

Últimos avances en radioprotectores de origen natural

i+d

Colección Documentos I+D 21.2013

Últimos avances en radioprotectores de origen natural

Últimos avances en radioprotectores de origen natural

Editores-coordinadores: José Miguel Soriano del Castillo
y Alegría Montoro Pastor

Colección
Documentos I+D
21.2013



Colección: Documentos I + D

Referencia: DID-21.13

Los autores quieren agradecer al Consejo de Seguridad Nuclear por el interés en la publicación de este libro que forma parte del proyecto titulado "Estudio de radioprotectores de origen alimentario para pacientes y trabajadores en procedimientos de tratamiento o diagnóstico médico con radiaciones" (2696/SRO) dentro de las ayudas de I+D relacionado con la seguridad nuclear y la protección radiológica. Por otro lado, los autores quieren agradecer a la Universidad de Valencia, al Hospital Universitario y Politécnico La Fe y al Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental el apoyo para la elaboración de este libro, así como a Dña. Ana Sarrias Giménez por sus correcciones del texto.

Copyright 2013, Consejo de Seguridad Nuclear

Edita y distribuye:
Consejo de Seguridad Nuclear
C/ Justo Dorado, 11. 28040 Madrid. España
www.csn.es
peticiones@csn.es

Maquetación: TAU Diseño S.A.
www.taudesign.com

Impresión:

Depósito legal: M-25232-2013

Impreso en papel



ÍNDICE

Prólogo	9
Prefacio	11
I. LA RADIACIÓN Y SUS EFECTOS	14
I.1. Tipos de radiación	15
I.2. Conceptos, magnitudes y unidades asociadas a la radiación ionizante	18
I.3. Fuentes de radiación	20
I.4. Curvas de supervivencia	21
I.5. Diferentes vías de exposición: generadores de radiación y contaminación; radiación interna y externa	23
I.6. Interacción de la radiación ionizante con la materia viva	24
I.7. Teoría del blanco y teoría de los efectos no dirigidos	32
I.8. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes	33
I.9. Radiosensibilidad en personas, especies y líneas celulares	39
I.10. Mecanismos de reparación del daño del ADN	40
I.11. Uso de biomarcadores tras la exposición a radiación ionizante	41
Bibliografía	50
II. RADIOPROTECTORES: GENERALIDADES	53
II.1. Introducción	54
II.2. Clasificación de los radioprotectores	55
II.3. Mecanismos de acción de los radioprotectores	57
II.4. Radioprotectores naturales	59
II.5. Aplicaciones de los radioprotectores naturales	61
Bibliografía	68
III. PRINCIPIOS NATURALES CON EFECTO RADIOPROTECTOR	71
III.1. Ácido glicirrónico	72
III.2. Ácido ferúlico	72
III.3. Ácido rosmarínico	73
III.4. Alginato	74
III.5. Cafeína	74
III.6. β -caroteno	75
III.7. Carnosol	76
III.8. Clorofilina	77
III.9. Curcumina	77
III.10. Embelina	79
III.11. Epicatequina	79
III.12. Epigallocatequina galato	80
III.13. Ergotioneína	80
III.14. Eugenol	81

III.15. Genisteína	81
III.16. Glutati3n	82
III.17. Hesperidina	82
III.18. Mangiferina	83
III.19. Melatonina	84
III.20. Minerales y oligoelementos	84
III.21. Naringina	89
III.22. Orientina	90
III.23. Quercetina	90
III.24. Resveratrol	91
III.25. Rutina	92
III.26. Sesamol	93
III.27. Super3xido dismutasa (SOD)	93
III.28. Tempol	94
III.29. Timol	94
III.30. Troxerutina	95
III.31. Vanillina	96
III.32. Vicenina	96
III.33. Vinblastin sulfato	97
III.34. Vitamina A	97
III.35. Vitamina C (3cido asc3rbico)	98
III.36. Vitamina E	100
III.37. Zingerona	103
Bibliograf3a	105
IV. ORGANISMOS NATURALES CON EFECTO RADIOPROTECTOR	115
IV.1. Acorus calamus	117
IV.2. Amaranthus cruentus	120
IV.3. Angelica sinensis	123
IV.4. Asparagus racemosus	126
IV.5. Centella asiatica	128
IV.6. Ganoderma lucidum	132
IV.7. Ginkgo biloba	136
IV.8. Elaeagnus rhamnoides	141
IV.9. Justicia adhatoda	145
IV.10. Lycium barbarum	147
IV.11. Mentha arvensis	150
IV.12. Mentha piperita	156
IV.13. Moringa oleifera	159
IV.14. Nelumbo nucifera Gaertn	163
IV.15. Ocimum tenuiflorum	166
IV.16. Panax ginseng	168
IV.17. Phyllanthus niruri	171

IV.18. Phyllobium chinense	174
IV.19. Piper longum	176
IV.20. Psidium guajava	177
IV.21. Rosmarinus officinalis	180
IV.22. Spinacia oleracea	183
IV.23. Syzygium cumini	185
IV.24. Withania somnifera	188
IV.25. Xylopia aethiopica	190
IV.26. Zingiber officinale	193
Bibliografía	197
V. PREPARADOS / FORMULACIONES NATURALES CON EFECTO RADIOPROTECTOR	206
V.1. Abana	207
V.2. Bu-Zhong-yl-ql-tang	208
V.3. Cistona	209
V.4. Geriforte	210
V.5. Mentat	211
V.6. Propóleo	211
V.7. Triphala	216
Bibliografía	218

LISTADO DE AUTORES

Si no conozco una cosa, la investigaré.

Louis Pasteur

*Es muy difícil derrotar a un programa
de investigación que esté defendido
por científicos imaginativos y de talento.*

Imre Lakatos

Violeta Atienza Tamarit

Departamento de Botánica, Facultad de Biología. Universidad de Valencia,
C/ Doctor Moliner 50. 46100 Burjassot, Valencia, España

Cristian Candela Juan

Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Bulevar sur s/n, 46026, Valencia, España.

Guillermo Alejandro García Bort

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia,
Universidad de Valencia Av. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100, Burjasot,
Valencia, España.

Sheila Llop Trencó

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia,
Universidad de Valencia. Av. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100, Burjasot,
Valencia, España.

Alegría Montoro Pastor

Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Bulevar sur s/n, 46026, Valencia, España.

Ximena Orbe

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia,
Universidad de Valencia. Av. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100, Burjasot,
Valencia, España.

Eileen Pernot

Programa de investigación en radiaciones, Centro de Investigación en Epide-
miología Ambiental (CREAL), Parque de Investigación Biomédica de Barce-
lona (PRBB), 08003 Barcelona, España.

Natividad Sebastià Fabregat

Servicio de Protección Radiológica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Bulevar sur s/n, 46026, Valencia,
España.

Carla Soler Quiles

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia,
Universitat de València. Av. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100, Burjasot,
Valencia, España.

José Miguel Soriano del Castillo

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia,
Universidad de Valencia. Av. Vicent Andrés Estellés s/n. 46100, Burjasot,
Valencia, España.

Juan Ignacio Villaescusa Blanca

Servicio de Protección Radiológica, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Bulevar
sur s/n, 46026, Valencia, España.

Prólogo

El CSN colabora, de forma habitual, con científicos y tecnólogos en materia de Seguridad Nuclear y Protección Radiológica.

Esta publicación se enmarca en las líneas de cooperación del CSN con grupos de investigadores en el ámbito de la Protección Radiológica.

Los usos de las radiaciones ionizantes son múltiples y en la sociedad actual se ha experimentado un incremento importante en áreas tan diversas como la medicina, la agricultura, la conservación de alimentos y la energía. En concreto, los usos médicos han tenido un importante desarrollo en los últimos años. No obstante, los efectos adversos de las radiaciones son bien conocidos, por ello, los principios de optimización y justificación forman parte del buen hacer de los profesionales que trabajan en esta materia.

La población en general está expuesta a radiaciones procedentes de fuentes naturales y artificiales. La principal contribución a la dosis total que recibe la población de origen artificial son las exposiciones médicas (35%), con propósito tanto diagnóstico como terapéutico, de ahí la importancia de proteger a la población de los efectos indeseados de exposiciones a la radiación innecesarias, tanto en condiciones normales como ante potenciales situaciones accidentales.

Los avances científicos han permitido conocer y comprender los efectos biológicos de las radiaciones y a partir de ahí desarrollar líneas de investigación encaminadas a la búsqueda de agentes con efecto radioprotector.

Los autores de esta publicación hacen una introducción a los conceptos básicos de radiación, fuentes, dosimetría, radiosensibilidad en personas, especies y líneas celulares, mecanismos de reparación y uso de biomarcadores tras la exposición a radiación ionizante y posteriormente un estudio riguroso de radioprotectores de origen natural.

Los lectores que se acerquen a esta publicación, podrán disfrutar de una obra didáctica exhaustiva y novedosa que resultará de gran utilidad para expertos y despertará curiosidad a los no expertos acerca de los desarrollos científicos en esta materia.

Felicito a los autores y les animo a continuar en esta línea de investigación. Estoy profundamente convencida de que solo a través del conocimiento podremos ser competitivos en el ámbito global.

Rosario Velasco García
Vicepresidenta del CSN

Prefacio

Este año se cumplen 160 años del nacimiento del descubridor de la radiactividad; Henri Becquerel. Su descubrimiento, a la edad de 44 años, supuso una nueva herramienta natural con grandes aplicaciones en todos los sectores, lo que ha mejorado las condiciones humanas; tanto a nivel energético como de la salud. Sin embargo, mucha gente desconoce que para alcanzar sus resultados tuvo que pasar una serendipia. Este término define a los descubrimientos accidentales, afortunados e inesperados que ocurren cuando se busca algo distinto, y el doctor Becquerel lo sufrió cuando investigaba sobre la fosforescencia, y colocó, por casualidad o causalidad, según creamos, sales de uranio sobre una placa fotográfica en una zona oscura, comprobando que la placa se ennegrecía por efecto de la radiación. El realizar, en ciencia, la serendipia es un proceso muy habitual que suele pasar inadvertido a muchos científicos. Y para observar aquella zona oscura en la placa se necesitaba tener altas dosis de observación y de poseer una mente abierta para poder comprender que no podía ser un error cometido en el laboratorio. Marie Curie dijo una vez que “la humanidad necesita personas prácticas, que saquen el mayor provecho de su trabajo, y, que sin olvidar el interés general, salvaguarden sus propios intereses. Pero la humanidad también necesita soñadores, para quienes el desarrollo de una tarea sea tan cautivante que les resulte imposible dedicar su atención a su propio beneficio”. Ese espíritu onírico refleja que la persistencia en el trabajo siempre da frutos prometedores.

La persistencia de la armada estadounidense, a través del Walter Reed Army Institute of Research, permitió realizar diversos estudios para proteger a sus soldados de la radiación en caso de una confrontación nuclear; y cuyos resultados confluyeron en un nuevo compuesto químico; el 2721 (WR-2721), conocido como la amifostina. Este compuesto aunque efectivo puede presentar diversos efectos secundarios incluyendo hipotensión, emesis, somnolencia, estornudos, gusto metálico, hipocalcemia, náuseas y vómitos. Por esta razón, en los últimos años se ha enfocado la búsqueda de otras sustancias obtenidas de la naturaleza. A fin de cuentas la radiactividad proviene de allí también.

En los últimos años, el número de investigaciones, y por ende, de publicaciones entorno a radioprotectores naturales se ha incrementado exponencialmente, siendo algunos de ellos objeto de patentes. El objetivo de este libro es presentar una actualización de estos compuestos obtenidos por otros investigadores, y por nuestro grupo, en este campo. Este libro forma parte del proyecto titulado *Estudio de radioprotectores de origen alimentario para pacientes y trabajadores en procedimientos de tratamiento o diagnóstico médico con radiaciones* (2696/SRO) dentro de las ayudas de I+D relacionadas con la seguridad nuclear y la protección radiológica del Consejo de Seguridad Nuclear.

Este libro es el primero de estas características a nivel nacional e internacional y nos enseñará que dentro de la Naturaleza es posible encontrar sustancias

radioprotectoras, lo que podrá permitir abrir la puerta a nuevas investigaciones, direccionadas o serendipílicas, con el objetivo de mejorar la salud humana, pero teniendo en cuenta las palabras de Louis Pasteur: “En el campo de la investigación el azar no favorece más que a los espíritus preparados”.

Por eso, querido lector, prepárese para adentrarse en el mundo de los radioprotectores naturales y disfrute de los últimos descubrimientos en pos de la humanidad.

José Miguel Soriano del Castillo
Alegría Montoro Pastor
Valencia, 2012

I. La radiación y sus efectos

Juan Ignacio Villaescusa
Cristian Candela
Guillermo Alejandro García
Eileen Pernot
Natividad Sebastià
Jose Miguel Soriano
Alegría Montoro

I.1 TIPOS DE RADIACIÓN

Existen diferentes tipos de radiación según los efectos que pueden producir en la materia. Así, en líneas generales podremos diferenciar entre radiación ionizante y no ionizante (Hoppe, 1982). Antes de entrar en detalle en ellas, resulta interesante conocer las radiaciones a las que estamos expuestos. Tradicionalmente se ha hecho una distinción entre ondas electromagnéticas (EM) y partículas de radiación (Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral, 2010). En el primer grupo encontraríamos radiación de masa nula que se extiende por el espacio y que posee una energía que depende de la frecuencia ν o longitud de onda λ . Todo el conjunto de energías forman el espectro de ondas electromagnéticas, que puede visualizarse en la Figura 1.1 (CSN, 2007). En este espectro se encuentran diferentes tipos de radiación según el intervalo de longitudes de onda. Así, tendríamos que la luz visible es aquella con una λ entre 400 y 700 nm, aproximadamente. Por otro lado, en este libro nos referiremos a partículas de radiación, a las partículas atómicas con masa y que ocupan una posición en el espacio, tales como protones, neutrones, electrones u otros iones pesados. Aunque esta ha sido la división tradicional entre ondas y partículas, en la actualidad se acepta la dualidad onda partícula, según la cual se ha observado que las ondas de radiación EM también se encuentran como corpúsculos (cuantos de energía), del mismo modo que a las partículas de radiación se les puede asociar una longitud de onda propia conocida como longitud de onda de De Broglie (Holmes-Siedle y Adams, 1993).

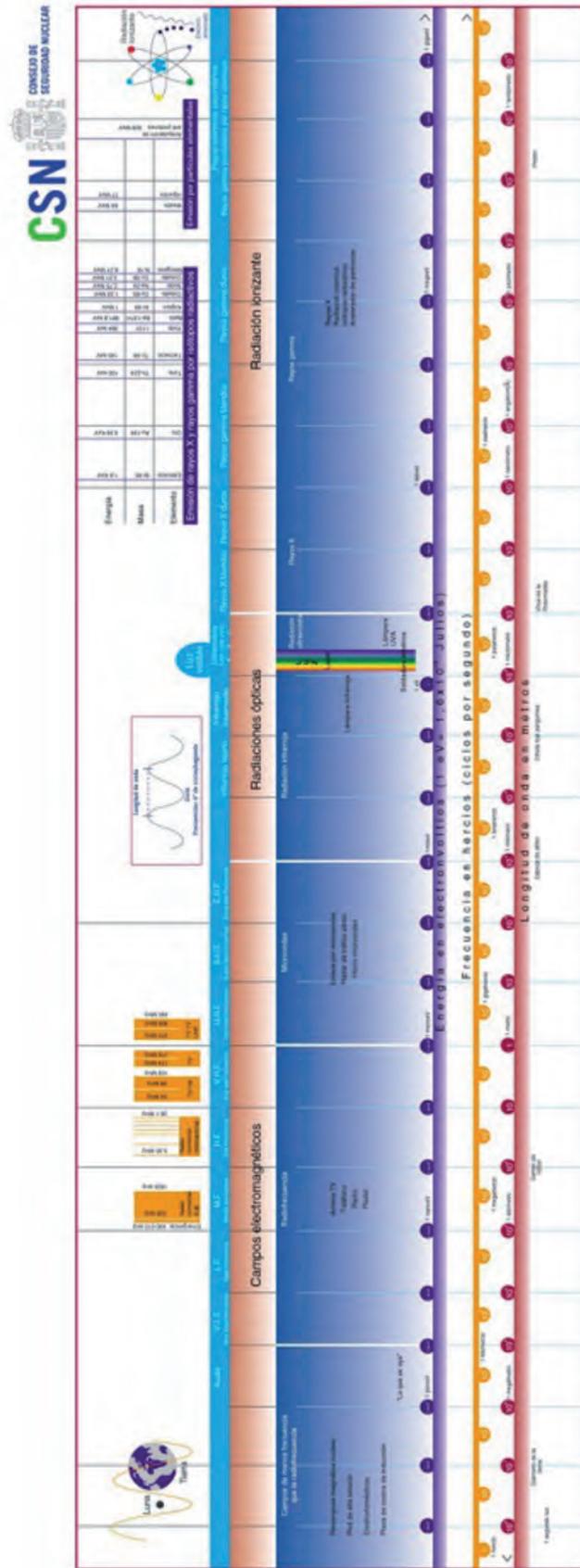


Figura 1.1.
Espectro
electromagnético
(Fuente: CSN)

I.1.1. Radiación no ionizante

La radiación no ionizante es aquella que no tiene suficiente energía para ionizar un átomo, es decir, para arrancar y desligar un electrón de este, dejándolo con una carga neta positiva. Por lo tanto, no pueden modificar la estructura interna de la materia y no termina con la formación de iones. Dentro de este grupo, se encuentran los tipos de radiación de mayor longitud de onda y menor frecuencia, como son las ondas de radio, las microondas, los rayos infrarrojos, la luz visible y la luz ultravioleta de menor energía (CSN, 1994). El rango de longitudes de onda y frecuencias que estas comprenden se observa en la figura 1.1.

La radiación no ionizante (EPA, 2012) tiene una gran cantidad de usos e indicaciones, y muchas de ellas forman parte de nuestro día a día, como es el uso de las ondas de radio en telecomunicaciones, las de microondas para calentar todo material con componente acuoso, las de las placas de inducción o de los detectores antirrobo, las lámparas infrarrojas utilizadas para mantener calientes los alimentos en la restauración colectiva o la luz visible que observamos. Sin embargo, no está demostrado que supongan un riesgo para la salud (Holmes-Siedle y Adams, 1993).

I.1.2. Radiación ionizante

La radiación ionizante es aquella que posee la suficiente energía como para arrancar o separar electrones del átomo, y varía entre unos pocos eV para elementos alcalinos hasta 24,5 eV para el caso del helio. Dentro de este grupo podemos diferenciar entre la radiación indirectamente ionizante y la directamente ionizante. La indirecta está constituida por partículas neutras: fotones (rayos X y γ) y neutrones, que depositan la energía a través de un proceso de dos pasos. En el primero se producen partículas cargadas (electrones emitidos por la ionización) y en el segundo son estos electrones los que depositan la energía a través de interacciones coulombianas con electrones orbitales de otros átomos. En cambio, la radiación directamente ionizante la forman partículas cargadas (protones, electrones, partículas alfa y otros iones pesados) que depositan su energía en el medio a través de reacciones coulombianas directas entre la propia partícula cargada y los electrones del átomo (Frumento, 1995).

La radiación ionizante por lo tanto sí tiene la capacidad de modificar la estructura interna de la materia y romper enlaces químicos. Al ocurrir esto, se generan procesos de excitación e ionización de los átomos atravesados. Son por lo tanto las radiaciones más energéticas, de alta frecuencia y longitud de onda corta. Además, las radiaciones de mayor energía pueden incluso romper el núcleo de los átomos, para lo cual son necesarias energías del orden de 10 MeV (CSN, 1994).

Los usos de este tipo de radiación se alejan más de las actividades de la vida cotidiana normal, aunque son la base de diferentes ramas de la medicina como

son el radiodiagnóstico mediante rayos X, la medicina nuclear o la radioterapia (Khan, 2009).

I.2. Conceptos, magnitudes y unidades asociadas a la radiación ionizante

A la hora de cuantificar los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes es necesario conocer los siguientes parámetros (Attix, 2004):

1. Atenuación y absorción. Todo haz de radiación es atenuado a su paso a través de la materia, es decir, el número de partículas N que lo componen disminuye con la profundidad atravesada, siendo esta reducción exponencial. Así, para un haz monoenergético con N_0 partículas iniciales, después de atravesar una profundidad x de material:

$$N=N_0e^{-\mu x}$$

siendo μ el coeficiente de atenuación lineal. Parte de la energía del haz atenuado queda en el propio material; es energía absorbida. Es esta energía absorbida y no la que finalmente escapa del material la causante de los efectos de la radiación a un medio determinado.

2. Exposición. Se define para fotones (rayos X y γ) en aire como la carga total de un solo signo producida por el haz de radiación, por unidad de masa, cuando todos los electrones liberados por los fotones en esa masa de aire han sido completamente detenidos. La unidad de exposición es el Roentgen (R), que equivale en el Sistema Internacional (SI) de unidades a $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg.

3. Dosis absorbida y tasa de dosis. Se define la dosis absorbida como la energía absorbida de la radiación incidente por unidad de masa material, para cualquier tipo de radiación y en cualquier material, siendo en este caso los tejidos. En el SI la unidad de dosis absorbida es el gray (Gy), que corresponde a la absorción de 1 J/kg y equivale a 100 rad, unidad cada vez más en desuso. En el concepto de dosis absorbida no figura el tiempo. Por esta razón, una masa de tejido puede haber recibido una dosis determinada en pocos segundos, en unas horas, o a lo largo de años, siendo diferentes los efectos en cada caso debido a la reparación celular. Por ello, es necesario definir también la tasa de dosis absorbida, que se conoce como la dosis absorbida por unidad de tiempo.

4. Dosis equivalente H_T . Diferentes tipos de radiación dan lugar a efectos biológicos de diferente magnitud. A nivel biológico, no es lo mismo recibir 1 Gy de rayos X que 1 Gy de partículas α . Por este motivo se define la dosis equivalente en un tejido T, que corresponde a la dosis absorbida pesada por un factor w_R que depende de la radiación utilizada (ICRP, 2007).

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R}$$

5. Dosis efectiva E . Los diferentes tejidos/órganos tienen diferente sensibilidad a una misma cantidad de radiación. Por este motivo se define el concepto de dosis efectiva, que corresponde a la suma de dosis equivalentes en cada uno de los órganos T , pesados por un factor w_T que depende de cada órgano (ICRP, 2007).

$$E = \sum_T w_T H_T$$

6. Eficacia biológica relativa (EBR). Como se ha indicado, diferentes tipos de radiación, así como diferentes energías de ésta, tienen en general diferentes grados de efectividad a la hora de producir un determinado efecto en los sistemas biológicos. Con el fin de tener esto en cuenta se define la EBR, cociente entre la dosis que da un tipo de radiación de referencia (generalmente rayos X de 250 keV) y la que da otra radiación para producir el mismo efecto biológico (por ejemplo, la muerte del 90% de las células expuestas). Como valores estimativos, aunque ya se ha precisado que depende también de la energía de la radiación, la RBE para fotones y electrones es 1 aproximadamente, siendo superior para neutrones y el resto de partículas cargadas. Este es un valor experimental.

7. Transferencia lineal de energía (TLE). Cuando las radiaciones ionizantes interaccionan con un organismo, se conoce como TLE a la cantidad de energía cedida o transferida a la materia por unidad de longitud. Los diferentes tipos de radiación tienen en general diferente TLE. Se suele diferenciar entre:

- Radiación de baja TLE. Es radiación que produce poca densidad de ionizaciones, como es el caso de los rayos X, y que distribuye su energía depositada de manera casi uniforme a lo largo de la trayectoria.
- Radiación de alta TLE. Es radiación con un número de ionizaciones por unidad de longitud elevado, como es el caso de las partículas cargadas pesadas, donde la energía no se distribuye uniformemente. A mayor densidad de ionización, mayor probabilidad de rotura doble de las cadenas de ADN, por lo que mayor será el daño biológico.

8. Factor de reducción de dosis (Dose Reduction Factor; DRF). Es el cociente de dosis necesarias para producir un determinado efecto biológico (por ejemplo, un determinado número de alteraciones cromosómicas) con y sin radioprotector. Así, se entiende que un radioprotector viene caracterizado por un DRF mayor que la unidad, de modo que para producir un mismo efecto hay que dar más dosis cuando está el radioprotector que cuando no está.

I.3. FUENTES DE RADIACIÓN

La población en general está expuesta a radiación procedente de una diversidad de fuentes, tanto naturales como artificiales. Dentro de las fuentes naturales cabe destacar los rayos cósmicos, provenientes del espacio, compuestos fundamentalmente de rayos X y protones de alta energía. Estos interactúan con átomos en la atmósfera generando numerosos productos secundarios que pueden llegar a la superficie terrestre, contribuyendo a aumentar la dosis de radiación recibida por el ser humano. Existen otras fuentes naturales encontradas en la propia Tierra, como es el caso del uranio o el radón. Este último, que proviene de la desintegración del uranio y últimamente del radio, se encuentra en estado gaseoso por lo que, formándose en el interior terrestre, escapa a la superficie (James, 2007).

Por otro lado, también existen fuentes de radiación artificial cuya contribución a la dosis de radiación que recibe una persona anualmente no debe ser despreciada. La principal contribución a esta dosis proviene de estudios médicos, ya sea por el uso de rayos X con fines de radiodiagnóstico, de radioterapia o con el uso de fuentes radiactivas en medicina nuclear (Martínez y Fosado-Márquez, 1995). Este dato es de gran interés para el tema en estudio, puesto que muestra la necesidad de avanzar en las investigaciones relacionadas con la radioprotección, debido a la gran contribución que suponen las radiaciones médicas a la radiación total recibida por la población (Eisenbud y Gesell, 1997). En la figura 1.2 se muestran las diferentes fuentes de radiación, tanto naturales como artificiales, a las que la población está expuesta.

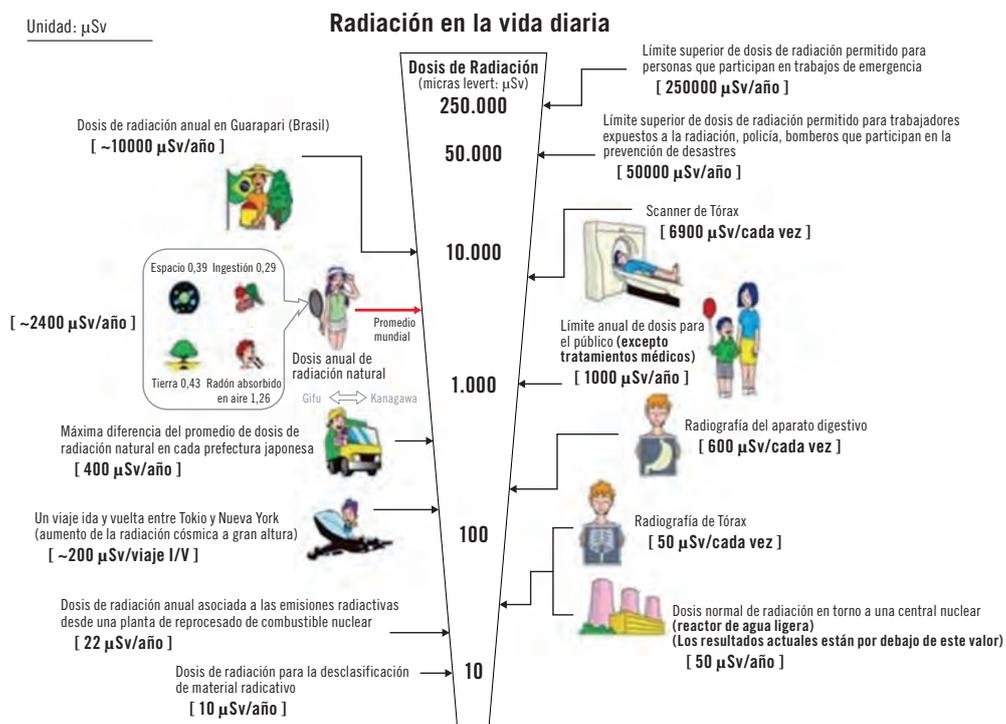


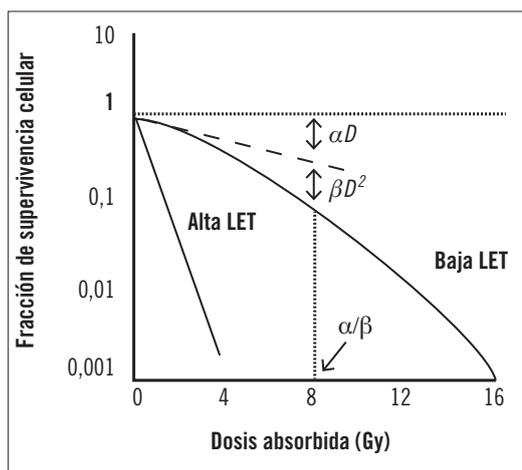
Figura 1.2. Fuentes de origen natural y artificial a las que está expuesta la población (Fuente: CSN)

En la tabla 1.1 se muestra la contribución de las diferentes fuentes de radiación natural y artificial a la dosis media anual recibida por un miembro de la población general en España, según datos del Comité Científico de las Naciones Unidas sobre los Efectos de la Radiación Atómica y de los informes del Consejo de Seguridad Nuclear, recogidos en el informe de 2010 de dosis de radiación del CSN (CSN, 2010). Como se observa, la dosis promedio anual es de 3,7 mSv, aunque este valor cambia de unas regiones a otras.

Fuente	Dosis efectiva (%)
Usos médicos	35,1
Radón	31,0
Radionucleidos naturales de la corteza terrestre	12,8
Rayos cósmicos	10,4
Alimentos y bebidas	3,7
Torón	2,7
Diversas fuentes producidas por el ser humano	0,3
Total	3,7 mSv

Tabla 1.1. Dosis promedio anual recibida por una persona en España (CSN, 2010).

I.4. CURVAS DE SUPERVIVENCIA



La curva de supervivencia celular representa la fracción de células irradiadas que sobreviven (mantienen su capacidad de reproducirse), S, en función de la dosis absorbida, D, tal y como se ejemplifica en la figura 1.3. La forma de la curva depende del tipo de partícula ionizante a través de la LET. Así, radiación densamente ionizante da lugar a una curva de supervivencia prácticamente exponencial (comportamiento lineal en representación logarítmica). No es el caso para radiación poco ionizante, donde en la representación logarítmica de la curva se observa un primer rango con una pendiente más pequeña que a medida que aumenta la dosis absorbida.

Figura 1.3. Ejemplo del modelo lineal-cuadrático de la curva de supervivencia (Fuente: elaboración propia)

No es el caso para radiación poco ionizante, donde en la representación logarítmica de la curva se observa un primer rango con una pendiente más pequeña que a medida que aumenta la dosis absorbida.

Varios modelos matemáticos basados en la deposición de energía de la radiación han sido desarrollados con el fin de explicar estas curvas de supervivencia celular. El más preciso actualmente es el conocido modelo lineal-cuadrático, donde $S(D)$ viene dado por:

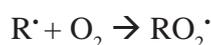
$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

siendo α una constante que tiene en cuenta la contribución del daño no reparable (lesiones letales) y β otra constante más pequeña que incluye las lesiones subletales de la radiación (Röttinger, 2004).

1.4.1. Efecto del oxígeno y los secuestradores en la supervivencia celular

El medio en el que tiene lugar la interacción de la radiación con la materia viva determina también la magnitud del efecto que ésta tiene en el daño celular (Mettler y Upton, 2005). Sintetizamos en este apartado la influencia de la cantidad de oxígeno y de grupos secuestradores en la célula.

Cuando el medio es rico en oxígeno, además de las reacciones que tienen lugar en los efectos indirectos que posteriormente se analizarán, podemos encontrar también la interacción:

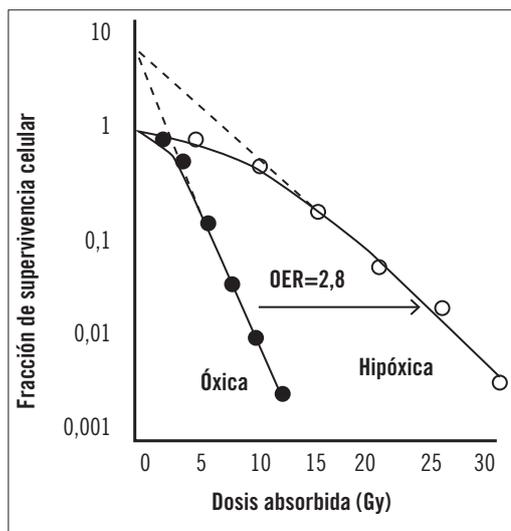


a la que puede seguir la reacción con un RH:



Por lo tanto, la presencia de oxígeno en la célula dará lugar a una mayor cantidad de radicales libres (nomenclatura, \bullet), lo que se traducirá en un mayor daño celular. Para tener esto en cuenta, se define el cociente entre la dosis absorbida necesaria para producir una determinada fracción de supervivencia celular s_0 , cuando hay ausencia de oxígeno y cuando este está presente. Este factor se conoce como OER (*Oxygen Enhancement Ratio*) (Duncan, 1973) y en castellano cociente de facilitación del oxígeno:

$$OER = \frac{D(S_0; \text{hipóxico})}{D(S_0; \text{óxico})}$$



Este coeficiente se muestra ilustrado en la figura 1.4. Es también conocido que la OER depende de la LET de la radiación. En general, la OER disminuye al aumentar la LET ya que la importancia de los efectos directos de la radiación crece con la LET, y la OER es un factor que viene favorecido siempre que abunden los efectos indirectos.

Figura 1.4. Fracción de supervivencia celular en función de la dosis absorbida cuando hay presencia de oxígeno (óxica) y cuando no la hay (hipóxica) (Fuente: elaboración propia)

Por otro lado, los secuestradores (*scavenger*), por ejemplo compuestos que contienen grupos sulfhidrilos

-SH, también influyen en el daño celular, aunque de forma diferente a la que tiene el oxígeno. Los grupos -SH tienen una gran afinidad por los radicales libres, por lo que su presencia reduce los efectos de la radiación.

1.5. DIFERENTES VÍAS DE EXPOSICIÓN: GENERADORES DE RADIACIÓN Y CONTAMINACIÓN; RADIACIÓN INTERNA Y EXTERNA

La exposición a la radiación que recibe una persona puede ser tanto externa como interna, y puede deberse tanto a generadores de radiación como a una contaminación. A nivel de protección radiológica, la diferencia fundamental es que un generador apagado no emite radiación, por lo que deja de ser un peligro para la salud. En cambio, la contaminación considera el contacto directo con una fuente radiactiva, que contribuirá a la dosis absorbida mientras no sea eliminada o haya decaído completamente (Ramos y Villareal, 2007).

La exposición externa se produce con fuentes externas al cuerpo humano, ya sean equipos generadores de radiación o elementos radiactivos, que emiten radiación de suficiente energía como para penetrar en el cuerpo y producir daños celulares. Así, de forma general los rayos X, rayos γ , neutrones y partículas β de suficiente energía suponen un peligro de irradiación externa.

Por otro lado, la exposición interna se produce como consecuencia de la radiactividad incorporada dentro de nuestro cuerpo por inhalación, ingestión o adsorción por la piel de polvo, líquido o gases radiactivos. También existen generadores de radiación que pueden ser introducidos dentro del organismo. La persona está en contacto directo con la fuente que emite la radiación y lo seguirá estando hasta que esa fuente sea retirada, eliminada o decaiga debido a su naturaleza radiactiva. La fuente puede representar un peligro para todas aquellas personas que presten auxilio en el mismo lugar donde se encontraba la fuente de radiación. Además,

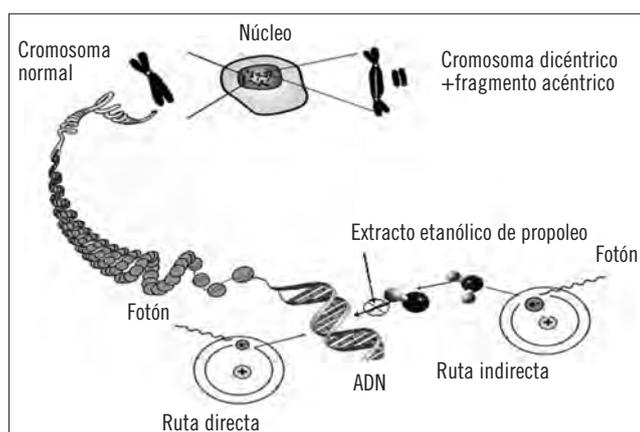
se debe tener en cuenta que existe una pequeña posibilidad de que el material radiactivo en el interior del sujeto contamine a otras personas o materiales al ser secretado por heces, orina o sudor.

Tanto la exposición interna como externa suponen un riesgo para la salud. Por tanto, cuando se utilizan materiales radiactivos o equipos emisores de radiaciones ionizantes, los trabajadores deben conocer y aplicar los principios básicos de protección radiológica para protegerse de la radiación que emiten, así como de la contaminación radiactiva en el lugar de trabajo. Los principios de tiempo (la dosis total recibida es proporcional al tiempo de exposición), distancia (para una fuente puntual la tasa de dosis varía con el inverso al cuadrado de la distancia a ella) y blindaje, se aplican fundamentalmente a las exposiciones externas. Además, se deben tomar precauciones para evitar las exposiciones internas. Cuando se manejan fuentes selladas no hay riesgo de contaminación, salvo que se produzca un deterioro en el material que envuelve a la sustancia radiactiva y se produzcan fugas (ICRP, 2007).

I.6. INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON LA MATERIA VIVA

Para comprender la naturaleza de los efectos de las radiaciones ionizantes sobre un sistema vivo debemos tener en cuenta previamente una serie de conceptos clave, así como una idea de los factores que influyen en ellos, los cuales son descritos a continuación (Gordon, 1997; Hall, 2000; Nias, 1998; Steel, 2002).

I.6.1. Efectos directos e indirectos



El daño que producen las radiaciones ionizantes sobre las células puede ser a través de procesos directos o indirectos. En la figura 1.5 se aprecian estos efectos y como el extracto de propóleo, a modo de ejemplo, bloquea la ruta indirecta (Montoro, 2011).

El efecto directo tiene lugar cuando la interacción de la radiación se produce con una macromolécula biológica, alterando estructuras atómicas y produciendo cambios químicos y físicos. Un ejemplo de efecto directo sería, por lo tanto, una ruptura en la doble hélice de ADN causada por la ionización de la propia molécula tras recibir la radiación ionizante. En realidad, la rotura de la cadena de ADN no está

Figura 1.5. Daño cromosómico que origina la producción de un cromosoma dicéntrico con su correspondiente fragmento acéntrico por acción directa o indirecta de la radiación ionizante. La radioprotección del extracto de propóleos se lleva a cabo de forma indirecta, mediante el bloqueo de la interacción de los radicales libres sobre el ADN (Fuente: Montoro, 2011).

producida por la radiación inicial incidente, como pueden ser los rayos X, sino por los electrones que este haz ha liberado por ionización. Casualmente, el recorrido libre medio para electrones de unas pocas decenas de eV de energía, entendido como la distancia promedia recorrida entre dos interacciones sucesivas, es de unos pocos nanómetros, que coincide con la anchura y dimensiones de la cadena de ADN. De ahí que su efecto sea mucho más importante que el de la propia radiación inicial.

Aunque el efecto directo de la radiación más estudiado es la interacción con el ADN, otras biomoléculas también pueden ser dañadas por la trayectoria de la radiación. El proceso directo de ionización de biomoléculas (RH) sigue las siguientes reacciones:



Y seguido de la disociación:



En todos los casos quedan radicales libres (R^\bullet).

Por otro lado, el efecto indirecto está producido por un conjunto de reacciones químicas entre las células y radicales libres u otros productos generados por la propia radiación. El efecto indirecto viene pues dado por una interacción de la radiación con las moléculas del organismo, principalmente las de agua. Dentro de este efecto indirecto veríamos la radiólisis del agua celular y la generación por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) de especies químicas reactivas del oxígeno y del nitrógeno que provocan lesiones y roturas de ADN y ARN. Un ejemplo de efecto indirecto estaría constituido por una ruptura de la doble hélice de ADN debido al ataque de radicales OH a los azúcares del ADN, producido en un marco temporal posterior. A continuación se detallarán estas reacciones y cómo son responsables del daño celular.

Dada la abundante presencia de agua en nuestro organismo, el efecto indirecto predomina sobre el directo. De forma estimada, la rotura del ADN se produce en un 40% debido a interacciones directas y en un 60% debido a los procesos indirectos. En el paso de radiación a través de nuestros organismos, ambos mecanismos están presentes y dan lugar a una serie de respuestas bioquímicos y moleculares en el tejido que acaba con la reparación de la célula, cambios fisiológicos permanentes o incluso la muerte celular, entendida como la incapacidad de una célula para seguir reproduciéndose.

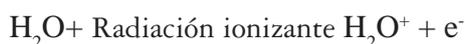
1.6.2. Mecanismo de acción de los efectos indirectos

Para comenzar, es importante recordar que las células de los animales mamíferos están constituidas por un 70-85% de agua, 10-20% de proteínas y 10% de carbohidratos, aproximadamente. Debido a que el agua es la sustancia más abundante de los tejidos, resulta muy útil conocer los cambios producidos por las radiaciones ionizantes en las moléculas de agua en estado líquido, ya que permite comprender los efectos biológicos indirectos sobre los organismos. Los fenómenos indirectos más importantes de radiación ionizante son la radiólisis del agua y sus productos resultantes. Estas reacciones se llevan a cabo en cuatro fases temporales (física, pre-química o físico-química, química y biológica) dentro de una determinada escala de tiempo, que se muestra a continuación:

Fase física

Como consecuencia del paso de la radiación ionizante a través de la materia se da lugar a moléculas ionizadas H_2O^+ y excitadas H_2O^* . También se producen electrones secundarios en la materia. No obstante, la mayoría de estos poseen energía subexcitatoria, se desaceleran rápidamente y no producen alteraciones en las estructuras atómicas, aunque sí a nivel celular como se ha indicado anteriormente acerca del daño directo al ADN. Dependiendo de la cantidad de energía proveniente de la radiación ionizante absorbida, se producirá la ionización o excitación de las moléculas.

En el proceso de ionización es necesario que la energía transferida sea superior a la energía de enlace del electrón, que depende del orbital atómico o molecular en el que se encuentre este. Esto provoca el abandono del átomo por parte del electrón creando un ión positivo.



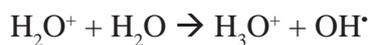
En el proceso de excitación, la energía transferida por la interacción de la radiación incidente con un electrón atómico es insuficiente para producir ionización, el electrón impactado no abandona el átomo pero sí puede pasar a una órbita de mayor energía. Dado que los sistemas físicos tienden a estar en la configuración de mínima energía, tal electrón excitado devolverá la energía en forma de radiación electromagnética, en las llamadas *transiciones radiactivas*, o bien degradándose a calor, en las *transiciones no radiactivas*.



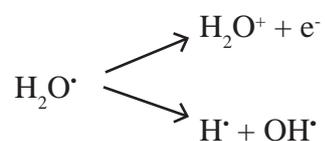
Fase prequímica o físico-química

Las tres especies producidas inicialmente por la radiación (molécula ionizada, molécula excitada y electrones libres) son tremendamente inestables y se reorganizan

de diferente modo. Estas pueden volver a su estado inicial bien absorbiendo la molécula ionizada el electrón libre o bien emitiendo radiación por parte de la molécula excitada. No obstante, también pueden dar lugar a reacciones que desembocan en nuevos sistemas moleculares. Así, el ión positivo puede reaccionar con una nueva molécula de agua dando lugar a:



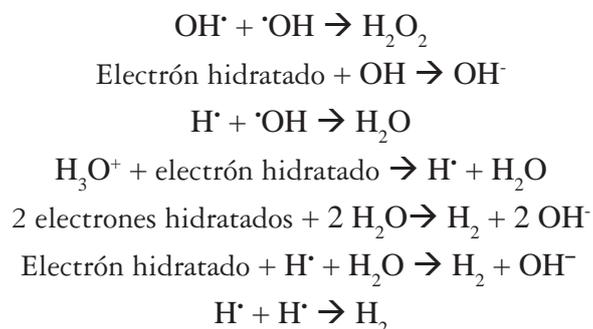
Por otro lado, la molécula de agua excitada se libera de su energía por la pérdida de un electrón, por lo tanto convirtiéndose en un ión, o bien por disociación molecular. Ambas reacciones se muestran a continuación:



Por último, los electrones secundarios migran, perdiendo energía por la excitación de moléculas de agua. Al perder esta energía, se convierte en un electrón térmico (electrón que pierde energía hasta tener una cinética del orden de la que tienen las moléculas de los gases en virtud de su agitación térmica). En este estado, el electrón se rodea de una capa de moléculas de agua, constituyendo un verdadero electrón hidratado en solución acuosa.

Fase química

Durante esta tercera etapa, las cuatro especies químicamente reactivas (electrón acuoso, H^\cdot y OH^\cdot , que son radicales libres, y H_2O^+) difunden y reaccionan entre ellas o con el ambiente hasta que todas las reacciones son completadas. Las principales reacciones que ocurren en el agua durante esta etapa son las siguientes:



En la figura 1.6 se muestran algunas de las reacciones de radiólisis descritas en etapas anteriores, además de los productos más importantes de estas reacciones que producirán los efectos sobre las células en etapas posteriores.

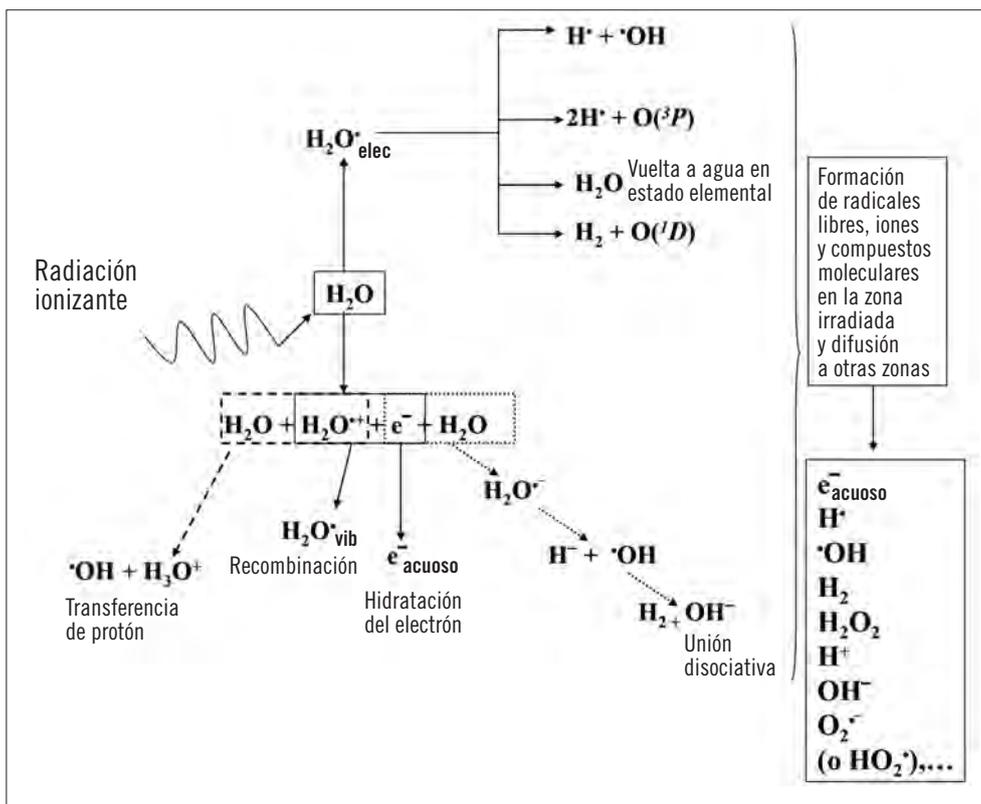
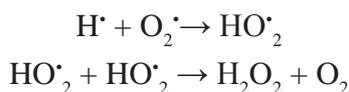


Figura 1.6. Efectos de la radiación ionizante sobre el agua contenida en el interior de las células (Adaptado de Azzam, 2012)

Como se puede observar en estas tres etapas anteriores, el resultado de la interacción con el agua es la producción de una serie de especies reactivas entre las que encontramos tres radicales libres, que además siguen reaccionando produciendo diferentes iones y productos moleculares.

Muchos estudios demuestran que cuantitativamente, las especies más importantes producidas de la radiólisis del agua son e^-_{acuoso} (electrones acuosos), H^{\bullet} (radical hidrógeno), OH^{\bullet} (hidróxilo), H_2 , H_2O_2 (peróxido de hidrógeno). Los iones H^+ y OH^- pueden combinarse y producir una nueva molécula de agua o reaccionar químicamente y afectar a las moléculas presentes. La probabilidad de que se recombinen es superior a la de que reaccionen y produzcan un daño celular. No obstante, su alta reactividad y movilidad en el medio hace que su acción se propague a través de este, pudiendo provocar lesiones en lugares distantes de su origen. Además, como se puede observar, la unión de radicales libres entre sí produce diferentes compuestos moleculares que en ocasiones pueden ser moléculas tóxicas para la célula como el peróxido de hidrógeno, que causaran daños posteriores.

Otra reacción de importancia que se lleva a cabo en presencia de oxígeno es la conversión de átomos de H y electrones acuosos en radicales de peróxido o hidroxiperóxil, especies reactivas del oxígeno que pueden causar daño biológico directamente o unirse a otro hidroxiperóxil y formar peróxido de hidrógeno y oxígeno.



En sistemas biológicos, también se forman radicales orgánicos (R[•]) por la abstracción de átomos de hidrógeno iniciadas por ejemplo por radicales OH. Estos radicales orgánicos reaccionan rápidamente con oxígeno para dar peróxidos (RO₂[•]), que son más oxidantes que la propia molécula de la que proceden. Estos peróxidos pueden tomar un átomo de hidrógeno de otras moléculas y formar hidroperóxidos (ROOH), reacción implicada en la peroxidación lipídica.

Por último, la radiación ionizante también puede estimular la enzima NOS que es inducible, de modo que se producen grandes cantidades de óxido nítrico (NO). Aunque este NO es químicamente inerte, tiene la capacidad de reaccionar con O₂ produciendo un anión de peroxinitrito (ONOO⁻) que es altamente reactivo y tiene la capacidad de atacar diferentes dianas celulares como lípidos, proteínas, bases de ADN y tioles.

La producción de estas especies reactivas del oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) son muy importantes puesto que las últimas investigaciones demuestran que aunque los efectos directos de las radiaciones ionizantes pueden observarse poco después de la exposición en las células, los cambios oxidativos producidos por estas especies reactivas pueden continuar produciéndose por días y meses tras la exposición ya que se generan continuamente. Además, otros estudios apoyan la idea de que estos procesos oxidativos no solo ocurren en las células irradiadas directamente sino que en las generaciones posteriores (figura 1.7). Además, los efectos del estrés oxidativo no solo pueden verse en las células diana directamente irradiadas sino también en las generaciones posteriores de las células vecinas que no sufrieron esa radiación, por mecanismos de comunicación intercelular y por secreción de determinadas moléculas por parte de las células irradiadas que interactúan con las células no expuestas (figura 1.7) (Azzam, 2012).

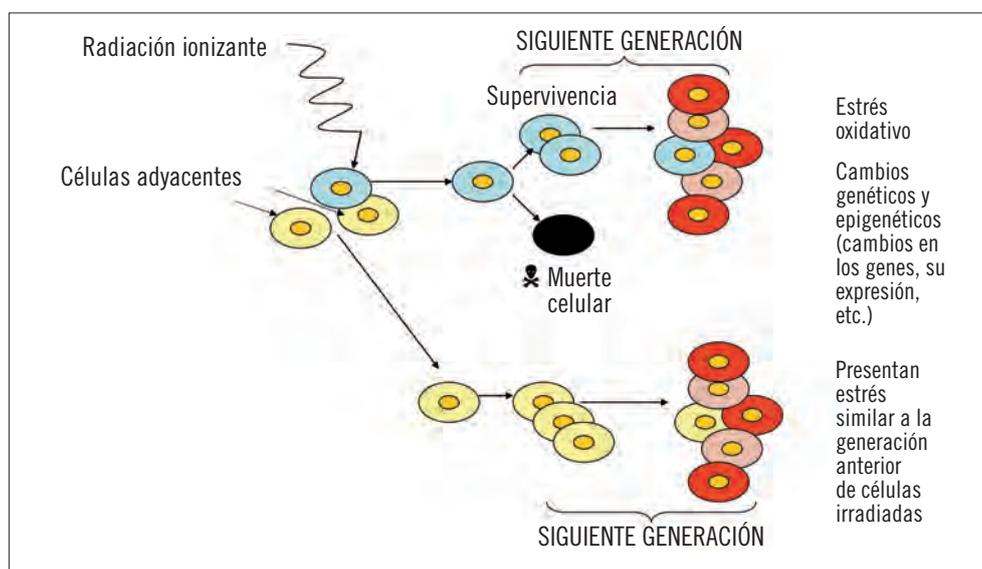


Figura 1.7. Efecto de la radiación ionizante sobre futuras generaciones de poblaciones celulares (Adaptado de Azzam, 2012)

Fase biológica

En esta fase se producen los efectos biológicos y el daño celular. Como ya se ha explicado anteriormente, se asume generalmente que los efectos biológicos en las células son el resultado de la acción directa o indirecta de la radiación. La acción directa se produce por la acción inicial de la propia radiación ionizante sobre las estructuras biológicas, de modo que van a absorber la energía produciendo ionizaciones y excitaciones en los átomos de las moléculas donde se ha producido la interacción (al igual que en la radiólisis del agua). Los efectos indirectos son causados principalmente por los radicales libres y otros productos de la radiación producidos en el proceso explicado anteriormente. Los daños biológicos producidos pueden ser somáticos o hereditarios, deterministas (no estocásticos) o estocásticos (al azar), o producirse sobre moléculas diana o sobre células y componentes que no funcionan como diana. Tras realizarse este daño biológico, se suceden una serie de mecanismos bioquímicos y moleculares de señalización que culminan en la reparación del daño causado, o bien pueden producir cambios fisiológicos permanentes e incluso muerte celular.

Entre los efectos producidos sobre moléculas y estructuras biológicas se pueden destacar los siguientes:

- *Efectos de la radiación sobre proteínas.* Las proteínas celulares son polipéptidos con funciones biológicas muy importantes. Entre otras, forman parte de elementos estructurales o pueden tener actividad enzimática necesaria para muchos procesos como el metabolismo. Se encuentran estabilizadas por diferentes fuerzas, como puentes de hidrógeno y organizadas en diferentes niveles estructurales. Esta estructura y organización es básica para su función. En el caso de que una célula sea irradiada, estas proteínas pueden sufrir cambios debido a la acción directa de la radiación, donde la propia proteína puede ionizarse, produciéndose esta ionización habitualmente en el carbono de una glicina, o en el azufre de residuos de cistina o cisteína. También pueden sufrir cambios por acción indirecta, como el ataque de radicales OH sobre aminoácidos aromáticos y azufrados como metionina, cisteína o cistina. Además, otros aminoácidos pueden ser atacados por los electrones hidratados producidos de forma indirecta. Tras estas modificaciones, la desnaturalización proteica es la principal consecuencia. Este proceso consiste en una alteración reversible o irreversible de la estructura más estable de la proteína. Al modificar su estructura, también se modifica su funcionalidad y actividad biológica inicial, por lo que se pueden producir alteraciones en el transporte, catálisis, regulación del metabolismo y soporte estructural de la célula. Si el proceso de desnaturalización no es excesivamente severo, al desaparecer el estrés producido por la radiación ionizante se produce una renaturalización de modo que se restaura la conformación original.

- *Efectos de la radiación sobre ácidos nucleicos.* Los ácidos nucleicos son elementos determinantes en los efectos biológicos de la radiación ionizante por sus funciones como portador de la información genética (ADN), producción de proteínas (ARN) y controladores de la expresión de genes (miARN). De nuevo, el daño en ácidos nucleicos puede ser directo o indirecto a través de radicales libres. Se debe tener en cuenta que la alteración o destrucción en una única base del ácido nucleico puede tener una gran importancia biológica si esa base se encontraba en un punto clave que codificaba un proceso fundamental. Por otro lado, diferentes bases tienen diferente sensibilidad frente a las radiaciones, de modo que las bases pirimidínicas son 100 veces más sensibles a las radiaciones ionizantes que las bases púricas. Además de daños en las bases, también se pueden producir otras alteraciones como roturas en una o dos cadenas del ácido nucleico. En cuanto a los diferentes tipos de lesiones en el ADN que se pueden producir, se clasifican en cinco grupos entre los que se encuentran rotura de una de las dos cadenas del ADN (*single strand break*, SSB), rotura de las dos cadenas del ADN (*double strand break*, DSB), daños en bases nitrogenadas, uniones ADN-proteína, o uniones ADN-ADN. Se considera que 1Gy de radiación ionizante de baja TLE conduce a 1.000 roturas de una de las dos cadenas del ADN, 40 roturas de las dos cadenas del ADN, 500 daños de base y 150 uniones ADN-proteínas.
- *Efectos de la radiación sobre membranas biológicas.* Las membranas biológicas controlan el transporte de materiales entre el interior o exterior de una célula, o entre células diferentes. También tienen una importante función estructural, en la que juegan un papel trascendental en procesos bioenergéticos. No obstante, las diferentes membranas biológicas tienen diferente radiosensibilidad, por lo que los efectos de la radiación ionizante sobre membranas son detectables a diferentes dosis. Por ejemplo, el proceso de producción de proteínas en el retículo endoplásmico o la fotosíntesis de los cloroplastos son afectados levemente por las radiaciones ya que estos sistemas presentan una mayor resistencia frente a la ionización. Por otro lado, la membrana mitocondrial en la que se produce la oxidación fosforilativa es comparativamente más sensible a las radiaciones que las anteriores. Muchos efectos de la radiación sobre las membranas biológicas se producen por el fenómeno de peroxidación lipídica. Los radicales libres, generados por la acción indirecta de la radiación ionizante entre los que se encuentran las ROS, radicales orgánicos o RNS provocan peroxidación lipídica de estas estructuras celulares por oxidación de los lípidos poliinsaturados. La formación de peróxidos en la membrana da lugar a cambios estructurales que afectan a las funciones bioquímicas, la permeabilidad (causando hiperpolarización

por activación inadecuada de canales sodio-potasio) y procesos de transporte activo. Una de las hipótesis más respaldadas es que estos cambios estructurales pueden inducir a daños irreparables y ser los desencadenantes iniciales de la apoptosis de células irradiadas.

I.7. TEORÍA DEL BLANCO Y TEORÍA DE LOS EFECTOS NO DIRIGIDOS

La radiobiología convencional de los años 50, y continuando hasta 1990, se sustentaba en un concepto basado en la Teoría del Blanco (*Target Theory*). Según esta teoría, para que ocurra un efecto sobre la célula, la radiación ionizante debe incidir y ser absorbida por una parte molecular determinada dentro de la célula. Se asumió que esta diana intracelular era la estructura de ADN. Conforme se produjeron avances en radiobiología, se añadió la teoría de los efectos no dirigidos (*non-targeted effects*) (Averbeck, 2010), basada en mecanismos que no están directamente relacionados con el ADN como diana. Esta teoría incluye conceptos como los efectos de vecindad causados por la radiación ionizante (EVIR) (*The Bystander Effect*), inestabilidad genómica, efectos abscopales, hormesis y respuestas adaptativas y transgeneracionales. Los efectos de vecindad causados por la radiación ionizante se fundamentan en que exposiciones bajas sobre unas células determinadas no solo afectan a esas células irradiadas sino también a células vecinas que no han sido irradiadas directamente. Estas alteraciones pueden ser tan graves como las de las células directamente irradiadas, de modo que se observan alteraciones genéticas, estrés oxidativo y otros efectos característicos de la radiación ionizante en zonas no irradiadas. Una de las características de este efecto es que las células deben tener una comunicación intercelular directa por uniones intercelulares o mediadores indirectos (factores solubles como citocinas) liberados en el medio que rodea a las células irradiadas. Además, dosis bajas de radiación ionizante inducen inestabilidad genómica, que puede ser manifestada en forma de un aumento en las alteraciones genómicas en sucesivas líneas celulares provenientes de células irradiadas. Estas alteraciones genómicas incluyen reorganizaciones cromosómicas, formación de micronúcleos, aneuploidías, amplificación génica y muerte celular. Otro efecto observado a dosis bajas de radiación es el efecto de hormesis, según el cual esta pequeña radiación produce estimulación celular y no su inhibición, que implica que estas pequeñas dosis pueden ser buenas para el organismo. Dentro de las respuestas adaptativas se incluiría la adaptación celular a la radiación. Finalmente, también son de interés los posibles efectos transgeneracionales sobre la descendencia de organismos irradiados directamente (Cromer, 2009).

Los mecanismos por los que se producen los efectos biológicos de la radiación son diferentes en cada una de estas dos teorías, y tienen que ver con que los efectos biológicos de una dosis baja de radiación se producen por mecanismos diferentes a los efectos producidos por elevadas dosis de radiación. Esto no implica que ambos

efectos sean excluyentes, pero sí que los efectos no dirigidos son más importantes en dosis bajas de radiación, donde los efectos diana de la Teoría del Blanco son escasos. Por otro lado, los efectos de la Teoría del Blanco predominan a dosis elevadas de radiación, donde los efectos no dirigidos están inhibidos (Hall, 2000).

I.8. EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

I.8.1. Efectos somáticos y hereditarios

Los efectos que la radiación produce sobre los organismos vivos pueden ser clasificados según distintos criterios. Cuando los efectos solamente influyen sobre la salud del individuo irradiado, son denominados efectos somáticos. Entre ellos, cabe destacar la aparición de leucemia y otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón o de la glándula tiroidea), acortamiento de la vida o desarrollo de cataratas. En cambio, cuando los efectos también influyen sobre la descendencia de la persona irradiada son denominados efectos hereditarios. Los efectos genéticos o hereditarios aparecen puesto que la radiación ionizante es capaz de alterar la información genética contenida en las células germinales o cigoto, que son las únicas capaces de transmitir las alteraciones a las generaciones futuras (UNSCEAR, 1982, 1988).

I.8.2. Efectos deterministas y efectos estocásticos

Además de la división entre somáticos y hereditarios, los efectos también pueden diferenciarse entre deterministas (no estocásticos) y estocásticos o probabilísticos.

Los efectos deterministas o no estocásticos son aquellos producidos directamente por la dosis absorbida, sin que sea otro motivo la causa del efecto, por lo que el grado de importancia o severidad del efecto depende de la cantidad de dosis absorbida. Se deben a la muerte de un número de células relativamente elevado en un tejido u órgano. Son consecuencia inevitable de la exposición a niveles altos de radiaciones ionizantes, y son, por ejemplo, la producción de un eritema tras la irradiación, de anemia, o la aparición tardía de cataratas. Para que los efectos deterministas se presenten, la dosis ha de alcanzar un cierto valor, dosis umbral, por debajo de la cual dichos efectos no se producen.

Efectos deterministas a nivel celular

Teniendo en cuenta que el mecanismo por el que se producen los efectos deterministas es la muerte celular, es importante definir lo que se entiende como muerte celular ya que este término no tiene el mismo significado para distintos tipos celulares. Así, para células diferenciadas, que no proliferan, la muerte significa la pérdida de la función para la que se han especializado, por ejemplo la pérdida de capacidad para transportar oxígeno en el caso de los glóbulos rojos de la sangre. Sin embargo, para células que se dividen, la muerte celular implica que han

perdido la capacidad de llevar a cabo la división. Así, tras la exposición a radiación una célula indiferenciada puede estar físicamente presente, aparentemente intacta, pero haber perdido su capacidad para llevar a cabo divisiones sucesivas.

Efectos deterministas a nivel tisular

En la tabla 1.2 se muestra un resumen de los principales efectos deterministas producidos en diferentes órganos y tejidos del organismo tras exposición aguda a radiación de baja LET. Se indican así mismo las principales causas de los efectos, las dosis umbral y las dosis que dan lugar a efectos deterministas severos (UNSCEAR, 1982, 1988).

Tejido	Efecto	Periodo de latencia aproximado	Umbral aproximado (Gy)	Dosis efectos severos	Causa
Sistema hematopoyético	Infecciones Hemorragias	2 semanas	0,5	2,0	Leucopenia Plaquetopenia
Sistema inmune	Inmunosupresión Infección sistémica	Algunas horas	0,1	1,0	Linfopenia
Sistema gastrointestinal	Deshidratación Desnutrición	1 semana	2,0	5,0	Lesión del epitelio intestinal
Piel	Escamación	3 semanas	3,0	10,0	Daño en la capa basal
Testículo	Esterilidad	2 meses	0,2	3,0	Aspermia celular
Ovario	Esterilidad	<1 mes	0,5	3,0	Muerte interfásica del oocito
Pulmón	Neumonía	3 meses	8,0	10,0	Fallos en la barrera alveolar
Cristalino	Cataratas	>1 año	0,2	5,0	Fallos en la maduración
Tiroides	Deficiencias metabólicas	<1 año	5,0	10,0	Hipotiroidismo
Sistema nervioso central	Encefalopatías y mielopatías	Muy variable según dosis	15,0	30,0	Demielinización y daño vascular

Tabla 1.2. Efectos deterministas a nivel tisular

Los efectos estocásticos de las radiaciones ionizantes son aquellos que pueden ocurrir de forma aleatoria debido a una exposición a la radiación cuando el daño a nivel molecular ha sido mal reparado produciendo modificaciones en las células afectadas. Es decir, tras una irradiación (generalmente baja) pueden aparecer con

el tiempo reacciones que pueden haber sido debidas a la radiación. Por ejemplo, la exposición a las radiaciones ionizantes aumenta la probabilidad de que aparezca una leucemia o malformaciones fetales (efectos somáticos) o la posibilidad de transmisión de mutaciones a la descendencia (efecto hereditario), siendo sin embargo imposible en un caso particular asegurar que la aparición de una leucemia o un feto malformado se deba a la irradiación recibida. Conforme aumenta la dosis equivalente, aumenta la probabilidad de que aparezca uno de estos efectos. Se considera que no hay dosis umbral y que la probabilidad de que se produzca es proporcional a la dosis recibida.

Hoy día se sabe que el efecto estocástico somático de mayor relevancia tras exposición a dosis bajas de radiación es el desarrollo de cáncer. La transición desde una célula normal a una célula maligna es un proceso complejo que implica diversos cambios cuya naturaleza exacta dependerá del tipo de célula, del mecanismo de acción del carcinógeno implicado y del tipo de cáncer que se origine. En medicina se emplea la palabra cáncer para referirse genéricamente a un conjunto de enfermedades con más de cien formas clínicas diferenciables, de comportamiento biológico y manifestaciones clínicas muy distintas, y que abarcan a su vez más de un millar de variedades histopatológicas.

A pesar de la diversidad, se han desarrollado diversos modelos generales para describir el proceso carcinogénico, siendo el más aceptado actualmente el modelo multietapa. Dicho modelo predice que un cáncer aparece como consecuencia de una serie de sucesos que pueden ser totalmente independientes, pero que con frecuencia están ligados, pudiendo incluso estar mediados por el mismo agente. El modelo multietapa considera que el desarrollo de cáncer tiene lugar en cuatro etapas: iniciación, conversión, promoción y progresión (figura 1.8).

