

Sustancias radioprotectoras, clasificación y sus mecanismos de acción.

Luis Alfredo Rosario Fernández^{1*}, Daniel Francisco Arencibia Arrebola^{2**},
Dayisell Lazara Curveco Sánchez^{3***}.

¹Licenciado en Microbiología

²Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia

³Técnico Medio en Farmacia.

*Centro de Química Farmacéutica (CQF), Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

**Instituto Finlay, Vicepresidencia de Investigaciones, Calle 17 e/ 198 y 200, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 16017, Ciudad Habana, Cuba.

***Centro de Productos Naturales (CPN), Calle 198 e/19 y 21, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Correspondencia a: Daniel Francisco Arencibia Arrebola.

Email: darencibia@finlay.edu.cu

Resumen

Los radioprotectores son agentes que reducen la toxicidad, la mutagenicidad y otros efectos biológicos adversos de las radiaciones ionizantes en los organismos vivos. Los aminotioles fueron el primer grupo de compuestos identificados como potenciales radioprotectores. El papel de los compuestos radioprotectores es muy importante en la radioterapia clínica, por lo tanto la búsqueda de nuevos compuestos de este tipo y el estudio de sus mecanismos de acción constituyen una vía para desarrollar metodologías más efectivas. El objetivo de nuestro trabajo es dar una versión actualizada sobre la clasificación y principales tipos de sustancias radioprotectoras existentes y sus mecanismos de acción. Estas sustancias se clasifican en tres tipos: los radioprotectores como tal, los adaptógenos y los agentes absorbentes. Dentro de los principales tipos de sustancias radioprotectoras existentes se encuentran los compuestos con grupos sulfhidrilos, aminoácidos, poliaminas y otros compuestos, antioxidantes y secuestradores de radicales libres y por último los compuestos fitoquímicos.

Palabras clave: Radioprotector, clasificación, principales tipos, aminotioles, compuestos fitoquímicos.

Abstract

Radioprotector substances, classification and their action mechanisms

The radioprotector are agents that reduce the toxicity, mutagenicity and other adverse biological effects of the ionizing radiations in the living beings. The aminotioles was the first group of identified compounds as potential radioprotectors. The paper of the radioprotector compounds is very important in the clinical radiotherapy; therefore, the search of new type compounds and the study of their action mechanisms constitute a road to develop more effective methodologies. The objective of our work is to give a current version of the classification and main types of radioprotector substances and their action mechanisms. These substances are classified in three types: the radioprotectors like such, the adaptogens and the absorbent agents. Inside the main types of radioprotector substances existent they are the Sulfhidril-groups compounds, amino acids, polyamines and other compounds, antioxidant and free radicals kidnappers and lastly the phytochemical compounds.

Key words: Radioprotector, classification, main types, aminotioles, phytochemical compounds.

Introducción

Los radioprotectores son agentes que reducen la toxicidad, la mutagenicidad y otros efectos biológicos adversos de las radiaciones ionizantes en los organismos vivos.¹

Con el advenimiento de la era nuclear y dominados por los temores emanados de la guerra fría, el gobierno de Estados Unidos inició en 1959 un programa con el objetivo de producir agentes químicos para proteger a los soldados ante un ataque nuclear. En 1979 mediante dicho programa ya se habían caracterizado alrededor de 4 000 compuestos.² Los aminotioles fueron el primer grupo de compuestos identificados como potenciales radioprotectores. Del estudio de dichos compuestos, en especial de la cisteína, se derivaron las siguientes conclusiones: Primero, la radioprotección se podía alcanzar con un compuesto que tuviera grupos aminos cargados positivamente y un grupo sulfhidrilo libre. Segundo, la forma disulfúrica de estos compuestos no confería radioprotección. Tercero, el compuesto debía ser administrado antes de la irradiación para que estuviera presente en las células durante la misma. Cuarto, la magnitud de la protección era proporcional a la cantidad de compuesto suministrado.³

De todos los aminotioles ensayados el ácido S-2-(3-aminopropilamino) etilfosforotioico (amifostina) resultó el mejor candidato. Sin embargo, su uso militar se vio limitado por diferentes factores entre los que se encuentran los severos efectos colaterales tales como: náuseas, vómitos e hipotensión, entre otros. Además la única ruta de administración efectiva era la inyección intravenosa, por lo que para alcanzar el máximo de eficiencia debía ser administrada 30 minutos antes de la potencial exposición a la radiación. Todo lo anteriormente expuesto, unido al hallazgo de Yuhas y colaboradores en 1969 quienes demostraron que la amifostina puede ejercer una protección diferencial entre tejido normal y tumoral, conllevó a su uso en la clínica donde sus efectos indeseables podían ser manejados.

