



El Boro en las Ciencias Médicas



Mario García Rodríguez

Febrero de 2018

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

A pesar de que el Boro es un elemento bien conocido y con el que se ha trabajado mucho en distintos sectores como en la industria del vidrio en forma de borosilicatos, o bien el ácido bórico como antiséptico, no ha sido apenas utilizado en el ámbito de la salud.

En la actualidad, sólo un fármaco que contenga Boro en su estructura se encuentra aprobado, el Bortezomib (Velcade®), indicado para el tratamiento del mieloma múltiple y leucemia de células del manto, junto a casi otra decena de compuestos aún en investigación.

Por otra parte, está la terapia captura de neutrones por Boro, cuyos orígenes se remontan a mediados del siglo XX y continúa desde entonces en ensayos clínicos en todo el mundo con sólo dos fármacos: La Borofenilalanina y el Sulfidrilborano, aunque también en este sector hay varios compuestos y métodos de distribución del Boro en investigación, como liposomas, porfirinas o anticuerpos. Esta terapia consiste en administrar un compuesto con Boro y dirigido al tumor, irradiar la zona del tumor con neutrones y provocar así una reacción que acabe con las células cancerígenas.

Se investiga para emplearla en tumores malignos resistentes a los tratamientos convencionales con quimioterapia y radioterapia, principalmente en glioblastomas, aunque a diferencia de la quimioterapia convencional, provoca una toxicidad mínima en el tejido sano y tiene un potencial de curación mayor.

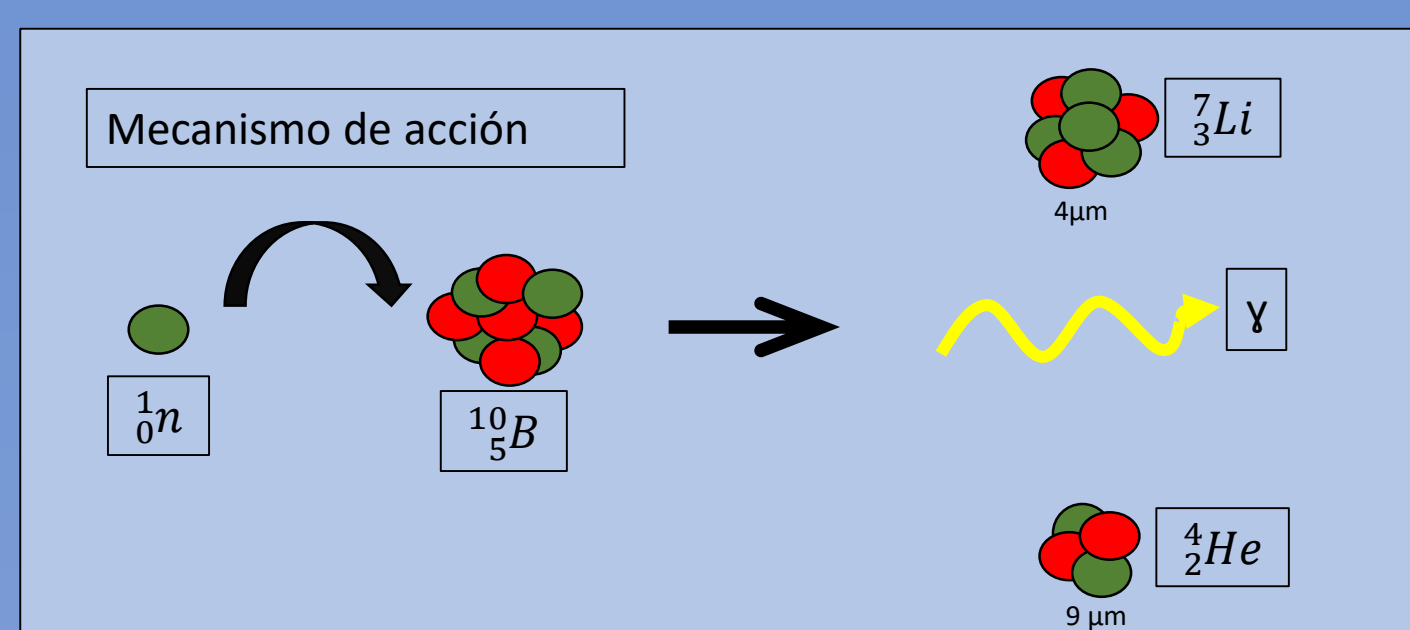
Finalmente, se comentan los avances que deben seguir dándose en este campo para poder llevar a la terapia de captura de neutrones por boro a competir con las terapias convencionales.

