumorales. Un ejemplo utilizado por esta Unidad es el par $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$, usado para el diagnóstico y tratamiento de tumores en modelos de roedores del cáncer de mama triple negativo, respectivamente [5].

Asimismo, en colaboración con la Facultad de Psicología de la UNED, se llevan a cabo estudios de neuroimagen para investigar los efectos del consumo de sustancias psicoactivas sobre el patrón de actividad cerebral. Estos estudios se apoyan en el uso del radiofármaco ^{18}F -FDG, cuya captación se correlaciona con el consumo de glucosa cerebral, permitiendo identificar alteraciones metabólicas asociadas al uso de sustancias como THC, opioides o cocaína, contribuyendo a la comprensión de las bases neurobiológicas de la adicción [10-12].

Por otro lado, la Unidad colabora con el grupo de Física Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en el desarrollo e implementación de técnicas avanzadas de imagen PET, como la multiplexed PET (mPET) o imagen PET dual. Esta técnica permite distinguir simultáneamente entre emisores positrónicos puros (como ^{18}F , ^{68}Ga y ^{89}Zr) y radionucleidos que emiten un tercer fotón (como

^{44}Sc , ^{124}I y ^{52}Mn), posibilitando la adquisición simultánea de imágenes de múltiples trazadores en una sola sesión. La incorporación de esta tecnología innovadora proporciona información diagnóstica complementaria en un único examen, mejorando la precisión diagnóstica.

c) Instrumentación y simulación para Medicina Nuclear y Radioterapia

Dentro de los proyectos que se llevan a cabo en la línea de instrumentación científica, nos encontramos con la creación de modelos de simulación de dosis vía GAMOS/Geant4 (software desarrollado en el Ciemat con código Monte Carlo), estos modelos se usan en la planificación de tratamientos en la clínica y en estudios de radiobiología y blindajes para instalaciones radiactivas entre otros usos [13].

También se desarrollan y diseñan herramientas para la visualización de imagen médica y los componentes necesarios para las pruebas de campo de las simulaciones realizadas por la unidad en el resto de las líneas.

La aplicación de la radioterapia en el tratamiento del cáncer es un proceso complejo y altamente técnico que comienza con una fase diagnóstica, generalmente mediante técnicas de imagen como la CT o la resonancia magnética (MRI). A partir de esta información, se procede a la planificación del tratamiento radioterápico, un proceso crítico en el que se determina la modalidad de radiación más adecuada, la pauta de dosis y la forma de aplicación que maximice el daño a las células tumorales, minimizando el efecto sobre los tejidos sanos.

Un componente clave en esta planificación es la simulación informática del tratamiento, que utiliza algoritmos avanzados para modelar cómo interactuará la radiación con el cuerpo del paciente. Esta simulación permite ajustar con precisión la geometría del haz de radiación, su intensidad y la trayectoria que seguirá a través del cuerpo. De este modo, se puede diseñar un tratamiento totalmente personalizado. Posteriormente, se realizan controles de calidad rigurosos para asegurar que el tratamiento se administre según lo planificado, garantizando su eficacia y seguridad.

La radioterapia utiliza diversas formas de radiación ionizante para destruir las células tumorales, entre las que se incluyen los rayos gamma, haces de electrones, protones y otros iones pesados. La radioterapia convencional se basa en fotones de alta energía, pero presenta una limitación importante: estos fotones depositan energía a lo largo de todo su recorrido, lo que significa que también dañan tejidos sanos antes y después de alcanzar el tumor. Para superar esta desventaja, se ha desarrollado la protonterapia, una técnica avanzada de hadronterapia que utiliza haces de protones acelerados que depositan la mayor parte de su energía en un punto específico conocido como pico de Bragg. Esta característica permite una irradiación más precisa del tumor, minimizando la exposición del tejido sano y reduciendo efectos secundarios.