Actualmente, la radioterapia es el tratamiento más común para el cáncer en humanos. Uno de los principales desafíos en la investigación radiobiológica lo constituye

lograr una protección efectiva de las células no tumorales del daño inducido por las radiaciones. El 80% de los pacientes de cáncer necesitan la radioterapia tanto para propósitos curativos como paliativos. Para obtener resultados óptimos debe existir un balance entre la dosis total de radiación aplicada y el límite umbral de los tejidos críticos de los alrededores. Un mejor control del tumor con altas dosis puede ser alcanzado si los tejidos normales son protegidos contra el daño inducido por las radiaciones. Así, el papel de los compuestos radioprotectores es muy importante en la radioterapia clínica. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos compuestos radioprotectores y el estudio de sus mecanismos de acción constituyen una vía para desarrollar metodologías más efectivas.⁴

El objetivo de nuestro trabajo es dar una versión actualizada de la clasificación y principales tipos de sustancias radioprotectoras existentes, así como sus mecanismos de acción.

Desarrollo

Clasificación

Los agentes radioprotectores pueden ser clasificados en 3 grupos: los radioprotectores como tal, los adaptógenos, y los agentes absorbentes.⁴ El primer grupo de protectores son generalmente los compuestos sulfhidrilos y otros antioxidantes⁵ e incluye también algunos mielo-, entero- y cerebro- protectores.⁴ Los adaptógenos por su parte actúan como estimuladores de radioresistencia, 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. Pueden, además, influenciar el sistema regulatorio de organismos expuestos, movilizar la radioresistencia endógena, la inmunidad e intensificar la resistencia no-específica en un organismo. En el caso del tercer grupo, estos agentes protegen a los organismos de las radiaciones internas y los químicos. Se incluyen drogas que previenen la incorporación de yodo radioactivo por las glándulas tiroideas y la absorción de radionúclidos como el Cs¹³⁷, Sr⁹⁰, Pu²³⁹.⁴

Los radioprotectores pueden ejercer su acción por uno o varios mecanismos. Estos son: supresión de la formación de especies reactivas, detoxificación de las especies inducidas por la radiación, estabilización del blanco, y por reforzamiento de los sistemas de recuperación y reparación celular.⁴

En la supresión de la formación de especies reactivas, algunos agentes farmacológicos resultan radioprotectores interfiriendo con la distribución de oxígeno en los tejidos irradiados mediante la inducción de hipoxia local en células y tejidos. Por ejemplo, el consumo químico o bioquímico del oxígeno puede ser uno de los mecanismos de los compuestos sulfhidrilos (RSH), los cuales sufren una reacción de oxidación con oxígeno molecular y de esta forma manifiestan radioprotección.⁶

La eliminación o detoxificación de los radicales libres acuosos inducidos por la radiación, puede mitigar significativamente el daño producido por esta. Varios secuestradores de radicales libres como los RSH son conocidos por interactuar con los mismos y prevenir la letalidad celular inducida por las radiaciones.⁴ Otro mecanismo de eliminación de los radicales libres acuosos lo constituye el incremento de las enzimas antioxidantes como la glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa.⁷

Los radioprotectores pueden además reaccionar con los radicales acuosos o con radicales biomoleculares donando átomos de hidrógeno para reparar la especie radical.⁴

Los radioprotectores también pueden interactuar con blancos celulares como el ADN formando disulfuros combinados y prevenir el daño de la radiación, estabilizándolo. Varios aminotioles como la cisteamina, guanidoetildisulfuro y el disulfuro de glutatión se unen al ADN y ofrecen radioprotección.⁴ De igual forma la espermidina, espermina y oligosina, son los estabilizadores más efectivos que se conocen.⁸

Por último, la recuperación celular o proceso de reparación es reforzado por algunos radioprotectores. El blanco celular más importante dañado por la radiación es el

ADN. Las sustancias radioprotectoras endógenas han sido investigadas para conocer su papel en la recuperación celular producto de la radiación. Tal es el caso de los tioles como el glutatión el cual puede estar involucrado en la reparación de las roturas de simple cadena en el ADN.⁴

La literatura disponible sobre radioprotectores es amplia y centra su discusión en sus mecanismos de acción dependiendo de su estructura molecular, su actividad terapéutica o su función metabólica.⁹

Principales tipos de sustancias radioprotectoras conocidas

Una variedad de compuestos con diferente estructura molecular, actividad terapéutica y funciones metabólicas son conocidos con actividad radioprotectora.^{4, 8} Dentro de estos compuestos encontramos: los compuestos sulfhidrilos, los aminoácidos, las poliaminas y compuestos relacionados, los agentes antioxidantes y sequestradores de radicales libres, y los compuestos fitoquímicos.

