


EMPLEO DE ^{225}Ac Y ^{213}Bi COMO RADIOISÓTOPOS EN LA TERAPIA ALFA DIRIGIDA PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER

Vanessa Mayorga Martino*, Tatiana Vélez Puyen**



Este trabajo introduce el concepto de la radioinmunoterapia en cáncer, así como las principales ventajas de la terapia alfa dirigida, TAT (del inglés targeted α -therapy) sobre otros métodos. Las discusiones se centran principalmente en el uso terapéutico de los radioisótopos ^{225}Ac y ^{213}Bi en la reciente técnica y se mencionan sus principales ventajas sobre los métodos convencionales. También se discuten las propiedades de estos radionúclidos y sus medios de extracción y producción estudiados hasta ahora. Luego, se comentan sus propiedades fundamentales junto con la química de coordinación de ambos isótopos. Además, se proporciona una descripción general de las consideraciones a tener en cuenta para el diseño de un radiofármaco, y los agentes quelantes bifuncionales disponibles para el actinio y el bismuto. Finalmente, se describen algunos estudios preclínicos y clínicos que involucran a ambos isótopos, así como las perspectivas a futuro de este prometedor tratamiento para el cáncer.

Palabras clave: terapia alfa dirigida (TAT); actinio-225; bismuto-213

This manuscript introduces the concept of radioimmunotherapy in cancer, as well as the main advantages of targeted α -therapy (TAT) over other methods. The discussions focus mainly on the therapeutic use of ^{225}Ac and ^{213}Bi radioisotopes in the recent technique and their main advantages over conventional methods. The properties of these radionuclides and their means of extraction and production are also discussed. Then, their fundamental properties are discussed along with the coordination chemistry of both isotopes. In addition, an overview of considerations for radiopharmaceutical design, and available bifunctional chelating agents for actinium and bismuth, is provided. Finally, some preclinical and clinical studies involving both isotopes are described, as well as the future perspectives of this promising treatment for cancer.

Keywords: targeted α -therapy (TAT); actinium-225; bismuth-213.

Recibido: 22 de mayo de 2022

Aceptado en forma final: 9 de diciembre de 2022

*** Sección Química, Facultad de Ciencias e Ingeniería,
Pontificia Universidad Católica del Perú

*  <https://orcid.org/0000-0002-4428-5058>

**  <https://orcid.org/0000-0002-1268-3107>



Imagen modificada del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América (NCI).
<https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=12620>

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de las opciones de tratamiento del cáncer disponibles en la actualidad (por ejemplo: quimioterapia convencional, radioterapia externa), el enfoque ha sido destruir poblaciones de células que muestran un crecimiento descontrolado. Este enfoque en la división celular inespecífica implica que el tratamiento a menudo no será selectivo y dañará las células no tumorales que se dividen rápidamente, como las células del intestino. Sin embargo, en los últimos años, ha surgido un énfasis mucho mayor en las terapias radiodirigidas que están diseñadas para atacar solo las células cancerosas. Estas terapias se basan en el uso de un radiofármaco que contiene un nucleido radiactivo que administrará una dosis tóxica de radiación en el lugar donde la enfermedad esté localizada.¹ Este radiofármaco se distribuye principalmente dentro del cuerpo por el sistema vascular y permite apuntar a un tumor primario y todas sus metástasis de manera específica.²

La terapia con radionúclidos dirigida, TRT (del inglés *targeted radionuclide therapy*) es una poderosa estrategia de tratamiento del cáncer no invasivo en la que se minimizan los daños fuera de los tejidos cancerosos. Su objetivo es administrar dosis suficientemente altas de radiación ionizante a sitios específicos de la enfermedad para curar, controlar el mal o conseguir la paliación sintomática.^{3,4} La utilidad clínica de la TRT con aplicación de agentes radioinmunoterapéuticos emisores β para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B fue validada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, FDA (del inglés *U.S. Food and Drug Administration*) en 2002,³ lo que confirma que los radiofármacos emisores β , y por ende, la TRT, tienen una eficacia demostrable para la eliminación de tumores. Sin embargo, su utilidad puede ser limitada para algunas formas de cáncer metastásico debido a las características físicas de estas partículas. De hecho, una de las limitaciones es que, dependiendo de su energía, las partículas β pueden viajar alrededor de 1 - 12 mm desde el sitio de la desintegración nuclear, lo que puede resultar en la irradiación no específica de tejidos sanos vecinos de la neoplasia maligna. Además, estas partículas β poseen una baja energía de transferencia lineal, la cual reduce su eficacia citotóxica lo que, a su vez, provoca que se requieran altas dosis de radiactividad para lograr beneficios terapéuticos.^{3,5}

Las partículas α , por otro lado, viajan distancias mucho más cortas (50-80 μm) que las partículas β en medios biológicos y exhiben una transferencia de energía lineal más alta. Ello ha generado que los emisores α sean más atractivos para su uso en TRT, y esto ha impulsado su investigación reciente por parte de toda la comunidad médica e industria farmacéutica. Esto ha dado lugar a la conocida terapia alfa dirigida, TAT (del inglés *targeted alpha therapy*), la cual

es un caso particular dentro de la categoría de terapia con radionúclidos dirigida.³⁻⁶ Cabe mencionar que la desintegración α es una desintegración radiactiva en la que un núcleo emite una partícula α , que consta de dos protones y dos neutrones. Del mismo modo, la desintegración β existe de dos formas: β negativa y β positiva, donde la desintegración β negativa consiste en la emisión de un electrón y un antineutrino del núcleo, mientras que la desintegración β positiva consiste en la emisión de un positrón y un neutrino.⁷

La primera y principal ventaja de TAT es el corto rango de radiación α en el tejido humano, ya que esto permite la destrucción selectiva de las células cancerosas sin afectar el tejido sano circundante. Gracias a ello, la exposición del paciente a dosis radiactivas sistémicas es limitada, pues se da una acumulación selectiva del radionúclido en el órgano afectado y en metástasis. Una segunda ventaja corresponde a la alta energía de la radiación α , de varios MeV, y su alta transferencia de energía lineal asociada, pues conduce a una muerte celular altamente efectiva a través de la doble hebra de ADN y las rupturas de los grupos de ADN. Esto es posible porque, a medida que las partículas α atraviesan el tejido, depositan mayor energía por unidad de distancia y ocasionan que las rupturas de la doble hebra en el ADN de las células tumorales ocurran de manera más eficaz y, por lo tanto, tienen una mayor probabilidad de causar apoptosis o muerte celular controlada. En consecuencia, este tipo de radiación puede matar células que de otro modo exhiben resistencia al tratamiento con radiación β o γ , o a los fármacos quimioterapéuticos, y por tanto puede ofrecer una opción terapéutica para pacientes resistentes a las terapias convencionales.⁸ Inclusive, un estudio reciente ha demostrado que la técnica TAT puede inducir a la remisión completa de tumores resistentes a la radiación β con toxicidad aguda, en menor tiempo y con dosis terapéuticas eficaces.⁶ Por último, la tercera ventaja incluye la disposición de una amplia gama de ligandos derivatizados (anticuerpos, proteínas u otros vectores moleculares) que se dirigen específicamente a los receptores sobreexpresados en las células tumorales. Por tanto, se puede tener alcance a muchos más tipos de cáncer.²

