

Las plantas como radioprotectores potenciales frente a la radiación ionizante

Alena Alonso Martín, Eliseo Almeida Varela

Centro de Aplicaciones Tecnológicas y Desarrollo Nuclear (CEADEN)
Calle 30, N° 502, e/ 5^{ta} y 7^{ma}, Miramar, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba
alena@ceaden.edu.cu, eliseo@ceaden.edu.cu

Resumen

Los radioprotectores son agentes que reducen la toxicidad, mutagenicidad y otros efectos biológicos adversos de las radiaciones ionizantes en los organismos vivos. El desarrollo de agentes radioprotectores es de interés en las investigaciones por su potencial empleo en la exploración espacial, la radioterapia o la guerra nuclear. Sin embargo, continúa la búsqueda de radioprotectores efectivos que sean a la vez ideales y seguros, así como el desarrollo de ensayos clínicos con algunos de ellos. Por otra parte, diferentes grupos de investigación se han enfrascado durante varias décadas, en la búsqueda de fuentes alternativas a los compuestos químicos y sus análogos sintéticos existentes, con énfasis en los extractos vegetales. Este trabajo brinda información reciente acerca de especies de plantas, incluidas las existentes en Cuba (endémicas o no), para las cuales se han descrito propiedades radioprotectoras promisorias. Se discute además sobre los posibles mecanismos de radioprotección implicados en dicho efecto. Junto a las investigaciones realizadas, otros estudios serán necesarios para determinar el papel radioprotector de estas plantas en diferentes aplicaciones.

PLANTS AS POTENTIAL RADIOPROTECTORS AGAINST IONIZING RADIATION

Abstract

Radioprotectors are agents that reduce toxicity, mutagenicity, and other adverse biological effects from ionizing radiation on living organisms. The development of radioprotective agents has been the subject of intense research because of their potential use in radiation environments like spatial explorations, radiotherapy, and even nuclear war. However, the search for effective, ideal, and safe radioprotectors keeps on, as well as the development of clinical trials involving the use of some of them. On the other hand, several research groups have led their efforts to find alternative sources to the current chemical compounds and their synthetic analogs, with emphasis in the use of vegetal extracts. This review summarizes some of the most promising species, including Cuban endemic plants which have rendered significant radioprotection properties. The mechanisms involved in such effect are also discussed. In addition to the researches accomplished, further studies are required to assess the radioprotective potential of specific plant extracts aiming to be used in different applications.

Key words: *biological radiation effects, gamma radiation, plants, radioprotective substances, radiation protection, ionizing radiations*

Introducción

Radioprotectores: antecedentes, aplicaciones y desafíos actuales

Los radioprotectores son agentes que reducen la toxicidad, mutagenicidad y otros efectos biológicos adversos de las radiaciones ionizantes en los organismos vivos [1]. Con el advenimiento de la era nuclear 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 este programa, ya se habían caracterizado alrededor de 4000 de estos compuestos [2].

En la actualidad, la búsqueda de radioprotectores abarca otras posibles aplicaciones que incluyen exposiciones accidentales y ocupacionales, exposición a la radiación cósmica y en la radioterapia clínica. Esta última constituye uno de los tratamientos más comunes empleados contra el cáncer en humanos. Por tanto, uno de los principales desafíos en la investigación radiobiológica lo constituye lograr una protección efectiva de las células no tumorales contra el daño inducido por las radiaciones aplicadas en las terapias contra el cáncer. Para obtener resultados óptimos debe existir un balance entre la dosis de radiación aplicada total y el límite umbral de los tejidos críticos de los alrededores. A altas dosis de radiación se puede lograr un control más eficiente del tumor, si los tejidos normales son protegidos contra el daño inducido por esta. Es por ello, que el estudio de nuevos compuestos radioprotectores y sus mecanismos de acción constituyen también una vía para desarrollar metodologías más efectivas de aplicación [3].