- ***Compuestos sulfhidrilos.***

Los primeros trabajos en la búsqueda de sustancias radioprotectoras fueron enfocados sobre los compuestos sulfhidrilos. Los compuestos más efectivos fueron aquellos con grupos sulfhidrilos que en un extremo tenían 2 o 3 cadenas carbonadas y en el otro extremo un grupo amino básico fuerte. Los análogos de la cisteína y mercaptoetilamina fueron los primeros compuestos probados. La síntesis de aminoetilisotiourea (AET) fue un gran paso de avance para el entendimiento de las características estructurales de los compuestos sulfhidrilos, lo cual es cardinal para la radioprotección mostrada por estos compuestos.^{3, 8}

El ácido s-2-(3-aminopropilamino)-etil-fosforotioico, conocido como amifostina, es el radioprotector más estudiado y el único compuesto aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, para ser usado en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Se conoce que este compuesto protege a la célula por

diversos mecanismos tales como el secuestro de radicales libres producidos por la radiación ionizante, la transferencia de protones hidrógeno a radicales del ADN, la generación de un estado anóxico en las proximidades de la molécula de ADN,^{4,10} la inhibición de la apoptosis (Ramarkrishnam y Catravas, 1992), acomplejando cofactores metálicos como boro, calcio, cromo, cobalto, manganeso y zinc,¹¹ estabilizando la cromatina¹² y actuando sobre radicales hidroperóxido producidos en las membranas,^{11,12} entre otros. Estudios recientes realizados en bacterias, levaduras y células de mamíferos, señalan la necesidad de sistemas de reparación intactos, como pre-requisito para lograr protección con este compuesto, aunque los mecanismos que median dicha protección no han sido esclarecidos aún. Dado que los mecanismos de acción de esta droga son bien conocidos, la misma ha sido propuesta como compuesto modelo de agente citoprotector y quimiopreventivo.¹³

De forma general, los compuestos sulfhidrilos protegen al ADN por una combinación de mecanismos que incluyen el secuestro de radicales libres, donación de hidrogeno y modulación de los procesos de reparación.¹³

- ***Aminoácidos, poliaminas y otros compuestos.***

Desde hace más de 50 años, los aminoácidos fueron estudiados como potenciales radioprotectores frente a radiaciones ionizantes, la cisteamina y las formas descarboxiladas de la cisteína mostraban un efector protector. La cisteína es un precursor del glutatión y juntos actúan determinadamente en la radiosensibilidad celular.^{4, 14} La N-acetilcisteína y la cisteamina proveen un efecto protector contra la inmunosupresión causada por exposiciones subletales de ratones irradiados.^{4, 8} Así mismo, la glutamina, el aminoácido más importante en el cuerpo, es precursor del glutatión el cual es importante en el balance redox, modulación de la apoptosis y la proliferación de células tumorales.^{15,16} Poliaminas endógenas como la espermidina y la espermina son antioxidantes con importantes efectos sobre la radiosensibilidad celular.¹⁷

Otros compuestos como el disulfiram (importante droga usada en el tratamiento contra el alcoholismo),¹⁸ la cafeína, las poliaminas y el dietilditiocarbamato,¹⁹ protegen frente al daño inducido por la radiación ionizante en el plásmido pBR322 probablemente gracias a su actividad antioxidante. Estos compuestos constituyen buenos candidatos como agentes radioprotectores.^{18, 19} Otros compuestos interesantes y muy investigados con actividad radioprotectora lo constituyen los ligandos al ADN como el Hoechst 33 342. El mecanismo del Hoechst 33 342 está basado en la transferencia electrónica y ésta puede ser mejorada por la adición de sustituyentes donadores de electrones al ligando. Hoechst 33 342 se une al surco menor del ADN en un sitio discreto caracterizado por 3-4 pares de bases A-T consecutivos.⁴ De forma general, los estudios han mostrado que aunque la máxima protección contra las roturas de cadena inducidas por la radiación es en los sitios de unión, existe alguna protección por los ligandos que se unen al ADN, debido a la reducción de la especies oxidadas inducidas por la radiación.⁴

