

RADIACIÓN CURATIVA: EL FUTURO NUCLEAR DEL ALZHEIMER



PINO DÍEZ ÁLVAREZ-BUYLLA

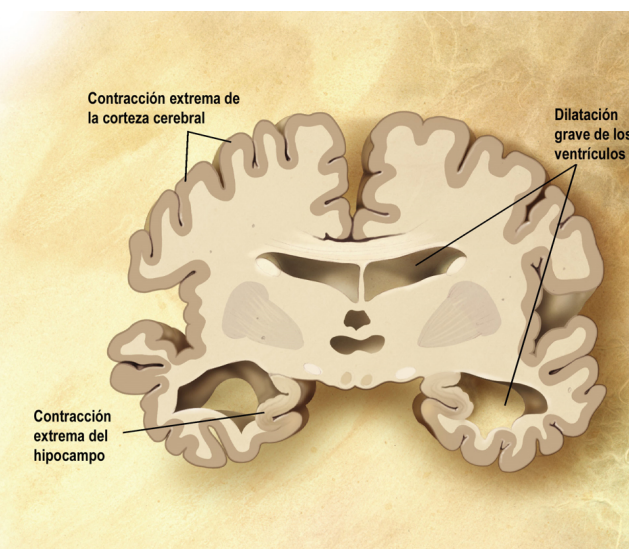
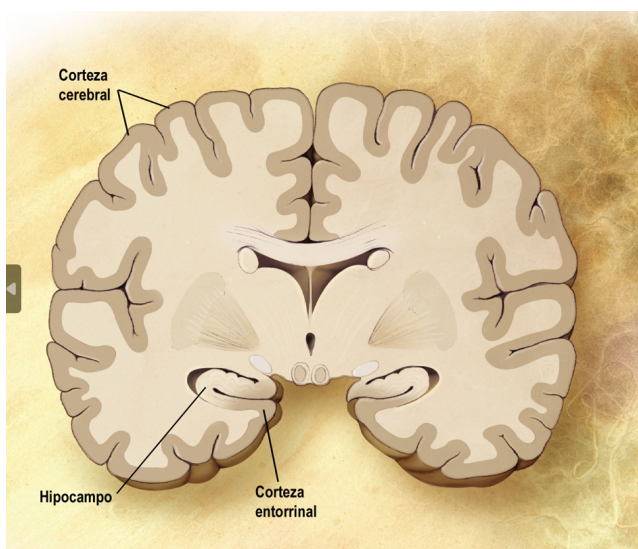
Planificación y ejecución de proyectos.
Mantenimiento - C.N. Cofrentes
IBERDROLA GENERACIÓN NUCLEAR