Principales tipos de sustancias radioprotectoras conocidas

Se conoce una variedad de compuestos de diferente estructura molecular, uso terapéutico y funciones metabólicas, que muestran actividad radioprotectora [3]. Dentro de estos compuestos encontramos: los compuestos sulfhidrilos como los aminotioles, aminoácidos como cisteamina, poliaminas como la espermidina, y agentes antioxidantes y secuestradores de radicales libres como la vitamina C [3]. Los aminotioles fueron el primer grupo de compuestos identificados como radioprotectores potenciales. De todos los aminotioles, el ácido S-2-(3-aminopropilamino)-etilfosforotioico (amifostina) es el más estudiado y el único compuesto aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, para usarse en el tratamiento del cán-

cer de cabeza y cuello [4]. Sin embargo, el uso clínico de la amifostina es un tema controversial centrado principalmente en que este puede proteger también los tumores y tener un posible efecto tóxico sobre algunos tejidos [5-7].

En general, un radioprotector ideal debe ser inocuo (en un amplio intervalo de dosis), barato, de rápida absorción; así como administrarse oralmente y actuar por diferentes mecanismos. Los compuestos químicos y sus análogos sintéticos tienen la desventaja de elevada toxicidad a dosis protectoras, así como la incapacidad de proveer protección post-irradiación. Por ello, en las últimas dos décadas, los investigadores han centrado su atención hacia la obtención a partir de fuentes naturales de nuevos agentes con menor toxicidad y altamente efectivos a concentraciones no tóxicas [8].

Los extractos de plantas como radioprotectores potenciales

Históricamente, las plantas se han utilizado de forma tradicional para el tratamiento de diversos padecimientos humanos [8]. En general, poseen las características de un radioprotector ideal como consecuencia de la variedad de compuestos químicos que contienen. Este arsenal de compuestos puede actuar por diferentes mecanismos, o de forma sinérgica, si bien algunos de ellos pueden generar un efecto tóxico que sea atenuado por el resto. Muchos de los estudios de radioprotección que se realizan en la actualidad se concentran en la evaluación del extracto completo de un constituyente aislado y en algunos casos del extracto fraccionado [9].

Recientemente, se demostró mediante la realización del ensayo de micronúcleos en linfocitos periféricos de sangre humana, que el extracto de *Aegle marmelos* (Marmelo) presenta efecto radioprotector frente a la radiación ionizante. El mecanismo exacto por el cual actúa este extracto aún se desconoce. Sin embargo, el secuestro de radicales libres producido por la radiación parece ser uno de los más importantes [10].

El extracto etanólico de las hojas de *Piper betel* (Betel o Areca) también presenta carácter radioprotector. Este es capaz de prevenir la peroxidación lipídica *in vitro* y las roturas de cadena en el plásmido pBR322. Dicha actividad radioprotectora, se sugiere, se debe a su habilidad de secuestrar radicales hidroxilo y superóxido, lo cual se atribuye primariamente a sus componentes fenólicos [11].

Tanto el extracto de *Podophyllum hexandrum* (Manzano del Himalaya) como sus fracciones, han revelado habilidad radioprotectora determinada por su capacidad antioxidante, protección al ADN (plásmido pBR322), así como actividad quelante de iones metálicos y reducción de la peroxidación lipídica [9]. Asimismo se ha descrito, con el empleo de ratones en desarrollo, su protección contra el daño inducido por la radiación en los sistemas nervioso y gastrointestinal [8]. Un estudio espectrofotométrico demostró que las fracciones a las que se atribuye dicha capacidad radioprotectora, son ricas en polifenoles y lignanos [12].

La eficacia radioprotectora de un extracto acuoso de *Amaranthus paniculatus* (Amaranto) fue evaluada *in vivo* en ratones albinos Swiss. La administración oral

de este extracto, por un período de 15 días previos a la irradiación, redujo la mortalidad y protegió el sistema hematopoyético de dichos ratones [13].

Las investigaciones referidas constituyen ejemplos ilustrativos que demuestran o sugieren algunos de los mecanismos que convierten a diferentes extractos y fracciones vegetales en radioprotectores potenciales. Algunas de las vías por las cuales estos extractos actúan frente a la radiación ionizante se muestran en la figura. En particular, la existencia de mecanismos como el secuestro de radicales libres o la protección contra la peroxidación lipídica, pueden indicar la presencia de un radioprotector. Algunos de estos ensayos y criterios se emplean en la búsqueda de extractos con potencial radioprotector en Cuba.