- ***Antioxidantes y secuestradores de radicales libres.***

Dentro de los compuestos antioxidantes y secuestradores de radicales libres se han estudiado algunos alcoholes alifáticos como el etanol, etilenglicol y glicerol, destacándose como buenos secuestradores de radicales libres. Sin embargo, estos son solo de interés académico y no están disponibles para las aplicaciones clínicas debido a su toxicidad a concentraciones radioprotectoras.⁴ Metodieva y colaboradores en el año 1999 reportaron 2 compuestos (Tempace y Troxyl) derivados de la piperidina que actúan como secuestradores de superóxido e inhibidores de hierro y ascorbato (que actúan en la reacción de Fenton).²⁰ Estos 2 compuestos pueden ser prometedores antioxidantes y radioprotectores clínicos.

La melatonina, hormona involucrada en la regulación del eje neuroendocrino es un secuestrador de radicales libres y antioxidante altamente eficiente. Cuando se ha administrado la melatonina antes de la exposición de los ratones a la radiación, esta ofrece una radioprotección significativa.⁴

Antioxidantes como la vitamina A, C, E ofrecen protección frente a la radiación gamma debido a que ésta mimifica el estrés oxidativo asociado con la toxicidad de las especies reactivas del oxígeno.^{4, 8} La vitamina E, C y el mineral Selenio están considerados como importantes antioxidantes de la dieta según el Instituto de Medicina de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos. La vitamina C y E actúan como antioxidantes de acuerdo al medio ambiente en el que estas se encuentran. Por ejemplo la vitamina C actúa en medios hidrofílicos mientras que la vitamina E lo hace en la fase lipofílica.^{21, 22} El papel protector de la vitamina E (alfa-tocoferol) contra los daños oxidativos inducidos por las radiaciones ha sido demostrado *in vitro*. De igual forma ha sido demostrado que suplementos de vitamina E mejoran la sobrevivencia de ratones inoculados intramuscularmente e irradiados tanto a altas como a bajas tasas de dosis, así como en humanos.²³ Así mismo, derivados solubles de la vitamina E como el TMG (2-alfa-D-glucopiranosil metil 2, 5, 7, 8-tetrametilcromano 6-01) han reducido las aberraciones cromosómicas en metafase en medula ósea y disminuido la frecuencia de eritrocitos micronucleados a las 24 horas de irradiados los ratones.^{24,25} Además se ha observado que este derivado administrado antes de la exposición de los ratones a la radiación protegió contra la teratogénesis inducida por esta.²⁶

El selenio (en forma de Na_2SeO_3) y la vitamina E actúan tanto solos como de conjunto como agentes radioprotectores y quimiopreventivos. El selenio confiere protección por inducción o actuación de los sistemas celulares de secuestro de radicales libres mientras que la vitamina E ofrece protección por mecanismos complementarios.⁴ Un gran número de derivados del selenio han sido estudiados por sus efectos radioprotectores. Los compuestos derivados del Selenio pueden ser encontrados en alimentos como el ajo, brócoli, la soya, granos y legumbres. El selenio y sus compuestos relacionados protegen contra la mutagénesis inducida por las radiaciones *in vitro* e inhibe la transformación celular inducida por la radiación.²⁷ Un estudio reciente también encontró que la combinación Selenio/Vitamina E junto a los beta-carotenos protege a las

enzimas antioxidantes en animales irradiados, así como ha sido útil en estudios de terapia contra el cáncer en humano.²⁸⁻³²

Además del selenio existen otros metales endógenos con influencia en la radiosensibilidad celular. El hierro, cobre, zinc y manganeso son importantes en el funcionamiento de enzimas y proteínas involucradas en la eliminación de radicales libres o sus productos. Sorenson en el 2002 estudió exhaustivamente los quelatos de metaloelementos (cobre, hierro, manganeso y zinc) como radioprotectores de baja toxicidad y demostró que incrementan la sobrevivencia de ratones cuando estos compuestos son administrados antes de la irradiación.