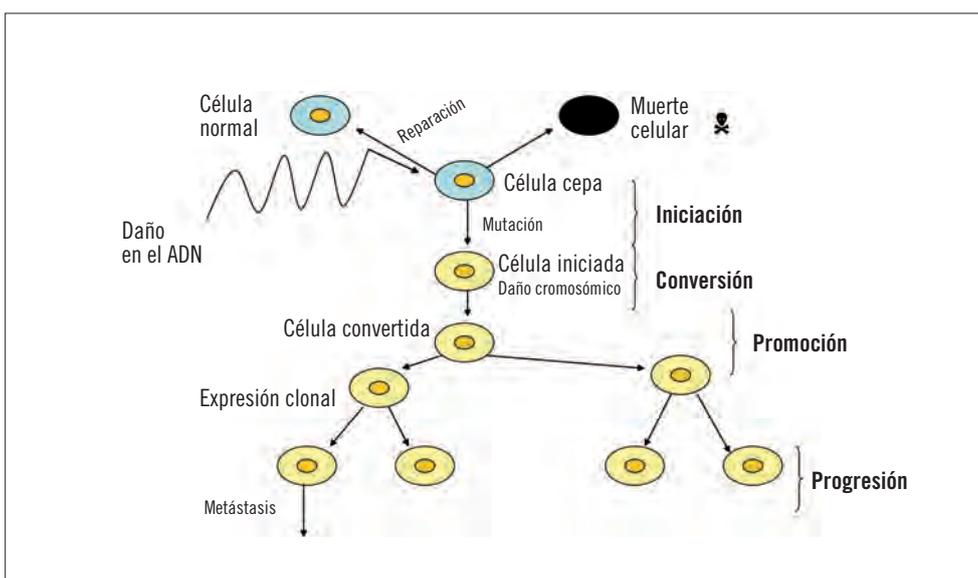


Figura 1.8. Esquema del proceso carcinogénico según el modelo multietapa (Fuente: elaboración propia)

1.8.2. Exposición a elevadas dosis de radiación. Síndrome de irradiación aguda y crónica

Una elevada cantidad de radiación puede ser recibida en un breve o largo periodo de tiempo, siendo las consecuencias distintas en cada caso. Hablaremos por lo tanto del síndrome de irradiación agudo y del síndrome de irradiación crónico, respectivamente.

Para que aparezca el Síndrome de Irradiación Aguda (SIA) (ARS, *Acute Radiation Syndrome*) se deben dar una serie de condiciones de exposición. En primer lugar, la dosis absorbida debe ser grande (superior a unos 0,7 Gy, aunque también se han observado síntomas a partir de los 0,3 Gy) y debe haberse impartido en breves periodos de tiempo (del orden de los pocos minutos como mucho). Además, debe producirse la irradiación simultánea de todo (o una parte significativa) del cuerpo. Generalmente este síndrome aparece también para fuentes de radiación externa, con una energía suficiente para penetrar en el organismo. El SIA se ha observado también para fuentes radiactivas depositadas internamente, aunque en casos extraños requiere de la inhalación de elevadas actividades de radionucleidos. Por lo tanto, este síndrome suele aparecer tras accidentes en centrales nucleares o laboratorios, accidentes médicos o tras la explosión de una bomba atómica.

Los efectos y su gravedad dependerán de la dosis absorbida y de las condiciones particulares de la exposición. Según el rango de dosis absorbida podemos encontrar diferentes síndromes agudos (tabla 1.3), que producen un conjunto de signos, síntomas y un cuadro clínico variable que se conoce con el nombre de síndrome de irradiación (ICRP, 1984).

	Dosis	Prodrómica	Latencia	Enfermedad manifiesta	Muerte
Síndrome de la médula ósea	3-5 Gy	Pocas horas	Algunos días - 3 semanas	Infecciones, hemorragias, anemia	30-60 días (>3Gy)
Síndrome gastrointestinal	5-15 Gy DL100 6-10 Gy	Pocas horas	2-5 días	Nauseas, vómitos, diarreas con fiebre. Deshidratación, desnutrición, infecciones	10-20 días
Síndrome del sistema nervioso central	> 15 Gy	Minutos	Escasas horas	Síntomas neurológicos: convulsiones, ataxia, coma	1-5 días

Tabla 1.3. Fases y síndromes del Síndrome de Irradiación Aguda (SIA)

Efectos en el individuo

Los efectos que se observan en un individuo adulto después de una irradiación global aguda (UNSCEAR, 1988) se pueden diferenciar en tres etapas:

- **Prodrómica:** comprende los signos y síntomas que aparecen en las primeras 48 horas tras la irradiación y es consecuencia de la reacción del sistema nervioso autónomo. Se caracteriza por náuseas, vómitos, diarreas, cefaleas, vértigo, alteraciones de los órganos de los sentidos, taquicardia, irritabilidad, insomnio, etc. Puede durar desde algunos minutos, hasta varios días.
- **Latente:** este periodo se caracteriza por la ausencia de síntomas y varía desde minutos hasta semanas, dependiendo de la dosis recibida.
- **De enfermedad manifiesta:** se caracteriza porque aparecen los síntomas concretos de los órganos y tejidos más afectados por la radiación.

En función del órgano que contribuye mayoritariamente a la muerte del individuo, se diferencian tres síndromes postirradiación:

1. **Síndrome de la médula ósea.** Se produce tras exposición aguda a dosis de entre 3 y 5 Gy. La fase prodrómica aparece a las pocas horas con vómitos, náuseas y diarreas. La fase latente puede durar entre algunos días y tres semanas, según la dosis. En la 3ª semana se inicia la enfermedad manifiesta, con leucopenia y trombopenia muy marcadas. La inmunidad está deprimida, apareciendo infecciones graves. Habrá hemorragias, por trastornos en la coagulación sanguínea, que acentuarán más la anemia debida a la lesión medular. A partir de la 5ª semana se inicia la recuperación con dosis menores de 3 Gy; dosis más altas pueden provocar la muerte en 30-60 días.
2. **Síndrome gastrointestinal.** Se presenta a dosis entre 5 y 15 Gy. La DL100 para el ser humano se sitúa entre los 6-10 Gy. La fase prodrómica se produce a las pocas horas de la exposición y se caracteriza por náuseas, vómitos y diarreas muy intensas. La fase latente dura desde el 2º al 5º día después de la irradiación. En la enfermedad manifiesta vuelven a aparecer náuseas, vómitos y diarreas con fiebre. La muerte se puede producir en 10-20 días tras la irradiación. Los síntomas se deben a la lesión del tracto gastrointestinal, y en parte a la lesión de la médula ósea. El intestino delgado pierde su mucosa; existe un cuadro de malabsorción, con pérdida de líquidos, proteínas y electrolitos por vía digestiva, aparece deshidratación y hemorragias intestinales. Se favorece además la infección generalizada producida por los gérmenes habituales del intestino, sobre todo si existe leucopenia por afectación de la médula ósea y depresión inmunitaria.
3. **Síndrome del sistema nervioso central.** Se produce a dosis superiores a 15 Gy. La fase prodrómica aparece rápidamente y su duración es a veces de minutos.

Hay náuseas, vómitos y síntomas psíquicos (confusión, irritabilidad, etc.) y neurológicos (disminución de consciencia, quemazón en la piel, etc.). La fase latente dura escasas horas. A las 4-6 horas de la irradiación aparece la fase final con síntomas neurológicos, convulsiones, ataxia, o grados progresivos de coma, entre otros, sobreviniendo la muerte a los 1-5 días después de la irradiación. La causa es un cuadro de hipertensión endocraneal muy fuerte, con edema cerebral, hemorragias y meningitis aséptica por afectación vascular principalmente.

En el caso de que la exposición se produzca a dosis mucho más grandes, la persona puede experimentar un síndrome hiperagudo en el que la muerte puede presentarse muy rápidamente, en minutos u horas. El paciente presentará nerviosismo extremo, confusión, náuseas, vómito y pérdida del conocimiento. Poco tiempo después aparecen convulsiones y diarrea, alteraciones en la bomba de sodio-potasio, edema cerebral, meningitis y muerte. El cuidado médico debe ser rápido e incluir tranquilizantes, antieméticos, antidiarréicos, analgésicos, suero, transfusiones y antibióticos.

Por otro lado, hablamos de síndrome de irradiación crónica cuando se recibe una elevada dosis de radiación en periodos grandes de tiempo, o en repetidas ocasiones. Estos síndromes pueden pasar desapercibidos y producirse con dosis recibidas aparentemente normales. Las manifestaciones clínicas más relevantes son el acortamiento de la vida, mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas, disminución en la fertilidad (por ejemplo con una disminución en el recuento de espermatozoides), nefroesclerosis, pérdida del cabello y aumento de la probabilidad de padecer algunos tipos de cáncer. En muchas ocasiones tardan un tiempo muy largo en desarrollarse y hacerse evidentes.

Efectos en el feto

Como se ha comentado anteriormente, la respuesta tras la exposición a radiación de un organismo en desarrollo no es la misma que en el individuo adulto. Los tipos de efectos que puede producir la radiación en embriones y/o fetos son:

- Muerte del organismo en desarrollo.
- Anomalías congénitas que se manifiestan en el nacimiento y que son producidas por efecto de la exposición a radiación en el útero.
- Anomalías congénitas que no se manifiestan en el momento del nacimiento sino a edades más avanzadas.

La mortalidad e inducción de anomalías producidas por la exposición a radiación del individuo en desarrollo dependen, entre otros factores, del momento de la gestación en el que tenga lugar la irradiación.

I.9. RADIOSENSIBILIDAD EN PERSONAS, ESPECIES Y LÍNEAS CELULARES

La radiosensibilidad es la respuesta de un organismo a la radiación. Es una característica cuantitativa y su distribución en la población corresponde a una curva binomial, de modo que el 50% de la población se sitúa en valores medios de radiosensibilidad y debido a la diferente distribución de radiosensibilidad en la población, la reacción de las personas a una misma dosis de radiación puede ser diferente, determinada por la interacción de numerosos genes que codifican características fisiológicas y bioquímicas del individuo.

Algunos factores genéticos que influyen en la radioresistencia son los siguientes (Mosse, 2012):

- Sistema de reparación.
- Radioprotectores endógenos y antimutágenos.
- Velocidad de síntesis proteica.
- Amplificación de genes responsables de radioresistencia.
- Respuestas adaptativas.
- *Bystander effect*.
- Enfermedades hereditarias.

Todo esto puede llevar a la conclusión de que la predisposición genética es importante, pudiendo serlo tanto como la dosis absorbida. Además, la radiosensibilidad de un individuo depende en gran medida de una serie de factores ambientales, que no están bajo control en muchas ocasiones, como puedan ser (Vanhout, 2012):

- Dieta.
- Actividad física.
- Estado nervioso o psicológico.
- Estado hormonal.
- Administración de medicamentos o drogas.
- Infecciones víricas.

Es de interés destacar que el ecosistema en el que se encuentra una persona que recibe radiación ionizante no está compuesto únicamente por factores antropogénicos. Un factor que influye en la probabilidad de supervivencia celular es el nivel de estrés de su ambiente.

En cuanto a la especie, mientras mayor evolución exista en la misma, animal o vegetal, mayor radiosensibilidad existirá. Se necesita una exposición a radiación

ionizante de menor dosis para matar a una colonia de bacterias que para causar el mismo efecto en una colonia de peces, pollos, o seres humanos.

Los diferentes tipos celulares que conforman nuestro organismo también tienen diferentes grados de radiosensibilidad, tal y como se ejemplifica en la tabla 1.4. Dentro de las células más radiosensibles se encuentran los linfocitos y las células de la médula ósea. Como es de esperar, la pérdida de estas células puede producir consecuencias muy graves como trombocitopenia y hemorragias, así como un incremento en la susceptibilidad para presentar infecciones oportunistas.

Radiosensibilidad	Tipo celular
Muy alta	Linfocitos, células hematopoyéticas inmaduras, epitelio intestinal, espermatogonia y células foliculares del ovario.
Alta	Epitelio de la vejiga, epitelio esofágico, mucosa gástrica, membranas de las mucosas, epitelio de la epidermis y epitelio de la lente óptica.
Intermedia	Endotelio, hueso en crecimiento, cartílago en crecimiento, fibroblastos, epitelio pulmonar, renal, hepático, pancreático, tiroideo y suprarrenal.
Baja	Células hematopoyéticas maduras, células musculares, tejido conectivo maduro, hueso y cartílago maduro y células ganglionares

Tabla 1.4. Radiosensibilidad asociada a diferentes tipos celulares

I.10. MECANISMOS DE REPARACIÓN DEL DAÑO DEL ADN

Hay diferentes tipos de daño que la radiación puede provocar a la estructura de ADN. Diferenciaremos entre daños a las bases, daños simples a la cadena del ADN y roturas dobles.

Los daños de base son reparados por los mecanismos de escisión de bases (*Base Excision Repair; BER*), que eliminan la base dañada sustituyéndola por un nucleótido correcto. Cuando el resultado es el reemplazamiento de una única base, el mecanismo se denomina *single nucleotide-BER*; mientras que en los casos en que comporta la incorporación de más de un nucleótido se denomina *long path-BER*.

Las roturas de una sola cadena de ADN (*Single Strand Break; SSB*) son también fácilmente reparadas mediante mecanismos que utilizan la cadena complementaria, no lesionada, como un molde, consiguiendo mantener una alta fidelidad.

Las roturas de doble cadena (*Double Strand Break; DSB*) consisten en el daño en las dos cadenas que forman la hebra de la molécula de ADN. Estas lesiones son críticas y difíciles de reparar; a veces son mal reparadas y forman aberraciones cromosómicas.

La célula posee complejas señales de transducción, puntos de control del ciclo celular y vías de reparación del daño en el ADN. Los diferentes daños provocados

en esta molécula se reparan por procesos diferentes como la reparación por excisión de bases (BER), reparación por excisión de nucleótidos (*Nucleotide Excision Repair*; *NER*), y reparación de rotura simple de cadena (*Single Strand break repair*; *SSBR*). Además de estos mecanismos, los más importantes son otros dos, encargados de reparar las DSB. Estos mecanismos son:

1. Mecanismos de reparación, con alta fidelidad, basados en la recombinación homóloga entre cromátidas hermanas, llamados HRR (*Homologous Recombination Repair*).
2. Mecanismos de reparación rápida, llamados NHEJ (*Non- Homologous End-Joining*), con tendencia a producir errores.

Ambos mecanismos son complementarios ya que no actúan durante las mismas fases del ciclo celular. El daño inducido por las radiaciones al ADN puede ser reparado por los mecanismos de reparación de la célula, pero si no se repara o se repara de forma incorrecta, puede dar lugar a alteraciones cromosómicas. Los diferentes tipos de lesiones del ADN pueden ser reparados por la propia célula mediante varios mecanismos. Los daños de base y las roturas simples del ADN son las lesiones de más fácil reparación. Las roturas que afectan a las dos cadenas de ADN (DSB) son las lesiones más difíciles de reparar. Por ello, aunque se pueden producir en menor proporción, son las lesiones con más efecto citotóxico.

I.11. EL USO DE BIOMARCADORES TRAS LA EXPOSICIÓN A RADIACIÓN IONIZANTE

La monitorización de la exposición de los individuos a factores tóxicos es un factor a tener en cuenta para poder evaluar el grado de exposición a estos factores, sus efectos en el organismo y la posible susceptibilidad de los individuos (Güerci y Grillo, 2007). Esta biomonitorización ocupa un lugar muy importante en los avances en medicina preventiva que ha ocurrido en los últimos años. Un biomarcador se define como cualquier medida que refleja una interacción entre un sistema biológico y un agente ambiental, que puede ser químico, físico o biológico (OMS, 1993).

Los efectos causados tras una exposición a dosis moderadas y altas (por ejemplo durante una radioterapia) son conocidos, y se considera que siguen una relación dosis-respuesta lineal. Como se ha descrito anteriormente, cuando la dosis alcanza cierto umbral aparecen efectos deterministas. Por otra parte, los efectos de la exposición a bajas dosis, definidas como dosis inferiores a 100 mSv, o bien a bajas tasas de dosis, definidas como inferiores a 0,1 mSv/min, son menos evidentes. Es bien conocido que la radiación ionizante es un carcinógeno, el problema reside en que la magnitud del riesgo a estas bajas dosis y la relación con la dosis es aún un tema de controversia debido a la falta de evidencias humanas. De aquí la necesidad de obtener información de los datos epidemiológicos sobre exposición a

dosis bajas para mejorar la radioprotección de los profesionales expuestos a tales dosis (por ejemplo trabajadores del sector nuclear) y del público (por ejemplo, pacientes diagnosticados con rayos X o tomografía axial computarizada, TAC) (CSN, 2011).

Los biomarcadores de la radiación ionizante pueden ser utilizados, en el campo de la investigación epidemiológica, para estimar o validar la dosis recibida, detectar los efectos tempranos en la salud antes del diagnóstico de una enfermedad, confirmar la presencia de una enfermedad e investigar la susceptibilidad a las radiaciones ionizantes, reflejando alteraciones fisiológicas o celulares. En comparación con los estudios epidemiológicos clásicos, el uso de biomarcadores en estudios de epidemiología molecular permite estudiar efectos en grupos de sujetos más homogéneos, disminuir la clasificación errónea de los sujetos según los niveles de dosis recibidos y según los diagnósticos, lo que proporciona una mayor precisión en la estimación de los riesgos en la salud. Esta mayor precisión es muy importante para detectar efectos potenciales tras una exposición a bajas dosis. Por estas razones, los biomarcadores se convierten en una herramienta básica en los estudios de epidemiología molecular para determinar relaciones entre exposición y respuesta, y observar como estos varían según la susceptibilidad individual, además de ayudar a entender con profundidad los mecanismos patológicos por los que se producen las enfermedades inducidas por la radiación ionizante (Cara, 2010).

Aunque las definiciones, naturaleza y uso de los biomarcadores son múltiples y dinámicos a lo largo del tiempo, se pueden identificar una serie de características de un biomarcador ideal. Entre estas características se incluyen la sensibilidad, especificidad, reproductibilidad y variabilidad conocida en la población general. Además, la determinación de si un biomarcador es bueno para un determinado estudio epidemiológico molecular es un proceso muy complejo, y depende en gran medida de las muestras biológicas que puedan ser recogidas. Para este proceso, es importante:

- La validación del proceso o técnica de medición del biomarcador.
- Validación del biomarcador utilizado.
- Adecuación del biomarcador y técnicas de medición utilizados para el estudio epidemiológico en cuestión.
- Invasibilidad y aceptabilidad de las muestras biológicas recogidas.

Las definiciones y usos de los biomarcadores han cambiado ligeramente a lo largo del tiempo según el ámbito en el que querían ser utilizados. La clasificación más actualizada existente en la bibliografía (Pernot, 2012) clasifica los biomarcadores en cuatro categorías, relacionadas con parámetros temporales.

- Biomarcadores de exposición. Se pueden obtener en un punto determinado tras la exposición y son útiles para estimar la dosis recibida. Un ejemplo de estos marcadores serán las aberraciones cromosómicas. Pueden ser de vida corta (por ejemplo dicentricos) o larga (por ejemplo translocaciones cromosómicas).
- Biomarcadores de susceptibilidad. Pueden ser obtenidos antes, durante o después de la exposición, y sirven para predecir un aumento en el riesgo de aparición de efectos sobre la salud inducidos por radiación ionizante. Los biomarcadores genéticos se mantienen constantes durante la vida de un individuo mientras que los biomarcadores fenotípicos, como por ejemplo la cinética de reparación del ADN, pueden variar con la edad.
- Biomarcadores de efecto tardío. Pueden ser utilizados para determinar y evaluar efectos sobre la salud que aparecen mucho tiempo después de la exposición a radiación ionizante, pero antes de que puedan ser detectados clínicamente al inducir una enfermedad o incluso la muerte.
- Biomarcadores de efectos persistentes. Permiten evaluar los efectos de la radiación ionizante presentados tras un largo periodo de tiempo después de una exposición.

Esta clasificación no atiende únicamente a características y parámetros temporales sino que permite una mejor planificación y puesta en marcha de estudios epidemiológicos moleculares. En la figura 1.9 se pueden observar los diferentes tipos de biomarcadores útiles en estudios epidemiológicos.

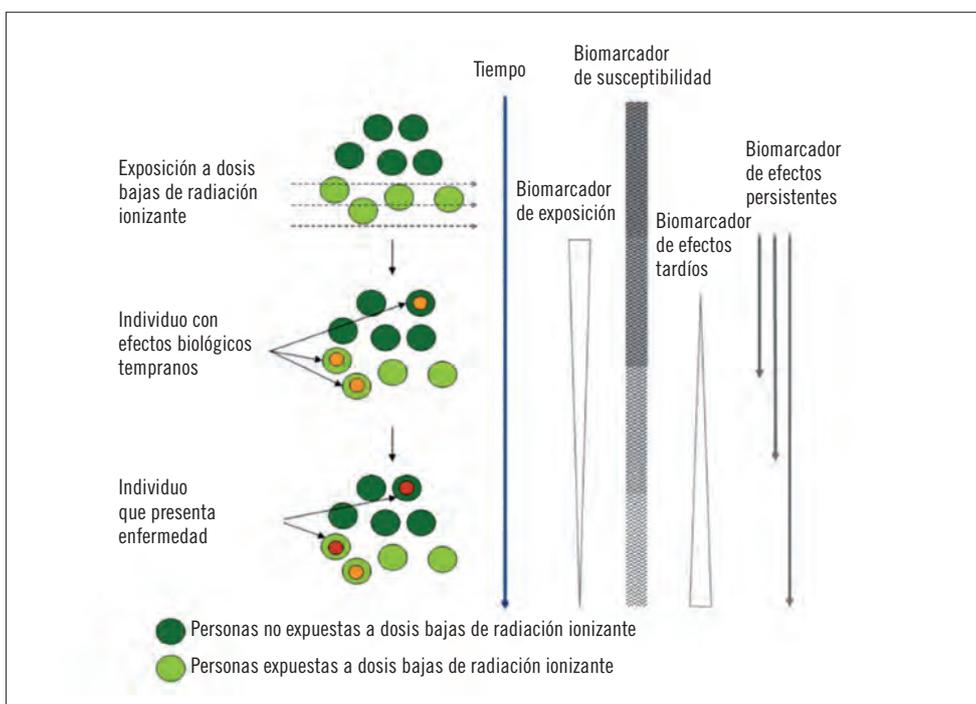


Figura 1.9. Clasificación de biomarcadores (Fuente: Perot, 2012)

No obstante, es importante recordar que en esta clasificación, existen distintos biomarcadores que pueden pertenecer a varios grupos diferentes al mismo tiempo. Por ejemplo, pueden reflejar tanto una exposición a radiación ionizante como un efecto biológico de la misma.

Es conocido que varias estructuras y entidades funcionales de las células son dianas de los cambios inducidos por la radiación. Con el ánimo de hacer una lista no exhaustiva de los posibles biomarcadores de radiación a bajas dosis, se ha propuesto recientemente una clasificación biológica (Pernot, 2012). Teniendo en cuenta que algunos de los biomarcadores pueden pertenecer a varios grupos, esta clasificación es la siguiente:

- *Marcadores citogenéticos.* Se centran en el estudio de cromosomas, en particular de anomalías cromosómicas. A dosis moderadas y altas, la mayoría pueden ser utilizados como biomarcadores de exposición de alta especificidad y sensibilidad, o como biomarcadores de efectos persistentes. Dentro de estos marcadores citogenéticos encontramos los cromosomas dicéntricos (con dos centrómeros), translocaciones cromosómicas (aberraciones cromosómicas persistentes), reorganizaciones cromosómicas complejas o CCR (en las que debe haber un mínimo de tres roturas en, al menos, dos cromosomas, y son, por lo tanto, una combinación de aberraciones simples como dicéntricos o translocaciones), condensación cromosómica prematura (PCC), longitud del telómero y formación de micronúcleos (se forman cuando los cromosomas intactos o sus fragmentos no son segregados correctamente hasta el núcleo de las células hijas durante la anafase y, por lo tanto, permanecen en el citoplasma tras una división celular).
- *Biomarcadores relacionados con el daño de ADN o daño en el recambio de nucleótidos.* Detectan daños en el ADN generados por radiación ionizante de modo directo o indirecto, por ejemplo a través de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. No obstante, se debe tener en cuenta que otros agentes también podrían provocar estos daños, por lo que deben ser medidos bajo condiciones controladas. Además, las radiaciones ionizantes también pueden provocar alteraciones en el recambio de nucleótidos, que pueden ser utilizadas como biomarcadores de exposición. Entre otros, se encuentran las roturas de una o dos hebras de ADN (*DNA single/double strand breaks*, lesiones de ADN muy características de la exposición a radiación ionizante), la formación de γ H2AX (resultante de la fosforilación de la variante de histona H2AX en el lugar donde se produce una rotura de la doble cadena de ADN) y la producción de 8-oxo-dG extracelular como biomarcador que refleja daños en el *pool* o recambio de nucleótidos, por su relación con los mismos. Para bajas dosis de exposición, las roturas de ADN y la formación de γ H2AX son

biomarcadores conocidos de exposición mientras que la cinética de desaparición de γ H2AX, que refleja la reparación del ADN, se puede potencialmente usar como biomarcador de susceptibilidad.

- *Biomarcadores relacionados con mutaciones/variantes heredadas en células germinales.* Dentro de este grupo, encontramos por una parte los polimorfismos de un único nucleótido (*Single nucleotide polymorphisms; SNP*), las mutaciones genéticas heredadas y las variantes en el número de copias (*Copy number variants; CNV*) que pueden ser utilizadas como biomarcadores de susceptibilidad y, por otra parte, los biomarcadores relacionados con mutaciones en el número de copias (*Copy number alterations; CNA*) o en genes, entre los que se encuentran el gen para la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HPRT) y la glicoforina A (GYPA), que pueden ser utilizados como biomarcadores de exposición y de efectos persistentes a bajas dosis de radiación.
- *Biomarcadores relacionados con cambios transcripcionales y traduccionales.* Dentro de estos se encuentran los biomarcadores relacionados con cambios en los niveles de ARN, (análisis global mediante transcriptómica o en vías de señalización específicas como la vía ATM/CHK2/p53), biomarcadores relacionados con cambios en los niveles protéicos (análisis global mediante transcriptómica o en proteínas específicas como la amilasa, el ligando Flt3 y la proteína C reactiva), y cambios transcripcionales y transduccionales en citocinas. Actualmente, se ha validado el uso de algunos de estos biomarcadores para medir una exposición a bajas dosis.
- *Biomarcadores relacionados con cambios epigenómicos.* Dentro de este grupo, destaca la modificación de histonas, metilación del ADN, producción de miRNA (fragmentos de RNA de pequeño tamaño, no codificantes y altamente conservados que se unen a ARN mensajero y promueven la degradación o traducción alterada del mismo) e identificación de proteínas fosforiladas. Aunque estos biomarcadores parecen ser muy prometedores para la investigación de efectos a bajas dosis de radiación, por el momento solo se ha validado el uso de miRNA como biomarcador de exposición.
- *Otros biomarcadores.* Entre los que se encuentran la identificación y análisis de ROS, la metabolómica y estudios de metabolitos, estudios de factores relacionados con el ciclo celular, apoptosis y muerte celular y marcadores biofísicos basados en la medida de radicales formados por la radiación concentrados en materiales biológicos.

En la figura 1.10 puede observarse un resumen con los diferentes tipos de biomarcadores explicados en este apartado.

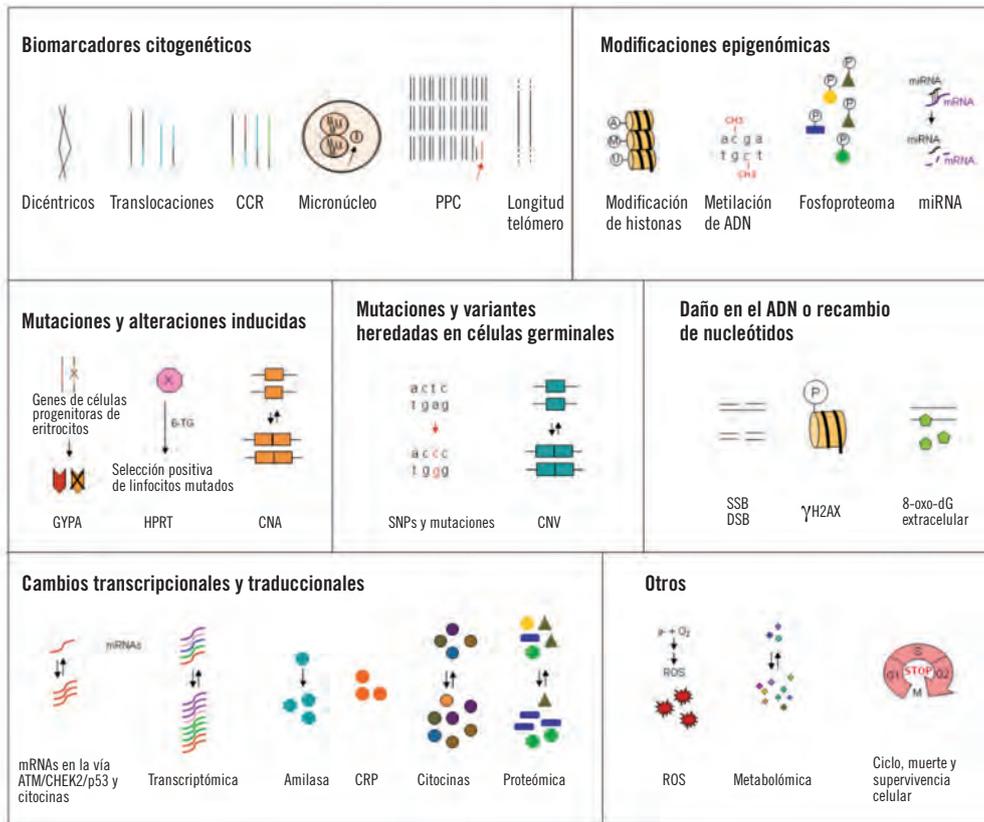


Figura 1.10. Clasificación biológica de biomarcadores usados en estudios epidemiológicos (Fuente: Pernot, 2012)

Las líneas dobles verticales representan pares de cromosomas mientras que las líneas dobles horizontales representan dobles cadenas de ADN.

PPC: condensación cromosómica prematura; CCR: reorganizaciones cromosómicas complejas; A: grupo acetilo; M: grupo metilo; U: ubiquitina; P: grupo fosfato; CRP: proteína C reactiva; 8-oxo-DG: 8-Oxo-deoxyguanosina; HPRT: hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa; 6-TG: 6-Thioguanina; ROS: especies reactivas del oxígeno; GYPA: glicofoina A; SNP: polimorfismos de un único nucleótido; CNV: variantes en el número de copias; mRNA: ARN mensajero; miRNA: microRNA; SSB: rotura de una cadena del ADN; DSB: rotura de dos cadenas del ADN.

Actualmente, el uso de biomarcadores para estudios epidemiológicos moleculares sobre los efectos de las bajas dosis de radiación es limitado debido a una sensibilidad (tabla 1.5) y especificidad insuficiente a estas dosis o simplemente a la falta de esta información o también porque desde el punto de vista logístico y técnico su uso sería poco factible en un estudio a larga escala. No obstante, algunos biomarcadores, como por ejemplo γ H2AX, han sido validados como biomarcadores de exposición para bajas dosis y otros, como por ejemplo la expresión de ciertas citocinas, parecen tener mucho potencial. Es improbable que a bajas dosis un solo biomarcador pueda ser huella indiscutible de los efectos de la radiación con una especificidad y sensibilidad suficiente, y por esta razón podría ser necesario el uso de varios biomarcadores complementarios en un mismo estudio.

Biomarcador	Sensibilidad conocida
Dicéntricos	0,1-5 Gy
Translocaciones	0,25-4 Gy
Reorganizaciones cromosómicas complejas (CCR)	Desconocida
Condensación cromosómica prematura (PCC)	0,2-20 Gy
Longitud del telómero	Desconocida
Micronúcleos	0,2-4 Gy Si medido por FISH: 0,1 Gy
Rotura de una o dos cadenas del ADN	0,1- 8 Gy
γ -H2AX	0,01-8 Gy
8-oxo-dG extracelular	1-100m Gy Saturación para dosis entre 0,1-1 Gy
Polimorfismos de un único nucleótido (SNP)	-
Mutaciones genéticas heredadas	-
Variantes en el número de copias (CNV)	Desconocida
Alteraciones en el número de copias (CNA)	Desconocida
Mutaciones genéticas inducidas: GYPA	>1 Gy
Mutaciones genéticas inducidas: HPRT	>90 mGy
Cambios en los niveles de ARN	Diversa o desconocida
Cambios en los niveles de proteínas	Diversa o desconocida
Amylase	>1 Gy
Proteína C reactiva	>1 Gy
Cambios en los niveles de citocinas	>1,2 mGy
Cambios epigenéticos	Desconocida

*Tabla 1.5.
Sensibilidad
de algunos
biomarcadores de
radiación ionizante
(Pernot, 2012)*

En el caso de dosis moderadas o elevadas, actualmente los biomarcadores mejor establecidos y validados son los biomarcadores citogenéticos, medidos preferentemente poco tiempo después de una irradiación. Los casos de exposición a dosis moderadas o altas suceden por ejemplo en emergencias, sesiones de

radioterapia o accidentes radiológicos. En estos casos, además de medidas físicas, las medidas biológicas de la dosis absorbida son extremadamente importantes ya que estas tienen en cuenta la variabilidad interindividual en la susceptibilidad a las radiaciones. De la estimación de estas dosis de radiación absorbida después de un accidente radiológico, se encarga la dosimetría biológica, usada desde mediados de 1960. Entre los biomarcadores citogenéticos más utilizados para la dosimetría biológica, y reconocidos por el OIEA (OIEA, 2011), se encuentran:

- *Los cromosomas dicéntricos en linfocitos humanos de sangre periférica.* (figura 1.11). Es la principal aberración cromosómica usada como biomarcador en la dosimetría biológica hasta un máximo de tres años aproximadamente después de la exposición a la radiación pero idealmente tiene que ser medida algunas semanas después.

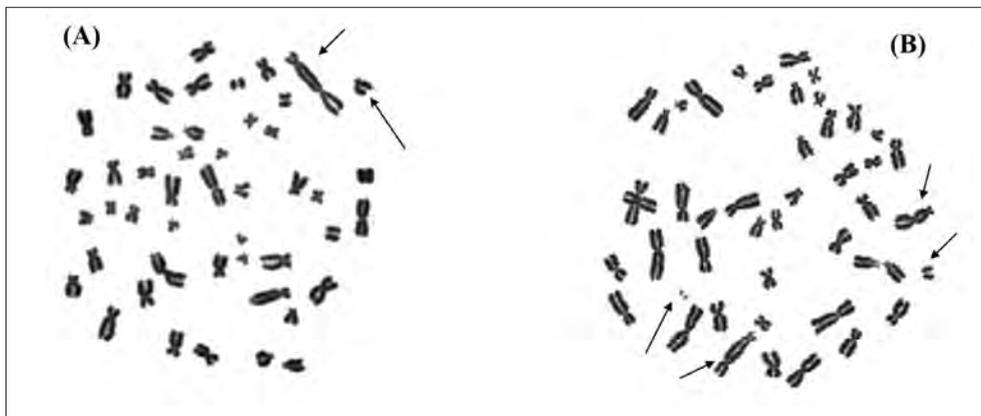


Figura 1.11. Metafase con un dicéntrico y su correspondiente fragmento acéntrico (A), metafase con dos dicéntricos y sus correspondientes fragmentos acéntricos (B) (Fuente: A. Montoro, N. Sebastià y J.M. Soriano)

- *Las translocaciones recíprocas e intersticiales.* Son intercambios entre las porciones terminales de dos cromosomas (figura 1.12). Al ser estables en el tiempo, pueden utilizarse como biomarcador retrospectivo de exposición a radiación.

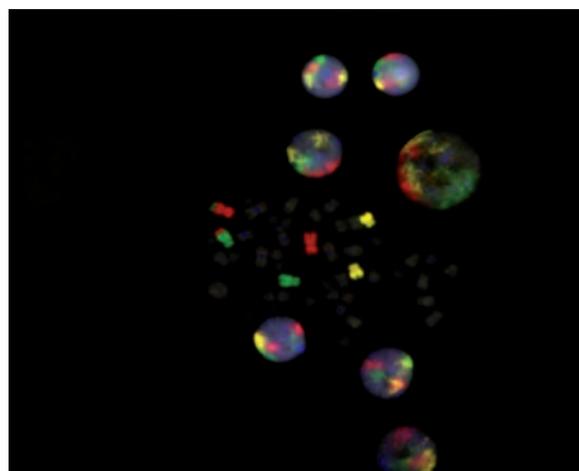


Figura 1.12. Translocación entre dos cromosomas observada mediante la técnica FISH (Fuente: imagen cedida por J.F. Barniquero, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, France)

- *Condensación prematura de cromosomas (PCC)*. Consiste en la condensación prematura del material genético en la familiarizada forma de cromosomas mediante diferentes agentes estimuladores de la mitosis como por ejemplo las células de ovario de hámster (CHO) (figura 1.13). Es una herramienta muy útil para investigar los procesos que ocurren inmediatamente después de la irradiación y las cinéticas de restitución de las roturas o reparación incompleta que utiliza la célula.

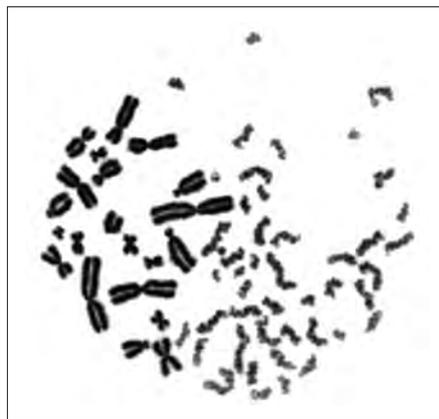


Figura 1.13. Condensación prematura de cromosomas de linfocitos humanos fusionados con células mitóticas CHO (Chinese Hamster Ovary). Se pueden observar 46 cromosomas.

- *Micronúcleos*. Se forman a partir fragmentos cromosómicos rezagados o por cromosomas enteros en la anafase que no están incluidos en los núcleos de las células hijas (figura 1.14). Los últimos avances en esta técnica ofrecen nuevas perspectivas para el uso de este ensayo para el biomonitorio de rutina en casos de exposición a radiación.

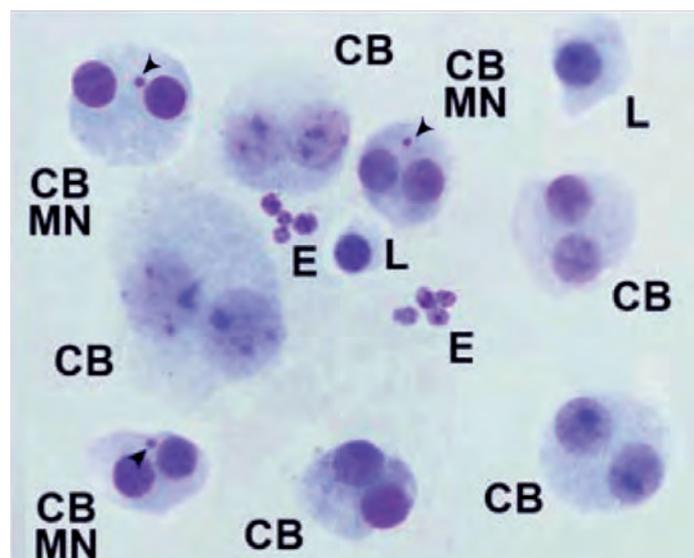


Figura 1.14. Fotomicrografía de un cultivo de linfocitos humanos con bloqueo citocinético teñido con la técnica May-Grünwald-Giemsa (Fuente: Miguel Alcaraz Baños. Departamento de Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia)

L:linfocito; CB: células binucleadas con bloqueo citocinético; CBMN: células binucleadas con bloqueo citocinético con micronúcleo en su citoplasma; E: restos de eritrocitos hemolizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Attix FH. 2004. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania.
- Averbeck D. 2010. Non-targeted effects as a paradigm breaking evidence. *Mut Res-Fund Mol M.* 687: 7-12.
- Azzam E, Jay-Gerin JP, Pain D. 2012. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett.* 157: 1-13.
- Cara M, Barceló ML, Martínez E. 2010. Riesgos asociados a los distintos tipos de radiación. *Radiobiología.* 10: 220-4.
- Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). 1994. *Radiaciones ionizantes y no ionizantes*. Consejo de Seguridad Nuclear, Madrid. España.
- Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). 2007. FDE-01.03 *Espectro de ondas electromagnéticas*. Disponible en: <http://www.csn.es/publicaciones/espectrook.jpg>
- Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). 2010. *Dosis de radiación*. Disponible en: http://www.csn.es/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=74&Itemid=159&lang=es.
- Consejo de Seguridad Nuclear (CSN). 2011. *La protección radiológica en el medio sanitario*. Disponible en: http://www.csn.es/images/stories/publicaciones/otras_publicaciones/pr_sanitario.pdf
- Cromer AH. 2009. Unidades de exposición. En: *Física para las ciencias de la vida*: 2ª edición. Editorial Reverté. Barcelona. España. pp: 267-83.
- Duncan W. 1973. Exploitation of the oxygen enhancement ratio in clinical practice. *Br Med Bull* 29: 33-8.
- Eisenbud M, Gesell T. 1997. *Environmental radioactivity; From natural, industrial and military sources*: 4ª edición. Academic Press. Londres. Reino Unido. pp: 34-56.
- Frumento AS. 1995. Radiación ionizante. En: *Biofísica*: 3ª edición. Mosby/Doyma Libros S.A. Madrid. España. pp: 155-73.
- Gordon G. 1997. *Basic clinical radiobiology*. Arnold, Londres. Reino Unido.
- Güerci AM, Grillo CA. 2007. Evaluación del efecto genotóxico por exposición crónica a dosis bajas de radiación ionizante a través de un modelo in vitro. *Radiobiología.* 7: 166-73.
- Hall EJ. 2000. *Radiobiology for the radiologist*. Lippincott, Philadelphia, PA. EEUU.
- Holmes-Siedle A, Adams L. 1993. *Handbook of radiation effects*. Oxford Univ. Press, Inc., Nueva York. EEUU.
- Hoppe W, Lohman W, Markl H, Ziegler H, 1982. Radiation biophysics. En: *Biophysics*: 4ª edición. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. Alemania pp: 117-28.
- International Atomic Energy Agency (IAEA). 2011. *Biological dosimetry: Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies*. International Atomic Energy Agency, Vienna. Austria.

- International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1984. Non stochastic effects of ionizing radiation. *Ann ICRP* 14: 1-33.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). 2007. *ICRP Publication 103: The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Pergamon, Oxford. Reino Unido.
- James ET, 2007. *Atoms, radiation, and radiation protection: 3ª edición*. Germany: WILEY-VCH. pp: 217-233.
- Khan FM. 2009. *The physics of radiation therapy (4th Ed.)*. Lavoisier. Paris. Francia.
- Martínez C, Fosado-Márquez MG. 1995. Aspectos biológicos y médicos básicos sobre las radiaciones ionizantes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 52: 669-78.
- Mettler FA, Upton AC. 2005. *Medical effects of ionizing radiation*. Saunders Elsevier. Filadelfia. EEUU.
- Montoro A, Barquiner JF, Almonacid M, Montoro A, Sebastià N, Verdú G, Sahuquillo V, Serrano J, Saiz M, Villaescusa JI, Soriano JM. 2011. Concentration-dependent protection by ethanol extract of propolis against γ -ray-induced chromosome damage in human blood lymphocytes. *Evid Based Complement Alternat Med*. doi: 10.1155/2011/174853.
- Mosse IB. 2012. Genetic effects of ionizing radiation; some questions with no answers. *J Environ Radioact*. 112:70-5.
- Nias AHW. 1998. *An introduction to radiobiology*. John Wiley & Sons, New York. EEUU.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 1993. *Biomarkers and risk assessment: concepts and principles*. OMS. Ginebra. Suiza.
- Pernot E, Hall J, Baatout S, Benotmane MA, Blanchardon E, Bouffler S, El Saghire H, Gomolka M, Guertler A, Harms-Ringdahl M, Jeggo P, Kreuzer M, Laurier D, Lindholm C, Mkacher R, Quintens R, Rothkamm K, Sabatier L, Tapio S, de Vathaire F, Cardis E. 2012. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res-Rev Mutat*. 723: 21-43.
- Ramos O, Villarreal M. 2007. Fundamentos de protección radiológica. *Radiobiología*. 7:174-7.
- Röttiger E, Barrett A, Leer JWH. 2004. Guidelines for the infrastructure of training institutes and teaching departments for radiotherapy in Europe. *Radiother Oncol*. 71: 123-4.
- Steel GG. 2002. *Basic clinical radiobiology*, Arnold, Londres. Reino Unido.
- Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral. Evaluación actualizada de los campos electromagnéticos en relación con la salud pública. Informe Técnico elaborado por el Comité de Expertos Independientes. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2003. (www.msc.es)
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 1982. *Ionizing radiation: Sources and biological effects*. Informe remitido a la Asamblea General, con Anexos.

- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 1988. *Sources, effects, and risks of ionizing radiation*. Informe remitido a la Asamblea General, con Anexos. Naciones Unidas. Nueva York: EEUU.
- U. S. Environmental Protection Agency (EPA). 2012. *Non-ionizing and ionizing radiation*. Disponible en: <http://www.epa.gov/radiation/understand>.
- Vanhoudt N, Vandenhove H, Real A, Bradshay C, Stark K. 2012. Environmental mixture of exposures; A review of multiple stressor studies that include ionizing radiation. *Environ Pollut.* 168: 177-92.

II. Radioprotectores: generalidades

Alegría Montoro Pastor
Jose Miguel Soriano del Castillo
Natividad Sebastià Fabregat
Juan Ignacio Villaescusa Blanca

II.1. INTRODUCCIÓN

La radiación ionizante es usada desde 1895 tras el descubrimiento de Roentgen, y cada vez su uso se ha difundido más entre la sociedad. En la sociedad actual se ha experimentado un aumento en el uso de las radiaciones ionizantes, especialmente en áreas que pertenecen a la agricultura, medicina, generación de nuevas energías y conservación de alimentos. Todos estos avances y nuevas aplicaciones de las radiaciones ionizantes suponen ventajas para la sociedad pero se deben tener en cuenta posibles efectos perjudiciales como es el posible daño que la radiación ionizante puede provocar en los organismos vivos. De este riesgo surge el reto de intentar proteger a la población de los efectos indeseados de exposiciones potenciales y/o accidentadas a la radiación.

En el caso de exposiciones potenciales, cabe mencionar que debido al incremento que ha experimentado el uso de la energía nuclear se ha intensificado el riesgo de poder sufrir un accidente nuclear, así como la percepción del riesgo a un ataque terrorista que implique material radiactivo en la población, en muchos casos sin motivos justificados. En este contexto, también resulta de gran interés desarrollar agentes que pudieran evitar o minimizar los efectos adversos radioinducidos en casos de guerras o en accidentes radiológicos y nucleares.

Los avances en la ciencia, en concreto en comprender los efectos biológicos, han forjado el camino para desarrollar agentes que remitan o disminuyan el daño radioinducido con el fin de mejorar la protección frente al efecto deletéreo de las radiaciones ionizantes. En este libro, se utilizará principalmente el término “radioprotector” con el objetivo de mostrar un amplio listado de determinados agentes sobre los que existen evidencias científicas, ya sea a nivel *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, que actúen como agentes que eviten o minimicen los daños inducidos por la radiación.

La primera tentativa acerca del uso de compuestos químicos como radioprotectores con el fin de proteger de los efectos nocivos de la radiación fue llevada a cabo después de la Segunda Guerra Mundial por la necesidad de salvaguardar a los seres humanos del uso militar de las bombas nucleares. Patt (1949) fue el primero en investigar el efecto del aminoácido de la cisteína en ratas expuestas a dosis letales de rayos X. De esta forma, en los últimos 60 años, como resultado de la gran necesidad clínica de agentes radioprotectores efectivos, muchos han sido sintetizados y estudiados para encontrar el más efectivo a la vez que menos tóxico.

En la tabla 2.1 se muestra el decálogo que debería poseer el radioprotector ideal. A fecha de hoy, no se ha conseguido uno que cumpla todos los requisitos.

1. Protección significativa contra los efectos de la radiación.
2. Amplio espectro de protección sobre tejidos sanos y órganos.
3. Disposición en una vía de administración sencilla, si es posible no invasiva.
4. Adecuado perfil de estabilidad aceptable (tanto de la masa activa producto y compuesto formulado).
5. Compatible con el amplio rango de otros fármacos y alimentos/nutrientes que puedan estar utilizando los pacientes o personal sometido a radiaciones.
6. Debe poseer un perfil de toxicidad aceptable.
7. No debe de poseer toxicidad propia.
8. Largo tiempo de protección.
9. Si es utilizado para terapia antitumoral, debe preservar su eficacia, permitiendo que no se observen efectos positivos sobre la masa tumoral.
10. Relación coste/efectividad razonable que permita su uso en la medicina clínica.

Tabla 2.1.
Decálogo del
radioprotector ideal

II.2. CLASIFICACIÓN DE LOS RADIOPROTECTORES

Los radioprotectores se engloban dentro de los compuestos llamados radiomoduladores, es decir, que modifican la respuesta a la radiación en los sistemas biológicos e incluyen compuestos químicos y naturales (Arora, 2008). El concepto de radioprotector se podría definir como agente químico o droga que reduce el efecto dañino de la radiación, cuando se administra a organismos vivos (Arora, 2006). Pero las definiciones de radioprotectores han ido cambiando con el tiempo según el ámbito clínico donde se pretendían utilizar o por otras diversas razones.

Desde una perspectiva clínica, Urtasun (1998) considera radioprotectores a aquellos compuestos que protegen frente al daño por radiación en células normales pero no provee protección a las células tumorales. Otro tipo de clasificación la realizó Vasin (1999), el cual clasificó las “drogas profilácticas antirradiación”, basándose en su modo de acción, en las siguientes categorías:

1. Drogas que suprimen los síntomas de primera reacción a las radiaciones ionizantes.
2. Drogas que detoxifican en las primeras etapas tras la exposición.
3. Drogas que actúan por absorción o eliminación de radionucleidos del organismo.

Un poco más tarde, Nair (2001) clasificó a los agentes radioprotectores en tres categorías:

1. Adaptógenos. Estimuladores no tóxicos de la radioresistencia, pues constituyen protectores naturales que ofrecen protección química a bajos niveles de radiación ionizante. Generalmente se extraen de células de plantas y animales y tienen menor toxicidad.
2. Absorbentes. Protegen frente al daño interno (dosis interna) resultado de ingestión de radionucleidos. Previenen la incorporación de yodo radiactivo por las glándulas tiroideas y la absorción de radionucleidos como ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{239}Pu .
3. Radioprotectores. Incluye compuestos antioxidantes como algunos mielo-, entero- y cerebro- protectores y otros que poseen grupos sulfhidrilo.

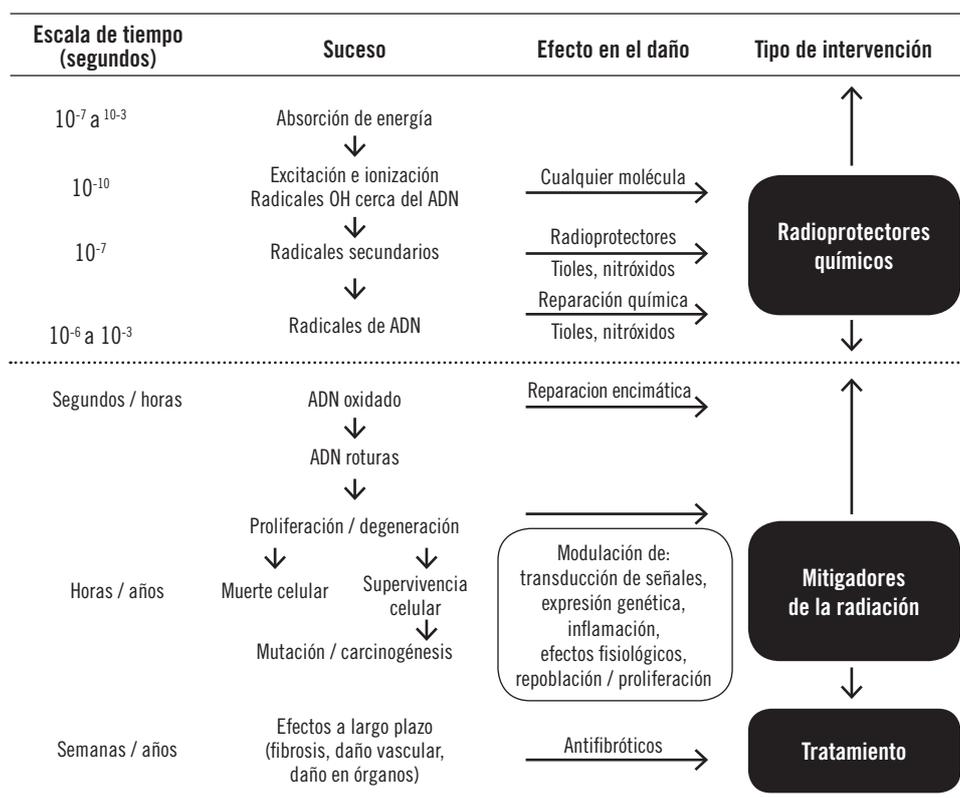


Figura 2.1. Secuencia de sucesos después de una irradiación que pueden ser modificados por la acción de los radioprotectores, mitigadores de la radiación o agentes destinados al tratamiento de los efectos (Fuente: elaboración propia).

Según Stone (2004), en los últimos años, se han propuesto diferentes tipos de categorización de agentes que supongan una protección para la radiación, y muchos de ellos son hoy aceptados entre radiobiólogos. Según este autor, estos agentes se pueden clasificar como radioprotectores, mitigadores y agentes para el tratamiento de los efectos secundarios de la radiación (figura 2.1). El primer término se refiere a agentes profilácticos administrados antes de irradiar. Los

mitigadores son agentes administrados durante la irradiación o inmediatamente tras la exposición a la radiación ionizante, pero siempre antes de manifestarse el daño. Y por último, los agentes para el tratamiento de los efectos secundarios a la radiación se administran tras la manifestación de los síntomas clínicos.

Seed (2005) considera radioprotector a cualquier agente o producto medicinal aplicado antes o durante la exposición a radiaciones que previene activamente o limita el daño, tanto si el daño es a nivel molecular, celular, tejidos, órganos y sistemas.

Muchos investigadores definen y clasifican los radioprotectores basándose en el mecanismo de acción, utilidad, ruta y tiempo/momento de administración o por simple comodidad. Inicialmente fueron clasificados en dos categorías:

1. Agentes administrados preirradiación. Son los que protegen frente al efecto deletéreo de las radiaciones cuando se administran antes de irradiar.
2. Agentes administrados postirradiación. Son efectivos cuando se administran después de que el organismo ha sido irradiado y entonces exhiben su eficacia. Son agentes que estimulan la recuperación del daño radioinducido.

Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo con esta clasificación. De hecho, actualmente solo los agentes administrados preirradiación son considerados como radioprotectores.

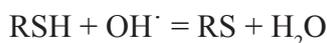
II.3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS RADIOPROTECTORES

Las sustancias radioprotectoras realizan su acción a través de uno o varios mecanismos moleculares, entre los que cabe destacar los siguientes:

1. Aumento de los antioxidantes intrínsecos como el glutatión.
2. Quelación de metales.
3. Mejorar la reparación del ADN y su recuperación.
4. Mejorar la respuesta antiinflamatoria.
5. Reducción de la generación de especies reactivas de oxígeno /nitrógeno.
6. Estimulación de la acción de proteínas de unión cruzada al ADN y la inducción de compactación de la cromatina.
7. Reducción de la peroxidación lipídica y de la oxidación de proteínas.
8. Inducción de la hipoxia.
9. Inducción de detención del ciclo celular.
10. Aumento de la proliferación celular.
11. Incremento del secuestro de radicales libres.
12. Estabilización del potencial de la membrana citoplásmica y mitocondrial.
13. Modulación de la expresión de proteínas asociadas con la apoptosis.

Dentro de esta extensa lista cabe destacar alguno de ellos, tal y como apunta Nair (2001) serían:

1. 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. Este oxígeno es necesario para la formación de muchos radicales libres, como las especies reactivas del oxígeno, por lo que genera una inhibición en la formación de muchas especies químicas que podrían ser dañinas. Por ejemplo, en el caso de los compuestos sulfhidrilos (RSH), sufren una reacción de oxidación con el oxígeno molecular que produce un consumo químico o bioquímico del mismo. De esta forma manifiestan radioprotección puesto que el oxígeno no queda disponible para generar nuevos radicales libres.
2. Detoxificación de las especies inducidas por la radiación. Estas sustancias pueden reducir significativamente el daño producido tras una exposición. Por ejemplo, muchos tienen la capacidad de inactivar los radicales OH^\cdot y O^\cdot , responsables del daño indirecto radioinducido. Siguiendo con el ejemplo anterior, varios secuestradores de radicales libres como los RSH pueden interactuar con las especies reactivas ya que presentan afinidad química por los grupos OH^\cdot , produciéndose la siguiente reacción:



De este modo, consiguen la inactivación de los radicales OH^\cdot y previenen la letalidad celular inducida por las radiaciones. 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. Por último, además de eliminar radicales libres procedentes de la hidrólisis antes de su interacción con el ADN nuclear, los radioprotectores también pueden donar hidrógeno a radicales de ADN, reparando sus lesiones bioquímicas.

3. Estabilización del blanco. Los radioprotectores también pueden interactuar con blancos celulares como el ADN. Tras esta interacción se forman disulfuros combinados, lo que estabiliza la molécula de ADN y previene el daño de la radiación. Varios aminotioles como la cisteamina se unen al ADN y ofrecen radioprotección. Otros como la espermidina, también producen este efecto y además son los estabilizadores más efectivos que se conocen.
4. Reforzamiento de los sistemas de recuperación y reparación celular. 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 tras un daño producido por la exposición a radiación, de modo que muchos de ellos como los tioles parecen estar involucrados en la reparación de las roturas simple de cadena en el ADN.

II.4. RADIOPROTECTORES NATURALES

Los primeros intentos de buscar un radioprotector se centraron en los compuestos tioles sintéticos. Estos agentes son muy efectivos reduciendo los efectos adversos de la radiación. Aproximadamente 4.400 compuestos se han desarrollado y evaluado desde la década de los 70. Dentro de esta familia de compuestos, la Amifostina® es el único radioprotector que ha sido clínicamente aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*; FDA) para mitigar los efectos adversos en pacientes sometidos a radioterapia. Este medicamento ofrece una buena protección pero es relativamente tóxico (nauseas, vómitos y hipotensión son algunos de los efectos adversos más comunes). Así que el uso de la Amifostina como radioprotector se debe realizar con precaución y debe de evaluarse para cada modelo de enfermedad. Así pues, los tioles, aunque son muy efectivos desde el punto de vista de protección de los tejidos normales de la radiación y no a los cancerígenos, poseen una alta toxicidad que ha hecho necesaria la búsqueda de agentes alternativos, que pudieran ser menos tóxicos y altamente eficaces, a dosis no tóxicas obviamente (Kouvaris, 2007).

En este momento, se pensó que los productos o compuestos aislados de fuentes naturales podrían ser usados sustancialmente como radioprotectores no tóxicos; dando lugar a un nuevo grupo denominado radioprotectores de origen natural. La clasificación que se plantea para estos radioprotectores es la siguiente:

- Principio natural. Es el componente o principio activo que se encuentra en los organismos naturales. Podemos clasificarlos de la siguiente manera:
 - Compuestos inorgánicos. Son los que no tienen carbono en su estructura, destacan los siguientes:
 - Agua. Molécula formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno (H_2O). No hay datos bibliográficos que indiquen algún efecto de radioprotección.
 - Minerales y oligoelementos. Ejemplo: selenio, manganeso o zinc.
 - Compuestos orgánicos. Son los que tienen carbono en su estructura carbono. Destacan los siguientes:
 - Glucósidos. O hidratos de carbono son estructuras aldehídicas o cetónicas polihidroxiladas, que poseen la siguiente fórmula general; $C_n(H_2O)_n$. Ejemplo: el extracto crudo, que contiene entre otros galactosa, glucosa,

- arabinosa, ramnosa, xilosa y otros azúcares, de *Asparagus racemosus* se ha utilizado con efecto de radioprotección.
- Heterósidos. Son productos de la condensación de uno o varios glucósidos, con una estructura no glucídica, denominada genina o aglicona. Ejemplo: un tipo de florotanino denominado eckol aislado del alga *Ecklonia cava*.
 - Lípidos. Son ésteres de ácidos grasos y de un alcohol o de un poliol, insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos (éter, hexano, benceno) y no volátiles. No hay datos bibliográficos que indiquen algún efecto de radioprotección.
 - Aceites esenciales. Son una mezcla compleja de sustancias volátiles (olorosas) presentes en los vegetales, definiéndolo solo para aquellas que se obtienen por arrastre en corriente de vapor de agua, por expresión del pericarpio; como es el caso de los cítricos. Ejemplo: p-tolimetilcarbinol; aceite esencial de la curcumina.
 - Resinas. Son sustancias amorfas (químicamente son mezclas de complejas resultantes de la polimerización y oxidación de terpenos), transparentes o traslúcidas, duras o viscosas a temperatura ambiente, insolubles en agua, solubles en alcohol y más o menos en otros solventes orgánicos, y no son extraíbles en corriente de vapor. Ejemplo: el propoleo, usado como radioprotector, contiene entre un 45-55% de resinas.
 - Prótidos. También llamadas proteínas. Es un conjunto de sustancias nitrogenadas con carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno en su molécula, que comprende a los aminoácidos y otras sustancias que por hidrólisis dan aminoácidos, al menos en parte. Ejemplo: triptófano, lisina.
 - Alcaloides. Son sustancias orgánicas de origen vegetal con las siguientes características: nitrógeno en su molécula (por lo general heterocíclica), por lo general con reacción básica, reacciones de precipitación específicas y actividad fisiológica muy intensa a bajas dosis. Ejemplo: cafeína.
 - Vitaminas. Son moléculas orgánicas, complejas la mayoría de ellas, que no pueden sintetizarse por los animales y son necesarias en pequeñas cantidades para funciones metabólicas. Ejemplo: vitamina E, vitamina C.
 - Otros principios. Aquí se engloban una serie de principios de difícil encuadre a nivel fitoquímico. Ejemplo: curcumina.
- Organismos naturales. De acuerdo a la clasificación de Woese (1990), se pueden dividir en tres dominios:
 - Bacteria. Son microorganismos unicelulares y procariotas (no tienen el núcleo definido ni presentan, en general, orgánulos membranosos internos). No hay datos bibliográficos, dentro de este dominio, que indiquen algún efecto de radioprotección.

- Archaea. Son igual que las anteriores un grupo de microorganismos unicelulares y procariotas, pero como tienen una historia evolutiva independiente y presentan muchas diferencias en su bioquímica respecto al resto de formas de vida, actualmente se las clasifica como un dominio distinto. No hay datos bibliográficos, dentro de este dominio, que indiquen algún efecto de radioprotección.
- Eukarya. Engloba a los organismos celulares que poseen núcleo verdadero, denominándose en castellano eucariontes. Este dominio se divide en cuatro Reinos:
 - Animalia. Constituyen un amplio grupo de organismos eucariotas, heterótrofos, pluricelulares y tisulares. No hay datos bibliográficos, dentro de este dominio, que indiquen algún efecto de radioprotección.
 - Fungi. Corresponde a un grupo de organismos entre los que se encuentran los mohos, las levaduras y las setas. Ejemplo: *Ganoderma lucidum*.
 - Plantae. Se refiere a los organismos multicelulares con células de tipo eucariota y con pared celular (lo que algunos llaman célula vegetal, definida como el tipo de célula de los vegetales), organizadas de forma que las células posean al menos cierto grado de especialización funcional. Ejemplo: *Mentha arvensis*, *Panax ginseng*.
 - Protista. Son los microorganismos eucariontes que no pueden clasificarse dentro de alguno de los otros tres reinos eucarióticos. No hay datos bibliográficos, dentro de este dominio, que indiquen algún efecto de radioprotección.
- Preparados o formulaciones naturales. Se basa mayoritariamente en formulaciones poliherbales. Ejemplo: Abana es un producto comercializado a base de las siguientes hierbas *Terminala arjuna*, *Centella asiatica* y *Withania somnifera*.

II.5. APLICACIONES DE LOS RADIOPROTECTORES NATURALES

II.5.1. Aplicaciones en medicina

La exposición a la radiación en medicina puede ocurrir en determinados campos como el radiodiagnóstico, la medicina nuclear, la radioterapia o la investigación biomédica. En estos procedimientos tanto los pacientes como los trabajadores están expuestos a diferentes tipos y dosis de radiación.

El uso médico de las radiaciones ionizantes en el diagnóstico conlleva beneficios evidentes que originan dosis de radiación en los pacientes, cuyo riesgo de efectos radioinducidos no es, a veces, bien percibido ni por los pacientes ni por los propios profesionales de la salud, dada la falta de claridad en el lenguaje a la hora

de expresar el riesgo. Cuando para el diagnóstico por imagen se utilizan radiaciones ionizantes, el paciente recibe una determinada dosis de radiación. Esta dosis puede ser mayor o menor. Su valor depende de distintos factores, pero el principal es el tipo de exploración realizada.

Aunque en el diagnóstico y tratamiento con radiaciones ionizantes siempre se preconiza la idea de que el beneficio que el paciente recibe es mayor que el riesgo al que se expone, es un reto para la ciencia intentar paliar los efectos adversos que pueden desencadenar el uso de radiaciones ionizantes tanto en pacientes como en trabajadores ocupacionalmente expuestos. Por este motivo, el intento de utilizar sustancias radioprotectoras.

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los campos médicos en los que se experimentan efectos secundarios adversos derivados de la radiación es la radioterapia, en la que los tejidos sanos sufren daños y esto conlleva efectos deterministas como depilación, eritemas, mucositis, trastornos gastrointestinales, etc., o efectos estocásticos, siendo el cáncer el más importante. Si tenemos en cuenta que a mayor dosis administrada en un tejido tumoral, mayor será la capacidad de control local, se hace evidente la necesidad y tendencia actual de aplicar cada vez dosis mayores en los tumores. No obstante, este aumento de la dosis administrada en el tumor viene acompañado por la lesión que produce la radioterapia sobre tejidos peritumorales sanos. Esta lesión producida por la radioterapia condiciona la dosis administrada y en muchos casos imposibilita el poder administrar la dosis que por lo general se precisería para alcanzar la curación. Por eso, en la radioterapia, se busca mejorar el índice terapéutico por diferentes vías para minimizar el daño producido. Por un lado, se ha conseguido mejorar gracias a diferentes avances tecnológicos como el desarrollo de nuevas técnicas de imagen entre las que encontramos la resonancia magnética, tomografía computerizada, o tomografía por emisión de positrones, que permiten una mejor definición de volúmenes tumorales, órganos críticos y dinámica molecular de los mismos. También se ha producido una evolución importante en las herramientas informáticas por fusión de imágenes, que permiten conocer el volumen tumoral y la zona de afectación. Otros avances tecnológicos significativos son el desarrollo de técnicas de planificación tridimensional y la radioterapia de intensidad modulada.

Por otro lado, además de estos avances tecnológicos, también es de gran interés poder modificar la respuesta biológica a la irradiación para mejorar el citado índice terapéutico. Por esta razón, cobra especial importancia la utilización de sustancias radioprotectoras para la protección de los tejidos sanos, de modo que se disminuyan los efectos secundarios producidos por la inclusión de tejidos sanos en los volúmenes del tratamiento radioterápico. Si tenemos en cuenta esta situación actual, se hace evidente la necesidad de desarrollar nuevos radioprotectores efectivos, y lo que en muchas ocasiones es más complicado, no tóxicos, que puedan

proteger potencialmente del daño genotóxico inducido por la radiación ionizante, de los efectos teratogénicos y de los efectos tóxicos derivados de la generación de radicales libres, obviamente sin afectar a la terapia tumoral. Por esta razón, en los últimos años, se han realizado numerosos ensayos clínicos en laboratorios para determinar la eficacia de nuevas sustancias radioprotectoras en la prevención de daños por radiación en células y tejidos no tumorales.

