

**RADIOBIOLOGIA E RADIOSSENSIBILIZADORES: A CIÊNCIA PARA UMA
RADIOTERAPIA MAIS EFICIENTE E SEGURA**

Divanizia do Nascimento Souza¹

Departamento de Física, Universidade Federal de Sergipe

São Cristóvão, SE.

49100-000

A radioterapia curativa tem o objetivo de erradicar todas as células estaminais neoplásicas de um tumor primário e de linfonodos regionais, ou na doença oligometastática, sempre evitando danos aos tecidos normais.

No século XX a radioterapia foi a precursora da oncologia clínica personalizada. Atualmente, tem-se uma maior abrangência da radioterapia de precisão, a partir da melhoria da conformidade da dose de radiação orientada pela tecnologia e do emprego de táticas biológicas inovadoras para o tratamento personalizado. Isso tem permitido selecionar e delinear os volumes alvos com maior acurácia. O uso de métodos de imagem como tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons tem oferecido dados relevantes para a definição das regiões do corpo do paciente a serem irradiadas. No planejamento radioterápico de um paciente são consideradas também variações nos volumes dessas regiões ao longo do tratamento, levando-se em conta todos os cenários possíveis para a escolha daquele cenário mais abrangente. A radioterapia de precisão tem possibilitado a redução de efeitos colaterais por empregar dimensionamentos mais individualizados das doses nos volumes a serem tratados.

Enquanto especialidade clínica, a radioterapia tem acompanhado os avanços científicos e tecnológicos. Nos dias atuais, a possibilidade de uso de materiais metálicos especiais que podem ser incorporados a tumores neoplásicos com a finalidade de potencializar os efeitos da interação das radiações ionizantes sobre esses tumores representa novas perspectivas para a radioterapia.

A exposição de células e tecidos às radiações ionizantes, inclusive devido a terapias, resulta em diversas repostas biológicas. Essas repostas têm início a partir de alterações químicas e bioquímicas nas células bem como no microambiente em que se encontram

inseridas. Como resultado, tem-se a produção de alterações fisiológicas e genéticas temporárias e permanentes.

A radiobiologia é o ramo da ciência que estuda os efeitos da luz e das radiações ultravioleta e ionizantes sobre os organismos ou tecidos vivos. Os efeitos biológicos causados pelas radiações ionizantes podem ser classificados de formas distintas, considerando a dose de radiação, a resposta à tal dose, o tempo de manifestação do efeito e o tipo de dano causado ao organismo irradiado. Esses efeitos aumentam a probabilidade do aparecimento de doenças no organismo irradiado. Embora, nenhuma enfermidade possui características exclusivamente relacionadas a exposição à radiação ionizante. Por exemplo, a ocorrência de vermelhidão em área do corpo de um indivíduo exposto a feixe de radiação após algumas sessões de radioterapia pode ser semelhante à de outro indivíduo que sofre queimadura por exposição a temperaturas elevadas.

Os efeitos causados pela interação da radiação com os tecidos vivos apresentam variações marcantes do ponto de vista fisiológico, clínico e de evolução entre diferentes indivíduos. A resposta tecidual a doses elevadas de radiação geralmente segue um padrão característico determinado pela radiosensibilidade da população de células envolvidas, qualidade da radiação e padrão temporal de desenvolvimento de lesão e reparação. O curso dos efeitos pode variar dependendo das doses empregadas e da condição do paciente.

As doses de radiação empregadas em radioterapia consideram quatro aspectos radiobiológicos, que são normalmente denominados de 4 Rs. O primeiro R está relacionado à recuperação do dano subletal induzido pela radiação na região irradiada, para o qual as células normais apresentam maior probabilidade de recuperação. O segundo R considera a repopulação por células normais dos espaços deixados pelas que são aniquiladas. O recrutamento de clones celulares tumorais para fases mais sensíveis do ciclo celular representa o terceiro R. Por fim, o quarto R considera a reoxigenação das zonas tumorais hipóxicas, à medida que o volume do tumor é reduzido. Por isso, normalmente, a radioterapia é realizada com o paciente sendo exposto a doses de radiação fracionadas, que são entregues ao longo de sessões diárias, para que ocorra a recuperação das células normais que sofreram o dano subletal e para que a sensibilidade do tumor à radiação seja aprimorada. A resposta do paciente à radioterapia segue um padrão característico, determinado pela radiosensibilidade da região de interesse, qualidade da radiação empregada e padrão temporal de desenvolvimento de lesão e reparação.

Para uma maior efetividade dos processos que resultam em cada um dos 4 Rs, tem-se como suporte o permanente aprimoramento tecnológico integrando conhecimentos

biológicos e radiobiológicos. Essa tríade tem permitido tratamentos oncológicos com técnicas combinadas que somam drogas citotóxicas, agentes alvo-moleculares e abordagens imunoterapêuticas. Essa combinação de técnicas é alvo de estudos cada vez mais avançados.