Se ha reportado la radioprotección de la vitamina A y los beta-carotenos en ratones irradiados tanto parcial como totalmente. Así mismo, la inflamación pulmonar provocada por la irradiación de la región torácica en ratas fue reducida al alimentarlas con vitamina A.²⁷ Los retinoides han sido capaces de inhibir *in vitro* la transformación maligna inducida por la irradiación con rayos X mientras los beta-carotenos han inhibido los daños cromosómicos inducidos por radiación en ratones.²⁷ Por otra parte, la vitamina C protege contra los daños cromosómicos inducidos por la irradiación de ratones.⁴ La combinación de vitamina E, C, beta-caroteno, Selenio y Zinc previno las mutaciones inducidas en el locus *hprt* (hipoxantina-guanosilfosforibosiltransferasa) en ratones adultos.²⁷ De igual forma, combinaciones de vitamina E, C y beta-carotenos disminuyó significativamente el nivel de micronúcleos en eritrocitos policromados de médula ósea inducidos por las radiaciones.³³

- ***Compuestos fitoquímicos.***

Desde tiempos remotos, las plantas han sido utilizadas para el tratamiento de numerosas enfermedades. En la actualidad, cerca del 70% de la población mundial depende de las plantas para tratar sus problemas de salud. Es por ello, que resulte razonable pensar que las plantas contienen ciertos compuestos capaces de proteger contra el daño inducido por las radiaciones ionizantes.³⁴ Este arsenal de compuestos

pueden actuar de forma sinérgica o algunos de ellos pueden generar un efecto tóxico que otro componente puede minimizar. Muchos de los estudios de radioprotección de hoy en día se concentran en la evaluación del extracto completo, del constituyente aislado y en algunos casos del extracto fraccionado.³⁴

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.^{34, 35}

El extracto de *Aegle marmelos* mostró su efecto radioprotector frente a las radiaciones ionizantes mediante el ensayo de micronúcleos en linfocitos periféricos de sangre humana. El mecanismo exacto por el cual actúa este extracto no es aún conocido, sin embargo el secuestro de radicales libres producidos por la radiación parece ser uno de los más importantes.³⁶ Otro mecanismo importante parece ser el incremento del glutatión intracelular y de las enzimas antioxidantes (glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa).³⁷

La radioprotección de un extracto etanólico de las hojas de *Piper betel* fue demostrada al prevenir esta la peroxidación lipídica *in vitro* y las roturas de la cadena del ADN del plásmido pBR322. Su actividad radioprotectora se sugiere que se deba a su habilidad de secuestrar los radicales hidroxilos y superóxidos, la cual es primariamente atribuida a sus componentes fenólicos.⁵

Tanto el extracto de *Podophyllum hexandrum*³⁴ como sus fracciones han revelado su habilidad radioprotectora dada por su capacidad antioxidante, su protección al ADN (plásmido PBR322), su actividad quelante de iones metálicos y su reducción de la peroxidación lipídica. Un estudio espectrofotométrico arrojó que dichas fracciones eran ricas en polifenoles y lignanos, a las cuales se les atribuye dicha capacidad radioprotectora.³⁸ De igual forma, el extracto de *Glycyrrhiza glabra*, su principal componente, el ácido glicirrízico han protegido al ADN plasmídico, al ADN de los leucocitos de sangre periférica humana y de ratón (cuando este fue administrado 1h

antes de la exposición a la radiación) de las roturas de cadena inducidas por la radiación ionizante.^{39,40} Asimismo, al pre-tratar ratones 1h antes de ser irradiados con el extracto acuoso de *Centella asiatica*, el número de células hepáticas binucleadas y células anormales fue disminuido.⁴¹ Sin embargo, el extracto acuoso del ginseng mostró su efecto radioprotector de forma más eficaz que su fracción triterpénica glicosídica. Dicho efecto esta relacionado con su propiedad antioxidante, así como por su capacidad inmunomoduladora.

La eficacia radioprotectora de un extracto acuoso de *Amaranthus paniculatus* fue evaluada *in vivo* en ratones Swiss albino. La administración oral de este extracto durante 15 días antes de la irradiación de estos ratones redujo su mortalidad y protegió su sistema hematopoyético.⁴² Similar comportamiento mostró el extracto de *Terminalia chebula*, el cual al ser administrado a ratones antes de ser estos irradiados disminuyó la peroxidación lipídica así como el daño al ADN inducido por las radiaciones en las células del hígado.¹⁹ *Hemidesmus indicus* por su parte, también redujo la peroxidación lipídica en microsomas de hígado de rata y protegió el DNA plasmídico de las roturas de cadena inducidas por la radiación.⁴³

