

Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología  
Dpto. Radiología y Medicina Física  
Universidad de Málaga (España)

Radiobiología 10 (2010) 225-229

**Radiobiología**

Revista electrónica

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

## Radioprotectores

*Ernesto Rivera Sánchez*

*Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Regional Carlos Haya. Málaga (España)*

### Resumen

*Los radioprotectores (RP) son distintos tipos de sustancias que reducen el efecto letal de las radiaciones. Los RP solamente tienen sentido de forma específica protegiendo a los tejidos sanos ya que la mejor forma de protección inespecífica consistiría en una reducción de las dosis de radiación.*

*Los RP se dividen en los RP propiamente dichos (compuestos sulfhidrilos y antioxidantes), los adaptógenos (estimulan la radiorresistencia) y los absorbentes (previenen la incorporación de yodo). Los RP utilizados hoy día en la práctica clínica basan principalmente su mecanismo de acción en la supresión de la formación de especies reactivas y en la detoxificación de las especies inducidas por la radiación.*

*Los RP se dividen en distintos tipos los cuales presentan distintos mecanismos de acción. La división clásica consiste en compuestos sulfhidrilos (dentro de los cuales destaca claramente la amifostina), los aminoácidos y poliaminas, los antioxidantes y los compuestos fitoquímicos. Por encima de todos adquiere un papel fundamental la amifostina el cual es el único fármaco aprobado por la FDA para la prevención de la xerostomía.*

*Actualmente se está investigando mucho en busca del RP ideal que tendrá una serie de características entre las que debería destacar el hecho de preservar la eficacia antitumoral, reducir la toxicidad, que sea controlable en cuanto a su administración y que tenga una relación coste-efectividad aceptable.*

### INTRODUCCIÓN

Los radioprotectores (RP) son todos aquellos fármacos capaces de reducir el efecto letal de las radiaciones, siendo específicos o no, en dependencia de que su acción se limite a proteger los tejidos sanos o también al tumor.

Los RP inespecíficos no tienen ningún sentido en la clínica diaria, pues en una simplificación, podría decirse que el mejor RP inespecífico es la disminución de dosis en radioterapia, pero esto no permitiría la curación de ningún tumor.

Por ello, desde el punto de vista clínico, sólo tienen interés los RP específicos, que serían capaces de aminorar el daño sobre tejidos sanos sin ejercer acción citoprotectora sobre los tumores. El RP ideal debe ser estable, con posibilidad de una fácil administración y sin toxicidad relevante y/o permanente.

En los últimos años, se han estudiado muchos RP en laboratorios para determinar su eficacia para prevenir los daños por radiación a las células y tejidos normales. Actualmente existe una

búsqueda continua de sustancias que puedan reducir el daño biológico de la radiación ionizante en sus aplicaciones médicas. Tales sustancias radioprotectoras, careciendo de efectos tóxicos propios, podrían proteger potencialmente del daño genotóxico inducido por la radiación ionizante, de las mutaciones radioinducidas, de los efectos teratogénicos y de los efectos tóxicos de numerosas sustancias que generan radicales libres.

El estudio de los RP comenzó en EEUU durante 1959 con el temor emanado de la guerra fría. Los aminotioles fueron el primer grupo de compuestos identificados como potenciales RP. Del estudio de dichos compuestos, en especial de la cisteína, se derivaron las siguientes conclusiones:

1. La radioprotección se podía alcanzar con un compuesto que tuviera grupos aminos cargados positivamente y un grupo sulfhidrilo libre.
2. La forma disulfúrica de estos compuestos no confería radioprotección.
3. El compuesto debía ser administrado antes de la irradiación para que estuviera presente en las células durante la misma.
4. La magnitud de la protección era proporcional a la cantidad de compuesto suministrado.