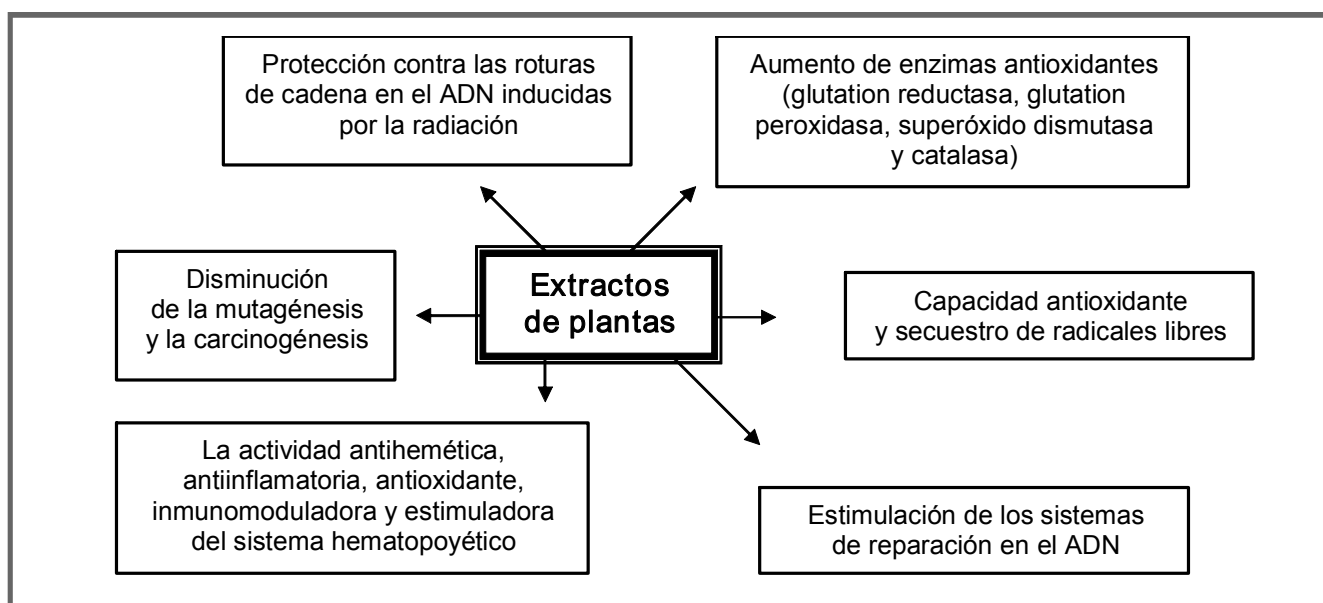


Figura. Algunos de los posibles mecanismos de acción de los extractos de plantas con potencialidad radioprotectora.

Plantas existentes en Cuba como radioprotectores potenciales

Cuba cuenta con una vasta flora y tradición popular en el uso de la medicina verde para la prevención y cura de diversas enfermedades. Sin embargo, los estudios dirigidos a la evaluación genético-toxicológica y la acción anticarcinogénica de ésta, son realmente escasos. Ramos y colaboradores, en 2003 demostraron la capacidad antioxidante de 45 especies de plantas utilizadas en la medicina tradicional cubana [14]. Dicha capacidad sitúa a estas plantas como potenciales radioprotectoras, lo que ampliaría su uso terapéutico.

En una primera evaluación de algunas plantas, especies como *Cymbopogon citratus* (DC) Staff (Caña Santa), muy utilizada por la población cubana, ha demostrado su efecto radioprotector en células de *Escherichia coli* [15]. De igual forma, utilizando el ensayo SOS Chromotest, una mezcla de polifenoles con alto contenido de taninos extraída de la corteza de pino (*Pinus caribaea*, Morelet) evidenció su carácter radioprotector [16]. En ambos casos, se ha sugerido el secuestro de radicales libres como el mecanismo de radioprotección presente.

Así mismo, la evaluación del Vimang® -fármaco que se obtiene a partir de la especie *Mangifera indica* L

(árbol del mango)- mediante diferentes ensayos de radioprotección (SOS Chromotest, ensayos de peroxidación lipídica y de reducción del MTT en eritrocitos humanos) indicó que este producto es capaz de proteger diferentes estructuras celulares como: ADN, membranas y mitocondrias contra la acción de la radiación gamma [17].