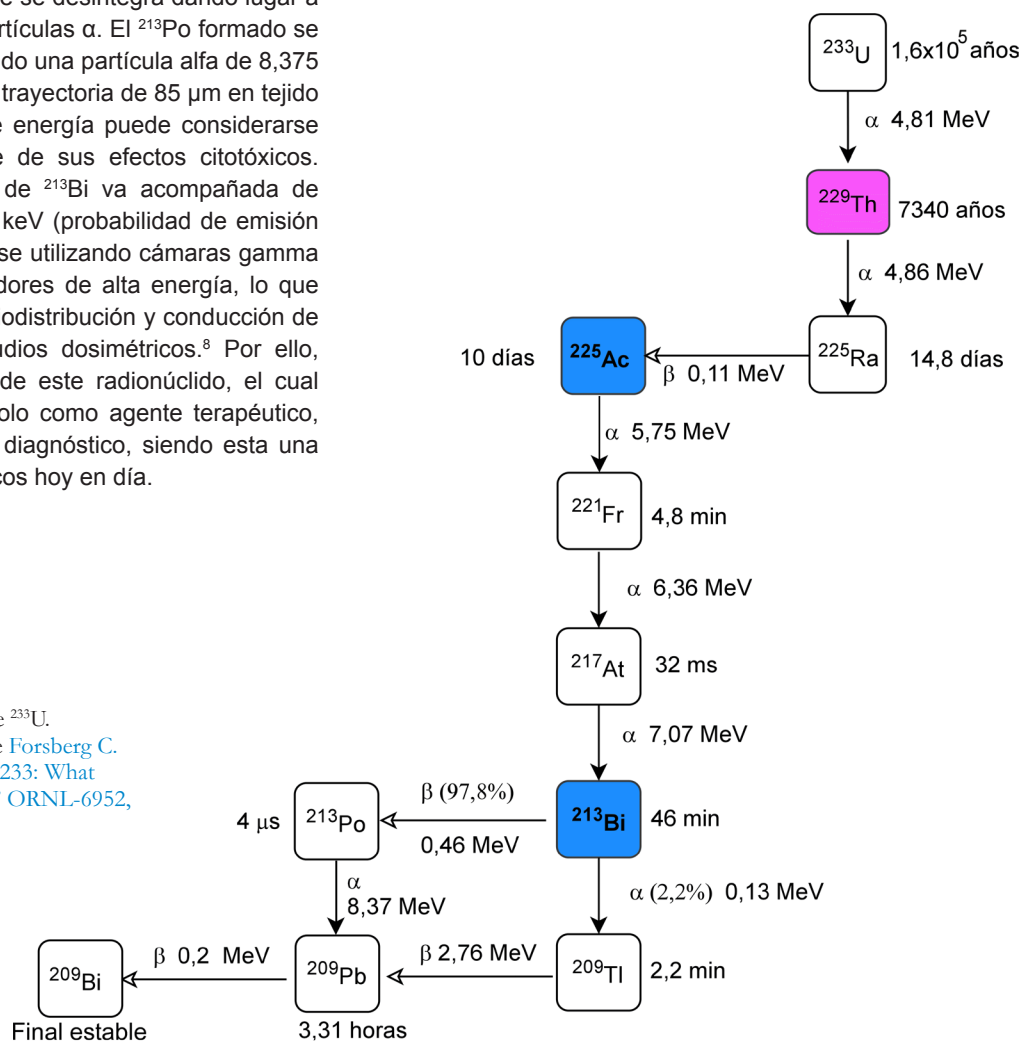
Sin embargo, el desarrollo de emisores α de radiofármacos se ha visto obstaculizado por el suministro limitado de radionúclidos y la química no resuelta de estos, problemas que no están presentes para los emisores β .³ Por todo lo mencionado anteriormente, se puede decir que la terapia α dirigida representa un tratamiento potencialmente efectivo y que cada día está siendo más estudiado para comprender toda su química involucrada. A continuación, se describen las características de decaimiento de los radionúclidos más estudiados en la literatura, ²²⁵Ac y ²¹³Bi, junto con su química de coordinación y algunos ensayos clínicos que demuestran la efectividad de esta terapia.

DECAIMIENTO RADIOACTIVO DEL ²²⁵Ac Y ²¹³Bi

El isótopo ²²⁵Ac es un emisor α con una vida media relativamente larga, de 9,9 días. La ruta de desintegración predominante de ²²⁵Ac produce cuatro partículas α netas con energías que van de 5,8 a 8,4 MeV y un rango de alcance en tejido de 47 a 85 μm. Adicionalmente, se desintegra a través de una cascada de seis radionúclidos de corta duración a ²⁰⁹Pb casi estable. Esta cascada incluye dos desintegraciones β de 1,6 y 0,6 MeV de energía máxima. Asimismo, en la ruta de desintegración de ²²⁵Ac a partir de la desintegración de ²²¹Fr y ²¹³Bi se generan co-emisiones y útiles para la obtención de imágenes in vivo. Estas mismas características de larga vida y la emisión de las múltiples partículas α convierten al ²²⁵Ac en un núclido particularmente tóxico para las células cancerosas.⁸

Con respecto al isótopo ²¹³Bi, este es un emisor mixto α/β con una vida media de 46 minutos. Se desintegra principalmente (en un 97,8 %) a través de emisión β a ²¹³Po de vida ultra corta. El 2,2% restante se desintegra dando lugar a ²⁰⁹Tl mediante la emisión de partículas α. El ²¹³Po formado se desintegra rápidamente emitiendo una partícula alfa de 8,375 MeV, que tiene una longitud de trayectoria de 85 μm en tejido humano. Esta alta cantidad de energía puede considerarse como el principal responsable de sus efectos citotóxicos. Finalmente, la desintegración de ²¹³Bi va acompañada de la emisión de un fotón de 440 keV (probabilidad de emisión del 26,1%) que puede detectarse utilizando cámaras gamma SPECT equipadas con colimadores de alta energía, lo que permite el seguimiento de su biodistribución y conducción de farmacocinética mediante estudios dosimétricos.⁸ Por ello, cabe destacar la importancia de este radionúclido, el cual puede ser implementado no solo como agente terapéutico, sino también como agente de diagnóstico, siendo esta una cualidad buscada en los fármacos hoy en día.

Figura 1. Cadena de decaimiento de ²³³U. (Información basada en los datos de Forsberg C. W., Lewis, LC.: "Uses For Uranium-233: What Should Be Kept for Future Needs?" ORNL-6952, septiembre 1999).



EXTRACCIÓN Y PRODUCCIÓN DE ²²⁵Ac Y ²¹³Bi

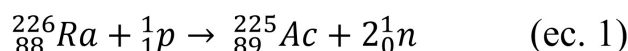
Tanto el ²²⁵Ac como el ²¹³Bi provienen del decaimiento del ²³³U como se muestra en la secuencia de reacciones de la **Figura 1**.⁹ Desde hace más de veinte años, el proceso principal de producción de ²²⁵Ac y ²¹³Bi se basa en el decaimiento de ²²⁹Th (T_{1/2} = 7,317 años), originado por la desintegración del ²³³U fisionable,¹⁰ el cual ha sido producido por la irradiación de ²³²Th con neutrones.^{7,11}

El ²²⁵Ac puro se puede extraer radioquímicamente en un proceso de dos pasos. Primero, se separan ²²⁵Ac y ²²⁵Ra de ²²⁹Th usando una resina de intercambio iónico Dowex 1X8; luego, se separan ²²⁵Ac y ²²⁵Ra mediante cromatografía de extracción utilizando una resina de diglicolamida (DGA). El ²²⁵Ra puede ser conservado y utilizar para una posterior extracción de ²²⁵Ac, aunque en menor proporción.¹²

La producción mundial actual de ^{225}Ac a partir de ^{229}Th asciende a aproximadamente 63 GBq (1,7 Ci) por año. Este nivel de suministro permite la realización de estudios preclínicos y es suficiente para el tratamiento de varios cientos de pacientes por año. Sin embargo, el suministro actual de ^{225}Ac es ciertamente insuficiente para un uso generalizado y una aplicación de rutina en hospitales de todo el mundo. Por lo tanto, se han investigado una variedad de métodos alternativos para la producción a gran escala de ^{225}Ac .^{10,13,14}