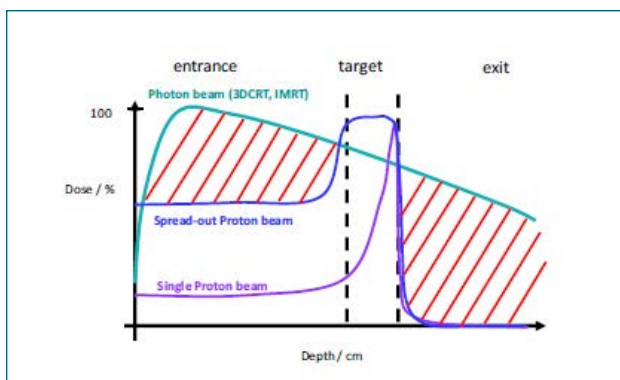


Figura 6. Curva de deposición de dosis de fotones y protones. Las líneas en rojo representan la dosis innecesaria dada por los fotones y que puede ser evitada con el uso de protones [14].

La Unidad de Aplicaciones Médicas de las Radiaciones Ionizantes del CIEMAT está desarrollando herramientas de simulación para mejorar la planificación y administración de tratamientos con protonterapia. En colaboración con la Clínica Universidad de Navarra (CUN), se ha impulsado el diseño de una plataforma basada en los códigos Monte Carlo (GAMOS/Geant4), que permiten simular con alta precisión la interacción de la radiación con los tejidos biológicos. Estas simulaciones tienen en cuenta no solo la distribución espacial de la dosis, sino también parámetros biológicos, lo que permite calcular los efectos biológicos de la radiación con mayor exactitud.

d) Radiobiología

La radiobiología es la disciplina que estudia los efectos biológicos de la radiación ionizante sobre los organismos vivos, proporcionando el conocimiento necesario para entender cómo la radiación daña las células tumorales y cómo responden los tejidos sanos, permitiendo diseñar tratamientos más efectivos y seguros.

La radioterapia convencional utiliza rayos X generados por aceleradores lineales de electrones (LINAC), mientras que la hadronterapia recurre a partículas más pesadas como protones o iones carbono, producidos por ciclotrones o sincrotrones. Estas modalidades presentan características físicas distintas que se traducen en diferentes patrones de deposición de dosis y, por ende, en distintos efectos biológicos. En particular, los protones presentan un alto valor de Transferencia Lineal de Energía (LET), lo que significa que depositan más energía por unidad de recorrido en los tejidos, provocando mayor daño a nivel molecular. Esta propiedad se traduce en

una mayor Eficacia Biológica Relativa (EBR), que compara la eficacia de distintos tipos de radiación para producir un mismo efecto biológico.

Con la reciente puesta en marcha de centros de protonterapia en España, como los del grupo hospitalario Quirónsalud y la Clínica Universidad de Navarra, así como los diez previstos y repartidos en siete comunidades autónomas, se ha intensificado la investigación en radiobiología de protones. En el CIEMAT la línea de investigación en radiobiología se centra en estudiar estos efectos radiobiológicos. Para la evaluación de cómo estas distintas modalidades de radiación pueden afectar a distintos tipos de tumores se utilizan ensayos de clonogenicidad (Figura 7).

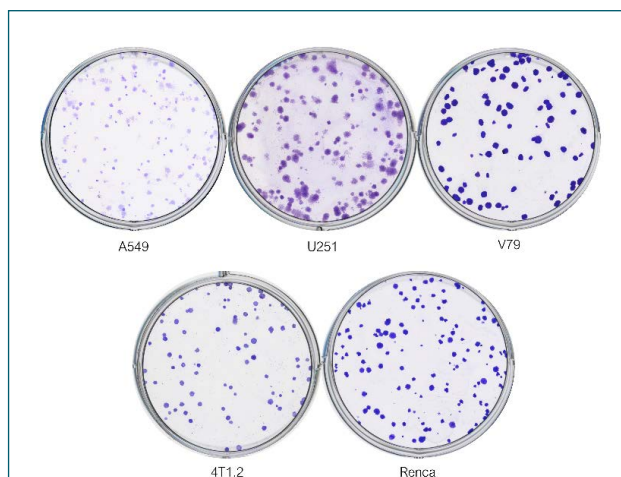


Figura 7. Colonias formadas por distintos tipos de líneas celulares (tumorales, no tumorales y humanas y murinas).