Por otra parte, el género *Phyllanthus* en nuestro país está representado por unas 80 especies vegetales (75% de endemismo) que en su mayoría son investigadas con el fin de explotar su potencial terapéutico [18]. Este género muestra actividad protectora contra el efecto clastogénico y mutagénico ocasionado por diferentes mutágenos ambientales [19-22]. Además, contiene principios activos antitumorales [23,24]. En particular, el extracto acuoso de la especie *Phyllanthus orbicularis* HBK (endémica de Cuba), comúnmente conocida como Alegría, muestra propiedades antivirales contra los virus Herpes Simple Tipos 1 y 2 y de la Hepatitis B [18, 25,26]. Se ha demostrado además que este extracto tiene propiedades antimutagénicas y antioxidantes [27-29]. Su potencial radioprotector frente a radiación gamma fue demostrado por nuestro grupo de trabajo en células microbianas mediante el ensayo SOS Chromotest [15, 30] y recientemente mediante el ensayo de Ames [31]. De igual forma, se demostró su capacidad de proteger *in vitro* contra las roturas de cadena en el ADN generadas por la radiación ionizante, medido como una disminución del nivel de roturas en las hebras de ADN [31]. Los datos obtenidos de estos últimos ensayos corroboraron el efecto antioxidante del extracto, posiblemente asociado a su capacidad de secuestro de radicales libres del oxígeno. Esta capacidad debe ser el mecanismo predominante del extracto para la radioprotección observada en los dos modelos bacterianos, como se ha indicado previamente para otras especies de plantas como *Aegle marmelos* L. [10], *Amaranthus paniculatus* [13], *Curcuma longa* [32], *Hemidesmus indicus* [33], *Mentha piperita* L. [34], *Panax ginseng* [9], *Piper betel* [11], *Piper longum* [35], *Rhodiola imbricata* Edgew [36], *Syzygium Cumini* [37] y *Terminalia chebula* [38].

Adicionalmente, el efecto antígenotóxico y antimutagénico del extracto se detectó cuando las células de *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* se trataron con dicho extracto después de la irradiación. Se ha sugerido, además, que el extracto acuoso de esta planta contiene compuestos que pueden operar por algún mecanismo diferente a su actividad antioxidante, posiblemente por estimulación de sistemas de reparación del daño en el ADN inducido por los rayos gamma [15, 31, 39].

La capacidad radioprotectora de extractos de plantas existentes en Cuba (endémicas o no) amplían su potencial terapéutico, con particular relevancia para la especie *Phyllanthus orbicularis* HBK. En nuestra opinión, el siguiente paso sería ampliar la evaluación del potencial radioprotector de esta especie vegetal empleando sistemas eucarióticos *in vitro* y utilizar modelos animales *in vivo* para estimar daños a sistemas como el hematopoyético y gastrointestinal, así como la sobrevivencia. Un avance en este sentido, así como el esclarecimiento de los mecanismos de acción vinculados a la protección, facilitaría el empleo de esta especie en las diferentes aplicaciones potenciales de los radioprotectores, con énfasis en la radioterapia contra el cáncer.

Conclusiones

Existe hasta el momento una gran variedad de plantas cuyo potencial para mitigar el daño inducido por la radiación ionizante quedó demostrado. A su vez, entre los principales mecanismos de acción se encuentra el secuestro de radicales libres, el cual ha sido propuesto en muchas de estas plantas. Entre las plantas presentes en Cuba con estas características se encuentra principalmente la especie endémica *Phyllanthus orbicularis* HBK, cuyas propiedades antivirales, antimutagénicas, antígenotóxicas y radioprotectoras la convierten también en una especie promisorias para aplicaciones biomédicas.