Entre las formas alternativas de producir $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ investigadas, se encuentran la irradiación de ^{226}Ra utilizando protones de energía media, la irradiación de ^{232}Th con protones muy energéticos, la transmutación de ^{226}Ra a ^{229}Th por neutrones térmicos y la transmutación de ^{226}Ra a ^{225}Ra por neutrones rápidos.^{2,8}

El primer método, irradiación de protones de energía media de ^{226}Ra en un ciclotrón, se considera el proceso más prometedor para la producción a gran escala de ^{225}Ac (ecuación 1). La producción se puede realizar con altos rendimientos de manera rentable en ciclotrones de tamaño mediano con energías de protones por debajo de 20 MeV. Una ventaja importante del proceso es que no se coproducen otros isótopos de actinio de larga duración, como el ^{227}Ac ($T_{1/2} = 21,8$ años), y la purificación química de los objetivos (blancos) irradiados produce ^{225}Ac de alta pureza isotópica. Aunque el manejo de objetivos de ciclotrón hechos de ^{226}Ra es complejo, se espera que genere ^{225}Ac de alta pureza en cantidades necesarias para su aplicación clínica a mediano plazo.¹⁵

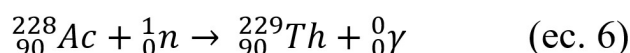
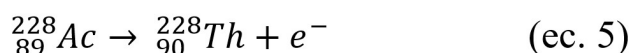
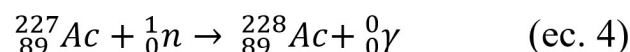
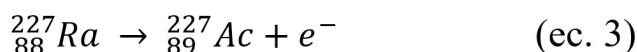
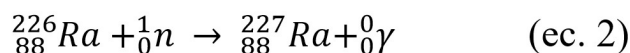


Entre los problemas principales de la producción de ^{225}Ac se encuentran (i) dificultad para manejar de forma segura el ^{226}Ra , la gestión de la emanación de radón y la contención hermética de la acumulación de helio. Estos son actualmente los principales desafíos en la forma de preparación de objetivos y la producción rutinaria de radionúclidos.²

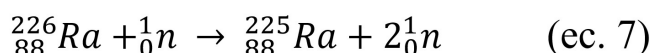
El segundo método está basado en la irradiación de ^{232}Th con protones de alta energía impulsados por un acelerador. Se ha demostrado que la espalación de ^{232}Th con protones de alta energía disponibles en grandes aceleradores puede producir cantidades significativas de ^{225}Ac , en el rango de varios GBq.¹⁶ La desventaja principal de este método es la generación simultánea de numerosos radionúcleos que deben eliminarse, entre ellos la coproducción de ^{227}Ac con un

largo tiempo de vida ($T_{1/2} = 21,8$ años) en niveles de actividad de 0,1 a 0,2% en relación con la actividad de ^{225}Ac .¹⁷ Debido a que es imposible la separación química de estos dos isótopos, se debe evaluar las implicaciones de la impureza ^{227}Ac para una aplicación clínica del ^{225}Ac . Estudios iniciales que investigan la toxicidad potencial y los aspectos dosimétricos de esta impureza ^{227}Ac revelan que no habría consecuencias significativas para el paciente. No obstante, surgen problemas relacionados con la seguridad del manejo y eliminación del ^{227}Ac en los hospitales, que pueden comprometer su aceptación clínica. Hasta la fecha, se han producido más de 70 GBq de ^{225}Ac a través de esta ruta y alrededor de 9,3 GBq se han distribuido comercialmente.²

En el tercer método, la transmutación de ^{226}Ra a ^{229}Th por neutrón térmico, el ^{229}Th se puede producir irradiando ^{226}Ra con un flujo de neutrones intenso, lo que da como resultado tres reacciones sucesivas de captura de neutrones (intercaladas por desintegraciones β^-): $^{226}\text{Ra}(n,\gamma)^{227}\text{Ra}$ (ecuación 2), $^{227}\text{Ac}(n,\gamma)^{228}\text{Ac}$ (ecuación 4), y $^{228}\text{Th}(n,\gamma)^{229}\text{Th}$ (ecuación 6). Sin embargo, nace la interrogante de por qué producir ^{229}Th , y la respuesta recae en que un aumento significativo del stock disponible de ^{229}Th resolvería la demanda de suministro de ^{225}Ac , y junto con ella, la de ^{213}Bi . El rendimiento medido de la obtención de ^{229}Th por este método fue de aproximadamente 2,8 MBq por gramo de Ra y por día de irradiación.² Es importante mencionar que un reto crucial de este método es el hecho de que, además de ^{229}Th , también se produce el intermediario ^{228}Th ($T_{1/2} = 1,8$ años), el cual es difícil de separar del isótopo deseado. Asimismo, como con cualquier compuesto de radio, su manipulación es problemática debido a la emanación de radón.²



Por último, en el método de transmutación de ^{226}Ra a ^{225}Ra por neutrones rápidos se puede usar una reacción de captura de neutrones diferente para producir ^{225}Ra : $^{226}\text{Ra}(n,2n)^{225}\text{Ra}$ (ecuación 7). Esto requiere un flujo de neutrones mucho menor, pero en cambio se ve favorecido por neutrones rápidos y, por lo tanto, es adecuado para fuentes de neutrones de espalación, lo que viene a ser la ruptura del núcleo por acción del bombardeo. Esta ruta de producción está siendo investigada activamente en varias instalaciones.² El rendimiento esperado es potencialmente de hasta 70 TBq de ^{225}Ac por mes en la configuración final del acelerador lineal de electrones (del inglés *linac*) de 300 kW.



Cabe resaltar que también se están buscando rutas eco-amigables de obtener estos isótopos. En los últimos años, una alternativa es reutilizar el ^{233}U proveniente de residuos nucleares, como stock de armamento de los programas de armas nucleares.¹⁸

TERAPIA ALFA DIRIGIDA

En la terapia alfa dirigida (TAT), el radiofármaco suministrado está constituido por tres elementos funcionales. El primero de ellos es el radionúclido, responsable de emitir la radiación ionizante en cantidades suficientes para eliminar las células cancerosas. Como ya se ha indicado, los isótopos más estudiados para este rol son el ^{225}Ac y el ^{213}Bi . Entre ambos, el ^{225}Ac es significativamente más potente que su nucleido hijo, el ^{213}Bi , debido a que su vida media es 313 veces más larga que la del ^{213}Bi y, además, emite tres partículas α . El segundo de los elementos funcionales es una molécula de vector (o portador) con alta afinidad y selectividad por el objetivo. Esta puede ser un anticuerpo, una proteína o una molécula pequeña que sirve como guía para administrar el radionucleido emisor de partículas α . Por último, el tercero de los elementos funcionales es un enlazador (*linker*) o quelante con un grupo funcional reactivo (quelante bifuncional), el cual asegura un enlace covalente con la molécula vector, formando un complejo estable con el radiometal.^{3,7,19} En la **figura 2** se muestran dichos elementos funcionales mencionados. Adicionalmente, el fármaco empleado debe ser de bajo peso molecular y tener una vida media plasmática alta para, de ese modo, superar la barrera hematoencefálica y llegar al lugar del tumor de manera más eficiente. Alternativamente, se puede emplear una aplicación locorregional del fármaco, es decir, en la misma zona donde está localizado el tumor, para mejorar su captación por parte del mismo.²

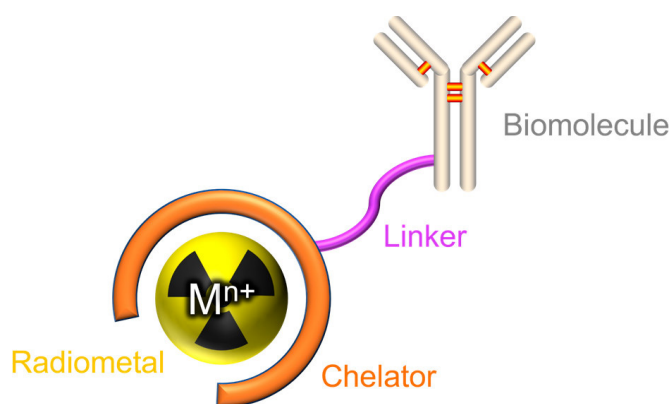


Figura 2. Diagrama esquemático que representa las partes de un radiofármaco. Reproducido con permiso de Hu, A.; Wilson, J. J. Advancing Chelation Strategies for Large Metal Ions for Nuclear Medicine Applications. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (6), 904–915. © 2022. American Chemical Society.

