





Marcación de biomoléculas con radionúclidos

Radionuclide tagging of biomolecules.

Marcação de biomoléculas com radionuclídeos.

 <https://doi.org/10.35954/SM2024.43.2.4.e402>

Pablo Cabral ^a  <https://orcid.org/0000-0001-7344-2027>

Ximena Aida Camacho Damata ^b  <https://orcid.org/0000-0002-0755-3834>

(a,b) Universidad de la República, Facultad de Ciencias, Departamento de Radiofarmacia, Centro de Investigaciones Nucleares. Montevideo, Uruguay.

Cómo citar este artículo / Citation this article / Como citar este artigo

Cabral P, Camacho Damata XA. Marcación de biomoléculas con radionúclidos. Salud Mil [Internet]. 3 de septiembre de 2024 [citado DD de MM de AAAA];43(2):e402. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/433>. DOI: 10.35954/SM2024.43.2.4.e402.

RESUMEN

Introducción: la marcación de biomoléculas con radionúclidos es una técnica fundamental en la medicina nuclear que permite la visualización y tratamiento de diversas enfermedades, especialmente el cáncer.

Materiales y métodos: este trabajo aborda en detalle los métodos y aplicaciones de esta tecnología, incluyendo la selección de radionúclidos, la conjugación con biomoléculas mediante agentes quelantes como Ácido dodecano tetraacético (DOTA), Ácido Dietilen Triamino Penta Acético (DTPA) y Ácido hidrazinonicotínico (HYNIC), y los procesos de purificación y caracterización.

Resultados: se presentan ejemplos específicos, como la marcación de Bevacizumab y Tocilizumab con ^{99m}Tc y ¹⁷⁷Lu, destacando sus aplicaciones en la imagenología y terapia del cáncer. Además, se exploran las aplicaciones clínicas y futuras investigaciones en el campo, enfatizando el potencial de la medicina personalizada y las terapias combinadas.

Discusión: la tecnología de marcación con radionúclidos continúa avanzando, prometiendo mejoras significativas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas, ofreciendo herramientas precisas y eficientes para la gestión de la salud. Presentamos una visión exhaustiva de las técnicas, estudios de caso y el impacto de esta metodología en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Lutecio/administración & dosificación; Marcaje Isotópico; Neoplasias; Quelantes; Radiación; Radioisótopos; Tecnecio/administración & dosificación.

Recibido para evaluación: marzo 2024.

Aceptado para publicación: junio 2024.

Correspondencia: Centro de Investigaciones Nucleares. Matajojo 2055. CP. 11400, Montevideo, Uruguay. Tel: 598(2)99472572.

E-mail de contacto: pcabral@cin.edu.uy

ABSTRACT

Introduction: The labeling of biomolecules with radionuclides is a fundamental technique in nuclear medicine that allows the visualization and treatment of various diseases, especially cancer.

Materials and methods: This work discusses in detail the methods and applications of this technology, including radionuclide selection, conjugation to biomolecules using chelating agents such as dodecane tetraacetic acid (DOTA), diethylenetriaminopentaacetic acid (DTPA), hydrazinonicotinic acid (HYNIC), and purification and characterization processes.

Results: Specific examples are presented, such as the labeling of Bevacizumab and Tocilizumab with ^{99m}Tc and ^{177}Lu , highlighting their applications in cancer imaging and therapy. In addition, clinical applications and future research in the field are explored, emphasizing the potential for personalized medicine and combination therapies.

Discussion: Radionuclide tagging technology continues to advance, promising significant improvements in the diagnosis and treatment of complex diseases, offering accurate and efficient tools for healthcare management. This chapter provides a comprehensive overview of the techniques, case studies and the impact of this methodology in clinical practice.

KEYWORDS: Lutetium/administration & dosage; Isotope Labeling; Neoplasms; Chelating Agents; Radiation; Radioisotopes; Technetium/administration & dosage.

RESUMO

Introdução: a marcação de biomoléculas com radionuclídeos é uma técnica fundamental na medicina nuclear que permite a visualização e o tratamento de várias doenças, especialmente o câncer.