Os radiosensibilizadores, enquanto fármacos, destinam-se a aumentar a probabilidade de morte das células tumorais, sem efeitos significativos nos tecidos normais. Alguns fármacos empregados como radiosensibilizadores têm como alvo diferenças fisiológicas características de cada tumor, particularmente a hipóxia associada à radorresistência. O oxigênio é o radiosensibilizador primário de células hipóxicas, sendo a radiosensibilidade o diferencial entre células normais versus hipóxicas. Então, a aplicação de agentes radiosensibilizadores vem sendo praticada na clínica radioterapia de modo a maximizar o efeito benéfico da radioterapia e ao mesmo tempo minimizar os efeitos colaterais.

A resistência adquirida à radiação é uma das principais causas de fracasso da radioterapia e de subsequente recidiva tumoral. Várias abordagens têm sido utilizadas para limitar a resistência das células tumorais à radiação, melhorando simultaneamente a eficácia e a segurança da radioterapia. As três principais abordagens envolvem aumento da radiosensibilidade do tecido tumoral, reversão da resistência à radiação do tecido tumoral e aumento da radorresistência do tecido saudável. A potencialização do dano radioinduzido tem impacto direto na redução de doses radioterapêuticas com menor efeito tóxico geral e, portanto, com ganho na eficiência da erradicação de tumores sólidos.

Diversas substâncias, vêm desempenhando papéis chave na radissensibilização tumoral. Até aqui, a maioria dos radiosensibilizadores são compostos por fármacos de ação química. No entanto, tem-se observado um crescente interesse na investigação dos efeitos da incorporação de nanopartículas metálicas em tumores com a finalidade de promover ação física inicialmente.

Nanopartículas possuem dimensões entre 1 nm e 100 nm (1 nm é igual a 10^{-9} m). Por suas dimensões e elevado número atômico efetivo, nanopartículas metálicas têm sido estudadas para uso como elementos radiosensibilizadores, apresentando boas perspectivas para uma maior eficácia da radioterapia e em imagens clínicas como agentes de contraste. A acumulação preferencial de nanopartículas nos tumores se dá devido à maior porosidade dos neovasos tumorais.

Em princípio, na radioterapia, as nanopartículas metálicas servem para aumentar o coeficiente de absorção da radiação do tecido tumoral, poupando o tecido saudável da toxicidade causada pelos efeitos das irradiações. As nanopartículas de ouro vêm sendo as

mais empregadas com esse fim, por ser o ouro um material com elevado número atômico e apresentar biocompatibilidade adequada. Embora, a biocompatibilidade de um material possa ser alterada, a depender do tamanho das suas partículas e do regime de irradiação ao qual é exposto. O uso de nanopartículas metálicas possibilita também poupar os pacientes de alguns dos efeitos citotóxicos causados por radiosensibilizadores de ação química.

Estudos recentes demonstram que a investigação sobre regimes ideais de combinação entre radioterapia e quimioterapia de radissensibilização ainda necessitam ser estabelecidos. A determinação de fatores de modificação da dose com base em curvas de sobrevivência celular para cada tipo de radiosensibilizador e condição tumoral também está sob investigação. Da mesma forma, está em estudo a variação da produção de espécies reativas de oxigênio após as irradiações de volumes tumorais contendo nanopartículas metálicas. Por fim, a dosimetria clássica não é plenamente aplicável para a radioterapia associada ao uso de radiosensibilizadores baseados em nanopartículas; então, técnicas de dosimetria computacional estão sendo aprimoradas para o cálculo de dose em radioterapia sob tal associação.

A eficiência e a segurança da radioterapia têm, de fato, avançado. Muito embora, o emprego de radiosensibilizadores na prática clínica ainda seja um tanto insipiente no cotidiano da radioterapia. Por isso, é importante que os estudos voltados para tais fármacos sejam continuados e que aqueles com resultados positivos possam ser incorporados na prática clínica da radioterapia.

Agradecimentos: CNPq, CAPES, FAPITEC-SE

Referências consultadas

CORREA, E.; BOSCH-SANTOS, B.; DE FREITAS, R. S.; POTIENS, M. P.; SAIKI, M.; CARBONARI, A. W. Synthesis and atomic scale characterization of Er₂O₃ nanoparticles: enhancement of magnetic properties and changes in the local structure. *Nanotechnology*, v. 29, p. 1-8, 2018.

RETIF, P.; PINEL, S.; TOUSSAINT, M.; FROCHOT, C.; CHOUIKRAT, R.; BASTOGNE, T.; BARBERI-HEYOB, M. Nanoparticles for radiation therapy enhancement: the key parameters. *Theranostics*. 2015; v 5, p. 1030-1044.

ROSA, S.; CONNOLLY, C., SCHETTINO, G.; BUTTERWORTH, K.T.; PRISE, K.M. Biological mechanisms of gold nanoparticle radiosensitization. *Cancer Nanotechnology Basic, Translational and Clinical Research*, v 8, p. 2-25, 2017

ⁱ Sócia da Sociedade Brasileira de Biociências Nucleares