Respecto a los radioprotectores, es cierto que resulta muy difícil encontrar el radioprotector ideal ya sea por su falta de efectividad o por su elevada toxicidad (Maurya, 2006). Por eso, en un intento de cambiar la perspectiva de intentar sintetizar el radioprotector ideal, se dió un giro hacia el desarrollo de agentes procedentes de productos naturales. Dentro de los productos de origen natural, aquellos que proceden de hierbas han mostrado gran efectividad como radiomoduladores y su futuro parece bastante prometedor. Desde tiempos pasados, los compuestos herbales han sido ampliamente utilizados para tratar varias enfermedades humanas. Además, en la medicina moderna una gran plétora de plantas se usa para mitigar y tratar los radicales libres mediados por enfermedades como el cáncer, diabetes y desordenes neurodegenerativos. Si tenemos en cuenta esta premisa, resulta lógico pensar que los daños provocados por los radicales libres producidos por la radiación ionizante también pueden ser modificados por compuestos derivados de las plantas. La OMS estima que alrededor del 80% de la población mundial depende de medicamentos a base de compuestos herbales, alternativos a los elevados costes de la medicina moderna.

II.5.2. Aplicaciones de radioprotectores en situaciones de emergencias radiológicas

Desde mediados del siglo pasado, han ocurrido varios incidentes radiológicos en todo el mundo. Algunos ejemplos son el sistema fluvial Tschay-Iset (antigua Unión Soviética) contaminado en los años 50 por residuos radiactivos procedentes de productos de fisión del uranio donde fueron expuestas más de 28.000 personas y cerca de 1.000 personas manifestaron el síndrome de radiación crónica. Otro incidente fue el ocurrido en el Three Mile Island (EEUU) ocurrido en 1979 debido a un fallo de la válvula de escape de un reactor. El incidente de Chernóbil en 1986, con irradiación externa debido al material radiactivo depositado (principalmente cesio-137) y a la ingestión dietética de radionucleidos (principalmente yodo-121 en leche y verduras, y cesio-134 y cesio-137, posteriormente). Según cifras oficiales, murieron dos personas de forma inmediata debido a un traumatismo, 28 más fallecieron por las lesiones radioinducidas, y se registraron 115 casos de síndrome de radiación aguda. Otros accidentes como el de Goiânia en Brasil en 1987 por un dispositivo de radioterapia de cesio-137, las instalaciones para la conversión de uranio de Tokaimura en 1999, la contaminación interna con estroncio del caso Mayak, la contaminación externa por polonio-210 en tres pacientes del Instituto

de Biofísica de Moscú, el conocido incidente por polonio-210 en Londres y el más reciente; Fukushima (Arora, 2008; Thielen, 2012).

Cabe mencionar que pocos agentes radioprotectores de origen natural han podido ser utilizados como protección frente a la radiación. Los liquidadores del reactor de Chernóbil fueron alimentados con una dieta especial (llamada biofactor antioxidante) que contenía la rutina como el ingrediente principal reduciendo los factores clastogénicos significativamente (Emerit, 1995). Para aquellas personas que habitaban en la zona cerca de la central de Chernóbil se consideró una estrategia viable el enriquecimiento de los alimentos con β -caroteno (Weiss y Landauer, 2003). También, en un estudio sobre los hábitos alimenticios y su repercusión en la incidencia de cáncer de vejiga en supervivientes de la bomba atómica en Japón, se observó que parecía que el elevado consumo de frutas y verduras de hojas verde ofrecía protección frente al desarrollo del cáncer, que en parte pudo ser inducido por la sobreexposición a la radiación o por una exposición crónica (Nagano, 2000).

En estos casos de emergencias radiológicas, los radioprotectores que se buscan son aquellos capaces de mitigar los efectos adversos secundarios de la radiación, administrados después de la exposición, ya que es lógicamente imposible predecir un desastre de estas características. Así que se buscan agentes capaces de reparar el daño celular radioinducido, estimular el sistema inmune e incluso secuestrar los radionucleidos para propiciar un aclaramiento rápido.

II.5.3. Aplicaciones en el ámbito militar

Varios son los hitos en la historia que se han servido del riesgo que entraña el uso de radiaciones en ataques terroristas. La constatación real de la falta de seguridad física en algunas naciones que poseen fuentes de alta actividad, reportada por el Organismo Internacional de Energía Atómica, OIEA (International Atomic Energy Agency; IAEA) en sus informes, junto con el asesinato en noviembre de 2006 de Alexander Litvinenko, un exagente de la KGB, con polonio-210. Estos son solo ejemplos, pero existen más materiales radiactivos (cobalto-60, estroncio-90, cesio-137, iridio-192) que se podrían utilizar como armas radiológicas.

De acuerdo con estimaciones del OIEA, hay aproximadamente 10.000 unidades de radioterapia y fuentes industriales, y alrededor de 300 irradiadores en todo el mundo. Estas fuentes representan una seria amenaza puesto que los materiales radiactivos pueden ser robados, a pesar de las precauciones en el lugar, y se podrían utilizar en forma de dispositivo de dispersión radiológica o dispositivo de exposición radiológica (OMS, 2007). Además, si se hicieran ataques de forma deliberada en los reactores nucleares, en las industrias radiológicas o en unidades militares, las consecuencias serían devastadoras. La radiación que emana de las fuentes radiactivas podría afectar al ganado, depósitos de agua, flora y fauna regional y por consiguiente a un gran número de productos alimenticios.

Debido al temor de un ataque terrorista radiológico varios países (EEUU, Reino Unido, Japón, China, Rusia, Alemania, Suecia, Finlandia, Brasil, Argentina) poseen reservas nacionales para emergencias radiológicas. Las existencias disponibles son de KI, Ca-DTPA, DTPA-Zn, azul de Prusia, etc. Algunos países almacenan algún otro agente específico, por ejemplo, el producto 2,3- dimercaptopropano-1-sulfonato, su genérico o incluso productos a base de hierbas.

Según Kimery (2003), la posibilidad de un ataque nuclear/radiológico no se puede descartar en el escenario actual. Si hubiese un accidente nuclear, el personal actuante en la intervención sería uno de los más afectados ya que las lesiones a nivel fisiológico que podrían sufrir darían lugar a un mal funcionamiento del sistema inmunológico y, finalmente, incluso podrían presentar complicaciones infecciosas. Además, a parte de los efectos causados estrictamente por la radiación, existen otros efectos como el calor desprendido o los posibles traumatismos. Varios daños subletales que actúan sinérgicamente podrían llegar a ser letales.

Según algunos autores, los radioprotectores son necesarios en el ámbito de los primeros actuantes. Respecto a qué tipo de radioprotectores podrían usarse en estos casos, cabe mencionar que los radioprotectores de origen herbal tienen el potencial necesario para satisfacer una necesidad urgente en la lucha contra el terrorismo radiológico y por tanto la protección del personal en casos de emergencia por desastres radiológicos (Arora, 2008). Sin embargo, es verdad que a día de hoy no existe un radioprotector ideal para uso militar, solo una amplia lista de posibles radioprotectores. Seed (2005) publicó, teniendo en cuenta los distintos escenarios en los que actúan los cuerpos de intervención, una lista de las características deseables en un radioprotector:

- Reducir, preferentemente en un factor de 10, la dosis de radiación que produce ineficacia en el combate.
- Ofrecer una protección duradera (varios días).
- No poseer efectos secundarios graves y toxicidad.
- Ser altamente protector y eficaz en un entorno global, es decir, proteger todas las poblaciones en riesgo.
- Prestar protección contra los efectos agudos y crónicos de diferentes tipos de radiación.

Además, su actuación no debería decaer con su uso, no ser tóxico incluso a dosis repetidas, ser fácilmente administrable (tabletas, cápsulas, inhalador, parche para la piel o el hisopo), actuar en un amplio rango de tiempo para hacer la protección duradera, poseer un efecto rápido después de su administración, ser eficaz incluso después de dosis repetidas, ser químicamente estable y poseer una larga vida útil. Es muy importante tener en cuenta que para que un radioprotector sea

de interés, este debe de ser eficaz cuando se administre después de la irradiación puesto que es imposible predecir con certeza la exposición a la radiación.

La FDA ha aprobado como agentes radioprotectores o de contramedida de la radiación la WR-2721, el yoduro potásico, el complejo del pentaacetato de dietilentriamino con calcio/zinc, el azul de Prusia y el antiemético Granisetron (inhibidor del 5-hidroxitriptófano). Otros agentes están en fase de desarrollo/prueba entre lo que se incluyen la amifostina-SR de liberación lenta, el WR-3689, 5-androstenidiol, nitróxidos, PGG-glucano, antieméticos, MnSOD, antioxidantes (vitamina E, selenio, N-acetil cisteína, captopril, mesna), inhibidores de la prostaglandina/COX2, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), factores de crecimiento (factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos, factor de crecimiento de los queratinocitos, factor de crecimiento de fibroblastos) la pentoxifilina/vitamina E/superóxido dismutasa, pentoxifilina, tempol, trasplantes de células madre (sangre periférica, médula ósea, sangre del cordón umbilical, hígado/ligando Flt3 CNS, interleukina 7), etc. Además de estos, una gran cantidad de extractos herbales y sus componentes activos se encuentran bajo pruebas de eficacia contra la radiación, tanto a nivel militar como en otro ámbito (Arora y Sharma, 2004).

Es importante recordar que la radiación puede comprometer las operaciones de los primeros actuantes ya que incluso una exposición a dosis bajas de radiación puede causar deterioros en la función motora y mental desde pocos minutos a horas, mientras que una mayor dosis puede resultar hasta en una incapacidad transitoria temprana. Además, puede dar lugar a efectos debilitantes psicológicos en el personal militar. De hecho, ya se han usado algunos compuestos para evitar las alteraciones en el comportamiento causados por la radiación, entre las cuales se encuentran la *Menta piperita* y el *Zingiber officinale* (Sharma, 2005, 2006, 2007; Haksar, 2006).

II.5.4. Aplicaciones de los radioprotectores en el espacio

Las misiones tripuladas al espacio suponen viajes largos fuera de la protección proporcionada por el campo magnético de la tierra. Esto significa que los astronautas que participan en estas misiones están expuestos a mayor radiación cósmica. Esta reflexión ha despertado el interés científico y desde hace unos años algunos datos manifestaron que dado que los astronautas se exponen a la radiación natural en el espacio podrían sufrir efectos negativos en la salud a corto y largo plazo (Cucinotta, 2001; Seed, 2002).

Una de las principales dianas de los efectos agudos de la radiación, causados por los eventos de las partículas solares, y del riesgo estocástico tardío es el tejido hematopoyético (Esposito, 2001). Además del sistema hematopoyético, los

astronautas son sensibles a desarrollar cataratas, cáncer y sufrir una disminución de la esperanza de vida debido a un aumento de exposición a la radiación.

El mayor reto para la protección radiológica espacial es el desarrollo de las contramedidas apropiadas para la prevención de cánceres u otros trastornos inducidos por la radiación debido a las misiones espaciales tripuladas. Es cierto que existen datos sobre la exposición humana aguda a los rayos gamma, sin embargo, las consecuencias biológicas de niveles bajos de exposición a partículas de alta energía cargadas de radiación presentes en el espacio siguen sin establecerse.

En un primer intento, la amifostina, fue el radioprotector que tomaron los astronautas de los Estados Unidos en su primera visita a la Luna para protegerse de la radiación de las posibles erupciones solares (Arora, 2008). Este radioprotector es sintetizado y provoca algunas reacciones adversas indeseables. A nivel de radioprotectores de origen natural, se han intentado investigar en drogas/medicamentos a base de hierbas. Por ejemplo, se ha visto que el aceite de oliva mejora la eficacia de reparación del ADN en astronautas. Un derivado de la soja, inhibidor de la serin-proteasa, y su extracto enriquecido, demostraron inhibir la citotoxicidad radioinducida en las células y eran eficaces en la protección frente a los cambios fenotípicos asociados a la radiación (Kennedy, 1993, 1998, 2006). También, extractos de frutas como el arándano y la fresa han demostrado proteger contra los efectos de la radiación espacial. De entre aquellos agentes herbales que prometen ser eficaces encontramos el *Ocimum sanctum*, *Podophyllum hexandrum*, *Hippophae rhamnoides*, *Rhodiola* spp., *Ginkgo biloba*, *Chelidonium majus*, *Panax ginseng*. De hecho, algunas de estas plantas se llevaron en las misiones espaciales de la antigua Unión Soviética. Por ejemplo, *Ganoderma lucidum* (reishi o ling zai) e Indralin han sido utilizados por los cosmonautas de Rusia y Bulgaria. El laboratorio Cleveland Biolabs mediante un programa financiado por la NASA está evaluando una flagelina bacteriana, que protegería a ratones hasta contra 14 Gy de radiación gamma, para una posible protección de los astronautas durante las misiones espaciales. Hasta se ha pensado que sería plausible la idea de que compuestos herbales y varios ingredientes dietéticos, podrían proteger a los astronautas en una misión tripulada a Marte, planeada por la NASA, donde la radiación del Sol y el resto del espacio sigue siendo uno de los mayores obstáculos para la misión (Arora, 2008).

BIBLIOGRAFÍA

- Arora R, Kumar R, Sharma A, Tripathi RP. 2008. "Radiomodulatory compounds of herbal origin for new frontiers in medicine, homeland security, management of radiological incidents and space applications." En: Arora R. (Ed.) *Herbal radiomodulators. Applications in medicine, homeland defence and space*. CABI International, Oxfordshire, Reino Unido, pp. 1-24.
- Arora R, Sharma RK. 2004. "Development of herbal agents for biological radiation protection." *Proceedings of the defense research and development organization (DRDO) Life Sciences Scientist's Conference*, Defence Food Research Laboratory, Mysore, India.
- Arora R. 2006. "Phytodefence molecules for defence forces: utility and future prospects." En: Gupta M, Kumar IP y Arora R. (Eds.) *Herbs for Health: Application in Armed Forces*. Institute of Nuclear Medicine and Allied Sciences, Delhi, India. pp. 58-62.
- Cucinotta FA. 2001. "Once we know all the radiobiology we need to know, how can we use it to predict space radiation risks and achieve fame and fortune?" *Phys Med.* 17: 5-12.
- Emerit I, Arutyunyan R, Oganisian M, Levy A, Cernjavski L, Sarkisian T, Pogolian, A, Asrian, K. 1995. "Radiation-induced clastogenic factors: anticlastogenic effect of Ginkgo biloba extract." *Free Radic Biol Med.* 18: 985-91.
- Esposito RD, Durante M, Gialanella G, Grossi G, Pugliese M, Scampoli P, Jones TD. 2001. "A model of radiation-induced myelopoiesis in space." *Phys Med.* 17 (Suplemento 1):181-2.
- Haksar A, Sharma AK, Chawla R, Arora R, Singh S, Prasad J, Kumar R, Tripathi RP, Arora MP, Islam F, Sharma RK. 2006. "Zingiber officinale Rosc. exhibits behavioural radioprotection against radiation-induced conditioned taste aversion in a gender specific manner." *Pharmacol Biochem Behav.* 84: 179-88.
- Kennedy AR, Zhou A, Donahne JJ, Ware JH. 2006. "Protection against adverse biological effects induced by space radiation by the Bowman-Birk inhibitor and antioxidants". *Radiat Res.* 166: 327-32.
- Kennedy AR. 1998. "Chemopreventive agents: protease inhibitors." *Pharm Therap.* 78: 167-209.
- Kennedy AR. 1993. "Overview: anticarcinogenic activity of protease inhibitors." En: Troll W y Kennedy AR. (Eds.) *Protease inhibitor as cancer chemopreventive agents*. Plenum Press, New York, EEUU. pp. 9-64.
- Kimery A. 2003. "Radiological race." *HDJ* 1:16-7.
- Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. 2007. "Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector." *Oncologist.* 12: 738-47.
- Maurya DK, Devasagayam TP, Nair CK. 2006. "Some novel approaches for radioprotection and the beneficial effect of natural products." *Indian J Exp Biol.* 44: 93-114.

- Nagano J, Kono S, Preston DL, Moriwaki H, Sharp GB, Koyama K, Mabuchi K. 2000. "Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors." *Int J Cancer*. 86: 132-8.
- Nair CKK, Parida DK, Nomura T. 2001. "Radioprotectors in radiotherapy." *J Radiat Res*. 42: 21-37.
- Patt HM, Tyree EB, Straube RL, Smith DE. 1949. "Cysteine protection against X irradiation." *Science*. 110: 213-4.
- Seed T, Kumar S, Whitnall M, Srinivasan V, Singh V, Elliott T, Landauer M, Miller A, Chang CM, Inal C, Deen J, Gehlhaus M, Jackson W 3rd, Hilyard E, Pendergrass J, Toles R, Villa V, Miner V, Stewart M, Benjack J, Danilenko D, Farrell C. 2002. "New strategies for the prevention of radiation injury: possible implications for countering radiation hazards of long-term space travel." *J Radiat Res*. 43: S239-44.
- Seed TM. 2005. "Radiation protectants: current status and future prospects." *Health Phys*. 89: 531-45.
- Sharma A, Haksar A, Chawla R, Arora R, Kumar R, Singh S, Prasad J, Gupta ML, Lahiri SS, Tripathi RP, Arora MP, Islam F, Sharma RK. 2007. "Behavioural protection by *Mentha spicata* Linn. against radiation-induced conditioned taste aversion: A comparative study with a radioprotective calcium channel-blocking drug." *Ind J Radiat Res*. 4: 47-56.
- Sharma A, Haksar A, Chawla R, Kumar R, Arora R, Singh S, Prasad J, Islam F, Arora MP, Sharma RK. 2005. "Zingiber officinale Rosc. modulates gamma radiation-induced conditioned taste aversion." *Pharmacol Biochem Behav*. 81: 864-70.
- Sharma, AK, Haksar A, Kumar R, Arora R, Sharma RK. 2006. "Ginger: evaluation of its antiemetic and behavioral radioprotective properties." En: Govil JN, Singh VK y Bhardwaj R. (Eds.) *Recent Progress in Medicinal Plants*. Studium Press, LLC, EEUU. Volumen16: 237-64.
- Stone HB, Moulder JE, Coleman CN, Ang KK, Anscher MS, Barcellos-Hoff MH, Dynan WS, Fike JR, Grdina DJ, Greenberger JS, Hauer-Jensen M, Hill RP, Kolesnick RN, Macvittie TJ, Marks C, McBride WH, Metting N, Pellmar T, Purucker M, Robbins ME, Schiestl RH, Seed TM, Tomaszewski JE, Travis EL, Wallner PE, Wolpert M, Zaharevitz D. 2004. "Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries." *Radiat Res*. 162: 711-28.
- Thielen H. 2012. "The Fukushima Daiichi nuclear accident-an overview." *Health Phys*. 103: 169-74.
- Urtasun RC. 1998. "Chemical modifiers of radiation." En: Lieberl SA y Phillips TL (Eds.). *Text Book of Radiation Oncology*. WB Saunders Company, Philadelphia, EEUU, pp. 42-52.
- Vasin MV. 1999. "Classification of radiation protective agents as a basis of modern radiation pharmacology." *Radiats Biol Radioekol*. 39: 212-22.

- Weiss JF, Landauer MR. 2003. "Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals." *Toxicology* 189: 1-20.
- WHO. 2007. *Development of Stockpiles for Radiation Emergencies*. Perez M y Carr Z. (Eds.) WHO Headquarters, Geneva, Suiza.
- Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. 1990. "Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya." *Proc Natl. Acad Sci U.S.A.* 87: 4576-79.

III. Principios naturales con efecto radioprotector

José Miguel Soriano
Guillermo Alejandro García
Ximena Orbe
Natividad Sebastián
Alegria Montoro

El uso de principios naturales o compuestos químicos naturales, muchos de ellos dentro de los llamados fitoquímicos, es de interés en la industria puesto que su uso individual puede ser utilizado para la creación de productos funcionales. Sin embargo, en los últimos años, el interés ha crecido porque una vez demostrado si ese compuesto tiene potencial radioprotector, podría ser utilizado junto con otro, para aumentar el efecto sinérgico.

A continuación se presentan alfabéticamente cada uno de ellos:

III.1. ÁCIDO GLICIRRÍCICO

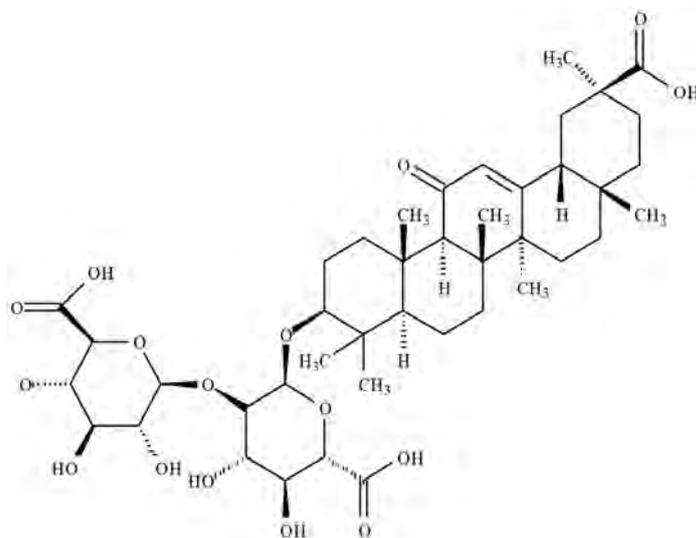
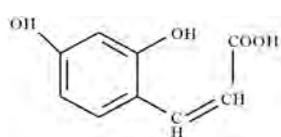


Figura 3.1.
Estructura química
del ácido glicirrónico

Es uno de los principales compuestos del extracto de la raíz de la planta llamada *Glycyrrhiza glabra L*, conocida en la medicina ayurvédica como antiinflamatoria, antibacteriana, antiviral e inmunomoduladora (figura 3.1).

La actividad radioprotectora de este ácido se ha observado *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. El ácido glicirrónico redujo el nivel de roturas cromosómicas en el ADN del plásmido pBR322 a concentraciones de 2 y 2.5 mM. En condiciones *ex vivo*, este compuesto protege de forma dosisdependiente el ADN de leucocitos de sangre humana periférica expuestos a radiación gamma. Además, se ha observado que administrado de forma intraperitoneal 4mg/kg p.c. a ratas, una hora antes de la exposición a radiación, el ácido glicirrónico protege del daño celular causado en los leucocitos y células de médula ósea de los animales de experimentación (Maurya, 2005).

III.2. ÁCIDO FERÚLICO



El ácido ferúlico (figura 3.2) es un constituyente ubicuo de las plantas, perteneciente al grupo de los ácidos hidroxicinámicos que proviene del metabolismo de la feni-

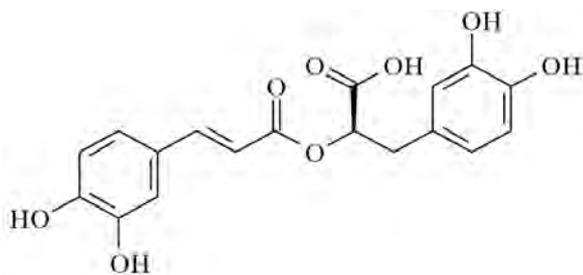
Figura 3.2.
Estructura química
del ácido ferúlico

lalanina y de la tirosina. Se encuentra principalmente en las semillas y hojas en su forma libre o unido de forma covalente a la lignina u otros polímeros de la pared celular (Prasad, 2006). Se encuentra en maíz, centeno, salvado de arroz, té verde y granos de café.

Entre sus propiedades se ha confirmado que el ácido ferúlico es un potente antioxidante y que protege contra el cáncer, el resfriado, la gripe, el envejecimiento dérmico, la atrofia muscular, la diabetes, la hepatotoxicidad causada por el consumo de alcohol o la oxidación por el radical peroxilo de células neuronales y membranas sinaptosomales (Scott, 1993; Srinivasan, 2007; Prasad, 2006). Esta importancia a nivel fisiológico se debe a que resulta más biodisponible para el ser humano que otros flavonoides y compuestos monofenólicos estudiados. Se ha observado que permanece en la sangre por más tiempo que algunos conocidos antioxidantes como la vitamina C (Srinivasan, 2007).

Su capacidad radioprotectora se debe principalmente a su actividad antioxidante y por tanto secuestradora de los radicales libres formados por la radiación. Maurya (2005) demostró que la administración intraperitoneal de diferentes cantidades de ácido ferúlico (50, 75 y 100 mg/kg p.c.) una hora antes de una exposición a radiación gamma (4 Gy) originaba una disminución de las roturas del ADN en leucocitos murinos de sangre periférica y en células de la médula ósea. Prasad (2006) observó que el tratamiento con 1, 5 y 10 µg/ml de ácido ferúlico 30 min antes de la exposición a radiación (1, 2 y 4 Gy) repercutía en una disminución dosisdependiente en el valor de micronúcleos y cromosomas dicéntricos. Shanthakumar (2012) sugiere que la administración de 50 mg/kg p.c. de ácido ferúlico redujo significativamente la disminución de la concentración de glutatión reducido en el bazo, el hígado y el intestino de ratones después de 24 horas de irradiación. Esto significa, que el ácido ferúlico, además de su capacidad antioxidante, también modula las enzimas de la fase II del metabolismo celular, como la glutatión S-transferasa, y que su capacidad radioprotectora se debe también en parte a la regulación de enzimas antioxidantes y a la inducción de mecanismos antioxidantes celulares intrínsecos (Srinivasan, 2007).

III.3. ÁCIDO ROSMARÍNICO



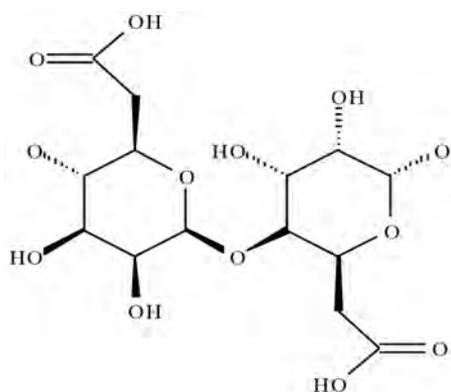
El ácido rosmarínico (figura 3.3) es un éster del ácido cafeico y del 3,4-dihidroxifenil de ácido acético. Se encuentra generalmente en las especies *Boraginaceae*, principalmente en la especie *Rosmarinus officinalis*. Posee

Figura 3.3. Estructura química del ácido rosmarínico

varias actividades biológicas importantes como la de antiviral, antibacteriano, antiinflamatorio y antioxidante.

En un estudio *in vitro* de Sánchez-Campillo (2009), concentraciones de ácido rosmarínico de 25 μM añadidas a sangre humana periférica, justo antes de una irradiación a 2 Gy de rayos gamma y 15 minutos después produjeron una reducción de la frecuencia de micronúcleos de aproximadamente un 58 y un 28%, respectivamente.

III.4. ALGINATO



El alginato, que contiene el ácido algínico (figura 3.4), es un polisacárido soluble, en agua marina con propiedades antioxidantes (Xue, 1998).

Figura 3.4.
Estructura química del ácido algínico

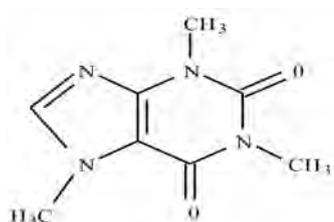
Podría ser útil para la eliminación de radionucleidos depositados internamente (Gong, 1991). En este estudio se redujo la absorción de estroncio en voluntarios humanos hasta un 78% (+/- 8,9) y se concluyó que prepara-

ciones de alginato procedente de especies de *Sargassum* resultaban un remedio adecuado contra la absorción de radioestroncio a largo plazo si eran, por ejemplo, añadidas al pan en un 6%.

En estudios *in vivo* en ratas, se observó que el alginato de sodio era capaz de proteger a las células madre de la médula ósea de la radiación α procedente de contaminación por radio-226 debido a que el alginato de sodio estimula la eliminación de radio-226 del hueso (Schoeters, 1979). En ratones, el tratamiento con alginato sódico, después de altas dosis de irradiación, resultó en una reducción del denominado factor de reducción de la dosis en 1,12 para la muerte por radiación oral, además de mejorar la histología de la mucosa oral (Hasegawa, 1989). Estudios *in vitro* mostraron que el alginato puede inhibir la expresión de proteínas de adhesión inducidas por la radiación, las cuales están asociadas con inflamación (Son, 2001).

III.5. CAFEÍNA

Es un alcaloide estimulante del sistema nervioso central (SNC) y químicamente es la 1,3,7- trimetilxantina (cafeína) (figura 3.5). Es un antagonista del receptor de adenosina que modula la respuesta de radiación.



Se ha demostrado que posee amplios y diversos efectos sobre el daño en el ADN inducido por la radiación ultravioleta y la radiación ionizante. Por ejemplo, la presencia de la cafeína tanto antes como durante la

Figura 3.5.
Estructura química de la cafeína

irradiación ultravioleta protege a un amplio rango de sistemas como bacterias, células humanas, semillas de plantas y ratas (Kumar, 2001). La cafeína protege contra roturas de hebra de ADN en el plásmido pBR322, un sistema desprovisto de maquinaria de reparación y replicación. Este efecto protector fue relacionado con las propiedades antioxidantes de la cafeína demostradas *in vitro*, incluyendo el secuestro de especies reactivas de oxígenos primarias y secundarias (Kumar, 2001).

En relación a los estudios citogenéticos, la disminución de aberraciones cromosómicas se observó en ratones cuando se administró cafeína antes o después de la exposición a la radiación (Faroqui y Kesavan, 1992).

La cafeína protege a células intestinales de ratón del daño radioinducido y mejora los efectos perjudiciales de la combinación de radiación y tratamiento con indometacina en lesiones gastrointestinales, medida por supervivencia a los siete días (Weiss, 1997); no está claro si las propiedades antioxidantes de las metilxantinas presentes en la cafeína son las causantes de la protección intestinal. George (1999) obtuvo una protección contra la letalidad radioinducida en ratas, administrando 80 mg/kg p.c. de cafeína 60 minutos antes de la irradiación a 7,5 Gy que resultó en una supervivencia del 70% de los animales. Esta alta dosis de cafeína protegió a nivel dérmico contra la radiación local (35 Gy), pero no influyó en la respuesta a la radiación en un fibrosarcoma tras ser inyectado el compuesto en el ratón (Hebbar, 2002).

En estudios con pacientes de cáncer de endometrio y cuello del útero se observó que el consumo de niveles altos de cafeína durante el tratamiento con radioterapia puede disminuir la toxicidad tardía severa producida después de la radiación a la pelvis (Stelzer, 1994).

III.6. β -CAROTENO

El β -caroteno (figura 3.6) es un precursor de la vitamina A, que al ser ingerido y llegar a la mucosa intestinal es hidrolizado enzimáticamente liberando la vitamina correspondiente. Existen diferentes carotenoides, como los carotenos y las xantofilas, siendo el β -caroteno el único capaz de producir dos moléculas de retinol a partir de una única molécula de precursor, motivo por el que es el carotenoide más estudiado.

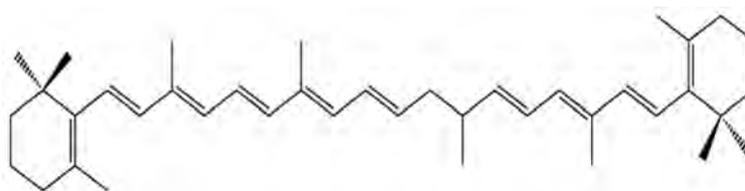


Figura 3.6.
Estructura química
del β -caroteno

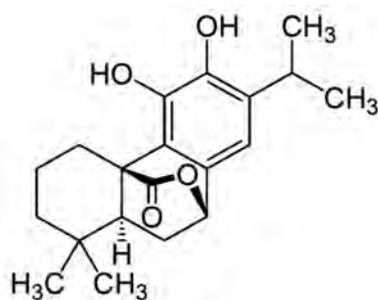
A principios de los años 80, Seifter (1984) estudiaron el efecto radioprotector del β -caroteno administrado a ratones inmediatamente después de una dosis

de rayos gamma de entre 4,5 y 7,5 Gy. Observó que se reducía la mortalidad y se aumentaban los tiempos de supervivencia de los ratones. Ben-Amotz (1996) observó una disminución en la pérdida de peso tras una exposición aguda a radiación ionizante en ratas suplementadas con extracto de β -caroteno frente a las que habían recibido una dieta sin este precursor de la vitamina.

En estudios citogenéticos para analizar el daño cromosómico, Abraham (1993) observó una disminución del daño cromosómico radioinducido en eritrocitos de ratas alimentadas con β -caroteno (2,5 mg/kg p.c.). También, Salvadori (1996) evidenció la capacidad radioprotectora del β -caroteno en células somáticas y germinales de ratones. Los ratones fueron alimentados con β -carotenos a una dosis de 10, 25 y 50 mg/kg p.c. por 5 días consecutivos, y 4 horas después de la última dosis, los animales fueron sometidos a una dosis de rayos X de 2 Gy. Se evaluó la frecuencia de aparición de micronúcleos inducidos por los rayos X en reticulocitos, células de la médula ósea y células germinales. Se concluyó que la provitamina A ejercía un efecto radioprotector no dosis dependiente en reticulocitos, esplenocitos y células germinales masculinas, pero no en células de la médula ósea. La disminución en la frecuencia de micronúcleos debido a la alimentación de ratones con β -carotenos varios días antes de una irradiación también fue observada por el grupo de Konopacka (1998) y El-Habit (2000).

En estudios en humanos, el grupo de Oldini (1992) obtuvo una menor frecuencia en la aparición de micronúcleos en células de la cavidad oral de pacientes oncológicos que recibían radioterapia y habían sido tratados con β -caroteno durante los periodos de terapia con radiaciones ionizantes. En niños expuestos a la radiación debida al accidente del reactor nuclear de Chernóbil los niveles de los productos de peroxidación lipídica eran altos, pero se observó una reducción cuando la dieta se suplementó con 40 mg de 9-cis y una mezcla de todos los isómeros trans del beta-caroteno en forma de polvo en cápsulas del alga *Dunaliella bardawil* (Ben-Amotz, 1998). En pacientes en tratamiento de radioterapia para cáncer de cuello y cabeza con suplementación con altas dosis de β -caroteno se observó una reducción de 62% de los efectos adversos severos en la laringe y otras partes del cuerpo (Bairati, 2005).

III.7. CARNOSOL

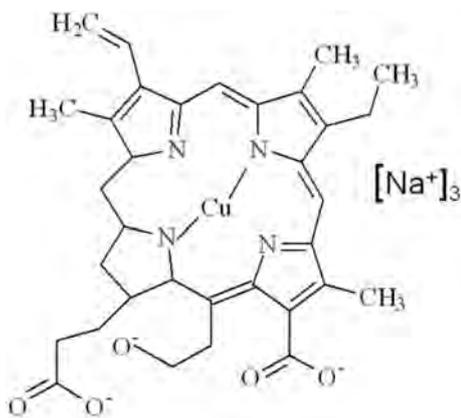


Es el producto de la degradación oxidativa del ácido carnósico. Químicamente, el carnosol (figura 3.7) es un diterpeno orto-difenólico con un esqueleto abietano con grupos hidroxilo en las posiciones C-11 y C-12 y un resto de lactona a través del anillo B. Se encuentra mayoritariamente en el romero.

Figura 3.7.
Estructura química
del carnosol

Del Baño (2006) reflejó, mediante el ensayo de micronúcleos en linfocitos de sangre humana periférica, que el carnosol era más eficaz que el ácido L-ascórbico, en su capacidad de radioprotección frente a rayos gamma, tanto antes como después de la exposición a la radiación.

III.8. CLOROFILINA



La clorofilina (figura 3.8) es el análogo soluble en agua de la clorofila (Bloor, 2000). Se ha demostrado que posee propiedades anticancerígenas porque actúa como un inhibidor del citocromo P450, antioxidantes, estimulante de enzimas de fase II, inductor de la apoptosis en células cancerígenas y modulador del transporte de carcinógenos (John, 2009).

Figura 3.8.
Estructura química
de la clorofilina

Se ha estudiado su efecto radioprotector *in vitro*, observándose que protegía a las membranas mitocondriales de los daños causados por la radiación gamma en modelos de mitocondria de hígado de ratas (Bloor, 2000). Así mismo, también protegía a células de médula ósea de ratones de la frecuencia en el intercambio de cromátidas hermanas en los cromosomas provocado por radiación gamma (Morales-Ramírez y García-Rodríguez, 1984).

III.9. CURCUMINA

Es el polifenol más abundante presente en la cúrcuma, una especie culinaria obtenida a partir de los rizomas secos de la *Curcuma longa*. Químicamente corresponde al 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenol)-1,6-heptadieno-3,5-diona o diferuloilquinona (figura 3.9). Posee una biodisponibilidad oral baja, pudiendo ser mejorada tras su disolución en disolventes ambivalentes; como son el glicerol, etanol o dimetilsulfóxido (DMSO), o bien por la ingestión simultánea junto con piperina (un componente de la pimienta) la cual aumenta en más de 1.000 veces los niveles de la curcumina en la sangre. Este efecto sinérgico, se ha realizado de manera natural en países asiáticos mediante el consumo de curry (que lleva en su composición cúrcuma y pimienta, entre otras hierbas y especias).

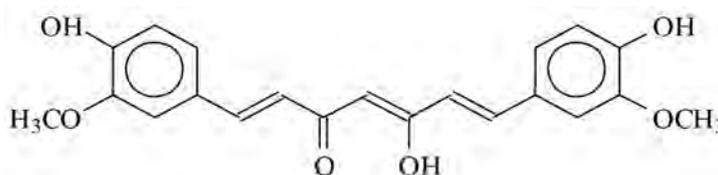


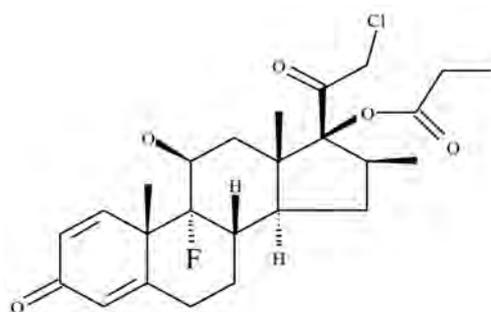
Figura 3.9.
Estructura química
de la curcumina

Abraham (1993) administró a ratones dosis orales de 5, 10, o 20 mg/kg p.c. de curcumina, lo que originó una reducción significativa de la frecuencia de micronúcleos en eritrocitos de ratones sometidos a la exposición de todo el cuerpo de 1,15 Gy de radiación gamma. Thresiamma (1996) originó fibrosis pulmonar mediante la irradiación de todo el cuerpo de ratas (10 Gy en cinco fracciones) y detectó un aumento de hidroxiprolina del colágeno pulmonar, además de originar un aumento de peroxidación lipídica; tras la administración de curcumina (200 μ moles/kg p.c.) se redujo la hidroxiprolina y la peroxidación lipídica. Estos mismos autores, dos años más tarde, publicaron un estudio enfocado en la genotoxicidad inducida por la radiación tras la administración de la curcumina. Sus datos reflejan que la inducción de micronúcleos y aberraciones cromosómicas producida por la exposición de todo el cuerpo a γ -radiación (1,5-3,0 Gy) en ratones fue significativamente inhibida por la administración oral de la curcumina (400 μ moles/kg p.c.), además de inhibir también los eritrocitos policromáticos y normocrómicos, y las células de la médula ósea con aberraciones cromosómicas y fragmentos cromosómicos. Inano y Onoda (2002) investigaron la acción de la curcumina y su potencial efecto radioprotector con la medida urinaria del 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (un biomarcador de estrés oxidativo y carcinogénesis), además de la tumorigénesis, y la muerte inducida por radiación gamma; la administración de curcumina (1% peso p.c.) dio lugar a una reducción significativa de la incidencia de tumores mamarios y de la glándula pituitaria, pero no prolongó la supervivencia, lo que demuestra que la curcumina es un agente radioprotector eficaz, reflejado en la inhibición de los efectos agudos y crónicos, pero no la muerte, después de la irradiación. En el estudio *in vitro* de Sebastià (2011) se observó que concentraciones de 0,5 y 5 μ g/ml de curcumina aplicadas una hora antes de irradiar con rayos gamma disminuían la frecuencia de cromosomas dicéntricos en linfocitos de sangre periférica humana, obteniéndose un nivel máximo de radioprotección del 50 % respecto a daño radioinducido sin la presencia de curcumina.

Actualmente se asumen tres posibles mecanismos de radioprotección. El primero de ellos mediante la inhibición del daño inducido por la radiación de proteínas específicas. El grupo de Varadkar (2001) examinó el efecto de la curcumina sobre la inducción de la actividad de la proteína quinasa C (PKC) tras una irradiación, la cual traduce las señales celulares que promueven la hidrólisis de lípidos, aislada del citosol del hígado y la fracción de partículas de ratones no irradiados e irradiados (5 Gy), observando que después de la irradiación la PKC se aumentaba, mientras que si estaba presente la curcumina se inhibía la PKC citosólica. Esto cobra gran importancia, a tenor de que la activación de la PKC es uno de los medios por los cuales la célula tumoral adquiere radiorresistencia, mientras que la supresión de la actividad enzimática puede ser un método para prevenir el desarrollo de radiorresistencia después de la radioterapia. El segundo mecanismo implica la supresión de

la expresión génica inducida por la radiación; Oguro y Yoshida (2001) examinaron el efecto de la curcumina sobre la actividad de la ornitina descarboxilasa inducida por radiación UVA y la expresión génica de la metalotioneína en la piel del ratón, observando que inhibe la actividad enzimática y de la expresión génica. El último mecanismo, se basa en la regulación de la curcumina de varias enzimas (catalasa transferasa, glutatión, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa), y sus ARNm, favoreciendo la eliminación de radicales libres, aumentando su potencial antioxidante y los niveles de glutatión y de los grupos sulfhidrilos, e inhibiendo la peroxidación lipídica (Shishodia, 2012).

III.10. EMBELINA



Es un componente natural de la *Embelia ribes*. Químicamente corresponde al 2,5-dihidroxi-3-undecil-1,4-benzoquinona (figura 3.10).

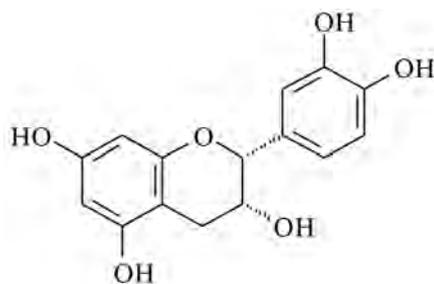
Figura 3.10.
Estructura química de la embelina

Joshi (2007) sugiere que su posible efecto como sustancia radioprotectora puede ser debido a que el compuesto bloquea a los radicales hidroxilos inductores de la degradación de la desoxirribosa, peroxilos y glutatilos produciendo un derivado fenoxilo, que puede ser eliminado por el anión ascorbato. Además, puede inhibir la peroxidación de lípidos, la reducción de Fe (III) y restaurar la superóxido dismutasa de manganeso en estudios *in vitro*.

Joshi (2007) sugiere que su posible efecto como sustancia radioprotectora puede ser debido a que el compuesto bloquea a los radicales hidroxilos inductores de la degradación de la

III.11. EPICATEQUINA

La epicatequina (figura 3.11), junto con otras catequinas, es un componente del té. Es bien conocido que el té verde, consumido dentro de una dieta equilibrada y controlada mejora el estado antioxidativo y protege a los humanos del daño oxidativo (Pyun, 2011).



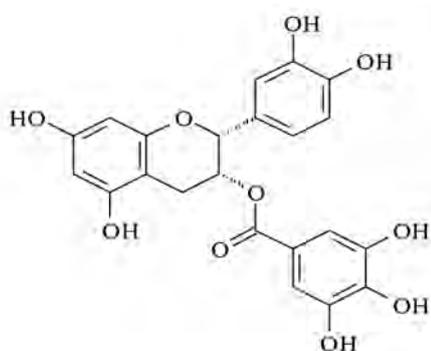
En un estudio en animales de experimentación reciente se observó que la epicatequina reducía la apoptosis y las especies reactivas de oxígeno intracelulares radioinducidas. Además atenuó notablemente la embriotoxicidad inducida por la radiación y la pérdida y cambios en el neuroblastoma auditivo en el pez cebra.

Figura 3.11.
Estructura química de la epicatequina

También, la administración intra timpánica de epicatequina protegió a ratones de la pérdida de audición causada por la radiación. Los resultados de este estudio sugieren que la epicatequina podría ser un tratamiento eficaz para la prevención de la ototoxicidad inducida por la radiación en peces y ratas (Pyun, 2011).

La epicatequina ha demostrado poseer efecto hepatoprotector contra el estrés oxidativo radioinducido en términos de inflamación y peroxidación lipídica en modelos de ratones a una dosis de 15mg/kg p.c. durante los tres días previos a una exposición a 5 Gy de rayos gamma (Sinha, 2012).

III.12. EPIGALOCATEQUIN GALATO



La epigallocatequin galato (figura 3.12) es otra catequina del té.

Un estudio evaluó el efecto radioprotector de esta catequina sobre el daño causado en esplenocitos de ratón irradiados con radiación gamma. El tratamiento con la epigallocatequin galato durante dos horas previas a la irradiación protegió al ADN celular contra las roturas de cadena.

También inhibió la muerte celular radioinducida en los esplenocitos, la peroxidación lipídica y el daño de membrana. Así mismo, los niveles de las enzimas de fase II, la glutatión y lactato deshidrogenasa fueron restituidos gracias al tratamiento previo a la irradiación con la epigallocatequin galato. Los autores de este trabajo sugirieron que la radioprotección ofrecida por la epigallocatequin galato era mejor que la ofrecida por la quercetina y la vitamina C (Richi, 2012).

Figura 3.12. Estructura química de la epigallocatequin galato

III.13. ERGOTIONEINA

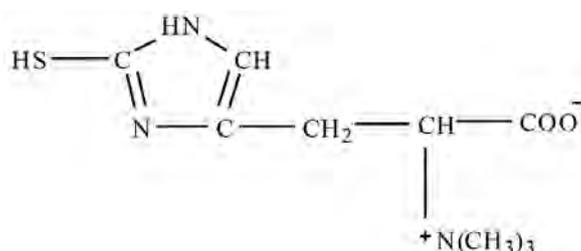
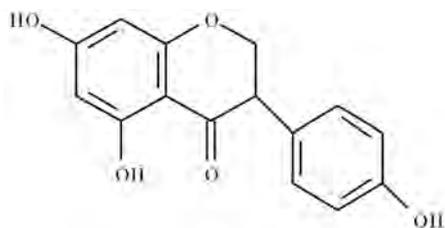


Figura 3.13. Estructura química de la ergotioneina

Está formado por microorganismos y químicamente corresponde al 2-mercaptohistidina trimetilbetaina (figura 3.13). Solo tres autores (Aruoma, 1999; Hartman, 1990; Rougee, 1988) reflejan su potencial efecto radioprotector.

III.14. EUGENOL



El eugenol (2-metoxi-4-alil-fenol) (figura 3.14) es el principal compuesto antioxidante de los aceites esenciales de algunas especias como el clavo, la canela, la albahaca y la nuez moscada y es comúnmente usado en productos farmacéuticos y alimenticios.

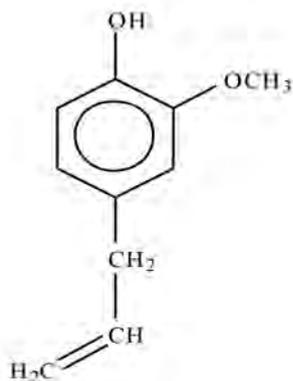
Figura 3.14.
Estructura química del eugenol

Su capacidad radioprotectora se ha probado en ratones alimentados con dosis entre 75 y 300 mg/kg p.c. e irradiados a 1,5 Gy, causando una reducción significativa en las frecuencias de eritrocitos policromáticos micronucleados; se concluyó que el eugenol ejercía una protección significativa contra el estrés oxidativo (Tiku, 2004).

III.15. GENISTEÍNA

La genisteína (figura 3.15) es una isoflavona (4',5,7-trihidroxiisoflavona) presente en la soja y otras legumbres.

Sus efectos como radioprotector se estudiaron en ratones a los que se inyectó una dosis única de genisteína antes de una dosis letal de radiación gamma. La genisteína resultó efectiva cuando se administraba 24 horas antes de la irradiación a dosis de entre 25 a 400 mg/kg causando un aumento significativo de la supervivencia de los animales a 30 días postirradiación (Landauer, 2003).



La genisteína suprimió de forma significativa la frecuencia de centrosomas adicionales inducida por radiación de una manera dosis dependiente en células U2OS humanas y células de ratón NIH3T3 a las que se indujeron centrosomas adicionales; la reducción máxima alcanzada de esta frecuencia de centrosomas fue de un 66% a 20 µg/ml de genisteína (Shimada, 2011).

Figura 3.15.
Estructura química de la genisteína

En un estudio en ratones se examinaron los efectos de la genisteína y/o eukarion-207 en daño pulmonar inducido por la radiación y se investigó si el tratamiento de 0-14 semanas después de la irradiación podría mitigar la lesión pulmonar tardía. El aumento de la frecuencia respiratoria observada en las ratas irradiadas se redujo significativamente en ambos tratamientos de drogas durante la fase de neumonitis y la fase de fibrosis posterior. Disminuyó la formación de micronúcleos durante las 4-14 primeras semanas. El contenido de hidroxiprolina y los niveles de macrófagos activados se redujo a

28 semanas en todas las ratas tratadas con genisteína. Por lo tanto, se confirmó la mitigación parcial del daño pulmonar radioinducido debido a la administración de genisteína (Mahmood, 2011).

En otro estudio en ratones se investigó el efecto radioprotector de la genisteína en el sistema testicular administrando 200 mg/kg p.c. de genisteína mediante inyección subcutánea 24 horas antes de una irradiación de la pelvis a 5 Gy. Se observó que la genisteína protegía las células germinales de la apoptosis inducida por radiación. Además, se observó una disminución en la pérdida de peso de los testículos, en la reducción del diámetro del conducto seminífero y en la reducción en el recuento total de espermatozoides. Así que se concluyó que la genisteína protegía de la disfunción testicular inducida por rayos gamma mediante un efecto antiapoptótico y una recuperación de la espermatogénesis (Kim, 2012).

III.16. GLUTATIÓN

El glutatión (figura 3.16) es un antioxidante celular que se encuentra en exceso en la mayoría de células en funcionamiento normal.

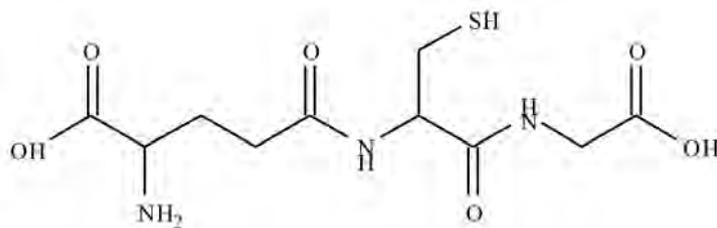


Figura 3.16.
Estructura química
del glutatión

Se ha demostrado que el glutatión es un radioprotector en células en cultivos *in vitro* y en animales de experimentación. En humanos, en aquellos que poseían niveles de glutatión más elevados y que fueron tratados con radioterapia por un carcinoma en la cavidad oral, experimentaron una mucositis menos severa (Maurya, 2006).

III.17. HESPERIDINA

Es un flavonoide del tipo flavanona (figura 3.17), que se encuentra en mayor proporción en los cítricos, siendo detectadas sus concentraciones más altas en la cáscara y las partes membranosas de estas frutas.

Kalpna (2011) estudió, en ratones albinos suizos, su potencial efecto de radioprotección sobre el daño celular inducido por los rayos X en el hígado. Encontraron que una dosis de 25mg/kg p.c. restituía el estado antioxidativo cerca del normal y el índice de peroxidación lipídica disminuía junto con el daño en el ADN. Además, los exámenes histopatológicos demostraron que con la hesperidina se reducía el daño hepático radioinducido.

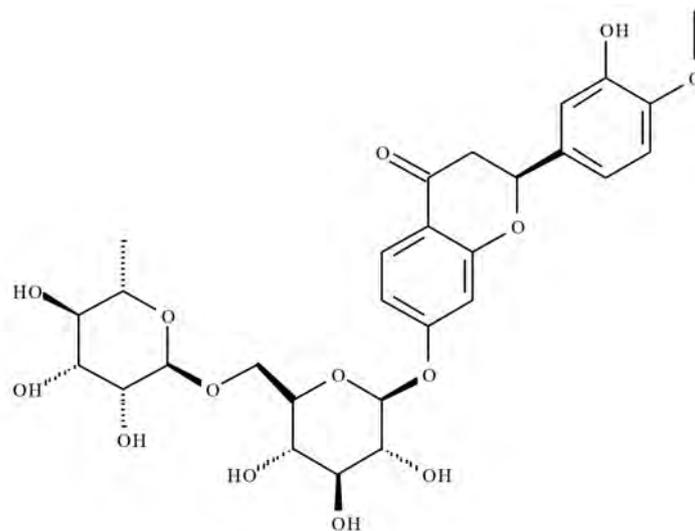


Figura 3.17.
Estructura química
de la besperidina

III.18. MANGIFERINA

Es un glucosilxantona (1,3,6,7-tetrahidroxixantona-C2- β -D-glucósido) aislada del mango (*Mangifera indica*) (figura 3.18).

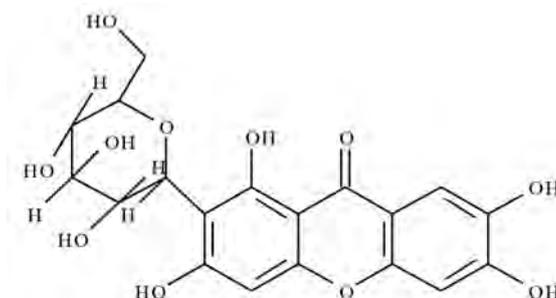
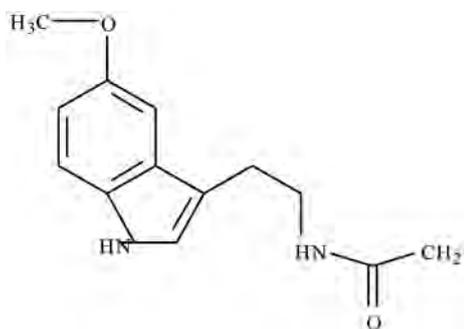


Figura 3.18.
Estructura química
de la mangiferina

En estudios *in vitro*, se observó que la mangiferina reducía el daño radioinducido y aumentaba la capacidad de reparación de las roturas dobles de ADN en linfocitos de sangre humana periférica (Maurya, 2006). En estudios *in vivo*, Jagetia y Baliga (2005) estudiaron diferentes concentraciones de mangiferina (desde 0 a 100 mg/kg p.c.) en ratones expuestos a 10 Gy de radiación gamma y observaron que, administrada una hora antes de la irradiación, reducía los síntomas de la enfermedad por radiación y retrasaba el inicio de la mortalidad en comparación con los ratones irradiados no tratados con fármacos. Este efecto aumentó de manera dosis-dependiente hasta 2 mg/kg p.c. y disminuyó con dosis más elevadas.

III.19. MELATONINA



A finales de la década de los cincuenta, se aisló y se identificó por vez primera la melatonina (figura 3.19); una hormona segregada en la glándula pineal, y sintetizada a partir de las moléculas del triptófano. Químicamente es la N-acetil-5-metoxitriptamina; con propiedades lipo e hidrofílicas lo que le permite cruzar las barreras fisiológicas y entrar en las células. Se considera una molécula inductora del sueño.

Figura 3.19.
Estructura química de la melatonina

Entre las fuentes dietéticas que contienen este compuesto cabe destacar su alto contenido en arroz, cebada, maíz dulce y avena (Hattori, 1995), y está involucrado en la somnolencia postprandial después de la ingestión de alimentos ricos en melatonina.

La melatonina es un reconocido agente antioxidante que protege al ADN, lípidos y proteínas del daño causado por los radicales libres. Sus efectos protectores contra el estrés oxidativo han sido documentados en estudios *in vivo* en diferentes especies e *in vitro* en distintos cultivos de tejidos humanos (Karbownik y Reiter, 2000). Por lo general los estudios reflejan que su efecto protector se produce antes de la irradiación; Vijayalaxmi (1999) lo observó en ratones que recibieron 250 mg de melatonina/kg p.c. 1 hora antes de la irradiación a 8,15 Gy. Badr (1999) reflejó el mismo efecto suministrando 10 mg/kg p.c de melatonina en ratones 1 hora antes de la irradiación, no observando efecto radioprotector si la melatonina era administrada después de la irradiación. En células humanas también se demostró el efecto radioprotector de la melatonina; los linfocitos de sangre obtenida a la hora y a las dos horas de la ingestión de 300 mg de melatonina por parte de voluntarios humanos sanos cuya sangre fue expuesta a 150 cGy de radiación gamma mostraron una disminución significativa de la frecuencia de aberraciones cromosómicas y micronúcleos. Además, las frecuencias de aberraciones eran menores en los linfocitos obtenidos a las dos horas de la ingestión (Vijayalaxmi, 1996). La administración oral de melatonina (en dosis de 1 a 300 mg) (Vijayalaxmi, 2004) o 1 g diario de melatonina durante 30 días (Nordlund y Lerner, 1997) no origina efectos secundarios.

III.20. MINERALES Y OLIGOELEMENTOS

Son elementos inorgánicos y se trata del residuo que queda de un alimento tras su incineración. Son compuestos esenciales para el organismo, considerados por lo tanto como micronutrientes. Pueden ser minerales mayoritarios, como el

sodio, potasio y cloro, o oligoelementos (elementos traza), como el hierro, cobre, selenio, manganeso o zinc. Algunos minerales pueden encontrarse formando parte de una molécula orgánica, por ejemplo, el hierro en la hemoglobina o el cobalto en la vitamina B₁₂, no obstante la mayoría se encuentran en forma inorgánica formando sales. Están presentes en los alimentos en pequeñas cantidades, y las necesidades corporales por lo general también son bajas. Estas sustancias también son conocidos antioxidantes, entre los que destacan el selenio, manganeso y zinc debido y existe una extensa bibliografía que acredita la posibilidad de ser usados como radioprotectores en pacientes que estén sufriendo radioterapia. De nuevo, muchos minerales no han sido estudiados y evaluados, dejando una posibilidad en el futuro de encontrar nuevos radioprotectores en este grupo de micronutrientes.

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 soja, cereales y legumbres.

Nair (2001) determinó que tanto el selenio (en forma de Na₂SeO₃) como la vitamina E tienen la capacidad de actuar como agentes radioprotectores y quimiopreventivos, tanto solos como en combinación. Además, este estudio concluyó que el selenio confiere protección frente a las radiaciones ionizantes por inducción o activación de los sistemas celulares de secuestro de radicales libres mientras que la vitamina E ofrece protección por interacción directa con estas moléculas radicalarias. (Noaman, 2002) demuestran que la administración conjunta de selenio y vitamina E aumenta la supervivencia tras la radiación de animales de experimentación, además de proteger en mayor medida la actividad de enzimas antioxidantes como glutatión peroxidasa o superóxido dismutasa. Además, los efectos de la administración conjunta, es superior a los efectos de cada uno de los nutrientes por sí solos.

En el estudio de Kunwar (2010) se evaluó *in vivo* la capacidad radioprotectora de un derivado acidificado del selenio, un diselenido, derivado de la selenocistina. Se determinó la capacidad radioprotectora del compuesto sobre ratones de experimentación albinos, utilizando una dosis intraperitoneal de 2 mg/kg de p.c., durante cinco días antes de la exposición a cuerpo completo con una fuente de radiación gamma. Se estudió la protección específica en el tejido hepático, el bazo, el tracto gastrointestinal y la supervivencia total frente a dosis subletales y letales. Las conclusiones fueron claras y determinaron que este derivado del selenio tenía la capacidad de inhibir los daños hepáticos producidos por la peroxidación lipídica, la pérdida de función hepática y los cambios en la estructura del órgano. Además, se observó otro efecto de gran interés ya que la administración de este compuesto que contiene selenio disminuyó la depleción de antioxidantes endógenos como el glutatión, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa en el tejido hepático de los ratones irradiados. Por otro lado, esta forma del selenio protegió la integridad de las microvellosidades intestinales y el número de criptas

de las mismas, además de mantener los niveles celulares en el bazo, lo que indica efectos protectores en el tracto gastrointestinal y el sistema hematopoyético. También se observó una mejora en parámetros que indican daño inducido por radiación ionizante, como una inhibición en el daño sobre el ADN en leucocitos obtenidos de sangre periférica. Por último, la administración del compuesto produjo un cambio en la expresión de ciertos genes, que se evidencia como un aumento en la expresión del gen GADD45 y p21 en tejido hepático y del bazo. Esta modulación en la expresión genética también produjo una inhibición en la apoptosis inducida en el bazo y mejoró las alteraciones producidas por la radiación sobre la expresión del gen proapoptótico BAX y el gen antiapoptótico Bcl-2. Si además sumamos que se observó un aumento en la supervivencia a 30 días tras la exposición de los ratones que habían recibido tratamiento con el derivado de selenio, todos estos resultados parecen confirmar la capacidad protectora frente a la radiación ionizante del mineral. Los mecanismos de acción probables son el mantenimiento de niveles normales de enzima antioxidantes endógenos, disminución en el daño sobre la molécula de ADN y la inhibición de apoptosis.

Existen otros estudios que evalúan la protección frente a las radiaciones ejercida por otros derivados del selenio. Por ejemplo, la administración de selenometionina intraperitoneal incrementa significativamente la supervivencia de ratones expuestos a radiación ionizante, ejerciendo un importante efecto radioprotector, tal y como se puede observar en el artículo publicado por Weiss (1992). Además, es una alternativa menos tóxica que el selenito sódico. No obstante, ciertos estudios como el de Hehr (1997) demuestran que el selenito sódico puede ser utilizado como coadyuvante protector en el tratamiento con radioterapia y quimioterapia, ya que el tratamiento con este derivado fue bien tolerado y efectivo. Estudios posteriores como el de Rodemann (1999) o Kiremidjian-Schumacher y Roy (2001) siguieron investigando la utilización de selenito sódico en la cirugía y radiación de ciertos carcinomas observando efectos positivos. Otros estudios sobre el selenio, como el de Patchen (1990) evaluaron la radioprotección combinada de selenio, junto con otros dos compuestos, glucano y amifostina, todos ellos con mecanismos antioxidantes distinguidos. De nuevo, se estudió la supervivencia y regeneración en el sistema hematopoyético en ratas que habían recibido tratamiento con cada una de estas sustancias por separado y en combinación. Los resultados son acordes a los anteriores, demostrando que tanto el selenio por sí solo como en combinación, consiguió un aumento en la supervivencia a los 30 días tras la exposición, además de aumentar el número de células madre hematopoyéticas medidas 12 días después de la radiación. Aunque este estudio, confirma de nuevo la capacidad radioprotectora del selenio, también demuestra que las modalidades de tratamientos combinados son más efectivas que los tratamientos que solamente incluyen un compuesto.

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.

En cuanto al zinc, Dani (2006) realizó un estudio *in vivo* muy extenso sobre la capacidad protectora del oligoelemento en glóbulos rojos de ratas expuestas a radiación ionizante por una fuente de yodo radiactivo. Ratas de la especie Wistar fueron divididas en cuatro grupos; un grupo control, un segundo grupo que recibió una dosis de 3,7 Mbq de yodo radiactivo intraperitoneal, un tercer grupo suplementado con zinc y un cuarto grupo que recibió tanto la exposición a las mismas dosis de yodo radiactivo como la suplementario del oligoelemento. Dos días después de los tratamientos, se evaluó las actividades de enzimas antioxidantes en eritrocitos lisados. Se observó un aumento en la actividad de glutatión reductasa, superóxido dismutasa, glutatión reducido y malondialdehído. No obstante, se vio una disminución significativa en la actividad de la catalasa en eritrocitos. Estos resultados demuestran que el zinc es un candidato prometedor para la radioprotección de pacientes expuestos a radiaciones ionizantes, posiblemente debido a su capacidad de atenuar los efectos adversos de las radiaciones ionizantes sobre los niveles de enzimas antioxidativos. Otros estudios centran su atención en derivados del zinc, como por el aspartato de zinc.

Samuni (1999) centró sus estudios en un complejo de desferroxamina y zinc. El quelante de hierro, desferroxamina, tiene un papel controvertido en la radiobiología, puesto que se han reportado tanto efectos radiosensibilizadores como radioprotectores en diferentes sistemas biológicos. No obstante, en esta ocasión, se evaluó la capacidad de radioprotección de esta sustancia cuando se encuentra formando un complejo con zinc. Se determinó el daño en las moléculas de ADN en células de diferentes especies de ratones expuestos a radiación ionizante, evidenciando una disminución en biomarcadores de daño inducido por radiación ionizante, demostrando el efecto protector de este complejo. Más tarde, se evaluó la protección conferida por las dos sustancias por separado. Los resultados de este estudio apoyan las conclusiones de las investigaciones de Dani (2006), ya que demuestran que de nuevo, los efectos de la combinación de desferroxamina y zinc eran superiores al efecto de cada uno de los componentes por separado, demostrando que el futuro de los radioprotectores radica en el estudio de posibles combinaciones de agentes antioxidantes. Además, en el citado estudio no se observó efecto radiosensibilizador de ninguno de sus componentes, y se concluyó que el efecto radioprotector pudo ser el resultado de la actividad antioxidante directa del zinc o del desplazamiento y sustitución de hierro, un catalizador de la reacción de formación de radicales libres, por zinc, que ejerce una conocida actividad protectora. Por último, se observó una mejor penetración del compuesto en las células,

una mayor proximidad a las moléculas de ADN para ejercer su protección, y un posible efecto sistémico en los organismos estudiados debido a su vida media prolongada en la circulación de los animales.

En cuanto a los ensayos centrados únicamente en la combinación de minerales y oligoelementos, sin otras sustancias diferentes, destaca el estudio de Crescenti (2011), que realizó una investigación en la que evaluó la capacidad de radioprotección *in vitro* de diferentes oligoelementos, como el selenio, zinc y manganeso sobre tejidos de animales de laboratorio. Primero evaluaron la eficacia protectora del selenio, zinc y manganeso, administrando una dosis de 4 µg/ml sobre ratas de experimentación y estudiaron la supervivencia de las mismas tras recibir una dosis letal de radiación tipo gamma. En la segunda parte de su estudio, evaluaron si esta combinación poseía la capacidad de prevenir el daño inducido por la radiación sobre intestino delgado, médula ósea y glándulas submandibulares. Para ello, se estudiaron características histológicas y funcionales de estos órganos, además de medir niveles de marcadores apoptóticos y de proliferación en las ratas irradiadas a cuerpo completo con una dosis de 5 Gy. Los resultados demostraron que todos los animales tratados con esta combinación mineral sufrieron un aumento significativo en la supervivencia a 60 días tras la exposición. Además, estudios histopatológicos demostraron un alto nivel de protección en intestino delgado y glándulas submandibulares. Se observó una recuperación en la integridad de microvellosidades intestinales y número de criptas de las mismas, acompañado de una protección de la función y morfología de las glándulas salivares. Todos estos efectos se asociaron a una inhibición completa de la apoptosis inducida por la radiación ionizante. En cuanto a la médula ósea, estudios realizados 30 días después de la exposición revelaron una mejoría significativa en la repoblación celular de la médula ósea, con un aumento en todas las líneas de células medulares hasta llegar a niveles parecidos a los de animales que no habían recibido ninguna dosis de radiación ionizante. Esta mezcla de minerales junto con otros compuestos, está siendo evaluada en ensayos clínicos por sus características inmunomoduladoras, no obstante los conocimientos hasta el momento parecen indicar que puede ser utilizado como un radioprotector prometedor en pacientes que reciben radioterapia.

En esta misma línea, Sorenson (2002) estudió exhaustivamente los quelatos de metaloelementos (cobre, hierro, manganeso y zinc) como radioprotectores de baja toxicidad y demostró que incrementan la supervivencia de ratones cuando estos compuestos son administrados antes de la radiación.