RADIACIÓN CURATIVA: EL FUTURO NUCLEAR DEL ALZHEIMER

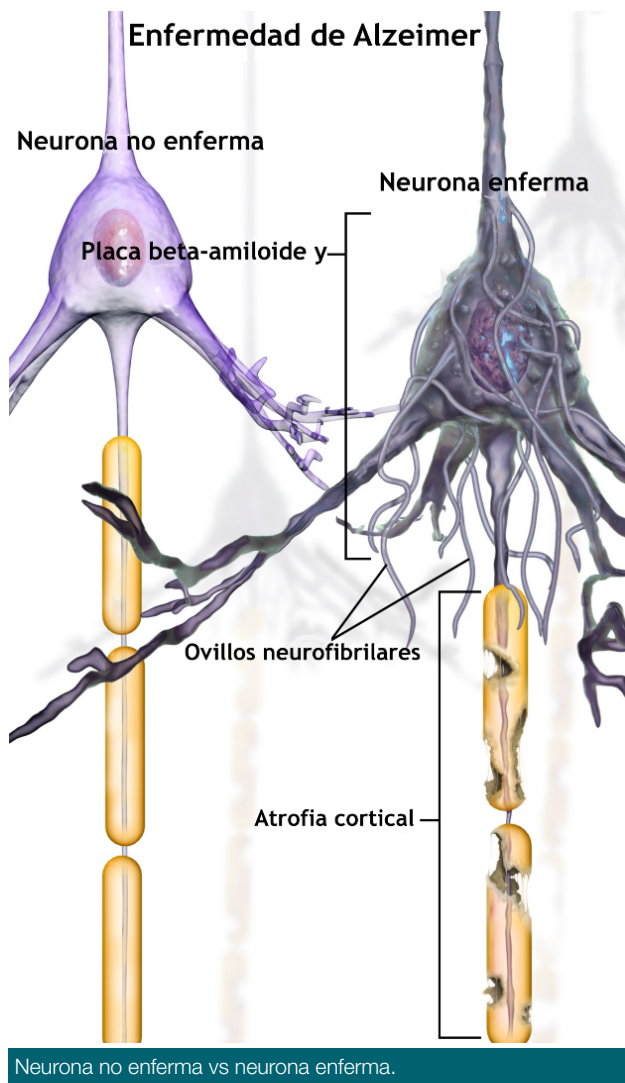
La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un desafío abrumador en el mundo actual, especialmente con el aumento de nuestra población envejecida y el estilo de vida moderno. Es un trastorno cerebral que roba gradualmente la memoria, la capacidad de pensar y, en última instancia, la independencia de quienes la padecen, dejándolos completamente dependientes de sus cuidadores y generando una trágica y enorme carga emocional y económica.

Es una enfermedad degenerativa, producto de un proceso de neurodegeneración y que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su manera típica por una pérdida de la memoria inmediata y de otras capacidades mentales (tales como las capacidades cognitivas superiores), a medida que mueren las células nerviosas (neuronas) y se atrofian diferentes zonas del cerebro.

Sus "culpables" principales son dos proteínas anormales: la beta-amiloide ($A\beta$), que se acumula fuera de las células cerebrales formando "placas", y la proteína tau, que se enreda



Cerebro sano en la imagen de la izquierda, cerebro con Alzheimer en la de la derecha.



dentro de las neuronas formando "ovillos". A esto se suma la neuroinflamación, que es una respuesta inmune del cerebro que, en lugar de proteger, se vuelve crónica y dañina.

A pesar de que la medicina ha invertido mucho en tratamientos farmacológicos para atacar estas proteínas y la inflamación, los resultados han sido, en su mayoría, decepcionantes. Pero la esperanza surge de una fuente desconocida para la mayoría: la radiación. Históricamente, la radiación se ha asociado con tratamientos contra el cáncer o con la generación de energía. La idea de aplicarla al cerebro para una enfermedad degenerativa como el Alzheimer es novedosa a la par que esperanzadora.

Estudios iniciales han demostrado que, si se mantiene la radiación a niveles muy bajos, se pueden obtener beneficios significativos sin los efectos secundarios de las dosis altas. Así, la radiación, una vez más, nos sorprende y nos ilumina también el camino de la esperanza para combatir enfermedades tan crueles y devastadoras como el Alzheimer.

¿CÓMO FUNCIONA ESTA "LUZ" EN EL CEREBRO? LOS MECANISMOS DE LA RADIOTERAPIA DE BAJA DOSIS

La radioterapia de baja dosis no busca destruir tejido cerebral, como ocurre en tratamientos contra el cáncer, que em-



plea dosis altas. Esta tecnología, opera a niveles muy sutiles para "recalibrar" el funcionamiento del cerebro, influyendo en sus procesos biológicos clave.

Reducción de las proteínas "problemáticas": amiloide y tau

La radioterapia de baja dosis ha mostrado la capacidad de reducir las acumulaciones de $A\beta$ y tau. Por ejemplo, en ratones con Alzheimer se ha visto una reducción de hasta el 72% de las placas de $A\beta$ y una disminución de la proteína tau después de la radiación de baja dosis.