Materiais e métodos: este artigo discute em detalhes os métodos e as aplicações dessa tecnologia, incluindo a seleção de radionuclídeos, a conjugação com biomoléculas usando agentes quelantes, como Ácido dodecano tetra-acético (DOTA), Ácido dietileno triamino pentaacético (DTPA) e Ácido hidrazinônico-tínico (HYNIC), e os processos de purificação e caracterização.

Resultados: são apresentados exemplos específicos, como a marcação de Bevacizumab e Tocilizumab com ^{99m}Tc e ^{177}Lu , destacando suas aplicações em imagens e terapia de câncer. Além disso, são exploradas as aplicações clínicas e as pesquisas futuras no campo, enfatizando o potencial da medicina personalizada e das terapias combinadas.

Discussão: a tecnologia de marcação com radionuclídeos continua avançando, prometendo melhorias significativas no diagnóstico e no tratamento de doenças complexas, oferecendo ferramentas precisas e eficientes para o gerenciamento da saúde. Apresentamos uma visão geral abrangente das técnicas, estudos de caso e o impacto dessa metodologia na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Lutécio/administração & dosagem; Marcação por Isótopo; Neoplasias; Quelantes; Radiação; Radioisótopos; Tecnécio/administração & dosagem.



INTRODUCCIÓN

La marcación de biomoléculas con radionúclidos es una técnica avanzada en el campo de la medicina nuclear y la biotecnología que permite el seguimiento, diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, particularmente el cáncer (1,2).

Esta técnica implica la unión de radionúclidos a biomoléculas, como anticuerpos, proteínas o péptidos, que tienen una alta afinidad por ciertos tipos de células o tejidos, permitiendo así la visualización y tratamiento de estas áreas específicas (2-4).

Esta metodología ha revolucionado el campo del diagnóstico por imágenes y la terapia dirigida, ofreciendo herramientas precisas y eficientes para la gestión de enfermedades complejas (1,5).

1.1 Metodología de Marcación

i. Selección de Radionúclidos

La selección del radionúclido adecuado es un paso crítico en el proceso de marcación. Los radionúclidos más comúnmente utilizados incluyen el Tecnecio-99m (^{99m}Tc), el Lutecio-177 (^{177}Lu) y el Yodo-131 (^{131}I), entre otros. La elección depende de varios factores, como la energía emitida, la vida media y el tipo de radiación (alfa, beta o gamma) (6,7).

^{99m}Tc : es ampliamente utilizado debido a su vida media adecuada (aproximadamente 6 horas) y la emisión de rayos gamma que son fácilmente detectables por las gammacámaras. Este radionúclido es ideal para estudios diagnósticos debido a su baja toxicidad y alta resolución de imagen. Además, su disponibilidad y coste relativamente bajo lo convierten en una opción preferida para muchos procedimientos de imagenología (8,9).

^{177}Lu : este radionúclido es un emisor de partículas beta y gamma, lo que lo hace útil tanto para la terapia como para la imagenología. Su vida media de 6.7 días permite una administración y seguimiento

prolongado, haciendo de ^{177}Lu una opción efectiva para tratamientos prolongados y monitoreo detallado. La combinación de radiación beta para terapia y gamma para imagenología facilita una evaluación continua de la respuesta al tratamiento (10-12).

^{131}I : utilizado principalmente en el tratamiento del cáncer de tiroides, este radionúclido emite tanto radiación beta como gamma. Su vida media de 8 días lo hace adecuado para aplicaciones terapéuticas en las que se requiere una radiación sostenida para destruir las células malignas. La radiación gamma emitida también permite el seguimiento de la distribución del radionúclido en el cuerpo (13,14).

ii. Conjugación de Radionúclidos a Biomoléculas

La conjugación de radionúclidos a biomoléculas se realiza generalmente a través de agentes quelantes como el DOTA, DTPA y HYNIC. Estos agentes forman complejos estables con los radionúclidos y se conjugan fácilmente a las biomoléculas objetivo (15,16).