Además, para la verificación *in vivo* de la dosis administrada y su impacto biológico se han desarrollado nanopartículas activables por protones, llamadas IONP@Zn-cit (óxido de hierro dopado con zinc) (Figura 8). Estas pueden generar emisores de positrones tras la irradiación, permitiendo visualizar la distribución de dosis mediante imagen PET o detectar rayos prompt-gamma (PG).

Paralelamente, se está explorando la posible sinergia entre la radioterapia y la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer. Diversos estudios han demostrado que la radiación puede in-

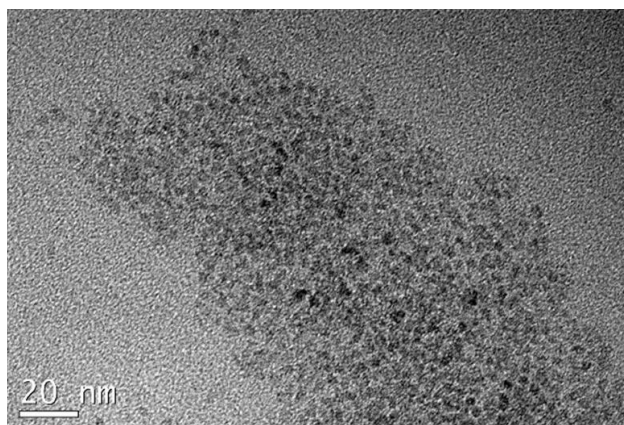


Figura 8. Imagen de microscopía de transmisión electrónica (TEM) de IONP@Zn-cit (escala: 20 nm) [15].

ducir una respuesta inmunogénica significativa. Sin embargo, la respuesta inmunológica a la radioterapia depende en gran medida del microambiente tumoral y de la presencia de células inmunocompetentes. Por ello, la combinación de radioterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs), como los anticuerpos anti-PD-L1, ha mostrado resultados prometedores en ciertos tipos de cáncer.

No obstante, todavía existen muchas incógnitas acerca de cómo optimizar esta combinación terapéutica, por ejemplo, las dosis de cada una de las terapias, el momento de administración, el efecto del fraccionamiento o incluso si algunos tipos de modalidades de radioterapia podrían ofrecer más ventajas que otras. Los protones e iones carbono, gracias a su capacidad para concentrar la dosis en el tumor y evitar la irradiación del tejido sano, podrían evitar la inmunosupresión sistémica y favorecer una mayor activación inmune.

Para abordar estas cuestiones, la Unidad está desarrollando estudios preclínicos en modelos animales con diferentes grados de inmunogenicidad y radiosensibilidad. Se utilizan técnicas como la citometría de flujo y el análisis hematológico para analizar células del sistema inmune en sangre periférica y tejido tumoral.

Además, se llevan a cabo estudios de dosimetría preclínica para conocer la dosis depositada de los radionucleidos en los órganos diana, así como la toxicidad en los órganos críticos (como la médula ósea) y su traslación a la dosimetría humana.

Finalmente, la Unidad también investiga una modalidad innovadora de radioterapia conocida como radioterapia FLASH. Esta técnica se basa en administrar dosis de radiación en tiempos extremadamente cortos (menos de un segundo), lo que ha demostrado reducir significativamente la toxicidad en los tejidos sanos sin comprometer la eficacia antitumoral. Para investigar estos efectos, la Unidad cuenta con un acelerador lineal de electrones diseñado específicamente para ensayos preclínicos en modelos animales de cáncer, incluyendo glioblastoma y cáncer de mama.

En resumen, la radiactividad es un fenómeno natural donde núcleos inestables emiten radiación para estabilizarse, afectando tejidos biológicos mediante daños en el ADN. Este efecto resulta útil para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. La Unidad de Aplicaciones Médicas de Radiaciones Ionizantes del CIEMAT desarrolla innovaciones en producción de radioisótopos, imagen molecular PET/CT, simulación avanzada para radioterapia, y radiobiología, incluyendo terapias combinadas con inmunoterapia y radioterapia. Estos avances permiten una medicina de precisión, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos secundarios en distintas enfermedades como el cáncer.