Es importante entender que este efecto no es una destrucción directa de las proteínas por la radiación. Más bien, parece ser un efecto indirecto, modulando otras vías, no siendo un proceso inmediato. Por ejemplo, la radioterapia de baja dosis promueve una "vía no amiloidogénica", que es como una "autopista" cerebral que produce fragmentos de proteína APP (precursor amiloide) que son beneficiosos, en lugar de los péptidos $A\beta$ dañinos. ¡Esto podría incluso ayudar a la supervivencia de las células nerviosas! Apasionante descubrimiento.

Calmando la "tormenta" inflamatoria en el cerebro

La radioterapia de baja dosis calma la inflamación en el cerebro.



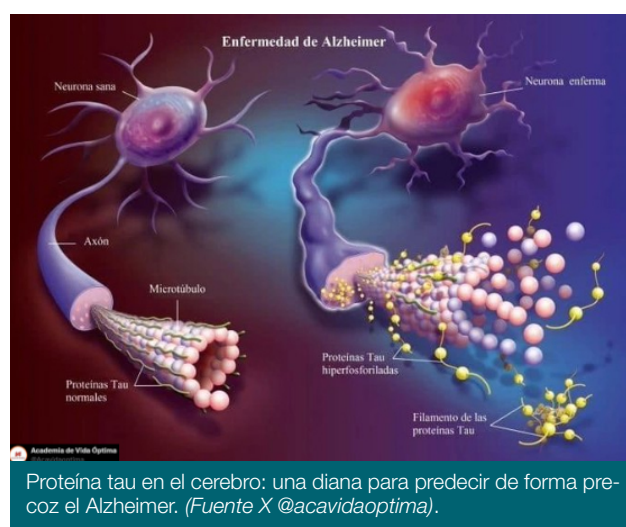
En el cerebro, además de las neuronas, existen otros tipos celulares como la microglías.

En un cerebro sano, las microglías son esenciales para mantener el equilibrio interno.

Están en constante vigilancia, detectando cualquier lesión, toxina o patógeno. Sus funciones incluyen la eliminación de desechos neuronales y células muertas a través de la fagocitosis (se comen, literalmente, al intruso), el mantenimiento de la mielina (capa aislante que rodea los nervios y permite la correcta transmisión de los impulsos nerviosos), la remodelación de las conexiones entre neuronas (poda sináptica), y la eliminación de patógenos.

También son importantes en la eliminación de acumulaciones de proteínas asociadas a enfermedades, como el amiloide beta ($A\beta$) en la enfermedad de Alzheimer (EA). En las primeras etapas de la EA, las microglías pueden ayudar a controlar la neuroinflamación y a eliminar los pequeños grupos de $A\beta$ (oligómeros). Además, las microglías pueden formar una barrera protectora alrededor de los depósitos de amiloide, compactando las fibras para hacerlas menos tóxicas y limitar así el daño a las neuronas.

Sin embargo, en la EA, el cerebro se inflama mucho, un proceso llamado neuroinflamación. Las microglías pueden activarse de forma excesiva. Cuando la acumulación de $A\beta$ sobrepasa la capacidad de las microglías para eliminarlo, estas células pueden volverse disfuncionales y contribuir al daño neuronal si su activación se descontrola y se mantiene de forma crónica. Además, las microglías activadas pueden favorecer la hiperfosforilación de la proteína tau, lo que lleva a la formación de los ovillos neurofibrilares característicos de la EA y a la pérdida de función neuronal. En resumen, la microglía tiene un doble papel en la EA: por un lado, ayuda a controlar la enfermedad; por otro, su activación descontrolada puede causar daño cerebral.



Pero la radioterapia de baja dosis ayuda a controlar estas células y a calmar esta inflamación. Funciona de varias maneras:

- La radioterapia de baja dosis parece "enseñar" a las

microglías a ser más tranquilas y a tener un efecto que reduce la inflamación. La irradiación de baja dosis (LDIR) puede cambiar el tipo de microglías a un fenotipo M2, que tiene propiedades antiinflamatorias. Esta transformación lleva a una disminución de las placas de $A\beta$ al aumentar la capacidad de las microglías para eliminar el $A\beta$ (fagocitosis). También ayuda a bloquear una vía (NF- κ B) que está ligada a la inflamación.