DOTA: (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) es un quelante versátil que forma complejos estables con una amplia gama de metales. Es frecuentemente utilizado para la marcación de anticuerpos y péptidos con ^{177}Lu , proporcionando una alta estabilidad *in vivo* e *in vitro*. La estructura de DOTA permite una conjugación eficiente y estable, manteniendo la actividad biológica de la biomolécula marcada.

DTPA: (diethylenetriaminepentaacetic acid) es otro agente quelante común, especialmente útil para la marcación con ^{99m}Tc y ^{131}I . DTPA es conocido por su capacidad de formar complejos estables con metales pesados, minimizando la liberación de radionúclidos en el cuerpo. Su facilidad de conjugación y su compatibilidad con diversas biomoléculas lo hace una opción popular en la medicina nuclear.

HYNIC: (hydrazinonicotinamide acid) es un quelante que permite la marcación eficiente con ^{99m}Tc , proporcionando una alta estabilidad y especificidad. HYNIC es especialmente útil para la marcación de péptidos y proteínas pequeñas debido a su capacidad de mantener la actividad biológica de las biomoléculas marcadas. La conjugación con HYNIC es relativamente simple y puede llevarse a cabo bajo condiciones suaves, evitando la desnaturalización de las biomoléculas.

iii. Proceso de Marcación

El proceso de marcación típicamente implica los siguientes pasos (16-18):

- a. Conjugación al Agente Quelante: la biomolécula se conjuga primero con el agente quelante en condiciones controladas de pH y temperatura. Este paso es crucial para asegurar que el agente quelante esté unido de manera eficiente y estable a la biomolécula sin afectar su funcionalidad. La conjugación puede realizarse mediante métodos químicos o enzimáticos, dependiendo de la naturaleza de la biomolécula y el agente quelante.
- b. Marcación Radionúclidica: el conjugado de biomolécula-quelante se mezcla con el radionúclido bajo condiciones específicas para promover la unión eficiente. La reacción de marcación suele llevarse a cabo en condiciones suaves para evitar la desnaturalización de la biomolécula. La optimización de factores como el pH, la temperatura y la concentración del radionúclido es esencial para maximizar la eficiencia de la marcación.
- c. Purificación: la mezcla resultante se purifica para eliminar cualquier radionúclido no unido o subproductos de la reacción. Métodos como la cromatografía de exclusión por tamaño y la electroforesis se utilizan comúnmente para este propósito. La purificación garantiza que el producto final tenga una alta pureza y actividad específica, reduciendo el riesgo de efectos secundarios no deseados.

d. Caracterización: se realizan estudios de calidad para asegurar la pureza radiológica, estabilidad y actividad biológica del radiofármaco. Técnicas como la espectrometría de masas, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y los ensayos de unión específicos se emplean para verificar la integridad y funcionalidad del complejo marcado. La caracterización completa del radiofármaco es crucial para su uso seguro y eficaz en aplicaciones clínicas.

1.2 Ejemplos Específicos

i. Bevacizumab Marcado con ^{99m}Tc y ^{177}Lu

Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (19,20), ha sido marcado con éxito con ^{99m}Tc y ^{177}Lu para la imagenología y tratamiento del cáncer (21-24).

- a. Marcación con ^{99m}Tc : el Bevacizumab se conjuga con HYNIC, seguido de la adición de ^{99m}Tc en presencia de un agente reductor como el cloruro de estaño. Este complejo es purificado y caracterizado mediante cromatografía y análisis espectroscópicos. Las imágenes obtenidas de modelos de melanoma en ratones mostraron una alta afinidad y especificidad del ^{99m}Tc -HYNIC-Bevacizumab hacia los tumores, permitiendo una visualización precisa de la angiogénesis tumoral y la evaluación del tratamiento antiangiogénico.

Método:

- I. Conjugación de Bevacizumab con HYNIC.
- II. Marcación con ^{99m}Tc en condiciones suaves.
- III. Purificación mediante cromatografía de exclusión por tamaño.
- IV. Caracterización y estudios de estabilidad.