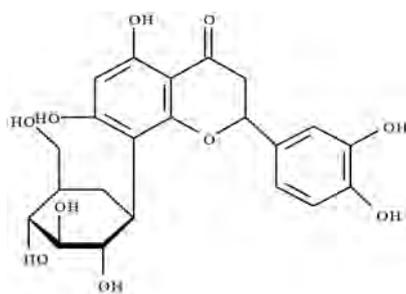
Otro estudio que evalúa la capacidad protectora de combinaciones de minerales es el de Ogata (1990). Se observaron efectos radioprotectores en ratones administrados subcutáneamente con una dosis única y abundante de zinc, manganeso y magnesio inorgánico, 24 horas antes de la exposición de radiación gamma y utilizando dosis subletales. Además, concluyeron que el posible mecanismo de

acción de la radioprotección podría ser un aumento en la producción de metalotioneína inducida por los metales. Es también importante destacar que el efecto de los metales únicamente fue observado con la administración previa a la radiación, y no si eran inoculados después de recibir la radiación ionizante. Por último, se trata de uno de los primeros estudios que evalúan la capacidad radioprotectora de un mineral común como el magnesio, determinando que el mecanismo por el que ejerce la radioprotección el magnesio es diferente a los mecanismos del zinc y manganeso, ya que el magnesio no induce un aumento en la producción de metalotioneína.

Existen otros ensayos que estudian los efectos protectores de combinaciones de minerales junto con otras sustancias no minerales. Entre otros, Hosseinimehr (2008) evaluó la capacidad protectora de los quelatos de manganeso y zinc de un derivado del ácido carboxílico frente al daño inducido por las radiaciones. Finalmente, este compuesto resultó tener una baja toxicidad y aumentó la supervivencia de los ratones que habían sido tratados con este complejo entre un 26-50%. De hecho, su capacidad protectora, era significativamente parecida a la de la amifostina, sustancia radioprotectora por excelencia. Para ejercer este papel protector, la administración debía producirse como mínimo 24 horas antes de la exposición. Hosseinimehr (2009) estudió el potencial como radioprotector de los complejos de manganeso y zinc del ácido kójico. Se trata de un metabolito de ciertos hongos que aparece de forma habitual en la naturaleza, que tiene la capacidad de formar complejos con algunos oligoelementos como el manganeso o zinc. En este estudio realizado *in vivo*, se evaluó la capacidad radioprotectora de estos complejos en ratones. Los resultados de toxicidad y actividad de radioprotección fueron determinados y comparados con la amifostina, concluyendo que estos compuestos ejercen un efecto de radioprotección *in vivo* significativo frente a dosis letales de radiación gamma en animales de experimentación.

II.21. NARINGINA

La naringina (figura 3.20) es un flavonoide presente en la piel de la uva y en algunas especies cítricas.



La inyección intraperitoneal en ratones de 2 mg/kg p.c. de naringina 45 minutos antes de una irradiación con radiación gamma resultó disminuir significativamente la frecuencia de células aberrantes y aberraciones cromosómicas como fragmentos acéntricos, roturas de cromosoma y cromátida, anillos, dicéntricos y intercambios (Jagetia, 2003).

Figura 3.20.
Estructura química
de la naringina

III.22. ORIENTINA

La orientina (figura 3.21) es un flavonoide procedente de las hojas de una especie de albahaca, *Ocimum sanctum*, comúnmente usada en India.

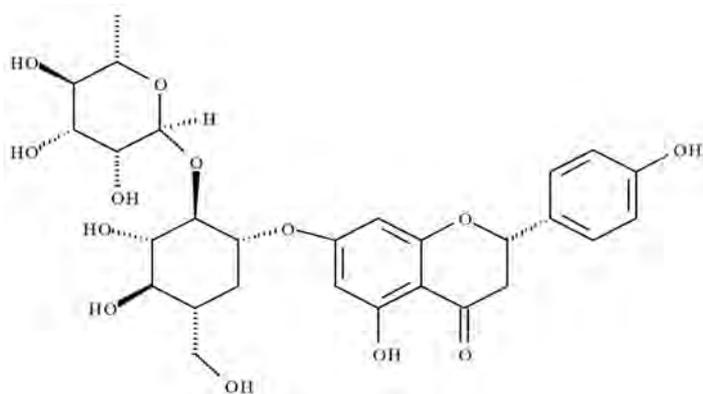
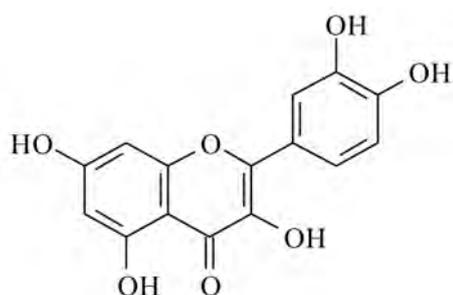


Figura 3.21.
Estructura química
de la orientina

Se ha estudiado su efecto radioprotector tanto *in vitro* como *in vivo* en animales de experimentación. *In vitro*, se demostró que el pretratamiento de sangre periférica humana a dosis de orientina en un rango de 6,25 a 20 μM 30 minutos antes de

una exposición a 4 Gy de radiación gamma, disminuía la frecuencia de micronúcleos en los linfocitos de forma significativa y dosis-dependiente (Vrinda y Uma Devi, 2001). También se observó una disminución en el número total de células aberrantes de médula ósea de ratones que fueron expuestos a dosis de hasta 6 Gy y a las cuáles se les administró una inyección intraperitoneal de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. de orientina 30 minutos antes (Nayak y Devi, 2005). *In vivo*, la orientina ha sido capaz de ofrecer protección contra la muerte por síndrome gastrointestinal, así como contra síndrome de médula ósea cuando el compuesto se inyecta por vía intraperitoneal antes una exposición de cuerpo entero a 11 Gy de radiación gamma (Devi, 1999). Incluso, en estudios en ratones en gestación la orientina redujo significativamente las anomalías cromosómicas en células hematopoyéticas fetales y adultas y la incidencia de tumores y desarrollo tumoral con la edad, concluyendo que la orientina podía proteger contra el daño fetal genómico y la inestabilidad inducida por irradiación (Devi, 2004).

III.23. QUERCETINA



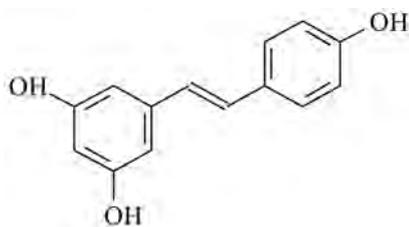
La quercetina (figura 3.22) es un flavonoide presente en la mayoría de frutas y verduras conocido por su efecto antiinflamatorio (Jung, 2012). Su efecto radioprotector se ha demostrado en estudios *in vitro*, en linfocitos humanos y un plásmido de ADN. En los linfocitos humanos, se observó que la preincubación

Figura 3.22.
Estructura química
de la quercetina

de éstos 30 minutos antes de la exposición a 4 Gy provocaba una disminución de la frecuencia de micronúcleos de forma dosis-dependiente obteniéndose el efecto máximo a la concentración de 24 μM (Devipriya, 2008). En el estudio de Jung (2012) se evaluó *in vivo* el efecto de la quercetina en la función inmune en ratones con procesos de inflamación radioinducida. En este caso, la quercetina administrada durante 2 semanas antes de la irradiación y durante 30 días después evitó la disminución en la proliferación de los esplenocitos típicamente provocada por la radiación. Además los niveles de citoquinas inflamatorias no fueron tan elevados en los ratones tratados con quercetina, con lo que se concluyó que la quercetina podía tener un efecto protector contra la inflamación provocada por la irradiación.

En otro estudio en ratones, se examinó el efecto radioprotector de la quercetina en ratones irradiados con una dosis única de 4 Gy a los cuales se les administró 100 mg/kg de quercetina al día durante los 3 días previos a la irradiación. Los resultados de radioprotección fueron comparables a los obtenidos con otro radioprotector químico y los ratones tratados con quercetina fueron por tanto menos sensibles a los efectos adversos de la radiación (Benkovic, 2009).

III.24. RESVERATROL



El resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) (figura 3.23) es una fitoalexina presente en una gran variedad de plantas como las uvas, los cacahuets, los arándanos y la planta *Polygonum cuspidatum* producida como respuesta defensiva (Frémont, 2000). Es uno de los com-

Figura 3.23.
Estructura química
del resveratrol

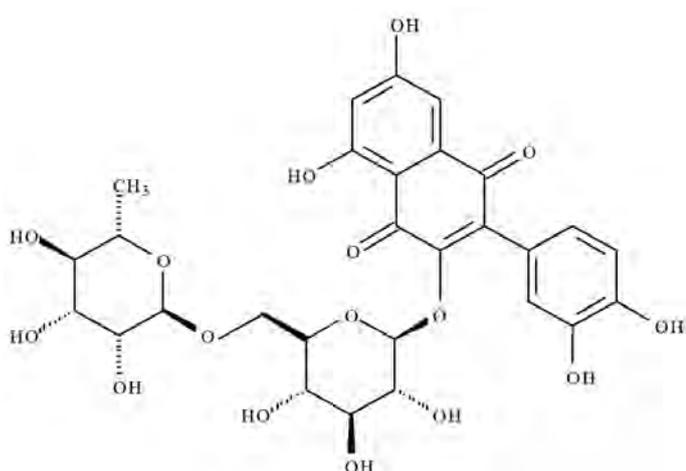
puestos más estudiados hoy en día debido a sus propiedades anticancerígenas y antienvjecimiento (Koide, 2011).

En estudios *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana, se ha observado una reducción significativa de la frecuencia de aberraciones cromosómicas, concretamente cromosomas dicéntricos, a una dosis de *trans*-resveratrol de 2 μM adicionada a la sangre 1 hora antes de una dosis de rayos gamma de 2 Gy (Sebastià, 2011). En células 32D cl 3 pretratadas con resveratrol 10 μM , se observó un aumento de la supervivencia de éstas a los siete días después de irradiaciones a dosis comprendidas entre 0 y 7 Gy (Koide, 2011). Debido a su baja disponibilidad y extensa metabolización algunos autores han optado por estudiar análogos de este polifenol. Uno de ellos, el 3,5,4'-tri-*O*-acetil-resveratrol resultó ser ligeramente más radioprotector frente a rayos γ que el propio resveratrol a una dosis de 10 μM (Koide, 2011).

En estudios *in vivo*, Carsten (2008) evaluó el efecto radioprotector del resveratrol administrado oralmente a ratones en la frecuencia de aberraciones

cromosómicas. Una dosis de 100 mg/kg durante los dos días previos, a los 30 minutos antes de la irradiación de 3 Gy y diariamente hasta el fin del estudio redujeron de forma significativa la frecuencia de aberraciones cromosómicas en células de médula ósea. Con el fin de analizar la potencialidad de ciertos análogos del resveratrol que pudieran ser más biodisponibles, el grupo de Koide (2011) administró una dosis de 10 mg/kg i.p. de 3,5,4'-tri-*O*-acetilresveratrol previa a una irradiación de 9,75 Gy observándose una actividad protectora ya que el ratio de supervivencia de los ratones fue de 80%. Un estudio reciente evaluó el efecto protector de una dosis intraperitoneal de 100 mg/kg de resveratrol 24h antes de una irradiación de cuerpo entero en ovarios de ratones con resultados positivos ya que el daño radioinducido en el ovario se vio disminuido con el tratamiento con resveratrol (Simsek, 2012).

III.25. RUTINA



La rutina (figura 3.24), también conocida como rutósido, quercetin-3-*O*- β -rutinósido, soforina y mal llamada vitamina P (no lo es). Es un glucósido flavonoide encontrado en algunas plantas. Su nombre proviene de *Ruta graveolens*, una planta

Figura 3.24.
Estructura química de la rutina

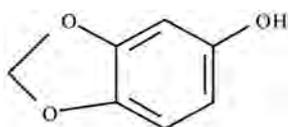
que también contiene rutina. Se ha encontrado este compuesto en los pecíolos de las especies de los géneros *Rheum* y *Asparagus*, y también en algunas frutas, en especial cítricos. Pero es el alforfón, correspondiente al género *Fagopyrum* la mejor fuente de este compuesto, variando su concentración entre especies. La rutina representa un 54, 29 y 82% del contenido total de flavonoides en *F. esculentum*, *F. homotropicum* y *F. tataricum*, respectivamente (Jiang, 2007).

La rutina era el principal ingrediente del “factor antioxidante”, una dieta rica en compuestos antioxidantes, que los liquidadores de la planta nuclear de Chernóbil tomaron después del accidente (Arora, 2008). Paul (2012) demostró que este compuesto actúa como *secuestrador* de los radicales libres cuando se realizó el estudio en células V79 sometidas a irradiación gamma. Paul (2012) estableció en estudios de supervivencia *in vivo* la dosis óptima eficaz de este compuesto a 25 mg/kg/i.p., lo que permitió optimizar los antioxidantes endógenos del hígado de ratones irradiados,

además estos autores, observaron la protección *in vivo* en el tracto gastrointestinal y sistema hematopoyético de la rutina mediante el uso de tres parámetros; la altura de las vellosidades, número de células de las criptas y el índice de bazo. Estos autores sugieren que el probable mecanismo de acción consiste en el mantenimiento de las enzimas antioxidantes y la inhibición de la apoptosis.

Otro estudio en ratones, evaluó el efecto de la administración vía oral de la rutina en la mortalidad de los animales inducida por una dosis de 10 Gy de radiación gamma. Una dosis de 10 mg/kg p.c. disminuyó y/o retrasó el número de muertes en los animales por síndrome gastrointestinal (Patil, 2012).

III.26. SESAMOL



El sesamol (figura 3.25) es un derivado polifenólico reconocido por su capacidad antioxidante que está presente solo en el aceite de sésamo. Se le atribuyen propiedades quimiopreventivas, antimutagénicas y antihepatotóxicas.

En la literatura solo aparece un estudio en el que el sesamol haya sido confirmado como agente radioprotector. En este estudio, se observó que el pre-tratamiento de linfocitos aislados de sangre periférica humana disminuía de forma significativa la frecuencia de micronúcleos, cromosomas dicéntricos, los niveles de TBARS procedentes de la peroxidación lipídica y aumentaba los niveles de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa de forma dosis-dependiente. Los autores atribuyeron el mecanismo radioprotector del sesamol a su capacidad antioxidante y por tanto al secuestro de radicales libres y a su capacidad para aumentar los niveles de enzimas antioxidantes endógenas (Prasad, 2005).

Figura 3.25.
Estructura química
del sesamol

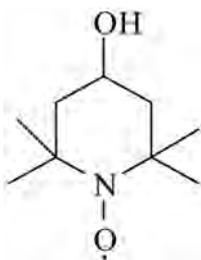
III.27. SUPERÓXIDO DISMUTASA (SOD)

La SOD es una de las enzimas endógenas más importantes a la hora de contrarrestar los efectos adversos de los radicales libres. El principal problema de la SOD es que actúa intracelularmente, por lo que no puede cruzar la membrana celular para eliminar los radicales libres del líquido extracelular. Su utilidad está ampliamente demostrada, tanto para el tratamiento de procesos inflamatorios relacionados con efectos secundarios de la radioterapia como para otros procesos provocados por radicales libres de oxígeno.

En un estudio para el tratamiento de la dermatitis radioinducida en pacientes, se pretendió evaluar la efectividad de la SOD vía tópica en la remisión de la lesión post-irradiación. Se administró a pacientes que ya presentaban un grado de dermatitis 2 o superior un ungüento que contenía SOD dos veces por día resultando

en un total de 40 mg de SOD semanales. Al final de la radioterapia, el 77,1% de los pacientes mejoró completamente o parcialmente, y al final del período de observación de 12 semanas el 100% de los pacientes estaban libres de toxicidad radioinducida (Manzanas, 2008).

III.28. TEMPOL



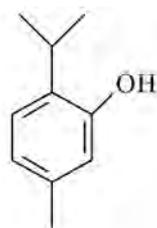
El tempol o (4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil) (figura 3.26), es un nitróxido hidrosoluble permeable a las membranas celulares. Puede inactivar al anión superóxido y muchos otras especies reactivas de oxígeno, siendo el nitróxido más potente a lo hora de proteger las células y tejidos del daño provocados por las especies reactivas de oxígeno (Ramachandran, 2012).

Figura 3.26.
Estructura química del tempol

En estudios *in vitro*, células de hámster chino tratadas con 5, 10, 50 y 100 mM de tempol 10 minutos antes de una irradiación con rayos X obtuvieron un factor de protección de la radiación de 1,25, 1,30, 2,10 y 2,50, respectivamente (Mitchell, 1991).

En estudios *in vivo*, un ensayo clínico en fase I con pacientes que recibían radioterapia en el cerebro, la administración tópica de 70 mg/ml de tempol en la superficie del cuero cabelludo 15 minutos antes de la irradiación previno la caída de cabello de los pacientes (Metz, 2004). En animales, la administración intraperitoneal de 275 mg/kg de tempol 10 minutos antes ofreció una protección de daño radioinducido en las glándulas salivares de alrededor de un 60% de ratas con un tumor en la cavidad oral, sin ofrecer protección al tejido tumoral (Cotrim, 2007). En un estudio reciente de Ramachandran (2012), tempol ofreció radioprotección del ADN celular en varios tejidos bajo condiciones *ex vivo* e *in vivo*, evidenciado mediante el ensayo Cometa; además en este estudio, observaron que el tempol también prevenía la formación de micronúcleos en leucocitos de sangre periférica y las aberraciones cromosómicas en células de médula ósea de ratones con irradiación de cuerpo entero, así como que el tempol mejoraba el ratio de reparación del ADN celular si era administrado inmediatamente después de una exposición a radiación.

III.29. TIMOL



El timol (figura 3.27) es un fenol monoterpénico derivado del cimeno, que se encuentra en los aceites de tomillo y plantas tales como *Thymus vulgaris* o plantas cítricas. Es reconocido como antibacteriano, antifúngico, antiinflamatorio y antioxidante secuestrando los radicales libres y los productos de peroxidación lipídica.

Figura 3.27.
Estructura química del timol

III.31. VANILLINA

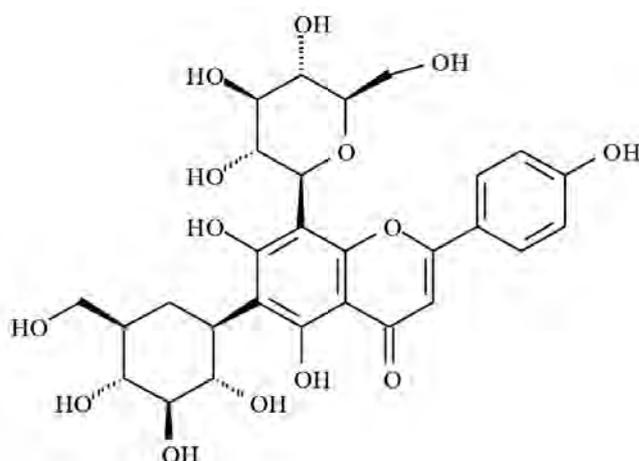
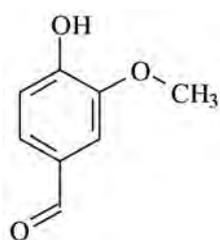


Figura 3.29.
Estructura química
de la vanillina

La vanillina (figura 3.29) es el mayor componente de la vainilla, uno de los aromatizantes más usados mundialmente que se encuentra en la vaina o el fruto de la orquídea tropical Vainilla (principalmente *Vanilla planifolia*).

En estudios *in vitro*, la vanillina ha demostrado suprimir las aberraciones cromosómicas y micronúcleos inducidos por 1, 2 y 4 Gy de rayos X en células V79 a una dosis de 100 µg/mL (Keshava, 1998). En estudios *in vivo* en ratones, la administración de vanillina después de una irradiación con rayos X provocaba una reducción de la frecuencia de micronúcleos de alrededor de un 55-60% (Sasaki, 1990).

III.32. VICENINA



La vicenina (figura 3.30), es junto a la orientina, un flavonoide procedente de las hojas de una especie de albahaca, *Ocimum sanctum*, comúnmente usada en India.

In vitro, se demostró que el pretratamiento de sangre periférica humana a dosis de vicenina en un rango de 6,25 a 20 µM 30 minutos antes de una exposición a 4 Gy de radiación gamma, disminuía la frecuencia de micronúcleos en los linfocitos de forma significativa y dosis-dependiente (Vrinda y Uma Devi, 2001). También se observó una disminución en el número total de células aberrantes de médula ósea de ratones que fueron expuestos a dosis de hasta 6 Gy y a las cuáles se les administró una inyección intraperitoneal de 50 µg/kg p.c. de vicenina 30 minutos antes (Nayak y Devi, 2005).

In vivo, la vicenina protegió contra la muerte causada por síndrome gastrointestinal, así como contra síndrome de médula ósea cuando el compuesto se inyectó a ratones por vía intraperitoneal antes una exposición de cuerpo entero a 11 Gy de radiación gamma (Uma Devi, 1999). Más tarde, en estudios en ratones en

Figura 3.30.
Estructura química
de la vicenina

gestación la vicenina redujo significativamente las anomalías cromosómicas en células hematopoyéticas fetales y adultas y la incidencia de tumores y desarrollo tumoral con la edad, concluyendo que la vicenina podía proteger contra el daño fetal genómico y la inestabilidad inducida por irradiación (Uma Devi y Satyamitra, 2004).

III.33. VINBLASTIN SULFATO

El vinblastin sulfato (figura 3.31) forma parte de la familia de alcaloides presentes en la planta *Vinca rosea*. Los alcaloides de esta planta se utilizan comúnmente para el tratamiento de diversos tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas, ya sean solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o radiación.

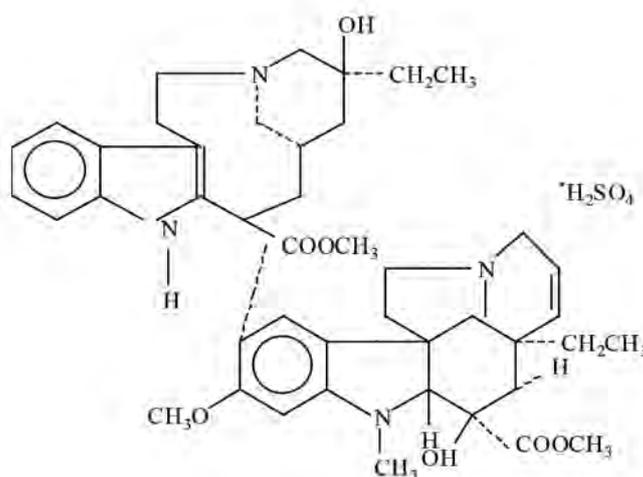
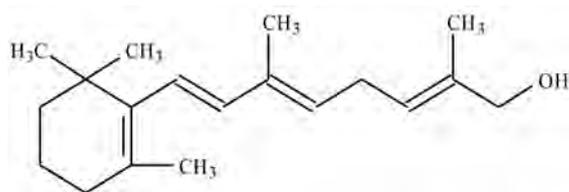


Figura 3.31.
Estructura química
del vinblastin
sulfato

La administración intraperitoneal de dosis entre 0,25 y 2 mg/kg p.c. de vinblastin sulfato 30 minutos antes de una exposición a 4 Gy de radiación gamma causaron una disminución dependiente de la dosis en las roturas simple de cadena del ADN en los leucocitos en sangre y células de la médula ósea en ratones que padecían fibrosarcoma (Rajagopalan, 2003).

III.34. VITAMINA A



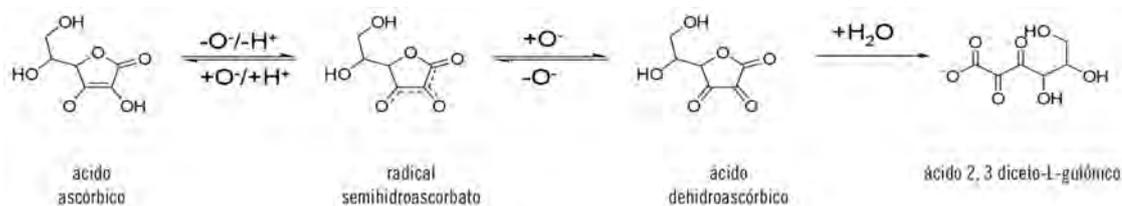
Es una vitamina liposoluble (figura 3.32). Existen diferentes formas vitamínicas para la vitamina A, como el retinol, retinal, ácido retinoico o sus formas esterificadas; el palmitato de retinilo

Figura 3.32.
Estructura química
de la vitamina A

o el acetato de retinilo, que por lo general sirven para enriquecer alimentos. El retinol es la forma de mayor actividad vitamínica. La vitamina A tiene precursores, los carotenoides, que al ser ingeridos y llegar a la mucosa intestinal son hidrolizados enzimáticamente liberando la vitamina correspondiente. La extensión isoprenoide en su molécula es donde se diferencian unas moléculas de otras. Es debido a sus dobles enlaces que poseen actividad antioxidante, ya que pueden oxidarse ellos mismos antes que otros componentes del organismo. Se encuentra en frutas, verduras y hortalizas, hígado, lácteos enriquecidos y en la yema del huevo.

Harapanhalli (1994) constató un efecto protector de una mezcla de vitamina A y aceite de soja frente a la disminución en la espermatogénesis en ratones producida por las radiaciones ionizantes. Redlich (1998) describió el efecto radioprotector de la vitamina A en ratones que habían sido irradiados tanto parcialmente como en el cuerpo completo. Al estudiar los efectos de las radiaciones sobre los ratones, pudo observar una disminución en los biomarcadores de daño producido por las radiaciones ionizantes en ratones que habían recibido tratamiento con los precursores frente a los que no lo recibieron. Por otro lado, la inflamación pulmonar provocada por la irradiación en la región torácica era menor en ratas alimentadas con vitamina A que en las que no fueron alimentadas con esta vitamina.

III.35. VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)



Es una vitamina hidrosoluble que contiene en su estructura un doble enlace con dos grupos alcohol (OH, grupo enediol) que le confieren su reconocida capacidad antioxidante. Esto es debido a que los grupos alcohol pueden oxidarse fácilmente, pasando de alcohol a cetona, destruyéndose el doble enlace existente. Cuando esto ocurre, se llama ácido dehidroascórbico, y es una reacción que se encuentra en un equilibrio reversible. El ácido dehidroascórbico también puede sufrir una nueva oxidación hasta ácido diceto-L-gulónico que no posee actividad vitamínica, en una reacción irreversible. Debido a esta capacidad de oxidarse, protegiendo otras moléculas, la vitamina C es inestable al oxígeno, sobre todo cuando se encuentran en el medio catalizadores metálicos, enzimas que produzcan su oxidación, luz solar o temperaturas elevadas (figura 3.33).

Figura 3.33. Interconversión de la vitamina C

En los ensayos científicos realizados sobre ratones trasplantados con fibrosarcomas por Okunieff (1991), el ácido ascórbico administrado en una dosis de 4.5g/kg p.c.,

50 minutos antes de una irradiación de cuerpo completo protegió a los ratones de la letalidad de los efectos de la radiación y descamación cutánea. En el estudio de Sarma y Kesavan (1993) en ratones se observó que la disminución de aberraciones cromosómicas y micronúcleos en células de médula ósea proporcionada por la vitamina C se producía igualmente si ésta era administrada dos horas antes o justo después una irradiación de cuerpo entero a 1 Gy. También se ha observado la capacidad de la vitamina C de reducir el daño radioinducido por el radionucleido ^{131}I en un factor de radioprotección igual a 2 en ratones considerando como diana biológica la espermatogénesis y la supervivencia espermatozoidal, tanto en inyección cutánea como en ingestión mediante la dieta de la vitamina C (Narra, 1993). Cai (2001) estudió la protección de esta vitamina hidrosoluble frente a los daños en el ADN inducidos por la radiación ionizante en células del timo de animales de experimentación. Los resultados demostraron que la vitamina C disminuía significativamente el daño en el ADN inducido por la radiación gamma (30-150 Gy), entre un 30 y 50% siendo el efecto protector parecido al del glutatión.

Otros estudios, como el de Jagetia (2004) apoyan la idea de que la vitamina C es capaz de disminuir la peroxidación lipídica y puede aumentar significativamente los niveles de otros enzimas antioxidantes. Además, se observa protección en ratones frente al síndrome agudo por exposición a grandes dosis de radiación ionizante, sobre la letalidad y la mejora en la curación de heridas tras una exposición en el cuerpo completo a radiación gamma.

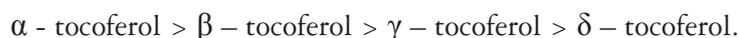
En el estudio de Kanter y Akpolat (2008) se evaluó el efecto radioprotector de una dosis de 100 mg/kg p.c./día durante 14 días de vitamina C frente a los daños inducidos por una dosis parcial única de radiación gamma de 5 Gy al décimo día sobre el área abdominal. Los resultados mostraron un menor daño radioinducido en las microvellosidades y retículo endoplásmico en aquellos ratones alimentados con vitamina C previamente a la exposición a la radiación.

En cuanto al efecto de la combinación de vitamina C con otras sustancias no vitamínicas, Adaramoye (2008) estudió el efecto protector de una mezcla de vitamina C con extractos de plantas de *Vernonia amygdalina* e *Hibiscus sabdariffa* frente al daño hepático producido por la radiación ionizante en ratas. Este grupo científico realizó estudios muy completos y de alta complejidad sobre diferentes animales de experimentación y utilizando diferentes condiciones. Los resultados de sus estudios van en consonancia con los observados hasta el momento, de modo que se observa una disminución en los niveles de mecanismos antioxidantes de defensa hepáticos como son el glutatión o el enzima SOD tras una exposición a radiación gamma, por lo que se produce un aumento en la peroxidación lipídica y daño de membranas celulares. La administración de vitamina C junto con otros dos extractos de plantas disminuye estos niveles de peroxidación lipídica en la sangre de los animales estudiados. Además, la

capacidad antioxidante de la vitamina C se hace especialmente evidente en el hígado de los animales estudiados, donde se muestran niveles más bajos de peroxidación lipídica, demostrando que la vitamina C puede ser utilizado como un protector efectivo de membranas celulares sobre todo a nivel hepático. Es por lo tanto un protector útil frente a radicales libres como las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno generadas in vivo, y además puede ser utilizado para regenerar los niveles de otros antioxidantes como son el α -tocoferol o el β -caroteno de sus formas radicalarias, mejorando el estado total de antioxidantes en la célula (Adaramoye, 2008).

III.36. VITAMINA E

La vitamina E comprende ocho vitámeros: cuatro tocoferoles (α , β , γ y δ) y cuatro tocotrioles (α , β , γ y δ) (figura 3.34). La estructura característica es la de un anillo fenólico, contiguo a un anillo heterociclo que contiene oxígeno y del que sale una cadena lateral isoprénica pero saturada. La diferencia entre los tocoferoles se encuentra en los grupos metilo del anillo fenólico siendo estas diferencias las que condicionan la actividad vitamínica, que sigue este patrón:



Sin embargo, la actividad antioxidante es inversa a la vitamínica, de modo que el δ -tocoferol es la forma con mayor poder antioxidante. Son antioxidantes puesto que pueden ceder un radical hidrógeno al medio y paralizan la progresión de radicales libres. El grupo OH del anillo fenólico es el que tiene mayor capacidad para ceder el hidrógeno radicalario, y al cederlo se produce un tocoferol que contiene un oxígeno en forma radical. Se encuentra en mayor proporción en los aceites vegetales, como son el de germen de trigo (215,4 mg/100g), oliva (48,7 mg/100g) y maíz (17,2 mg/100g). También se encuentra en frutos secos, en un rango entre 0,99 y 49 mg/100g para las castañas y las pepitas de girasol, respectivamente.

El efecto radioprotector de la vitamina E fue observado por primera vez por Malick (1978), que utilizó una preparación acuosa de α -tocoferol administrada intraperitonealmente en animales de experimentación. Konings (1979) demostró *in vitro* el papel protector del α -tocoferol frente a los daños oxidativos y peroxidación lipídica inducida por la radiación ionizante. Años más tarde, Srinivasan (1992) estudiaron las diferentes vías de administración y demostraron que existía una mayor eficacia en la supervivencia tras la exposición a radiación ionizante en aquellos animales que habían recibido una inyección subcutánea de vitamina E comparado con los que habían sido tratados con vitamina E dietética por vía oral. El mismo equipo demostró que la administración de vitamina E subcutánea (a

una dosis de 100 UI/kg) una hora antes de la exposición a radiación ionizante de 0,2 Gy/min de cobalto radiactivo o 15 minutos después, aumentaba significativamente la supervivencia de ratones de experimentación CD2F1 (Srinivasan, 1997).

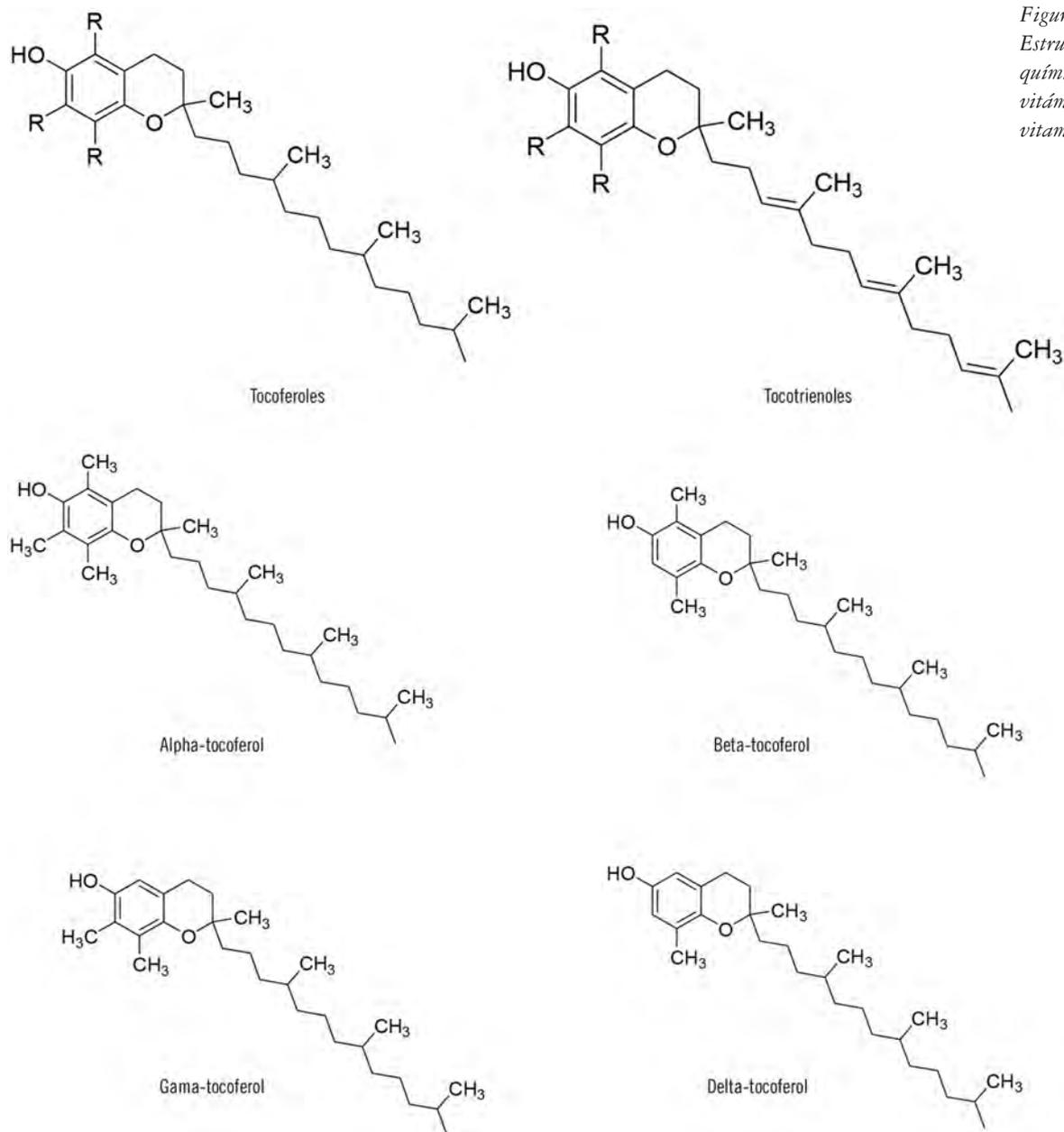


Figura 3.34.
Estructuras
químicas de los
vitámeros de la
vitamina E

En cuanto al efecto de la dosis sobre la capacidad protectora de la vitamina E, Srinivasan (1983) especularon que dosis superiores a las ingestas recomendadas de vitamina E ejercían un mayor poder protector. En su estudio, la supervivencia tras la exposición a radiación en ratones que habían recibido una dieta que contenía

tres veces las necesidades mínimas de vitamina E era significativamente superior a la supervivencia de ratas que habían recibido una dieta con un contenido mínimo en vitamina E. No obstante, estudios como los de Krolak (1986) demuestran que hay muy poca diferencia en la supervivencia de animales que han recibido una dieta suplementada con vitamina E y los que no la han recibido. Debido a estas contradicciones, el efecto de la dosis de vitamina E sobre el papel radioprotector de la vitamina sigue siendo estudiado.

La vitamina E ha demostrado ejercer un papel protector a nivel del íleon, yeyuno y colon, de modo que mejoraban la absorción en estos tres tramos del sistema gastrointestinal en ratas que habían recibido diferentes dosis de radiación ionizante. (Empey, 1992). El equipo de Paranich (1993) descubrió que el efecto radioprotector de la forma potásica del fosfato de α -tocoferol era superior a otras formas estudiadas hasta el momento. El grupo científico de McClain (1995) estudió un nuevo derivado soluble de la vitamina E llamado Trolox que reducía la apoptosis inducida por la radiación en líneas celulares de linfocitos MOLT-4 cuando era administrado tras la exposición.

El estudio de Jha (1999) apoyó la idea de que estas sustancias radioprotectoras podían ser efectivas para controlar el crecimiento tumoral sin ejercer ningún tipo de protección en las células cancerosas. Este grupo estudió los efectos selectivos del succinato de α -tocoferilo para producir un daño por acumulación mitótica solo en líneas celulares cancerosas y no en poblaciones de fibroblastos normales. Estudios anteriores de Kagerud (1978, 1981) también apoyan el concepto de protección selectiva de las sustancias radioprotectoras. Estos resultados han ayudado a que en estos momentos la mayoría de la comunidad científica coincida en que el temor de que los antioxidantes como la vitamina E protejan las células cancerosas del daño producido por los radicales libres durante la radiación no está justificado. Nair (2004) evaluaron la utilidad del tocoferol-monoglucósido (TMG) investigándose la radioprotección del ADN celular en células tumorales provenientes de un fibrosarcoma y células sanas de diferentes tejidos, todas expuestas a radiación gamma y tratada con el TMG inmediatamente después. La administración de TMG en células sanas protegió el ADN celular de las roturas de cadena inducidas por la radiación ionizante y no a las células tumorales del fibrosarcoma.

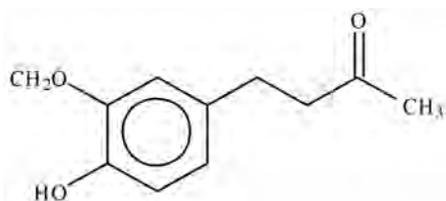
Trabajos como los de Lefaix (1999) o Letur-Konirsch (2002) demostraron que la capacidad protectora de la vitamina E junto con otros fármacos podía mejorar los procesos de fibrosis producidos comúnmente en diferentes sistemas tras una exposición a este tipo de radiación. No obstante, no está del todo claro que las características antioxidantes de la vitamina E y otros fármacos jueguen un papel fundamental en el tratamiento de la fibrosis inducida por la radiación.

En los últimos años son muchos los ensayos y artículos que se centran en el γ -tocotrienol como radioprotector en la medicina clínica. Se trata de una forma

vitamínica que tiene tres insaturaciones en la cadena lateral, que posee una actividad vitamínica y antioxidante parecida a la del α -tocoferol. En el estudio de Berbee (2009), se da un interés especial al γ -tocotrienol (GT3) debido a que además de ser un potente antioxidante, inhibe el enzima HMG-CoA reductasa y se acumula en mayores cantidades que otros tocoferoles en las células endoteliales. Tras la exposición del cuerpo completo de los animales de experimentación a radiación ionizante, se midieron parámetros de daño y de letalidad en los sistemas hematopoyéticos, intestinales y vasculares/endoteliales. El tocotrienol mejoró la supervivencia tras la radiación de los ratones, además de disminuir el estrés oxidativo vascular inducido por las radiaciones ionizantes. También mejoró la recuperación del sistema hematopoyético, redujo el daño intestinal tras la radiación y aceleró la recuperación de los biomarcadores solubles de la función endotelial. Berbee (2012), en uno de los estudios más recientes publicados sobre este tocotrienol, investigaron los mecanismos de radioprotección del γ -tocotrienol. Exactamente, realizaron un estudio comparativo de la expresión genética de células endoteliales tratadas con tocotrienol frente a células que recibieron otro tratamiento. Este equipo científico utilizó los conocimientos que ya se poseían sobre el tocotrienol GT3, y estudiaron también la capacidad de protección de GT3 debido al aumento en la disponibilidad del cofactor tetrahydrobiopterina, utilizado por el enzima óxido nítrico sintasa. Puesto que los mecanismos por los que ejerce la protección el tocotrienol comparado con el resto de tocoferoles no eran completamente conocidos, en este estudio examinaron las diferencias entre los perfiles de expresión genética de células endoteliales humanas tratadas con γ -tocotrienol, γ -tocoferol y α -tocoferol. Las células fueron tratadas durante 24 horas con la forma vitamínica correspondiente, y tras esto el ARN fue aislado y los perfiles de expresión genética fueron obtenidos. Los resultados obtenidos demuestran que el tocotrienol GT3 fue mucho más potente induciendo cambios en la expresión génica que los otros dos tocoferoles. En concreto, GT3 inducía múltiples cambios en vías celulares de respuesta a la radiación de gran importancia. Por ejemplo, se observó una capacidad mayor en inducir la respuesta frente al estrés oxidativo y daños en el ADN, además de mejorar la regulación de las fases del ciclo celular, muerte y proliferación celular. También activó vías que mejoran la hematopoyesis y angiogénesis. Este estudio muestra la gran importancia del γ -tocotrienol como radioprotector y sienta las bases y conocimientos para continuar con estudios posteriores.

III.37. ZINGERONA

Corresponde al 4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-butanona (figura 3.35). Fue el primero de los constituyentes aislados y del que también se obtuvo su síntesis a partir del jengibre (*Zingiber officinale*).



Rao (2009) realizó el estudio en ratones albinos suizos expuestos a la radiación gamma, a los cuales para estimar la dosis óptima para la radioprotección, se les administró de 10-100 mg/kg p.c. una vez al día durante cinco días consecutivos. Una

hora después de la última administración del quinto día, los animales fueron expuestos a radiación gamma de cuerpo entero (10 Gy). La zingerona demostró su potencial en mitigar la mortalidad y el daño citogenético por la radiación inducida, el cual puede ser atribuido a que no existe una gran disminución de los niveles de antioxidantes endógenos. Se obtuvieron resultados similares cuando fue ensayado sobre linfocitos humanos (Rao, 2011).

*Figura 3.35.
Estructura química
de la zingerona*

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham SK, Sarma L, Kesavan PC. 1993. "Protective effects of chlorogenic acid, curcumin and beta-carotene against gamma-radiation-induced in vivo chromosomal damage." *Mutat Res.* 303: 109-12.
- Adaramoye O, Ogungbenro B, Anyaegbu O, Fafunso M. 2008. "Protective effects of extracts of Vernonia amygdalina, Hibiscus sabdariffa and vitamin C against radiation-induced liver damage in rats." *J Radiat Res.* 49: 123-31.
- Archana PR, Nageshwar Rao B, Ballal M, Satish Rao BS. 2009. "Thymol, a naturally occurring monocyclic dietary phenolic compound protects Chinese hamster lung fibroblasts from radiation-induced cytotoxicity." *Mutat Res.* 680: 70-7.
- Archana PR, Nageshwar Rao B, Satish Rao BS. 2011. "Modulation of gamma ray-induced genotoxic effect by thymol, a monoterpene phenol derivative of cymene." *Integr Cancer Ther.* 10: 374-83.
- Arora R. (Ed.) 2008. *Herbal radiomodulators. Applications in medicine, homeland defence and space.* CABI International, Oxfordshire, Reino Unido.
- Aruoma OI, Spencer JP, Mahmood N. 1999. "Protection against oxidative damage and cell death by the natural antioxidant ergothioneine." *Food Chem Toxicol.* 37: 1043-53.
- Badr FM, El Habit OH, Harraz MM. 1999. "Radioprotective effect of melatonin assessed by measuring chromosomal damage in mitotic and meiotic cells." *Mutat Res.* 444: 367-72.
- Bairati I, Meyer F, Gelinat M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mercier JP, Tetu B, Harel F, Masse B, Vigneault E, Vass S, del Vecchio P, Roy J. 2005. "Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients." *J Clin Oncol.* 23: 5805-13.
- Ben-Amotz A, Rachmilevich B, Greenberg S, Sela M, Weshler Z. 1996. "Natural beta-carotene and whole body irradiation in rats." *Radiat Environ Biophys.* 35: 285-8.
- Ben-Amotz A, Yatziv S, Sela M, Greenberg S, Rachmilevich B, Shwarzman M, Weshler Z. 1998. "Effect of natural beta-carotene supplementation in children exposed to radiation from the Chernobyl accident." *Radiat Environ Biophys.* 37: 187-93.
- Benković V, Knezević AH, Dikić D, Lisicić D, Orsolić N, Basić I, Kopjar N. 2009. "Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice." *Arb Hig Rada Toksikol.* 60: 129-38.
- Berbee M, Fu Q, Boerma M, Kumar KS, Loose DS, Hauer-Jensen M. 2012. "Mechanisms underlying the radioprotective properties of gamma-tocotrienol: comparative gene expression profiling in tocol-treated endothelial cells." *Genes Nutr.* 7: 75-81.

- Berbee M, Fu Q, Wang JR, Kumar KS, Hauer-Jensen M. 2009. "γ-Tocotrienol ameliorates intestinal radiation injury and reduces vascular oxidative stress after total-body irradiation by an HMG-CoA reductase-dependent mechanism." *Radiat Res.* 171: 596-605.
- Bolloor KK, Kamat JP, Devasagayam TP. 2000. "Chlorophyllin as a protector of mitochondrial membranes against gamma-radiation and photosensitization." *Toxicology* 155: 63-71.
- Cai L, Koropatnick J, Cherian MG. 2001. "Roles of vitamin C in radiation-induced DNA damage in presence and absence of copper." *Chem Biol Interact.* 137: 75-88.
- Carsten RE, Bachand AM, Bailey SM, Ullrich RL. 2008. "Resveratrol reduces radiation-induced chromosome aberration frequencies in mouse bone marrow cells." *Radiat Res.* 169: 633-8.
- Cotrim AP, Hyodo F, Matsumoto K, Sowers AL, Cook JA, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB. 2007. "Differential radiation protection of salivary glands versus tumor by Tempol with accompanying tissue assessment of Tempol by magnetic resonance imaging." *Clin Cancer Res.* 13: 4928-33.
- Crescenti EJ, Medina VA, Croci M, Sambuco LA, Prestifilippo JP, Elverdin JC, Bergoc RM, Rivera ES. 2011. "Radioprotection of sensitive rat tissues by oligoelements Se, Zn, Mn plus." *Lachesis muta venom. J Radiat Res.* 52: 557-67.
- Dani V, Dhawan DK. 2006. "Radioprotective role of zinc following single dose radioiodine (¹³¹I) exposure to red blood cells of rats." *Indian J Med Res.* 122: 338-42.
- Del Baño MJ, Castillo J, Benavente-García O, Lorente J, Martín-Gil R, Acevedo C, Alcaraz M. 2006. "Radioprotective-antimutagenic effects of rosemary phenolics against chromosomal damage induced in human lymphocytes by gamma-rays." *J Agric Food Chem.* 54: 2064-68.
- Devipriya N, Sudheer AR, Srinivasan M, Menon VP. 2008. "Quercetin ameliorates gamma radiation-induced DNA damage and biochemical changes in human peripheral blood lymphocytes." *Mutat Res.* 654: 1-7.
- El-Habit OH, Saada HN, Azab KS, Abdel-Rahman M, El-Malah DF. 2000. "The modifying effect of beta-carotene on gamma radiation-induced elevation of oxidative reactions and genotoxicity in male rats." *Mutat Res.* 466: 179-86.
- Empey LR, Papp JD, Jewell LD, Fedorak RN. 1992. "Mucosal protective effects of vitamin E and misoprostol during acute radiation-induced enteritis in rats." *Dig Dis Sci.* 37: 205-214.
- Farooqi Z, Kesavan PC. 1992. "Radioprotection by caffeine pre- and post-treatment in the bone marrow chromosomes of mice given whole-body gamma-irradiation." *Mutat Res.* 269: 225-30.
- Frémont L. 2000. "Biological effects of resveratrol." *Life Sci.* 66: 663-73.

- George KC, Hebbar SA, Kale SP, Kesavan PC. 1999. „Caffeine protects mice against whole-body lethal dose of gamma-irradiation.” *J Radiol Prot.* 19: 171-6.
- Gong YF, Huang ZJ, Qiang MY, Lan FX, Bai GA, Mao YX, Ma XP, Zhang FG. 1991. “Suppression of radioactive strontium absorption by sodium alginate in animals and human subjects.” *Biomed Environ Sci.* 4: 273-82.
- Harapanhalli RS, Narra VR, Yaghmai V, Azure MT, Goddu SM, Howell RW, Rao DV. 1994. “Vitamins as radioprotectors in vivo. II. Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by internal radionuclides.” *Radiat Res.* 139: 115-22.
- Hartman PE. 1990. “Ergothioneine as an antioxidant.” *Methods Enzymol.* 186: 310-8.
- Hasegawa T, Takahashi T, Inada Y, Yamada C, Tanaka Y. 1989. “Reparative effects of sodium alginate (Alloid G) on radiation stomatitis.” *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 49: 1047-51.
- Hattori A, Migitaka H, Iigo M, Itoh M, Yamamoto K, Ohtani-Kaneko R, Hara M, Suzuki T, Reiter RJ. 1995. “Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates.” *Biochem Mol Biol Int.* 35: 627-34.
- Hebbar SA, Mitra AK, George KC, Verma NC. 2002. “Caffeine ameliorates radiation-induced skin reactions in mice but does not influence tumor radiation response.” *J Radiol Prot.* 22: 63-9.
- Hehr T, Hoffmann W, Bamberg M. 1997. “Role of sodium selenite as an adjuvant in radiotherapy of rectal carcinoma.” *Med Klin (Munich).* 92(Suppl 3): 48-9.
- Hosseinimehr SJ, Emami S, Taghdisi SM, Akhlaghpour S. 2008. “5,7-Dihydroxychromone-2-carboxylic acid and its transition-metal (Mn and Zn) chelates as non-thiol radioprotective agents.” *Eur J Med Chem.* 43:557-61.
- Hosseinimehr SJ, Emami S, Zakaryae V, Ahmadi A, Moslemi D. 2009. “Radioprotective effects of kojic acid against mortality induced by gamma irradiation in mice.” *Saudi Med J.* 30: 490-3.
- Inano H, Onoda M. 2002. “Radioprotective action of curcumin extracted from *Curcuma longa* Linn: inhibitory effect on formation of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, tumorigenesis, but not mortality, induced by gamma-ray irradiation.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 53: 735-43.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2005. “Radioprotection by mangiferin in DBAxC57BL mice: a preliminary study.” *Phytomedicine.* 12: 209-15.
- Jagetia GC, Rajanikant GK, Baliga MS, Rao KV, Kumar P. 2004. “Augmentation of wound healing by ascorbic acid treatment in mice exposed to gamma-radiation.” *Int J Radiat Biol.* 80: 347-54.
- Jagetia, GC, Venkatesha VA, Reddy TK. 2003. “Naringin, a citrus flavonone, protects against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow”. *Mutagenesis.* 18: 337-43.

- Jha MN, Bedford JS, Cole WC, Edwards-Prasad J, Prasad KN. 1999. "Vitamin E (D-alpha-tocopheryl succinate) decreases mitotic accumulation in gamma-irradiated human tumor, but not in normal cells." *Nutr Cancer*. 35: 189-94.
- Jianga P, Burczynski F, Campbell C, Pierce G, Austria JA, Briggs CJ. 2007. "Rutin and flavonoid contents in three buckwheat species *Fagopyrum esculentum*, *F. tataricum*, and *F. homotropicum* and their protective effects against lipid peroxidation." *Food Res Int*. 40: 365-64.
- John K, Keshava C, Richardson DL, Weston A, Nath J. 2009. "Immune response signatures of benzo[alpha]pyrene exposure in normal human mammary epithelial cells in the absence or presence of chlorophyllin." *Cancer Genomics Proteomics*. 6: 1-11.
- Joshi R, Kamat JP, Mukherjee T. 2007. "Free radical scavenging reactions and antioxidant activity of embelin: biochemical and pulse radiolytic studies." *Chem Biol Interact*. 167: 125-34.
- Jung JH, Kang JI, Kim HS. 2012. "Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation." *Nutr Res Pract*. 6: 301-7.
- Kagerud A, Holm G, Larsson H, Peterson HI. 1978. "Tocopherol and local X-ray irradiation of two transplantable rat tumors." *Cancer Lett*. 5: 123-29.
- Kagerud A, Peterson HI. 1981. "Tocopherol in irradiation of experimental neoplasms. Influence of dose and administration." *Acta Radiol Oncol* 20: 97-100.
- Kalpna KB, Devipriya N, Srinivasan M, Vishwanathan P, Thayalan K, Menon VP. 2011. "Evaluating the radioprotective effect of hesperidin in the liver of Swiss albino mice." *Eur J Pharmacol*. 658: 206-12.
- Kanter M, Akpolar M. 2008. "Vitamin C protects against ionizing radiation damage to goblet cells of the ileum in rats." *Acta Histochemica*. 110: 481-90.
- Karbownik M, Reiter RJ. 2000. "Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation." *Proc Soc Exp Biol Med*. 225: 9-22.
- Keshava C, Keshava N, Ong TM, Nath J. 1998. "Protective effect of vanillin on radiation-induced micronuclei and chromosomal aberrations in V79 cells." *Mutat Res*. 397: 149-59.
- Kim JS, Heo K, Yi JM, Gong EJ, Yang K, Moon C, Kim SH. 2012. "Genistein mitigates radiation-induced testicular injury." *Phytother Res*. 26: 1119-25.
- Kiremidjian-Schumacher L, Roy M. 2001. "Effect of selenium on the immunocompetence of patients with head and neck cancer and on adoptive immunotherapy of early and established lesions." *Biofactors*. 14: 161-8.
- Koide K, Osman S, Garner AL, Song F, Dixon T, Greenberger JS, Epperly MW. 2011. "The use of 3,5,4'-Tri-O-acetylresveratrol as a potential pro-drug for resveratrol protects mice from γ -irradiation-induced death." *ACS Med Chem Lett*. 2: 270-4.
- Konings AW, Damen J, Trieling WB. 1979. "Protection of liposomal lipids against radiation induced oxidative damage." *Int J Radiat Biol Stud Phys Chem Med*. 35: 343-50.

- Konopacka M, Widel M, Rzeszowska-Wolny J. 1998. "Modifying effect of vitamins C, E and beta-carotene against gamma-ray-induced DNA damage in mouse cells." *Mutat Res.* 417: 85-94.
- Krolak JM, May H, Hoover RL, Weiss JF. 1986. "Effect of nutritional supplements on postirradiation survival of mice. Proceedings of the Twenty-Fifth Hanford Life Science Symposium." *Radiat Protect.* 23:73-5.
- Kumar SS, Devasagayam TP, Jayashree B, Kesavan PC. 2001. "Mechanism of protection against radiation-induced DNA damage in plasmid pBR322 by caffeine." *Int J Radiat Biol.* 77: 617-23.
- Kunwar A, Bansal P, Kumar SJ, Bag PP, Paul P, Reddy ND, Kumbhare LB, Jain VK, Chaubey RC, Unnikrishnan MK, Priyadarsini KI. 2010. "In vivo radioprotection studies of 3,3'-diselenodipropionic acid, a selenocystine derivative." *Free Radic Biol Med.* 48: 399-410.
- Landauer MR, Srinivasan V, Seed TM. 2003. "Genistein treatment protects mice from ionizing radiation injury." *J Appl Toxicol.* 23: 379-85.
- Lefaix JL, Delanian S, Vozenin MC, Leplat JJ, Tricaud Y, Martin M. 1999. "Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: an experimental study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 43: 839-47.
- Letur-Konirsch H, Guis F, Delanian S. 2002. "Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study." *Fertil Steril.* 77: 1219-26.
- Mahmood J, Jelveh S, Calveley V, Zaidi A, Doctrow SR, Hill RP. 2011. "Mitigation of radiation-induced lung injury by genistein and EUK-207." *Int J Radiat Biol.* 87: 889-901.
- Malick MA, Roy RM, Sternberg J. 1978. "Effect of vitamin E on post irradiation death in mice." *Experientia.* 34: 1216-7.
- Manzanas García A, López Carrizosa MC, Vallejo Ocaña C, Samper Ots P, Delgado Pérez JM, Carretero Accame E, Gómez-Serranillos P, de la Morena del Valle L. 2008. "Superoxidase dismutase (SOD) topical use in oncologic patients: treatment of acute cutaneous toxicity secondary to radiotherapy." *Clin Transl Oncol.* 10: 163-7.
- Maurya DK, Devasagayam TP, Nair CK. 2006. "Some novel approaches for radioprotection and the beneficial effect of natural products." *Indian J Exp Biol.* 44: 93-114.
- Maurya DK, Salvi VP, Nair CK. 2005. "Radiation protection of DNA by ferulic acid under in vitro and in vivo conditions." *Mol Cell Biochem.* 280: 209-17.
- McClain DE, Kalinich JF, Ramakrishnan N. 1995. "Trolox inhibits apoptosis in irradiated MOLT-4 lymphocytes." *FASEB J.* 9: 1345-54.
- Metz JM, Smith D, Mick R, Lustig R, Mitchell J, Cherakuri M, Glatstein E, Hahn SM. 2004. "A phase I study of topical Tempol for the prevention of alopecia induced by whole brain radiotherapy." *Clin Cancer Res.* 10: 6411-7.

- Mitchell JB, DeGraff W, Kaufman D, Krishna MC, Samuni A, Finkelstein E, Ahn MS, Hahn SM, Gamson J, Russo A. 1991. "Inhibition of oxygen-dependent radiation-induced damage by the nitroxide superoxide dismutase mimic, tempol." *Arch Biochem Biophys.* 289: 62-70.
- Morales-Ramirez PT & García-Rodríguez MC. 1994. "In vivo effect of chlorophyllin on γ -ray-induced sister chromatid exchange in murine bone marrow cells." *Mutat Res.* 320: 329-34.
- Nair CK, Salvi V, Kagiya TV, Rajagopalan R. 2004. "Relevance of radioprotectors in radiotherapy: studies with tocopherol monoglucoside." *J Envir Pathol.* 23: 153-60.
- Nair CKK, Parida DK, Nomutra T. 2001. "Radioprotectors in Radiotherapy." *J Radiat Res.* 42: 21-37.
- Narra VR, Howell RW, Sastry KS, Rao DV. 1993. "Vitamin C as a radioprotector against iodine-131 in vivo." *J Nucl Med.* 34: 637-40.
- Nayak V, Devi PU. 2005. "Protection of mouse bone marrow against radiation-induced chromosome damage and stem cell death by the ocimum flavonoids orientin and vicenin." *Radiat Res.* 163: 165-71.
- Noaman E, Zahran AM, Kamal AM, Omran MF. 2002. "Vitamin E and selenium administration as a modulator of antioxidant defense system: biochemical assessment and modification." *Biol Trace Elem Res.* 86: 55-64.
- Nordlund JJ, Lerner AB. 1997. "The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones." *J Clin Endocrinol Metab.* 45: 768-74.
- Ogata H, Izumo Y. 1990. "Mortality reduction in mice administered a single abundant dose of zinc, manganese or magnesium after irradiation by gamma-rays at sublethal doses." *Cancer Res.* 59:405-9.
- Oguro T, Yoshida T. 2001. "Effect of ultraviolet A on ornithine decarboxylase and metallothionein gene expression in mouse skin." *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 17: 71-8.
- Okunieff P. 1991. "Interactions between ascorbic acid and the radiation of bone marrow, skin, and tumor." *Am J Clin Nutr.* 54(Suppl 6):1281-3.
- Oldini C, Malusardi G, Grossi L, Chiarelli G. 1992. "Role of beta-carotene in the prevention of genotoxic damage in patients undergoing radiotherapy. Monitoring by the micronucleus test in exfoliative cells of the oral cavity." *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 12: 435-41.
- Paranich AV, Oleksiev SM, Tarabrin MB, Godonu Z, Savchenko GV, Traore M. 1993. "Comparison of the effectiveness of oil and water solutions of alpha-tocopherol as radiation protection agent." *Fiziol Zb.* 39: 89-91.
- Patchen ML, MacVittie TJ, Weiss JF. 1990. "Combined modality radioprotection: the use of glucan and selenium with WR-2721." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 18: 1069-75.

- Patil SL, Somashekarappa HM, Rajashekhar KP. 2012. "Evaluation of the radioprotective action of rutin in mice exposed to gamma-radiation." *Int J Biol Pharm Res.* 3: 12-8.
- Paul P, Bansal P, Nayak PG, Pannakal ST, Priyadarsini KI, Unnikrishnan MK. 2012. "Polyphenolic fraction of *Pilea microphylla* (L.) protects Chinese hamster lung fibroblasts against γ -radiation-induced cytotoxicity and genotoxicity." *Environ Toxicol Pharmacol.* 33: 107-19.
- Prasad NR, Menon VP, Vasudev V, Pugalendi KV. 2005. "Radioprotective effect of sesamol on gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidants levels in cultured human lymphocytes." *Toxicology.* 209: 225-35.
- Prasad NR, Srinivasan M, Pugalendi KV, Menon VP. 2006. "Protective effect of ferulic acid on γ -radiation-induced micronuclei, dicentric aberration and lipid peroxidation in human lymphocytes." *Mutat Res.* 603: 129-34.
- Pyun JH, Kang SU, Hwang HS, Oh YT, Kang SH, Lim YA, Choo OS, Kim CH. 2011. "Epicatechin inhibits radiation-induced auditory cell death by suppression of reactive oxygen species generation." *Neuroscience.* 199: 410-20.
- Rajagopalan R, Ranjan SK, Nair CKK. 2003. "Effect of vinbastine sulfate on gamma-radiation-induced DNA single-strand breaks in murine tissues." *Mutat Res.* 536: 15-25.
- Ramachandran L, Nair CK. 2012. Prevention of γ -radiation induced cellular genotoxicity by tempol: "Protection of hematopoietic system." *Environ Toxicol Pharmacol.* 34: 253-62.
- Rao BN, Archana PR, Aithal BK, Rao BS. 2011. "Protective effect of zingerone, a dietary compound against radiation induced genetic damage and apoptosis in human lymphocytes." *Eur J Pharmacol.* 657: 59-66.
- Rao BN, Rao BS, Aithal BK, Kumar MR. 2009. "Radiomodifying and anticlastogenic effect of Zingerone on Swiss albino mice exposed to whole body gamma radiation." *Mutat Res.* 677: 33-41.
- Redlich CA, Rockwell S, Chung JS, Sikora AG, Kelley M, Mayne ST. 1998. "Vitamin A inhibits radiation-induced pneumonitis in rats." *J Nutr.* 128: 1661-4.
- Richi B, Kale RK, Tiku AB. 2012. "Radio-modulatory effects of green tea catechin EGCG on pBR322 plasmid DNA and murine splenocytes against gamma-radiation induced damage." *Mutat Res.* 747: 62-70.
- Rodemann HP, Hehr T, Bamberg M. 1999. "Relevance of the radioprotective effect of sodium selenite." *Med Klin (Munich).* 94 (Suppl 3): 39-41.
- Rougee M, Bensasson RV, Land EJ, Pariente R. 1988. "Deactivation of singlet molecular oxygen by thiols and related compounds, possible protectors against skin photosensitivity." *Photochem Photobiol.* 47: 485-9.
- Salvadori DM, Ribeiro LR, Xiao Y, Boei JJ, Natarajan AT. 1996. "Radioprotection of beta-carotene evaluated on mouse somatic and germ cells." *Mutat Res.* 356: 163-70.

- Samuni Y, Coffin D, Deluca AM, DeGraff WG, Venson DJ, Ambudkkar I, Chevion M, Mitchell JB. 1999. "The use of Zn-desferrioxamine for radioprotection in mice, tissue culture, and isolated DNA." *Cancer Res.* 59: 405-9.
- Sánchez-Campillo M, Gabaldon JA, Castillo J, Benavente-García O, Del Baño MJ, Alcaraz M, Vicente V, Alvarez N, Lozano JA. 2009. "Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations." *Food Chem Toxicol.* 47: 386-92.
- Sarma L, Kesavan PC. 1993. "Protective effects of vitamins C and E against gamma-ray-induced chromosomal damage in mouse." *Int J Radiat Biol.* 63: 759-64.
- Sasaki YF, Ohta T, Imanishi H, Watanabe M, Matsumoto K, Kato T, Shirasu, Y. 1990. "Suppressing effects of vanillin, cinnamaldehyde, and anisaldehyde on chromosome aberrations induced by X-rays in mice." *Mutat Res.* 243: 299-302.
- Schoeters GE, van Puymbroeck S, Colard J, Vanderborght OL. 1979. "Sparing of bone marrow stem cells by long-term administration of Na-alginate to 226Ra contaminated mice." *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 36: 379-86.
- Scott BC, Butler J, Halliwell B, Aruoma OI. 1993. "Evaluation of the antioxidant actions of ferulic acid and catechins." *Free Radic Res Commun.* 19: 241-53.
- Sebastià N, Montoro A, Montoro A, Almonacid M, Villaescusa JI, Cervera J, Such E, Silla MA, Soriano JM. 2011. "Assessment in vitro of radioprotective efficacy of curcumin and resveratrol." *Radiat Measur.* 46: 962-6.
- Seifter E, Rettura G, Padawer J, Stratford F, Weinzwieg J, Demetriou AA, Levenson SM. 1984. "Morbidity and mortality reduction by supplemental vitamin A or beta-carotene in CBA mice given total-body gamma-radiation." *J Natl Cancer Inst.* 73: 1167-77.
- Shanthakumar J, Karthikeyan A, Bandugula VR, Rajendra Prasad N. 2012. "Ferulic acid, a dietary phenolic acid, modulates radiation effects in Swiss albino mice." *Eur J Pharmacol.* 691: 268-74.
- Shimada M, Kato A, Habu T, Komatsu K. 2011. "Genistein, isoflavonoids in soybeans, prevents the formation of excess radiation-induced centrosomes via p21 up-regulation." *Mutat Res.* 716: 27-32.
- Shishodia S. 2012. "Molecular mechanisms of curcumin action: Gene expression." *Biofactors.* doi: 10.1002/biof.1041.
- Simsek Y, Gurocak S, Turkoz Y, Akpolat N, Celik O, Ozer A, Yilmaz E, Turhan U, Ozyalin F. 2012. "Ameliorative effects of resveratrol on acute ovarian toxicity induced by total body irradiation in young adult rats." *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 25: 262-6.
- Sinha M, Das DK, Manna K, Datta S, Ray T, Sil AK, Dey S. 2012. "Epicatechin ameliorates ionising radiation-induced oxidative stress in mouse liver." *Free Radic Res.* 46: 842-9.

