

# **Ensayo del ácido lipoico como radioprotector en un modelo experimental de síndrome agudo por radiación**

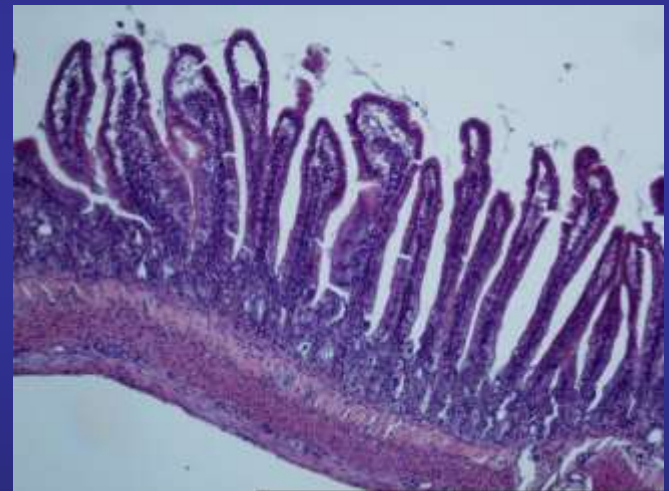
**XI Congreso Argentino de Seguridad Radiológica y Nuclear**

**Buenos Aires, 6 de octubre de 2017**

## SÍNDROME AGUDO POR RADIACIONES

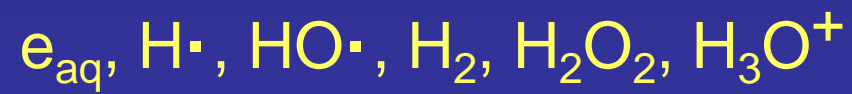
- Trastornos hematopoyéticos (médula ósea): inmunodepresión, anemia
- Trastornos gastrointestinales (intestino delgado): hemorragias, malabsorción
- Septicemia
- Trastornos neurológicos (cerebro)