Resultados:

- I. Alta pureza radiológica y estabilidad.



II. Especificidad y afinidad elevadas hacia los tumores de melanoma.

III. Imágenes claras de los tumores en estudios *in vivo*.

Conclusiones:

Este enfoque proporciona una herramienta eficaz para la imagenología del melanoma, permitiendo un diagnóstico temprano y preciso, así como el monitoreo de la respuesta al tratamiento.

b. Marcación con ^{177}Lu : la conjugación se realiza con DOTA, seguido de la adición de ^{177}Lu bajo condiciones controladas. Los estudios de biodistribución y estabilidad *in vitro* e *in vivo* muestran que el ^{177}Lu -DOTA-Bevacizumab es un agente terapéutico prometedor, con alta retención en tumores y baja captación en tejidos no objetivo. Este enfoque permite la administración de dosis terapéuticas directamente a las células tumorales, minimizando el daño a los tejidos sanos circundantes.

Método:

I. Conjugación de Bevacizumab con DOTA.

II. Marcación con ^{177}Lu .

III. Evaluación de biodistribución y estabilidad *in vivo*.

Resultados:

I. Alta retención en tumores y baja captación en tejidos no objetivo.

II. Reducción significativa del crecimiento tumoral en estudios preclínicos.

III. Imágenes de alta calidad que permiten el monitoreo del tratamiento.

Conclusiones:

^{177}Lu -DOTA-Bevacizumab se presenta como una opción terapéutica potente para el tratamiento de melanoma, ofreciendo un enfoque dirigido que minimiza los efectos secundarios y mejora los resultados del tratamiento.

ii. *Tocilizumab marcado con ^{99m}Tc*

Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de interleucina-6 (IL-6R), ha sido investigado como un agente de imagenología para la inflamación y cáncer (25-27).

Marcación con ^{99m}Tc (28,29): el Tocilizumab se conjuga con HYNIC y se marca con ^{99m}Tc en un proceso similar al descrito para Bevacizumab. Los estudios de imagenología en modelos animales demostraron una captación significativa en áreas de inflamación activa, indicando su potencial uso en el monitoreo de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y otras condiciones autoinmunes. La capacidad de visualización precisa permite a los médicos evaluar la extensión y actividad de la inflamación, facilitando una mejor toma de decisiones terapéuticas.

Método:

I. Conjugación de Tocilizumab con HYNIC.

II. Marcación con ^{99m}Tc .

III. Purificación y caracterización.

Resultados:

I. Alta especificidad hacia las áreas de inflamación.

II. Buena estabilidad *in vivo*.

III. Imágenes claras que permiten el monitoreo de la inflamación.

Conclusiones:

^{99m}Tc -HYNIC-Tocilizumab es un agente prometedor para la imagenología de enfermedades inflamatorias, proporcionando una herramienta útil para el diagnóstico y monitoreo de la respuesta al tratamiento.

2. Aplicaciones en Medicina

La marcación de biomoléculas con radionúclidos tiene aplicaciones amplias en diagnóstico y tratamiento (30-33):

i. Diagnóstico de Cáncer

La imagenología molecular con radiofármacos permite la detección temprana y precisa de tumores, así como el monitoreo de la respuesta al tratamiento. La capacidad de visualizar la distribución del radiofármaco en tiempo real proporciona información valiosa sobre la localización y extensión del cáncer, lo que facilita la planificación y evaluación de tratamientos.

ii. Terapia Radionúclidica

Los radiofármacos terapéuticos, como el ^{177}Lu -DOTA-Bevacizumab, ofrecen una alternativa de tratamiento dirigida que minimiza los efectos secundarios al concentrarse en el tejido tumoral. Esta forma de terapia permite la administración de dosis terapéuticas directamente a las células malignas, reduciendo el impacto en los tejidos sanos y mejorando la eficacia del tratamiento.

iii. Monitoreo de Enfermedades Inflammatorias

Agentes como el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Tocilizumab pueden ser utilizados para evaluar la actividad de enfermedades inflamatorias crónicas y ajustar las terapias en consecuencia. Esta capacidad de monitoreo en tiempo real ayuda a los médicos a ajustar las dosis y estrategias de tratamiento para maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios.

iv. Evaluación de Nuevas Terapias

La tecnología de marcación con radionúclidos también se utiliza para evaluar la eficacia de nuevas terapias, permitiendo a los investigadores estudiar la distribución y efecto de los tratamientos experimentales en modelos animales y en ensayos clínicos.