- Son EW, Cho CK, Rhee DK, Pyo S. 2001. "Inhibition of gamma-irradiation induced adhesion molecules and NO production by alginate in human endothelial cells." *Arch Pharm Res.* 24: 466-71.
- Sorenson JR. 2002. "Cu, Fe, Mn, and Zn chelates offer a medicinal chemistry approach to overcoming radiation injury." *Curr Med Chem.* 9: 639-62.
- Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. 2007. "Ferulic acid: therapeutical potential through its antioxidant properties." *J Clin Biochem Nutr.* 40: 92-100.
- Srinivasan V, Weiss JF, Kumar S. 1997. "Radioprotection by misoprostol (PGE1 methyl analog) in combination with vitamin E, selenomethionine and WR-3689." *Adv Exp Med Biol.* 400B:791-7.
- Srinivasan V, Weiss JF. 1992. "Radioprotection by vitamin E: Injectable vitamin E administered alone or with WR-3689 enhances survival of irradiated mice." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 23: 841-5.
- Srinivasan, V, Jacobs AJ, Simpson SA, Weiss JF. 1983. "Radioprotection by vitamin E: effects on hepatic enzymes, delayed type hypersensitivity and postirradiation survival of mice." *Radiat Oncol Biol Phys.* 81:665-72.
- Stelzer KJ, Koh WJ, Kurtz, H, Greer BE, Griffin TW. 1994. "Caffeine consumption is associated with decreased severe late toxicity after radiation to the pelvis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30: 411-7.
- Thresiamma KC, George J, Kuttan R. 1996. "Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced toxicity." *Indian J Exp Biol.* 34: 845-7.
- Tiku AB, Abraham SK, Kale R. 2004. "Eugenol as an in vivo radioprotective agent." *J Radiat Res.* 45: 435-40.
- Uma Devi P, Ganasoundari A, Rao BS, Srinivasan KK. 1999. "In vivo radioprotection by ocimum flavonoids: survival of mice." *Radiat Res.* 151: 74-8.
- Uma Devi P, Satyamitra M. 2004. "Protection against prenatal irradiation-induced genomic instability and its consequences in adult mice by Ocimum flavonoids, orientin and vicenin." *Int J Radiat Biol.* 80: 653-62.
- Varadkar P, Dubey P, Krishna M, Verma N. 2001. "Modulation of radiation-induced protein kinase C activity by phenolics." *J Radiol Prot.* 21: 361-70.
- Vijayalaxmi, Meltz ML, Reiter RJ, Herman TS. 1999. "Melatonin and protection from genetic damage in blood and bone marrow: whole-body irradiation studies in mice." *J Pineal Res.* 27: 221-5.
- Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML. 1996. "Melatonin and radioprotection from genetic damage: in vivo/in vitro studies with human volunteers." *Mutat Res.* 371: 221-8.
- Vijayalaxmi, Reiter, RJ, Tan DX, Herman TS, Thomas Jr., CR. 2004. "Melatonin as a radioprotective agent: a review." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 59: 639-53.

- Vrinda B, Uma Devi P. 2001. "Radiation protection of human lymphocyte chromosomes in vitro by orientin and vicianin." *Mutat Res.* 498: 39-46.
- Weiss JF, Landauer MR, Hogan JB, Gunter-Smith PJ, Benson KA, Neta R, Hanson WR. 1997. "Modification of radiation-induced gastrointestinal and hematopoietic injury in mice by combinations of agents: effects of indomethacin and caffeine." *Adv Exp Med Biol.* 400B: 865-72.
- Weiss JF, Srinivasan V, Kumar KS, Landauer MR. 1992. "Radioprotection by metals: selenium." *Adv Space Res.* 12: 223-31.
- Xue C, Yu G, Hirata T, Terao J, Lin H. 1998. "Antioxidant activity of several marine polysaccharides evaluated in a phosphatidylcholine-liposomal suspension and organic solvents." *Biosci Biotechnol Biochem.* 62: 206-9.

IV. Organismos naturales con efecto radioprotector

Violeta Atienza
Alegria Montoro
Natividad Sebastia
Jose Miguel Soriano

Este capítulo es el más extenso de todos. Para poder estructurarlo de manera cómoda y fácilmente localizable se ha procedido a ordenar cada uno de los organismos naturales alfabéticamente de acuerdo a su género y especie. Se ha englobado por un lado su nombre común; en donde se ha citado en diferentes idiomas, siendo el primero de ellos en español y el resto de idiomas ordenados alfabéticamente (para el caso del chino se usó el pinyin; que es el sistema de transcripción fonética del chino mandarín mediante el alfabeto latino), alguno de las lenguas pocas conocidas habitualmente se encuentran reflejadas en la tabla 4.1. Además de sus sinónimos (puesto que algunas publicaciones siguen manteniendo el sinónimo y no el actualmente consensuado), la familia a la cual pertenecen, una descripción botánica, su habitat y distribución y su posible efecto radioprotector, y en aquellos artículos donde es posible extraerlo se introdujo el valor del factor de reducción de dosis. En algunos casos se ha añadido un apartado correspondiente a observaciones por si es interesante realizar alguna indicación aclaratoria a dicho organismo y que permita un conocimiento más profundo del mismo.

Lengua	Localización
Asamés	Lengua oficial del estado de Assam, en el noreste de la India.
Bengalí	Idioma oficial de Bangladesh y de los estados indios de Bengala Occidental y Tripura.
Bisaya	No es una lengua, sino familia de lenguas del filum austronesio, rama malayo-polinesia, que incluye más de 30 lenguas que suman unos 33,5 millones de hablantes repartidos en amplias regiones del centro y sur de Filipinas, principalmente en las islas Bisayas y Mindanao.
Hausa	La cual pertenece a las lenguas chádicas occidentales, un subgrupo de las lenguas chádicas, lo que la configura como un miembro de las lenguas afroasiáticas.
Hindi	Es uno de los dos idiomas con carácter oficial en la India, junto con el inglés.
Laosiano	También llamada lao; es la lengua oficial de Laos.
Malabar	Idioma del Estado de Kerala, en el sur de la India
Maratí	También conocido como marathi; que es una de las lenguas más habladas de la India
Náhuatl	Lengua uto-azteca que se habla principalmente por nahuas en México y en América Central. Los hablantes de la lengua náhuatl llaman a este idioma mexicatlahuolli o lengua mexicana y los hablantes bilingües (los que hablan español y náhuatl) llaman a este idioma mexicano.
Oriya	Lengua oficial del estado Indio de Orissa.
Sánscrito	Lengua clásica de la India.

*Tabla 4.1.
Otros idiomas
utilizados en este
capítulo*

Lengua	Localización
Swahili	También llamada suajili, suahelí o kiswahili. Es una lengua africana hablada sobre todo en Tanzania y Kenia, y en zonas limítrofes de Uganda, Mozambique, República Democrática del Congo, Ruanda, Burundi, Somalia y Zimbabue.
Tagalo	Conocido también como tagálog; se encuentra dentro del filo austronesio, más concretamente en la rama occidental de la familia malayo-polinesia, siendo autóctono de las partes central y sur de la isla de Luzón.
Tamil	Es una lengua drávida que se habla principalmente en el estado indio de Tamil Nadu y en el noreste de Sri Lanka.
Telegu	Es una lengua hablada mayormente en el estado de Andhra Pradesh y el distrito de Yanam, en la India.
Urdu	0 urdú; lengua hablada fundamentalmente en Pakistán e India.
Yoruba	Lengua hablada en Benín, Togo y Nigeria.

A continuación se presentan alfabéticamente cada uno de ellos:

IV.1. *Acorus Calamus* L. Var. *Calamus*, Sp. Pl. 1: 324. 1753

Acorus Calamus Var. *Americanus* Raf.

Acorus Calamus Var. *Angustatus* Besser

Nombre común

Español: Cálamo aromático, ácoro aromático (cálamo), cálamo acuático, ácoro verdadero.

Alemán: Kalmus.

Chino (pinyin): 中文 菖蒲 (Chang pu).

Esloveno: Puškvorec običajný.

Francés: Acore odorant.

Húngaro: Orvosi kálmos.

Inglés: Sweet flag, flag-root, calamus.

Italiano: Calamo.

Ruso: Аир обыкновенный.

Sueco: Kalmus.

Turco: Azakeğeri.

Sinonimia

Acorus angustatus Raf.

Acorus angustifolius Schott

Acorus aromaticus Gilib.

Acorus belangeri Schott
Acorus calamus f. *submersa* Glück
Acorus calamus var. *angustifolius* (Schott) Engl.
Acorus calamus var. *belangeri* (Schott) Engl.
Acorus calamus var. *verus* L.
Acorus calamus var. *vulgaris* L.
Acorus calamus-aromaticus Clairv.
Acorus casia Bertol.
Acorus commersonii Schott
Acorus commutatus Schott
Acorus elatus Salisb.
Acorus europaeus Dumort.
Acorus flexuosus Raf.
Acorus floridanus Raf.
Acorus griffithii Schott
Acorus nilghirensis Schott
Acorus odoratus Lam.
Acorus terrestris Spreng.
Acorus undulatus Stokes
Acorus verus (L.) Raf.
Acorus verus Garsault
Calamus aromaticus Garsault

Familia

Acoraceae

Descripción

Se trata de un hemicriptófito o geófito rizomatoso, es decir, es una hierba, perennifolia con tallos subterráneos que llevan raíces (rizomas). Las hojas, no pecioladas son lineares y paralelinervias, de alrededor de un centímetro de ancho, alcanzan los 125 de largo, y son lanceoladas, agudas y de bordes serrados u ondulados. La vena o nervio central de la hoja es prominente y fácilmente distinguible de las apenas relevantes venas secundarias, lo que permite distinguirla fácilmente de *A. calamus* var. *americanus*. Las hojas y rizomas son aromáticos al machacarlos. Las flores pequeñas, hasta 4 mm, verde amarillentas, se agrupan en espádices (5-9 x 0,6-1,2 cm) sobre un tallo sin hojas o escapo erecto, de sección triangular, que parte del rizoma, igualando o sobrepasando el tamaño de las hojas. Las flores hermafroditas, densamente agrupadas se rodean de espatas verdes, de forma similar a las hojas en la parte apical y a los tallos en la basal; tienen 6 tépalos, 6 estambres, el ovario es vestigial y no forman frutos, reproduciéndose la planta rizomáticamente.

Hábitat y distribución

En zonas encharcadas en riberas de ríos anegadas y aguas poco profundas. Naturalizada en Europa excepto en el extremo norte, sur oeste y mediterráneo. Nativa de Asia ha sido introducida en Europa a través de Turquía alrededor del año 1550 como planta medicinal.

Observaciones

Acorus calamus var. *calamus* es una planta triploide nativa desde Siberia a Corea, que habita en el sur y este de Asia hasta el Himalaya. Por sus propiedades medicinales ha sido introducida por todas partes. Por ser una planta poliploide estéril no produce frutos con semillas fértiles y se reproduce vegetativamente a partir de fragmentos del rizoma.

Acorus calamus var. *americanus* Raf. es una variedad diploide de distribución desde Siberia hasta Mongolia, y en América en el Norte y Este del país. Esta variedad “americana” es diploide y fértil y produce frutos con semillas viables. Esta variedad contiene α -asarona, pero carece de cantidades apreciables de la carcinogénica β -asarona.

Acorus calamus var. *angustatus* Besser es una planta tetraploide nativa en Asia. Posee la carcinogénica β -asarona en mayor proporción que *A. calamus* var. *calamus*.

Posible efecto de radioprotección

Sandeep y Nair (2010) realizaron el estudio mediante el extracto polar etanol:agua (1:1) de *Acorus calamus* L., sobre el plásmido pBR322 sometido a una radiación γ de 25 Gy en presencia o ausencia de diferentes concentraciones del extracto. La radiación origina que el ADN circular covalentemente cerrado se transforme en su forma circular abierta o lineal. Estos autores sugieren que esto se podría utilizar como un índice de daño sobre el ADN; cuando se aplican diferentes extractos de *A. calamus* (0,5, 1,5 y 2,5 mg/ml) se observa una reducción, dependiente de la concentración, de este índice de daño genético. Además estos autores realizan el ensayo de radioprotección sobre leucocitos periféricos sanguíneos, esplenocitos y en células de la médula ósea de ratón albino suizo y leucocitos periféricos sanguíneos humanos sometidos a una radiación γ de 6 Gy en ausencia o presencia de 1 mg/ml del extracto, observando el mismo efecto, dosis-dependiente, sobre el potencial de radioprotección. En un paso más, los mismos autores (Sandeep y Nair, 2011) evaluaron la eficacia radioprotectora de uno de los componentes más activos del extracto de *A. calamus*, el α -asarona, en ratones expuestos a radiación γ con dosis letales y subletales de cuerpo entero. La administración oral de α -asarosa una hora antes de irradiar redujo significativamente las alteraciones en los biomarcadores del ensayo cometa, micronúcleos y alteraciones cromosómicas.

Además, el extracto aumentó el número de colonias formadoras de células en el bazo y redujo la mortalidad y facilitó la recuperación de la pérdida de peso en ratones supervivientes tras 8 Gy de radiación γ . Para evaluar la eficacia radioprotectora a dosis más altas de radiación, el mismo grupo (Sandeep, 2012) expusieron a ratones a dosis letales y subletales de 10 Gy a cuerpo entero de rayos γ mediante la evaluación de la mortalidad y del daño celular al ADN y de los niveles de antioxidantes. La administración de *A. calamus* (250 mg/kg p.c.), una hora antes de la irradiación incrementó significativamente la actividad de las enzimas más importantes del sistema de defensa antioxidante, especialmente la SOD, catalasa y GPx y los niveles de GSH. Los resultados indicaron que el extracto de *P. calamus* era capaz de reducir el daño en el ADN y de aumentar la tasa de supervivencia de los ratones irradiados un 5%.

IV.2. *Amaranthus cruentus* L. Syst. Nat., ed. 10. 2: 1269. 1759

Nombre común

Español: Alegría.

Alemania: Wisaty šćěřjenc.

Chino (pinyin): 老鸦谷 (lao ya gu).

Francés: Amarante rouge.

Inglés: Purple Amaranth, Red amaranth, Mexican grain amaranth, Caterpillar amaranth.

Lituano: Šluotinis burnotis.

Náhuatl: Huautli.

Polaco: Szarłat Wyniosły.

Sueco: Blodamarant.

Sinonimia

Amaranthus paniculatus var. *cruentus* (L.) Moq.

Amaranthus anacardana Hook.

Amaranthus arardbanus Sweet.

Amaranthus carneus Moq.

Amaranthus caudatus Baker & Clarke

Amaranthus chlorostachys Moq.

Amaranthus cruentus var. *patulus* (Bertol.) Lambinon

Amaranthus esculentus Besser ex Moq.

Amaranthus farinaceus Roxb. ex Moq.

Amaranthus guadeloupensis Voss.

Amaranthus guadelupensis Moq.

Amaranthus hybridus L. var. *cruentus* (L.) Moq.

Amaranthus hybridus subsp. *cruentus* (L.) Thell.
Amaranthus hybridus subsp. *incurvatus* Brenan in Watsonia.
Amaranthus hybridus var. *paniculatus* (L.) Uline & W.L.Bray.
Amaranthus hybridus var. *paniculatus* (L.) Thell.
Amaranthus hybridus var. *patulus* (Bertol.) Thell.
Amaranthus hybridus subsp. *patulus* (Bertol.) Carretero.
Amaranthus incarnatus Moq.
Amaranthus montevidensis Moq.
Amaranthus paniculatus L.
Amaranthus paniculatus var. *cruentus* (L.) Seub.
Amaranthus paniculatus var. *longispicatus* Moq.
Amaranthus paniculatus var. *monstrosus* Moq.
Amaranthus paniculatus var. *sanguineus* (L.) Moq.
Amaranthus paniculatus var. *speciosus* L.H.Bailey.
Amaranthus paniculatus var. *strictus* (Willd.) Moq.
Amaranthus patulus Bertol.
Amaranthus purgans Moq.
Amaranthus rubescens Moq.
Amaranthus sanguineus L.
Amaranthus sanguinolentus Schrad. ex Moq.
Amaranthus speciosus Sims.
Amaranthus spicatus Wirzén.
Amaranthus strictus Willd.
Amaranthus tricolor Baker & Clarke.
Galliardia patula Bubani.

Familia

Amaranthaceae

Hábitat y distribución

Especie cosmopolita nativa de Centroamérica y Sudamérica, donde es ampliamente cultivada, así como de regiones tropicales y subtropicales, como China, Botswana, Malawi, Mozambique y Zambia. Es una planta de suelos alterados y cultivos, frecuente en suelos encharcados desde 1.000 a 1.120 metros de altura. Introducida en tierras del Caribe, Canadá, centro de EEUU y en Europa principalmente en el sur.

Descripción

Planta herbácea anual, glabra, ligeramente pubescente cuando es joven. Ramas erectas, verdes o rojo púrpura, simples o ramificadas, sobre todo en la inflorescencia, 0,4-2 m. Hojas pecioladas de limbo ovado-rómbico hasta ovado-lanceolado,

de 3-15 (-20) × 1,5-10 (-15) cm, de base cuneada, ápice agudo y margen entero o algo ondulado. Florece desde verano a otoño formando inflorescencias en espigas terminales o axilares erectas, anchas, robustas, rojo oscuro, púrpura o menos frecuentemente verdes o verde rojizo. Brácteas espatuladas estrechas de 2-3 mm ligeramente más largas que los tépalos a veces de ápice corto, epinescente (mucrón). Flores unisexuales, las pistiladas con 5 tépalos de ápice agudo, oblongos a lanceolados y tres estigmas. Flores masculinas con (4-) 5 estambres. Frutos secos con una sola semilla (utrículos), aparecen de septiembre a octubre. Semillas elípticas, 1,2-1,6 mm de diámetro. Con tintes rojizos, lisas o punteadas.

Observaciones

Amaranthus cruentus se cultiva como planta ornamental en regiones tropicales y subtropicales de casi en todo el mundo. Probablemente *A. cruentus* se ha originado, en cultivos de Centro América, a partir de *A. hybridus*, pues con esta especie comparte la mayoría de caracteres morfológicos. De hecho estaría justificado incluir las formas cultivadas dentro de *A. hybridus*, pero tradicionalmente han sido considerados taxones separados en la literatura especializada en horticultura y agricultura. Ocasionalmente se encuentra naturalizada en áreas próximas a los cultivos.

Posible efecto de radioprotección

Bhatia y Jain (2003) realizaron el estudio sobre ratones albinos suizos, con el empleo de extractos metanólicos, a dos dosis diferentes (600 y 800 mg/kg p.c.) administradas durante 15 días y sometiendo a una radiación γ de 9 Gy. Los resultados demostraron que el extracto protegía frente a la radiación siendo la dosis umbral y, aparentemente, la más eficaz la de 600 mg/kg p.c.. Un estudio similar fue realizado por Maharwal (2005); se evaluó el efecto radioprotector de un extracto de las hojas de *A. paniculatus* en ratones albinos suizos en varios intervalos post-irradiación entre el día 1 y 30, tras administración oral durante 15 días consecutivos del extracto (800 mg/kg p.c.) antes de ser irradiados a dosis de radiación γ de cuerpo entero de 6, 8 y 10 Gy. En este caso se contabilizaron hepatocitos binucleados tanto en los controles como en los irradiados, puesto que son un biomarcador de daño por radiación. La administración del extracto antes de la irradiación protegió el hígado del ratón de posibles lesiones por incremento del contenido en GSH y la reducción de los niveles de peroxidación lipídica. Estos mismos autores (Maharwal, 2003), estudiaron previamente la influencia inmunomoduladora del mismo extracto en las mismas condiciones de irradiación y utilizando la misma especie animal. Signos como diarrea, cambios en el pelo, depilación, edema facial y disminución del peso corporal fueron menos severos en el grupo con extracto. El análisis de regresión de las curvas de supervivencia mostró que la $DL_{50/30}$ fue de 6,33 y 8,62 Gy para

controles y experimentales respectivamente. El factor de reducción de dosis fue de 1,36 y los resultados en relación a los niveles de antioxidantes fueron satisfactorios. En el año 2005, otros autores (Krishna, 2005) estudiaron también el extracto de *A. paniculatus* en la misma especie de ratones utilizando la misma cantidad de extracto (800 mg/kg p.c.). Obtuvieron el mismo $DL_{50/30}$ y factor de reducción de dosis, pero observaron un incremento en el aumento de las colonias formadoras de células en bazo y una modulación del efecto de la radiación reduciendo el glutatión reducido e incrementando la peroxidación lipídica, ambos estudiados en el hígado y sangre. Un año más tarde, Hzhehots'kyī (2006) estudiaron cambios en la ultraestructura y metabolismo en células de hígado de ratas alimentadas con aceite de *A. paniculatus* y sometidas a intoxicación con fluorine y dosis bajas de radiación ionizante. Estudiaron las enzimas antioxidantes más importantes y los resultados que obtuvieron permitieron recomendar este aceite para mejorar los cambios estructurales y metabólicos en células expuestas a dosis bajas de radiación.

IV.3. *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels var *sinensis*, Bot. Jahrb. Syst. 29(3-4): 500. 1900

***Angelica sinensis* var. *wilsonii* (H. Wolff) Z.H. Pan & M.F. Watson**

Nombre común

Español: Ginseng hembra.

Chino (pinyin): 当归(原变种)(dāngguī).

Inglés: Dang gui. Women's ginseng. Chinese angelica.

Sinonimia

Angelica polymorpha Maxim. var. *sinensis* Oliv.

Familia

Apiaceae

Hábitat y distribución

Habita en matorrales arbustivos a 2.500 m de altitud en China, (Gansu, Hubei, Shaanxi, Sichuan, Yunnan).

Descripción

Hierba perenne, 0,4-1 m de alto. Rizoma cilíndrico, muy ramificada, succulenta, muy aromática. Tallos verdes púrpura y estriados. Hojas basales con peciolos de 5-20 cm, vainas verde púrpura, ovadas de margen membranoso. Hojas ovadas bi-tri pinnado-ternadas, 10-30 × 12-25 cm, con 3-4 pares de pinnas ovadas u ovado lanceoladas, 2-3,5 × 0,8-2,5 cm, con 2-3-lobulos, las proximales y me-

días con largos peciolos margen irregular, serrado, con pelos dispersos a lo largo de los nervios y en el margen. Flores en umbelas compuestas sobre pedúnculos de 8-20 cm, laxamente pubescentes; brácteas lineares, 2 ó ausentes, que sustentan umbelas con 10-30 radios desiguales, ásperos; bractéolas 2-4, lineares de 3-5 mm que sustentan umbelulas con 13-36 flores. Pedicelos de 1-3 cm en el fruto. Cáliz de dientes rudimentarios, ovado. Pétalos blancos o raras veces púrpura. Fruto elipsoide, 4-6 × 3-4 mm; costillas dorsales filiformes, costillas laterales con alas prominentes delgadas, alas tan anchas o más anchas que el fruto; Vita (recipiente secretorio de la cubierta del pericarpio del fruto en las Umbelíferas) 1-2 o ausente en la comisura. Floración: junio-julio, fructifica: julio-septiembre.

Observaciones

Las raíces. llamadas “dang gui”, se usan habitualmente en la medicina china tradicional. Por lo general se secan y se muelen para hacer los tés, cápsulas, comprimidos, tinturas. El nombre dong quai significa “orden correcto” y esta planta se considera tradicional para restaurar el equilibrio hormonal en las mujeres. Los fitoestrógenos en dong quai ayudan a regular los niveles de estrógeno y se utilizan para tratar síntomas menstruales, en el parto y en la menopausia.

Angelica sinensis incluye además de la variedad típica a *A. sinensis* var. *wilsonii*, cuyo fruto es obovoide, suborbicular y a diferencia de la variedad típica que tiene 1-2 vitas en la comisura del fruto en la variedad *wilsonii* la vita está ausente en la comisura.

Posible efecto de radioprotección

Uno de los compuestos de interés de esta planta es el polisacárido péctico (ASP3); el cual se aísla de la raíz de *A. sinensis*, mediante una hidrólisis parcialmente ácida y digestión enzimática. El análisis estructural del ASP3 refleja una cadena lineal de homogalacturonano y cadenas de ramnogalacturonano (Sun, 2010). Unos años antes este grupo de investigación (Sun, 2005) investigó el efecto radioprotector *in vivo* del ASP3, mediante la administración por vía oral de ASP3 a la dosis de 50 y 200 mg/kg p.c. durante 7 días, exponiendo, posteriormente, a los ratones a una dosis de radiación γ de 3 Gy. Los datos obtenidos reflejaron que el uso de 200 mg/kg p.c., antes de irradiar, disminuían significativamente la apoptosis de los linfocitos periféricos, frente al control irradiado.

Kim (2009) realizaron un ensayo oral de ASP3 a diferentes dosis (50 y 200 mg/kg p.c.) durante 5 días, irradiando a los ratones con una dosis de 0,125 Gy durante 20 días, encontrándose que protege a los leucocitos, disminuye la formación de micronúcleos y de eritrocitos policromáticos, acelera las tasas de transformación de los linfocitos del bazo y mejora la resistencia del cuerpo a la radiación.

En cuanto a las aplicaciones clínicas de esta planta, se ha evaluado su efecto sobre la fibrosis pulmonar, uno de los efectos secundarios de la terapia con radiación

con mal pronóstico (Han, 2006). El análisis del contenido de hidroxiprolina en el tejido pulmonar provee un índice cuantitativo de la fibrosis pulmonar. Este aminoácido junto con el factor Tgfb1 (estimulador de colágeno) están relacionados con el desarrollo de fibrosis pulmonar. En este estudio investigaron la inducción de fibrosis pulmonar en un modelo de ratones irradiados (dosis única de 12 Gy en tórax), divididos en grupos, donde a uno de los grupos irradiados se les trataba con *A. sinensis*. Los autores evaluaron la expresión de hidroxiprolina y del factor Tgfb1 y encontraron en el grupo tratado con el extracto una inhibición de ambos, así que concluyeron que *A. sinensis* previene la fibrosis pulmonar inducida por radiación. Estos mismos autores, un año más tarde (Han, 2007), estudiaron el mismo modelo animal e iguales condiciones de irradiación, pero esta vez los ratones fueron sacrificados a la 1, 24 y 72 horas y 1, 2, 4, 8, 16 y 24 semanas post-irradiación. El tejido pulmonar fue analizado y evaluaron el contenido en hidroxiprolina, HE y TGF- β 1, así como la expresión de sus mensajeros de ARN. Los resultados mostraron que *A. sinensis* inhibió la progresión de la fibrosis pulmonar por baja-regulación de la expresión de la citosina pro-inflamatoria tgf β 1. Además de la fibrosis, la radiación sobretodo en cáncer torácico, a menudo causa inflamación pulmonar a la pneumonitis y la fibrosis nombrada ya previamente (Xie, 2006). Las raíces de *A. sinensis* son ampliamente utilizadas para tratar la pneumonitis inducida por radiación en humanos, mostrando eficacia clínica y baja toxicidad. Utilizando la tecnología de la RT-PCR cuantitativa e inmunohistoquímica, los autores investigaron en el modelo establecido por los autores de los trabajos anteriores, la expresión de citocinas proinflamatorias. Las conclusiones fueron que la radiación inducía la expresión del factor de necrosis tumoral y del factor de crecimiento tumoral en células inflamatorias de tejido pulmonar irradiado y que *A. sinensis* disminuía su expresión.

La acción inmunomoduladora de esta planta también se mostró en un estudio a mujeres con cáncer de mama a las que se les administró un complemento de hierbas entre las que se encontraba *A. sinensis* (Zhuang, 2012). Demostraron que este complemento mejoraba el sistema inmune de pacientes con cáncer de mama que recibieron quimio y radioterapia, previniendo la leucopenia y el sistema inmune. En este estudio se incluyeron 88 mujeres con cáncer de mama y determinaron los niveles de células del sistema inmune en las pacientes, antes y después de 6 semanas de tratamiento. La administración de este complemento a base de hierbas se asoció con una reducción menor de los niveles de leucocitos y neutrófilos producidos tras el tratamiento.

En un estudio reciente, Zhao (2012a) aislaron 2 polisacáridos (APS-1 y APS-3) de las raíces de *A. sinensis* y analizaron su bioactividad observando que incrementaban el índice de células en timo y bazo, el número de células rojas y células blancas en sangre periférica, así como la celularidad en la médula ósea de ratones

irradiados. Estos compuestos protegían al ratón contra la formación de micronúcleos en la médula ósea sugiriendo que ambos polisacáridos serían radioprotectores porque promueven la hematopoyesis en médula ósea.

IV.4. *Asparagus racemosus* Willd., Sp. Pl. 2: 152 (1799)

Nombre común

Español: Satavar.
China (pinyin): Chang ci tian men dong.
India: Shatamuli. Shatavari.
Inglés: Asparagus-fern.
Nepalí: Satawari. Kurilo.

Sinonimia

Asparagopsis abyssinica Kunth.
Asparagopsis acerosa Kunth.
Asparagopsis brownei Kunth.
Asparagopsis decaisnei Kunth.
Asparagus dubius Decne.
Asparagopsis floribunda Kunth, nom. illeg.
Asparagopsis hobenackeri Kunth.
Asparagus jacquemontii Baker.
Asparagopsis javanica Kunth.
Asparagus penduliflorus Zipp. ex Span.
Asparagus petitianus A.Rich.
Asparagus racemosus var. *javanicus* (Kunth) Baker.
Asparagus racemosus var. *longicladodius* Chiov.
Asparagus racemosus var. *subacerosus* Baker.
Asparagus racemosus var. *tetragonus* (Bresler) Baker.
Asparagus racemosus var. *zeylanicus* Baker.
Asparagopsis retrofracta Schweinf. ex Baker.
Asparagus stachyoides Spreng. ex Baker.
Asparagopsis subquadrangularis Kunth.
Asparagus tetragonus Bresler.
Asparagus zeylanicus (Baker) Hook.f.
Protasparagus jacquemontii (Baker) Kamble.
Protasparagus racemosus (Willd.) Oberm.
Protasparagus racemosus var. *javanicus* (Kunth) Kamble.
Protasparagus racemosus var. *subacerosus* (Baker) Kamble.
Protasparagus zeylanicus (Hook.f.) Kamble.

Familia

Asparagaceae

Hábitat y distribución

Holótipo descrito de India oriental. Habita en bosques de frondosas a lo largo de arroyos y valles. Nativa desde África Tropical hasta el Norte de Australia incluyendo Eritrea, Etiopía, Somalia, Sudan, Kenia, Tanzania, Angola, Mozambique, Botswana, Namibia, Sudáfrica (Zululandia, Limpopo, Mpumalanga; Suazilandia), Madagascar, Subcontinente Indio: Bhutan; India; Nepal; Pakistán; Sri Lanka. Malasia, Java, Australia. Amplitud altitudinal: 1.550– 2.900 metros de altitud.

Descripción

Hierba perenne trepadora o subarborescente de ramas rectangulares de hasta 7 metros de altura. Ramas glabras, estriado acanaladas, con costillas ligeramente cartilaginosas, denticuladas. Hojas estipulares espinescentes. Espinas agudas, rectas, leñosas, 1,5-2,0 cm en el tallo principal y 0,5-1,0 cm en las ramas. Cladodios lineares, de 1-2 cm x 0,5 mm, planos con el nervio central marcado, en 3-5(-8) fascículos. Inflorescencias racimos o panículas axilares de hasta 8 cm, las partes terminales de los racimos con umbelas de 4 a 6 flores; flores hermafroditas; brácteas 1 mm, ampliamente ovado cóncavas, membranosas. Pedicelo de 3-4 mm, articulado en el centro. Perianto campanulado de 2-3 mm. Tépalos 8 x 1,5 mm, blancos. Estambres de hasta 2 mm, más cortos que el perianto, anteras amarillas a rojizas, diminutas. Ovario obovado, trilobular, con 6-7 óvulos en cada lóculo, estilo 1-1,25 mm de largo con 3 estigmas. Frutos, bayas verdes rojizas al madurar, 8-10 (-13) mm de diámetro, comúnmente una a veces 2-3-semillas. Florece de octubre a diciembre.

Observaciones

Es una planta trepadora, que alcanza de 1 a 7 metros de altura, enraizando en alturas de aproximadamente 1.300 metros. Tiene cladodios, tallos modificados, aplastados con función fotosintética como la hoja, con forma de aguja o aciculares, de color verde brillante. Florece en julio con diminutas flores blancas y en septiembre da sus frutos de color púrpura oscuro en forma de bayas globulares. Tiene un sistema de raíces adventicias, con raíces tuberosas que miden alrededor de 1 metro de longitud y puede tener, por cada planta alrededor de un centenar.

Posible efecto de radioprotección

Kamat (2000) observó que tanto el extracto crudo [galactosa (54%), glucosa (28%), arabinosa (8%), ramnosa (4%), xilosa (5%), y otras (1%)] como la fracción activa de polisacáridos P3 [galactosa (59%), glucosa (38%) y otras (3%)], actúan como potentes antioxidantes contra el daño oxidativo inducido por la radiación a nivel de

las membranas celulares y mitocondriales. Si tenemos en cuenta el efecto que pueden ejercer sobre la peroxidación radioinducida a una dosis efectiva de 450 Gy, se observa que para el extracto bruto en una concentración de 10 y 50 mg, el porcentaje de protección es del 94 y 100%, respectivamente, siendo los resultados comparables con los obtenidos para antioxidantes reconocidos como el ácido ascórbico o glutatión. Así que este grupo concluyó que los extractos de *A. racemosus* tienen una actividad antioxidante potente, *in vitro*, en las membranas mitocondriales del hígado de ratón.

IV.5. *Centella asiatica* (L.) Urb. Flora Brasiliensis 11(1): 287. 1879.

Nombre común

Español: Centella asiática. Hierba de clavo. Sombrero.

Alemán: Asiatischer Wassernabel. Indischer Wassernabel.

Asamés: Aghinya, Bor-mani-muni, Manimuni (মানমুনি).

Camboyano: Trachiek kranh.

Chino (pinyin): 积雪草 (Chi hsueh ts'ao). 雷公草 (Lei gong cao). 雷公根 (Taiwan) (Lei gong gen). 雷公藤 (Lei gong teng). 崩大碗 (Beng da wan).

Danés: Asiatisk centella.

Francés: Centelle asiatique. Écuelle d'eau. Fausse violette. Hydrocotyle asiatique. Hydrocotyle érigée.

Inglés: Asian pennywort. Asiatic coinwort. Asiatic pennywort. Indian pennywort. Indian water navelwort. Marsh penny. Marsh pennywort. Pennyweed. Sheep-rot. Spadeleaf. Spade leaf coinwort. Thick-leaved pennywort. Water pennywort. White rot.

Italiano: Erba delle tigri. Idrocotile. Scodella d'acqua. Centella.

Japonés: Tsubo kusa (ツボクサ).

Malayo: Daun kaki kuda (Indonesia). Gagan-gagan (Java). Pegaga. Pegagan. Kerok batok (Java). Rendeng.

Ruso: Gotu kola (Готу кола).

Sueco: Sallatsspikblad.

Tagalo: Takip kohol, Yahong yahong.

Tailandés: Bai bua bok (hojas). Bua bok. Phak nok

Vietnamita: Cây rau má. Rau má.

Sinonimia

Centella asiatica var. *crista* Makino.

Centella boninensis Nakai ex Tuyama.

Centella glochidiata (Benth.) Drude.

Centella birtella Nannf.
Centella tussilaginigifolia (Baker) Domin.
Centella ulugurensis (Engl.) Domin.
Centella uniflora (Colenso) Nannf.
Chondrocarpus asiaticus Nutt.
Chondrocarpus triflorus Nutt.
Glyceria asiatica Nutt.
Glyceria triflora Nutt.
Hydrocotyle asiatica L.
Hydrocotyle asiatica var. *floridana* J.M. Coult. & Rose.
Hydrocotyle asiatica var. *monantha* F.Muell.
Hydrocotyle biflora P. Vell.
Hydrocotyle brasiliensis Scheidw. ex Otto & F. Dietr.
Hydrocotyle brevipedata St. Lag.
Hydrocotyle dentata A.Rich.
Hydrocotyle ficarifolia Stokes.
Hydrocotyle ficarioides Lam.
Hydrocotyle ficarioides Michx.
Hydrocotyle filicaulis Baker.
Hydrocotyle hebecarpa DC.
Hydrocotyle inaequipis DC.
Hydrocotyle leptostachys Spreng.
Hydrocotyle lunata Lam.
Hydrocotyle lurida Hance.
Hydrocotyle nummularioides A. Rich.
Hydrocotyle pallida DC.
Hydrocotyle reniformis Walter.
Hydrocotyle repanda Pers.
Hydrocotyle sarmentosa Salisb.
Hydrocotyle sylvicola E. Jacob Cordemoy.
Hydrocotyle thunbergiana Spreng.
Hydrocotyle triflora Ruiz & Pav.
Hydrocotyle tussilaginigifolia Baker.
Hydrocotyle ulugurensis Engl.
Hydrocotyle uniflora Colenso.
Hydrocotyle wigbtiana Wall.
Trisanthus cochinchinensis Lour.

Familia

Apiaceae

Habitat y distribución

Circuntropical, común en territorios tropicales y subtropicales del mundo, India (Subcontinente de la India), extendiéndose hasta Chile, Nueva Zelanda y Australia, Nordeste de África, Somalia, Etiopía, Malawi, Mozambique, Zambia, Zimbawe. Habita en herbazales húmedos, encharcados a 1.300 m de altitud.

Descripción

Hierba rastrera con tallos finos que presentan estolones rastreros con enraizamiento en los nudos, pero a veces forman una raíz principal grande. Tallos cilíndricos, con surcos poco profundos, a veces violáceos. Hojas de textura epidérmica suave con vasos marcados, solitarias o en grupos de hasta 5, pubescentes o glabras, palmatinervias; limbo, 1-7 cm, reniforme o casi orbicular, con un seno basal profundo; margen crenado, glabro o con pelos dispersos en la parte superior del pecíolo, peciolo envainadores, a veces densamente pilosos cuando jóvenes. Flores en pequeñas umbelas simples, subglobosas; pedúnculos 1,5-5 cm de largo, glabros o pubescentes, generalmente mucho más cortos que el pecíolo de la hoja portadora. Flores (2-8) hermafroditas, diminutas, parcialmente encerradas por un involucre de dos brácteas ovadas membranosas, persistentes. Pedicelos cortos o rudimentarios; 5-6 pétalos blanco verdosos, orbiculares, con un punto de inflexión delgado. Dientes del caliz ausentes, estilos cortos, más o menos divergentes sin estilopodio, dos estigmas, 5 estambres. Fruto 3,5 x 3 mm, orbicular a elipsoide, marrón en la madurez, profundamente constreñido en la comisura y aplanado lateralmente, costillas primarias prominentes cuando maduran, las secundarias formando una red conspicua. Carpóforo (columna sobre la que se levanta el fruto) entero.

Observaciones

Centella asiatica tiene usos en alimentación (hojas); y también usos sociales (materiales para fumar/drogas), como medicamento (ansiaticósidos) en: trastornos inespecíficos, trastornos del sistema circulatorio, digestivo, genitourinarios, del sistema inmunológico, infecciones/infestaciones, inflamación, lesiones, trastornos mentales, neoplasias, trastornos nutricionales, intoxicaciones, piel/tejido subcutáneo celular).

Se usa tradicionalmente en India e Indonesia para el tratamiento de heridas o llagas, incluso la lepra o eczemas. Entre otras propiedades se le ha otorgado un efecto estimulante de la función cognitiva, memoria y aprendizaje puede jugar un papel muy importante en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer. Sería un excelente tónico neuronal ya que repondría lentamente las deficiencias de histamina. En occidente se popularizó su uso por sus efectos calmantes así como

también por mejorar la concentración, la depresión, la ansiedad y los desórdenes del sueño. Otros estudios han demostrado que tiene resultados positivos en el tratamiento de las várices, mejorando la circulación venosa de las piernas y del resto del cuerpo, los calambres y edemas. Se la utiliza ampliamente en la cicatrización de heridas quirúrgicas de pabellón auricular, nariz y cuello, en episiotomías, gangrenas, quemaduras, injertos de piel y úlceras dérmicas. Entre otras indicaciones se la utiliza para realizar baños de asiento en las puérperas de parto natural. Pueden disminuir los efectos destructores de la esclerodermia: disminuye el endurecimiento dérmico y el dolor articular, aumentando el movimiento de los dedos. Tiene propiedades antiinflamatorias reduciendo el edema y la tumefacción en partes blandas. También muestra resultados prometedores en el tratamiento de la psoriasis, acné y herpes. Esta planta está incluida en algunos cosméticos y cremas para prevenir o detener erupciones, irritaciones y prurito de la piel, así como también con la función regeneradora o rejuvenecedora.

Posible efecto de radioprotección

Shobi y Goel (2001) estudiaron extractos acuosos (100 mg/kg p.c. i.p.) de *C. asiatica* observando que disminuye la pérdida de peso corporal inducida por la radiación (2 Gy) así como la aversión gustativa.

Los daños de la radiación causados en la piel son uno de los mayores factores limitantes de la radioterapia. Chen (1999) diseñaron un experimento utilizando ratas Sprague-Dawley para evaluar la reducción de daño causado en piel por la radiación. La radiodermatitis aguda apareció tempranamente, pero fue menos severa en el grupo pretratado con el extracto que en el grupo control. Los resultados histológicos mostraron que el tratamiento con *C. asiatica* reducía las reacciones agudas a la radiación inducidas en la piel mediado por su actividad anti-inflamatoria.

Para conocer las propiedades radioprotectoras de *C. asiatica*, el grupo de Sharma (2002; 2005) realizó varios experimentos *in vivo*. En el primer estudio, los autores irradiaron ratas albinas suizas a una dosis subletal de 8 Gy de rayos γ (^{60}Co) y administraron el extracto vía oral a distintas concentraciones e intervalos. Determinaron que la concentración más efectiva como radioprotector fue la de 100 mg/kg p.c. Este tratamiento aumentaba la supervivencia de los ratones y, la pérdida de peso de los animales que habían consumido el extracto fue significativamente menor que los controles irradiados sin extracto. Tres años más tarde, los autores utilizaron la misma concentración de extracto pero lo administraron una hora antes de la irradiación de los animales y valoraron el daño en el hígado. En los animales tratados con el extracto el número de hepatocitos normales era mayor que en los controles y el número de hepatocitos anormales y binucleados era menor en los tratados con *C. asiatica* que en los controles. Por otra parte, el objetivo del estudio de Joy (2009) fue examinar la habilidad de la *C. asiatica* para ofrecer protección

al ADN y las membranas contra el efecto dañino de la exposición a radiaciones ionizantes tanto en condiciones *in vitro* como *in vivo*. Los ensayos *in vitro* se realizaron con un plásmido y para los estudios *in vivo*, el extracto fue administrado oralmente a ratones irradiados a cuerpo entero con radiación γ . La protección frente al daño en el ADN fue analizada mediante el ensayo cometa en células de médula ósea de ratón y el daño en las membranas monitorizado mediante la peroxidación lipídica. Además, se examinó la mortalidad de los ratones tras una dosis letal. Los autores concluyeron que *C. asiatica* radioprotegía el ADN y las membranas contra la exposición a la radiación, tanto *in vitro* como *in vivo*.

IV.6. *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., *Revue mycol.*, Toulouse 3(no. 9): 17 (1881)



El nombre *Ganoderma* se deriva del griego *ganos*/ $\gamma\alpha\nu\omicron\varsigma$ “brillo” por tanto “brillante” y *dermal*/ $\delta\epsilon\rho\mu\alpha$ “piel” el epíteto específico *lucidum* es el latino de “brillante”. En la figura 4.1 se muestra un ejemplar de esta especie

Figura 4.1.
Ganoderma lucidum
(Fuente: Violeta
Atienza)

Nombre común

Alemán: Lackporling, glänzender lackporling.

Catalán: Paella, pipa.

Chino (pinyin): 靈芝 (*Lingzhi*) se recoge por primera vez durante la dinastía Han Oriental (25–220 d.C.) *Lingzhi* se compone de 靈 (*ling*) que significa “espíritu”, sobrenatural, alma,

milagro, sagrado, divino y 芝 (*zhi*) palabra que no tiene traducción exacta en lenguas no orientales y se refiere a un conjunto de objetos variados como plantas, hongos, setas, semillas. En China se diferencian algunas especies de *Ganoderma* como 赤芝 (*chizhi*); “seta roja”, *G. lucidum* y 紫芝 (*zizhi*); “seta púrpura”. Otros nombres chinos son 瑞芝 (*ruizhi*); “seta propicia”, 神芝 (*shenzhi*); “seta divina”, 木靈芝 (*mulingzhi*); se refiere a árbol, madera, 仙草 (*xiancao*); “planta de la inmortalidad o inmortal” y 靈芝草 (*lingzhibicao*) o 芝草 (*zhibicao*); “planta seta”.

Coreano: Yeong Ji or Yung Gee (영지, 靈芝) También se llama Seon-cho (선초, 仙草), Gil-sang-beo-seot (길상버섯, 吉祥茸), Yeong ji cho (영지초, 靈芝草) o Jeok ji (적지, 赤芝). También lo llaman por su color Ja-ji (자지, 紫芝); si es púrpura, Heuk-ji (흑지, 黑芝); negro, Cheong-ji (청지, 靑芝); azul o verde, Baek-ji (백지, 白芝); blanco, Hwang-ji (황지, 黃芝); amarillo.

Francés: Polypore luisant, ganoderme luisant.

Inglés: Glossy ganoderma, shiny polyporus.

Japonés: Reishi (靈芝). Otros términos literarios para este hongo son zuisō (瑞草); “planta propicia” y sensō (仙草); “Planta de la inmortalidad”. Un nombre utilizado es *mannentake* (万年茸); “seta de los 10.000 años”. El japonés escrito usa *shi* or *shiba* (芝) para hierba y *take* o *kinoko* (茸) para “seta”.

Vietnamita: *linh chi*, a menudo se usa con (nám Linh Chi) que es el equivalente de *Ganoderma lucidum* o seta Reishi.

Sinonimia

Agarico-igniarium trulla Paulet.

Agaricus lignosus Lam.

Agaricus pseudoboletus Jacq.

Boletus castaneus Weber.

Boletus crustatus J.J. Planer.

Boletus dimidiatus Thunb.

Boletus flabelliformis Leyss.

Boletus laccatus Timm.

Boletus lucidus Curtis.

Boletus ramulosum var. *flabelliformis* (Leyss.) J.F. Gmel.

Boletus rugosus Jacq.

Boletus supinus var. *castaneus* (Weber) J.F. Gmel.

Boletus verniceus Brot.

Boletus vernicosus Bergeret.

Fomes japonicus (Fr.) Sacc.

Fomes lucidus (Curtis) Sacc.

Ganoderma japonicum (Fr.) Sawad.

Ganoderma mongolicum Pilát.

Ganoderma nitens Lázaro Ibiza.

Ganoderma ostreatum Lázaro Ibiza.

Ganoderma pseudoboletus (Jacq.) Murrill.

Grifola lucida (Curtis) Gray.

Phaeoporus lucidus (Curtis) J. Schröt.

Placodes lucidus (Curtis) Quéf.

Polyporus japonicus Fr.

Polyporus laccatus (Timm) Pers.

Polyporus laccatus (Timm) Pers.

Polyporus lucidus (Curtis) Fr.

Polyporus lucidus var. *japonicus* (Fr.) Cleland & Cheel.

Scindalma japonicum (Fr.) Kuntze.

Familia

Ganodermataceae

Habitat y distribución

Ganoderma lucidum es de amplia distribución en el mundo, en regiones tropicales y templadas en Europa, Norteamérica y Asia. Vive como saprotrofo sobre troncos de planifolios, y más raramente de coníferas, sobre una gran variedad de árboles de diferentes familias. Excepcionalmente es parásita, provocando pudrición de la madera. En el medio natural es una especie rara que crece en la base de los troncos, incluso enterrados, de árboles viejos especialmente sobre Arce. Lingzhi se cultiva con éxito en el laboratorio en condiciones estériles y en vivero sobre viruta de madera.

Descripción

Basidioma anual, en forma de repisa estipitada y pileada, sombrero o pileo de 40-200 (300) mm de diámetro, irregularmente redondeado, oval, reniforme o flabeliforme (en forma de abanico), frecuentemente estipitado central o lateralmente. Superficie piléica ondulada, hinchada, escrobiculada (con depresiones o huecos diminutos), algo zonada concéntricamente, lisa, brillante, como lacada y recubierta de una costra algo blanda, de color pardo-rojizo. Margen estrecho, sinuoso blanco en la juventud después amarillo a marrón rojizo. Superficie de los poros color crema o parda, oscureciendo al roce. Contexto coriáceo, suberoso. Poros redondeados, 4-5 por mm; tubos marrones, 5-20 mm de espesor, estipe concoloro con la superficie pileica estéril, nodular, irregularmente cilíndrica, 8-12 x 2-3 cm. Sistema hifal amfimitico con hifas generativas ramificadas, hialinas, fíbuladas, 1,5-2,5 μm e hifas vegetativas arboriformes sin septos. Basidios anchamente elipsoides, con fíbula basal, 10-20 x 6-8,5 μm . Basidiosporas ovoides truncadas con episporio hialino, típicas de *Ganoderma*, marrón pálido, 8-10 x 6-8,5 μm . Capa cuticular formada por una capa de extremos hifales cilíndrico-claviformes.

Observaciones

Moncalvo (1995) mediante estudios de filogenia molecular distingue varios grupos en el complejo de *Ganoderma lucidum* e indican que *Ganoderma lucidum* sensu stricto restringe su distribución a Europa. Los especímenes de Europa, Norteamérica y Asia podrían pertenecer a especies diferentes.

Por su sabor amargo, se utiliza el carpóforo seco, picado en pequeños pedazos, 1/10 onzas¹, en infusión. Tiene efectos terapéuticos como antitumoral, inmuno-

1 Una onza corresponde a 28,3495 g.

regulador inmunoterapéutico que han sido demostrados mediante estudios sobre polisacáridos, terpenos y otros de sus compuestos bioactivos que se han aislado tanto del micelio como de los carpóforos de este hongo.

Actúa como antiagregante plaquetario y baja la tensión arterial, el colesterol y el azúcar en sangre. El ácido ganodérico tiene actividad antibacteriana y antiviral y frente a agentes tóxicos, demostrada en ratones y es beneficioso en el tratamiento de enfermedades del hígado en humanos.

Posible efecto de radioprotección

El efecto radioprotector de *G. lucidum* fue evaluado por Kubo (2005). El experimento se realizó utilizando un extracto acuoso de la planta, irradiando ratones y evaluando su supervivencia. Los animales fueron irradiados a distintas dosis y tasas (7, 8, 10 y 12 Gy; 2 y 4 mGy/min) y se les administraron los extractos oralmente en la dieta 1 semana antes de la irradiación. En todos los casos se incrementó la supervivencia de los animales en comparación con los controles. La actividad antitumoral de *G. lucidum* fue evaluada estudiando el efecto inhibitor de varios extractos en células HL-7702. Las células fueron pre y post-expuestas a cisplatino y a varias dosis de rayos γ (^{60}Co). La técnica utilizada fue el test MTT y los resultados indicaron que la actividad anticancerígena del extracto de cloroformo fue la mayor a una concentración de 0,125 mg/ml siendo el efecto inhibitor del 50%. Además del efecto inhibitor en células tumorales, este extracto protegió a las células normales del daño producido por la quimio y radioterapia. El potencial del uso de *G. lucidum* como adyuvante en la terapia tumoral fue estudiado por Pang (2007). En este estudio se comparó una preparación polisacáridica de *Ganoderma* (GLPP) con PSP (preparación comercializada para tratamiento antitumoral) con el fin de valorar la capacidad antitumoral e inmunomoduladora y su potencial en reducir los efectos tóxicos inducidos por el tratamiento con ciclofosfamida e irradiación con ^{60}Co en ratones irradiados. La concentración más eficaz fue de 300 mg/kg p.c./día, la cual mostró una fuerte inhibición de la tumorigénesis en las 3 líneas celulares tumorales estudiadas. La GLPP incrementó de forma dosis-dependiente el índice y el coeficiente fagocítico y el 50% el valor de hemolisina en tumores de ratón (inmunomodulador). Además, la GLPP a dicha concentración, previno el decrecimiento del número de células del timo, bazo, serie blanca y médula ósea inducido por la quimio y radioterapia.

Pillai (2008), estudió componentes concretos de la plantas, en este caso, los polisacáridos extraídos de *G. lucidum* (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c.). Con esta dosis observó que la supervivencia de las ratas albinas suizas fue más del 60% en el día 30 después de aplicar una radiación γ de 10 Gy en comparación con las ratas tratadas a una dosis de 300 μg de amifostina/kg p.c.

La actividad antioxidante de *G. lucidum* y su papel en el daño al ADN fue estudiada recientemente por Zhao (2012b) en un modelo de ratón irradiado con rayos γ (^{60}Co). Los autores también utilizaron los polisacáridos de la planta (GLP) a distintas dosis y evaluaron su efecto en el recuento de las células de la serie blanca, en el daño en el ADN, el nivel de peroxidación lipídica y la formación de micronúcleos y de células nucleadas de la médula ósea. Los resultados mostraron que en los ratones irradiados y tratados con GLP, el daño en el ADN y la frecuencia de micronúcleos fue reducido significativamente y la actividad de glutatión peroxidasa y células nucleadas incrementada de manera dosis dependiente. Además, la administración de GLP incrementó la actividad de la enzima SOD y disminuyó el nivel de malondialdehído. No se observaron efectos adversos en la serie blanca ni en el peso de los animales. En este último trabajo también examinaron la actividad radioprotectora de los triterpenos aislados de esta planta en linfocitos esplénicos de ratón irradiado *in vitro*. Utilizando el ensayo MTT, encontraron que los triterpenos no alteraban la viabilidad celular, por tanto no tenían efecto tóxico. Además, los resultados indicaron que todos los triterpenos prevenían el daño al ADN incluso a bajas concentraciones, y la citometría de flujo reveló una reducción en la apoptosis de las células irradiadas. También se estudió la actividad antioxidante; las conclusiones fueron que estas sustancias reducían la formación intracelular de especies reactivas del oxígeno (ROS) y aumentaban la actividad antioxidante. Por tanto, se concluyó que *G. lucidum* tiene la habilidad de proteger a las células normales del daño producido por las radiaciones ionizantes.

IV.7. *Ginkgo biloba* L., Mant. Pl. 2: 313 (1771).

Nombre común

Español: Árbol de oro, Árbol de las pagodas, Árbol de los cuarenta escudos, Árbol de los escudos, Gingo.

Alemán: Chinesischer Tempelbaum, Elefantenoherbaum, Entenfußbaum, Fächerbaum, Fächerblattbaum, Frauenhaarbaum, Ginkgo, Ginkgobaum, Goethebaum, Goldfruchtbaum, Großvater-Enkel-Baum, Japanischer Nußbaum, Japanischer Tempelbaum, Mädchenhaarbaum, Silberaprikose, Silberpflaume, Tempelbaum, Weiße Frucht .

Árabe: Mabad ag.

Checo: Jinan dvoulalocný.

Chino (pinyin): 白果 (Bai guo), 银杏 (Yin xing)

Coreano: 은행나무 (Eun-haeng-na-mu), 행자목 (Haeng-ja-mok).

Danés: Tempeltræ.

Francés: Arbre aux mille écus, Arbre aux quarante écus , Arbre fossile, Arbre sacré des temples d'Asie, Noyer du Japon.

Finlandés: Neidonhiuspuu, Temppelipuu.
 Griego: Γγκο Gigko, Γινγκο Gingko, Γκίνγκο Gkingko.
 Hebreo: גִּינְקוֹ .
 Hindi: Balkuwari.
 Inglés: Common ginkgo, Fossil tree, Gingko, Ginkgo, Maidenhair tree.
 Italiano: Ginko.
 Japonés: イチヨウ Ichou, ギンキョウ Gin kyo, 銀杏 Gin kyo.
 Polaco: Miłorząb chiński, Miłorząb dwudzielny, Miłorząb dwuklapowy, Miłorząb japoński.
 Portugués: Nogueira-do-Japão.
 Ruso: Гинкго билоба, Гинкго двудольной , Гинкго двухлопастный.
 Sueco: Tempelträäd.
 Turco: Fossil ağacı, Ginkgo ağacının, Japon eriği, Japon eriği olarak bilinir, Mabet ağacı.
 Vietnamita: Bạch quả, Cây bạch quả.

Sinonimia

Ginkgo biloba f. *aurea* (J.Nelson) Beissn.
Ginkgo biloba var. *aurea* (J.Nelson) A.Henry.
Ginkgo biloba var. *epiphylla* Makino.
Ginkgo biloba var. *fastigiata* A.Henry.
Ginkgo biloba f. *fastigiata* (A.Henry) Rehder.
Ginkgo biloba var. *laciniata* (Carrière) Carrière.
Ginkgo biloba f. *laciniata* (Carrière) Beissn.
Ginkgo biloba f. *microsperma* Sugim.
Ginkgo biloba f. *parvifolia* Sugim.
Ginkgo biloba f. *pendula* (Van Geert) Beissn.
Ginkgo biloba var. *pendula* (Van Geert) Carrière.
Ginkgo biloba var. *variegata* (Carrière) Carrière.
Ginkgo biloba f. *variegata* (Carrière) Beissn.
Ginkgo macrophylla K.Koch.
Pterophyllus salisburyensis J.Nelson [Ilegítimo].
Salisburia adiantifolia Sm. [Ilegítimo].
Salisburia adiantifolia var. *laciniata* Carrière.
Salisburia adiantifolia var. *pendula* Van Geert.
Salisburia adiantifolia var. *variegata* Carrière.
Salisburia biloba (L.) Hoffmanns.
Salisburia ginkgo Rich. [Ilegítimo].
Salisburia macrophylla Reyn.

Familia

Ginkgoaceae

Hábitat y distribución

Habita disperso en frondosos bosques y valles en suelos ácidos (loess amarillo pH = 5-5,5) bien drenados, entre 300-1.100 m de altitud en China. Quizás la especie es nativa y endémica en el noroeste de Zhejiang (Tianmu Shan), ampliamente cultivada por debajo de 2.000 m en Anhui, Fujian, Gansu, Guizhou, Henan, Hebei, Hubei, Jiangsu, Jiangxi, Shaanxi, Shandong, Shanxi, Sichuan, y Yunnan. Es una especie relictiva de la era Mesozoica, que presenta ciertas afinidades con las plantas con semillas ancestrales extintas (Pteridospermas). Especie actualmente rara en la naturaleza, cultivada como ornamental.

Descripción

Árbol, fanerófito dioico de 40 m de alto, corteza gris o gris pardo, fisurada longitudinalmente en árboles viejos. Copa cónica al principio después anchamente ovoides, tendiendo a producir ramas asimétricas, ascendentes a aproximadamente 45° del tronco. Tallos largos (macroblastos) ligeramente estriados. Ramas cortas (braquiblastos) con escamas foliares elípticas densas; yemas globosas, marrones, cubiertas de escamas imbricadas, con margen escarioso. Hojas pecioladas de color verde pálido que se vuelve amarillo vivo en otoño, con forma de abanico (flabeliformes), glabras excepto un penacho de pelos en la axila, 2 a 9,5 × 2-12 cm, en su mayoría 1,5 veces más anchas que largas, ápice hendido o truncado; nerviación dicotómica que parece paralela, peciolo, 2,5 a 8,5 cm acanalados en el haz, cicatrices foliares; semicirculares. Conos de flores masculinas sobre ramas cortas, 1,2-2,2 cm, microsporófilos pedunculados con dos microsporangios colgantes. Conos femeninos sobre braquiblastos con dos primordios seminales terminales, aunque generalmente solo uno se convierte en una semilla. Semillas obovoides a elipsoides, de color amarillo a naranja, 2,3 - 2,7 × 1,9 a 2,3 cm, en su mayoría desde 1,1 hasta 1,2 veces más largas que anchas, rugosas, glaucas, con cicatriz apical, madurando a lo largo de una estación, por lo general una en cada pedúnculo, en ocasiones presentan poliembriónia, con una capa interna leñosa o esclerotesta blanca, con dos o tres canales longitudinales, rodeada de una capa externa carnosa (sarcotesta) de olor rancio cuando maduran; pedúnculos naranja, glauco, estriados, 3-9,5 cm. Polinización en marzo-abril. Maduración de las semillas en septiembre-octubre.

Observaciones

Es la única especie del género *Ginkgo*, a su vez el género también es único en la familia *Ginkgoaceae*. Se sabe de otras dos especies fósiles de esta familia que

existieron hace millones de años; sin embargo, ahora están extintas. El Ginkgo o árbol de los cuarenta escudos es el mejor ejemplo de planta relictas o fósil viviente conocida.

El nombre original de este árbol en chino significa “albaricoque plateado”. El Ginkgo es una especie ampliamente utilizada como ornamental en parques y calles, por su aspecto poco corriente, la resistencia natural que tiene a las enfermedades, y el color de las hojas amarillas en otoño. Los pies femeninos producen semillas abundantes, las cuales tienen un olor particularmente desagradable a causa del ácido butírico que producen; la siembra de ginkgos femeninos a menudo se desaconseja por esta razón. Las semillas (enlatadas sin la capa exterior carnosa) se venden en los mercados étnicos como “almendras plateadas” o “nueces blancas”, el gametofito y el embrión son comestibles. Los aceites que se extraen de la capa exterior de la semilla se sabe que causan dermatitis en humanos.

En China actualmente *G. biloba* tiene un área de distribución muy limitada, prácticamente se podría pensar que se ha extinguido en la naturaleza. La especie se dice que se encuentra naturalmente en los valles de las montañas de la provincia china de Zhejiang, sin embargo, no hay constancia en la zona de que los árboles plantados cerca de las casas persistan de forma natural. La mayoría, si no todos, de los ginkgos solo existen en cultivo. En Norteamérica se han encontrado semillas de ginkgo, sin la capa exterior carnosa, a unos 150 metros de distancia de los árboles más cercanos y pese a la demostrada dispersión animal de las semillas por aves o mamíferos, la especie es dudosa que se encuentre naturalizada a pesar de casi dos siglos de cultivo.

G. biloba es ahora una especie rara en la naturaleza, pero ha sido ampliamente cultivada como ornamental, probablemente desde hace más de 3.000 años y es tolerante a un amplio rango de condiciones climáticas y edáficas, incluyendo la contaminación. Es sagrado para los budistas y se planta a menudo cerca de los templos. La madera se utiliza en la fabricación de muebles, las raíces se utilizan como una cura para la leucorrea, las semillas también son comestibles, las hojas son medicinales. De las hojas del ginkgo se obtiene un extracto que posee flavonoides (ginkgoloides y heterósidos) que al ingerirse aumentan la circulación sanguínea central y periférica, esto beneficia a las personas en edad madura y senil, ya que sus organismos pierden capacidad para irrigar adecuadamente los tejidos (especialmente el cerebro y eso provoca la pérdida de memoria, cansancio, confusión, depresión y ansiedad). El consumo de ginkgo aminora estos síntomas y además también hace más eficiente la irrigación en el corazón y las extremidades. Otras investigaciones muestran que estos flavonoides tienen función antiagregante plaquetaria y ayudan en la recuperación de accidentes cerebrovasculares y crisis cardíacas. También parece que son efectivos en neutralizar radicales libres que están implicados en el proceso del envejecimiento, como oxigenadores a nivel cerebral.

Un año después del estallido de la bomba de Hiroshima, en la primavera de 1946, a cerca de un kilómetro de distancia del epicentro de la explosión, un viejo *Ginkgo* destruido y seco empezó a brotar, mientras que un templo construido frente al mismo se había destruido por completo. Para Hiroshima se transformó en símbolo del renacimiento y objeto de veneración, por lo que se le llama “portador de esperanza”.

Existen numerosas formas o variedades de cultivo de las cuales las más frecuentes son: *Ginkgo biloba* L. f. *epiphylla* Makino, *Ginkgo biloba* L. f. *fastigiata* hort., de forma columnar, hojas de color verde azulado, puede llegar a los 10 metros de altura. *Ginkgo biloba* L. f. *laciniata* hort.. *Ginkgo biloba* L. f. *pendula* (Van Geert) Beissn.. *Ginkgo biloba* L. f. *variegata* (Carrière) Beissn. ‘Goldstripe’.

Posible efecto de radioprotección

El efecto radioprotector de una sustancia también se puede observar frente al mecanismo de acción indirecto de la radiación, es decir, cuando se produce daño en células no expuestas. Este daño viene mediado en gran parte por los llamados factores clastogénicos (FC) presentes en sangre y creados, entre otros, a partir de radicales libres que continúan el daño cromosómico.

Varios estudios han demostrado que los extractos del *Ginkgo biloba* pueden disminuir los efectos nocivos del estrés oxidativo causado por la radiación de distintas formas. De hecho, el extracto de *G. biloba* se ha usado como agente terapéutico para algunos desórdenes neurológicos debido a su balance oxidante/antioxidante. Alaoui-Youssefi (1999) encontraron que los liquidadores del accidente de Chernóbil tenían FC en el plasma y encontraron que este daño cromosómico inducido por los FC fue inhibido tratando a los individuos con un extracto de *G. biloba*. Además, en este trabajo los autores indujeron FC en ratas irradiándolas a 4,5 Gy a cuerpo entero y se compararon distintos extractos de *G. biloba* e incluso se aislaron los ginkgolidos. Las muestras fueron extraídas el día 22 post-irradiación y el análisis de los FC resultó en una reducción de los mismos en el plasma de los animales tanto a los que se les administró 100 mg/kg como 50 mg/kg p.c. La radioprotección se obtuvo tanto en los extractos como en los compuestos aislados, si bien los autores sugirieron que en el extracto podría haber un efecto sinérgico de los componentes. Más tarde, ya en pacientes, Dardano (2007) demostraron el efecto anticlastogénico de un extracto de *G. biloba* en pacientes con enfermedad de Grave tratados con terapia con yodo (I^{131}). La terapia con I^{131} es usada frecuentemente para tratar el hipertiroidismo y en los últimos años se ha convertido en el tratamiento de primera elección para este tipo de tirotoxicosis. Los autores evaluaron el efecto del *G. biloba* administrando suplementos de este extracto durante tres días antes hasta 30 días después de la terapia con yodo. Este trabajo demostró que la suplementación con extracto de *G. biloba* fue efectivo a la hora de reducir el daño genético inducido por radiación

en pacientes con hipertiroidismo que recibían terapia con ^{131}I . Es importante señalar que el beneficio obtenido fue logrado sin modificar los resultados clínicos esperados. El efecto antioxidante del *G. biloba* ha sido estudiado por varios autores, Shin (2009) estudió el efecto de extracto de *G. biloba* frente a radiaciones en linfocitos y células murinas C56BL/6 indicando su potencial como atenuador de la apoptosis inducida por radiación debido a sus propiedades antioxidantes y sequestrador de los radicales libres. Lamprouglu (2000) observó que la encefalopatía aguda inducida por la radiación es revertida por el extracto de *G. biloba* a las 24 horas de irradiar. Estos efectos pueden explicarse porque es un promotor de enzimas antioxidativas y modifica los niveles del glutatión (Huang, 2005). El efecto sinérgico radioprotectivo de estos extractos se ha observado cuando se usa junto con polifenoles del té (Chen y Wu, 2004) y extractos de *Angelica archangelica* (Raafat, 2012).

IV. 8. *Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson Amer. J. Bot. 22(7): 682. 1935

Nombre común

Español: Espino amarillo, espino falso, quitasombreros.

Catalán: Arç groc, espí groc.

Euskera: Elorri.

Sinonimia

Argussiera rhamnoides (L.) Bubani

Hippophae angustifolia Dippel.

Hippophae littoralis Salisb.

Hippophae rhamnoides St.-Lag.

Hippophae rhamnoides L.

Hippophae sibirica Steud.

Hippophae taurica Dippel.

Hippophaes rhamnoides (L.) St.-Lag.

Osyris rhamnoides (L.) Scop.

Rhamnoides hippophae Moench.

Familia

Elaeagnaceae

Hábitat y distribución

Orillas de ríos y terrazas, cauces secos, márgenes de bosques, matorrales en laderas montañosas, morrenas, prados en cotas elevadas de 600-4.200 metros. Distribuida en gran parte de Asia templada, hasta el norte de China y el

Himalaya, en Gansu, Hebei, Mongolia Interior, Qinghai, Shaanxi, Shanxi, Sichuan, Xinjiang, N y SE Xizang, Yunnan Afganistán, India, Cachemira, Kazajstán, Kirguistán, Mongolia, Pakistán, Rusia, Tayikistán, Turkmenistán, Uzbekistán. Se encuentra en la mayor parte de las costas del norte de Europa, desde Francia y este de Irlanda hasta el Báltico. En España es muy rara y parece encontrarse de forma natural en los Pirineos aragoneses (provincia de Huesca).