REFERENCIAS

- [1] Gómez-Perales, J. L. RADIOFARMACIA. 2020. ISBN: 978-84-694-4632-4.
- [2] Romero, E. Desarrollo de un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Aplicaciones del ^{68}Ga en Tomografía por Emisión de Positrones. 2017 Tesis Doctoral. UCM.
- [3] Romero, E., Martínez, A., et al. (2020). Development and long-term evaluation of a new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator based on nano-SnO₂ for PET imaging. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69659-8>.
- [4] Romero, E., Martínez, A., et al. (2016). Preparation of ^{68}Ga -labelled DOTA-peptides using a manual labelling approach for small-animal PET imaging. *Applied radiation and isotopes: including data, instrumentation, and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 107, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.10.005>.
- [5] Natalia Magro, Marta Oteo, et al. Target engagement of an anti-MT1-MMP antibody for triple-negative breast cancer PET imaging and beta therapy. *Nuclear Medicine and Biology*, 2024, 108930. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nucmed-bio.2024.108930>.
- [6] Mulero, F., Oteo, M., et al. (2022). Development of anti-membrane type 1-matrix metalloproteinase nanobodies as immunoPET probes for triple negative breast cancer imaging. *Frontiers in medicine*, 9, 1058455. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1058455>.
- [7] Morcillo, M. Á., García de Lucas, Á., et al. (2018). MT1-MMP as a PET Imaging Biomarker for Pancreas Cancer Management. *Contrast media & molecular imaging*, 2018, 8382148. <https://doi.org/10.1155/2018/8382148>.
- [8] De Lucas, A. G., Schuhmacher, A. J., et al. (2016). Targeting MT1-MMP as an ImmunoPET-Based Strategy for Imaging Gliomas. *PloS one*, 11(7), e0158634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158634>.
- [9] Rossana Passannante, Vanessa Gómez-Vallejo, et al. Pharmacokinetic Evaluation of New Drugs Using a Multi-Labeling Approach and PET Imaging: Application to a Drug Candidate with Potential Application in Neuromuscular Disorders. *Biomedicine* 2023, 11 (2): 253. doi: 10.3390/biomedicine11020253.
- [10] Roberto Capellán, Javier Orihuel, et al. Interaction between maternal immune activation and peripubertal stress in rats: impact on cocaine addiction-like behaviour, morphofunctional brain parameters and striatal transcriptome. *Translational Psychiatry* (2023) 13:84; <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02378-6>.
- [11] Javier Orihuela, Roberto Capellán, et al. The long-term effects of adolescent 9-tetrahydrocannabinol on brain structure and function assessed through neuroimaging techniques in male and female rats. *European Neuropsychopharmacology*. Volume 74, September 2023, Pages 47-63. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.05.005>.
- [12] Mario Moreno-Fernández, Víctor Luján, et al. A Hidden Mark of a Troubled Past: Neuroimaging and Transcriptomic Analyses Reveal Interactive Effects of Maternal Immune Activation and Adolescent THC Exposure Suggestive of Increased Neuropsychiatric Risk. *Biological Psychiatry Global Open Science*. Volume 5, Issue 3, May 2025, 100452. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2025.100452>.
- [13] Pedro Arce, Juan Ignacio Lagares et al. Precise dosimetric comparison between GAMOS and the collapsed cone convolution algorithm of 4D DOSE accumulated in lung SBRT treatments. *Radiation Physics and Chemistry*. Volume 208, July 2023, 110891. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2023.110891>.
- [14] Blanchard, P., Gunn, G. et al. (2018). Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Seminars in radiation oncology*, 28(1), 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.08.004>.
- [15] Marta Ibáñez-Moragues, Irene Fernández-Barahona, et al. Zinc-Doped Iron Oxide Nanoparticles as a Proton-Activatable Agent for Dose Range Verification in Proton Therapy. *Molecules* 2023, 28(19), 6874; <https://doi.org/10.3390/molecules28196874>. ■