3. Ejemplos Adicionales

i. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Fab(Bevacizumab) para la Imagenología de Melanoma

En un estudio reciente, se desarrolló un fragmento Fab del anticuerpo Bevacizumab marcado con

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizando HYNIC como agente quelante. Este radiofármaco fue evaluado en modelos murinos de melanoma, demostrando una alta afinidad por los tumores y una baja captación en tejidos no objetivo. Los estudios de imagenología confirmaron la especificidad del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Fab(Bevacizumab) para la angiogénesis tumoral, destacando su potencial para el diagnóstico y monitoreo de terapias antiangiogénicas en el melanoma (34).

Método:

- I. Conjugación de Fab con HYNIC.
- II. Marcación con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en condiciones suaves.
- III. Purificación mediante cromatografía de exclusión por tamaño.
- IV. Caracterización y estudios de estabilidad.

Resultados:

- I. Alta pureza radiológica y estabilidad.
- II. Especificidad y afinidad elevadas hacia los tumores de melanoma.
- III. Imágenes claras de los tumores en estudios *in vivo*.

Conclusiones:

Este enfoque proporciona una herramienta eficaz para la imagenología del melanoma, permitiendo un diagnóstico temprano y preciso, así como el monitoreo de la respuesta al tratamiento.

ii. ^{177}Lu -DOTA-Bevacizumab para la Terapia de Melanoma

El estudio de ^{177}Lu -DOTA-Bevacizumab en modelos de melanoma mostró resultados prometedores tanto en términos de biodistribución como de eficacia terapéutica. La marcación con ^{177}Lu permitió la visualización de los tumores y la entrega de dosis terapéuticas específicas, reduciendo significativamente el crecimiento tumoral (26).

Método:

- I. Conjugación de Bevacizumab con DOTA.



II. Marcación con ¹⁷⁷Lu.

III. Evaluación de biodistribución y estabilidad *in vivo*.

Resultados:

I. Alta retención en tumores y baja captación en tejidos no objetivo.

II. Reducción significativa del crecimiento tumoral en estudios preclínicos.

III. Imágenes de alta calidad que permiten el monitoreo del tratamiento.

Conclusiones:

¹⁷⁷Lu-DOTA-Bevacizumab se presenta como una opción terapéutica potente para el tratamiento de melanoma, ofreciendo un enfoque dirigido que minimiza los efectos secundarios y mejora los resultados del tratamiento.

4. Aplicaciones Clínicas y Futuras Investigaciones

- Diagnóstico y Tratamiento Personalizado: la marcación de biomoléculas con radionúclidos tiene el potencial de transformar el enfoque del diagnóstico y tratamiento del cáncer y otras enfermedades. La capacidad de personalizar los radiofármacos para pacientes individuales permite una medicina más precisa y efectiva (35,36).

- Nuevos Radionúclidos y Biomoléculas: la investigación continúa en nuevos radionúclidos y biomoléculas promete expandir aún más las aplicaciones de esta tecnología. Radionúclidos con diferentes propiedades físicas y químicas pueden ofrecer mejores características de imagen y terapia, mientras que nuevas biomoléculas pueden proporcionar una mayor especificidad y eficacia (37,38).

- Desarrollo de Terapias Combinadas: el uso combinado de radiofármacos con otras terapias, como la quimioterapia y la inmunoterapia, puede mejorar significativamente los resultados del tratamiento.

La investigación en terapias combinadas está en curso, explorando cómo los radiofármacos pueden potenciar los efectos de otros tratamientos y reducir la resistencia al tratamiento (39,40).