Un extracto hidroalcohólico de los rizomas de *Rhodiola imbricata* fue estudiado para demostrar su potencial radioprotector. Los resultados mostraron que el efecto radioprotector puede ser atribuido a múltiples mecanismos entre los que se encuentra la actividad secuestradora de radicales, el efecto antioxidante, la antiperoxidación lipídica entre otros. En el estudio químico realizado a dicho extracto se obtuvo un alto contenido de polifenoles (quercetina), sin embargo la radioprotección demostrada por este extracto puede ser producto del efecto sinérgico de todos los componentes. Detallados estudios incluyendo los moleculares, serán necesarios tanto *in vivo* como *in vitro* para esclarecer los mecanismos de radioprotección de este extracto.³⁵

Compuestos aislados de diferentes extractos como los polifenoles (como el ácido gálico), carotenoides, flavonoides, terpenos, curcumina, quercetina, licopenos, xantinas,

melatoninas, el ácido elálgico, entre otros, han sido reportados como radioprotectores. Su habilidad para proteger contra radiaciones se atribuye principalmente a su habilidad de secuestrar radicales libres.^{14, 19}

Flavonoides como la orientina y vicenina, extraídos de *Ocimum sanctus*, han sido estudiados extensivamente.⁴⁴ Estos compuestos proveen una protección significativa contra 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.⁴⁴ De igual forma ha sido demostrado que esta planta posee propiedades radioprotectoras vía la estimulación de la actividad inmunológica.⁴⁴ La isoflavona genisteina, presente en la soya, tiene grandes potencialidades anticarcinogénicas⁴⁵ 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.⁴⁶ Por su parte las procianadinas (flavon 3ols), extraídas de las semillas de la uva, disminuyen la frecuencia de eritrocitos micronucleados de medula ósea en ratones irradiados.⁴⁷ La quercitina y otros componentes del té reducen la frecuencia de reticulocitos micronucleados de sangre periférica en ratones irradiados.⁴⁸

Por su parte, los polifenoles del té y la curcumina protegen contra la rotura de las cromátidas inducidas por la radiación.⁴⁹ La curcumina suministrada en la dieta de ratones protegió contra la radiación inducida contra el promotor de tumores dietilstilbestrol, aunque no lo hizo contra la letalidad inducida por la radiación.¹⁴

Por otra parte, plantas comestibles como los cerezos constituyen una fuente de melatoninas, un antioxidante endógeno encontrado en altas concentraciones en la glándula pineal. Un gran número de estudios han demostrado los efectos protectores de la melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) contra el estrés oxidativo causado por las radiaciones. En un estudio con voluntarios humanos inoculados oralmente con 300 mg de melatonina, los linfocitos fueron colectados e irradiados 1 y 2 horas después de la

administración, encontrándose que las aberraciones cromosómicas y los micronúcleos fueron reducidos significativamente.^{50, 51} Así mismo, los cromosomas de células mitóticas y meióticas de ratones resultaron protegidos contra el daño inducido por radiación con dosis de melatonina de 10mg/Kg administrada antes de la irradiación.⁵²

Referencias Bibliográficas

1. Littlefield L.G, Joiner E.E, Coiler S.P, Sallam F, Frome E.L. Concentration dependent protection against X-ray-induced chromosome aberrations in human lymphocytes by aminothiols WR-1065. *Radiat. Res* 1993; 133:88-93.
2. Srinivasan P, Nathan S, Suresh T, Perumalsamy PL. Antimicrobial activity of certain indian medicinal plants used in folkloric medicine. *Ethnopharmacol* 2001; 74:217-220.
3. Griffin W.J, Lin G.D. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. *Phytochemistry* 2000; 53 (6): 623-637.
4. Nair C.K, Parida D.K, Nomura T. Radioprotectors in radiotherapy. *J. Radiat. Res* 2001; 42: 21-37.
5. Sayant B, Mahesh S, Susri R, Bauri K, Kanat A. Radioprotective property of the ethanolic extract of *Piper betel leaf*. *J. Radiat. Res* 2005; 46:165-171.
6. Narang H, Krishna M. Inhibition of radiation induced nitration by curcumin and nicotinamide in mouse macrophages. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 276: 7-13.
7. Lee N.J, Choi J.H, Koo B.S, Ryu S.Y, Han Y.H, Lee S.I, Lee D.U. Antimutagenicity and cytotoxicity of the constituents from the aerial parts of *Rumex acetosa*. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(11): 2158-61.
8. Kulling S.E, Lehman L, Metzler M. Oxidative metabolism and genotoxic potential of major isoflavones phytoestrogen. *J.Chromatogr. B* 2002; 777:211-218.
9. Andreassi M.G, BottoColombo M.G, Biagini A. C. A genetic instability and atherosclerosis: can somatic mutations account for the development of cardiovascular diseases. *Environ. Mol. Mutagen* 2000; 35: 265-269.
10. Matsuo M, Sasaki N, Saga K, Kaneko T. Cytotoxicity of flavonoids toward cultured normal human cells. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(2):253-9.
11. Matsuse I.T, Lim Y.A, Correa M, Gupta M.P J. The sulfhydryl compounds. *Ethnopharmacology* 1999; 64:15-22.
12. Shigematsu N, Schwartz J.L, Grdina D.J. Protection against radiation induced mutagenesis at the hprt locus by spermine and N,N`´-(dithiodi-2,1-ethnediyl)bis-1,3-propane diamine (WR-33278). *Mutagenesis* 1994; 9: 355-360.