QUÍMICA DE COORDINACIÓN DEL ACTINIO Y BISMUTO

Con el fin de poder usar los isótopos de actinio y bismuto en la terapia contra el cáncer, es necesario conocer cómo los iones de estos metales se pueden complejar de una manera eficiente para luego ser usados apropiadamente. Se detallan ahora algunos aspectos de interés de cada uno de estos metales.

El actinio

El actinio no tiene isótopos estables y, debido a la alta radiactividad de todos ellos, el conocimiento de este elemento es limitado. Por otro lado, el ion Ac^{3+} es el catión 3+ más grande de la tabla periódica y, aunque podría esperarse un comportamiento como ácido de Lewis blando, su falta de polarizabilidad lo convierte en un ácido de Lewis duro y coordina bien con bases de Lewis electronegativas, no polarizables y duras.³

Con respecto a la implementación exitosa de TAT con ^{225}Ac , este radionúclido debe administrarse con alta especificidad y retenerse en la vecindad de las células cancerosas diana durante el curso de su desintegración nuclear. Se sabe que la unión metal-ligando en los complejos de actinio es impulsada principalmente por interacciones electrostáticas e impedimento estérico. Sin embargo, su química de coordinación no está bien entendida, por lo que el desarrollo de agentes quelantes bifuncionales efectivos para este catión se ha visto obstaculizado. A esto se le suma el gran radio iónico del $^{225}\text{Ac}^{3+}$, lo que representa un desafío en el diseño de sus ligandos, pues esta característica conduce a

interacciones electrostáticas más débiles con ligandos por su baja relación de radio/carga. Es decir, da lugar a la formación de complejos cinéticamente lábiles.²⁰ Cabe mencionar que, pese a su afinidad por bases duras, este catión tiene poca afinidad por átomos donantes de nitrógeno por lo que los esfuerzos se centran en conseguir ligandos con átomos dadores de oxígeno aniónico.²¹

Los ligandos más exitosos para el $^{225}\text{Ac}^{3+}$ encontrados son el DOTA (del inglés *dodecane tetraacetic acid*) y el macropa (figura 3).^{3,22} El ligando DOTA, como se observa en la figura 3a, es un macrociclo que proporciona coordinación octadentada a través de 4 átomos dadores de nitrógeno de amina terciaria y 4 brazos de ácido carboxílico. El ^{225}Ac -DOTA se ha estado evaluando en los últimos años para el tratamiento mediante TRT de la leucemia, el mieloma múltiple y el cáncer de próstata.³ En ese sentido, la utilidad de este macrociclo como agente quelante bifuncional para ^{225}Ac en TAT se ha investigado en otros tantos estudios preclínicos,^{23,24} los cuales han mostrado un increíble potencial terapéutico para el tratamiento de una variedad de cánceres, lo que ha despertado un gran interés por el ^{225}Ac en TAT. Sin embargo, a pesar de los avances en el campo del radioisótopo en TAT, las propiedades del ^{225}Ac -DOTA aún no son óptimas para su aplicación. Esto es debido a la preferencia termodinámica de DOTA por iones más pequeños, dando lugar a complejos con el Ac^{3+} relativamente inestables. Adicionalmente, se ha

cuestionado la estabilidad cinética del ^{225}Ac -DOTA, pues se ha observado que, en algunas ocasiones, el ^{225}Ac se ha descomplejado de DOTA tanto *in vitro* como *in vivo*.³

El ligando macropa, cuya estructura se muestra en la figura 3b, posee dos brazos de picolinato en los átomos de nitrógeno aminico del núcleo macrocíclico. Este ligando forma complejos más estables preferentemente con los iones lantánidos más grandes, y por ello fue considerado de interés para quelar eficazmente al Ac^{3+} . El radiomarcaje con este último ion consiguió rendimientos cuantitativos después de 5 minutos a temperatura ambiente con una concentración del ligando de $0.59 \mu\text{M}$.³ Asimismo, se demostró la excelente estabilidad del complejo ^{225}Ac -macropa al ponerlo en solución con 50 veces más iones de La^{3+} que de Ac^{3+} , donde se mantuvo complejado con este último durante 7 días. Además, el complejo ^{225}Ac -macropa fue inyectado en ratones, en los cuales no se observó signos de inestabilidad del complejo por 5 horas. Según esos resultados, el ligando es un agente quelante prometedor para ^{225}Ac , el cual muestra ventajas sobre DOTA, lo que favorecería su uso para TAT.³

Por otro lado, en busca de una mejor afinidad, se han desarrollado diferentes ligandos como los macrociclos PEPA, TETA, TETPA (figura 4), entre otros; empero no se han logrado buenos resultados, debido a que estos no poseen armazones quelantes que pueden acomodar suficientemente bien el gran

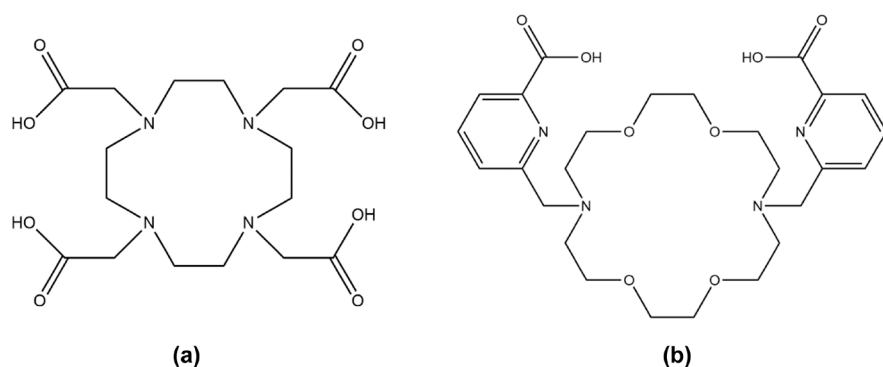


Figura 3 (izquierda). Estructuras moleculares de los ligandos macrocíclicos DOTA (a) y macropa (b).