CONCLUSIONES

La marcación de biomoléculas con radionúclidos representa una herramienta poderosa en el arsenal de la medicina nuclear. Los avances en esta tecnología permiten una mejor visualización y tratamiento de enfermedades complejas como el cáncer y las enfermedades inflamatorias.

Los estudios preclínicos y clínicos continúan demostrando el potencial de estos radiofármacos, prometiendo mejoras significativas en el diagnóstico y tratamiento personalizado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Roche® por proporcionar Rituximab, Pro.In.Bio (Uruguay), PEDECIBA Química (Uruguay), Agencia Nacional de Innovación e Investigación - Uruguay (ANII) y Comisión Sectorial de Investigación Científica - Grupos I+D - Universidad e la República-Uruguay (CSIC, UdelaR).

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de los autores y/o la institución a la que representan.

REFERENCIAS

- (1) Dhoundiyal S, Srivastava S, Kumar S, Singh G, Ashique S, Pal R, *et al*. Radiopharmaceuticals: navigating the frontier of precision medicine and therapeutic innovation. *Eur J Med Res* 2024 Jan 5; 29(1):26. DOI: 10.1186/s40001-023-01627-0. PMID: 38183131; PMCID: PMC10768149.

- (2) Parakh S, Lee ST, Gan HK, Scott AM. Radiolabeled Antibodies for Cancer Imaging and Therapy. *Cancers (Basel)* 2022 Mar 11; 14(6):1454. DOI: 10.3390/cancers14061454. PMID: 35326605; PMCID: PMC8946248.
- (3) Fu R, Carroll L, Yahioğlu G, Aboagye EO, Miller PW. Antibody Fragment and Affibody ImmunoPET Imaging Agents: Radiolabelling Strategies and Applications. *Chem Med Chem* 2018 Dec 6; 13(23):2466-2478. DOI: 10.1002/cmdc.201800624. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30246488; PMCID: PMC6587488.
- (4) Witney TH, Blower PJ. The chemical tool-kit for molecular imaging with radionuclides in the age of targeted and immune therapy. *Cancer Imaging* 2021 Jan 30; 21(1):18. DOI: 10.1186/s40644-021-00385-8. PMID: 33516256; PMCID: PMC7847158.
- (5) Lepareur N, Ramée B, Mougín-Degraef M, Bourgeois M. Clinical Advances and Perspectives in Targeted Radionuclide Therapy. *Pharmaceutics* 2023 Jun 14; 15(6):1733. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061733. PMID: 37376181; PMCID: PMC10303056.
- (6) Talip Z, Favaretto C, Geistlich S, Meulen NPV. A Step-by-Step Guide for the Novel Radiometal Production for Medical Applications: Case Studies with ^{68}Ga , ^{44}Sc , ^{177}Lu and ^{161}Tb . *Molecules* 2020 Feb 20; 25(4):966. DOI: 10.3390/molecules25040966. PMID: 32093425; PMCID: PMC7070971.
- (7) Srivastava SC. Criteria for the selection of radionuclides for targeting nuclear antigens for cancer radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm* 1996 Feb; 11(1):43-50. DOI: 10.1089/cbr.1996.11.43. PMID: 10851519.
- (8) Rathmann SM, Ahmad Z, Slikboer S, Bilton HA, Snider DP, Valliant JF. The Radiopharmaceutical Chemistry of Technetium-99m. In: Lewis J, Windhorst A, Zeglis B. (eds). *Radiopharmaceutical Chemistry*. Springer, Cham, 2019. p. 311-333. DOI: 10.1007/978-3-319-98947-1_18.
- (9) Duatti A. Fundamentals of Technetium-99m Radiopharmaceutical Chemistry. In: Khalil, M.M. (eds). *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. p. 73-101. Springer, Cham, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-65245-6_4.
- (10) Sharma S, Pandey MK. Radiometals in Imaging and Therapy: Highlighting Two Decades of Research *Pharmaceutics* 2023; 16(10):1460. DOI: 10.3390/ph16101460.
- (11) George SC, Samuel EJJ. Developments in ^{177}Lu -based radiopharmaceutical therapy and dosimetry. *Front Chem* 2023 Jul 31; 11:1218670. DOI: 10.3389/fchem.2023.1218670. Erratum in: *Front Chem* 2024 Apr 17; 12:1410803. DOI: 10.3389/fchem.2024.1410803. PMID: 37583569; PMCID: PMC10424930.
- (12) Das T, Banerjee S. Theranostic Applications of Lutetium-177 in Radionuclide Therapy. *Curr Radiopharm* 2016; 9(1):94-101. DOI: 10.2174/1874471008666150313114644. PMID: 25771364.
- (13) De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radio-Iodide Treatment: From Molecular Aspects to the Clinical View. *Cancers (Basel)* 2021 Feb 27; 13(5):995. DOI: 10.3390/cancers13050995. PMID: 33673669; PMCID: PMC7957486.
- (14) Palot Manzil FF, Kaur H. Radioactive Iodine for Thyroid Malignancies. 2023 Nov 21. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024 Jan-. PMID: 35593874.
- (15) Liu S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Adv Drug Deliv Rev* 2008 Sep; 60(12):1347-70. DOI: 10.1016/j.addr.2008.04.006. Epub 2008 Apr 23. PMID: 18538888; PMCID: PMC2539110.