Descripción

Es un arbusto caducifolio muy ramificado de hasta 3- (9-10) metros de altura, de ramas espinosas, pardas, rígidas, que rebrota fácilmente de raíz. Yemas hibernantes pequeñas, redondeadas, con pocas escamas pardo-doradas. Las ramas jóvenes, las hojas y las flores, están cubiertas de escamitas peltadas en forma de parasol; escamas con borde dentado, pardo ferruginosas o plateadas. Espinas dispuestas terminales o laterales sobre las ramas, largas, rectas y muy afiladas. Hojas alternas, lanceolado-lineares, de 2-6 x 0,2-0,6 cm, con pecíolo muy corto, verde brillantes por el haz y blanco-plateadas, con escamas ferruginosas por el envés. Especie dioica con flores unisexuales masculinas y femeninas en distinto pie de planta. Flores pequeñas, verdes o verde-amarillentas. Las flores masculinas, 2,5-4 mm, aparecen en la axila de las hojas caídas antes de que broten las nuevas hojas, en espigas cortísimas de 2-8 flores. Flores con 4 estambres casi sésiles rodeados por dos sépalos arqueados, unidos en la base, que se separan para dispersar el polen por el viento. Flores femeninas, 1,5 mm, solitarias en la axila de las hojas en nuevos brotes laterales que darán lugar a una rama o espina (en cuya parte inferior quedarán luego agrupados los frutos); flores con una envuelta tubular, constreñida en el ápice, 2,5-4 x 1-1,5 mm. Ovario globoso, 1-2 mm, unilocular, monospermo; estilo 0,5 mm. Frutos drupáceos, globosos u ovoides, de 4-8 mm, glabros, carnosos, aromáticos, anaranjados. Semilla ovoide, brillante, 3,5-4 x 2,5 mm. Florece en marzo o abril; fructifica en agosto, septiembre u octubre.

Observaciones

El epíteto específico, rhamnoides, alude al parecido de la planta con algunas especies del género *Rhamnus*. Se cultiva como ornamental, por sus frutos llamativos, y para estabilizar los suelos arenosos de las dunas. Los frutos, son ácidos y comestibles y contienen más cantidad de vitamina C (5 g por kilo) que el limón, además de carotenoides y heterósidos flavónicos. No se deben de comer muchos pues son purgantes. Se producen en abundancia (hasta 100 en 10 cm de tallo) y se mantienen a veces en las ramas hasta febrero o marzo. Con ellos se prepara en Francia una salsa con la que se acompaña a la carne o al pescado y en Finlandia y Suecia se hace una jalea que se toma con pescado. En el centro y norte de Asia, los tártaros y siberianos los comen con leche o queso. Sirven también para preparar

licores de frutas. Se usan en medicina como tónico general en casos de astenia, en las avitaminosis, como astringente, para tratar las diarreas, antiinflamatorio intestinal (acción que deben a los mucílagos) y para disminuir la cantidad de lípidos. Los frutos tienen una curiosa aplicación: se les da de comer a los salmones de vivero para que su carne pueda adquirir el color rosado típico ya que el salmón criado en cautividad no toma por sí solo ese color. El espino falso es una planta tintórea, sirve además para teñir los paños de amarillo y su madera se puede tornear.

La planta del interior (gravas y aluviones de los ríos), que es la que existe en España, se ha distinguido como *Hippophae rhamnoides* subsp. *fluviatilis* Soest (“espino amarillo de río”) y se la supone extendida solo por algunas zonas de montaña europeas (Alpes, Apeninos, etc.). La raza típica o *Elaeagnus rhamnoides* es propia de dunas fijas y arenales o acantilados marítimos.

Posible efecto de radioprotección

Goel (2002) ha demostrado que el extracto alcohólico de las bayas origina un 82% de tasa de supervivencia en comparación con los no irradiados. Un año más tarde, este autor (Goel, 2003) demuestra que la administración del extracto alcohólico 30 minutos antes de la irradiación aumenta el número de criptas supervivientes en el yeyuno y de las microvellosidades intestinales y disminuye la actividad caspasa (y por lo tanto la apoptosis) en comparación con el control. Kumar (2002) hipotetizó que el mecanismo de radioprotección de este extracto podría basarse en que dirige la modulación de la organización de la cromatina, lo que justificaría el hecho de que el núcleo es resistente incluso a una dosis de radiación de 1.000 Gy, puesto que la captación de radicales libres está muy limitada por este extracto.

El grupo citado anteriormente estudió el efecto de esta planta en la espermatogénesis (Goel, 2006). Evaluaron la protección de la espermatogénesis en ratones irradiados con rayos γ a 5 y 10 Gy y a los que se les administró el extracto 30 minutos antes de irradiar. Los autores evaluaron parámetros histológicos, el peso de los testículos, cantidad de esperma, índice de repoblación celular, índice de células madre supervivientes y diámetro del tubo seminífero. Los resultados mostraron que el extracto de *H. rhamnoides* radioprotegía la espermatogénesis aumentando la proliferación espermática, la supervivencia de las células madre y reduciendo las anomalías en el esperma.

En relación a la acción inmunomoduladora de esta planta, un extracto etanólico de *H. rhamnoides* (30 mg/kg p.c.), presentó un aumento en la supervivencia de ratones irradiados a una dosis letal de 10 Gy de rayos γ (^{60}Co) (Prakash, 2005). Además, la irradiación del cuerpo entero de los animales no redujo el número de macrófagos peritoneales ni de esplenocitos viables tras 24 horas post irradiación cuando se administraba el extracto. Cuando se irradiaron los macrófagos

peritoneales *ex vivo* a 2 Gy, el nivel de nitritos en lugar de aumentar, como ocurrió cuando se irradiaron las células del grupo control, disminuyó.

En un estudio reciente de Gupta (2011), el autor estudió el efecto de un extracto acuoso de *H. rhamnoides* en ratas irradiadas con rayos γ (dosis de 2 Gy a cuerpo entero) y su efecto en el comportamiento y el estrés oxidativo. El tratamiento de las ratas con este extracto previno de los cambios en el comportamiento de los animales, redujo significativamente el estrés oxidativo y el ratio CD_4^+/CD_8^+ también se reducía en comparación con los controles tras 24 horas post irradiación. Estos resultados revelan la actividad inmunoestimuladora de *H. rhamnoides*.

La actividad antioxidante de extractos de *Hippophae* ya ha sido estudiada anteriormente, aunque Chawla (2007) estudió además otra fracción la REC-1002 y demostró su actividad antioxidante. En este trabajo, además concluyó que la concentración no tóxica era de 200 $\mu\text{g/ml}$ y sugirió que este extracto no es tóxico para la salud y es efectivo como producto nutracéutico antioxidante.

Para conocer el efecto de esta planta en la protección de la mitocondria se presentaron 2 trabajos. Goel (2005) encontró que *H. rhamnoides* protegía a las mitocondrias frente al daño oxidativo inducido por la radiación en ratones. Utilizó para ello un extracto que conocían por estudios anteriores que protegía a los ratones, tejidos y órganos frente al daño por radiación. El efecto del extracto en la mitocondria fue determinado mediante el anión superóxido, GSH reducido y los niveles de glutatión oxidado (GSSG), el complejo I de la ubiquinona, el complejo I/II/III del citocromo oxidoreductasa, el potencial de la membrana mitocondrial, peroxidación lipídica y la proteína PO. El tratamiento pre-irradiación de estos animales con extracto a 30 mg/kg p.c. resultó en una inhibición de las enzimas y complejos anteriores que se veían incrementados en ratones control irradiados. Concluyó que el tratamiento de ratones con extractos de *H. rhamnoides* protegía la integridad de las mitocondrias del estrés oxidativo inducido por radiaciones ionizantes. Un año después, Shukla (2006) estudió también el efecto en la mitocondria, pero evaluaron el efecto radioprotector de una fracción aislada de *H. rhamnoides* (REC-1001). El efecto protector del daño en el ADN por radiación se estudió en timocitos murinos irradiados con 10 Gy. REC-1001 redujo de manera dosis dependiente la cantidad de daño con una protección máxima a la concentración de 250 $\mu\text{g/ml}$. Para conocer el posible mecanismo de acción, evaluaron también las propiedades antioxidantes y el secuestro de radicales libres de REC-1001. Los resultados indicaron que dicho extracto secuestraba de forma dosis dependiente los radicales hidroxilo y anión superóxido, estabilizaba los radicales DPHH y reducía el Fe (+3) a Fe (+2). Con estos datos, concluyó que REC-1001 protegía a la mitocondria y al ADN del daño producido por las radiaciones.

IV. 9. *Justicia adhatoda* L. Sp. Pl. 1: 15. 1753

Nombre común

- Español: Adhatoda, Justicia de India
 Alemán: Malabarnuß.
 Asamés: Banheka, Basak.
 Bengali: Bāsaka, Basak, Bāsaka pātā, Vasaka.
 Chino (Pinyin): 鸭嘴花 (Ya zui hua)
 Francés: Noix de Malabar.
 Hindi: Adosa, Adulasa, Adulsa, Adus, Arsha, Arusa, Arush, Arusha, Bansa, Vasala.
 Inglés: Malabar nut, Malabar nut tree, White justicia, White vasa (India), Yellow vasa (India).
 Malabar: Aadalodakam (ആടലോടകം).
 Malayo: Kacang malabar.
 Sánscrito: Adulsa, Adusa, Aruha, Arusa, Arusak, Arusha, Arus, Arusak, Atrusha, Basak, Bhishangmata, Bhishangmata, Kaphahari, Shwetavasa, Simhamukhi, Simhi, Simhika, Sinhaparni, Vaidya mata, Vajeedantaka, Vajidantakahaatarusha, Vansa, Vasa, Vasaka, Vasika.
 Sueco: Malabarnöt.
 Tamil: Adatodai, Adhatodai, Adotodai, Pavatai, Pavettai, Pavettia.
 Telugu: Adda saramu, Addasaramu, Addasarapaku, Atarushamu, Kaatumurungai, Vachai.

Sinonimia

Adhatoda zeylanica Medik.

Familia

Acanthaceae

Hábitat y distribución

Se distribuye de forma natural en Asia tropical (Bhutan, India, Nepal, Pakistan, Sri Lanka, Indonesia y Malasia). La especie se cultiva y se ha naturalizado ampliamente en el trópico. En Pakistán habita en terrenos baldíos hasta 1.300 metros de altitud. En la Península Ibérica se cultiva como planta ornamental en las provincias de clima templado o cálido, al este y al sur: Comunidad Valenciana, Murcia, Extremadura, etc., aunque hay un ejemplar que crece, hasta el momento sin problemas de heladas, en el Jardín Botánico de Madrid. Requiere suelos más o menos fértiles y bien drenados, y es algo sensible al frío y al sol directo. Se reproduce por esqueje (brotes que se obtienen en primavera o principios de verano).

Descripción

Es un arbusto perennifolio de (1-) 2-3 m, con tallos erguidos o ascendentes, que tiene los nudos engrosados y los tallos y hojas jóvenes más o menos pelosos. Las hojas son opuestas, ovado-elípticas o lanceoladas, enteras, obtusas o puntiagudas, de hasta 20 x 4 cm, verde claro, con nervadura prominente y peciolo corto de (1-) 1,5-3,5 (-4,5) cm. Las inflorescencias son espigas apretadas, de 3-8 cm, que se levantan sobre un pedúnculo y nacen de la axila de las hojas o en la terminación de las ramas, y tienen brácteas verdes, rosadas o purpúreas, ovadas u obovadas de unos 10-15 mm. Las flores son hermafroditas, blancas, casi sésiles y miden cerca de 3 cm. El cáliz es tubular-acampanado, con 5 dientes. La corola es de una sola pieza, con tubo corto y dos grandes labios, el superior curvo, cóncavo, el inferior con 3 lóbulos de color purpúreo-rosado o rojo (sobre todo los nervios). Androceo de dos estambres, adosados al labio superior de la corola y unidos al tubo; las anteras tienen las dos cavidades o tecas unidas a diferente nivel, y con un piquito en la base. El ovario de 3 mm de largo, es súpero, el estilo mide 2-2,5 mm y el estigma casi entero, capitado. El fruto es una cápsula de unos 2,5 cm, que se abre por dos valvas y contiene 2-4 semillas. Florece: en el verano o principios del otoño.

Observaciones

Linneo la había denominado *Adhatoda zeylanensium* (adhatoda de los cingaleses). Es apreciada en jardinería por sus flores vistosas. La madera es buen combustible y las hojas y brotes tiernos son comestibles, por lo que algunas veces se cultivan como verduras. Una vez seca es de un color marrón-verdoso. Es de sabor amargo. Ampliamente utilizado en el sistema ayurvédico y Unani de la medicina popular para el tratamiento de la bronquitis, el asma, la fiebre y la ictericia a causa de las propiedades antiespasmódicas de las raíces y las hojas. Las hojas contienen un alcaloide vasicina y un aceite esencial.

Posible efecto de radioprotección

La influencia radiomoduladora del extracto de esta planta contra alteraciones hematológicas inducidas por radiación en la sangre de ratones suizos albinos se estudió por Kumar el año 2005. Estos ratones fueron estudiados a distintos intervalos post irradiación (8 Gy) a las seis horas y 30 días. La administración oral de 800 mg/kg p.c. antes de irradiar mostró una importante protección en términos de supervivencia y de parámetros hematológicos. Los animales tratados con el extracto mostraron un 82,2% de supervivencia y una gradual repoblación de los valores hematológicos. Además, estos animales pretratados con el extracto mostraron un incremento del contenido en GSH y una disminución de la peroxidación lipídica.

Kumar (2007) también estudio los extractos de esta planta en ratones albinos suizos. Los ratones expuestos a 8 Gy experimentaron marcados cambios en la

histología testicular y aumentaron las aberraciones cromosómicas en células de médula ósea, con un 100% de mortalidad a los 22 días. Sin embargo la administración oral del extracto etanólico a una dosis de 800 mg/kg p.c., durante 15 días consecutivos y su posterior exposición a la radiación originó una reducción de la mortalidad al 70% a los 30 días, además de un menor daño en el tejido testicular y de varias poblaciones de células incluyendo las espermatogonias, espermátidas y las células de Leydig, una disminución significativa de la peroxidación lipídica y el nivel de fosfatasa ácida y un aumento de los niveles de GSH y de fosfatasa alcalina. En las conclusiones del trabajo, se indica que se deberían de realizar estudios adicionales para identificar el rol de los ingredientes principales del extracto responsable de la radioprotección.

IV.10. *Lycium barbarum* L. Sp. Pl. 1: 192. 1753

Nombre común

Español: Arto, artos, cambrón, cambronera, cambronera de Berbería, cambroneras, cambronero, cambros, escambronera, espino cambrón. Bayas de goji, Bayas tibetanas, Bayas tibetanas de goji, Cereza de goji, Cereza del Tibet, Baya goji tibetano.

Alemán: Bocksdorn, Fasanenschwanz, Gemeiner Bocksdorn, Gemeiner Teufelszwirn, Gewöhnlicher Bocksdorn, Judnzaussert, Laubenkraut, Litz, Litzchen, Lizium, Teufelszwirn, Wangerooger Busk, Wolfsdorn.

Catalán: Arç de tanques.

Chino (pinyin): 宁夏枸杞(Ning xia gou qi). 寧夏枸杞 (Ning xia gou qi).

Coreano: 구기자 (Gu gi ja).

Euskera: Hesilaharra.

Francés: Lyciet à feuilles d'obione, Lyciet commun, Lyciet de barbarie.

Hindi: Murali.

Inglés: Barbary matrimony vine, Bocksdorn, Cambronera, Chinese wolfberry, Common matrimony vine, Duke of Argyll's tea tree, Goji berry, Himalayan goji, Matrimony vine, Tibetan goji, Wolfberry.

Japonés: クコ Kuko.

Noruego: Bukketorn.

Portugués: cambroeira, espinheiro-de-casca-branca.

Ruso: Дерева настоящая Дерева варварская, Дерезы обыкновенной.

Sueco: Bocktörne.

Tailandés: เก๋ากี้, เก๋าคี้

Tibetano: Dretsherma.

Vietnamita: Câu kỷ, Câu kỷ tử, Kỷ tử.

Sinonimia

- Boberella balimifolia* (Mill.) E.H.L.Krause.
- Jasminoides flaccidum* Moench.
- Lycium barbarum* var. *auranticarpum* K.F.Ching.
- Lycium balimifolium* Mill.
- Lycium lanceolatum* Veill.
- Lycium turbinatum* Veill.
- Lycium vulgare* Dunal.
- Teremis elliptica* Raf.

Familia

Solanaceae

Hábitat y distribución

Habita de forma natural en China, en laderas y zanjas cerca de los campos y en las casas en Gansu, Hebei N, Nei Mongol, Ningxia, Qinghai, N Shanxi, Sichuan, Xinjiang. Se cultiva y se ha naturalizado en otras partes de Asia y en Europa. En la Península Ibérica se encuentra principalmente en el centro y norte, siendo desplazado a las Islas Baleares, provincias mediterráneas y parte del centro por *Lycium europaeum* L., oriundo de la región mediterránea y probablemente autóctono. Forma setos en los bordes y cunetas de los caminos, lindes de cultivos, proximidades de sitios habitados, etc.; crece mejor en los suelos abonados, ricos en nitratos y vive preferiblemente a poca altitud.

Descripción

Arbustos caducifolios de hasta dos metros de altura muy ramificados. Ramas blanquecinas, muy largas y flexibles, que se curvan en arco, resultando colgantes, con fuertes espinas. Hojas solitarias o agrupadas en fascículos laterales, simples, enteras, algo carnosas, lanceoladas, 2-3 cm × 3-6 mm. Flores hermafroditas, solitarias o en pequeños grupos, en la axila de las hojas. Pedicelo floral de 1-2 cm. Cáliz verdoso, acampanado, bilabiado, persistente en la fructificación. Corola rosada o violeta, de una sola pieza, en forma de embudo, dividida en cinco lóbulos estrellados, 5-6 mm, tan largos o más que el tubo; tubo 8-10 mm, peludo en la garganta, en la que nacen cinco estambres ampliamente exertos. Frutos carnosos, bayas alargadas, 0,4-2 cm × 5-10 mm, de color rojo o anaranjado muy vivo. Florece desde marzo a junio y madura los frutos a finales de verano o en el otoño.

Observaciones

Las plantas se reproducen fácilmente de raíz o cepa, y son excelentes para formar setos pues sus ramas espinosas forman una maraña difícil de penetrar. La propia planta y las bayas son conocidas comúnmente como Goji, bayas de Goji

o cerezas de Goji. En algunos países como China popularmente se las conoce como bayas milagro, bayas de la felicidad o incluso bayas que borran las marcas de la edad. Ampliamente cultivada para la medicina en el Norte y Sur de China, especialmente en Ningxia y Shi Tianjin donde los frutos se utilizan como tónico. Comercialmente se cultiva sobre todo en el norte de China, principalmente en la región de Ningxia, a lo largo de las fértiles llanuras del Río Amarillo, de donde procede la variedad de frutos más apreciada conocida como “diamante rojo”. Cuando las bayas maduran son muy delicadas y su recolección debe realizarse con mucho cuidado, manualmente. Las bayas se comercializan frescas y desecadas al sol. Las bayas contienen 8 aminoácidos esenciales en su composición además de minerales (Ca, P, K) oligoelementos, Omega 3 y 6, fibra alimentaria, carbohidratos, proteínas y vitaminas (A, B1, B2, B6, C y E). Los polisacáridos de *L. barbarum* parecen ser un elemento clave de todas sus propiedades, como la actividad hipotensora, diurética, antiespasmódica, frente a la ansiedad y el estrés, protectora del hígado y riñones, para combatir la tos convulsiva, etc. Aunque últimamente se están cuestionando científicamente estas supuestas virtudes.

En el Sureste de España (en las provincias de Almería, Murcia y Alicante) crecen otras dos especies del género *Lycium*: *L. europaeum* L. y *L. intricatum* Boiss. cuyos individuos son conocidos popularmente con el nombre de cambrones y se utilizan como setos entre terrenos y como protección por sus agudos pinchos y enzarzadas ramas. Hay que tener mucho cuidado y no comer especialmente los frutos de los cambrones ibéricos, porque todas las partes de la planta se consideran muy venenosas, ya que contienen hiosciamina y otros alcaloides.

Posible efecto de radioprotección

El grupo de Gong (2005) evaluó el efecto radioprotector de un polisacárido de *Lycium barbarum* (LBP) en ratones mielosuprimidos y en células de la sangre (serie blanca, roja y plaquetas) tras el tratamiento con radiación o quimioterapia. Los ratones fueron irradiados con una dosis subletal de 500 cGy de rayos X o con quimioterapia para producir una severa mielosupresión en los ratones. Los resultados mostraron que al comparar con los controles, la concentración de LBP de 50 mg/kg p.c. mejoró el descenso en el recuento de células de la serie blanca y roja de la sangre. Los autores concluyeron que LBP promovió la recuperación de las células de la sangre de ratones irradiados a los que se les había inducido una mielosupresión.

Li (2007) trabajó con el fruto de *L. barbarum* siendo los polisacáridos los componentes con interés radioprotector. En este trabajo se caracterizan estos polisacáridos los cuales incluyen D-ramnosa, D-xilosa, D-arabinosa, D-fucosa, D-glucosa y la D-galactosa con una relación molar de 1:1,07:2,14:2,29:3,59:10,06; estando ligados con enlaces β -glucosídicos. Se realizó un ensayo con una dosis eficaz de 450 Gy estudiándose el daño oxidativo en términos de protección frente

a la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas, el agotamiento de los tioles proteicos y los niveles de la enzima antioxidante, tales como superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GSH-Px). Los resultados demostraron que sí protegía significativamente contra la pérdida de tioles proteicos y la inactivación de la SOD, CAT y GSH-Px inducida por la irradiación, de manera dependiente de la dosis.

Un dato curioso es que *L. barbarum* es una famosa hierba china con una larga historia de uso como antioxidante y promotor de la fertilidad sexual. En el estudio de Luo (2011) se estudiaron los polisacáridos de *L. barbarum*, como principales constituyentes, en ratas irradiadas con rayos γ a dosis subcrónicas para investigar el efecto en la espermatogénesis tras 1, 7 y 14 días post-irradiación. Los autores concluyeron que LBP tenía un efecto protector frente al daño inducido por la radiación en parámetros como cantidad y movilidad del espermatozoides, latencias entre eyaculaciones, mejorar la habilidad sexual, etc. Además LBP mostró un papel significativo en restablecer los niveles de testosterona, aumentar la enzima SOD, decrecer los niveles de malondialdehído, promover el balance oxidativo y recuperar el daño al ADN testicular.

IV.11. *Mentha arvensis* L. Sp. Pl.: 577 (1753)

Nombre común

Español: Asandra, hierba buena de burro, menta de burro.

Alemán: Ackerminze, feldminze, kornminze.

Inglés: Corn mint, field mint.

Francés: Menthe des champs, menthe sauvage.

Italiano: Menta dei campi, menta selvatica, mentastro.

Letón: Tīruma mētra.

Holandés: Akkermunt.

Noruego: Åkermynte.

Polaco: Mięta polna.

Portugués: Hortela-brava.

Danés: Agermynte.

Bengalí : Podina.

Esloveno: Njivska meta.

Euskera: Menda.

Hindi: Pudinah.

Japonés: Mensa arubenshisu (メンサ・アルベンシス), menta arubenshisu (メンタ・アルベンシス), youshu hakka (ヨウシュハッカ).

Turco: Japon nanesi.

Urdu: Pudinchkahi.

Sinonimia

- Mentha arvensis* f. *adrophylloides* Topitz.
Mentha arvensis var. *agrestis* (Sole) Sm.
Mentha arvensis subsp. *agrestis* (Sole) Briq.
Mentha arvensis f. *albensis* Topitz.
Mentha arvensis f. *albiflora* Rouleau.
Mentha arvensis var. *allionii* (Boreau) Baker.
Mentha arvensis f. *alverniensis* Topitz.
Mentha arvensis f. *ambleodonta* Topitz.
Mentha arvensis var. *angustifolia* (Schreb.) Rouy.
Mentha arvensis var. *approximata* Wirtg.
Mentha arvensis var. *aquatica* Coleman.
Mentha arvensis var. *araiodonta* Topitz.
Mentha arvensis var. *argutissima* (Borbás & Heinr.Braun) Topitz.
Mentha arvensis subsp. *austriaca* (Jacq.) Briq.
Mentha arvensis var. *axioprepa* Briq.
Mentha arvensis var. *badensis* (C.C.Gmel.) Briq.
Mentha arvensis var. *barbata* (Nakai) W.Lee.
Mentha arvensis var. *beckeriana* Rouy.
Mentha arvensis var. *borealis* Kuntze.
Mentha arvensis subsp. *borealis* (Michx.) R.L.Taylor & MacBryde.
Mentha arvensis f. *borsodensis* Topitz.
Mentha arvensis f. *bracteoligera* Topitz.
Mentha arvensis f. *brevipilosa* S.R.Stewart.
Mentha arvensis var. *campeomischos* Topitz.
Mentha arvensis f. *campicola* (Heinr.Braun) Topitz.
Mentha arvensis f. *campylocormos* Topitz.
Mentha arvensis var. *canadensis* (L.) Kuntze.
Mentha arvensis subsp. *canadensis* (L.) H.Hara.
Mentha arvensis var. *canadensis* (L.) Briq.
Mentha arvensis f. *chinensis* Debeaux.
Mentha arvensis f. *confertidens* Topitz.
Mentha arvensis var. *crispa* Benth.
Mentha arvensis var. *cryptodonta* Topitz.
Mentha arvensis var. *cuneifolia* Lej. & Courtois.
Mentha arvensis f. *cuneisecta* Topitz.
Mentha arvensis var. *cyrtodonta* Topitz.
Mentha arvensis var. *deflexa* (Dumort.) Nyman.
Mentha arvensis f. *deflexa* (Dumort.) Topitz.

- Mentha arvensis* var. *diaphana* Briq.
Mentha arvensis var. *diffusa* (Lej.) Rchb.
Mentha arvensis f. *diffusa* (Lej.) Topitz.
Mentha arvensis var. *distans* (Heinr.Braun ex Formánek) Heinr.Braun.
Mentha arvensis f. *divaricata* Topitz.
Mentha arvensis f. *divergens* Topitz.
Mentha arvensis f. *dolichophylla* (Topitz) Topitz.
Mentha arvensis f. *domita* Topitz.
Mentha arvensis var. *domita* (Topitz) Topitz.
Mentha arvensis var. *dubia* Strail.
Mentha arvensis var. *duftschmidii* Topitz.
Mentha arvensis f. *durolleana* Topitz.
Mentha arvensis var. *foliicoma* (Opiz ex Déségl.) Topitz.
Mentha arvensis subsp. *fontana* (Weihe ex Strail) Nyman.
Mentha arvensis var. *fontana* (Weihe ex Strail) Topitz.
Mentha arvensis f. *gallica* Topitz.
Mentha arvensis f. *garonnensis* Topitz.
Mentha arvensis var. *glabra* Benth.
Mentha arvensis f. *glabra* (Benth.) S.R.Stewart.
Mentha arvensis f. *glabrata* (Benth.) S.R.Stewart.
Mentha arvensis var. *glabriuscula* W.D.J.Koch.
Mentha arvensis f. *gnaphaliflora* (Borbás & Heinr.Braun) Topitz.
Mentha arvensis var. *gracilis* (Sole) Nyman.
Mentha arvensis var. *haplocalyx* (Briq.) Briq.
Mentha arvensis subsp. *haplocalyx* (Briq.) Briq.
Mentha arvensis var. *hillebrandtii* (Ortmann ex Malinv.) Briq.
Mentha arvensis f. *hirticalyx* Topitz.
Mentha arvensis f. *holubyana* Topitz.
Mentha arvensis var. *hostii* (Boreau) Rouy.
Mentha arvensis f. *hymenophylla* Topitz.
Mentha arvensis var. *illecebrosa* Briq.
Mentha arvensis f. *lanata* (Piper) S.R.Stewart.
Mentha arvensis var. *lanata* Piper.
Mentha arvensis var. *lanceolata* Becker.
Mentha arvensis f. *lanceolata* (Becker) Topitz.
Mentha arvensis f. *lanigera* S.R.Stewart.
Mentha arvensis subsp. *lapponica* (Wahlenb.) Nyman.
Mentha arvensis var. *legitima* Becker.
Mentha arvensis f. *licaensis* Topitz.
Mentha arvensis f. *losarvensis* Topitz.

Mentha arvensis f. *lucorum* Topitz.
Mentha arvensis f. *macrodonta* Topitz.
Mentha arvensis var. *major* Lej. & Courtois.
Mentha arvensis var. *marrubiastrum* F.W.Schultz.
Mentha arvensis var. *melanochroa* Briq.
Mentha arvensis var. *micrantha* F.W.Schultz.
Mentha arvensis var. *minor* Becker.
Mentha arvensis var. *multiflora* (Host) Nyman.
Mentha arvensis f. *mutabilis* Topitz.
Mentha arvensis f. *neesiana* Topitz.
Mentha arvensis var. *nobilis* Topitz.
Mentha arvensis f. *nummularia* (Schreb.) Topitz.
Mentha arvensis f. *obtusidentata* Topitz.
Mentha arvensis var. *obtusifolia* Lej. & Courtois.
Mentha arvensis var. *occidentalis* (Rydb.) G.N.Jones.
Mentha arvensis f. *ocymoides* Topitz.
Mentha arvensis f. *olythodos* Topitz.
Mentha arvensis f. *pacheri* Topitz.
Mentha arvensis f. *pacheriana* Topitz.
Mentha arvensis var. *palatina* F.W.Schultz.
Mentha arvensis var. *palitzensis* Topitz.
Mentha arvensis f. *palustris* Topitz.
Mentha arvensis subsp. *parietariifolia* (Becker) Briq.
Mentha arvensis var. *parietariifolia* Becker.
Mentha arvensis var. *parviflora* Boenn.
Mentha arvensis var. *pascuorum* Topitz.
Mentha arvensis f. *pastoritia* Topitz.
Mentha arvensis var. *pauliana* (F.W.Schultz) Nyman.
Mentha arvensis var. *pavoniana* (Briq.) Briq.
Mentha arvensis f. *pedunculata* D.Löve & J.-P.Bernard.
Mentha arvensis var. *pegaia* Topitz.
Mentha arvensis var. *penardii* Briq.
Mentha arvensis subsp. *piperascens* (Malinv. ex Holmes) H.Hara.
Mentha arvensis f. *plagensis* Topitz.
Mentha arvensis var. *praeclara* (Topitz) Topitz.
Mentha arvensis var. *praecox* (Sole) Sm.
Mentha arvensis var. *procumbens* Becker.
Mentha arvensis f. *procumbens* (Thuill.) Topitz.
Mentha arvensis f. *pseudoagrestis* Topitz.
Mentha arvensis f. *puberula* S.R.Stewart.

- Mentha arvensis* f. *pulegiformis* (Heinr.Braun) Topitz.
Mentha arvensis var. *radicans* Boenn.
Mentha arvensis f. *regularis* Topitz.
Mentha arvensis var. *riparia* Fr.
Mentha arvensis var. *rubra* Benth.
Mentha arvensis var. *sabranskyi* Topitz.
Mentha arvensis var. *sachalinensis* Briq.
Mentha arvensis f. *salebrosa* (Boreau) Topitz.
Mentha arvensis f. *savensis* Topitz.
Mentha arvensis var. *schmitzii* Briq.
Mentha arvensis var. *scordiastrum* (F.W.Schultz ex Malinv.) Nyman.
Mentha arvensis var. *scribae* (F.W.Schultz) Heinr.Braun.
Mentha arvensis f. *serpentina* Topitz.
Mentha arvensis f. *setigera* Topitz.
Mentha arvensis var. *silvicola* Topitz.
Mentha arvensis var. *simplex* Timb.-Lagr.
Mentha arvensis var. *slichoviensis* (Opiz) Topitz.
Mentha arvensis f. *sphenophylla* Topitz.
Mentha arvensis f. *styriaca* Topitz.
Mentha arvensis f. *subarguta* Topitz.
Mentha arvensis var. *subcordata* Rouy.
Mentha arvensis f. *subrotunda* (Schur ex Heinr.Braun) Topitz.
Mentha arvensis f. *suecica* Topitz.
Mentha arvensis subsp. *sylvatica* (Host) Briq.
Mentha arvensis var. *sylvatica* (Host) Briq.
Mentha arvensis f. *sylvatica* (Host) Topitz.
Mentha arvensis f. *tenuifolia* Topitz.
Mentha arvensis var. *varians* (Host) Topitz.
Mentha arvensis f. *vicearvensis* Topitz.
Mentha arvensis var. *villosa* (Benth.) S.R.Stewart.
Mentha arvensis var. *zollingeri* Briq.

Familia

Lamiaceae

Hábitat y distribución

Distribución circumboreal. Es nativa de las regiones templadas de Europa, aunque esta ausente en la mayoría de las islas, y de Asia central y occidental, Este del Himalaya, Este de Siberia, India y Nepal. Se ha naturalizado en Norteamérica, en Canadá y Estados Unidos. Se cultiva en Asia tropical: Vietnam, Malasia, Filipinas y Singapur.

Vive en lugares húmedos o encharcados, en praderas, juncales y junto a charcos de agua entre unos 360 m y hasta 1.540 m, de julio a octubre. En España es una especie poco frecuente que presenta poblaciones dispersas en la mitad Norte del país, en la vertiente norte del Sistema Central y en Valencia.

Descripción

Es una planta aromática, herbácea, perenne (hemicritófito), con estolones y tallos enraizantes. Tallos erguidos que alcanzan los 10–60 cm (raramente los 100 cm) de altura, con pelos blanquecinos dispersos, casi glabros en la porción basal. Las hojas son opuestas, simples, elípticas, ovadas, agudas, con base atenuada de 2-6,5 cm de longitud y 0,7-3 cm de ancho, algo pelosas sobretodo sobre los nervios en el haz y con los márgenes serrados; peciolo de 1,5 mm. Inflorescencias formadas por 3-13 verticilastros con 10-40 flores cada uno y de 9-1,7 cm de diámetro, subsféricas en umbela. Las flores hermafroditas, con pedicelos de 2-3,5 mm. Cáliz rojizo, acampanado, de 2,5-3,5 mm, con cinco dientes, con pelos en la parte superior, glándulas esferoidales, a veces muy pelosos. Corola de unos 5 mm, bilabiada, con pétalos soldados en tubo en la base, con cuatro lóbulos, el superior escotado, de color púrpura pálido cotado. Cuatro estambres epipétalos y estigma bífido ambos exsertos. Fruto en núcula elipsoide, de 0,8 x 0,6 mm, color castaño.

Observaciones

La menta se usa como carminativo y expectorante. La planta es muy eficaz en el tratamiento de dolores de cabeza, garganta, rinitis, tos, dolor, cólico, prurigo y vómitos. Sirve como un buen antiséptico y antibacteriano. También juega un papel importante en el alivio de las encías inflamadas, úlceras en la boca y dolor de muelas. Las hojas trituradas y molidas se utilizan en el tratamiento de picaduras de insectos. La decocción e infusión de sus hojas y tallos ayuda en la fiebre, dolores de estómago, dismenorrea y la diuresis. Las hojas frescas se trituran e inhalan contra el mareo. Las hojas machacadas se aplican también en el frente y la sien, para curar dolores de cabeza. Para el tratamiento de la artritis, las hojas cocidas a fuego lento y machacadas se aplican sobre las articulaciones dolorosas o músculos cuando todavía están calientes. Las infusiones de menta se pueden usar como enjuague bucal. El mentol extraído de la planta se utiliza en la preparación de los bálsamos. También utiliza como un agente saborizante en muchas preparaciones culinarias.

En *Mentha arvensis* se consideran cuatro variedades infraespecíficas:

- *Mentha arvensis* var. *arvensis*
- *Mentha arvensis* var. *glabrata* (Benth.) Fernald
- *Mentha arvensis* var. *javanica* (Blume) Hook.f.
- *Mentha arvensis* var. *piperascens* Malinv. ex Holmes

Posible efecto de radioprotección

Jagetia y Baliga (2002) realizaron el estudio con extracto clorofórmico de *M. arvensis* (0, 2,5, 5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg p.c.) administrado intraperitonealmente a ratones expuestos a 10 Gy de radiación γ . Se observó que la concentración más eficaz fue la de 10 mg/kg p.c., de forma que los siguientes experimentos se realizaron con esta dosis. La misma concentración de extracto fue evaluada para diferentes dosis de radiación (6 a 10 Gy) reduciendo la severidad de los síntomas de la radiación y la mortalidad a todas las dosis de exposición. Concretamente, para una dosis de 7 Gy, la concentración de 10 mg/kg p.c. de *M. arvensis* administrada durante cinco días consecutivos antes de la irradiación ofreció un factor de reducción de dosis del 1,2 y protegió a los ratones de una muerte por síndrome gastrointestinal y de la depleción del número de células de médula ósea.

IV.12. *Mentha piperita* L. Sp. Pl.: 576 (1753).

Nombre común

Español: Menta piperita, piperita monte yuyo o toronjil de menta, sándalo de jardín.

Alemán: Minze, pfefferminze.

Chino (pinyin): 辣薄荷 (La bo he).

Checo: Máta peprná.

Finlandés: Piparminttu.

Hindi: Gamathi pudinah.

Inglés: Brandy mint, peppermint.

Francés: Menthe poivrée.

Italiano: Menta piperita.

Vietnamita: Bạc hà.

Letón: Piparmētra.

Japonés: Koshou hakka (コショウハッカ), Seiyou hakka (セイヨウハッカ),

Peppermint (ペパーミント).

Portugués: Hortelã-pimenta

Ruso: Мята перечная.

Sueco: Pepparmynta

Turco: Bahçe nanesi.

Sinonimia

Mentha × *balsamea* Willd.

Mentha × *braousiana* Pérard.

Mentha × *concinna* Pérard.

Mentha × *crispula* Wender.

- Mentha* × *glabra* Bellardi ex Colla.
Mentha × *glabrata* Vahl.
Mentha × *hercynica* Röhl.
Mentha × *hircina* Hull.
Mentha × *hortensis* Ten.
Mentha × *kahirina* Forssk.
Mentha × *langii* Geiger ex T.Nees.
Mentha × *napolitana* Ten.
Mentha × *nigricans*.
Mentha × *odora* Salisb.
Mentha × *officinalis* Hull.
Mentha × *pimentum* Nees ex Bluff & Fingerh.
Mentha × *piperita* f. *puberula* Topitz.
Mentha × *piperita* f. *rotundella* Topitz.
Mentha × *piperita* subsp. *citrata* (Ehrh.) Briq.
Mentha × *piperita* var. *beckeri* Briq.
Mentha × *piperita* var. *braousiana* (Pérard) Briq.
Mentha × *piperita* var. *calophylla* Briq.
Mentha × *piperita* var. *calvifolia* Briq.
Mentha × *piperita* var. *crispa* (L.) W.D.J.Koch.
Mentha × *piperita* var. *crispula* (Wender.) Heinr.Braun.
Mentha × *piperita* var. *durandoana* (Malinv. ex Batt. & Trab.) Briq.
Mentha × *piperita* var. *globosiceps* Briq.
Mentha × *piperita* var. *hercynica* (Röhl.) Briq.
Mentha × *piperita* var. *heuffelii* (Heinr.Braun) Topitz.
Mentha × *piperita* var. *hispidula* Briq.
Mentha × *piperita* var. *hudsoniana* Heinr.Braun.
Mentha × *piperita* var. *inarimensis* (Guss.) Briq.
Mentha × *piperita* var. *langii* (Geiger ex T.Nees) W.D.J.Koch.
Mentha × *piperita* var. *langii* (Geiger ex T.Nees) W.D.J.Koch.
Mentha × *piperita* var. *officinalis* Sole.
Mentha × *piperita* var. *officinalis* Sole.
Mentha × *piperita* var. *ouweneelii* Lebeau & Lambinon.
Mentha × *piperita* var. *pennsylvanica* Briq.
Mentha × *piperita* var. *pimentum* (Nees ex Bluff & Fingerh.) Nyman.
Mentha × *piperita* var. *piperoides* (Malinv.) Rouy.
Mentha × *piperita* var. *poicila* Topitz.
Mentha × *piperita* var. *subhirsuta* Benth.
Mentha × *piperita* var. *subhirsuta* Benth.
Mentha × *schultzii* Boutigny ex F.W.Schultz, Arch.

Mentha × tenuis Frank ex Benth. nom. inval.

Mentha aquatica f. *piperita* (L.) G.Mey.

Mentha hortensis var. *citrata* Ten.

Mentha piperita var. *balsamea* (Willd.) Rouy.

Familia

Lamiaceae

Hábitat y distribución

Nativa en toda Europa hasta el centro de Asia, India, Japón, Kirguistán, Rusia, Turkmenistán, en África (Islas Azores), Australia y Nueva Zelanda y en Norteamérica en Canadá y EEUU. Ampliamente extendida como naturalizada en jardines en todo el mundo, en África (Marruecos, Kenia, Tanzania y Angola); En Asia (India, Japón, China, Kirguistán; Turkmenistán, Federación de Rusia (incluye la parte europea) Norteamérica (Canadá y EEUU) y Sudamérica (Brasil, Argentina y Chile).

Descripción

Es un híbrido estéril obtenido del cruce de *Mentha aquatica* y *Mentha spicata*, de olor mentolado y sabor picante. Planta herbácea, hemicriptófito con tallos muy ramificados, ligeramente hispídeos, de entre 30 y 90 cm de altura de sección cuadrangular, que nacen de un rizoma subterráneo del que brota un extenso sistema radicular. Las hojas son pecioladas, opuestas, lanceoladas y ovado-lanceoladas, 4-8 (-9) × 2-4 cm, con el ápice agudo, la base redondeada o algo cordada y los márgenes serrados, con el haz de color verde oscuro, glandulares, algo pelosas en el envés, con nervios laterales marcados y paralelos. Peciolos de 1-2 mm. De las axilas foliares brotan los tallos florales en los que desde comienzos del verano aparecen inflorescencias, verticilastros terminales de contorno redondeado en su parte superior en forma de espiga laxa interrumpida en la base; brácteas linear-lanceoladas, ligeramente más largas que el cáliz, ciliadas. Pedicelo de aproximadamente 1 mm. Flores pequeñas de hasta 8 mm; cáliz tubular, teñido de púrpura, puberulento o subglabro, glandular en el exterior; con 5 dientes, linear-subulado, aproximadamente 1 mm, ciliado. Corola tetralobulada, blanca o rojiza en los lóbulos, de unos 4 mm, tubo casi tan largo como el cáliz; lóbulos subiguales, el superior emarginado. Frutos núculas obovoides marrones, de unos 0,7 mm, ápice glandular. Florece en julio y fructifica en agosto.

Observaciones

Tiene semejantes usos y aplicaciones que *Mentha arvensis*.

Posible efecto de radioprotección

Samarth y Kumar (2003) obtuvieron un valor de 1,78 del factor de reducción de la dosis cuando trabajaron con el extracto acuoso, a una concentración de 1 g/kg p.c.

Este efecto de radioprotección con el uso de la menta afecta a diferentes sistemas:

- *Sistema linfobematopoyético*. La administración oral de extractos acuosos o de aceite de menta (lo que indica que es independiente de su polaridad) aumenta eritrocitos totales y leucocitos, así como la concentración de hemoglobina y los valores del hematocrito (Samarth y Kumar, 2003; Samarth, 2004). Samarth (2007) observó con estos extractos este mismo incremento en las células de la médula ósea y en los niveles séricos de la eritropoyetina. Estos datos se justificaron por los efectos antiinflamatorios y antioxidantes.
- *Sistema gastrointestinal*. Samarth (2002) detectó un efecto protector en los enterocitos, disminuyendo las alteraciones de la mucosa gástrica, con el uso del extractos acuosos tras someter a ratas albinas suizas a una dosis de 8 Gy.
- *Comportamiento*. Haksar (2009) observó una disminución de la aversión gustativa tras el uso de aceite proveniente de una especie del género *Mentha* (*M. spicata*).
- *Sistema neurológico*. Hassan (2012) observó que los ratones irradiados pre-tratados con el extracto de *M. Piperita* experimentaron una mejora considerable en parámetros como la detención del ciclo celular y cerebral, apoptosis, expresión de la proteína p53 o disminución de los niveles de glutatión y SOD. Además, gracias a la inhibición de la expresión del factor P53 y la estimulación del dominio Bcl(2), el extracto de la *M. piperita* protegió la estructura cerebral del daño radioinducido.
- *Sistema gonadal masculino*. Samarth y Samarth (2009) justificaron que los extractos acuosos de *M. piperita* originaban niveles más bajos de peroxidación lipídica y de la actividad fosfatasa ácida reduciendo el daño testicular.

En una revisión del año 2010 realizada por Baliga y Rao sobre el potencial efecto radioprotector de la menta se revisaron algunas investigaciones con *M. piperita* que han mostrado que su extracto acuoso protegió órganos radiosensibles como los testículos así como el sistema gastrointestinal y hematopoyético. En la revisión se concluye que su capacidad radioprotectora era posible gracias a su efecto como sequestrador de radicales libres, antioxidante, quelante de metales, antiinflamatorio, antimutagénico y estimulador del proceso de reparación en el ADN.

IV.13. *Moringa oleifera* Lam. Encycl. [J. Lamarck & al.] 1(2): 398. 1785

Nombre común

Español: Árbol del ben, árbol de las perlas, paraíso de España, perla de la India, perlas del Oriente (México), árbol do los aspáragos, babano del arbo, ben, jacinto (Panamá), jazmin francés, resada (Puerto Rico), maranga, maranga

- calalu (Honduras), marango (Costa Rica, Nicaragua), palo de aceite, palo de abejas (República Dominicana), paraíso, paraíso blanco (Guatemala).
- Alemán: Behenbaum, behennussbaum, meerrettichbaum, pferderettichbaum.
- Arabe: Alim, Halim (Sudan), habbah ghaliah, rawag (Sudan), ruwag (Sudan), shagara al ruwag (Sudan), shagara al ruway (Sudan).
- Bisaya: Alungai, dool, malungit, kamunggay.
- Camboyano: Daem mrom, daem mrum.
- Checo: Moringa olejná.
- Checo: Moringa olejná.
- Chino (pinyin): 辣木 (*La mu*).
- Danés: Behennødtræ.
- Francés: Ben ailé, ben ailée, ben oléifère, moringa ailée, pois quénique.
- Hausa: Bagaruwar maka (Nigeria), bagaruwar masar (Nigeria), barambo, danga, koraukin zaila (Nigeria), mágurua maser (Togo), rimirin nacara (Nigeria), rimirin turawa (Nigeria), samarin, shipka hali (Nigeria), shuka halinka (Nigeria), zogalagandi (Cameroun), zôgala gandi (Niger), zogalla-gandi (Nigeria).
- Holandés: Benboom, peperwortel boom.
- Húngaro: Lóretekfá.
- Inglés: Ben tree, behn tree, behen tree, benzolive tree (EEUU), drumstick, drumstick tree, horseradish tree, west Indian ben.
- Italiano: Been, bemen.
- Japonés: Marungai (マルンガイ), Wasabi no ki (ワサビノキ).
- Laosiano: B'loum.
- Malabar: Moringa, morunna, muringa, muringai, muringakka (fruta), murinna, sigru.
- Nepalí: Sajiwan, sitachini, swejan.
- Oriya: Munigha, sajana, saijna, sajina, shajna, soandal, sujuna.
- Portugués: Acácia branca, moringa, muringueiro.
- Ruso: Моринга олейфера.
- Swahili: Mboga chungu (Tanzania), mjungu moto (Tanzania), mlonge (Kenya), mlongo (Kenya), mronge (Kenya), mrongo (Kenya), mlongo (Kenya), mzunze (Kenya), mzungu (Kenya), shingo (Kenya).
- Tagalo: Kalungai, kamalungua, malongai, malungai, malunggay talbos, mulangai, mulangay, mulanggay.
- Urdu: Sahajna.
- Vietnamita: Chùm ngây.
- Yoruba: Adagba malero (Nigeria), ewé igablé (Benin), ewé igbalé (Nigeria), ewé ilé (Benin, Nigeria), ewe igbale (Nigeria), ewé oyibo (Benin), idagbo monoyé (Nigeria).

Sinonimia

Guilandina moringa L.
Hyperanthera moringa (L.) Vahl
Moringa moringa (L.) Millsp.
Moringa pterygosperma Gaertn.
Moringa zeylanica Burmann

Familia

Moringaceae

Hábitat y distribución

Nativa de Asia tropical, bosques tropicales y las tierras bajas del noroeste de la India (Malabar, Ceilán) de donde no hay recolecciones recientes. Se cultiva como planta ornamental o agrícola en países tropicales. Aparece ocasionalmente en márgenes de carreteras y en áreas alteradas pero no en hábitats no alterados. Ampliamente introducida por todo el mundo. En Pakistán quizá sea nativa de Baluchistan, Sind, Punjab. En China cultivada en Guangdong, Taiwan, Yunnan. También introducida en América del Norte, en Arizona, California y Florida.

Descripción

Árbol (fanerófito) caducifolio de 1-10 metros de alto y hasta 40 cm de diámetro, de raíces tuberosas de consistencia leñosa al envejecer. Tiene una copa abierta y esparcida de ramas inclinadas y frágiles, un follaje "plumoso" de hojas pinadas y una corteza gruesa, gris, lisa o algo rugosa. Ramas jóvenes glabras o algo pubescentes, colgantes al envejecer. Hojas con fuerte olor a rábano, alternas, tripinnadas, de 30-60 cm de largo (incluyendo pecíolo de 4-15 cm), raquis pubescente, delgado, pulvinado y articulado en la base, foliolos distribuidos en 4-8 pares de pinnas; pinnas más grandes cerca de la base de la hoja a su vez, 2 ó 3 veces pinnadas; foliolos 75-150 mm, pares distales representados por pares de foliolos individuales a lo largo del raquis principal; lámina brillante de color verde oscuro, (0,5-) 1 2 (-3) × (0,3) 0,5-1,5 (-2) mm, base redondeada a cuneada, ápice redondeado a emarginado, raquis de la pínula articulado con una pequeña glándula redondeada, glándulas 3-5 mm (más pequeñas en el ápice), foliolos 3-9 (-11), 1 a 1,75 (-2,4) cm de largo, por 0,5-1,8 cm de ancho, escasamente tomentosos en el haz, glabros en el envés; folíolos laterales elípticos, terminal obovado y un poco más grande; peciólulo 1-4 mm de largo. Inflorescencia paniculada de 8-30 cm de largo con yemas ovoides. Flores blancas, aproximadamente 2,5 cm de diámetro, con pedúnculo de 1,3-2,1 cm de largo, fragantes de olor dulce, a miel. Cáliz con tubo piloso; lóbulos ligeramente desiguales, petaloides, imbricados, lineares a

lanceolados, 1,3-1,5 cm de largo, 5-6 mm de ancho, recurvados, con rayas amarillas prominentes en el centro, entero, obtuso. Pétalos blancos, los anteriores erectos, recurvados, ascendiendo imbricados, espatulados con venas prominentes, 1,2-1,8 cm de largo, 5-6 mm de ancho, agudos, enteros. Estambres 5, alternando con 5 (-7) filamentos estériles o, a veces estambres, no funcionales o estaminodios, filamentos pubescentes en la base, amarillos, estambres 1 cm de largo con filamentos de 7 mm de largo. Ovario oblongo, c. 5 mm de largo, estilo cilíndrico, menos piloso que el ovario. Frutos cápsulas formando vainas colgantes con tres valvas, 30-45 cm de largo, superficie con 9 nervios, algo tomentosas cuando son jóvenes. Las semillas marrón pálido a marrón oscuro casi negras, redondeadas, aladas, triangulares, incrustadas en los hoyos de las válvulas que son plateadas en el interior. Floración al final de la estación seca cuando la planta carece de hojas. Fructifica en junio-diciembre, a la vez que van apareciendo las hojas.

Observaciones

Todas las partes de la planta son de importancia económica: las hojas son muy nutritivas, las flores son comestibles, las semillas contienen grandes cantidades de aceite de alta calidad, utilizado por fabricantes de relojes como un lubricante en maquinaria delicada y el prensado que queda después de la extracción de aceite contiene una de los más potentes floculantes conocidos derivados de plantas el cual se utiliza como clarificante de agua turbia. Las raíces se usan como condimento como sustituto del rábano picante y ha sido utilizada como medicamento vesicante por anglo-indios. Las flores y frutos inmaduros se comen en curries y se dice que son buenos rubefacientes. Las ramas se podan con frecuencia para forraje, *Moringa oleifera* es de crecimiento extremadamente rápido (hasta 7 metros en el primer año a partir de semillas), con rendimientos de cerca de 10 toneladas de fruta/ha/año.

Moringa pterygosperma Gaertner ha sido citada comúnmente como sinónimo de *M. oleifera*. Sin embargo, el nombre es ilegítimo, ya que se basa en *Guilandina moringa*.

Posible efecto de radioprotección

Rao (2001) estudió los extractos metanólicos de hojas de *M. oleifera* inyectados intraperitonealmente (150 mg/kg p.c.) en ratas albinas suizas en una sola dosis o en cinco fracciones de 30 mg/kg cada una, las cuales se expusieron a 4 Gy una hora después. Esta dosis de extracto previno el mareo inducido por la radiación, redujo la mortalidad radioinducida, aumentó el tiempo medio de supervivencia y elevó la DL_{50} desde 8,9 a 10,5 Gy, observándose un valor de 1,18 del factor de reducción de la dosis. Además, esta dosis del extracto mantuvo el índice del bazo

cerca de los niveles basales, estimuló a las unidades formadoras de colonias en el bazo, mantuvo los niveles de células rojas, blancas, plaquetas y hemoglobina de la sangre periférica, redujo los eritrocitos policromáticos micronucleados de la médula ósea inducidos por la radiación y redujo significativamente el daño cromosómico causado en la médula ósea. Los resultados demostraron que son las dosis fraccionadas las que presentan un mayor porcentaje de radioprotección frente a la unidosis.

IV.14. *Nelumbo nucifera* Gaertn. Fruct. Sem. Pl. i. 73 (1788).

Nombre común

Español: Loto sagrado, rosa del Nilo, raíz de loto (raíz).

Alemán: Indischer lotus, indischer lotusblume.

Bengalí: Kombol, komal, pudmapudu, padama.

Inglés: East Indian lotus, Egyptian lotus, Indian lotus, lotus, lotus root, Oriental lotus, sacred bean of India, sacred lotus, sacred water lily.

Coreano: Yon puri (raíz).

Chino (pinyin): 荷 (He), 荷花 (he hua), 荷叶 (he ye), 莲(lian).

Francés: Fève d'Egypte, lotus des Indes, lotus du Nil, lotus indien, lotus magnolia, lotus sacré, lotus sacré de l'Inde.

Italiano Fior di loto, loto.

Japonés: Hasu (ハス), renkon (レンコン).

Malabar: Tamara.

Malayo: Bunga telpok, seroja, teratai.

Nepalí: Kamal. Raato kamal.. Raato thuulo kamal.

Ruso: Лотос орехоносный.

Portugués: Flor-de-lótus, lótus-da-India, lótus-do-Egipto, lótus-egípcio, lótus-sagrado.

Tailandés: Bua luang.

Urdu: Nilufer.

Sinonimia

Nelumbo komarovii Grossh.

Nelumbium nuciferum Gaertn.

Nelumbo caspica (Fisch.) Schipcz.

Nelumbo caspica Fisch.

Nelumbo nucifera Gaertn. var. *macrorhizomata* Nakai.

Nelumbo speciosa var. *alba* F.M.Bailey.

Nelumbo speciosa Willd.

Nymphaea nelumbo L.

Familia

Nelumbonaceae

Hábitat y distribución

La especie se distribuye de manera natural por el sur de Rusia (delta del Volga), Cercano Oriente (Azerbaiyán, Irán), Siberia oriental, China, Pakistán, Bután, Nepal, India, Sri Lanka, Japón, Corea, Taiwán, Birmania, Tailandia, Vietnam, Indonesia, Malasia, Filipinas, Nueva Guinea y Australia; ha sido introducida en el sudeste de Estados Unidos como especie ornamental y esporádicamente se ha observado naturalizada a partir de los cultivos. En Europa se cultiva en algunos países mediterráneos, está naturalizada en Rumanía y nordeste de África (Egipto) y norte de Australia. Desde tiempos antiguos, se cultiva por sus semillas comestibles, la afamada “faba aegyptiaca” de los romanos. También se comen los rizomas. En estado natural vegeta en lagos, estanques y lagunas, entre 0 y 400 metros sobre el nivel del mar.

Descripción

Hierbas perennes, acuáticas profundamente enraizadas en el fondo de los estanques, con rizomas ramificados reptantes con numerosos catafilos formando tubérculos al final de la temporada de crecimiento. Hojas alternas, con estípulas envainadoras, que surgen a partir del rizoma y se desarrollan fuera del agua o flotantes, sobre largos peciolo de hasta 2 metros o más, limbo peltado de 60 cm, nerviatura radial, papiráceo, glabro, glauco, azul verdoso en el haz, reniforme a orbicular, con una cubierta cética hidrófoba en el haz, margen entero. Flores solitarias, axilares largamente pedunculadas, hermafroditas, hipóginas, actinomorfas, olorosas, entomófilas, sobrenadando o por encima de la superficie del agua. Pedúnculo floral casi igualando el peciolo, generalmente plagado de espinas ganchudas. Tépalos numerosos, exteriores ovados, de ápice agudo, 15-30 x 20-25 mm, interiores elípticos grandes, 70-100 x 35-45 mm, de color rosado, o prácticamente blancos, 1-13 cm. Estambres numerosos, 25 mm de largo, anteras, 1-2 cm, dehiscentes por hendiduras longitudinales. Carpelos numerosos, libres, dispersos e incrustados en las cavidades de la parte superior aplanada del receptáculo. Receptáculo de 10 cm de diámetro, cónico, turbinado, es decir dispuesto con la parte ancha en el ápice y la estrecha en la base. Base redondeada u obtuso-cónica. Ovario unilocular; uniovulado, primordios seminales colgantes, estilos muy cortos; estigmas capitados. Los frutos complejos están formados por el receptáculo floral acrescente y las núculas insertas en fosetas en él. Fruto ovoide, 10-20 x 7-13 mm, más de 1,5 veces más largo que ancho, glabro, marrón oscuro o negro, nuciforme, indehiscente, pericarpo grueso, endurecido. Las semillas sin endosperma y perisperma, embrión ancho dicotiledoneo, carnoso. Florece entre junio y agosto.

Observaciones

Por sus flores grandes y vistosas tiene un uso muy extendido en jardinería, se utilizan numerosos cultivares con diferentes pautas florales para cubrimiento de superficies de agua, como estanques, etc., a pesar de sus flores efímeras. Los rizomas se comen y también las semillas, crudas, tostadas o cocidas. También se usa en medicina popular. Se considera planta sagrada en la India y China, así como lo fue en el Antiguo Egipto. Las flores de loto, ya sea por su llamativa belleza, ya sea por surgir del “fondo” de las aguas han resultado simbólicas en las religiones del Antiguo Egipto, la India y luego en las de China (budismo). En Egipto los lotos representan la resurrección, por emerger resplandecientes desde las profundas aguas. También es símbolo de pureza en Corea, además tiene la particularidad de crecer incluso en el lodo; es decir llega como una bendición para mejorar una situación. En China, donde se han encontrado semillas con más de 7.000 años, el loto está asociado a longevidad, y todas las partes de ella tienen supuestamente características medicinales. Las flores y los pedicelos se utilizan como un tónico cardíaco y hepático. Las semillas se utilizan para enfermedades cutáneas y también el polvo del rizoma se utiliza medicinalmente. Antiguamente el Loto Sagrado se fumaba o se consumía en forma de té con la idea de que se experimentaría un sentimiento de alegría que inundaba cuerpo y mente. Las propiedades tranquilizadoras en el loto son reconocidas desde siempre, al atenuar los impulsos y los estímulos sexuales, por lo que se ha incorporado a la composición de anafrodisiacos industriales. Ampliamente cultivada en Cachemira por su miel.

Posible efecto de radioprotección

Duan (2010) trabajó con extractos de acetona acuosa de la vaina de la semilla en ratones albinos suizos; los cuales fueron pretratados, antes de irradiarlos (8,9 y 10,5 Gy), con 200 mg/kg vía intragástrica durante 15 días, observándose un valor de 1,18 del factor de reducción de la dosis. Esta dosis previno el mareo inducido por la radiación, redujo la mortalidad radioinducida, aumentó el tiempo medio de supervivencia y elevó la DL_{50} desde 8,9 a 10,5 Gy, observándose un valor de 1,18 del coeficiente de reducción de la dosis. Además, esta dosis del extracto mantuvo el índice del bazo cerca de los niveles basales, estimuló a las unidades formadoras de colonias en el bazo, mantuvo los niveles de células rojas, blancas, plaquetas y hemoglobina de la sangre periférica, redujo los eritrocitos policromáticos micronucleados de la médula ósea inducidos por la radiación y redujo significativamente el daño cromosómico causado en la médula ósea.

IV.15. *Ocimum tenuiflorum* L.

Nombre común

Español: Tulsí.

Alemán: Indisches Basilikum.

Asamés: Tulasii.

Camboyano: Che tak, che tak me, mareah proeu, mrea preu.

Francés: Basilic sacré, basilic sacré à feuilles vertes, basilic thaïlandais.

Hindi : Baranda. Jangalii tulasii. Kaalaa tulasii. Krishna tulasii. Tulasii, Varanda.

Inglés: Holy basil, Monks' basil, red basil, rough basil, sacred basil, siamese basil.

Laosiano: Phak i tou.

Nepalí : Krisna (Krishna). Tulsii maa.

Portugués: Manjeriçã-branco, tulase.

Tailandes: saphaa, sa phao lom deng, sa phao lom khao.

Urdu: Janglitulshi, kali tulsi.

Sinonimia

Geniosporum tenuiflorum (L.) Merr.

Lumnitzera tenuiflora (L.) Spreng.

Moschosma tenuiflorum (L.) Heynh.

Ocimum anisodorum F.Muell.

Ocimum caryophyllinum F.Muell.

Ocimum hirsutum Benth.

Ocimum inodorum Burm.f.

Ocimum monachorum L.

Ocimum sanctum L.

Ocimum sanctum var. *angustifolium* Benth.

Ocimum sanctum var. *cubensis* Gomes.

Ocimum sanctum var. *hirsutum* (Benth.) Hook.f.

Ocimum scutellarioides Willd. ex Benth.

Ocimum subserratum B.Heyne ex Hook.f.

Ocimum tenuiflorum var. *anisodorum* (F.Muell.) Domin.

Ocimum tenuiflorum f. *villicaulis* Domin.

Ocimum tomentosum Lam.

Plectranthus monachorum (L.) Spreng.

Familia

Lamiaceae

Hábitat y distribución

El área de distribución natural no está del todo clara pero actualmente es una especie tropical y subtropical desde Asia hasta Australia. Habita en áreas arenosas secas entre 400-900 m de altitud en India, Nepal (Himalaya), Ceilán, Bengala, Indonesia, Malasia, Philippines, Camboya, Laos, Myanmar, Filipinas, Tailandia, Vietnam y en China en Hainan, Sichuan, Taiwan. Naturalizada y a menudo cultivada en cualquier parte en los trópicos.

Descripción

Arbusto (nanofanerófito) de 1 m de altura, muy ramificado. Ramas erectas de base leñosa, con pelos esparcidos. Hojas aromáticas, opuestas, con limbo oblongo, 2,5-5,5 × 1-3 cm, puberulento, glandular en haz y envés, base cuneada a redondeada, margen superficialmente ondulado-aserrado, ápice obtuso, pecíolo 1-2,5 cm. Inflorescencias verticilastros de seis flores, en tirso o panículas terminales pedunculadas, de 6-8 cm; brácteas sésiles, cordadas, aproximadamente 1,5 x 1,5 mm, ápice agudo; pedúnculo 1-1,5 cm. Pedicelo floral de aproximadamente 2,5 mm. Cáliz de piezas soldadas en la base, acampanado, aproximadamente 2,5 mm en la flor, 4-4,5 mm en el fruto, veloso, tubo de aproximadamente 1,5 mm, diente medio del labio superior en general oblato, abruptamente agudo, dientes laterales anchamente triangulares, más cortos que los dientes del labio inferior; labio inferior; espinescente dientes lanceolados, ápice espinoso. Corola bilabiada, blanca o rojiza, aproximadamente 3 mm, algo puberulenta, tubo de aproximadamente 2 mm, dilatado en la garganta, el labio superior de menos de 1 x 2,5 mm, con dos lóbulos ovados; labio inferior trilobado, oblongo, aproximadamente 1 × 0,6 mm, plano. Cuatro estambres epipétalos, ligeramente exsertos, libres, filamentos posteriores puberulentos en la base. Ovario bicarpelar, tetralocular, estigma bifido. Fruto en núcula ovoide, marrón, aproximadamente 1 × 0,7 mm, glandular-foveolado. Florece en febrero-junio, fructifica en marzo-agosto.

Observaciones

Los hindúes la denominan albahaca sagrada o santa. La planta de tulsí tiene un papel importante en la tradición religiosa del hinduismo, en la cual los devotos adoran diariamente a la planta y a sus hojas. La presencia de una planta de tulsí simboliza la religiosidad de una familia hinduista, un hogar se considera vacío si no hay una planta de tulsí. Se conocen varias formas de colores con combinaciones de hojas y cálices púrpuras o verdes y corolas de color púrpura o blanco. En todo el

sur de Asia se la conoce como planta medicinal y ha sido utilizada durante más de 2.000 años por la medicina ayurveda o medicina hindú tradicional, debido a sus propiedades curativas. Es considerada un adaptógeno que ayuda a adaptarse al estrés y también podría proteger contra el envenenamiento por radiación. Además de su uso medicinal, tiene importancia como aditivo alimenticio pues las hojas se usan como condimento en ensaladas y como sustituto del té. Se usa regularmente en la cocina tailandesa donde se la llama albahaca sagrada tailandesa. La planta contiene ácido oleanólico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, β -cariofileneo, carvacrol, eugenol y linalol.

Posible efecto de radioprotección

Ganasoundari (1997) investigó el extracto acuoso de hojas de *O. tenuiflorum* (10 mg/kg p.c.) intraperitonealmente durante cinco días consecutivos, siendo irradiadas las ratas adultas suizas (1-6 Gy) y observándose un valor de 2,63 del factor de reducción de la dosis. Un año más tarde, estos mismos autores (Ganasoundari, 1998) realizaron un estudio combinando estos extractos con amifostina y observaron un efecto sinérgico que repercute en una mayor protección cromosómica y en una reducción de la toxicidad de la amifostina.

IV.16. *Panax ginseng* C. A. Mey Rep. Pharm. Prakt. Chem. Russ. 7: 524 (1842).

Nombre común

Español: Ginseng asiático, ginseng chino, ginseng coreano, ginseng rojo.

Alemán: koreanischer Ginseng

Chino (pinyin): (Ren shen)

Coreano: In sam (인삼), san sam (산삼).

Inglés: Asian ginseng, asiatic ginseng, Korean ginseng, Manchurian ginseng, oriental ginseng, red ginseng (cuando las raíces son peladas al vapor y secadas), white ginseng (cuando son secadas las raíces al sol).

Japonés: Chousen ninjin (チョウセンニンジン), ninjin (ニンジン), otane ninjin (オタネニンジン), yakuyou ninjin (ヤクヨウニンジン).

Portugués: Ginsão, ginseng da China, ginseng da Coreia do Sul, jinsão, jinsão da China.

Tailandés: Som (โสม), som kao li (Bangkok) (โสมเกาหลี).

Sinonimia

Aralia ginseng (C.A.Mey.) Baill.

Aralia quinquefolia var. *ginseng* (C.A.Mey.) auct.

Panax chin-seng Nees.

Panax quinquefolius var. *ginseng* (C.A. Mey.) Regel & Maack.