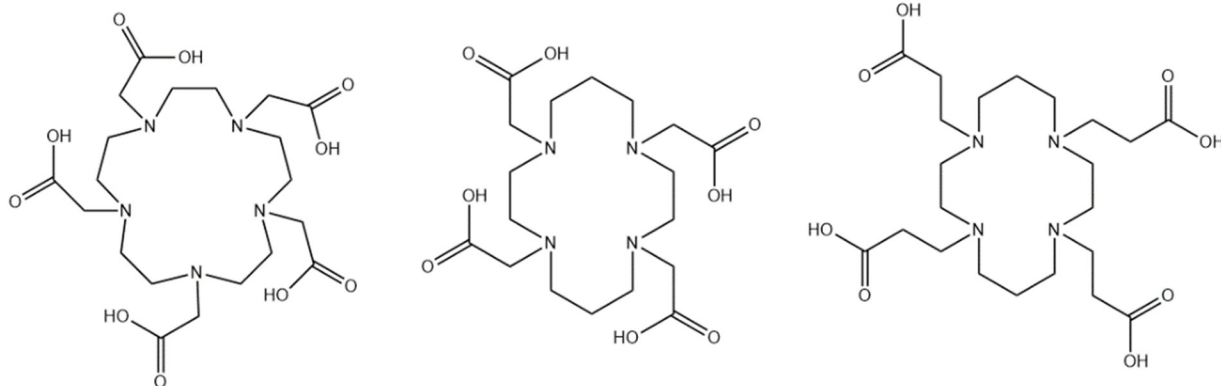


Figura 4 (abajo). Estructuras de los ligandos PEPA (izquierda), TETA (centro) y TETPA (derecha). PEPA: N-(2-piridiletíl)picolinamida; TETA: ácido 1,4,8,11-Tetraazaciclodecane-1,4,8,11-tetraacético; TETPA: ácido 1,4,8,11-Tetraazaciclodecane-1,4,8,11-tetrapropanoico

tamaño de este ion, como lo hacen el DOTA y el macropa.³ A este desafío se le suma el efecto retroceso α , un fenómeno causado por la alta energía de retroceso del núcleo durante la desintegración. Esta energía está en el orden de magnitud de 100 keV, excediendo la energía de enlace del radionúclido a su molécula vector. Por lo tanto, la desintegración α provocaría la ruptura del enlace y, en ausencia de reordenamiento a su ligando original, conduciría a la liberación del núclido hijo del quelato.⁵ Todo esto trae como consecuencia la potencial pérdida de ²²⁵Ac de los vectores dirigidos, lo que daría lugar a efectos radiotóxicos inespecíficos.³

El Bismuto

El bismuto tiene dos estados de oxidación principales III y V, siendo el Bi³⁺ el más estable. En este estado de oxidación se espera que sea un ácido de Lewis límite entre duro y blando, pero tiene una afinidad considerable por los átomos donantes de nitrógeno y oxígeno, por lo que es considerado un ácido de Lewis duro. La cinética de complejación con estos átomos donantes es a menudo rápida y el equilibrio se alcanza en unos pocos minutos. En la química de coordinación, los complejos de Bi³⁺ muestran una serie de números de coordinación con valores entre 3 y 10.⁷

Debido al alto costo de los radionucleidos emisores α , la vida media corta del ²¹³Bi, sumado a las medidas de radioprotección, se hace necesario utilizar condiciones de radiomarcaje rápidas y suaves (por ejemplo, temperatura ambiente, 5 min) para facilitar la fabricación de radiofármacos de ²¹³Bi, y obtener rendimientos cuantitativos. Además, si la molécula vector es una biomolécula o péptido sensible al calor entonces también se deben aplicar condiciones de marcaje acuosas suaves para evitar la degradación de dicha molécula. A continuación, se dará una descripción general de los quelantes bifuncionales más importantes que se utilizan actualmente para Bi³⁺.⁷

El primer ligando a mencionar es el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), que puede complejar

rápida y diferentes iones metálicos, incluso a temperatura ambiente. No obstante, este logro ha sido superado por la introducción de derivados de DTPA más estables como CHX-A"-DTPA y 1B4M-DTPA, cuyas estructuras se muestran en la figura 5.⁷

La presencia de la fracción ciclohexilo en el CHX-A"-DTPA proporciona al quelante una rigidez adicional e impone un grado significativo de organización en el sitio de unión de iones metálicos, lo que aumenta la inercia cinética, pero, a su vez, impide la cinética de complejación en comparación con DTPA.⁷ Además, debido a su estabilidad equivalente con DTPA, la investigación actual de ²¹³Bi en TAT utiliza principalmente CHX-A"-DTPA ($\log K_{\text{Metal-Ligando}} = 34,9 - 35,6$), que ha mejorado significativamente su inercia cinética cuando se compleja con Bi³⁺.⁷ Aunque la captación renal es problemática con DTPA, causada por la disociación *in vivo* de ²¹³Bi del quelante, se registra una ligera mejora con ²¹³Bi-1B4M-DTPA, quien presenta un grupo metilo en una de sus cadenas principales de etileno.⁷

El siguiente ligando investigado es el DOTA (Figura 3a) con el que el Bi³⁺ adopta una geometría antiprisma cuadrada. Se ha encontrado que los complejos de ²¹³Bi-DOTA son estables *in vitro* e *in vivo* durante al menos dos horas.⁷ Sin embargo, a pesar de la alta estabilidad termodinámica del complejo ($\log K_{\text{ML}} = 30,3$), el DOTA tiene varios inconvenientes como quelante del ²¹³Bi. Las condiciones típicas de radiomarcaje de DOTA requieren calentamiento a altas temperaturas (30-60 min a 95 °C) a pH 4-9, dependiendo del tipo de buffer utilizado. Asimismo, se ha demostrado que se requiere una alta concentración de DOTA (10 μM) para lograr rendimientos cuantitativos para el marcado con ²¹³Bi. Por el contrario, para el CHX-A"-DTPA, una concentración de 1 μM es suficiente para lograr buenos resultados. Adicionalmente, la vida media relativamente corta de ²¹³Bi requiere tiempos de radiomarcaje cortos, lo que no es el caso de DOTA y da como resultado una pérdida significativa de radiactividad debido a la desintegración. Además, las altas temperaturas no serían adecuadas para las proteínas utilizadas como molécula vector, pues se desnaturalizarían.⁷

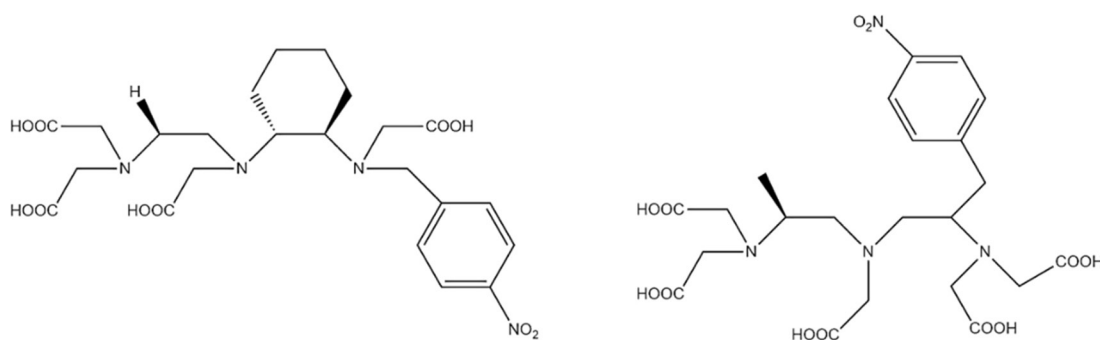


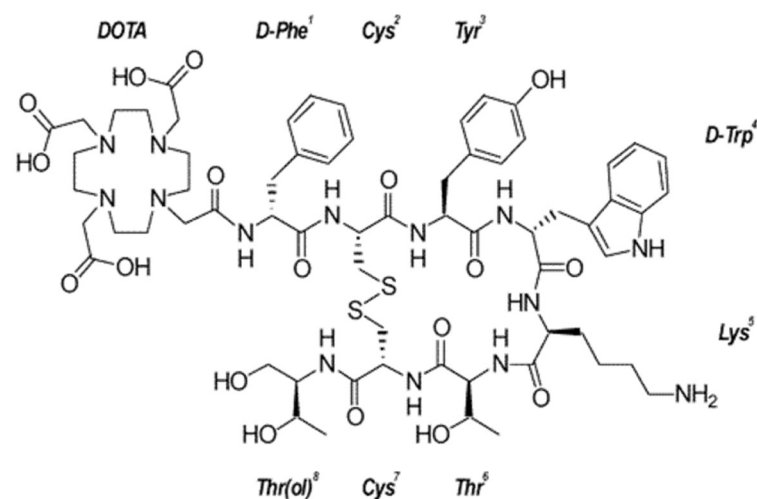
Figura 5. Estructura molecular de los ligandos CHX-A"-DTPA (izquierda) y 1B4M-DTPA (derecha).⁷