Referencias Bibliográficas

- [1] LITTLEFIELD LG, JOINER EE, COILER SP, et. al. Concentration dependent protection against X-ray-induced chromosome aberrations in human lymphocytes by aminothiols WR-1065. *Radiat. Res.* 1993; 133: 88-93.
- [2] SWEENEY T R. A survey of compounds from the antiradiation drug development program of the US army medical research and development command (Walter Red Inst Res). Washington DC: US Government Printing Office, 1979. p. 1-851.
- [3] NAIR CHKK, PARIDA DK, NOMURA T. Radioprotectors in Radiotherapy. *J. Radiat. Res.* 2001; 42: 21-37.
- [4] PAMUJULA S, KISHORE V, RIDER B, et. al. Radioprotection in mice following oral delivery of amifostine nanoparticles. *Int. J. Radiat. Biol.* 2005; 81(3): 251-257.
- [5] ANDREASSEN CN, GRAU C, LINDEGAARD JC. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2003; 13(1): 62-72.
- [6] RADEN D, FEHLAUER F, BAJROVIC A, et. al. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology.* 2004; 70: 261-264.
- [7] SASSE AD, CLARK LG, SASSE EC, CLARK OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(3): 784-91.
- [8] JAGETIA GC. Radioprotective potential of plants and herbs against the effects of ionizing radiation. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2007; 40: 74-81.
- [9] ARORA R, GUPTA D, CHAWLA R, et. al. Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects. *Phytother. Res.* 2005; 19: 1-22.
- [10] JAGETIA GCH, VENKATESH P, BALIGA MS. 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* 2003; 18(4): 387-393.
- [11] BATTACHARYA S, SUBRAMANIAN M, ROYCHOWDHURY S, et. al. Radioprotective property of the ethanolic extract of *Piper betel* Leaf. *J. Radiat. Res.* 2005; 46: 165-171.
- [12] CHAWLA R, ARORA R, KUMAR R, et. al. Antioxidant activity of fractionated extracts of rhizomes of high-altitude *Podophyllum hexandrum*: Role in radiation protection. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2005; 273: 193-208.
- [13] KRISHNA A, KUMAR A. Evaluation of radioprotective effects of Rajgira (*Amaranthus paniculatus*:) extract in Swiss albino mice. *J. Radiat. Res.* 2005; 46: 233-239.
- [14] RAMOS A, VISOZO A, PILOTO J, et. al. Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. *J. Ethnopharm.* 2003; 87: 241-246.
- [15] FUENTES JL, ALONSO A, CUÉTARA E, et. al. Usefulness of SOS Chromotest in the study of medicinal plant as radioprotectors. *Intern J. Radiat Biol.* 2006; 82(5): 323-329.
- [16] FUENTES JL, VERNHE M, CUETARA EB, et. al. Tannins from barks of *Pinus caribaea* protect *Escherichia coli* cells against DNA damage induced by α -rays. *Fitoterapia.* 2006; 77: 116-120.
- [17] ROSARIO LA. Evaluación *in vitro* del efecto radioprotector del extracto acuoso de *Manguifera indica* L. (Vimang). Tesis de Diploma. Universidad de la Habana. Facultad de Biología, 2007.
- [18] DEL BARRIO G, PARRA F. Evaluation of the antiviral activity of an aqueous extract from *Phyllanthus orbicularis*. *J Ethnopharm.* 2000; 72: 317-322.
- [19] DHIR H, ROY AK, SHARMA A. Relative efficiency of *Phyllanthus emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying Pb and Al induced Sister Chromatid Exchanges in Mouse bone marrow. *Environm. Mol. Mutagen.* 1993; 21(3): 229-236.
- [20] GHOSH AC. Relative protection given by extract of *Phyllanthus emblica* fruit and equivalent amount of vitamin C against a known clastogen CsCl. *Food Chem. Toxicol.* 1992; 30(10): 865-869.
- [21] GOWRISHANKER G, VIVEKANANDAN OS. *In vivo* studies of a crude extract of *Phyllanthus amarus* L. in modifying the genotoxicity induced in *Vicia faba* L. by tannery effluents. *Mutat. Res.* 1994; 322: 185-192.
- [22] NANDI P, TALUKDER G, SHARMA A. Dietary Chemoprevention of Clastogenic Effects Of 3,4-Benzo(A)Pyrene By *Embllica Officinalis* Gaertn. Fruit Extract. *British. J. Cancer.* 1997; 76(10): 1279-1283.
- [23] SRIPANIDKULCHAI B, TATTAWASART U, LAUPATARAKASEM P, et. al. Antimutagenic and anticarcinogenic effects of *Phyllanthus amarus*:. *Phytomedicine.* 2002; 9: 26-32.
- [24] KUMAR KBH, KUTTAN R. Chemoprotective activity of an extract of *Phyllanthus amarus* against cyclophosphamide induced toxicity in mice. *Phytomedicine.* 2005; 12: 494-500.

Recibido: 1 de julio de 2008

Aceptado: 23 de octubre de 2008