- La radioterapia de baja dosis también ayuda a que los niveles de una proteína llamada TSPO (proteína translocadora de 18-kDa), que es una señal de inflamación elevada en el cerebro con Alzheimer, vuelvan a la normalidad. Además, reduce otra proteína inflamatoria, la clusterina secretada (sCLU), que contribuye a que se formen las acumulaciones dañinas de beta-amiloide ($A\beta$).
- La radioterapia de baja dosis ha demostrado reducir la microgliosis, que es la activación de las microglías. Lo interesante es que estos efectos para reducir la inflamación se han visto no solo en las partes del cerebro que recibieron la radiación, sino también en las que no fueron tratadas directamente. Esto puede indicar que las sustancias desinflamatorias pueden extenderse, o que las células se "comunican" entre sí, puede que a través de la modulación de la liberación de citoquinas por células gliales o la translocación de exosomas que influyen en la producción o degradación de $A\beta$.

Mejorando la "energía" y protegiendo el cerebro

Además de lo anterior, la radioterapia de baja dosis ha mostrado efectos neuroprotectores. En estudios preclínicos mejoró la degeneración de las conexiones entre neuronas (sinapsis) y la pérdida de células nerviosas en áreas clave para la memoria y el pensamiento. Los animales tratados con radioterapia de baja dosis también mostraron mejoras significativas en el aprendizaje y la memoria. Un aspecto fascinante es cómo la radiación gamma ha mejorado la forma en que el cerebro utiliza la glucosa, es decir, su **sensibilidad a la insulina**. Esto es crucial porque la resistencia a la insulina en el cerebro está relacionada con el Alzheimer. Al potenciar esta



Tabla 1. Estudios sobre radioterapia de baja dosis en Alzheimer

Año	Estudio	Modelo Participantes	Radiación aplicada	Hallazgos principales	Fases de estudio
2020	Ceyzeriat et al. 457	Ratones APP/PS1	Rayos X (0.5 Gy, dosis única)	Disminución de placas amiloides, reducción de microglía reactiva, normalización del fenotipo microglial.	Preclínico
2021	Marples et al.	Humanos (n=5, Alzheimer leve)	Rayos X (5x2 Gy, total 10 Gy)	Mejoría en 3 de 5 pacientes (MMSE), estabilidad en PET, sin toxicidad clínica significativa.	Clínico – Fase I
2021	Kim et al. (modelo Drosophila)	Moscas con proteína Aβ42 humana	Radiación gamma (0.05 Gy)	Activación de AKT, inhibición de p38-MAPK, menor apoptosis inducida por amiloide.	Preclínico
2023	Shin et al.	Humanos (n=15, Alzheimer leve)	Rayos X (6x0.5 Gy, total 3 Gy)	Mejoras cognitivas (ADAS-Cog, CDR-SB), mejoría metabólica en PET, buena tolerancia.	Clínico – Fase II
2023	Volmar et al.	Ratones 3xTg-AD	5x2 Gy + inhibidor HDAC3	Reducción de p-tau, Aβ42 y BACE1, mejora de memoria y sinergia epigenética positiva.	Preclínico combinado
2023	Kang et al. (revisión sistemática)	12 estudios animales + 4 humanos	Radiaciones variadas (0.3–10 Gy)	Consistente reducción de Aβ, tau y neuroinflamación; buena tolerancia clínica en humanos.	Revisión sistemática

sensibilidad, la radioterapia de baja dosis ayudó a reducir las proteínas dañinas (APP, pTau, BACE) y los ovillos neurofibrilares, al modular unas "interruptores moleculares" llamados **quinasas** (como GSK, ERK y JNK) que están involucrados en la señalización de la insulina.