Por estas razones también se han investigado otros posibles ligandos, tales como PEPA y Me-DO2PA para mejorar la cinética de formación de los complejos con ^{213}Bi ; sin embargo, estos no fueron los más adecuados para el metal, pues disminuían la captación tumoral.⁷ Aunque el ^{213}Bi ha mostrado resultados prometedores, aún se están explorando otras opciones de ligandos quelantes.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Hasta el 2021, el tratamiento con ^{213}Bi ha sido usado en combinación con diversos ligandos dirigidos en más de 200 pacientes con leucemia, linfoma, melanoma, cáncer de vejiga, glioma, y tumores neuroendocrinos. Por su lado, el ^{225}Ac se ha utilizado hasta ahora junto con moléculas portadoras específicas para atacar la leucemia, el glioma, los tumores neuroendocrinos, así como el cáncer de próstata en alrededor de 400 pacientes.^{2,8,25,26} En resumen, más de medio millar de pacientes con enfermedades diversas han sido tratados mediante terapias TAT utilizando radiocomplejos de ^{225}Ac y ^{213}Bi .

Entre el 2017 y 2018, se realizó un estudio piloto sobre el tratamiento locorregional del cáncer de vejiga (carcinoma *in situ* - CIS) utilizando cetuximab, un anticuerpo monoclonal anti-EGFR marcado con ^{213}Bi , que funciona como ligando.²⁷ Se concluyó que la terapia era segura y no provocaba efectos secundarios ya que no se detectaba actividad de ^{213}Bi fuera de la vejiga. Además, se pudo observar que el 25% de los pacientes lograron una completa remisión después de los tratamientos realizados, evitando la cistectomía. Estos resultados demuestran que la terapia alfa dirigida locorregional utilizando ^{213}Bi con ciertos ligandos es una técnica muy prometedora para terapias de cáncer de vejiga de alto riesgo.^{8,27}



Otro ligando empleado con el ^{213}Bi es el péptido conocido como sustancia P, que es un péptido de bajo peso molecular, usado para la focalización de células tumorales.²⁸ En base a resultados clínicos prometedores de un estudio anterior,²⁹ se llevó a cabo un nuevo estudio con análogos de ^{213}Bi -sustancia P para el tratamiento del glioma.³⁰ En este estudio, de 20 pacientes, se pudo concluir que el tratamiento local de glioblastoma recurrente con ^{213}Bi -DOTA-sustancia P es seguro y bien tolerado; la mediana de supervivencia después de la recurrencia fue de 10,9 meses, la cual se compara favorablemente con los tratamientos estándar.

Adicionalmente, se llevó a cabo otra investigación con análogos de ^{225}Ac - y ^{213}Bi -DOTA; específicamente, se empleó DOTATOC como agente quelante.⁶ Este es un octapéptido con puente disulfuro, d-Phe¹-Cys²-Tyr³-d-Trp⁴-Lys⁵-Thr⁶-Cys⁷-Thr⁸-ol, derivado del ligando DOTA, como se muestra en la **figura 6**.³¹

En el caso del ^{213}Bi -DOTATOC, el estudio estuvo conformado por 8 pacientes con tumores neuroendocrinos multiresistentes refractarios a la terapia con ^{90}Y -/ ^{177}Lu -DOTATOC, los cuales fueron tratados con ^{213}Bi -DOTATOC. Aunque cabe resaltar que todos los pacientes en esta investigación se encontraban en diferentes situaciones desafiantes y habían desarrollado resistencia contra la terapia con emisores beta, la terapia alfa dirigida con dicho complejo de ^{213}Bi dio como resultado respuestas antitumorales duraderas en 6 pacientes, incluida una remisión completa. A partir de lo mencionado, se determinó que los resultados demuestran que la TAT puede ofrecer una opción de tratamiento adicional valiosa para los pacientes refractarios a la terapia con emisores beta.⁶

En el caso del ^{225}Ac -DOTATOC, se probó clínicamente para el tratamiento de tumores neuroendocrinos progresivos en 34 pacientes. El objetivo del estudio fue determinar la dosis máxima tolerable de un ciclo único de terapia. Se encontró que la dosis máxima tolerable de un solo ciclo de ^{225}Ac -DOTATOC era de 40 MBq. Asimismo, se toleraron múltiples fracciones con 25 MBq cada 4 meses o 18,5 MBq cada 2 meses. Los resultados de este estudio permiten deducir que la respuesta al tratamiento ha sido muy efectiva, después de tan solo dos ciclos de aplicación.³² Sin embargo, se observó toxicidad renal crónica con dosis únicas o repetidas

Figura 6. Estructura del ligando DOTATOC. Reproducido con permiso de Deshmukh, M. V.; Völl, G.; Kühlewein, A.; Mäcke, H.; Schmitt, J.; Kessler, H.; Gemmecker, G. NMR Studies Reveal Structural Differences between the Gallium and Yttrium Complexes of DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (5), 1506–1514. © 2005 American Chemical Society.

ligeramente superiores a las convencionales (aprox. 40 y 20 MBq, respectivamente) de ^{225}Ac -DOTATOC. Esto no solo puede atribuirse a la radioterapia, sino que las condiciones de riesgo renal preexistentes son también factores influyentes. Por ende, se tiene una relación dosis-respuesta escasa para la radiotoxicidad del riñón. Además, el tratamiento de distintos tipos de tumores aumenta la diversidad de las terapias, donde cada una tiene un potencial nefrotóxico divergente. A partir de ello, se puede decir que este estudio presenta limitaciones, por lo que se necesitan investigaciones adicionales para definir con mayor precisión los umbrales de seguridad de ^{225}Ac -DOTATOC.^{26,32}

Por último, el desarrollo de ^{225}Ac -PSMA617 para la terapia del cáncer de próstata puede ser considerada un hito en la evolución de TAT.³⁰ Este ligando contiene a la enzima PSMA (antígeno prostático específico de membrana) (**Figura 7**) junto con el agente quelante DOTA.³³ Se emplea especialmente en el tratamiento del cáncer de próstata gracias a su internalización optimizada en células tumorales, así como su captación renal reducida.³³ El ligando PSMA-617 destaca por su gran perfil farmacocinético, en particular su rápida captación tumoral de pocas horas, su tiempo de retención prolongado en las células cancerosas y su pronta eliminación renal del compuesto no unido proporcionan una combinación excelente con las características de descomposición del ^{225}Ac de larga duración.³⁰ En un estudio se trataron a 73 pacientes con ^{225}Ac -PSMA617, el cual mostró una excelente eficacia terapéutica, al generar una disminución del antígeno prostático específico (PSA) mayor o igual al 50% en el 70% de los pacientes, mientras que el 83% de los pacientes tuvo alguna disminución del PSA.³⁰ Adicionalmente, también se descubrió que la terapia con ^{225}Ac -PSMA617 es eficaz para las metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de próstata avanzado.³⁰

CONCLUSIONES

Como se ha descrito, se necesitan terapias más específicas, seguras y eficientes que los métodos convencionales para luchar contra la enfermedad del cáncer. En este sentido, el uso de radioisótopos en la radioterapia alfa dirigida parece ser una opción interesante a considerar. Los isótopos ^{225}Ac y ^{213}Bi son radionúclidos altamente citotóxicos para las células tumorales, lo que puede proporcionar un beneficio notable a los pacientes con cáncer con respecto a las terapias convencionales. Además, con el progreso realizado en la comprensión de la biología tumoral y en la identificación de marcadores tumorales, la utilidad y el potencial de la radioterapia dirigida sigue en continuo crecimiento. También se han logrado avances en los últimos años en el campo de la terapia alfa dirigida, como una mayor comprensión de la química de coordinación de los isótopos y el desarrollo de ligandos cada vez más específicos. De esa manera, se consigue reducir la brecha importante entre el conocimiento de los radionúclidos y su utilidad práctica. Además, se espera que, con estos avances, la aplicación de TAT se pueda expandir a una mayor variedad de tipos de cáncer.