- (16) Edelmann MR. Radiolabelling small and biomolecules for tracking and monitoring. RSC Adv 2022 Nov 11; 12(50):32383-32400. DOI: 10.1039/d2ra06236d. PMID: 36425706; PMCID: PMC9650631.
- (17) Cooper MS, Sabbah E, Mather SJ. Conjugation of chelating agents to proteins and radiolabeling with trivalent metallic isotopes. Nat Protoc 2006; 1(1):314-7. DOI: 10.1038/nprot.2006.49. PMID: 17406251.
- (18) Dijkgraaf I, Agten S, Bauwens M, Hackeng T. Strategies for Site-Specific Radiolabeling of Peptides and Proteins [Internet]. Radiopharmaceuticals - Current Research for Better Diagnosis and Therapy. IntechOpen; 2022. DOI: 10.5772/intechopen.99422.
- (19) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, *et al.* Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57(20):4593-99.
- (20) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335-42.
- (21) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Moreno M, De Aguiar R, *et al.* [^{99m}Tc(CO)₃]-radiolabeled Bevacizumab: *in vitro* and *in vivo* evaluation in melanoma model. Oncology 2013; 82:200-209.
- (22) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Porcal W, Alonso O, *et al.* Synthesis and evaluation of (99m)Tc chelate-conjugated bevacizumab. Curr Radiopharm 2013 Mar; 6(1):12-9. DOI: 10.2174/1874471011306010003. PMID: 23035645.
- (23) Camacho X, García MF, Calzada V, Fernández M, Alonso O, Gambini JP, *et al.* ^{99m}Tc-Labeled Bevacizumab via HYNIC for Imaging of Melanoma. J Anal Oncol 2014; 3(1):53-64.
- (24) Camacho X, Calzada V, Fernandez M, Alonso O, Chammas R, Riva E, *et al.* ¹⁷⁷Lu-DOTA-Bevacizumab: Radioimmunotherapy Agent for Melanoma. Curr Radiopharm 2017; 10(1):21-28. DOI: 10.2174/1874471009666161010155246.
- (25) Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). Hum Vaccin Immunother 2017 Sep 2; 13(9):1972-1988. DOI: 10.1080/21645515.2017.1316909.
- (26) Avci A, Feist E, Burmester G. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? BioDrugs 2018 Dec; 32(6):531-546. DOI: 10.1007/s40259-018-0320-3.
- (27) Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. Biologics 2008 Mar; 2(1):75-82. DOI: 10.2147/btt.s1828.
- (28) Gutiérrez E, Camacho X, Calzada V, Fernández M, García MF, Porcal W, *et al.* ^{99m}Tc-Tocilizumab un nuevo agente de imagen molecular en Mieloma Múltiple. Salud Mil [Internet]. 31 de diciembre de 2012 [citado 11 de octubre de 2023]; 31(1):10-2. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/261>. DOI:10.35954/SM2012.31.1.2.
- (29) Camacho X, Machado CL, García MF, Fernández M, Oddone N, Benech J, *et al.* Tocilizumab Labeling with ^{99m}Technetium via HYNIC as a Molecular Diagnostic Agent for Multiple Myeloma. Anticancer Agents Med Chem 2017; 17(9):1267-1277. DOI: 10.2174/1871520617666170213144917.
- (30) Kumar K. Radiolabeled Compounds for Diagnosis and Treatment of Cancer. Molecules 2021 Oct 15; 26(20):6227. DOI: 10.3390/molecules26206227.