Tratamiento: Radioprotección y mitigación

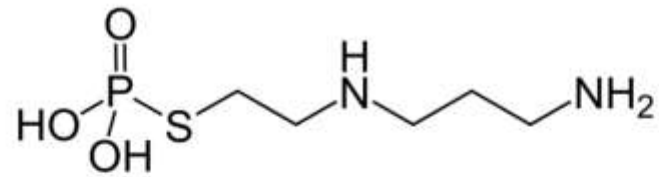


Rata, 2 Gy RX, duodeno, 48 horas

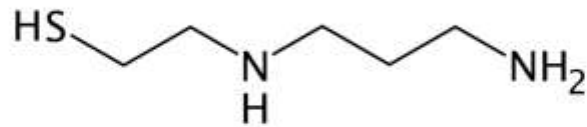
Radiación ionizante



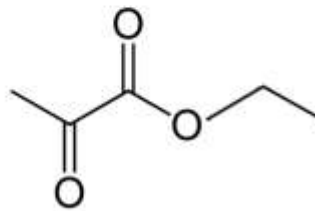
ROS + RNS



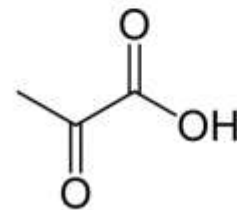
**Amifostina (WR-2721)**



**WR-1065**



**Piruvato de etilo**



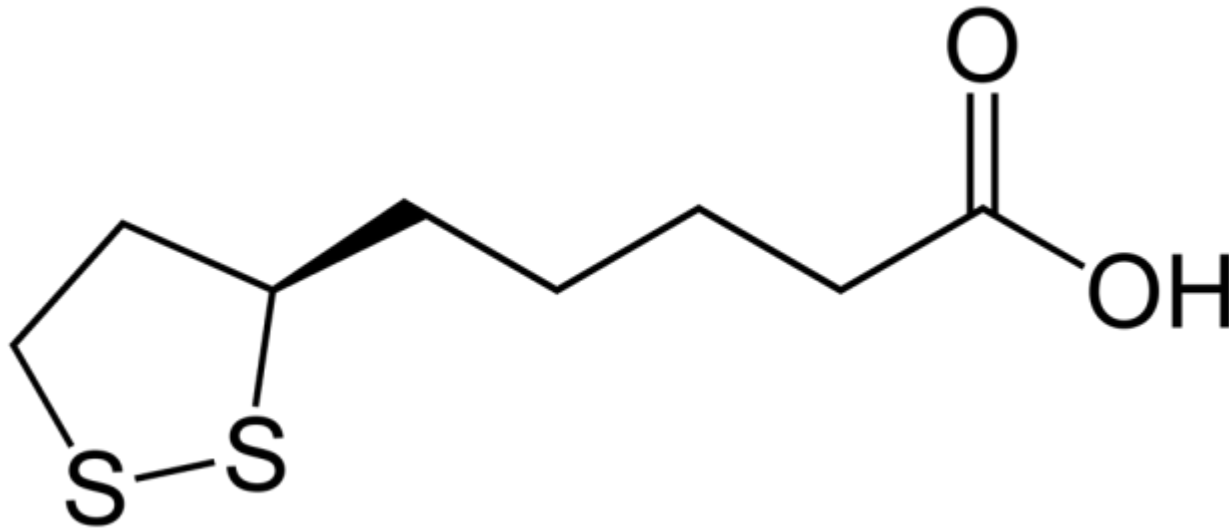
**Ácido pirúvico**

***Efectos directos no enzimáticos:***



***Efectos indirectos:***

- **Aumenta la producción de NADPH, manteniendo así al glutatión en su forma reducida**
- **Provee sustratos que conducen a una mayor síntesis de ATP, por el Ciclo de Krebs**
- **Inhibe la liberación sistémica de citoquinas (por ejemplo, TNF- $\alpha$ )**
- **Inhibe la expresión de proteínas pro-apoptóticas**



Cofactor esencial de sistemas enzimáticos vinculados con la producción de energía en eucariotas

Scavenger de ROS (particularmente en su forma reducida)

**Radiación X  
(2 Gy,  
cuerpo  
entero)**

**Ensayo  
Cometa en  
sangre de  
rata a una  
hora post  
irradiación**

	<b>Parámetros Cometa</b>		
	Longitud cola (µm)	ADN% cola	Momento cola (unidades arbitrarias)
<b>Hembras</b>			
Control	3,09 ± 0,27	0,17 ± 0,015	0,019 ± 0,0014
2 Gy	25,50 ± 4,01 <sup>a</sup>	20,93 ± 3,8 <sup>a</sup>	5,33 ± 0,93 <sup>a</sup>
2 Gy + AL	16,38 ± 2,29 <sup>a,d</sup>	13,37 ± 3,70 <sup>a,d</sup>	3,37 ± 0,70 <sup>a,d</sup>
2 Gy + WR-2721	6,19 ± 1,23 <sup>a,b</sup>	4,99 ± 1,09 <sup>a,b</sup>	1,12 ± 0,24 <sup>a,b</sup>
AL	3,30 ± 0,40 <sup>c</sup>	0,22 ± 0,03 <sup>d</sup>	0,023 ± 0,0017 <sup>d</sup>
WR-2721	3,40 ± 0,43 <sup>c</sup>	0,30 ± 0,037 <sup>a</sup>	0,028 ± 0,0045 <sup>d</sup>
<b>Machos</b>			
Control	3,11 ± 0,25	0,20 ± 0,013	0,026 ± 0,0019
2 Gy	23,40 ± 3,01 <sup>a</sup>	19,10 ± 2,03 <sup>a</sup>	3,99 ± 0,42 <sup>a</sup>
2 Gy + AL	17,60 ± 2,80 <sup>a,d</sup>	14,44 ± 2,70 <sup>a,b</sup>	3,77 ± 0,70 <sup>a,c</sup>
2 Gy + WR-2721	5,47 ± 1,14 <sup>b,d</sup>	4,12 ± 0,86 <sup>a,b</sup>	0,89 ± 0,19 <sup>a,b</sup>
AL	3,50 ± 0,60 <sup>c</sup>	0,18 ± 0,02 <sup>c</sup>	0,018 ± 0,002 <sup>a</sup>
WR-2721	3,08 ± 0,43 <sup>c</sup>	0,30 ± 0,037 <sup>a</sup>	0,035 ± 0,0045 <sup>d</sup>

Control se refiere a la sangre de animales sin irradiar. Los datos son valores promedio ± DE (cinco animales).