Terapia de Captura de Neutrones por Boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)

Es una modalidad de tratamiento de tumores mediante la liberación de partículas de alta energía y corto alcance tras someter al Boro a una radiación de neutrones. Se trata de una terapia en dos pasos porque primero se administra un compuesto borado dirigido al tumor, y segundo se irradia la zona del tumor con neutrones provenientes de un reactor nuclear de investigación.

La probabilidad de que una partícula dada (en este caso, un neutrón) colisione con un núcleo se conoce como "sección eficaz del átomo" (*nuclear cross-section*) y es medida en barns. Esta sección eficaz es más alta en el Boro que en el resto de átomos del cuerpo humano, lo que asegura que se produzca la reacción deseada, y concretamente en el isótopo ^{10}B es varios miles de veces mayor que en el ^{11}B , por este motivo es el isótopo empleado.

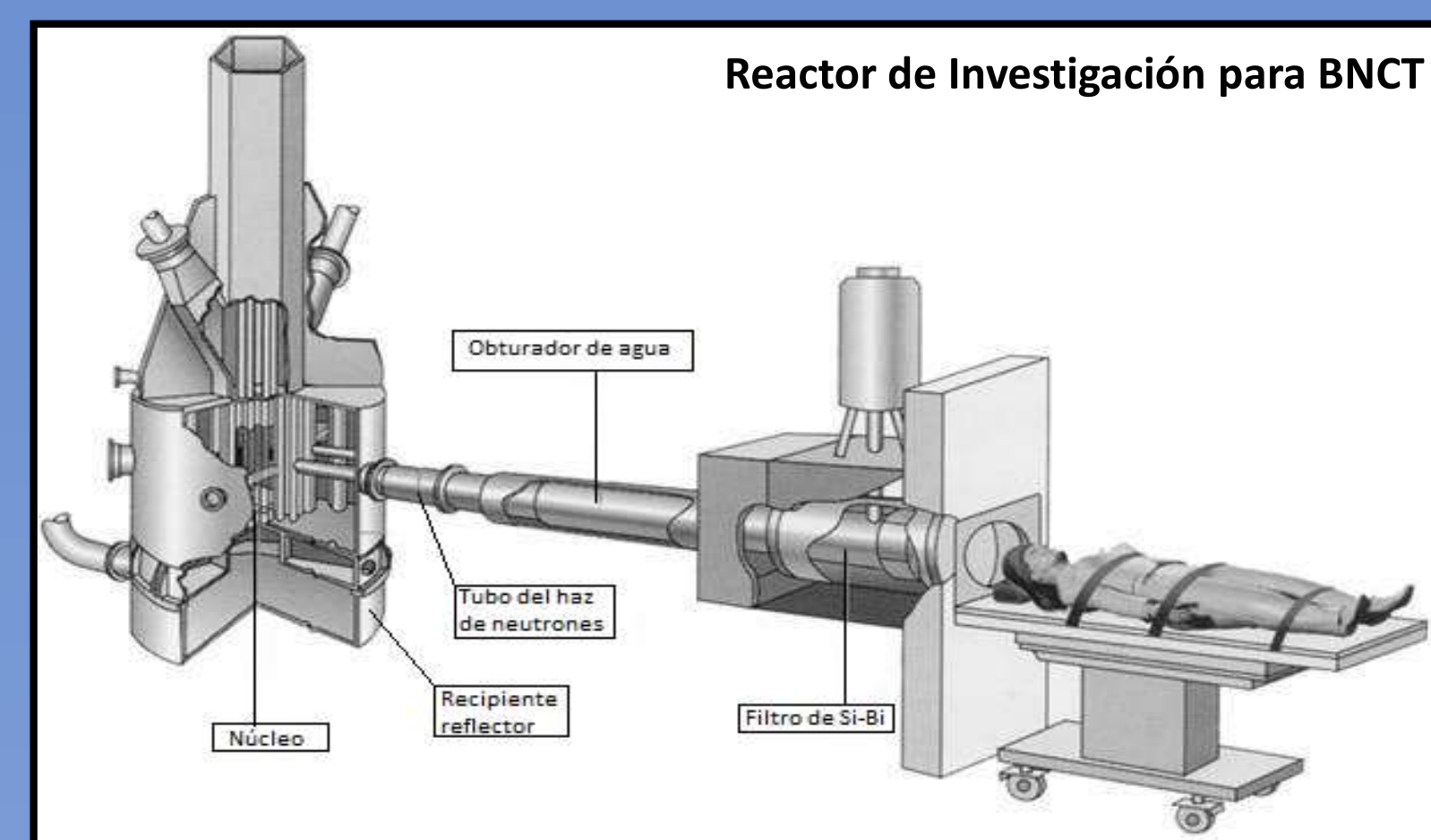
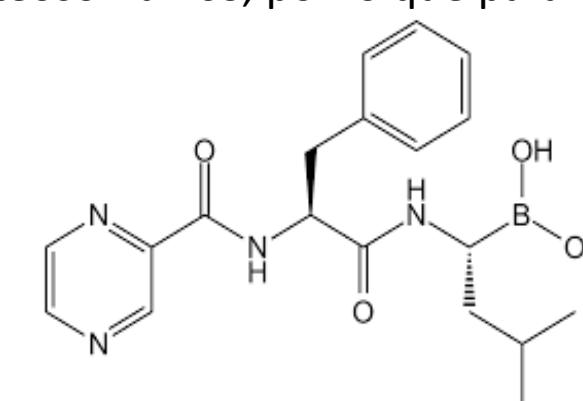
Una vez absorbe al neutrón, se encuentra como ^{11}B con gran energía y se descompone inmediatamente, liberando por un lado tanto núcleos de ^7Li como de ^4He (también conocida como partícula alfa), y por otro radiación gamma. Estas potentes partículas y energía que son liberadas tienen un rango máximo de actuación de entre 4 y 9 μm para el ^7Li y el ^4He respectivamente, lo que significa que únicamente se verán afectadas las células en las que se encuentren, dado que el tamaño medio de las células humanas más pequeñas es de 7-10 μm . Como, de forma ideal, sólo las células tumorales absorberían el compuesto, únicamente éstas se verían afectadas.