Panax verus Oken.

Familia

Araliaceae

Hábitat y distribución

Nativa en toda la Federación de Rusia, Corea del Norte y Nordeste de China en bosques mixtos y de planifolios. Se cultiva en regiones templadas y en China en Hebei y Shanxi.

Descripción

Es una planta herbácea perenne, de 30-60 cm de altura que desarrolla rizomas fusiformes o cilíndricos en 1-2 fascículos. La raíz es carnosa y gruesa y con el tiempo, como ocurre con otras raíces, entre ellas la mandrágora, puede adoptar una forma que recuerda a la figura humana. Hojas verticiladas, en grupos de 3-6, en el ápice del tallo, palmaticompuestas, con 3-5 folíolos; glabros en el envés, con pelos o tricomas aproximadamente 1 mm, en el haz, base anchamente cuneada, margen densamente aserrado, ápice acuminado largo; folíolos laterales ovados a ovado-rómbicos, 2-4 × 1,5-3 cm, folíolo central elíptico a oblongo-elíptico, 8-12 × 3-5 cm, base del pecíolo sin apéndices o estípulas. Inflorescencia en umbela solitaria, terminal con 30-50 flores, sobre un pedúnculo de 15-30 cm, generalmente más largo que el pecíolo; pedicelos florales de 0,8-1,5 cm. Cáliz con cinco dientes cortos; cinco pétalos imbricados. Androceo formado por cinco estambres. Ovario bicarpelar, con dos estilos. Frutos rojos, drupas, globoso-comprimidas, 4-5 × 6-7 mm; semillas reniformes, blancas.

Observaciones

El nombre de *Panax* procede del latín: panacea. Es una planta cuyas raíces se usan en la medicina tradicional china. La raíz sin restos de tierra se calienta para retirar los tejidos externos que protegen el interior. Se toma por vía oral sola o asociada con otras sustancias (vitaminas, minerales, etc.). Sus propiedades farmacéuticas se deben a la presencia de ginsenósidos. Sobre todas destaca la de estimulante vasomotor y del sistema nervioso. Tiene numerosas propiedades farmacológicas como esteroide anabólico. Se usa como producto antiestrés, tónico-revitalizante, depurativo y antianémico, sin evidencia concluyente definitiva. Sería hiperglucemiante, aumentando el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas. Permite controlar la presión arterial. Se le atribuyen propiedades afrodisíacas y anabolizantes. Estimula el sistema nervioso central (SNC) aumentando la actividad psíquica, la capacidad de concentración y disminuye la sensación de fatiga. No es una planta de acción

estimulante sino adaptógena. Se le atribuyen propiedades para combatir la pérdida de memoria y la fatiga física y mental. También se utiliza en el tratamiento de depresiones y atonía nerviosa, trastornos de la sexualidad y como coadyuvante en tratamientos de desintoxicación de alcohol, barbitúricos y opiáceos pues tiene un efecto antagonista de los depresores del SNC. Produce insomnio. Puede producir nerviosismo, erecciones permanentes y agresividad. Al parecer un consumo prolongado de productos con ginseng, puede prevenir el cáncer de colon.

Posible efecto de radioprotección

El ginseng incrementa el número de células de la médula ósea, del bazo, colonias formadoras de granulocitos-macrófagos, neutrófilos circulantes, linfocitos y plaquetas en ratones irradiados (Song, 2003). Además induce la producción de citocinas y el factor de necrosis tumoral requeridos en la recuperación hematopoyética. En el año 2005 se publicó una revisión del potencial radioprotector del ginseng (Lee, 2005). Los autores atribuían su amplio espectro de efectos médicos a los ginsenosidos y presentaban los trabajos publicados tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*. Los resultados indicaron que el extracto acuoso ofrecía mayor protección frente a las radiaciones ionizantes que las fracciones aisladas de ginsenosidos. Los mecanismos podrían ser tanto directos como indirectos, mediante su capacidad antioxidante, secuestrando radicales libres, como por su capacidad inmunomoduladora. Concluyeron que el ginseng posee propiedades antitumorales, atenuando los efectos deletéreos de la radiación en los tejidos sanos, siendo un agente prometedor para pacientes de radioterapia. Ivanova (2006) evaluaron en ratones la frecuencia de eritrocitos policromáticos micronucleados en células de la médula ósea. Cuando irradiaron al ratón a distintas concentraciones de ginseng o amifostina tanto 30 minutos antes como 15 minutos después de irradiar a 1,5 Gy de irradiación, encontraron que el ginseng redujo la frecuencia de los eritrocitos policromáticos micronucleados y la amifostina no redujo esta frecuencia pero estimuló la eritropoyesis. Lee (2006) evaluaron un extracto de ginseng americano con el ensayo de micronúcleos en sangre humana, irradiando *ex vivo* con ^{137}Cs . Aplicaron seis concentraciones distintas, 24 horas antes de irradiar, en el momento de la irradiación y 90 minutos después. La frecuencia de micronúcleos disminuyó de forma lineal a medida que aumentaba la concentración, tanto a 1 como a 2 Gy, y a las 3 condiciones de irradiación, aunque el mejor efecto radioprotector se observó aplicando el ginseng 24 horas antes. Se consiguió hasta un 69,9 % de reducción de micronúcleos a 1 Gy y hasta un 56% a 2 Gy. Tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*, Kim (2007) identificó que el ginseng alteraba el fenotipo de las células de la médula ósea y las activaba, cuando eran irradiadas. Park (2011) concluyó que el ginseng protegía el intestino delgado de ratones irradiados a una dosis de 7 Gy. Recientemente, Raghavendran (2012), investigó un extracto de ginseng coreano en un modelo de ratón (*pica model*) irradiado a una dosis de

6 Gy de rayos X y a distintas concentraciones del extracto administradas oralmente. Midieron el peso de los animales y los niveles de serotonina en el intestino como biomarcador de la émesis inducida por radiación. Los autores concluyeron que el ginseng protegió a los animales.

Los efectos radioprotectores del ginseng tiene su principal elemento en su potencial antioxidante tal y como afirma Akashi (2005), que examinó el efecto del ginseng en la actividad de la manganeso superóxido dismutasa en neutrófilos de sangre periférica humana en cultivos *in vitro*. Los resultados indicaron que el ginseng activaba este enzima, produciendo el factor TNF- α (citocina) en los neutrófilos. Ese mismo año y también estudiando las ROS, Han (2005), evaluó el efecto del ginseng en el bazo de ratones irradiados. La combinación del ginseng con la irradiación, incrementó la transcripción de enzimas como la glutatión peroxidasa (GPx) y la superóxido dismutasa, así como la expresión de proteínas. Concluyeron con que la acción radioprotectora del ginseng se debía a la rápida regeneración de las células hematopoyéticas y a la modulación de las enzimas antioxidantes.

En estudios clínicos en personas, Lee (2010) evaluó el efecto de un extracto de ginseng americano (250-1.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) estandarizado sobre el daño cromosómico en linfocitos aplicado a los 90 minutos de la irradiación en 40 casos de voluntarios humanos. Este extracto redujo de forma dosis dependiente la formación de micronúcleos hasta un 50,7% tras 1 Gy y hasta un 35,9% tras 2 Gy confirmando su posible efecto radioprotector.

IV.17. *Phyllanthus niruri* L., Sp. Pl.: 981 (1753).

Nombre común

Español: Chancapiedra, chanca piedra, quiebra piedra, hierba de San Pablo, rompepiedras.

Bengalí: Bhui-amla, হাজারমণি Hazarmani.

Francés: Quinine créole.

Hindi: Bhuiakonla, भुईआंवला Bhuianvalah, हजारमणी Hajarmani, कनोछा Kanocha.

Inglés: stone-breaker, seed-Under-Leaf, cane peas senna, carry-me-seed.

Japonés: キダチコミカンソウ Kidachi komi kansou.

Malayo: Dukung anak, Kelek anak, Turi Hutan, Meniran (Indonesia).

Portugués: quebra pedra arranca-pedras.

Indonesio: dukong anak, dukong-dukong anak, amin buah, rami buah, turi hutan, bhuiakonla, Meniran.

Tamil: கீழாநெல்லி Kila-nelli.

Telugu: Nela Usiri.

Sinonimia

Diasperus niruri (L.) Kuntze.

Niruris annua Raf.

Nymphanthus niruri (L.) Lour.

Phyllanthus carolinianus Blanco.

Phyllanthus lathyroides f. *decoratus* Standl. & Steyerf.

Familia

Phyllanthaceae/Euphorbiaceae

Hábitat y distribución

Nativa en la selva amazónica, en varios países de Sudamérica: Barbados; República Dominicana; Haití; Martinica; Puerto Rico, Belize; Costa Rica; El Salvador; Guatemala; Honduras; Nicaragua; Panamá, Guayana Francesa; Surinam; Venezuela, Brasil, Bolivia; Colombia; Ecuador; Perú, Argentina, Paraguay; Uruguay, México y EEUU. También se cultiva en otros países como la India y China. Está ampliamente extendida en África tropical desde Gambia, Angola y Malawi en herbazales de la sabana.

Descripción

Es una pequeña hierba, anual, a veces algo leñosa en la base, de tallo erguido, de 3-6 dm de altura. Sus hojas son alternas, sésiles, oblongas, de 7-12 cm de largo, con estípulas triangulares en la base. Las flores son apétalas, unisexuales, pequeñas, de color verde-amarillento, se sitúan solitarias, sobre pedicelos cortos (1 mm) en la axila de las hojas. Las flores masculinas están formadas por tres estambres. Las femeninas por un ovario subgloboso (0,3 mm) con tres estilos libres. Los frutos, lisos, forman cápsulas globosas diminutas de 2-3 mm de diámetro, comprimidas apicalmente, las semillas trígonoas llevan cinco a siete crestas longitudinales en el dorso, y otras concéntricas ventrales que están conectadas entre sí por numerosas estrías.

Observaciones

Esta planta tiene múltiples usos en la medicina tradicional de Perú, Caribe y la India, de los que el más conocido es para el tratamiento de las afecciones renales. Se usa como anti-inflamatorio, pero es más conocida por su propiedad diurética y para el tratamiento de los cálculos renales (piedras del riñón). Por esta propiedad se le aplica el nombre común de “chanca piedra” o “quebra piedra”. Al contrario de lo que el nombre popular sugiere, el té de *Phyllanthus niruri*, o té de Quebra Pedra, no funciona exactamente disolviendo o quebrando los cálculos en el

sistema urinario. Específicamente, las sustancias contenidas en la hierba evitan la formación de los cálculos y actúan como un relajante del sistema urinario, lo cual ayuda a expulsar las piedras. Algunos estudios en cobayas han comprobado en laboratorio que el té de Quebra Pedra minimizó la adherencia de cristales a las paredes del tubo renal. El análisis de las piedras extraídas de los animales demostró que el té impide la adherencia de los cristales de oxalato de calcio porque invierte la polaridad de estos lo cual inhibe la adhesión al tubo renal. El té también relaja el sistema urinario, lo que facilita la expulsión de los cálculos. También se usa en el tratamiento de la Hepatitis B.

Phyllanthus niruri incluye dos taxones infraspecíficos: *Phyllanthus niruri* subsp. *niruri* y *Phyllanthus niruri* subsp. *lathryroides* (Kunth) G. L. Webster.

Posible efecto de radioprotección

Harikumar y Kuttan (2007) trabajó con un 75% de extracto metanólico de las partes aéreas de *P. niruri* suministradas en ratones BALB/c en concentraciones de 250 y 750 mg/kg p.c., observando una elevación de los enzimas antioxidantes a nivel intestinal, una disminución de los niveles de peroxidación de lípidos y de las aberraciones cromosómicas y una protección frente al efecto clastogénico de la radiación (puesto que disminuye el número de micronúcleos). Previamente, Kumar y Kuttan (2004) habían estudiado los efectos con el mismo porcentaje de extracto, tipo de ratones y concentraciones que las utilizadas por Harikumar y Kuttan (2007). Midieron otros parámetros y detectaron que disminuía la peroxidación de lípidos y aumentaba el recuento total de leucocitos, la celularidad de la médula ósea (relación entre las células hematopoyéticas y el tejido adiposo expresado en el porcentaje de células) y la actividad de la α -esterasa y de diversos enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GST, GPX y GR) tanto a nivel sanguíneo como tisular en comparación con los controles. Londhe (2009) estudió la actividad radioprotectora de compuestos puros aislados de esta planta sobre mitocondrias de hígado de rata y sobre el plásmido pBR322. De entre los compuestos extraídos cabe citar a los flavonoides (rutina y quercetin-3-O-glucósido) y elagitaninos [amariin (un tanino hidrolizable), 1-galoilo-2 dehidrohexahidroxidifenil glucosa, ácido repandusínico, geraniin, corilagina y phyllanthusiin D]; estudió su efecto a diferentes concentraciones (0,1/0,2/0,3 y 0,4 nM) y demostró que puede prevenir la peroxidación lipídica y oxidación de proteínas a nivel mitocondrial e impedir la rotura de hebra simple de ADN del plásmido pBR322.

El estudio más reciente hasta la fecha ha sido con un extracto acuoso y otro alcohólico de *P. niruri* con 4 Gy de radiación γ *in vivo* (50-250 mg/kg). La concentración más alta mostró una disminución significativa de la frecuencia de aberraciones cromosómicas, siendo el extracto alcohólico el más efectivo, posiblemente porque el extracto alcohólico permite la mejor extracción de compuestos fenólicos antioxidantes.

IV.18. *Phyllobium chinense* Fischer in Sprengel, Novi Provent. 33. 1818.

Nombre común

Chino (pinyin): 背扁膨果豆 (bei bian peng guo dou).

Sinonimia

Astragalus complanatus R.Br ex Bunge.

Astragalus pratensis Ulbr.

Familia

Fabaceae

Hábitat y distribución

Localidad del holótipo China: Hebei: colinas de Beijing, Xiaowutai Shan. Endémica en China-Beijing, Gansu, Hebei, Henan, Jiangsu, Jilin, Liaoning, Nei Mongol, Ningxia, Qinghai, Shaanxi, Shanxi, Sichuan. Cota altitudinal entre 100 y 1.700 metros.

Descripción

Hierbas perennes, hemicriptófitos, de 30-90 (-100) cm de altura, cubiertas de pelos cortos basifijos más o menos adpresos muy cortos, escamosos, de hasta 0,1 mm. Tallos glabros en la parte inferior y en la parte superior poco o densamente pilosos. Hojas 4-11 cm, imparipinnadas, con estípulas de 1-3 mm, oblicuamente insertadas en los tallos y algunas veces adnatas, un poco pegadas al vástago, poco a ligeramente pilosas, peciolo muy corto, raquis con pelos blancos dispersos; foliolos en 4-10 pares, 5-18 × 2,5 -11 mm, envés poco a ligeramente peludo, haz glabro. Inflorescencias, 4-9 cm en racimos pedunculados con dos-siete flores, pedúnculo 4-9 cm con pocos pelos blanquecinos; brácteas 1-2,5 mm, cubiertas de pelos blancos y negros. Bractéolas 0,5-1 mm. Flores zigomorfas, hermafroditas. Cáliz 4-7 mm, campanulado, ligeramente a densamente cubierto de pelos blancos o negros, con sépalos soldados en la base y apicalmente formando dientes; dientes 2-3,5 mm. Pétalos típicos de Fabáceas, de color amarillo a rojizo, libres, imbricados; estándarte (pétalo superior), orbicular o elíptico, emarginado en el ápice, estrecho en la base, uña corta, 9-11 × 8-10,5 mm; alas (los dos pétalos laterales), auriculadas, 8-11 mm; quilla (los dos pétalos inferiores soldados parcialmente) 9-10 mm. Androceo con 10 estambres. Los frutos son legumbres (30-44 mm) dehiscentes, con un estipe de 1-1,5 mm, uniloculares, estrechamente elipsoides, de 4-8 mm de alto, con un pico recto de 3-4 mm, poco o densamente cubiertas de pelos adpresos blancos o negros. Semillas oblongo-reniformes.

Posible efecto de radioprotección

Qi (2011) irradió el cuerpo entero de las ratas con 6 Gy, observando una reducción de la tasa de supervivencia del 70,8% después de 21 días, además de asociarse con pérdida de apetito y una actividad reducida, paralelamente se empleó extracto acuoso de semillas de *A. complanatus* suministrándose oralmente a ratas Kunming hembras, durante 21 días consecutivos, una vez al día. Se probó diferentes concentraciones para cada grupo, observándose que la tasa de supervivencia aumentaba en relación a la dosis, siendo la más efectiva la de 400 mg/kg. Se comprobó también que la dosis más alta aumentaba la proliferación de linfocitos del bazo, reduce los efectos de la radiación sobre el hemograma, mitiga los cambios patológicos hepáticos, inhibe la producción de micronúcleos inducidos por radiación y radioprotege a las células de hígado de ratas búfalo (*Buffalo Rat Liver; BRL*). Este autor caracteriza el extracto mediante cromatografía líquida con la técnica de la huella dactilar, caracterizando los componentes activos mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. De entre los componentes detectados se encuentra laricitrina-3-O- β -glucopiranosido, miricetina-3-O- β -D-glucopiranosido, calicosin-7-O- β -D-glucopiranosido, cannabiscitrin, quercetina, kaempferol-O- β -D-glucósido, quercetina-3-O- α -arabinósido, ononin, complanatusido, calicosin-7-O- β -D-glucopiranosido y ramnocitrina-3-O- β -glucósido.

En el estudio de Li (2011) se investigó el efecto de tres glucósidos del *Astragalus complanatus*, entre ellos el IV astragalosido, en el sistema hematopoyético de ratones expuestos a rayos γ y se examinaron los posibles mecanismos implicados. Los ratones fueron tratados, intragástricamente, con los glucósidos (40 mg/kg.) diariamente durante los siete días previos a la irradiación de cuerpo entero de 6 Gy. El efecto en la hematogénesis se examinó contabilizando los leucocitos, colonias formadoras de células del bazo, colonias formadoras de macrófagos, análisis del contenido del ADN y tasa de apoptosis. Las técnicas utilizadas fueron ensayo cometa para estudiar daño en el ADN, cambios en el ciclo celular por citometría de flujo y los niveles de expresión de Bcl-2, Bax y NF-kB mediante western blot. Los resultados mostraron que los ratones irradiados tratados con los glucósidos mejoraron la supervivencia e incrementaron el número de linfocitos, células del bazo y macrófagos. En relación al ciclo celular, incrementaron significativamente la proliferación de células madre y redujeron el ratio de células G(0)/G(1). Por último, también redujeron el daño en el ADN. Los autores concluyeron que los tres glucósidos mostraron efectos radioprotectores en el sistema hematopoyético de los ratones estudiados.

IV.19. *Piper longum* L. Sp. Pl. 1: 29. 1753

Nombre común

Español: Pimienta larga.

Alemán: Bengalischer pfeffer, jaborandi-pfeffer, langer pfeffer, stangenpfeffer.

Árabe: Dâr fulful (ار فلفل).

Bengalí: Piplamor.

Chino (pinyin): 荜拔 (Bi bo), 荜茇根 (bi ba gen).

Francés: Poivre long.

Holandés: Langwerpige peper.

Húngaro: Bengáli bors.

Inglés: Indian long pepper, jaborandi pepper, long pepper.

Italiano: Pepe lungo.

Malabar: Magadhi, Pippali, Thippili, Tippili.

Maratí: Pimpli (पंपळी).

Portugués: Pimenta-longa.

Sueco: Långpeppar.

Turco: Dar biberi.

Sinonimia

Chavica roxburghii Miq.

Familia

Piperaceae

Hábitat y distribución

Nativa en Asia tropical (India y Nepal). Naturalizada en Sri Lanka y Filipinas. Especie cultivada en Asia templada y tropical (China, Taiwan, India, Sri Lanka, Myanmar, Vietnam e Indonesia).

Descripción

Planta trepadora, bejuco, de varios metros de longitud, dioica, con ramas muy finamente pubescentes cuando son jóvenes. Tallos con frecuencia flexuosos. Ápice del tallo encerrado dentro de una vaina adnada al pecíolo, como una estípula, el profilo, de un tercio la longitud del pecíolo. Hojas opuestas, pecioladas hacia la base del tallo, pecíolo 0-9 cm, las del ápice del tallo a veces casi sésiles, pubescentes y pulverulentas; lámina de la hoja hacia la base del tallo más o menos ovada a reniforme, las del ápice del tallo ovadas a ovado-oblongas, de 6-12 x 3-12 cm, papiráceas, densamente glandulares, cordadas en la base, lóbulos basales redondeados

e iguales, ligeramente curvos, láminas de las hojas hacia el ápice del tallo a veces con lóbulos basales superpuestos, algo desiguales, ápice agudo a acuminado; palmatinervias con siete nervios principales, de los cuales los tres centrales son estrechamente paralelos, alcanzando el ápice foliar, interconectados por un retículo laxo de nervios secundarios. Flores unisexuales, formando inflorescencias en espigas pedunculadas en la axila de las hojas. Espigas masculinas 4-5 x 3 mm; pedúnculo 2-3 cm; brácteas suborbiculares, a veces ligeramente cuneadas, aproximadamente 1,5 mm de ancho, peltada, tallo glabro, corto. Dos estambres con filamentos muy cortos; anteras elipsoidales. Espigas femeninas (1-) 1,5-2,5 cm x 2,5-4 mm, de 2-3 cm en el fruto; pedúnculo y raquis como las masculinas; brácteas 0,9-1 mm de diámetro. Ovario ovoide, en parte adherido al raquis de la espiga, tres estigmas, ovoides de ápice agudo. Frutos drupas globosas, aproximadamente 2 mm de diámetro, ápice umbonado, en parte connado o adherido al raquis. Florece de julio-octubre.

Observaciones

Es una planta cultivada por su fruto, que se emplea generalmente seco como especia y condimento. La pimienta larga es un pariente cercano de la planta de la pimienta negra, y tiene un gusto similar, aunque más picante. El “fruto” de la pimienta larga consiste en un conjunto de diminutos frutos, cada uno del tamaño de una semilla de amapola; que residen encajados en la superficie de la inflorescencia; se asemeja a los amentos del avellano.

Posible efecto de radioprotección

Sunila y Kuttan (2005) estudiaron el extracto etanólico del fruto seco y en polvo de *P. longum*, en ratas suizas irradiadas a 6 Gy, observando que la reducción de leucocitos fue menor entre aquellos animales a los cuales se les había aplicado el extracto frente al control (2.783,3 frente a 1.900 leucocitos/mm³). Este extracto redujo los niveles de la glutatión piruvato transaminasa, fosfatasa alcalina y los niveles la peroxidación lipídica. Además, incrementó la producción de la glutatión reducida, lo que refleja un interesante potencial de radioprotección.

IV.20. *Psidium guajava* L., Sp. Pl.: 470 (1753).

Nombre común

Español: Guayaba manzana, Arazá (Argentina), Arrayana (Mexico), Bimpish (Peru), Guayaba, Guayaba del Perú (Cuba), Guayaba dulce (Colombia), Guayabo, Guayabero, Hurapo (Chile), Luma (Argentina), Matos (Peru), Pichi (Mexico), Sahuinto (Bolivia).

Alemán: Echte Guave, Guajave, Guave, Guayave, Grosse Gelbe Guajave.
 Árabe: Gawafa (Jawafa, Jwafa), Guwâfah safrâ'.
 Bengalí: পেয়ারা Pearah, Peyaaraa.
 Catalán: Guaiaber.
 Euskera: Guaiaba, Guaiabondo.
 Chino (pinyin): 番石榴 (Fan shi li). 蜜桃 (Fan tao).
 Danés: Guava.
 Finlandés: Guava.
 Griego: Γκουάβα.
 Hindi: अमरुद Amaruud (Amrood).
 Inglés: Apple guava, Guava, Round guava, Tropical guava.
 Italiano: Guiava, Guiavo, Psidio, Pero dell' Indie.
 Japonés: バンジロウ Banjirou, グアバ Guaba.
 Malayo: Jambu batu, Jambu biji (Indonesia), Jambu bereksa, Jambu padang (Indonesia), Jambu pelawas, Jambu biji, Jambu kampuchia, Jambu klotok.
 Polaco: Gujawa.
 Portugués: Araçá, Araçaceiro, Araçá-guaçu, Araçáiba, Aaraçá-mirim, Araçá-uçu, Goiaba, Goiabeira, Goiabeira-branca, Goiabeira-vermelha, Guaiaba.
 Ruso: Гуаява Guaiava, Гуава Guava, Псидиум гуава Psidium guava, Псидиум гуаява Psidium guaiava.
 Sueco: Guava, Guavaträd.
 Tailandés: ฟารัง Farang, ต้นฟารัง Dton farang.
 Tamil: கொய்யா Koiyaa, Koorayaa.
 Vietnamita: Cây ôi.

Sinonimia

Guaiava pyrigormis Gaertn.
Guajava pumila (Vahl) Kuntze.
Guajava pyrifer (L.) Kuntze.
Myrtus guajava (L.) Kuntze.
Myrtus guajava var. *pyrifer* (L.) Kuntze.
Psidium cujavillus Burm.f.
Psidium cujavus L.
Psidium fragrans Macfad.
Psidium guajava var. *cujavillum* (Burm.f.) Krug & Urb.
Psidium guajava var. *guajava*.
Psidium guajava var. *minor* Mattos.
Psidium guava Griseb.
Psidium igatemyense Barb.Rodr.
Psidium intermedium Zipp. ex Blume.

Psidium pomiferum L.
Psidium pomiferum var. *sapidissimum* (Jacq.) DC.
Psidium prostratum O.Berg.
Psidium pumilum Vahl
Psidium pumilum var. *guadalupense* DC.
Psidium pyriferum L.
Psidium pyriferum var. *glabrum* Benth.
Psidium sapidissimum Jacq.
Psidium vulgare Rich.
Syzygium ellipticum K.Schum. & Lauterb.

Familia

Myrtaceae

Hábitat y distribución

Nativo de América tropical, cultivado y a veces se ha naturalizado en hábitats alterados en muchas zonas tropicales del mundo como en China en Guangdong, Guangxi, Guizhou, Hainan, Sichuan, Taiwan y Yunnan.

Descripción

Árbol fanerófito perennifolio de 13 m de altura con corteza gris, suave, descamada en tiras, ramitas angulares, pubescentes. Hojas opuestas, coriáceas, pecioladas, limbo oblongo a elíptico 6,12 × 3,5-6 cm, pubescentes en el envés, en el haz ligeramente ásperas, de base redondeada, ápice agudo a obtuso, pinnadas, con 12-15 nervios secundarios a cada lado del nervio central, interconectados por un retículo de nervios patente. Pecíolo aproximadamente de 5 mm. Flores solitarias, axilares, o en grupos de 2 ó 3 en cimas. Ovario ínfero con el receptáculo floral ahondado constituyendo un hipanto campanulado, aproximadamente 5 mm, pubescente. Cáliz casi redondeado en el extremo apical, de 7-8 mm, de apertura irregular. Pétalos blancos, 1-1,4 cm. Estambres 6-9 mm. Ovario ínfero plurilocular, adnado al hipanto. Estilo, tan largo como los estambres. Frutos bayas globosas, ovoides o piriformes, de 3-8 cm, con lóbulos del cáliz persistente coronando el ápice, carne blanca o amarillo rojizo, aromática, dulce, comestible; placenta, bien desarrollada y carnosa. Semillas numerosas. Florece en verano.

Observaciones

El nombre *Psidium* L. procede del griego, psídion (granado). Es un arbusto o árbol pequeño natural de América tropical que se ha asilvestrado en otras zonas tropicales del planeta por sus usos y propiedades. La fruta es comercializada

industrialmente por sus cualidades nutritivas, la pulpa es usada para tratar parásitos intestinales como *Giardia lamblia* y lombrices. La raíz se utiliza contra la diarrea.

Posible efecto de radioprotección

En medicina nuclear, los componentes de la sangre son marcados con Tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc) para la práctica diagnóstica. Los pasos secuenciales del marcaje intracelular incluyen: un transporte transmembrana del agente reductor (Sn^{2+}) y de los iones $^{99m}\text{TcO}_4^-$ hacia los eritrocitos, una reducción del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ por el Sn^{2+} y posterior unión del ^{99m}Tc reducido a la hemoglobina. De acuerdo a esto; Abreu (2006) evalúa si el extracto acuoso de las hojas de esta especie puede afectar en el etiquetado de los componentes sanguíneos por el ^{99m}Tc . Sus resultados sugieren que el extracto puede presentar una acción antioxidante y/o altera las estructuras de membrana que participan en el transporte de iones en las células, disminuyendo así el marcaje sanguíneo con ^{99m}Tc .

IV.21. *Rosmarinus officinalis* L. Sp. Pl.: 23 (1753).

Nombre común

Español: Romero.
Catalán: Romaní, romer.
Euskera: Eerromeria.
Gallego: Alecrín, romeiro.
Portugués: Alecrim.

Sinonimia

Rosmarinus angustifolius Mill.,
Rosmarinus flexuosus Jord. & Fourr.
Rosmarinus latifolius Mill., Gard.
Rosmarinus laxiflorus Noë.
Rosmarinus officinalis race *latifolius* (Mill.) Rouy.
Rosmarinus officinalis subsp. *laxiflorus* (Noë) Nyman.
Rosmarinus officinalis subsp. *palaui* (O.Bolòs & Molin.) Malag.
Rosmarinus officinalis subvar. *macrocalyx* Font Quer ex O.Bolòs & Vigo.
Rosmarinus officinalis var. *angustifolius* (Mill.) DC.
Rosmarinus officinalis var. *angustissimus* Foucaud & E.Mandon.
Rosmarinus officinalis var. *latifolius* (Mill.) DC.
Rosmarinus officinalis var. *nutans* Cout.
Rosmarinus officinalis var. *palaui* O.Bolòs & Molin.

- Rosmarinus officinalis* var. *prostratus* Pasq.
Rosmarinus officinalis var. *rigidus* (Jord. & Fourr.) Cariot & St.-Lag.
Rosmarinus palaui (O.Bolòs & Molin.) Rivas Mart. & M.J.Costa.
Rosmarinus palaui (O.Bolòs & Molin.) Rivas Mart. & M.J.Costa.
Rosmarinus prostratus Mazziari.
Rosmarinus rigidus Jord. & Fourr.
Rosmarinus serotinus Loscos.
Rosmarinus tenuifolius Jord. & Fourr.
Salvia fasciculata Fernald.
Salvia rosmarinus Schleid.

Familia

Lamiaceae

Hábitat y distribución

Habita en el contorno de la región mediterránea y en Macaronesia. En las Islas Baleares se encuentra en todas las islas mayores, y en la Península Ibérica crece sobre todo en terrenos calcáreos, desde el nivel del mar hasta los 1.500 m de altitud en las montañas más cálidas; forma parte de los matorrales que se desarrollan en sitios secos y soleados, principalmente en ambiente de encinar: etapas degradadas por tala o quema o laderas pedregosas y erosionadas, siendo especialmente frecuente en las tierras bajas de clima cálido. Se cultiva con frecuencia como planta aromática y ornamental: es muy adecuado para formar setos. Se multiplica por esquejes.

Descripción

Es un arbusto, nanofanerófito, perenne, que suele medir 0,5-1,5 ó hasta 2 metros de altura, muy ramificado, sus ramas jóvenes son cuadrangulares, y están cubiertas de pelillos blanquecinos, pero posteriormente se hacen rollizas y lampiñas. Hojas, muy densas, lineares y casi cilíndricas, ya que su borde se revuelve hacia el envés; casi sentadas, coriáceas, verdes por el haz, y blancas, por estar cubiertas de abundantes pelillos, en la cara inferior; nacen opuestas y decusadas, con giro de 90° entre cada par, de 3 y 4 cm de largo, por 1-3 mm de ancho; margen entero. Flores que nacen en cortos ramilletes axilares provistas de pequeñas bractéilas ovadas, de color azul claro, rosa o blanquecino. Cáliz verde o algo rojizo, acampanado, dividido en dos labios, el superior entero o con tres dientecitos diminutos, y el inferior profundamente hendido en dos dientes triangulares; lleva pelos muy cortos, que desaparecen. Corola de pétalos soldados formando un tubo en la base, con dos labios, el superior con una escotadura que lo escinde en dos, y el inferior con tres lóbulos, de los cuales el central es más grande y acapuchado. Hay dos estambres largamente salientes, con los filamentos encorvados, soldados al tubo de la corola, y provistos de

un pequeño diente. Fruto, 4 nuculas de forma ovoide invertida y de color pardusco, encerradas en el fondo del cáliz. Florece casi todo el año.

Observaciones

El nombre de la especie, *officinalis*, se debe al empleo habitual que se hace o hacía el romero en las oficinas de farmacia pues se trata de una planta de uso medicinal. Del romero se utilizan sobre todo las hojas y, a veces, las flores. Es una planta rica en principios activos, ácidos fenólicos, flavonoides, aceites esenciales ácidos y alcoholes triterpenicos, etc. Con el aceite esencial que se extrae de las hojas, se prepara alcohol de romero, que se utiliza en friegas para prevenir las úlceras y para tratar dolores reumáticos y lumbalgias. Como infusión, en forma de té, resulta de sabor amargo, alivia la tos y es buena para el hígado y para atajar los espasmos intestinales. Se utiliza en fricciones para la alopecia. El humo de romero sirve como tratamiento para el asma. El alcanfor de romero tiene efecto hipertensor. Por sus propiedades antisépticas, se puede aplicar por decocción sobre llagas y heridas como cicatrizante. También posee una ligera cualidad para fomentar la menstruación. Además es una excelente planta ornamental debido al agradable aroma que desprende. Linneo dijo: “crece en España tan abundante, que los navegantes, antes de ver tierra, perciben su olor”.

Posible efecto de radioprotección

Los posibles efectos radioprotectors de esta planta se estudiaron *in vivo* en ratas albinas suizas irradiadas con radiación γ a 3 Gy. Se evaluó la administración vía oral diaria de una concentración de 1.000 mg/kg p.c. de extracto de las hojas de *R. officinalis* durante cinco días. Aquellos animales que fueron irradiados en presencia del extracto no mostraron la disminución típica radioinducida de parámetros como el recuento de eritrocitos y leucocitos, el contenido de hemoglobina y el porcentaje del hematocrito. Además este grupo el nivel de glutatión aumentó significativamente y el nivel de peroxidación lipídica disminuyó. En definitiva, los resultados obtenidos sugirieron que el extracto de *R. officinalis* podía poseer capacidad radioprotectora (Sancheti y Goyal, 2006). Soyol (2007) también realizó el estudio con extracto acuoso de hojas de *R. officinalis* en ratones albinos suizos después de la irradiación (6 Gy) observando que se retrasaban significativamente y en algunos casos se inhibía el aumento de varios parámetros bioquímicos (glucógeno y proteínas entre otras), mientras que en los controles estos parámetros no se recuperaban. En los animales que utilizaron el extracto, además se produjo una disminución de la peroxidación lipídica y un aumento de glutatión en sangre e hígado. Estos últimos efectos fueron, también, observados por Jindal (2006, 2010) junto con un aumento significativo de las microvellosidades intestinales y menores daños enterocítico con respecto a los controles.

IV.22. *Spinacia oleracea* L. Sp. Pl. 2: 1027. 1753

Nombre común

Español: Espinaca, espinaca holandesa, espinaca común, espinaca de Holanda, espinaca de invierno, espinaca de verano, espinaca hembra, espinaca macho, espinacas.

Alemán: Spinat.

Chino (pinyin): 菠菜 (Bo cai).

Croata: Goli spinat.

Danés: Spinat.

Finlandés: Pinaatti.

Francés: Epinard, epinard potager.

Griego: Spanaki.

Hebreo: Tered, tered hagina.

Holandés: Spinazie.

Húngaro: Paraj, Spenót.

Inglés: Spinach, cultivated spinach.

Italiano: Spinacio comune, spinacio.

Japonés: Hourensou (ホウレンソウ).

Noruego: Spinat.

Polaco: Szpinak warzywny.

Portugués: Acelga, espinaca, espinafre, espinafré, espinafré de Holanda.

Ruso: Shpinat ogorodnyi

Sueco: Spenat.

Sinonimia

Obione stocksii Wight.

Spinacia glabra Mill.

Spinacia inermis Moench.

Spinacia spinosa Moench.

Familia

Amaranthaceae/Chenopodiaceae

Hábitat y distribución

En general es ampliamente cultivada en las regiones templadas y subtropicales del mundo.

Observaciones

En *Spinacia oleracea* se reconocen tres taxones infraspecíficos, una subespecie y dos variedades. Las tres son plantas de cultivo que presentan diferencias en su área de distribución:

- *Spinacia oleracea* var. *bullata* M.M.Girenko. Se cultiva en Rusia (procede de América), Europa.
- *Spinacia oleracea* subsp. *orientalis* M.M.Girenko. Se cultiva en Rusia (procede de Norte de África), Asia.
- *Spinacia oleracea* var. *subspontanea* M.M.Girenko. Se cultiva en Rusia (procede de Nepal), India.

Descripción

Plantas anuales o bienales glabras, de 1 metro de altura. Raíz cónica, rojiza, raramente blanca, tallo hueco, simple o poco ramificado. Hojas alternas, verdes, hastadas a ovadas, ligeramente suculentas, margen entero o con unos pequeños lóbulos agudos como dientes en la base del limbo. Flores unisexuales. Las flores masculinas tetrámeras, en inflorescencias espiciformes densas, con cuatro estambres exertos; las femeninas en glomérulos axilares, sin perianto, pero con 2 (-4) bractéolas, acrescentes, soldadas casi hasta el ápice en la fructificación. Ovario súpero; estigmas 4-5. Bractéolas en el fruto ligeramente comprimidas, con un apéndice puntiagudo en cada lado, ápice con dos dientes; estigmas exertos. Utrículo ovoide o subgloboso, comprimido, aproximadamente 2,5 mm de diámetro. Pericarpio de color marrón.

Posible efecto de radioprotección

Bhatia y Jain (2004) evaluaron el efecto radioprotector enfocándolos en los niveles de peroxidación lipídica y glutatión sobre ratones albinos suizos dividiéndolos en cuatro grupos; el primero de ellos no recibió ningún extracto de esta planta, el segundo grupo recibió un extracto metanólico (50%) a una dosis diaria de 1.100 mg/kg p.c. (para determinar la tolerancia al extracto) durante 15 días, el tercer grupo fue alimentado con la misma dosis pero en agua doblemente destilada durante 15 días (este sirvió como grupo experimental) y el último grupo recibió un volumen igual de agua bidestilada (sirviendo como el control). La irradiación se realizó a una tasa de 1,07 Gy/min. Los datos demuestran que para el grupo experimental el porcentaje de radioprotección fue de 29,41%, 42,68%, 43,55%, 53,81% y 39,28% a 1, 3, 7, 15 y 30 días, respectivamente, después de la exposición a la radiación.

IV.23. *Syzygium cumini* (L.) Skeels Bull. Bur. Pl. Industr. U.S.D.A. 248: 25 (1912).

Nombre común

- Español: Ciruelo de Java. Jambolán (Costa Rica). Jambolana. Guayabo pesgua.
 Guayabo pésjua (Venezuela). Pésjua extranjera (Venezuela). Yambolana.
 Alemán: Jambolanapflaume. Wachsjambuse.
 Chino (pinyin): 海南蒲桃 (Hai nan pu tao). 黑墨树 (Hei mo shu).
 乌口树 (Wu kou shu). 乌木 (Wu mu).
 Francés: Faux pistachier. Jambolon. Jambolanier. Jamelonguier. Jamélongue.
 Prune de Java.
 Hindi: Jamun. Jamun beej.
 Inglés: Black plum. Damson plum. Duhat plum. Jambolan. Jambolan plum.
 Java plum. Malabar plum.
 Italiano: Aceituna dulce.
 Japonés: Janboran (ジャンボラン). Murasaki futo momo (ムラサキフトモモ).
 Malayo: Jambhool. Jamblang (Indonesia). Jambul. Jambulan. Jambulana.
 Jumbul. Jiwat. Juwet (Bali). Doowet (Indonesia). Djoowet (Indonesia).
 Portugués: Azeitona da terra (Brasil). Jambol. Jambolao (Brasil). Jambuláo.
 Jamelão (Brasil). Jaláo. Murta (Brasil).
 Ruso: Sitsigium kminovyy (Сицигиум кминовий).
 Tagalo: Duhat. Lomboi. Lomboy. Lunaboy.

Sinonimia

- Calyptranthes caryophyllifolia* Willd.
Calyptranthes cumini (L.) Pers.
Calyptranthes cuminodora Stokes.
Calyptranthes jambolana (Lam.) Willd.
Calyptranthes jambolifera Stokes.
Calyptranthes oneillii Lundell.
Caryophyllus corticosus Stokes.
Caryophyllus jambos Stokes.
Eugenia calyptrata Roxb. ex Wight & Arn.
Eugenia caryophyllifolia Lam.
Eugenia cumini (L.) Druce.
Eugenia jambolana Lam.
Eugenia jambolana var. *caryophyllifolia* (Lam.) Duthie.
Eugenia jambolana var. *obtusifolia* Duthie.
Eugenia jambolifera Roxb. ex Wight & Arn.

- Eugenia obovata* Poir.
Eugenia obtusifolia Roxb.
Eugenia tsoi Merr. & Chun.
Jambolifera chinensis Spreng.
Jambolifera coromandelica Houtt.
Jambolifera pedunculata Houtt.
Myrtus corticosa Spreng.
Myrtus cumini L.
Myrtus obovata (Poir.) Spreng.
Syzygium caryophyllifolium (Lam.) DC.
Syzygium cumini var. *caryophyllifolium* (Lam.) K.K.Khanna.
Syzygium cumini var. *obtusifolium* (Roxb.) K.K.Khanna.
Syzygium cumini var. *tsoi* (Merr. & Chun) H.T.Chang & R.H.Miao.
Syzygium jambolanum (Lam.) DC.
Syzygium obovatum (Poir.) DC.
Syzygium obtusifolium (Roxb.) Kostel.

Familia

Myrtaceae

Hábitat y distribución

Habita en bosques en terrenos baldíos y orillas de arroyos, en cotas altitudinales de 100 a 1.200 m. Es nativa en África (Kenya, Tanzania, Uganda), en Asia en China (Fujian, Guangdong, Guangxi, Hainan, Yunnan), Bhután, India, Indonesia, Laos, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Tailandia y Vietnam. Especie naturalizada en Norteamérica, en Sudamérica (Islas Galápagos, Ecuador) y en Australia. Introducida para el cultivo ampliamente por todo el mundo en regiones tropicales y subtropicales.

Descripción

Árboles perennifolios, de 6-20 m de alto, con ramitas cilíndricas, blanco grisáceo en estado seco. Hojas opuestas, pecioladas, pecíolo 1-2 cm, limbo ampliamente a estrechamente elíptico, 6-12 × 3,5-7 cm, coriáceas, envés ligeramente pálido cuando está seco, por el haz de color marrón verdoso a marrón negruzco brillante, con pequeñas glándulas que contienen aceites esenciales en ambas superficies; nervadura pinnada, con numerosos nervios secundarios, extendiéndose poco a poco, intramarginalmente cerca de 1 mm del margen, margen entero, base anchamente cuneada raras veces redondeada, ápice redondeado a obtuso, corto. Las inflorescencias son cimas paniculadas, axilares, terminales o en ramas con flores de vez en cuando, de

11 cm. Flores hermafroditas, actinomorfas. Ovario ínfero sobre el receptáculo floral ahondado formando un hipanto obconico o piriforme, largo, aproximadamente de 4 mm o 7-8 mm. Lóbulos del cáliz poco visibles, 0,3-0,7 mm. Corola de 4 pétalos, de color blanco o púrpura pálido, coherente; pétalos ovados, ligeramente redondeados, aproximadamente de 2,5 mm. Estambres numerosos, 3-4 mm. Estilo, tan largo como los estambres. Fruto drupáceo, rojo a negro, con forma elipsoide o urceolada, de 1-2 cm, monospermo; cáliz persistente en el fruto, tubo 1-1,5 mm. Florece de febrero-marzo o abril-mayo, fructifica de junio-septiembre.

Observaciones

Es una especie ampliamente cultivada tanto como especie ornamental, melífera, por el aprovechamiento de la madera, pero sobre todo por sus frutos comestibles, en los países de origen se hace una bebida alcohólica con su zumo. Las semillas son consideradas antidiabéticas. Los extractos de jambul tienen propiedades antibacterianas. Se usa como medicinal, en tratamiento del asma y bronquitis.

Posible efecto de radioprotección

Jagetia y Baliga (2002) estudiaron el efecto de varias concentraciones (desde 1,56 a 100 µg/ml) de extractos de hojas de *S. cumini* sobre la formación de micronúcleos inducidos por la radiación (3 Gy) en linfocitos humanos periféricos, observando la concentración óptima a 12,5 µg/ml a la cual la frecuencia de micronúcleos era cuatro veces menor que en la muestra de linfocitos irradiada sin la presencia del extracto. El mismo grupo estudió posteriormente el efecto protector a nivel oral de varias concentraciones del extracto de las hojas de *S. cumini* (desde cinco a 80 mg/kg p.c.) sobre los efectos adversos y la mortalidad de ratones expuestos a 10 Gy de radiación γ (Jagetia y Baliga, 2003). Se trató a los animales con las distintas dosis del extracto durante los cinco días previos a la irradiación y se observó que la mortalidad se retrasaba y los síntomas clínicos causados por la radiación disminuían. Todas las concentraciones fueron efectivas en la protección de la muerte celular del sistema gastrointestinal. La supervivencia de los animales se aumentó en un 66% aproximadamente a las concentraciones de 20, 30 y 40 mg/kg p.c. frente a solo un 12% de supervivencia en ratones sin extracto.

En un intento de valorar si el efecto radioprotector era mayor a nivel oral o a nivel intraperitoneal, de nuevo Jagetia (2005) evaluó la inyección de diferentes concentraciones (5-160 mg/kg p.c.) de un extracto hidroalcohólico de las hojas de *S. cumini* en ratones irradiados a 10 Gy de radiación γ . La concentración de 80 mg/kg p.c. fue aquella que ofreció mayor radioprotección, además, la protección era mayor si se administraba por vía intraperitoneal. Esta concentración fue también efectiva en reducir los síntomas adversos y la mortalidad causada por dosis de 6, 7, 8, 9, 10

y 11 Gy de radiación γ . Este tratamiento ofreció protección contra la muerte de las células gastrointestinales y de médula ósea obteniendo un factor de reducción de dosis del 1,24.

En un estudio reciente, Jagetia (2012) estudió la actividad radioprotectora de la concentración de 50 mg/kg p.c. de un extracto de *S. cumini* en esplenocitos de ratón expuesto a 0, 0,5, 1, 2, 3, o 4 Gy de radiación γ . Se evaluó la variación en la frecuencia de micronúcleos respecto a los ratones control sin extracto. Los resultados mostraron que el grupo de ratones tratado con el extracto por vía oral poseía una frecuencia menor de micronúcleos que el grupo control. Estos efectos junto con otros mencionados por los autores como la reducción de la peroxidación lipídica o la inhibición de la formación de radicales libres demuestran el posible efecto radioprotector del extracto de *S. cumini*.

IV.24. *Withania somnifera* (L.) Dunal Prodrumus 13(1) 1852

Nombre común

Español: Ginseng indio, orval, hierba mora mayor, beleño macho, hierba del sueño, hierba mora mayor, orobal, orobale, oroval, orovale, orval, orvala, orvale, solano acarreador de sueño, tomate del diablo, vejiguilla, veleño, veleño de letargos.

Catalán: Bufera, bufera somnífera.

Chino (pinyin): 睡茄 (shui qie).

Pakistaní: Aksan.

Sánscrito: Ashwagandha.

Sinonimia

Hypnoticum somniferum Rodati ex Boiss.

Physalis alpini J.Jacq.

Physalis flexuosa L.

Physalis scariosa Webb & Berthel.

Physalis somnifera L.

Physalis sugunda Buch.-Ham. ex Wall.

Physaloides somnifera Moench.

Withania kansuensis Kuang & A. M. Lu

Withania microphysalis Suess.

Familia

Solanaceae

Hábitat y distribución

Crece en bordes de caminos, terrenos alterados, termiteros, vegetación ribereña y bosques abiertos. Especie nativa de las zonas subtropicales del mundo paleotropical, actualmente ampliamente distribuida desde el sur de Europa a través de toda África hacia el Medio Oriente, la India y el sur de China. Habita en Asia, en Gansu, Yunnan, Afghanistan, India, Pakistan, Sri Lanka, Iraq, Iran, Siria, Israel, Jordania, Líbano, Turkia, Palestina, Arabia; en África, en Zimbaue; en España (Islas Canarias), Islas de Cabo Verde, Argelia, Egipto, Libia, Marruecos, Túnez, Chad, Eritrea, Etiopía, Somalia, Kenia, Sudán, Tanzania, Uganda, Liberia, Malí, Nigeria, Angola, Malawi, Mozambique, Zambia, Zimbabwe, Botswana, Lesotho, Namibia, Sudáfrica, Swazilandia, Mauricio y en el sur de Europa, en Grecia, Italia y España. En España, se encuentra en el este y sur de la Península Ibérica e Islas Baleares. Crece en bordes de caminos, ribazos, matorrales abiertos y en lugares alterados secos y soleados en la costa a escasa altitud.

Descripción

Es una planta erecta, pubescente, de ramas casi herbáceas que no se puede considerar arbustiva pero que parece un arbusto pues suele alcanzar alturas entre 30-150 cm, Ramas erectas o postradas, las jóvenes densamente tomentosas, con pelos ramificados. Hojas pecioladas, ovadas, obovadas u oblongas, 2,5-12 × 2-7 cm, subglabras en el haz, excepto a lo largo del nervio medio, tomentosas en el envés, base cuneada, ápice agudo. Pecíolo 1-2 cm. Inflorescencias en racimos subsésiles de cuatro-seis flores. Flores actinomorfas axilares. Pedicelo floral de 1-3(-5) mm. Cáliz acampanado, tomentoso, de 3-6 mm, haciendose urceolado, marrón translúcido en la fructificación, y de hasta 15 mm; dividido hasta cerca de un tercio en lóbulos lanceolados obtusos, de 1-2 mm. Corola amarillo verdosa, estrechamente campanulada, de 5-8 mm, tomentosa, dividida hasta la mitad en lóbulos oblongo-lanceolados, de 2-2,5 mm. Estambres insertos en la base de la corola, filamentos aproximadamente de 1,8 mm, anteras amarillas, ovoides, aproximadamente de 1 mm, apiculadas. Ovario súpero. Estilo exerto, estigma capitado. Bayas rojas, brillantes, globosas, 5-8 mm. Semillas secas marrón pálido, reniformes a discoideas, 2-2,5 × 2 mm. Florece de abril a mayo.

Observaciones

El nombre de la especie (*Withania somnifera*) alude a las propiedades sedantes de la raíz de la planta. Sin embargo, su uso principal en la medicina Ayurveda es similar al del ginseng en la medicina china tradicional: funciona como adaptógeno. Por esta razón, en Occidente se le da el sobrenombre de ginseng indio. En muchas zonas del mundo se utiliza el antiguo nombre en sánscrito “ashwagandha”, cuya traducción literal es “aroma de caballo”, por el particular olor que desprende.

Posible efecto de radioprotección

Hosny Mansour y Farouk Hafez (2012) trabajaron con un extracto etanólico comercializado (WS), que sometieron a filtración y evaporación. Para ello utilizaron 40 ratas albinas, a las cuales dividieron en cuatro grupos. El primer grupo correspondía al control, mientras que al segundo grupo, se les administró, por sonda, el extracto acuoso (100mg/kg) durante siete días consecutivos. El segundo grupo se les administró WS por sonda durante siete días consecutivos. Al tercer grupo se procedió como el primero, para luego exponerlos a una dosis única de 6 Gy, mientras que para el último grupo, fue similar al segundo, y posteriormente (una hora después) se les irradió. La hepatotoxicidad radioinducida se manifiesta bioquímicamente por un aumento de las enzimas hepáticas en suero, la elevación significativa de los niveles de malondialdehído (MDA) y el total de nitrato/nitrito NO(x), un aumento significativo de la actividad tisular hemo-oxigenasa (HO-1), así como una disminución significativa del glutatión reducido (GSH) y las actividades de las enzimas antioxidantes, incluyendo la superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSHPx) en los tejidos hepáticos. En este estudio, los datos reflejan que el pretratamiento con el extracto acuoso permite obtener una disminución significativa de las enzimas hepáticas en suero, NO(x) y los niveles de MDA y daño del ADN, significativa inducción de HO-1 y un aumento significativo en SOD, actividades GSHPx y el contenido de GSH en comparación con el grupo irradiado.

IV. 25. *Xylopia aethiopica* A. Rich. Ess. Fl. Cub. 53.

Nombre común

Español: Maniguete. Pimienta de Etiopía. Pimienta de Guinea. Pimienta de los negros.

Alemán: Kanipfeffer. Mohrenpfeffer. Negerpfeffer. Selimskörner. Senegalpfeffer.

Estonio: Etioopia ksüloopia.

Francés: Graines de sélim. Graine de sélim de l'Ethiopie. Kili. Piment noir de Guinée. Poivre de Guinée. Poivre du Sénégal. Sélim.

Griego: Afrikaniko piperi.

Húngaro: Arabbors. Borsfa.

Inglés: African grains of Selim. Ethiopian pepper. Grains of Selim. Kani pepper. Moor pepper. Senegal pepper.

Italiano: Pepe di Guinea.

Polaco: Pieprz murzyński.

Portugués: Malagueta-de-Guiné. Malagueta-preta. Pimenta-da-África.
Pimenta-do-Congo.

Ruso: Kumba perets (Кумба перец). Mavritanskij perets (Мавританский перец).

Yoruba: Eeru. Eerunje. Olorin.

Sinonimia

Annona aethiopica (Dunal) Steud.

Habzelia aethiopica (Dunal) A.DC.

Habzelia aethiopica De Candolle.

Unona aethiopica Dunal.

Uvaria aethiopica (Dunal) A.Rich.

Xylophia dekeyzeriana De Wild.

Xylophia eminii Engl.

Xylophia gillettii De Wild.

Xylopicrum aethiopicum (Dunal) Kuntze.

Familia

Annonaceae

Hábitat y distribución

Nativo de pluvisilvas tropicales entre 800 y 1.600 metros de altura en tierras bajas y bosques húmedos marginales en las zonas de sabana en el continente africano desde Sudán, Tanzania, Uganda, Camerún, República Centroafricana, Gabón, Santo Tomé y Príncipe, Zaire, Benin, Costa de Marfil, Congo Belga, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Nigeria, Rhodesia, Senegal, Sierra Leona, Togo, Angola, Mozambique y Zambia.

Descripción

Árbol perennifolio, aromático, de hasta 30 (45) metros de altura, erguido, con corteza suave gris-marrón. Las ramas de color marrón rojizo a negro, lisas o rugosas, puberulentas al principio, finalmente glabras; lenticelas generalmente numerosas y conspicuas. Hojas alternas, pecioladas, lámina (6) 8-16,4 x 2,8-6,5 cm, oblongas o elípticas a oblanceoladas u ovadas, agudas a obtusas o por lo general con ápice largo de más de 2 cm, acuminado, cuneada a redondeada y decurrente en la base, coriáceas, verde-azulado y glabras por el haz, verde-marrón a naranja (normalmente glaucas) y adpreso pubescentes o glabrescentes en el envés; nerviatura pinnada, densamente prominente en ambos lados; pecíolo de 3-6 mm de largo, a menudo negruzco, pubescente o glabrescente. Flores hermafoditas,

solitarias o en fascículos de dos-cinco flores o en inflorescencias cimosas condensadas, muy fragantes; pedicelo floral de 4-11 mm de largo, pubescente con dos-bractéolas. Sépalos 3-5 mm de largo, ovado-trianguulares, obtusos o apiculados a redondeados, pubescentes o glabrescentes, por el exterior, glabros y negruzcos en el interior. Pétalos de color blanco verdoso a amarillo, los exteriores 2,5-5 x 0,5 cm, lineares, curvados en la parte superior, cóncavos en la base, seríceo-pubescentes por fuera, tomentosos en el interior, excepto en la base, pétalos interiores algo más cortos, más estrechos, planos o cuadrangulares por encima, cóncavos en la base, tomentosos excepto en la base. Estambres 1-1,5 mm de largo, lineares. Carpelos numerosos, 24-32 (42), de 4 mm de largo, ovario cilíndrico, piloso, con seis-ocho ovulos; estilo cilíndrico, 3 veces más largo que el ovario. Frutos sobre pedicelos largos, 7-12 mm (22); carpelo en la fructificación de (5-) 16-24 (-42), 1,5-6 x 0,5-0,7 cm, con una-ocho semillas, cilíndrico, recto, nada o apenas constreñido entre las semillas, glabro, más o menos liso, por lo general acanalado en diagonal, verde o rojizo, subsésil. Semillas de 5-7 mm de largo, cilíndricas, naranja-rojizas o negras, verticales, arilo amarillo, papiraceo, de 2-3 mm de largo.

Observaciones

Los frutos secos de *X.ylophia aethiopica* (granos de Selim) se utilizan como especia (pimienta de Etiopía) y como hierba medicinal. Además de la planta también se utiliza la madera.

Posible efecto de radioprotección

La capacidad radioprotectora de los extractos de *X. aethiopica* ha sido evaluada a diferentes niveles por el mismo grupo de trabajo. Por una parte, uno de los estudios (Adaramoye, 2010a) evaluó los efectos de un extracto metanólico de *X. aethiopica* sobre el estrés oxidativo en el cerebro de ratas irradiadas a cuerpo entero con 5 Gy. El extracto se administró a una concentración de 250mg/kg p.c., seis semanas antes y ocho semanas después de la irradiación. El análisis de parámetros como el estado antioxidante, la peroxidación lipídica, los niveles de SOD, de catalasa, de glutatión-s-transferasa y superóxido dismutasa reveló el efecto beneficioso que este extracto tenía inhibiendo el daño oxidativo a nivel cerebral de las ratas irradiadas.

Por otra parte, el mismo grupo (Adaramoye, 2010b) evaluó el efecto radioprotector del extracto de *X. aethiopica* sobre el daño testicular de ratones. El protocolo de estudio fue el mismo que el mencionado en el estudio anterior, de forma que el pre tratamiento con el extracto revirtió los efectos adversos causados por la radiación en determinados índices bioquímicos e histológicos y en la motilidad y supervivencia del espermatozoide. Por tanto, el extracto de *X. aethiopica* también protegió en este caso, del estrés oxidativo causado en los testículos de las ratas irradiadas.

Finalmente, Adaramoye (2011) estudio el efecto sinérgico de extracto de fruta desecada de *X. aethiopica* y vitamina C contra el daño hepático y renal inducido por radiación sobre ratas macho Wistar. Ambos productos se suministraron oralmente a una dosis de 250 mg/kg en la etapa pre y postradiación (5 Gy). Los resultados demostraron que el 83,3 y 66,7% de los animales no irradiados a los cuales se les suministró el extracto y la vitamina, respectivamente sobrevivieron, mientras que un 50% de los animales irradiados sobrevivió. El efecto de los compuestos estudiados redujo significativamente los niveles de peroxidación lipídica entre otros parámetros.

IV.26. *Zingiber officinale* Roscoe. Trans. Linn. Soc. London 8: 348 (1807).

Nombre común

- Español: Jengibre. Anchoas (México).
 Alemán: Inbwer. Ingwer.
 Armenio: Gojabghbegh (Կոճափքեց, Kochapghpegh).
 Bengalí: Aadaa (planta) (আদা).
 Bosnio: Crni ingver. Đumbir. Gingibar. Ingver. Isiot. Isnot. Mrki ingver.
 Pravi ingver. Vruća trava. Zinđefil.
 Bulgaro: Dzhindzhifil (Džindžifil) (Джинджифил).
 Hebreo: Zangvil (זנגביל).
 Checo: Dumbír. Zázvor. Zázvor kořen.
 Chino (pinyin): 姜 (Jiang). 老姜 (Lao jiang). 青姜 (Qing jiang).
 Croata: Cencer. Crni ingver. Đindibar. Đumber. Đumbir. Gingibar. Indiber.
 Ingver. Isiot. Isjet. Mrki ingver. Pravi ingver. Vruća trava. Zenzer.
 Danés: Ingefaer.
 Eslovaco: Ďumbier. Ďumbier lekársky. Zázvor.
 Esloveno: Imber.
 Estonio: Harilik ingwer.
 Finlandés: Inkivääri.
 Francés: Gingembre. Gingembre commun. Gingembre officinal. Gingembre traditionnel.
 Griego: Tzintzer (Τζίντζερ). Piperoriza (Πιπερόριζα). Ziggiveris (Ζιγγίβερις).
 Holandés: Gember.
 Húngaro: Gyömbér .
 Inglés: Canton ginger. Culinary ginger. Ginger. Common ginger. Green ginger (las raíces frescas). Stem ginger.
 Italiano: Zenzero. Zenzevero. Pepe zenzero.
 Japonés: Jinjaa (ジンジャー). Shouga (ショウガ).

Laosiano: Khing.

Malayo: Halia. Haliya. Haliya merah. Kunyit terus. Aliah (Indonesia). Jae (Java). Jahe (Indonesia). Jahya (Bali). Lahya (Bali).

Noruego: Ingefær.

Polaco: Jembier.

Portugués: Gengibre. Ingever.

Ruso: Imbir' (Имбирь). Imbir' lekarstvennyi (Имбирь лекарственный).

Serbio: Crni ingver. Ђумбир Ђumbir. Džumbir. Gingibar. Imbor. Ingver.

Исиот Isiot. Mrki ingver. Pravi ingver. Vruća trava. Zendžefil. Žumbir.

Sueco: Ingefära. Ingefoera.

Swahili: Tangawizi.

Turco: Zentzephil. Zencefil. Zencebil.

Ucraniano: Imbir sadovij (Имбир садовый).

Vietnamita: Cây gừng. Gừng.

Sinonimia

Amomum zingiber L.

Amomum zinziba Hill [variante ortográfica].

Curcuma longifolia Wall.

Zingiber aromaticum Noronha [nom. inval.].

Zingiber cholmondeleyi (F.M.Bailey) K.Schum.

Zingiber majus Rumph.

Zingiber missionis Wall.

Zingiber missionis Wall.

Zingiber officinale f. *macrorhizonum* (Makino) M.Hiroe.

Zingiber officinale f. *rubens* (Makino) M.Hiroe.

Zingiber officinale var. *cholmondeleyi* F.M.Bailey.

Zingiber officinale var. *macrorhizonum* Makino.

Zingiber officinale var. *rubens* Makino.

Zingiber officinale var. *rubrum* Theilade.

Zingiber officinale var. *sichuanense* (Z.Y.Zhu, S.L.Zhang & S.X.Chen) Z.Y.Zhu, S.L.Zhang & S.X.Chen.

Zingiber sichuanense Z.Y.Zhu, S.L.Zhang & S.X.Chen.

Familia

Zingiberaceae

Hábitat y distribución

Probablemente nativa de Asia tropical aunque de origen desconocido, probablemente en China. Crece ampliamente en regiones tropicales y subtropicales.

Se cultiva ampliamente por su uso medicinal y como especia en China en Anhui, Fujian, Guangdong, Guangxi, Guizhou, Hainan, Henan, Hubei, Hunan, Jiangxi, Shaanxi, Shandong, Sichuan, Taiwán, Yunnan, y Zhejiang.

Descripción

Planta herbácea perenne, hemicriptófito, con rizomas ramificados, tuberosos, amarillentos, carnosos, espesos, muy aromáticos. Tallos cortos reemplazados por pseudotallos formados por las vainas de las hojas. Pseudotallos de 50-100 cm de altura. Hojas alternas, dísticas, insertas en el plano paralelo al rizoma, sésiles; lígula ligeramente bilobulada, de 2-4 mm, membranosa; limbo lanceolado o linear-lanceolado, glabrescente, 15-30 x 2-2,5 cm. Las inflorescencias surgen a partir del rizoma, ovoides, de 4-5 x 1,5 cm sobre pedúnculos de hasta 25 cm; pedúnculos completamente cubiertos por vainas escamosas estrechamente imbricadas; brácteas unifloras, persistentes, de color verde pálido, a veces amarilleando en el margen, ovadas, de 2,5 cm, ápice mucronado; bractéolas igualando las brácteas. Flores hermafroditas, amarillas con labelo formado a partir de dos estaminodios laterales. Cáliz tubular, de 1 cm, dividido lateralmente, ápice con tres dientes. Corola cigomorfa, amarillo-verdosa, tubular, trilobulada, lóbulo central color crema más ancho que los laterales; tubo de 2-2,5 cm. Labelo trilobado, formado por dos estaminodios adnados, lóbulo central truncado y con una ligera escotadura en el ápice, con rayas púrpura y manchas color crema, oblongo-obovado más corto que los lóbulos laterales de la corola. Lóbulos laterales de la corola ovados, de 6 mm, libres hasta la base. Estambre de color púrpura oscuro; antera de 9 mm; apéndice del conectivo curvado, de 7 mm; ovario trilocular pluriovulado. Frutos capsulas dehiscentes; semillas negras con arilo blanco, margen irregularmente lacerado. Florece en octubre.

Observaciones

A partir de *Zingiber officinale* se obtiene la raíz de jengibre de uso comercial. La planta se reproduce siempre mediante rizomas, los cuales se recolectan mientras la planta está en estado vegetativo y por tanto rara vez florece. Las variedades más caras y de mayor calidad generalmente proceden de Australia, India y Jamaica, mientras que las más comercializadas se cultivan en China y Perú.

Su nombre proviene del indoeuropeo: en sánscrito se llamaba *shringavera*, que significa 'cuerpo de cuerno' (*śṛṅga*: 'cuerno' y *vera*: 'cuerpo, berenjena, azafrán, boca').

Los rizomas tiernos son jugosos y carnosos, con un fuerte sabor y se añaden como ingrediente de muchos platos. Las raíces maduras son fibrosas y secas. El jugo de los rizomas viejos es extremadamente picante y a menudo se utiliza como

especia en la cocina china. En la cocina occidental, el jengibre, seco o en polvo, se restringe tradicionalmente a alimentos dulces; caramelos, pan de jengibre, galletas de jengibre y como saborizante principal de la gaseosa de jengibre o *ginger ale*, bebida dulce, carbonatada y sin alcohol.

Investigaciones médicas han comprobado que la raíz de jengibre es un efectivo tratamiento contra las náuseas causadas por los mareos en medios de transporte, así como las padecidas por las mujeres embarazadas. No se le conoce efecto teratogénico, por lo que es seguro durante el embarazo. Es asimismo útil en dispepsias con náuseas y gastritis leve. Se sospecha que el componente 6-gingerol es el que mejora el movimiento gastrointestinal y evita que actúe sobre el centro del vómito.

Se puede emplear en decocción o en extracto fluido. Se utiliza también como estimulante gastrointestinal, tónico y expectorante, entre otros. Es estimulante del sistema nervioso central y sistema nervioso autónomo. Contiene antioxidantes. Como uso tópico se aplican cataplasmas y ungüentos del rizoma para la menstruación difícil y cefalea, por su acción estimulante y rubefaciente, en el dolor de muelas, inflamaciones, traumatismos, tumores, reumatismo, úlcera y cáncer. El abuso en su consumo puede debilitar la visión. En algunos pacientes puede agravar la gastritis si han estado previamente tratados con analgésicos antiinflamatorios. Se le atribuye propiedad afrodisiaca, analgésica, antihistamínica, antiséptica, antitusiva, aperitiva, aromática, astringente, carminativa, diaforética, digestiva, espasmolítica, sudorífica y tónica.