a.  $p < 0,001$  cuando se compara con el grupo Control

b.  $p < 0,001$  cuando se compara con el grupo "2 Gy"

c.  $p > 0,05$  cuando se compara con el grupo Control

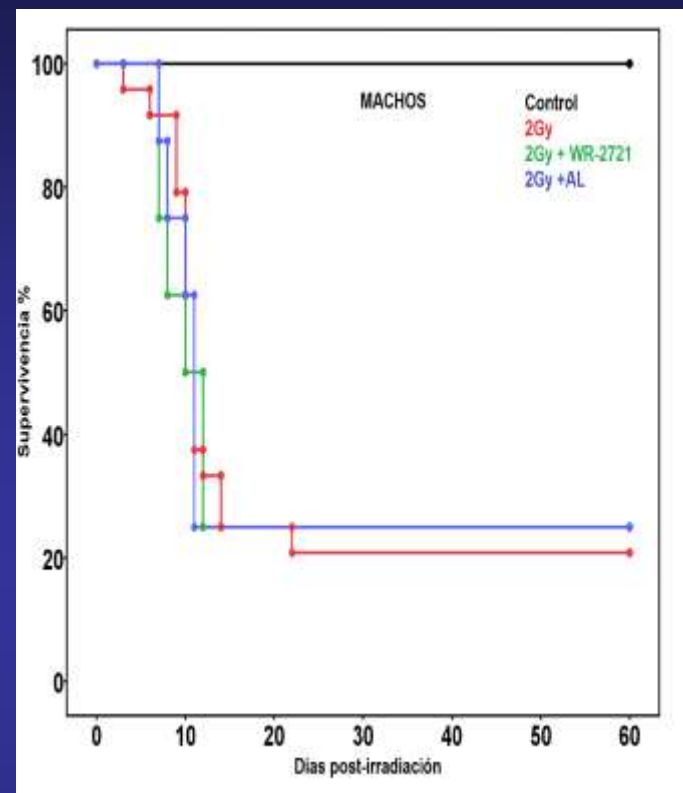
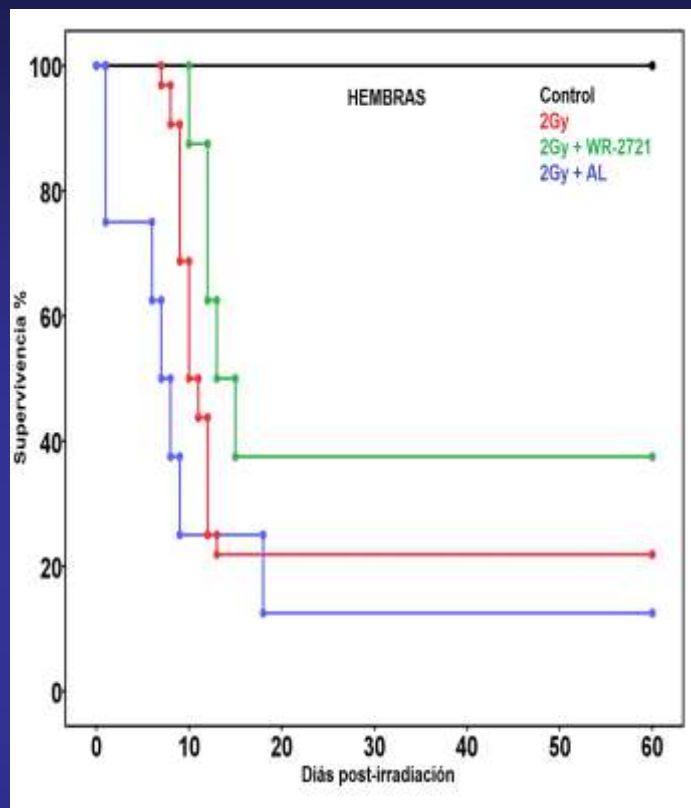
d.  $p < 0,05$  cuando se compara con el grupo Control

## Efecto de la irradiación con rayos X y de los tratamientos radioprotectores sobre parámetros hematológicos

- a.  $p > 0,1$  comparando con Control
- b.  $p < 0,01$  comparando con Control
- c.  $p < 0,05$  comparando con "2 Gy"
- d.  $p > 0,05$  comparando con Control
- e.  $p < 0,05$  comparando con Control

