

INTERACCIÓ DE LES MOLÈCULES FARMACOLÒGIQUES AMB LA RADIOTERÀPIA

QUIMIOTERÀPICS i NOVES MOLÈCULES (Resumen)

Jesús Romero Fernández

S. Oncología Radioterápica

Hospital Puerta de Hierro

jromero.hpth@salud.madrid.org

La combinación de fármacos con la radioterapia constituye una de los principales avances en las últimas dos décadas., constituyendo la radioquimioterapia actualmente el tratamiento estándar de muchos tumores. La ganancia terapéutica se obtiene al desplazar la curva de dosis respuesta a la izquierda, lo cual permite un mayor efecto terapéutico a una dosis menor con mantenimiento de la toxicidad de los tejidos sanos.

Dentro de los fármacos que pueden utilizarse con la irradiación se pueden distinguir los quimioterápicos convencionales, citotóxicos con alta toxicidad; y los denominados biológicos o terapias dirigidas que van dirigidos a modificar rutas de traducción de señal intracelulares y poseen poca toxicidad. El efecto biológico predominante en los quimioterápicos es la modificación de la curva de supervivencia celular que puede ser por tres mecanismos: **inhibición de la reparación; acúmulo en fases sensibles del ciclo celular; o inhibición de la apoptosis.**

El modelo clásico de respuesta a la irradiación está centrado en la rotura de las cadenas de DNA y en los mecanismos de respuesta celular a este evento, que se engloban en las llamadas 4 erres (reparación, redistribución, repoblación y reoxigenación).

En la última década se ha desarrollado un modelo molecular en el cual la respuesta celular y del estroma a la irradiación se desarrolla en varias fases: **sensores del daño**, como la rotura del DNA, activación de receptores de membrana y receptores citoplásmicos; **traducción de señal** a través de vías intracelulares que transmiten la información hasta el núcleo; **activación de una serie de genes precoces**, implicados en reparación y ciclo celular, que actúan como factores de transcripción de otros genes; **activación de genes tardíos** que codifican para citoquinas y factores de crecimiento, que son las responsables de los efectos tisulares observados tras la irradiación.

El bloqueo farmacológico de forma selectiva de receptores y vías de traducción de señal produce una disminución de la proliferación celular que ha sido explotada en clínica. Además, muchos de estos fármacos actúan como radiosensibilizantes tanto experimentalmente como en el ámbito clínico.

Existen múltiples posibilidades de actuación farmacológica para aumentar los efectos de la irradiación. Dentro de ellas se encuentran: **bloqueo de receptores de epidermal growth factor (EGFR)**, mediante anticuerpos (*cetuximab* o *trastuzumab*) o **inhibidores de tirosín quinasa** (*gefitinib* o *erlotinib*), que al inhibir la vía de las MAP y PI3 quinasa disminuyen la proliferación y progresión en el ciclo celular; **inhibidores de la farnesil transferasa**, que inhiben el oncogén RAS; e **inhibidores de la angiogénesis**, como el *bevacizumab*, *sunitinib* o *sorafenib*.

Otro aspecto menos desarrollado es la manipulación de estas vías para disminuir la toxicidad de los tejidos sanos. Está bien establecido el papel que la activación de los receptores de transforming growth factor (TGFR) de los

fibroblastos tiene en la producción de la fibrosis postradioterapia al activar la producción de colágena. El desarrollo de inhibidores del TGF ha mostrado resultados positivos en el ámbito experimental que deben confirmarse en la clínica.