Possible efecto de radioprotección

En la última década se han llevado a cabo una serie de estudios preclínicos que muestran que el ginger y sus compuestos fitoquímicos poseen efectos radioprotectores tanto a nivel *in vitro* como *in vivo* en animales de experimentación. Jagetia (2003, 2004) estudió el extracto hidroalcohólico del rizoma vía intraperitoneal a una dosis de 10 mg/kg p.c./día, durante cinco días en ratones antes de la exposición a radiación (6-12 Gy). Los datos reflejaron que reduce los daños y la mortalidad y que protege el sistema gastrointestinal y la médula ósea, obteniéndose un valor de 1,15 del factor de reducción de la dosis. Sharma (2005) observó una disminución de la aversión gustativa tras el uso de este extracto siendo este efecto dependiente de la dosis y del tiempo. En este caso la dosis óptima fue 200 mg/kg p.c./día.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu PR, Almeida MC, Bernardo RM, Bernardo LC, Brito LC, Garcia EA, Fonseca AS, Bernardo-Filho M. 2006. Guava extract (*Psidium guajava*) alters the labelling of blood constituents with technetium-99m. *J Zhejiang Univ Sci B*. 7: 429-35.
- Adaramoye OA, Okiti OO, Farombi EO. 2011. Dried fruit extract from *Xylopiya aethiopica* (Annonaceae) protects Wistar albino rats from adverse effects of whole body radiation. *Exp Toxicol Pathol*. 63: 635-43.
- Adaramoye OA, Popoola BO, Farombi EO. 2010a. Effects of *Xylopiya aethiopica* (Annonaceae) fruit methanol extract on gamma-radiation-induced oxidative stress in brain of adult male Wistar rats. *Acta Biol Hung*. 61: 250-61.
- Adaramoye OA, Adedara IA, Popoola B, Farombi EO. 2010b. Extract of *Xylopiya aethiopica* (Annonaceae) protects against gamma-radiation induced testicular damage in Wistar rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 21: 295-313.
- Akashi M, Watanabe K, Park SH. 2005. An acidic polysaccharide Ginsan from *Panax ginseng* activates MnSOD in human neutrophils. *Proc Amer Assoc Cancer Res*. 46.
- Alaoui-Youssefi A, Lamproglou I, Drieu K, Emerit I. 1999. Anticlastogenic effects of Ginkgo biloba extractž EGb 761/ and some of its constituents in irradiated rats *Mutation Research* 445: 99–104
- Baliga MS, Haniadka R, Pereira MM, Thilakchand KR, Rao S, Arora R. 2012. Radioprotective effects of *Zingiber officinale Roscoe* (ginger): past, present and future. *Food Funct*. 3: 714-23.
- Baliga MS, Rao S. 2010. Radioprotective potential of mint: a brief review. *J Cancer Res Ther*. 6: 255-62.
- Bhatia AL, Jain M. 2003. *Amaranthus paniculatus* (Linn.) improves learning after radiation stress. *J Ethnopharmacol*. 85: 73-9.
- Bhatia AL, Jain M. 2004. *Spinacia oleracea* L. protects against gamma radiations: a study on glutathione and lipid peroxidation in mouse liver. *Phytomedicine*. 11: 607-15.
- Chawla R, Arora R, Singh S, Sagar RK, Sharma RK, Kumar R, Sharma A, Gupta ML, Singh S, Prasad J, Khan HA, Swaroop A, Sinha AK, Gupta AK, Tripathi RP, Ahuja PS. 2007. Radioprotective and antioxidant activity of fractionated extracts of berries of *Hippophae rhamnoides*. *J Med Food*. 10: 101-9.
- Chen YJ, Dai YS, Chen BF, Chang A, Chen HC, Lin YC, Chang KH, Lai YL, Chung CH, Lai YJ. 1999. The effect of tetrandrine and extracts of *Centella asiatica* on acute radiation dermatitis in rats. *Biol Pharm Bull*. 22: 703-6.
- Chen JB, Wu WP. 2004. The synergetic effect of extract of Ginkgo biloba leaves and tea polyphenol on radiation damage. *J Chin Med*. 27: 664- 5.
- Dardano A, Ballardini M, Ferdeghini M, Lazzeri E, Traino C, Caraccio N, Mariani G, Barale R, Monzani F. 2007. Anticlastogenic effect of Ginkgo Biloba extract in

- Graves' disease patients receiving radioiodine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92: 4286–4289.
- Duan Y, Zhang H, Xie B, Yan Y, Li J, Xu F, Qin Y. 2010. Whole body radioprotective activity of an acetone-water extract from the seedpod of *Nelumbo nucifera Gaertn.* seedpod. *Food Chem Toxicol.* 48: 3374-84.
- Ganasoundari A, Devi PU, Rao MN. 1997. Protection against radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow by *Ocimum sanctum*. *Mutat Res.* 373: 271-6.
- Ganasoundari A, Devi PU, Rao BS. 1998. Enhancement of bone marrow radioprotection and reduction of WR-2721 toxicity by *Ocimum sanctum*. *Mutat Res.* 397: 303-12.
- Goel HC, Prasad J, Singh S, Sagar RK, Kumar IP, Sinha AK. 2002. Radioprotection by a herbal preparation of *Hippophae rhamnoides*, RH-3, against whole body lethal irradiation in mice. *Phytomedicine.* 9: 15-25.
- Goel HC, Kumar IP, Samanta N, Rana SV. 2003. Induction of DNA-protein cross-links by *Hippophae rhamnoides*: implications in radioprotection and cytotoxicity. *Mol Cell Biochem.* 245: 57-67.
- Goel HC, Gupta D, Gupta S, Garg AP, Bala M. 2005. Protection of mitochondrial system by *Hippophae rhamnoides* L. against radiation-induced oxidative damage in mice. *J Pharm Pharmacol.* 57: 135-43.
- Goel HC, Samanta N, Kannan K, Kumar IP, Bala M. 2006. Protection of spermatogenesis in mice against gamma ray induced damage by *Hippophae rhamnoides*. *Andrologia.* 38: 199-207.
- Gong H, Shen P, Jin L, Xing C, Tang F. 2005. Therapeutic effects of *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP) on irradiation or chemotherapy-induced myelosuppressive mice. *Cancer Biother Radiopharm.* 20: 155-62.
- Gupta V, Bala M, Prasad J, Singh S, Gupta M. 2011. Leaves of *Hippophae rhamnoides* prevent taste aversion in gamma-irradiated rats. *J Diet Suppl.* 8: 355-68.
- Haksar A, Sharma A, Chawla R, Kumar R, Lahiri SS, Islam F, Arora MP, Sharma RK, Tripathi RP, Arora R. 2009. Mint oil (*Mentha spicata* Linn.) offers behavioral radioprotection: a radiation-induced conditioned taste aversion study. *Phytother Res.* 23: 293-6.
- Han Y, Son SJ, Akhalaia M, Platonov A, Son HJ, Lee KH, Yun YS, Song JY. 2005. Modulation of radiation-induced disturbances of antioxidant defense systems by ginsan. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2: 529-36.
- Han G, Zhou YF, Zhang MS, Cao Z, Xie CH, Zhou FX, Peng M, Zhang WJ. 2006. *Angelica sinensis* down-regulates hydroxyproline and Tgfb1 and provides protection in mice with radiation-induced pulmonary fibrosis. *Radiat Res.* 165: 546-52.
- Harikumar KB, Kuttan R. 2007. An extract of *Phyllanthus amarus* protects mouse chromosomes and intestine from radiation induced damages. *J Radiat Res.* 48: 469-76.

- Hassan HA, Hafez HS, Goda MS. 2012. *Mentha piperita* as a pivotal neuro-protective agent against gamma irradiation induced DNA fragmentation and apoptosis: Mentha extract as a neuroprotective against gamma irradiation. *Cytotechnology*. Epub ahead of print
- Hosny Mansour H, Farouk Hafez H. 2012. Protective effect of *Withania somnifera* against radiation-induced hepatotoxicity in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 80: 14-9.
- Huang SZ, Wang L, Cai KY, Luo YJ. 2005. Effect of ginkgo biloba extract on livers in aged rats. *World J Gastroenterol.* 11: 132-5.
- Hzechots'ky MP, Konyk UV, Kozak LP, Kovalyshyn VI. 2006. Effect of amaranth oil and intermittent hypoxic training on ultrastructural and metabolic changes in the liver induced by fluorine and low doses of radiation. *Fiziol Zh.* 52: 90-8.
- Ivanova T, Han Y, Son HJ, Yun YS, Song JY. 2006. Antimutagenic effect of polysaccharide ginsan extracted from *Panax ginseng*. *Food Chem Toxicol.* 44: 517-21.
- Jagetia G. 2007. Radioprotective Potential of Plants and Herbs against the Effects of Ionizing Radiation. *J Clin Biochem Nutr.* 40: 74-81.
- Jagetia G, Baliga M, Venkatesh P. 2004. Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.), a dietary supplement, protects mice against radiation-induced lethality: mechanism of action. *Cancer Biother Radiopharm.* 19: 422-35.
- Jagetia GC, Baliga MS, Venkatesh P, Ulloor JN. 2003. Influence of ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc) on survival, glutathione and lipid peroxidation in mice after whole-body exposure to gamma radiation. *Radiat Res.* 160: 584-92.
- Jagetia GC, Baliga MS, Venkatesh P. 2005. Influence of seed extract of *Syzygium Cumini* (Jamun) on mice exposed to different doses of gamma-radiation. *J Radiat Res.* 46: 59-65.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2002. Influence of the leaf extract of *Mentha arvensis* Linn. (mint) on the survival of mice exposed to different doses of gamma radiation. *Strahlenther Onkol.* 178: 91-8.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2002. *Syzygium cumini* (Jamun) reduces the radiation-induced DNA damage in the cultured human peripheral blood lymphocytes: a preliminary study. *Toxicol Lett.* 132: 19-25.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2003. Evaluation of the radioprotective effect of the leaf extract of *Syzygium cumini* (Jamun) in mice exposed to a lethal dose of gamma-irradiation. *Nahrung.* 47: 181-5.
- Jagetia GC, Shetty PC, Vidyasagar MS. 2012. Inhibition of radiation-induced DNA damage by jamun, *Syzygium cumini*, in the cultured splenocytes of mice exposed to different doses of γ -radiation. *Integr Cancer Ther.* 11: 141-53.
- Jindal A, Agrawal A, Goyal PK. 2010. Influence of *Rosemarinus officinalis* extract on radiation-induced intestinal injury in mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 29: 169-79.

- Jindal A, Soyol D, Sancheti G, Goyal PK. 2006. Radioprotective potential of *Rosemarinus officinalis* against lethal effects of gamma radiation: a preliminary study. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 25: 633-42.
- Joy J, Nair CK. Protection of DNA and membranes from gamma-radiation induced damages by *Centella asiatica*. *J Pharm Pharmacol.* 61: 941-7.
- Kamat JP, Bloor KK, Devasagayam TPA, Venkatachalam SR. 2000. Antioxidant properties of *Asparagusracemosus* against damage induced by γ -radiation in rat liver mitochondria. *J Ethnopharmacol.* 71: 425-35.
- Kim HJ, Kim MH, Byon YY, Park JW, Jee Y, Joo HG. 2007. Radioprotective effects of an acidic polysaccharide of *Panax ginseng* on bone marrow cells. *J Vet Sci.* 8: 39-44.
- Kim KC, Jun HJ, Kim JS, Kim IG. 2008. Enhancement of radiation response with combined *Ganoderma lucidum* and *Duchesnea chrysantha* extracts in human leukemia HL-60 cells. *Int J Mol Med.* 21: 489-98.
- Kim SH, Lee HJ, Kim JS, Moon C, Kim JC, Park HR, Jung U, Jang JS, Jo SK. 2009. Protective effect of an herbal Preparation (HemoHIM) on radiation-induced intestinal injury in mice. *J Med Food.* 12: 1353-8.
- Krishna A, Kumar A. 2005. Evaluation of radioprotective effects of Rajgira (*Amaranthus paniculatus*) extract in Swiss albino mice. *J Radiat Res.* 46: 233-9.
- Kubo N, Myojin Y, Shimamoto F, Kashimoto N, Kyo E, Kamiya K, Watanabe H. 2005. Protective effects of a water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) mycelia and *Agaricus blazei* murill against X-irradiation in B6C3F1 mice: Increased small intestinal crypt survival and prolongation of average time to animal death. *Int J Mol Med.* 15: 401-6.
- Kumar IP, Namita S, Goel HC. 2002. Modulation of chromatin organization by RH-3, a preparation of *Hippophae rhamnoides*, a possible role in radioprotection. *Mol Cell Biochem.* 238: 1-9.
- Kumar KB, Kuttan R. 2004. Protective effect of an extract of *Phyllanthus amarus* against radiation-induced damage in mice. *J Radiat Res.* 45: 133-9.
- Kumar A, Ram J, Samarth RM, Kumar M. 2005. Modulatory influence of *Adhatoda vasica* Nees leaf extract against gamma irradiation in Swiss albino mice. *Phyto-medicine.* 12: 285-93.
- Kumar M, Samarth R, Kumar M, Selvan SR, Saharan B, Kumar A. 2007. Protective effect of *Adhatoda vasica* Nees against radiation-induced damage at cellular, biochemical and chromosomal levels in Swiss albino mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 4: 343-50.
- Lamproglou I, Boisserie G, Mazon JJ, Bok B, Baillet F, Drieu K. 2000. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on rats in an experimental model of acute encephalopathy after total body irradiation. *Cancer Radiother.* 4: 202-6.
- Lee TK, Johnke RM, Allison RR, O'Brien KF, Dobbs LJ Jr. 2005. Radioprotective potential of ginseng. *Mutagenesis.* 20: 237-43.

- Lee HJ, Kim SR, Kim JC, Kang CM, Lee YS, Jo SK, Kim TH, Jang JS, Nah SY, Kim SH. 2006. *In Vivo* radioprotective effect of *Panax ginseng* C.A. Meyer and identification of active ginsenosides. *Phytother Res.* 20: 392-5.
- Lee TK, O'Brien KF, Wang W, Johnke RM, Sheng C, Benhabib SM, Wang T, Allison RR. 2010. Radioprotective effect of American ginseng on human lymphocytes at 90 minutes postirradiation: a study of 40 cases. *J Altern Complement Med.* 16: 561-7.
- Li H, Liu X, Yang H, Zhu L. 2007. Effects of *Lycium barbarum* on the behavior, body weight and TNF-alpha level of rat treated with binding. *Wei Sheng Yan Jiu.* 36: 743-5.
- Li YR, Cao W, Guo J, Miao S, Ding GR, Li KC, Wang J, Guo GZ. 2011. Comparative investigations on the protective effects of rhodioid, ciwujianoside-B and astragaloside IV on radiation injuries of the hematopoietic system in mice. *Phytother Res.* 25: 644-53.
- López González G. 2001. *Los árboles y arbustos de la Península Ibérica e Islas Baleares.* Vols 1-2. Ed. Mundiprensa: Madrid.
- Luo Q, Cui X, Yan J, Yang M, Liu J, Jiang Y, Li J, Zhou Y. 2011. Antagonistic effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on the impaired reproductive system of male rats induced by local subchronic exposure to $^{60}\text{Co-}\gamma$ irradiation. *Phytother Res.* 25: 694-701.
- Maharwal J, Samarth RM, Saini MR. 2005. Antioxidative effect of Rajgira leaf extract in liver of Swiss albino mice after exposure to different doses of gamma radiation. *Phytother Res.* 19: 717-20.
- Maharwal J, Samarth RM, Saini MR. 2003. Radiomodulatory influence of Rajgira (*Amaranthus paniculatus*) leaf extract in Swiss albino mice. *Phytother Res.* 17: 1150-4.
- Moncalvo JM, Wang HF, Hseu RS. 1995. Gene phylogeny of the Ganoderma lucidum complex based on ribosomal DNA sequences. Comparison with traditional taxonomic characters. *Mycol Res.* 99: 1489-99.
- Pang X, Chen Z, Gao X, Liu W, Slavin M, Yao W, Yu LL. 2007. Potential of a novel polysaccharide preparation (GLPP) from Anhui-grown *Ganoderma lucidum* in tumor treatment and immunostimulation. *J Food Sci.* 72: S435-42.
- Park E, Hwang I, Song JY, Jee Y. 2011. Acidic polysaccharide of *Panax ginseng* as a defense against small intestinal damage by whole-body gamma irradiation of mice. *Acta Histochem.* 113: 19-23.
- Pillai TG, Nair CK, Janardhanan KK. 2008. Polysaccharides isolated from *Ganoderma lucidum* occurring in Southern parts of India, protects radiation induced damages both in vitro and in vivo. *Environ Toxicol Pharmacol.* 26: 80-5.
- Prakash H, Bala M, Ali A, Goel HC. 2005. Modification of gamma radiation induced response of peritoneal macrophages and splenocytes by *Hippophae rhamnoides* (RH-3) in mice. *J Pharm Pharmacol.* 57: 1065-72.

- Qi L, Liu CY, Wu WQ, Gu ZL, Guo CY. 2011. Protective effect of flavonoids from *Astragalus complanatus* on radiation induced damages in mice. *Fitoterapia*. 82: 383-92.
- Raafat BM, Saleh A, Shafaa MW, Khedr M, Ghafaar AA. 2012. *Ginkgo biloba* and *Angelica archangelica* bring back an impartial hepatic apoptotic to anti-apoptotic protein ratio after exposure to technetium 99mTc. *Toxicol Ind Health*. (en prensa).
- Raghavendran HR, Rekha S, Cho HK, Jang SS, Son CG. 2012. Ginsenoside rich fraction of *Panax ginseng* C.A. Meyer improves feeding behavior following radiation-induced pica in rats. *Fitoterapia*. 83: 1144-50.
- Rao AV, Devi PU, Kamath R. 2001. *In vivo* radioprotective effect of *Moringa oleifera* leaves. *Indian J Exp Biol*. 39: 858-63.
- Samarth RM, Goyal PK, Kumar A. 2004. Protection of swiss albino mice against whole-body gamma irradiation by *Mentha piperita* (Linn.). *Phytother Res*. 18: 546-50.
- Samarth RM, Kumar A. 2003. Radioprotection of Swiss albino mice by plant extract *Mentha piperita* (Linn.). *J Radiat Res*. 44: 101-9.
- Samarth RM, Saini MR, Maharwal J, Dhaka A, Kumar A. 2002. *Mentha piperita* (Linn) leaf extract provides protection against radiation induced alterations in intestinal mucosa of Swiss albino mice. *Indian J Exp Biol*. 40: 1245-9.
- Samarth RM, Samarth M. 2009. Protection against radiation-induced testicular damage in Swiss albino mice by *Mentha piperita* (Linn.). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 104: 329-34.
- Samarth RM. 2007. Protection against radiation induced hematopoietic damage in bone marrow of Swiss albino mice by *Mentha piperita* (Linn.). *J Radiat Res*. 48: 523-8.
- Sancheti G, Goyal PK. 2006. Prevention of radiation induced hematological alterations by medicinal plant *Rosmarinus officinalis*, in mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 4: 165-72.
- Sandeep D, Nair CK. 2010. Protection of DNA and membrane from γ -radiation induced damage by the extract of *Acorus calamus* Linn.: An *in vitro* study. *Environ Toxicol Pharmacol*. 29: 302-7.
- Sandeep D, Nair CK. 2011. Radioprotection by α -asarone: prevention of genotoxicity and hematopoietic injury in mammalian organism. *Mutat Res*. 18: 62-8.
- Sandeep D, Nair CK. 2012. Protection from lethal and sub-lethal whole body exposures of mice to γ -radiation by *Acorus calamus* L.: studies on tissue antioxidant status and cellular DNA damage. *Exp Toxicol Pathol*. 64: 57-64.
- Sharma A, Haksar A, Chawla R, Kumar R, Arora R, Singh S, Prasad J, Islam F, Arora MP, Kumar Sharma R. 2005. *Zingiber officinale* Rosc. modulates gamma radiation-induced conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav*. 81: 864-70.
- Sharma J, Sharma R. 2002. Radioprotection of Swiss albino mouse by *Centella asiatica* extract. *Phytother Res*. 16: 785-6.

- Sharma R, Sharma J. Modification of gamma ray induced changes in the mouse hepatocytes by *Centella asiatica* extract: *in vivo* studies. *Phytother Res.* 19: 605-11.
- Shin JH, Go YJ, Jeong KS, Park SJ, Kwak DM, Kwon OD, Jee YH, Ryu SY, Yang T, Kim Y, Kim CH, Kang CM, Kim TH. 2009. Protective effect of *Gingko biloba* against radiation-induced cellular damage in human peripheral lymphocytes and murine spleen cells. *IJLR* 6: 209-18.
- Shobi V, Goel HC. 2001. Protection against radiation-induced conditioned taste aversion by *Centella asiatica*. *Physiol Behav.* 73: 19-23
- Shukla SK, Chaudhary P, Kumar IP, Samanta N, Afrin F, Gupta ML, Sharma UK, Sinha AK, Sharma YK, Sharma RK. 2006. Protection from radiation-induced mitochondrial and genomic DNA damage by an extract of *Hippophae rhamnoides*. *Environ Mol Mutagen.* 47: 647-56.
- Singh S, Prasad J, Khan HA, Swaroop A, Sinha AK, Gupta AK, Tripathi RP, Ahuja PS.
- Smina TP, De S, Devasagayam TP, Adhikari S, Janardhanan KK. 2011. *Ganoderma lucidum* total triterpenes prevent radiation-induced DNA damage and apoptosis in splenic lymphocytes in vitro. *Mutat Res.* 726: 188-94.
- Song JY, Han SK, Bae KG, Lim DS, Son SJ, Jung IS, Yi SY, Yun YS. 2003. Radioprotective effects of ginsan, an immunomodulator. *Radiat Res.* 159: 768-74.
- Soyal D, Jindal A, Singh I, Goyal PK. 2007. Modulation of radiation-induced biochemical alterations in mice by rosemary (*Rosemarinus officinalis*) extract. *Phyto-medicine.* 14: 701-5
- Sun Y, Tang J, Gu X, Li D. 2005. Water-soluble polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels: Preparation, characterization and bioactivity. *Int J Biol Macromol.* 36: 283-9.
- Sun Y, Cui SW, Tang J, Gu X. 2010. Structural features of pectic polysaccharide from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. *Carbohydr Polym.* 80: 544-550.
- Sunila ES, Kuttan G. 2005. Protective effect of *Piper longum* fruit ethanolic extract on radiation induced damages in mice: a preliminary study. *Fitoterapia.* 76: 649-55.
- Tutin T G (Eds.) 1964/1980 *Flora Europaea. Vols. 1-5.* Cambridge University Press: Cambridge: Reino Unido.
- Xie CH, Zhang MS, Zhou YF, Han G, Cao Z, Zhou FX, Zhang G, Luo ZG, Wu JP, Liu H, Chen J, Zhang WJ. 2006. Chinese medicine *Angelica sinensis* suppresses radiation-induced expression of TNF-alpha and TGF-beta1 in mice. *Oncol Rep.* 15: 1429-36.
- Zhao L, Wang Y, Shen HL, Shen XD, Nie Y, Wang Y, Han T, Yin M, Zhang QY. 2012a. Structural characterization and radioprotection of bone marrow hematopoiesis of two novel polysaccharides from the root of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. *Fitoterapia.* doi: 10.1016/j.fitote.

- Zhao W, Jiang X, Deng W, Lai Y, Wu M, Zhang Z. 2012b. Antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and their role on DNA damage in mice induced by cobalt-60 gamma-irradiation. *Food Chem Toxicol.* 50: 303-9.
- Zhong YH, Han G, Zhou YF, Peng M, Xie CH, Zhou FX, Zhang WJ. 2007. Protection of *Angelica sinensis* against radiation-induced pulmonary fibrosis in mice. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 41: 105-9.
- Zhuang SR, Chiu HF, Chen SL, Tsai JH, Lee MY, Lee HS, Shen YC, Yan YY, Shane GT, Wang CK. 2012. Effects of a Chinese medical herbs complex on cellular immunity and toxicity-related conditions of breast cancer patients. *Br J Nutr.* 107: 712-8.

PÁGINAS WEB

- Atlas Florae Europaeae. Distribution of Vascular Plants in Europe. <http://www.helsinki.fi/kmus/afe.html>
- eFloras. Published on the Internet. Missouri Botanical Garden, St. Louis, MO & Harvard University Herbaria, Cambridge, MA. <http://www.efloras.org>
- Farr, D.F., & Rossman, A.Y. Fungal Databases, Systematic Mycology and Microbiology Laboratory, ARS, USDA. <http://nt.ars-grin.gov/fungaldatabases/>
- Flora de Australia. http://kaos.erin.gov.au/life/species/flora/flora_front.html
- Flora de China. <http://flora.huh.harvard.edu/china/>
- Flora de Pakistán. <http://www.tropicos.org/Project/Pakistan>.
- Flora Europaea Website. <http://www.rbge.org.uk>
- Flora Europea. <http://rbg-web2.rbge.org.uk/FE/fe.html>
- Flora Mesoamericana. <http://www.mobot.org/mobot/fm/>
- Flora of North America. <http://floranorthamerica.org/>
- Flora of Zimbabwe. <http://www.zimbabweflora.co.zw/index.php>
- Flora Zambesiaca, Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet. <http://apps.kew.org/efloras/fz/intro.html>
- Govaerts, R., Dransfield, J., Zona, S.F, Hodel, D.R. & Henderson, A. World Checklist of selected Plant Families, Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet. <http://apps.kew.org/wcsp/home.do>
- Index fungorum. www.indexfungorum.org
- JSTOR Plant Science. <http://plants.jstor.org/>
- National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland. URL: <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/queries.pl>
- Real Jardín Botánico de Madrid. http://www.floraiberica.es/PHP/familias_lista.php
- Royal Botanic Gardens, Kew. Electronic Plant Information Centre. Published on the Internet. <http://epic.kew.org/epic/>
- Searchable World Wide Web Multilingual Multiscript Plant Name Database. <http://www.plantnames.unimelb.edu.au/Sorting/Frontpage.html>
- The International Plant Names Index. <http://www.ipni.org/>
- The Plant List. <http://www.theplantlist.org/>
- W3TROPICOS. <http://mobot.mobot.org/W3T/Search/pick.html>
- Wikispecies. <http://species.wikimedia.org/wiki/>
- WWW Sites of Interest to Botanists. <http://www.wi-inf.uni-essen.de/~schwarze/pflanzen/botany.html>

V. Preparados / formulaciones naturales con efecto radioprotector

Jose Miguel Soriano
Sheila Llop
Carla Soler
Natividad Sebastià
Alegria Montoro

El empleo de radioprotectores naturales no solo debe centrarse en el estudio de los compuestos activos o en organismos naturales, sino también en preparados o combinaciones de compuestos de origen natural, puesto que en los últimos años el número de publicaciones sobre ellos ha crecido exponencialmente. El acceso a publicaciones basadas en las medicinas ayurvédica², tradicional china o en Kampō³ es un hecho evidente que abre las puertas al conocimiento de posibles efectos sinérgicos entre las plantas que componen el preparado y sus componentes activos. Dentro de este capítulo hemos querido incluir el propóleo, puesto que es el reflejo de combinaciones apícolas naturales y cuyo uso en Occidente está teniendo una gran incorporación en diferentes productos en los últimos años.

A continuación se presentan alfabéticamente cada uno de ellos:

V.1. ABANA

Es una formulación ayurvédica a base de plantas, entre las que destacan *Terminalia arjuna*, *Centella asiatica* y *Withania somnifera*.

Propiedades

En humanos reduce la hipertensión (Dadkar, 1990; Tiwari, 1993) y otras enfermedades cardiovasculares (Yajnik y Acharya, 1991), además de inhibir la agregación plaquetaria (Sankaranarayana, 1985). Está demostrada su habilidad como secuestrador de radicales libres, concretamente del óxido nítrico (Jagetia, 2004a). Sasikumar y Devi (2000) realizó un estudio sobre inducción de infartos miocárdicos en ratas, demostrando que la Abana tenía efecto en la modulación de la peroxidación lipídica y aumentaba los sistemas antioxidantes y detoxificantes producidos por una droga inductora de infartos en ratas.

Posible efecto de radioprotección

La Abana protege la médula ósea de ratón frente a la formación de micronúcleos inducidos por la radiación (Jagetia y Aruna, 1997). El extracto alcohólico de Abana (20 mg/kg p.c.) provee protección frente al daño gastrointestinal y aumenta la supervivencia en ratones tras exposición a radiación gamma. Estudios de toxicidad aguda revelan que la Abana no era tóxica a una dosis de 1,6 g/kg p.c., y no se observó mortalidad inducida por las drogas administradas. La DL_{50} de la Abana fue 1,8 g/kg p.c. Este estudio demostró la habilidad de la Abana como agente radioprotector siendo la dosis óptima radioprotectora 1/90 de su DL_{50} (Jagetia, 2003; Baliga, 2007).

2 Medicina originaria de la India.

3 Medicina originaria de Japón basada en la adaptación de la medicina china tradicional.

V.2. BU-ZHONG-YI-QI-TANG (BZYQT)

Es una formulación que en su composición difiere si usamos la medicina tradicional china o la medicina Kampō. Para el primer caso esta compuesto por las siguientes plantas; *Astragalus membranaceus*, *Atractylodes macrocephala*, *Panax ginseng*, *Angelica sinensis*, *Bupleurum chinense*, *Ziziphus zizyphus*, *Citrus reticulata*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Cimicifuga foetida* y *Zingiber officinale*. En el caso de la medicina Kampō contiene las siguientes; *A. membranaceus*, *Atractylodes lancea*, *P. ginseng*, *Angelica acutiloba*, *Bupleurum falcatum*, *Z. zizyphus*, *C. reticulata*, *G. uralensis*, *Cimicifuga simplex* y *Z. officinale*.

Propiedades

BZYQT se utiliza para el tratamiento de varias enfermedades crónicas, como la fatiga crónica (Jeong, 2010), lesión de las vías respiratorias (Tatsumi, 2009), infertilidad masculina (Furuya, 2004), alergia de las vías respiratorias y dermatitis alérgica (Yang y Yu, 2008). La administración oral de BZYQT puede regular la función de células inmunes (Kuroiwa, 2004) y suprime los niveles séricos de IgE en modelos animales de alergia (Ishimitsu, 2001). La actividad antitumoral de BZYQT se demostró, por Ito y Shimura (1985), en ratones con carcinoma de Ehrlich, permitiendo observar que suprimía el crecimiento de estos carcinomas cuando se administraba intraperitonealmente, y prolongando la supervivencia de los ratones con este tipo de carcinoma. La actividad anticancerígena se estudió (Onogi, 2006) en hembras de ratón donde BZYQT mostró un efecto inhibitorio de la carcinogénesis del endometrio de ratón. Se realizaron dos experimentos a corto (alimentación diaria 0,2% durante dos semanas) y largo plazo (divididos en cuatro grupos: con distintas dietas con y sin la formulación). En ambos experimentos se produjo una disminución de los niveles de expresión de receptores de membrana como c-jun, TNF-K y receptores de estrógenos.

Además, BZYQT presenta actividad antiproliferativa, no afectando a hepatocitos humanos sanos pero inhibiendo la proliferación de líneas celulares de hepatoma humano, mediante detención del ciclo celular en las fases G_0/G_1 e inhibición de síntesis de ADN seguida de apoptosis, pero no de hepatocitos humanos sanos (Kao, 2001). Estos autores, un año antes (Kao, 2000), detectaron un efecto inmunomodulador del BZYQT, *in vitro*, y demostrando que es capaz de estimular el factor de crecimiento y formador de colonias de granulocitos y el factor de necrosis tumoral- α en células mononucleares de sangre periférica en voluntarios sanos y en pacientes con carcinoma hepatocelular; puesto que pueden modular sus citoquinas.

Posible efecto de radioprotección

BZYQT tiene efecto protector frente al daño inducido por radiación. Después de la irradiación de ratones a distintas dosis de radiación, los diversos síntomas varían con respecto al tiempo de inicio, la gravedad y la duración máxima, dependiendo de la dosis. En los ratones irradiados a dosis alta (12 Gy) e intermedia (6,5 Gy), el efecto protector en el intestino y la médula ósea se investigó con el ensayo de supervivencia de las criptas del yeyuno y la formación de colonias en el bazo endógeno, respectivamente. En ratones irradiados a dosis bajas (2 Gy), examinaron el efecto sobre la apoptosis de las células de las criptas intestinales (Kim, 2002). Los autores concluyeron que la administración de BZYQT antes de irradiar, protegía las criptas, incrementó la formación de colonias en el bazo y redujo la inducción de apoptosis.

V.3. CISTONA

Es una formulación a base de las siguientes plantas *Rubia cordifolia*, *Didymocarpus pedicellata*, *Saxifraga ligulata*, *Cyperus scariosus*, *Achyranthes aspera* y *Tinospora cordifolia*.

Propiedades

Es muy eficaz en el mantenimiento de la función del tracto urinario. Reduce la susceptibilidad a problemas urinarios mediante el mantenimiento de la integridad de las mucosas. La Cistona mantiene el hígado y el tracto urinario irrigados correctamente, por lo que el rendimiento de estos órganos es el óptimo. La Cistona inhibe la litogénesis reduciendo la formación de piedras producidas por sustancias como el ácido oxálico, causando su expulsión por micropulverización (Karamakar y Patki, 2010). Las raíces de *Rubia cordifolia* poseen actividad astringente, antibacteriana y antiinflamatoria; esta última actividad también se observa en *Achyranthes aspera*. El aceite de las raíces de *Cyperus scariosus* ha mostrado propiedades antiinflamatorias (Chopra, 1996; Khare, 2004). La Cistona presenta un alto poder antioxidante, tanto es así que se utiliza como estándar de referencia en la evaluación de la actividad antioxidante de otras plantas (Ashok, 2010).

Posible efecto de radioprotección

La actividad radioprotectora de la Cistona ha sido estudiada *in vivo*; el tratamiento de ratones a diferentes dosis de Cistona, cinco días consecutivos antes de la irradiación, retrasó el inicio de la mortalidad y redujo los síntomas del síndrome de irradiación (Jagetia y Baliga, 2002).

V.4. GERIFORTE

Es una formulación a base de las siguientes plantas *Withania somnifera*, *Phyllanthus emblica* y *Mucuna urens*.

Propiedades

Se describió originariamente por sus propiedades antiestrés (Singh, 1978) y posteriormente en animales de laboratorio se observó que tenían efectos antitumorales y antivirales (Singh, 1980; Singh, 1981). En el ensayo clínico del grupo de Banerjee (2011) evaluaron la eficacia y seguridad del Geriforte, determinando su eficacia antioxidante en pacientes geriátricos evaluando una serie de actividades enzimáticas como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión reducido y malondialdehído. Los autores concluyeron que no encontraron efectos adversos y que era efectivo como antioxidante. En otro ensayo clínico (Gilcă, 2009), el Geriforte también mostró su acción antioxidante protegiendo la membrana de los eritrocitos de pacientes sanos de los radicales libres. El Geriforte aumentó la actividad de la enzima catalasa en los eritrocitos y redujo la citotoxicidad mediada por radicales libres. Estos suplementos a base de Geriforte en pacientes sanos no modificaron la actividad de la superóxido dismutasa eritrocitaria y los niveles plasmáticos de agentes antioxidantes. Los resultados indicaron que el Geriforte posee propiedades citoprotectoras en eritrocitos gracias a la actividad antioxidante específica, la cual involucra principalmente a los sistemas de protección y las comunicaciones intracelulares de las membranas.

Posible efecto de radioprotección

Jagetia (2004) estudió, *in vitro*, varias formulaciones herbales, siendo el Geriforte el que poseía la capacidad antioxidante más potente, para secuestrar radicales libres del nitrógeno. Bansal (2001) demostró una reducción de la citotoxicidad y la apoptosis, además de una inhibición de la peroxidación lipídica y capacidad para mantener altos los niveles de antioxidantes endógenos, sugiriendo que esta actividad antioxidante podía ser por sus propiedades citoprotectoras e inmunomoduladoras. Pathania (1998) encontró un incremento de la actividad de varias enzimas (catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) en el hígado de los ratones alimentados durante un mes con Geriforte (1 g% durante 4 semanas). El tratamiento de ratones con diferentes concentraciones de Geriforte, 5 días consecutivos antes de una irradiación, retrasa el inicio de la mortalidad y reduce los síntomas del síndrome de irradiación. Una dosis de 10 mg/kg p.c. protege contra el síndrome gastrointestinal y la muerte o depleción de las células de la médula ósea con un 1,14 del coeficiente de reducción de la dosis para rayos gamma (Jagetia y Baliga, 2004).

V.5. MENTAT

El Mentat, también llamado BR-16A, es una formulación a base de las siguientes plantas: *Bacopa monnieri*, *Centella asiatica*, *Adoxa moschatellina*, *Terminalia arjuna*, *Withania somnifera*, *Phyllanthus emblica* y *Mucuna urens*.

Propiedades

Mentat se ha utilizado para regular el comportamiento, mejora la memoria y minimizar la pérdida de la misma asociada a la edad (Andrade, 1994). Además mantiene la función cerebral en situaciones normales así como cuando se enfrenta a presiones emocionales y mentales (Dave, 1993).

Posible efecto de radioprotección

La acción radioprotectora de esta formulación herbal fue demostrada por Jagetia y Baliga (2003), donde administraron varias dosis de un extracto etanólico de Mentat, cinco días consecutivos previos a la irradiación de ratones y demostraron que reduce su mortalidad así como la enfermedad causada por la exposición a la radiación, protegiendo incluso frente al síndrome gastrointestinal, observando la máxima protección frente a este síndrome a una concentración de 80 mg/kg p.c. Además, la evaluación de la toxicidad aguda mostró que el Mentat no era tóxico a una dosis de 1,5 g/kg p.c. La dosis DL_{50} de Mentat fue de 1,75 g/kg de peso. Esta acción radioprotectora, fluye de manera paralela con su actividad antioxidante, debido a su capacidad de secuestrar este tipo de radicales libres, así como productos de éstos, inhibiendo las condiciones patológicas generadas por la generación de estos radicales (Jagetia y Baliga 2003b).

V.6. PROPÓLEO

Es el producto originado a partir de sustancias resinosas, gomosas y balsámicas, recolectadas por las abejas de yemas, flores y exudados de plantas, a las que las abejas añaden secreciones salivares, cera y polen para la elaboración del producto final. Las abejas prefieren las horas más calientes del día para recolectar las resinas porque éstas son más maleables, lo cual facilita su recolección. El propóleo es un compuesto muy pegajoso por su naturaleza balsámica y resinosa, contiene terpenos, polisacáridos, ácidos aromáticos, polifenoles, ésteres de ácidos fenólicos, vitaminas y aminoácidos, entre sus grupos de componentes. En la tabla 5.1 se muestra la composición y proporción de los compuestos del propóleos (Montoro, 2006).

Composición	%	Compuestos
Resinas	45-55	Flavonoides, ácidos fenólicos y ésteres
Ceras	7,35-35	La mayoría cera de abeja, también de origen vegetal
Aceites esenciales	5-10	Volátiles
Ácidos grasos	5	La mayoría proceden de la cera y el resto dependen del origen botánico
Polen	5	Proteínas del polen y aminoácidos libres. Predominan arginina y prolina
Otros compuestos orgánicos y minerales	5	Catorce oligoelementos, siendo el hierro y el cinc los más abundantes. Cetonas Azúcares Quinonas Esteroides Ácido benzoico y ésteres Vitaminas del grupo B

Tabla 5.1. Composición porcentual y compuestos que integran el propóleo.

Propiedades

Al propóleos se le han atribuido innumerables propiedades medicinales como: aglutinante, inmunomodulador, antibiótico, antimicrobiano, antibacteriano, antimicótico, antiinflamatorio, hepatoprotector, antioxidante, antihemorrágico, desparasitante, antitumoral, antioxidante, antiedema, estimulante de la regeneración epitelial, reductor de colesterol, revitalizante, desintoxicante, tónico, etc (Salatino, 2011).

Posible efecto de radioprotección

En la tabla 5.2 se recogen los estudios realizados hasta la fecha sobre el propóleos y su efecto radioprotector. Para la clasificación del tipo de estudio hemos dividido en tres procedimientos; *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro*.

Suarez (2000) estudiaron extractos etanólicos de dos tipos diferentes de propóleos cubanos suministrados ocho horas antes y después de una irradiación única de 800 cGy, siendo más efectivo pre-irradiación, puesto que sobreviven entre un 20 y un 50% de los animales tratados antes de la irradiación, frente a un 10% de aquellos a los cuales se les suministra después de la irradiación. Esta investigación, toma como modelo el estudio realizado por los investigadores polacos Scheller (1989) y, por eso, realiza una comparación del efecto de radioprotección con el extracto y el

mismo extracto etanólico disuelto en Tween 80 al 6% en agua destilada (frente al 10% utilizado por el grupo polaco). El objetivo de utilizar este agente emulsificante y dispersante es que tiene la propiedad de favorecer los procesos de absorción de los fármacos. Sin embargo, al comparar la acción de los extractos etanólicos de propóleos con la de los propóleos disueltos en Tween, se hace notable que los primeros ejercen un efecto radioprotector superior a estos últimos; demostrándose que protegen contra las radiaciones, incluso cuando se irradian con dosis superiores a las empleadas por Scheller (1989) en sus experimentos.

Tipo de estudio	Tipo de propóleo (concentración)	Componentes del propóleos contenidos	Biomarcador estudiado	Dosis irradiada	Ref.
<i>Ex vivo</i>	Extracto acuoso de propóleos (100 mg/kg i.p. durante tres días)	Nr	Aberraciones cromosómicas Micronucleos Ensayo cometa	4 Gy (única)	Benkovic (2009a)
<i>Ex vivo</i>	Extracto etanólico de propóleo	Acetina (15,8 µg ml ⁻¹) Ácido cafeico (9,9 µg ml ⁻¹) Ácido cafeico feniletíl éster (CAPE) (15,7 µg ml ⁻¹) Ácido cinámico (8,2 µg ml ⁻¹) Ácido <i>m</i> -cumárico (9,1 µg ml ⁻¹) Ácido <i>o</i> -cumárico (9,1 µg ml ⁻¹) Ácido <i>p</i> -cumárico (9,1 µg ml ⁻¹) Apigenina (14,9 µg ml ⁻¹) Crisina (14,1 µg ml ⁻¹) Galangina (14,9 µg ml ⁻¹) Kaempferida (16,1 µg ml ⁻¹) Kaempferol (15,8 µg ml ⁻¹) Quercetina (16,7 µg ml ⁻¹)	Aberraciones cromosómicas	2 Gy (única)	Montoro (2011)
<i>In vitro</i> (sobre CHO-K1)	Extracto etanólico de propóleo (3- 33 µg/ml)	Nr	Micronucleos	1 Gy	Spigoti (2009)
<i>In vivo</i> (Ratones)	Extracto etanólico de propóleo disuelto en Tween 80 al 10% en solución salina fisiológica	Nr	Tiempo de vida media	600 cGy	Scheller (1989)

Tabla 5.2. Estudios realizados con propóleos y su efecto de radioprotección

Tipo de estudio	Tipo de propóleo (concentración)	Componentes del propóleo contenidos	Biomarcador estudiado	Dosis irradiada	Ref.
<i>In vivo</i> (Ratones BDF1 machos)	Extracto etanólico de propóleo (50 mg/kg oral e i.p.)	Nr	Tiempo de vida media	800 cGy (única)	Suarez (2000)
<i>In vivo</i> (Ratones BDF1 machos)	Extracto etanólico de propóleo disuelto en Tween 80 al 6% en agua destilada (50 mg/kg oral e i.p.)	Nr	Tiempo de vida media	800 cGy (única)	Suarez (2000)
<i>In vivo</i>	Extracto etanólico de propóleo	84,4% polifenoles totales, de los cuales: – 1,6% flavonas y flavonoles – 38,6% flavanonas y dihidroflavonoles – 40,2% flavonides totales	Ensayo cometa	9 Gy (única)	Orsolic (2007)
<i>In vivo</i>	Extracto etanólico de propóleo (100 mg/kg i.p. durante tres días)	84,4% polifenoles totales, de los cuales: – 1,6% flavonas y flavonoles – 38,6% flavanonas y dihidroflavonoles – 40,2% flavonides totales	Ensayo cometa	9 Gy (única)	Benkovic (2009b)
<i>In vivo</i> (Ratones Wistar)	Extracto etanólico de propóleo (100 y 200 mg/kg)	Nr	Ulceración	15 Gy (única)	Ghassemi (2010)
<i>In vivo</i> (Ratones Wistar)	Propolis (50 y 100 mg/kg/día)	Nr	– Peso corporal – Recuento neutrófilos – SOD y catalasa – Malondialdehído	18 Gy (única)	Benderli Cihan y Deniz (2011)

Nr: No reflejado en el estudio
i.p. intraperitoneal

Tabla 5.2. Estudios realizados con propóleos y su efecto de radioprotección

Spigoti (2009) observó que hay un efecto de radioprotección dosis-dependiente, que origina una reducción a tres niveles: en los micronúcleos, en las células irradiadas, en el daño radioinducido (expresado en base a la relación de número de micronúcleos/célula) y en el número de células dañadas (expresado en base al porcentaje de células binucleadas con micronúcleos).

Benkovic (2008) estudió el extracto acuoso de propóleos y reflejó que no es ni citotóxico ni genotóxico, y que posee mayor eficacia vía intraperitoneal que oral. La explicación de este último dato viene reflejado en el estudio de Dimov (1992), donde sugiere que los polifenoles (uno de los componentes del extracto de propóleos) son absorbidos por difusión pasiva, pero para que esta absorción se produzca los polifenoles glicosilados necesitan ser convertidos en agliconas, y esto puede tener lugar o a nivel de la mucosa gastrointestinal o de la microbiota del colon.

Benkovic (2009a) volvió a estudiar la forma acuosa del extracto y observó, mediante el estudio de tres biomarcadores (aberraciones cromosómicas, micronúcleos y ensayo cometa) que presenta efecto de radioprotección y, además, no originaba genotoxicidad sobre los leucocitos humanos estudiados. El mismo año, estos autores publican un estudio, pero investigando en este caso la forma etanólica del extracto de propóleos, y observan mediante el ensayo cometa que también tiene efecto de radioprotección. Orsolic (2007) confirma este efecto radioprotector tanto del extracto acuoso como del etanólico e indica que el mecanismo exacto de esta propiedad no es conocido. Sin embargo, en los últimos años, se ha intentado elucidar la explicación de este efecto.

En estudios recientes sobre ratones, el propóleo administrado por vía intraperitoneal redujo el número de úlceras gastrointestinales inducidas por la irradiación de los animales (Ghassemi, 2010). El mismo grupo, observó que el extracto acuoso de propóleos es efectivo reduciendo y retrasando la mucositis radio-inducida en un modelo animal (Motalebnejad, 2011). La reducción en la severidad de mucositis inducida por radiación de cuello y cabeza en ratones fue observada también por Benderli Cihan y Deniz (2011). En un interesante estudio, se investigó el potencial condroprotector de un extracto acuoso de propóleos al 13% en ratas con artritis debida a una inflamación inducida por la radiación. Se observó protección de la degradación del cartílago, por lo que podría ser un posible tratamiento en artritis (El-Ghazaly, 2011). Montoro (2011) observó en un estudio *ex vivo* con linfocitos de sangre humana periférica que el extracto etanólico de propóleos puede ofrecer un nivel de protección de hasta un 44%, de acuerdo a la frecuencia de dicéntricos estudiados como biomarcador.

El inconveniente observado en todos estos estudios es que la mayoría de éstos realizados sobre el propóleos y su efecto de radioprotección no indican la concentración de los componentes del propóleo objeto de estudio. En los trabajos de Orsolic (2007) y Benkovic (2008; 2009b) se indica el porcentaje de polifenoles; mientras que solo en la investigación realizada por Montoro (2011) se especifica la concentración de los componentes en el extracto etanólico de propóleos.

Krol (1990) sugirió que la capacidad antioxidante de los propóleos se debe en parte a su alto contenido de flavonoides, los cuales representan entre un 25 y un 30% del propóleo seco, siendo los más comunes: galangina, isolpinina, kaempferol,

ramnacetina, pinocimbrina, quercetina, etc. Este estudio descubrió más detalladamente la actividad secuestradora de radicales libres por espectroscopía de resonancia electrónica, probándose que el extracto etanólico de propóleos dona un átomo de hidrógeno. La actividad secuestradora es fundamentalmente sobre radicales lipídicos peroxidantes, tal y como hipotetizó Montoro (2011). Este extracto secuestra iones peróxidos, radical oxígeno y radicales peroxidantes lipídicos. Estos datos han sido confirmados por Chen (2004).

V.7. TRIPHALA

Es una formulación a base de tres plantas *Terminalia chebula*, *T. bellerica* y *Phyllanthus emblica*.

Propiedades

Es una formulación muy rica en antioxidantes, y con propiedades antibacterianas, antimaláricas, antifúngicas, antialérgicas, antivirales y antitumorales (José y Kuttan, 1995; Naiwu, 1992). La actividad antioxidante ha sido estudiada en un extracto acuoso de Triphala, encontrando una potente inhibición de la peroxidación lipídica y un importante potencial para secuestrar radicales hidroxilo y superóxido *in vitro* (Jose y Kuttan, 1995; Naik, 2005). Kumar (2006) atribuyen su alta actividad antioxidante a su contenido fenólico (ácido gálico y taninos identificados como mayores componentes). Posteriormente, Mahesh (2009) evaluaron los efectos preventivos de extractos acuosos de *T. chebula* en el estado oxidativo en el hígado y el riñón de ratas de edad avanzada en comparación con ratas jóvenes. Se utilizaron como biomarcadores las concentraciones de malondialdehído, lipofuscina, carbonilos proteicos, vitaminas C y E y las actividades de la xantina oxidasa, manganeso-superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, glutatión-S-transferasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La administración del extracto acuoso de *T. chebula* moduló el estrés oxidativo y el estado antioxidante en el hígado y el riñón de ratas de edad avanzada.

Sandhya (2006a) estudió *in vitro* la actividad antitumoral de Triphala y observó que inhibe el crecimiento de las células tumorales. La adición exógena de antioxidantes, (el glutatión y N-acetil-cisteína) provocó la inhibición de la capacidad antiproliferativa de Triphala en las líneas tumorales, debido a que es inductor de especies reactivas del oxígeno e induce apoptosis en las líneas estudiadas. Estos mismos autores (Sandhya, 2006b, 2006c) en estudios *in vivo*, demostraron que la administración oral directa de Triphala a ratones (40 mg/kg de p.c.) trasplantados con linfomas tímicos producen una reducción significativa en el crecimiento del tumor, tomando como marcador del efecto el volumen tumoral. También se descubrió que la apoptosis fue significativamente mayor en el tejido tumoral, sugiriendo la

implicación de la apoptosis en la reducción del crecimiento tumoral. Esta actividad antitumoral ha sido estudiado con más detalle con uno de los componentes de la Triphala; *P. emblica*. Su extracto acuoso fue citotóxico para las células tumorales, por interacción con la regulación del ciclo celular (Jose, 2001).

Tanto Triphala como *T. chebula* no son genotóxicos utilizando dos test de daño en el ADN; VITOTOX y el ensayo cometa (Arora, 2005). En el test VITOTOX, ninguno de los extractos fue identificado como genotóxico. En el ensayo cometa, los extractos de *T. chebula* y Triphala aumentaron significativamente el daño del ADN en una concentración superior a 500 µg/ml. Esto no se considera contradictorio, porque el daño en el ADN en el ensayo cometa puede no ser permanente y por lo tanto no tiene porque dar lugar a mutaciones. Kaur (2005) evaluaron su citotoxicidad en un extracto acetónico de Triphala, demostrando su potencial citotóxico sobre varias líneas celulares cancerígenas, atribuyéndose este efecto a uno de sus principios activos; el ácido gálico. Russell (2011) demostraron que los constituyentes fenólicos (entre ellos el ácido gálico) son tres veces más citotóxico que Triphala para las células tumorales, mientras que la citotoxicidad en células normales era baja.

Possible efecto de radioprotección

Aumenta la supervivencia de ratones, reduce los síntomas del síndrome de irradiación tras exposición a radiación gamma y provee protección frente a la muerte por síndrome gastrointestinal y hematopoyético (Jagetia, 2002). Triphala protege a ratones contra la letalidad inducida por radiación por acción secuestradora, dosis-dependiente, de radicales libres. El efecto de 10 mg/kg de extracto de Triphala fue estudiado en ratones expuestos a dosis de rayos γ entre 7-12 Gy (1 vez al día, cinco días consecutivos antes de la irradiación), redujo la mortalidad y los síntomas de la enfermedad debida a la radiación. Posee un 1,15 de factor de reducción de la dosis para rayos gamma (Jagetia, 2004b). Sandhya (2006a) observó que la mortalidad inducida por radiación se redujo en un 60% en ratones alimentados con Triphala (1 g/kg p.c./día) oralmente durante siete días antes de la exposición total del cuerpo a 7,5 Gy, además de continuar con esta dosis durante una semana post-irradiación. Yoon (2012) han publicado un trabajo del efecto radioprotector de Triphala frente al daño en la mucosa intestinal en ratas por exposición a radiación ionizantes. A un grupo de ratas se les administró Triphala 1 g/kg p.c./día por vía oral durante cinco días consecutivos antes de la irradiación. A otro grupo, se les administró Triphala 1 y 1,5 g/kg/día por vía oral durante 10 días consecutivos. El daño en la mucosa rectal fue inducido por una sola dosis de 12,5 Gy de irradiación gamma en el quinto día. Todas las ratas fueron sacrificadas a los 10 días y los cambios histológicos del epitelio de superficie fueron evaluados. Los resultados del presente estudio mostraron que dosis alta (1,5 g/kg p.c./día) de Triphala mejoraban el daño inducido por la radiación y tenían un grado significativamente mayor de recuperación a nivel de cambios histológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrade C, Joseph J, Chandra JS, Vankataraman BV, Rani MA. 1994. ECT-induced anterograde amnesia: can the deficits be minimized? *Convuls Ther.* 10: 59-64.
- Arora S, Brits E, Kaur S, Kaur K, Sohi RS, Kumar S, Verschaeve L. 2005. Evaluation of genotoxicity of medicinal plant extracts by the comet and VITOTOX tests. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 24: 193-200.
- Ashok P, Koti BC, Vishwanathswamy AH. 2010. Antiurolithiatic and antioxidant activity of *Mimusops elengi* on ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Indian J Pharmacol.* 42: 380-3.
- Baliga MS, Jagetia GC, Venkatesh P, Reddy R, Ulloor JN. 2007. Radioprotective effect of abana, a polyherbal drug following total body irradiation. *Br. J. Radiol.* 77: 1027-35.
- Banerjee P, Maity S, Das T, Mazumder S. 2011. A double-blind randomized placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of a polyherbal formulation in geriatric age group: a phase IV clinical report. *J Ethnopharmacol.* 134: 429-33.
- Bansal A, Sairam M, Prasad D, Sharma SK, Ilavazhagan G, Kumar D, Selvamurthy W. 2001. Cytoprotective and immunomodulatory properties of Geriforte, a herbomineral preparation, in lymphocytes. *Phytomedicine* 8: 438-44.
- Benderli Cihan Y, Deniz K. 2011. Effect of propolis against radiation-induced oral mucositis in rats. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 21: 32-41.
- Benkovic V, Knezevic AH, Dikic D, Lisicic D, Orsolic N, Basic I, Kosalec I, Kopjar N. 2008. Radioprotective effects of propolis and quercetin in gamma-irradiated mice evaluated by the alkaline comet assay. *Phytomedicine.* 15: 851-8.
- Benković V, Knezević AH, Dikić D, Lisicić D, Orsolić N, Basić I, Kopjar N. 2009a. Radioprotective effects of quercetin and ethanolic extract of propolis in gamma-irradiated mice. *Arh Hig Rada Toksikol.* 60: 129-38.
- Benkovic V, Knezevic AH, Orsolic N, Basic I, Ramic S, Viculin T, Knezevic E, Kopjar N. 2009b. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: in vitro study on human white blood cells. *Phytother Res.* 23: 1159-68.
- Chen CN, Wu CL, Lin JK. 2004. Propolin C from propolis induces apoptosis through activating caspases, Bid and cytochrome C release in human melanoma cells. *Biochem Pharmacol.* 67: 53-66.
- Chopra RN, Nayar SL, Chopra LC. 1996. *Cyperus scariosus*. Glossary of Indian Medicinal Plants, National Institute of Science Communication, New Delhi. p. 89.
- Dadkar VN, Tahiliani RR, Jaguste VS, Damle VB, Dhar HL. 1990. Double blind comparative trial of Abana and methyldopa for monotherapy of hypertension in Indian patients. *Jpn Heart J.* 31: 193-9.

- Dave UP, Chauvan V, Dalvi J. 1993. Evaluation of BR-16 A (Mentat) in cognitive and behavioural dysfunction of mentally retarded children--a placebo-controlled study. *Indian J Pediatr.* 60: 423-8.
- Dimov V, Ivanovska N, Bankova V, Popov S. 1992. Immunomodulatory action of propolis: IV. Prophylactic activity against gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivative. *Vaccine.* 10: 817-23.
- El-Ghazaly MA, El-Naby DH, Khayyal MT. 2011. The influence of irradiation on the potential chondroprotective effect of aqueous extract of propolis in rats. *Int J Radiat Biol.* 87: 254-62.
- Furuya Y, Akashi T, Fuse H. 2004. Effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on seminal plasma cytokine levels in patients with idiopathic male infertility. *Syst Biol Reprod Med.* 50:11-4.
- Ghassemi L, Zabihi E, Mahdavi R, Seyedmajidi M, Akram S, Motallebnejad M. 2010. The effect of ethanolic extract of propolis on radiation-induced mucositis in rats. *Saudi Med J.* 31: 622-6.
- Gilcă M, Stoian I, Lixandru D, Găman L, Vîrgolici B, Atanasiu V. 2009. Protection of erythrocyte membrane against oxidative damage by geriforte in healthy human subjects. *Rom J Intern Med.* 47: 289-95.
- Ishimitsu R, Nishimura H, Kawauchi H, Kawakita T, Yoshikai Y. 2001. Dichotomous effect of a traditional Japanese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang on allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol.* 1: 857-65.
- Ito H, Shimura K. 1985. Studies on the antitumor activity of traditional Chinese medicines. *Gan To Kagaku Ryoho.* 12: 2145-8.
- Jagetia GC, Aruna R. 1997. The herbal preparation abana protects against radiation-induced micronuclei in mouse bone marrow. *Mutat Res.* 393: 157-163.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2002. Cystone, an ayurvedic herbal drug imparts protection to the mice against the lethal effects of gamma-radiation: a preliminary study. *Nahrung.* 46: 332-6.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2003. Treatment of mice with a herbal preparation (mentat) protects against radiation-induced mortality. *Phytother Res.* 17: 876-81.
- Jagetia GC, Baliga MS. 2004. Evaluation of the radioprotective action of geriforte in mice exposed to different doses of gamma radiation. *Am J Chin Med.* 32: 551-67.
- Jagetia GC, Baliga MS, Jagetia GC, Venkatesh P, Reddy R, Ulloor JN. 2003. Effect of abana (a herbal preparation) on the radiation-induced mortality in mice. *J. Ethnopharmacol.* 86: 159-65.
- Jagetia GC, Baliga MS, Malagi KJ, Kamath MS. 2002. The evaluation of the radioprotective effect of Triphala (an Ayurvedic rejuvenating drug) in the mice exposed to γ -radiation. *Phytomedicine* 9: 99-108.

- Jagetia GC, Malagi KJ, Baliga MS, Venkatesh P, Veruva RR. 2004b. Triphala, an ayurvedic rasayana drug, protects mice against radiation-induced lethality by free-radical scavenging. *J Altern Complement Med.* 10: 971-8.
- Jagetia GC, Rao SK, Baliga MS, Babu K. 2004a. The evaluation of nitric oxide scavenging activity of certain herbal formulations. *in vitro*: a preliminary study. *Phytother Res.* 18: 561-5.
- Jeong JS, Ryu BH, Kim JS, Park JW, Choi WC, Yoon SW. 2010. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial. *Integr Cancer Ther.* 9: 331-8.
- Jose JK, Kuttan G, Kuttan R. 2001. Antitumour activity of *Emblica officinalis*. *J Ethnopharmacol.* 75: 65-9.
- Jose JK, Kuttan R. 1995. Antioxidant activity of *Emblica officinalis*. *J Clin Biochem Nut.* 19: 63-70.
- Kao ST, Yang SL, Hsieh CC, Yang MD, Wang TF, Lin JG. 2000. Immunomodulation of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on *in vitro* granulocyte colony-stimulating-factor and tumor necrosis factor- α production by peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 22: 711-20.
- Kao ST, Yeh CC, Hsieh CC, Yang MD, Lee MR, Liu HS, Lin JG. 2001. The Chinese medicine Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang inhibited proliferation of hepatoma cell lines by inducing apoptosis via G0/G1 arrest. *Life Sci.* 69: 1485-96.
- Karamakar D, Patki P. 2010. Evaluation of efficacy and safety of a herbal formulation Cystone in the management of urolithiasis: Metaanalysis of 50 clinical studies. *Int J Altern Med.* 8: 1-18.
- Kaur S, Michael H, Arora S, Härkönen PL, Kumar S. 2005. The *in vitro* cytotoxic and apoptotic activity of Triphala--an Indian herbal drug. *J Ethnopharmacol.* 97: 15-20.
- Khare CP. 2004. *Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary*. Springer. pp. 195-196.
- Kim SH, Lee SE, Oh H, Kim SR, Yee ST, Yu YB, Byun MW, Jo SK. 2002. The radioprotective effects of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang: A prescription of traditional Chinese medicine. *Am J Chin Med.* 30: 127-37.
- Krol W, Czuba Z, Scheller S, Gabrys J, Grabiec S, Shani J. 1990. Anti-oxidant property of ethanolic extract of propolis (EEP) as evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int.* 21: 593-7.
- Kumar GS, Nayaka H, Dharmesh SM, Salimath PV. 2006. Free and bound phenolics antioxidants in amla (*Emblica officinalis*) and turmeric (*Curcuma longa*). *J Food Comp Anal.* 19: 446-52.
- Kuroiwa A, Liou S, Yan H, Eshita A, Naitoh S, Nagayama A. 2004. Effect of a traditional Japanese herbal medicine, Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi Tang), on immunity in elderly persons. *Int Immunopharmacol.* 4:317-24.

- Mahesh R, Bhuvana S, Begum VM. 2009. Effect of Terminalia chebula aqueous extract on oxidative stress and antioxidant status in the liver and kidney of young and aged rats. *Cell Biochem Funct.* 27: 358-63.
- Motallebnejad M, Ghassemi L, Zabihi E, Moslemi D, Seyedmajidi M, Moghadamnia AA. 2011. Dose-dependent profile of ethanolic extracts of Iranian propolis on radiation-induced mucositis in rats. *Saudi Med J.* 32: 1196-8.
- Montoro A. 2006. Evaluación citogenética del efecto radioprotector del extracto etanólico de propóleos. Tesis Doctoral. Disponible en: <http://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/1908/tesisUPV2369.pdf>
- Montoro A, Barquinero JF, Almonacid M, Montoro A, Sebastià N, Verdú G, Sahuquillo V, Serrano J, Saiz M, Villaescusa JI, Soriano JM. 2011. Concentration-dependent protection by ethanol extract of propolis against γ -Ray-induced chromosome damage in human blood lymphocytes. *Evid Based Complement Alternat Med.* Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/174853/>.
- Naik GH, Priyadarsini KI, Hari M. 2006. Free radical scavenging reactions and phytochemical analysis of triphala, an ayurvedic formulation. *Curr. Sci.* 90: 1100-5.
- Naiwu F, Lanping Q, Lei H, Zhank R, Chen Y. 1992. Antioxidant action of extracts of Terminalia chebula and its preventive effect on DNA breaks in human white cells induced by TPA. *Zhong Cao Yao* 23: 26-9.
- Onogi K, Niwa K, Tang L, Yun W, Mori H, Tamaya T. 2006. Inhibitory effects of Hochu-ekki-to on endometrial carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea and 17 β -estradiol in mice. *Oncol Rep.* 16: 1343-8.
- Orsolić N, Benković V, Horvat-Knezević A, Kopjar N, Kosalec I, Bakmaz M, Mihaljević Z, Bendelja K, Basić I. 2007. Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds. *Biol Pharm Bull.* 30: 946-51.
- Pathania V, Syal N, Hundal MK, Khanduja KL. 1998. Geriforte stimulates antioxidant defense system. *Indian J Exp Biol.* 36: 414-7.
- Russell LH Jr, Mazzio E, Badisa RB, Zhu ZP, Agharahimi M, Millington DJ, Goodman CB. 2011. Differential cytotoxicity of triphala and its phenolic constituent gallic acid on human prostate cancer LNCap and normal cells. *Anticancer Res.* 31: 3739-45.
- Salatino A, Fernandes-Silva CC, Righi AA, Salatino ML. 2011. Propolis research and the chemistry of plant products. *Nat Prod Rep.* 28: 925-36.
- Sandhya T, Lathika KM, Pandey BN, Mishra KP. 2006a. Potential of traditional ayurvedic formulation, Triphala, as a novel anticancer drug. *Cancer Lett.* 231: 206-14.
- Sandhya T, Mishra KP. 2006b. Cytotoxic response of breast cancer cell lines, MCF 7 and T 47 D to triphala and its modification by antioxidants. *Cancer Lett.* 238: 304-13.

- Sandhya T, Lathika KM, Pandey BN, Bhilwade HN, Chaubey RC, Priyadarsini KI, Mishra KP. 2006. Protection against radiation oxidative damage in mice by Triphala. *Mutat Res.* 609: 17–25.
- Sankaranarayana A, Mukherjee S, Thusu K, Gyawali K, Luthra N. 1985. Effect of abana on exercise induced tachycardia and in vitro platelet aggregation. *Probe* 1: 25–32.
- Sasikumar CS, Devi CS. 2000. Effect of abana an ayurvedic formulation, on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats. *Indian J Exp Biol.* 38: 827-30.
- Scheller S, Gazda G, Krol W, Czuba Z, Zajusz A, Gabrys J, Shani J. 1989. The ability of ethanolic extract of propolis (EEP) to protect mice against gamma irradiation. *Z Naturforsch C.* 44: 1049-52.
- Singh N, Nath R, Misra N, Kohli RP. 1978. An experimental evaluation of anti-stress effects of Geriforte (An Ayurvedic Drug). *Quart J Crude Drug Res.* 16: 125-36.
- Singh N, Singh SP, Singh DR, Gupta ML, Kohli RP. 1980. An experimental evaluation of anti-tumour potential of Geriforte in albino mice. *Ind Practit.* 33: 86.
- Singh N, Misra N, Singh SP, Kohli RP. 1981. An experimental evaluation of anti-viral activity of Geriforte—an Ayurvedic restorative drug. *Antiseptic.* 78: 449-52.
- Spigoti G, Tsutsumi S, Bartolini P, Okazaki K. 2009. Protective effect of propolis on radiation-induced chromosomal damage on Chinese hamster ovary cells (cho-k1). International Nuclear Atlantic Conference-INAC 2009. Rio de Janeiro, Brazil. Disponible en: <http://www.ipen.br/biblioteca/2009/inac/15154.pdf>
- Suárez D, Díaz D, Puente R, Socorro W, Bello JL. 2000. Estudio preliminar del efecto radioprotector de diferentes propóleos cubanos. *Apiciencia.* 2: 1-9.
- Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, Sekiya N, Kuriyama T, Fukuchi Y. 2009. Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Geriatr Soc.* 57: 169–70.
- Tiwari AK, Gode JD, Dubey GP. 1993. Influence of Abana on experimental atherogenesis in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn Heart J.* 34: 451-8.
- Yajnik VH, Acharya HK. 1991. Cardiovascular response to mental and physical stress: Modification by Abana. *Hypertension India.* 5: 13-6.
- Yang SH, Yu CL. 2008. Antiinflammatory effects of Bu-zhong-yi-qi-tang in patients with perennial allergic rhinitis. *J Ethnopharmacol.* 115:104–9.
- Yoon WS, Kim CY, Yang DS, Park YJ, Park W, Ahn YC, Kim SH, Kwon GY. 2012. Protective effect of triphala on radiation induced acute intestinal mucosal damage in Sprague Dawley rats. *Indian J Exp Biol.* 50: 195-200.

Últimos avances en radioprotectores de origen natural

Colección Documentos I+D

21.2013