En la **TABLA 1**, se presenta un resumen de algunos estudios clave.

LOS PRIMEROS PASOS EN HUMANOS: SEGURIDAD Y RESULTADOS PRELIMINARES

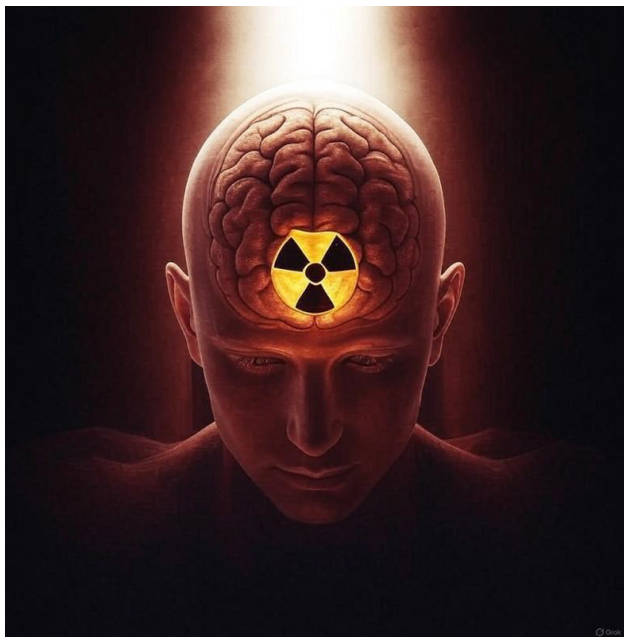
La transición de los prometedores resultados de laboratorio a los tratamientos en personas es un camino largo y tedioso. Actualmente, varios ensayos clínicos en fase inicial (fases I y II) están explorando la seguridad y eficacia de la radioterapia de baja dosis en pacientes con Alzheimer.

Fase I: Estudia la seguridad y tolerabilidad en un grupo reducido de pacientes. Una de las noticias más alentadoras es el perfil de seguridad. Hasta la fecha, los es-

tudios no han reportado efectos secundarios graves. En un ensayo piloto con 5 pacientes, la radioterapia de baja dosis no causó problemas de seguridad. El único efecto secundario fue una pérdida de cabello temporal que luego se recuperó satisfactoriamente. Otro estudio similar en Corea con 5 pacientes que recibieron radioterapia de baja dosis, mostró que el tratamiento fue bien tolerado, con solo algunas quejas leves de náuseas y pérdida de cabello temporal que mejoraron después. Un análisis interino de un ensayo más grande con 15 pacientes confirmó que la radioterapia de baja dosis fue bien tolerada sin ningún evento adverso.

Fase II: Estudia la eficacia preliminar para determinar si el tratamiento tiene un efecto beneficioso en los pacientes y en qué medida sobre un grupo de pacientes mayor que la Fase I. Aunque los resultados definitivos aún se esperan, los datos preliminares sugieren posibles beneficios cognitivos:

- **Estabilidad y mejora cognitiva:** En el ensayo piloto



de la Universidad de la Mancomunidad de Virginia, 4 de 5 pacientes mostraron una mejora o estabilidad en sus puntuaciones de memoria y función cognitiva al año de tratamiento. Los que mejoraron, incluso volvieron a un rango de puntuación promedio.

- **Beneficios en habilidades diarias:** Un análisis interino de un ensayo de fase II indicó que más pacientes tratados con radioterapia de baja dosis mostraron mejoras en su capacidad para realizar actividades instrumentales de la vida diaria (como manejar el dinero o el transporte) y en el manejo de síntomas conductuales y psicológicos, en comparación con un grupo de control que no recibió radiación activa.
- **Mejoras neuropsicológicas:** otro estudio coreano reportó mejoras temporales en las pruebas neuropsicológicas en uno de cada cinco pacientes con Alzheimer leve a moderado.