- 13.Grdina D.J, Kataoka Y, Murley J.S. Amifostine: Mechanisms of action underlying cytoprotection and chemoprevention. *Drug Metabolism and Drug Interactions* 2000; 16: 237-279.
- 14.Inano H, Onoda M. Radioprotective action of curcumin extracted from *Curcuma longa* LINN: inhibitory effect of formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by gamma-ray irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2002; 53:735-743.
- 15.Weiss J, Landauer M. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. [Toxicology](#) 2003; 189(1-2):1-20.
- 16.Mates J.M, Núñez de Castro I, Pérez C, Márquez F.J. Glutamine and its Relationship with Intracellular Redox Status, Oxidative Stress and Cell Proliferation Death. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2002; 34: 439-458.
- 17.Ohta T. Modification of genotoxicity by naturally occurring flavorings and their derivatives. *Crit. Rev. Toxicol* 1993; 23: 127-146.
- 18.Gandhi N. M, Nair CH. Radiation protection by *Terminalia chebula*: Some mechanistic aspects. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 277: 43-48.
- 19.Gandhi N. M, Nair CH. Protection of DNA and membrane from gamma radiation induced damage by gallic acid. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 278: 111-117.
- 20.Metodiewa D, Jaiswal A.K, Cenas N, Dickancaite J, Segura- Aguilar J. *Free Radical Biol. Med.* Vol 1999; 26: 107-116.
- 21.Valko M, Rhodes C.J, Izakovi J. M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006;160(1):1-40,
- 22.Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M.T, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (1):44-84.
- 23.Kumar K, Venkataraman S, Raymond T, Lennox J, Thomas M. Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E. *Military medicine* 2002; 167 (2):57-59.
- 24.Satyamitra M, Devi PU, Murase H, Kagiya V.T. *In vivo* postirradiation protection by a vitamin E analog, alpha-TMG. *Radiation research* 2003; 160(6):655-261.

25. [Satyamitra M](#), [Devi PU](#), [Murase H](#), [Kagiya V.T.](#) *In vivo* radioprotection by alpha-TMG: preliminary studies. *Mutation research* 2001; 479(1-2):53-61.
26. Gu Y, Hasegawa T, Kim H, Susuki T.A, Yamamoto Y. Study of the radioprotective effects of TMG or teratogenic malformations in irradiated mice. *NIPPON Acta Radiological* 2000; 60: 845-855.
27. Weiss J.F, Landauer M.R. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 2003; 189: 1-20,
28. Leppala J.M, Virtamo J, Fogelholm R. Vitamin E and beta carotene supplementation in high risk for stroke: a subgroup analysis of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Arch Neurol* 2000; 57(10):1503-1509.
29. Darlington S, Williams G, Neale R. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139(4):451-455.
30. Baron J.A, Cole B.F, Mott L. Neoplastic and antineoplastic effects of beta-carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(10):717-722.
31. Prasad K.N. Antioxidants in cancer care: when and how to use them as an adjunct to standard and experimental therapies [review]. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3:903-915.
32. Peralta E.A, Viegas M.L, Louis S, Engle D.L, Dunnington G.L. Effect of vitamin E on tamoxifen-treated breast cancer cells. *Surgery* 2006; 140:607-614.
33. Konopacka M, Widel M, Rzeszowska W. Another study has shown that vitamin C, vitamin E acetate and β -carotene in combination. *Br J Radiol* 1998; 71:892-894,
34. Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, Prasad J, Singh S, Samanta N, Kumar Sharma R. Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects. *Phytother. Res* 2005; 19:1-22.
35. Arora R, Chawla R, Sagar R, Prasad J, Singh S, Kumar R, Sharma A, Singh S, Sharma R.K. Evaluation of radioprotective activities of *Rhodiola imbricata* Edgew – A high altitude plant. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 273: 209-223.
36. Jagetia, G.Ch. Venkatesh, P., Baliga, M. S. (2003). Evaluation of the radioprotective effect of *Aegle marmelos* (L.) Correa in cultured human peripheral blood lymphocytes