	48 horas post irradiación		7 días post irradiación	
	Eritrocitos ( $\times 10^6$ cél./mm <sup>3</sup> )	Leucocitos ( $\times 10^3$ cél./mm <sup>3</sup> )	Eritrocitos ( $\times 10^6$ cél./mm <sup>3</sup> )	Leucocitos ( $\times 10^3$ cél./mm <sup>3</sup> )
<b>Hembras</b>				
Control	4,5 ± 0,3	9,52 ± 1,2	4,79 ± 0,5	9,41 ± 1,04
2 Gy	4,54 ± 0,69 <sup>a</sup>	1,06 ± 0,23 <sup>b</sup>	2,95 ± 1,33 <sup>b</sup>	0,71 ± 0,1 <sup>b</sup>
2 Gy + AL	5,47 ± 0,81 <sup>b,c</sup>	1,17 ± 0,44 <sup>b</sup>	5,04 ± 0,44 <sup>a,c</sup>	0,81 ± 0,34 <sup>d</sup>
2 Gy + WR-2721	3,8 ± 0,5 <sup>b,c</sup>	1,1 ± 0,4 <sup>b</sup>	4,58 ± 0,50 <sup>c</sup>	1,71 ± 0,55 <sup>c</sup>
AL	5,75 ± 0,38 <sup>b</sup>	8,33 ± 1,36 <sup>d</sup>	5,79 ± 0,61 <sup>b</sup>	9,8 ± 1,65 <sup>a</sup>
WR-2721	4,0 ± 1,4 <sup>a</sup>	7,8 ± 0,4 <sup>b</sup>	4,07 ± 0,64 <sup>e</sup>	8,49 ± 1,56 <sup>a</sup>
<b>Machos</b>				
Control	4,23 ± 0,4	8,2 ± 1,4	4,25 ± 0,39	8,17 ± 1,4
2 Gy	4,49 ± 0,38 <sup>a</sup>	0,98 ± 0,21 <sup>b</sup>	4,28 ± 0,56 <sup>a</sup>	0,95 ± 0,25 <sup>b</sup>
2 Gy + AL	4,44 ± 0,96 <sup>a</sup>	0,83 ± 0,20 <sup>b</sup>	4,31 ± 0,52 <sup>a</sup>	0,81 ± 0,11 <sup>b</sup>
2 Gy + WR-2721	4,3 ± 0,9 <sup>a</sup>	1,5 ± 0,2 <sup>b</sup>	4,32 ± 0,56 <sup>a</sup>	0,68 ± 0,21 <sup>c</sup>
AL	5,44 ± 0,4 <sup>b</sup>	8,78 ± 1,11 <sup>a</sup>	5,15 ± 0,81 <sup>e</sup>	8,82 ± 1,72 <sup>a</sup>
WR-2721	2,3 ± 0,6 <sup>b</sup>	10,1 ± 1,8 <sup>a</sup>	4,01 ± 0,83 <sup>a</sup>	12,08 ± 0,37 <sup>b</sup>





Evaluación de supervivencia a la irradiación con rayos X a una dosis de 2 Gy y el efecto radioprotector del ácido lipoico (AL) y la amifostina (WR-2721). Curvas de supervivencia de Kaplan Meier. **Izquierda:** Hembras. **Derecha:** Machos. Grupos: **Control** (no irradiados); **2 Gy** (irradiados solamente); **2 Gy + WR-2721** (irradiados y tratados con amifostina 100 mg/kg); **2 Gy + AL** (irradiados y tratados con ácido lipoico 550 mg/kg).

- El ácido lipoico en su forma oxidada es una sustancia con toxicidad muy baja y es bien tolerado, independientemente de la forma en que se lo administre.
- En este trabajo mostró que en la dosis y tiempo que se administró fue capaz de reducir el daño sobre el ADN provocado por las radiaciones ionizantes como también de proteger de un modo significativo a los eritrocitos, en el caso de las hembras.
- Ambos efectos pueden adjudicarse a su conocida capacidad como antioxidante, tanto directa como indirectamente a través del sostenimiento del estatus redox celular.
- La amifostina es eficiente reduciendo el daño genético pero a la dosis utilizada ya presentó alguna toxicidad sobre los eritrocitos y leucocitos. Por otra parte, ninguna de estas dos sustancias fue capaz de revertir la caída severa en la sobrevivencia de los animales en ambos sexos. Debe mencionarse sin embargo que la amifostina en dosis mayores sí lo consigue.



**UNIDEF**  
CONICET MINDEF

**GRACIAS!!**

**Maciel, M.E.<sup>1,2</sup>, Costantini, M.H.<sup>1,2</sup>, Formosa Lemoine, F.<sup>1</sup>, López, G.D.<sup>1</sup>,  
Montalto, M.<sup>1</sup>, Díaz Gómez, M.I.<sup>1</sup>, Castro, J.A.<sup>1</sup>, Castro, G.D.<sup>1,2</sup>**

- 1. UNIDEF, Centro de Investigaciones Toxicológicas (CEITOX), MINDEF-  
CONICET. CITEDEF. Juan B. de La Salle 4397. 1603 Villa Martelli.  
E-mail: [mmaciel@citedef.gob.ar](mailto:mmaciel@citedef.gob.ar)**
- 2. Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental, Universidad Nacional de  
San Martín (UNSAM). Avenida 25 de Mayo y Francia. 1650 San Martín.**