De todos los aminotioles el que resultó más efectivo fue el ácido S-2-(3-aminopropilamino) etilfosforotioico (amifostina). Sin embargo no se usó militarmente debido a que precisaba administración intravenosa y a sus reacciones adversas (nauseas, vómitos e hipotensión, principalmente). Por estos motivos y a la demostración, por parte de Yuhas & col en 1969, de que la amifostina puede ejercer una protección diferencial entre tejido normal y tumoral hizo que se utilizara en la práctica clínica donde sus efectos adversos podían ser manejados.

Actualmente el 80% de los afectos de cáncer precisan de tratamiento radioterápico ya sea con función curativa o paliativa. Este aspecto hace imprescindible establecer un balance entre la radiación necesaria para matar a células tumorales y la que respetaría a los tejidos sanos.

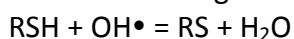
## CLASIFICACIÓN DE LOS RADIOPROTECTORES

Los agentes RP pueden ser clasificados en 3 grupos:

1. Los radioprotectores: incluye a los compuestos sulfhidrilos y otros antioxidantes así como a algunos mielo-, entero- y cerebro- protectores.
2. Los adaptógenos: actúan como estimuladores de radiorresistencia, pues constituyen protectores naturales que ofrecen protección química a bajos niveles de radiación ionizante. Son generalmente extraídos de células de plantas y animales y tienen menor toxicidad.
3. Los agentes absorbentes: son drogas que previenen la incorporación de yodo radioactivo por las glándulas tiroideas y la absorción de radionúclidos como el  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ .

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS RADIOPROTECTORES

Los RP utilizados hoy día en la práctica clínica basan principalmente su mecanismo de acción en la capacidad para inactivar los radicales  $\text{OH}\bullet$  y  $\text{O}\bullet$ , responsables del daño indirecto radioinducido. Parece posible producir una radioprotección diferente a través de la modulación de los eventos radioquímicos por compuestos que contengan grupos sulfhidrilo que presentan afinidad química por los radicales  $\text{OH}\bullet$ , produciéndose la siguiente reacción:



con la consiguiente inactivación de los radicales  $\text{OH}\bullet$ . Para poder producir estos efectos, los compuestos con grupos sulfhidrilo deben estar presentes en exceso con respecto al oxígeno intracelular. Estos compuestos con grupos sulfhidrilo han demostrado, en diversos estudios:

1. La eliminación de radicales libres procedentes de la hidrólisis, antes de su interacción con el ADN nuclear.
2. Donar hidrógeno a radicales de ADN, reparando sus lesiones bioquímicas.

Hoy en día, se barajan otros RP específicos, como el sistema enzimático de la Superóxido Dismutasa (SOD) endógena, la cual cataliza la reacción de radicales oxígeno libres con hidrógeno, para formar oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno, que será convertido en agua por la catalasa o por peroxidasas intracelulares.

Los principales mecanismos de acción son:

1. Supresión de la formación de especies reactivas: Algunos agentes interfieren con la distribución del oxígeno de los tejidos irradiados mediante la inducción de hipoxia local. Ej: compuestos sulfhidrilos (RSH).
2. Detoxificación de las especies inducidas por la radiación: Se basa principalmente en el incremento de las enzimas antioxidantes como son: superóxido dismutasa y catalasa, glutatión peroxidasa y reductasa.
3. Estabilización del blanco: Los RP pueden interactuar con el ADN formando disulfuros, protegiéndose así de la radiación. Ej: cisteamina, guanidoetildisulfuro, disulfuro de glutatión, etc. Los más efectivos son: espermidina, espermina y oligosina.
4. Reforzamiento de los sistemas de recuperación y reparación celular: Cabe destacar al glutatión que se asocia a la reparación de la cadena simple de ADN.

## EL RADIOPROTECTOR IDEAL

Las características que un cito(radio)protector debería tener son:

- Preservar la eficacia antitumoral de la radioterapia.
- Amplio espectro de protección sobre tejidos sanos y órganos.
- Reducción de la toxicidad permitiendo una escalada de dosis.
- Amplia eficacia terapéutica contra todos los tipos de toxicidad.
- Perfil bajo de toxicidad.
- Fácil y confortable vía de administración.
- Aceptable tiempo de protección.
- Amplio rango de compatibilidad con otros fármacos.
- Relación coste/efectividad razonable.