- exposed to different doses of g-radiation: a micronucleus study. *Mutagenesis* 18 (4): 387-393.
37. Singh N.P, McCoy M.T, Tice R.R, Schneider E.L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp. Cell Res* 1988; 175: 184-191.
38. Chawla Raman, Rajesh Arora, Raj Kumar, Ashok Sharma, Jagdish Prasad. Antioxidant activity of fractionated extracts of rhizomes of high-altitude *Podophyllum hexandrum*: Role in radiation protection. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2005; 273: 193-208.
39. Gandhi N.M, Mauyra D.K, Salvi V, Kapoor S, Mukherjee T, Nair CH. Radioprotection of DNA by Glycyrrhizic acid through scavenging free radicals. *J. Radiat. Res* 2004; 45:461-468.
40. Gandhi N.M, Nair, CH. Radiation Protection by Diethyldithiocarbamate: Protection of membrane and DNA *in vitro* and *in vivo* against γ -Radiation. *J. Radiat. Res* 2004; 45: 175-180.
41. Radha Sh, Jaimala Sh. Modification of gamma ray induced changes in the mouse hepatocytes by *Centella asiatica* extract: *in vivo* studies. *Phytotherapy research* 2005; 19(7):605-611.
42. Krishna A, Kumar A. Evaluation of radioprotective effects of Rajgira (*Amaranthus paniculatus*) extract in Swiss albino mice. *J. Radiat. Res* 2005; 46: 233-239.
43. Shetty T.K, Satav J.G, Nair C. K. Radiation Protection of DNA and Membrane *in vitro* by Extract of *Hemidesmus Indicus*. *Phytother. Res* 2005; 19, 387-390.
44. Uma Devi P, Ganasoundari B. Radiation Protection by the *Ocimum* Flavonoids Orientin and Vicenin: Mechanisms of Actino. *Radiation Research* 2000; 154: 455-460.
45. Lamartiniere C.A, Wang J, Smith-Johnson R.S. Soy isoflavones increase latency of spontaneous mammary tumors in mice. *J. Nutr* 2002; 132: 3186-3190.
46. Landauer MR, Srinivasan V, Shapiro A, Takimoto C, Seed T.M. Protection against lethal irradiation by genistein. *Int J Toxicol* 2000; 19:37-39.
47. Castillo M.E. Evaluación genotóxica mediante el test "in vivo" de micronúcleos en medula ósea de ratón de monómeros, flavan-3-oles, procianidinas y ésteres extraídos de la semilla de la uva. Tesis en opción de Grado Científico de Doctor en Ciencias. Centro: Facultad de Biología, U.H, Departamento: Biología vegetal, Cuba 2000.p.36-43.

48. Mian K.H, Mohamed S.S. Flavonoid (myricetin, quercetin, kaempferol, luteolin, and apigenin) content of edible tropical plants. *J Agric Fod Chem* 2001; 49(6):3106-3112.
49. Parshad R, Sanford K.K, Price F.M. Protective action of plant polyphenols on radiation-induced chromatid breaks in cultured human cells. *Anticancer Res* 1998; 18: 3263-3266.
50. Vijayalaxmi RJ, Leal B.Z, Meltz M.L. Effect of melatonin on mitotic and proliferation indices, and sister chromatid exchange in human blood lymphocytes. *Mutat Res* 1996; 351:187-191.
51. Vijayalaxmi RJ, Tan D.X, Herman T.S, Thomas C.R. Melatonin as a radioprotective agent: a review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004; 59: 639-653.
52. Badr FM, El Habit O.H., Harraz M.M. Radioprotective effect of melatonin assessed by measuring chromosomal damage in mitotic and meiotic cells. *Mutat Res* 1999; 444:367-372

Recibido: 08/09/09

Aceptado: 09/09/09