Fármacos que contienen Boro:

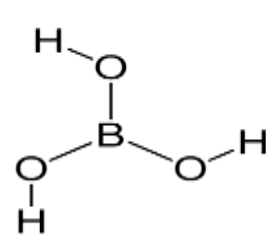
Bortezomib: fue aprobado en 2004 en la Unión Europea bajo el nombre comercial de Velcade®, único que contiene Boro, para el tratamiento de mieloma múltiple y leucemia de células del manto en pacientes a los que no se les puede realizar trasplante de médula ósea o no respondan a otro tratamiento. Actúa inhibiendo de forma selectiva y reversible el proteosoma 26S, por lo que paraliza la degradación de proteínas dañadas o inútiles.

Tiene efectos secundarios como náuseas, estreñimiento/diarrea, neutropenia, mialgia e incluso hipertensión pulmonar o fallo cardíaco.

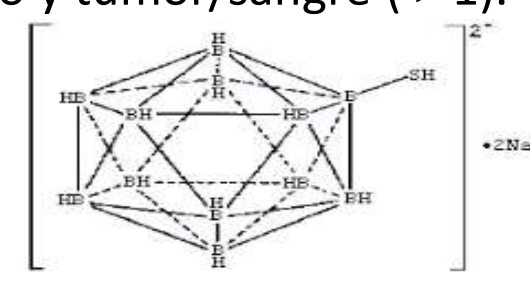
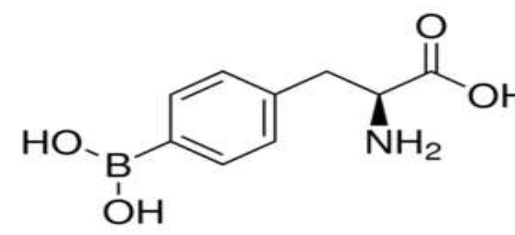


Fármacos

1ª Generación: Se inició en 1950 con el Ácido bórico y sus derivados, pero no suscitaban apenas interés por no ser específicos de tumor, por lo que tenían pobre retención en tumor y baja ratio de concentración de ^{10}B tumor/tejido sano.



