

Evaluación de los efectos biológicos obtenidos en la utilización de dispositivos Beta Enhancers como herramienta complementaria a la terapia por captura neutrónica en boro para el tratamiento del cáncer

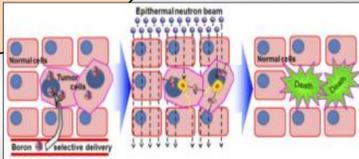
¹Nievas S, ²Luna M, ²Carpano M, ^{2,4}Pisarev M, ^{2,4}Juvenal G, ³Longhino J, ^{2,4}Dagrosa A
¹Dpto. de Boro y ²Dpto. de Radiobiología, C. A. Constituyentes; ³RA-6, C. A. Bariloche, CNEA. ⁴CONICET, Argentina.
 nievas@cnea.gov.ar



Introducción

BNCT es una radioterapia de modalidad binaria:

El primer paso consiste en administrar un compuesto no radioactivo de ¹⁰B, el cual debe concentrarse selectivamente en el tumor.



La segunda etapa consiste en irradiar la zona tumoral en el momento de máxima acumulación de boro, con una fluencia de neutrones térmicos, generando con alta probabilidad un daño letal a la célula.

Beta enhancers y sus características radiactivas

Material	Radioisótopo	Periodo (días)	Energía (keV)	Emisión
Rh	¹⁰⁶ Rh	300	103.9	β ⁻
Ag	¹⁰⁹ Ag	102	104.9	β ⁻
In	¹¹³ In	143	119.9	β ⁻

- El haz hipertérmico del RA-6 tiene su máxima dosis a varios cm de profundidad.
- Para corregir tales variaciones se implementó el uso de dispositivos que permiten aumentar la dosis superficial, pero sin interferir en el tratamiento de BNCT.
- Materiales como Rh, Ag e In tienen una alta sección eficaz de captura neutrónica, productos de activación de rápido decaimiento y emisión de partículas beta de alta energía.
- Dispositivos de estos materiales pueden ser usados para compensar el gradiente de dosis superficial BNCT o incluso para incrementarla significativamente.

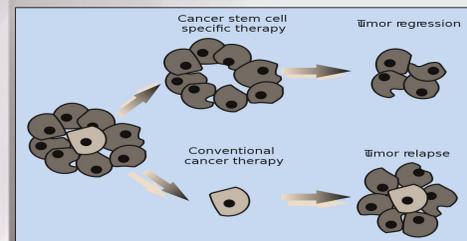
Las células madre en el cáncer (CSC)

Células madre normales vs Células madre tumorales

Autorrenovación: mantiene el conjunto de células madres indiferenciadas

Diferenciación: reconstruye clonalmente células maduras diferentes a la que les dio origen

Regulación estricta del número de células vs **Pluripotencialidad:** Genera cualquier célula inmadura

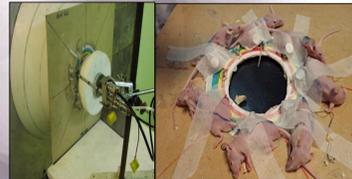


Objetivo

Comparar en cuanto a toxicidad y efectividad tres dispositivos Beta enhancers de Rodio, Plata e Indio como una herramienta complementaria de BNCT, estudiando la presencia de CSC y otros parámetros histológicos

Materiales y Métodos:

Ratones NIH *nude* (25-30 g de peso corporal) fueron implantados con células de la línea humana de cáncer de colon HT-29, desarrollando a los 10 días tumores de entre 150 y 200 mm³.



Los animales se distribuyeron en 4 grupos:

- Control (n=12);
- BNCT + hojuela de rodio (n=16);
- BNCT + hojuela de plata (n=14);
- BNCT + hojuela de indio (n=14).

Los animales de los grupos 2,3 y 4 recibieron 350 mg/Kg de peso corporal de borofenilalanina (¹⁰BPA)



El haz del RA-6 se adaptó con un reflector/dispersor de neutrones. Los ratones recibieron anestesia de forma subcutánea y fueron irradiados en un posicionamiento específico durante 42,5 minutos con un flujo de neutrones de 4.96 10⁸ n/cm².seg.