## PRINCIPALES TIPOS DE SUSTANCIAS RADIOPROTECTORAS

### Compuestos sulfhidrilo

Fueron los primeros estudiados. Dentro de sus principales ejemplos destaca la amifostina (Ethyol®) el cuál es el único fármaco RP que ha sido aprobado por la FDA para la xerostomía (sequedad de boca) en pacientes que reciben radioterapia por cánceres de cabeza y cuello. La xerostomía es un

problema crónico de boca seca, que se produce por daños debidos a la radioterapia en las glándulas salivares. La xerostomía puede deteriorar mucho la capacidad de un paciente para hablar, masticar, tragar y saborear y, por tanto, puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida de un paciente.

Los resultados de un ensayo clínico indicaron que la incidencia de xerostomía intensa en pacientes que recibieron Ethyol® fue del 51%, en comparación con el 78% en los pacientes que recibieron sólo radioterapia. Un año después de la terminación de la radioterapia, sólo el 35% de los pacientes que habían recibido Ethyol® seguían experimentando síntomas de xerostomía, en comparación con el 57% de los pacientes que habían recibido radioterapia sola.

La amifostina tiene distintos mecanismos de acción:

- Secuestro de radicales libre creados por la radiación ionizante.
- Transferencia de protones de hidrógeno a los radicales de ADN.
- Creación de estado de anoxia en las proximidades del ADN.
- Inhibición de apoptosis.
- Estabilización de la cromatina.
- Actuación sobre radicales hidroperóxido.

Como resumen destacar que los compuestos sulfhidrilos protegen al ADN mediante el secuestro de radicales libres, la donación de hidrógeno y la modulación de los procesos de reparación. La selectividad de la radioprotección de los tejidos normales con respecto a los tumorales se puede explicar mediante:

- Diferencias estructurales en las membranas celulares tumorales y de tejidos sanos.
- El paso mediante difusión pasiva en células tumorales y mediante transporte activo en las células sanas.
- Los tejidos tumorales presentan poca vascularización con extensas áreas de hipoxia los cuales favorecen la creación de un entorno con pH bajo. En estas condiciones la amifostina se mantiene presente a bajas concentraciones.

En los últimos años se está extendiendo el uso del tratamiento con quimiorradioterapia combinada para cánceres de cabeza y cuello los cuales son altamente proliferantes. Distintos estudios han demostrado los importantes efectos adversos producidos por estos fármacos haciendo necesario la preservación del tejido sano.

Algunos estudios presentaban dudas sobre la selectividad al tejido normal de la amifostina. Los ensayos clínicos han echado por tierra esta preocupación por que no muestran evidencia de protección del tumor. Además aunque estaba destinada para la protección del tejido normal, la amifostina ha repercutido positivamente en el control del tumor en varios ensayos clínicos.

### **Aminoácidos, poliaminas y otros compuestos**

Desde hace tiempo los aminoácidos han sido estudiados como posibles RP teniendo un papel importante la cisteamina y las formas decarboxiladas de la cisteína. La cisteína es un precursor del glutatión y juntos actúan determinadamente en la radiosensibilidad celular. Otras sustancias endógenas muy relacionadas con la radiosensibilidad celular son la espermidina y la espermina. Cabe destacar además, compuestos como el disulfiram, la cafeína, las poliaminas y el dietilditiocarbamato.