EL CAMINO POR RECORRER: DESAFÍOS Y VISIÓN DE FUTURO

A pesar de estos resultados esperanzadores, la radioterapia de baja dosis para el Alzheimer está todavía en sus primeras etapas. Para que se convierta en un tratamiento ampliamente disponible, se necesitan más investigaciones y superar aún, varios desafíos. Las preguntas que se están resolviendo son:

- **¿Cuál es el momento óptimo del tratamiento?:** Las investigaciones sugieren que la radioterapia de baja dosis podría ser más efectiva si se aplica en las etapas tempranas del Alzheimer, o incluso antes de que aparezcan los síntomas, cuando el daño cerebral aún es mínimo. En estas fases, la radiación podría actuar como un catalizador para regular la inflamación y otras patologías.
- **¿Cuál es la dosis y planificación ideal?:** Aún no se ha establecido la dosis total ideal, el tamaño de cada "sesión" de radiación (fracción) y los intervalos

entre sesiones. Los estudios han probado diferentes esquemas, desde una dosis única hasta sesiones repartidas durante semanas o meses. Es crucial determinar los parámetros exactos que maximicen los beneficios y minimicen cualquier riesgo potencial.

- **¿Cuáles son los mecanismos completos y la eficacia en el tiempo?:** Aunque sabemos que reduce las proteínas dañinas y la inflamación, la forma exacta en que la radioterapia de baja dosis logra estos efectos aún no la comprendemos a fondo. Además, es fundamental confirmar que las mejoras cognitivas son duraderas y significativas a largo plazo.
- **¿Cuáles son los factores individuales?:** Se ha sugerido que la respuesta a la radioterapia de baja dosis podría depender del sexo, con posibles diferencias entre hombres y mujeres. Este y otros factores individuales deben investigarse más a fondo para personalizar el tratamiento.
- **¿Cuál es el impacto social y económico?:** Si la radioterapia de baja dosis demuestra ser un tratamiento efectivo, se espera que sea una opción de bajo coste y con un período de tratamiento relativamente corto, especialmente comparado con los elevados costes que supone desarrollar nuevos medicamentos. Esto podría aliviar una carga inmensa para los sistemas de salud y mejorar significativamente la calidad de vida de millones de pacientes y, a lo que no queremos olvidar, sus familias.

CONCLUSIÓN: LA BRILLANTE PROMESA DE LA RADIACIÓN

La radioterapia de baja dosis para la enfermedad de Alzheimer es un campo de investigación muy prometedor. La evidencia preclínica es sólida, mostrando efectos positivos en la reducción de las proteínas dañinas (amiloide y tau), la modulación de la neuroinflamación, la neuroprotección y la mejora de la sensibilidad a la insulina. Los primeros ensayos en humanos, aunque pequeños, han mostrado un perfil de seguridad positivo y sugieren que la radioterapia de baja dosis es tolerable y podría estabilizar o incluso mejorar la función cognitiva en pacientes en etapas tempranas o moderadas de la enfermedad.



Aunque se necesitan más estudios a gran escala, con un seguimiento más largo y parámetros de tratamiento óptimos bien definidos, la radioterapia de baja dosis representa una vía innovadora y no farmacológica, con las ventajas que esto supone. Su potencial para abordar múltiples aspectos de la compleja patología del Alzheimer la posiciona como un área de investigación crucial y necesaria.

En un futuro cada vez más cercano, esta aplicación de la radiación, esa misma "energía" que impulsa e ilumina nuestro mundo, podría brindar una esperanza tangible y un tratamiento efectivo y accesible para la enfermedad de Alzheimer, transformando la vida de, no solo millones de pacientes, sino también de sus cuidadores en todo el mundo. Unos merecen recordar, y los otros ser recordados.