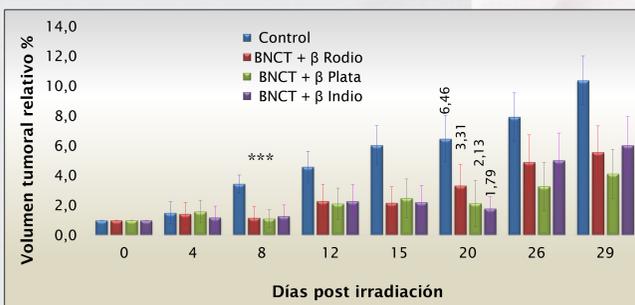
Los animales fueron evaluados durante 30 días post tratamiento.

A los 8 días se sacrificaron animales y se realizaron estudios histológicos e inmunohistoquímicos.

Resultados

El monitoreo de los animales post irradiación no evidenció ningún signo de radiotoxicidad. Se realizaron curvas de crecimiento tumoral en función del tiempo. Los estudios histológicos mostraron una correlación entre el área de necrosis tumoral y la dosis física total absorbida. Se observa la presencia disminuída de CSC después del tratamiento.

Control tumoral

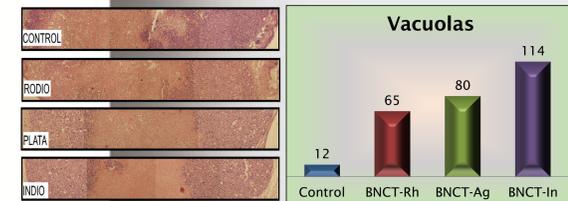


Volumen tumoral relativo de cada grupo de ratones en función del tiempo. El tiempo 0 es el día de la irradiación. Se muestran las medias de cada grupo y su intervalo de confianza del 95%. Al día 8 existen diferencias significativas entre el grupo Control y los 3 grupos tratados. (***) = P<0,001.

Dosimetría BNCT más Beta enhancers

Órgano y µg/g de B	Dosis total absorbida (Gy)			
	BNCT	BNCT-Rh	BNCT-Ag	BNCT-In
Tumor	21	3,35	7,31	7,34
Piel C	12,5	2,83	15,5	

Histología



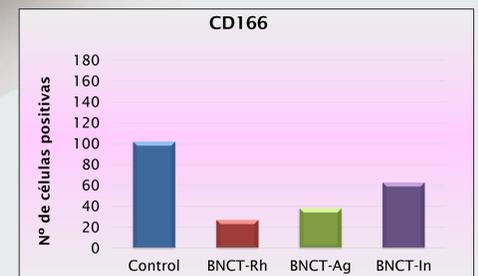
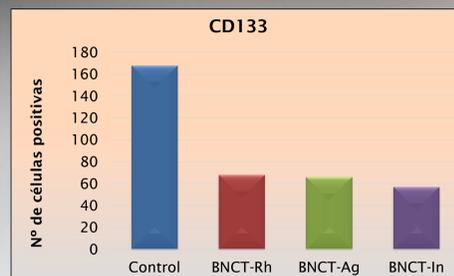
Corte histológico de los tumores. Se observa mayor presencia de mitosis atípicas, vesículas autofagocíticas y núcleos picnóticos en las zonas viables de los extendidos con BE. Tinción H-E, 20x.

Estudios Inmunohistoquímicos

En los animales del grupo Control, que no recibieron ningún tratamiento, observamos la presencia de células positivas para los dos marcadores de superficie analizados en este trabajo en la línea de cáncer de colon HT-29.



Misma sección de corte histológico al día 21 de un tumor tratado con BNCT-Rh: a) Tinción de HE. Aumento 20X. b) Tinción anti CD133. Sólo en la parte viable del tumor se observan células marcadas con el anticuerpo.



Conclusiones:

- Estos resultados mostraron que ninguno de los tres dispositivos BE evaluados es radiotóxico para los animales.
- Los tres tipos de BE mostraron eficacia para controlar el crecimiento del tumor post irradiación.
- El BE de indio podría causar mayor daño tumoral sin embargo se requieren más estudios para clarificar los procesos radioquímicos involucrados.
- Las poblaciones de CSCs positivas para CD133 y CD166 están presentes en el grupo Control, y disminuyen a la primera semana post tratamiento en los tres grupos BNCT-BE y su persistencia estaría relacionada a la proliferación tumoral observada a partir del día 21 de evaluación.