Es así que, a medida que se empieza a reconocer en todo el mundo el gran potencial del tratamiento selectivo del cáncer con emisores α , se espera que la demanda de los radionúclidos ^{225}Ac y ^{213}Bi aumente en varios órdenes de magnitud. La producción mediante separación química del stock existente de ^{229}Th no puede satisfacer la demanda proyectada. En consecuencia, se están investigando una variedad de rutas de producción alternativas y es probable que se requiera una combinación de diferentes fuentes para suplir la creciente necesidad.

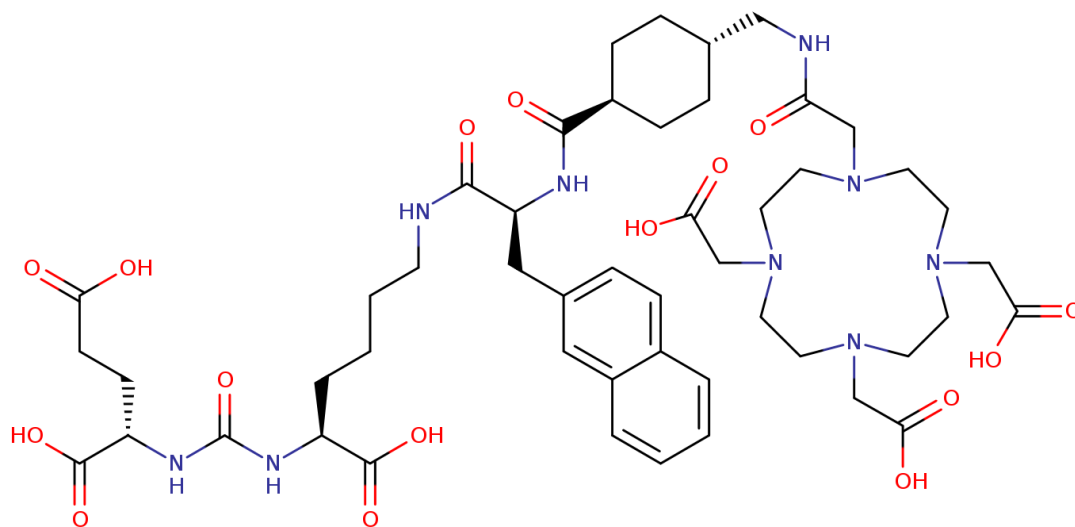


Figura 7. Estructura molecular del ligando PSMA617 (también conocido como Vipivotide tetraxetan, CAS: 1702967-37-0. Imagen de ChemIDplus, National Library of Medicine.

El principal desafío que ha evitado al ^{225}Ac alcanzar su máximo potencial clínico es su labilidad y posible citotoxicidad en tejidos sanos. Esto se ha visto especialmente influenciado por el efecto retroceso α , pese a que se han desarrollado quelantes que forman complejos termodinámicamente estables y cinéticamente inertes con ^{225}Ac . Esto se ve reflejado en la menor cantidad de ensayos clínicos con este radionúclido, comparado con los del ^{213}Bi . Sin embargo, el ^{225}Ac sigue siendo objeto de investigación a nivel global para poder minimizar el efecto retroceso α y así optimizar su utilidad.

Por su lado, la cinética de complejación del ^{213}Bi con átomos donantes como N y O es a menudo rápida y el equilibrio se alcanza en unos pocos minutos. Esto, además, permite obtener números de coordinación variables entre 3 y 10. Sin embargo, con algunos de los ligandos actualmente desarrollados también hay retos a superar, como lenta cinética de complejación, disociación *in vivo* e *in vitro*, y condiciones fuertes necesarias para el radiomarcaje. Por ello, aunque el ^{213}Bi ha mostrado resultados prometedores, aún se están explorando otras opciones de ligandos quelantes.

Finalmente, a pesar de que estos emisores α ofrecen ventajas potenciales como terapias radiofarmacéuticas y se han utilizado en estudios pequeños, aún falta la disponibilidad de datos de toxicidad a largo plazo y es necesario realizar más estudios clínicos que brinden nuevas perspectivas.