- (31) Kręćisz P, Czarnecka K, Królicki L, Mikiciuk-Olasik E, Szymański P. Radiolabeled Peptides and Antibodies in Medicine. *Bioconjug Chem* 2021 Jan 20; 32(1):25-42. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.0c00617. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33325685; PMCID: PMC7872318.
- (32) Salmanoglu E, Kim S, Thakur ML. Currently Available Radiopharmaceuticals for Imaging Infection and the Holy Grail. *Semin Nucl Med* 2018 Mar; 48(2):86-99. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.10.003. PMID: 29452623; PMCID: PMC6487501.
- (33) MacRitchie N, Frleta-Gilchrist M, Sugiyama A, Lawton T, McInnes IB, Maffia P. Molecular imaging of inflammation - Current and emerging technologies for diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther* 2020 Jul; 211:107550. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107550. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325067.
- (34) Camacho Damata XA, Perroni C, Cabrera M, Tassano M, Longo Machado CM, Carneiro C de G, *et al.* ^{99m}Tc-HYNIC/Cy7-Fab(Bevacizumab): su empleo como agente de imagen en mieloma múltiple. *Salud Mil [Internet]*. 29 de mayo de 2023 [citado 11 de octubre de 2023]; 42(1):e302. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/393> DOI:10.35954/SM2023.42.1.4.e302.
- (35) Garattini L, Padula A. Precision medicine and monoclonal antibodies: breach of promise? *Croat Med J* 2019 Jun 13; 60(3):284-289. DOI: 10.3325/cmj.2019.60.284. PMID: 31187957; PMCID: PMC6563176.
- (36) Di Paolo A, Luci G. Personalized Medicine of Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacogenetics, Therapeutic Drug Monitoring, and Beyond. *Front Pharmacol* 2021 Feb 8; 11:610806. DOI: 10.3389/fphar.2020.610806. PMID: 33628180; PMCID: PMC7898166.
- (37) Salih S, Alkatheeri A, Alomaim W, Elliyanti A. Radiopharmaceutical Treatments for Cancer Therapy, Radionuclides Characteristics, Applications, and Challenges. *Molecules* 2022 Aug 16; 27(16):5231. DOI: 10.3390/molecules27165231. PMID: 36014472; PMCID: PMC9415873.
- (38) van der Meulen NP, Strobel K, Lima TVM. New Radionuclides and Technological Advances in SPECT and PET Scanners. *Cancers (Basel)* 2021 Dec 8; 13(24):6183. DOI: 10.3390/cancers13246183. PMID: 34944803; PMCID: PMC8699425.
- (39) Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19:589-608. DOI: 10.1038/s41573-020-0073-9.
- (40) Kerr CP, Grudzinski JJ, Nguyen TP, Hernandez R, Weichert JP, Morris ZS. Developments in Combining Targeted Radionuclide Therapies and Immunotherapies for Cancer Treatment. *Pharmaceutics* 2022 Dec 30; 15(1):128. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010128. PMID: 36678756; PMCID: PMC9865370.

CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:

- (a) Concepción; diseño; análisis de datos; interpretación y discusión de resultados y aprobación de la versión final.
- (b) Diseño, adquisición de datos, redacción, revisión crítica, interpretación y discusión de resultados.

NOTA: este artículo fue aprobado por el Comité Editorial.