REFERENCIAS

- [1] Chung, M., Rhee, H. Y., & Chung, W. K. (2021). Clinical Approach of Low-Dose Whole-Brain Ionizing Radiation Treatment in Alzheimer's Disease Dementia Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(3), 941-947. PMID: 33612549. DOI: 10.3233/JAD-210042. Enlace: <https://doi.org/10.3233/JAD-210042>.
- [2] Khandelwal, M., Manglani, K., Gupta, S., & Tiku, A. B. (2020). Gamma radiation improves AD pathogenesis in APP/PS1 mouse model by potentiating insulin sensitivity. *Heliyon*, 6(7), e04499. PMID: 32775714. PMCID: PMC7399127. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04499. Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775714/>.
- [3] García Ríos, N. R., & Meraz Ríos, M. A. (2024, 31 de octubre). La microglía: dos caras de la moneda. *Avance y Perspectiva*, 10(3).
- [4] García Ríos, N. R., Meraz Ríos, M. A., & Galache, K. (2024, 31 de octubre). La microglía: dos caras de la moneda. *Avance y Perspectiva*, 10(3).
- [5] Wilson, G. D., Wilson, T. G., Hanna, A., Fontanesi, G., Kulchyski, J., Buelow, K., Pruetz, B. L., Michael, D. B., Chinnaiyan, P., Maddens, M. E., Martinez, A. A., & Fontanesi, J. (2020). Low Dose Brain Irradiation Reduces Amyloid- β and Tau in 3xTg-AD Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(1), 15-21. PMID: 32280098. DOI: 10.3233/JAD-200030. Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280098/>.
- [6] Ceyzeriat, K., Tournier, B. B., Millet, P., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Zilli, T. (2020). Low-Dose Radiation Therapy: A New Treatment Strategy for Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(2), 411-419. PMID: 32039848. DOI: 10.3233/JAD-190984. Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32039848/>.
- [7] Rogers, C. L., Lageman, S. K., Fontanesi, J., Wilson, G. D., Boling, P. A., Bansal, S., Karis, J. P., Sabbagh, M., Mehta, M. P., & Harris, T. J. (2023). Low-Dose Whole Brain Radiation Therapy for Alzheimer's Dementia: Results From a Pilot Trial in Humans. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 117(1), 87-95. PMID: 36935024. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.044. Registro de ensayo: ClinicalTrials.gov NCT02769000. Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36935024/>.
- [8] Ceyzeriat, K., Zilli, T., Millet, P., Koutsouvelis, N., Dipasquale, G., Fossey, C., Caillly, T., Fabis, F., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Tournier, B. B. (2022). Low-dose brain irradiation normalizes TSPO and CLUSTERIN levels and promotes the non-amyloidogenic pathway in pre-symptomatic TgF344-AD rats. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 311. PMID: 36550510. DOI: 10.1186/s12974-022-02673-x. Enlace: <https://jneuroinflammation.biomed-central.com/articles/10.1186/s12974-022-02673-x>.
- [9] Kim, B. H., Kim, K. Y., Park, W. Y., Kim, A., Hong, E. H., Kim, J. Y., Cho, S. J., Rhee, H. Y., & Chung, W. K. (2024). Low-Dose Radiation Therapy in Alzheimer's disease: An Interim Neurocognitive Analysis from a Multicenter Phase II Clinical Trial. *Alzheimer's & Dementia*, 20(Suppl 6), e084076. PMCID: PMC11714015. DOI: 10.1002/alz.084076. Enlace: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11714015/>.
- [10] Kaul, D., Ehret, F., Roohani, S., Jendrach, M., Buthut, M., Acker, G., Anwar, M., Zips, D., Heppner, F., & Prüss, H. (2024). Radiation Therapy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 119(1), 23-41. PMID: 38042449. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.044. Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042449/>.
- [11] Kim, A., Lee, J., Moon, H., Kim, C., Yoo, M. Y., Park, W. Y., Kim, W. D., & Seo, Y. S. (2023). The effects of low-dose radiation therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia: an interim analysis of a pilot study. *Radiation Oncology Journal*, 41(2), 89-97. PMID: 37403351. PMCID: PMC10326509. DOI: 10.3857/roj.2023.00052. Enlace: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37403351/>.
- [12] Wikimedia commons (imágenes). ■