REFERENCIAS

- Institute of Medicine and National Research Council. "Targeted Radionuclide Therapy", Capítulo 4 en Institute of Medicine and National Research Council: "Advancing Nuclear Medicine through Innovation". The National Academies Press: Washington, D.C., 2007. Acceso diciembre 2022.
- Bruchertseifer, F.; Kellerbauer, A.; Malmbeck, R.; Morgenstern, A. Targeted Alpha Therapy with Bismuth-213 and Actinium-225: Meeting Future Demand. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2019**, *62* (11), 794–802.
- Thiele, N. A.; Wilson, J. J. Actinium-225 for Targeted α Therapy: Coordination Chemistry and Current Chelation Approaches. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2018**, *33* (8), 336–348.
- Gudkov, S. V.; Shilyagina, N. Y.; Vodenev, V. A.; Zvyagin, A. V. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *17* (1), 33.
- Lacoeuille, F.; Arlicot, N.; Faivre-Chauvet, A. Targeted Alpha and Beta Radiotherapy: An Overview of Radiopharmaceutical and Clinical Aspects. *Médecine Nucléaire* **2018**, *42* (1), 32–44.
- Kratochwil, C.; Giesel, F. L.; Bruchertseifer, F.; Mier, W.; Apostolidis, C.; Boll, R.; Murphy, K.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. ^{213}Bi -DOTATOC Receptor-Targeted Alpha-Radionuclide Therapy Induces Remission in Neuroendocrine Tumours Refractory to Beta Radiation: A First-in-Human Experience. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41* (11), 2106–2119.
- Ahenkorah, S.; Cassells, I.; Deroose, C. M.; Cardinaels, T.; Burgoyne, A. R.; Bormans, G.; Ooms, M.; Cleeren, F. Bismuth-213 for Targeted Radionuclide Therapy: From Atom to Bedside. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (5), 599.
- Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Kratochwil, C.; Sathekge, M.; Krolicki, L.; Bruchertseifer, F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ^{225}Ac and ^{213}Bi . *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11* (3), 200–208.
- Forsberg, C. W.; Lewis, L. C. Uses For Uranium-233: What Should Be Kept for Future Needs? *ORNL-6952* **1999**, No. 208, 78.
- Robertson, A. K. H.; Ramogida, C. F.; Schaffer, P.; Radchenko, V. Development of ^{225}Ac Radiopharmaceuticals: TRIUMF Perspectives and Experiences. *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11* (3), 156–172.
- Morgenstern, A.; Bruchertseifer, F.; Apostolidis, C. Targeted Alpha Therapy with ^{213}Bi . *Curr. Radiopharm.* **2011**, *4* (4), 295–305.
- Zielinska, B.; Apostolidis, C.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A. An Improved Method for the Production of ^{225}Ac / ^{213}Bi from ^{229}Th for Targeted Alpha Therapy. *Solvent Extr. Ion Exch.* **2007**, *25* (3), 339–349.
- Ramogida, C. F.; Robertson, A. K. H.; Jermilova, U.; Zhang, C.; Yang, H.; Kunz, P.; Lassen, J.; Bratanovic, I.; Brown, V.; Southcott, L.; Rodríguez-Rodríguez, C.; Radchenko, V.; Bénard, F.; Orvig, C.; Schaffer, P. Evaluation of Polydentate Picolinic Acid Chelating Ligands and an α -Melanocyte-Stimulating Hormone Derivative for Targeted Alpha Therapy Using ISOL-Produced ^{225}Ac . *EJNMMI Radiopharm. Chem.* **2019**, *4* (1).
- Engle, J. W. The Production of ^{225}Ac . *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11* (3), 173–179.
- Apostolidis, C.; Molinet, R.; McGinley, J.; Abbas, K.; Möllenbeck, J.; Morgenstern, A. Cyclotron Production of ^{225}Ac for Targeted Alpha Therapy. *Appl. Radiat. Isot.* **2005**, *62* (3), 383–387.
- Weidner, J. W.; Mashnik, S. G.; John, K. D.; Hemez, F.; Ballard, B.; Bach, H.; Birnbaum, E. R.; Bitteker, L. J.; Couture, A.; Dry, D.; Fassbender, M. E.; Gulley, M. S.; Jackman, K. R.; Ullmann, J. L.; Wolfsberg, L. E.; Nortier, F. M. Proton-Induced Cross Sections Relevant to Production of ^{225}Ac and ^{223}Ra in Natural Thorium Targets below 200 MeV. *Appl. Radiat. Isot.* **2012**, *70* (11), 2602–2607.
- Griswold, J. R.; Medvedev, D. G.; Engle, J. W.; Copping, R.; Fitzsimmons, J. M.; Radchenko, V.; Cooley, J. C.; Fassbender, M. E.; Denton, D. L.; Murphy, K. E.; Owens, A. C.; Birnbaum, E. R.; John, K. D.; Nortier, F. M.; Stracener, D. W.; Heilbronn, L. H.; Mausner, L. F.; Mirzadeh, S. Large Scale Accelerator Production of ^{225}Ac : Effective Cross Sections for 78–192 MeV Protons Incident on ^{232}Th Targets. *Appl. Radiat. Isot.* **2016**, *118*, 366–374.
- Apostolidis, C.; Molinet, R.; Rasmussen, G.; Morgenstern, A. Production of ^{225}Ac from ^{229}Th for Targeted α Therapy. *Anal. Chem.* **2005**, *77* (19), 6288–6291.
- Hu, A.; Wilson, J. J. Advancing Chelation Strategies for Large Metal Ions for Nuclear Medicine Applications. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (6), 904–915.
- Roscher, M.; Bakos, G.; Benešová, M. Atomic Nanogenerators in Targeted Alpha Therapies: Curie's Legacy in Modern Cancer Management. *Pharmaceutics* **2020**, *13* (4), 1–21.
- Wilson, J. J.; Ferrier, M.; Radchenko, V.; Maassen, J. R.; Engle, J. W.; Batista, E. R.; Martin, R. L.; Nortier, F. M.; Fassbender, M. E.; John, K. D.; Birnbaum, E. R. Evaluation of Nitrogen-Rich Macrocyclic Ligands for the Chelation of Therapeutic Bismuth Radioisotopes. *Nucl. Med. Biol.* **2015**, *42* (5), 428–438.
- Kovács, A. Theoretical Study of Actinide(III)-DOTA Complexes. *ACS Omega* **2021**, *6* (20), 13321–13330.
- Majkowska-Pilip, A.; Rius, M.; Bruchertseifer, F.; Apostolidis, C.; Weis, M.; Bonelli, M.; Laurenza, M.; Królicki, L.; Morgenstern, A. In Vitro Evaluation of ^{225}Ac -DOTA-Substance P for Targeted

- Alpha Therapy of Glioblastoma Multiforme. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92* (1), 1344–1356.
24. Pruszynski, M.; D'Huyvetter, M.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A.; Lahoutte, T. Evaluation of an Anti-HER2 Nanobody Labeled with ^{225}Ac for Targeted α -Particle Therapy of Cancer. *Mol. Pharm.* **2018**, *15* (4), 1457–1466.
 25. Kovács, A.; Varga, Z. Metal–Ligand Interactions in Complexes of Cyclen-Based Ligands with Bi and Ac. *Struct. Chem.* **2021**, *32* (5), 1719–1731.
 26. Kratochwil, C.; Apostolidis, L.; Rathke, H.; Apostolidis, C.; Bicu, F.; Bruchertseifer, F.; Choyke, P. L.; Haberkorn, U.; Giesel, F. L.; Morgenstern, A. Dosing ^{225}Ac -DOTATOC in Patients with Somatostatin-Receptor-Positive Solid Tumors: 5-Year Follow-up of Hematological and Renal Toxicity. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2021**, *49* (1), 54–63.
 27. Autenrieth, M. E.; Seidl, C.; Bruchertseifer, F.; Horn, T.; Kurtz, F.; Feurecker, B.; D'Alessandria, C.; Pfob, C.; Nekolla, S.; Apostolidis, C.; Mirzadeh, S.; Gschwend, J. E.; Schwaiger, M.; Scheidhauer, K.; Morgenstern, A. Treatment of Carcinoma in Situ of the Urinary Bladder with an Alpha-Emitter Immunoconjugate Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor: A Pilot Study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *45* (8), 1364–1371.
 28. Królícki, L.; Bruchertseifer, F.; Kunikowska, J.; Koziara, H.; Królícki, B.; Jakuciński, M.; Pawlak, D.; Apostolidis, C.; Mirzadeh, S.; Rola, R.; Merlo, A.; Morgenstern, A. Safety and Efficacy of Targeted Alpha Therapy with ^{213}Bi -DOTA-Substance P in Recurrent Glioblastoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2018**, *46* (3), 614–622.
 29. Cordier, D.; Forrer, F.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Good, S.; Müller-Brand, J.; Mäcke, H.; Reubi, J. C.; Merlo, A. Targeted Alpha-Radionuclide Therapy of Functionally Critically Located Gliomas with ^{213}Bi -DOTA-[Thi8, Met(O2)11]-Substance P: A Pilot Trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37* (7), 1335–1344.
 30. Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Bruchertseifer, F. Supply and Clinical Application of Actinium-225 and Bismuth-213. *Semin. Nucl. Med.* **2020**, *50* (2), 119–123.
 31. Deshmukh, M. V.; Voll, G.; Kühlewein, A.; Mäcke, H.; Schmitt, J.; Kessler, H.; Gemmecker, G. NMR Studies Reveal Structural Differences between the Gallium and Yttrium Complexes of DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (5), 1506–1514.
 32. Kratochwil, C.; Bruchertseifer, F.; Giesel, F.; Apostolidis, C.; Haberkorn, U.; Morgenstern, A. Ac-225-DOTATOC - an Empiric Dose Finding for Alpha Particle Emitter Based Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56* (supplement 3), 1232–1232.
 33. Barinka, C.; Šácha, P.; Sklenář, J.; Man, P.; Bezouška, K.; Slusher, B. S.; Konvalinka, J. Identification of the N-Glycosylation Sites on Glutamate Carboxypeptidase II Necessary for Proteolytic Activity. *Protein Sci.* **2004**, *13* (6), 1627.

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Ahenkorah, S.; Cassells, I.; Deroose, C. M.; Cardinaels, T.; Burgoyne, A. R.; Bormans, G.; Ooms, M.; Cleeren, F. Bismuth-213 for Targeted Radionuclide Therapy: From Atom to Bedside. *Pharmaceutics* **2021**, *13* (5), 599.

Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Kratochwil, C.; Satheke, M.; Królícki, L.; Bruchertseifer, F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ^{225}Ac and ^{213}Bi . *Curr. Radiopharm.* **2018**, *11* (3), 200–208

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Vanessa J. Mayorga-Martino y Tatiana E. Vélez-Puyen: Empleo de ^{225}Ac y ^{213}Bi como radioisótopos en la terapia alfa dirigida para tratamiento de cáncer. *Revista de Química*, **2022**, *36*(2), 13-23.
<https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/26266>