### Antioxidantes y secuestradores de radicales libres

Dentro de este grupo destacan algunos antioxidantes y radioprotectores clínicos derivados de la piperidina que actúan como secuestradores de superóxido e inhibidores de hierro y ascorbato. Se han realizado estudios en ratones que han demostrado el efecto radioprotector de otra sustancia, la melatonina. Por otro lado las vitaminas antioxidantes (A, C y E) ofrecen protección frente a la radiación gamma debido a que mimifica el estrés oxidativo asociado con la toxicidad de las especies reactivas del oxígeno. Además, se ha demostrado que suplementos de vitamina E mejoran la supervivencia de ratones inoculados intramuscularmente e irradiados tanto a altas como a bajas tasas de dosis, así como en humanos. El selenio, el cual que se encuentra en el ajo, brócoli, granos y legumbres, y sus compuestos relacionados protegen contra la mutagénesis inducida por las radiaciones in vitro e inhibe la transformación celular inducida por la radiación. Otros metales sobre los que se está investigando su poder de radioprotección en ratones son el hierro, el cobre y el cinc. La combinación de vitamina E, C, beta-caroteno, Selenio y Zinc podría prevenir las mutaciones inducidas en el locus *hprt* (hipoxantina-guanosiltransferasa) en ratones adultos. De igual forma, combinaciones de vitamina E, C y beta-carotenos disminuyen significativamente el nivel de micronúcleos en eritrocitos policromados de médula ósea inducidos por las radiaciones.

### Compuestos fitoquímicos

La actividad antiemética, antiinflamatoria, inmunomoduladora, estimuladora del sistema hematopoyético y antioxidante son algunos de los mecanismos por los cuales algunos extractos de plantas actúan frente a las radiaciones ionizantes. Algunas sustancias radioprotectoras se encuentran en extractos de *Podophyllum hexandrum*, hojas de Piper betel y en el extracto de *Aegle marmelos*; las cuales tienen efecto radiosensibilizante por distintos mecanismos no muy bien conocidos pero entre los que se sugiere una relación con el incremento del glutatión intracelular y de la actividad de enzimas antioxidantes. Compuestos aislados de diferentes extractos como los polifenoles, carotenoides, flavonoides, terpenos, curcumina, quercetina, licopenos, xantinas, melatoninas, el ácido elálgico, entre otros, han sido propuestos como RP. Su habilidad para proteger contra las radiaciones ionizantes se atribuye principalmente a su habilidad de secuestrar radicales libres. Los flavonoides como la orientina y vicenina, extraídos de *Ocimum sanctus*, han sido estudiados extensivamente. Estos compuestos proveen una protección significativa para evitar las aberraciones cromosómicas y la letalidad en ratones cuando son administrados a dosis no tóxicas antes de la exposición a la radiación. Su efecto protector ha sido relacionado con su propiedad antioxidante. La isoflavona genisteína, presente en la soja, tiene grandes potencialidades anticarcinogénicas y ha demostrado un efecto radioprotector en ratones inoculados 24 horas antes de su exposición a rayos gamma. La administración de múltiples dosis orales de este compuesto reforzó la protección contra la letalidad inducida por las radiaciones.

### Referencias

- Alcaraz M, Acevedo C, Armero D, Fernández H, Meseguer-Henarejos A, Castillo J, Benavente-García O, Vicente V. Radioprotectores: Ampliando el concepto tan bajo como sea razonablemente posible (ALARA) de la dosis al daño biológico. "<http://www.sefmsepralicante2009.es/bd/Trabajos%20PDF/141-07%20RADIOPROTECTORES%20AMPLIANDO%20EL%20CONCEPTO%20.pdf>"
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III Randomized Trial of Amifostine as a Radioprotector in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3339-3345.
- L.A. Rosario Fernández, D.F. Arencibia Arrebola, D.L. Curveco Sánchez. Sustancias radioprotectoras, clasificación y sus mecanismos de acción. *Revista de toxicología en línea (RETEL)*:42-61
- R. Esco, J. Valencia, S. Polo. Radioterapia y citoprotección. Estado actual. *Oncología*, 2004; 27 (7):420-426.
- Gonzalez C, Calvo F. Radioprotectors. *Rev Oncol* 2002; 4 (5): 277-83.
- Marcu LG. The role of amifostine in the treatment of head and neck cancer with cisplatin-radiotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):116-23.