2ª Generación: Borofenilalanina (4-Boronophenyl alanine, BPA) y Sulfidrilborano (Sodium Borocaptate, BSH), únicos en investigación clínica a pesar de llevarse trabajando con ellos desde 1950. Toxicidad menor, mayor persistencia en tumor y mejores ratios en tumor/tejido sano y tumor/sangre (> 1).



3ª Generación: Boro unido de forma hidrolíticamente estable a un portador o *Carrier*, generalmente más específicos, y cuanto más cercana al núcleo se encuentre su diana, mayor será la letalidad y menor, por tanto, la dosis necesaria. En 1986 se comenzó investigando con los primeros:

- anticuerpos monoclonales (alta especificidad)
- Nanopartículas
- polímeros diversos
- liposomas (permiten una liberación sostenida del compuesto y alargan su semivida al protegerlo de la degradación enzimática)

Conclusiones

Pese a su larga trayectoria, la terapia de captura de neutrones por boro no se ha establecido aún como tratamiento clínico rutinario por diferentes causas:

- Los reactores nucleares para investigación de BNCT no son tan avanzados técnicamente como los equipos actuales de radioterapia, dificultando o no siendo posible el tratamiento de tumores en ciertas localizaciones.
- Dado que los reactores nucleares no pueden situarse en los hospitales, para el tratamiento los pacientes deben ser conducidos a la instalación, que normalmente no puede ser hasta unas semanas después de la operación, lo que limita el éxito del tratamiento. Existen aceleradores de partículas pero de momento no son capaces de ofrecer una irradiación con neutrones con la suficiente energía.
- En ciertos casos, y como puede ocurrir con cualquier antineoplásico, no se consigue una distribución heterogénea del Boro en el tumor, lo que dificulta el cálculo de la dosis a administrar.
- Además, varias de las patologías tratadas han contado con una muestra muy pobre de pacientes, insuficiente para extraer conclusiones sobre la utilidad de esta terapia.
- Por último, desde el inicio de la terapia de captura de neutrones por boro, se ha investigado de forma clínica casi exclusivamente con sólo dos compuestos; la Borofenilalanina y el Sulfidrilborano. Es necesario aumentar el número de compuestos o formas de administración/distribución con los que poder trabajar en más ensayos clínicos para aumentar la efectividad de la terapia, encontrándose varios de ellos ya en investigación.

Sin embargo, y debido a los alentadores resultados de numerosos ensayos clínicos y preclínicos, sí cabría esperar que, con una mayor inversión en instalaciones e investigación, esta terapia pudiera introducirse en el futuro en los hospitales como método de tratamiento de tumores que no tengan en la actualidad ninguna solución, así como para aumentar el arsenal terapéutico en aquellos tumores donde sea escaso.

En España, en 2016, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) otorgó financiación para tres años a la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada por un proyecto cuyo objetivo es definir la planificación del tratamiento en la terapia de captura de neutrones con boro con precisión y diseñar una fuente de neutrones óptima a partir de aceleradores de partículas, algo novedoso que aún no se aplica en ningún país, y que podría desbancar a los reactores por las desventajas inherentes a la energía nuclear.

Aplicaciones clínicas

Se iniciaron en 1950 los primeros ensayos clínicos para **glioblastoma** en Estados Unidos con Borofenilalanina, en los que se llegó a tratar a 200 pacientes pero con resultados poco esperanzadores. Poco después, en 1967, se iniciaron también en Japón principalmente con Sulfidrilborano y con una muestra similar de pacientes pero mejores resultados por hacer una citorreducción y realizar la irradiación previa craneotomía (11,4% a los 2 años y hasta 5,7% a los 10 años).

Desde 1990 en adelante, ya se investigaba también en otros países como Argentina, Finlandia e Italia, tanto con Borofenilalanina como con Sulfidrilborano. El número de tipos de tumor a tratar se amplió con **melanoma maligno, tumores de cuello y cabeza, cáncer de pulmón, tiroides e hígado**. También se fueron introduciendo modificaciones como combinar Borofenilalanina con Sulfidrilborano e incluso rayos X, emplear neutrones más energéticos o ampliar el tiempo de administración de los compuestos, y con todo ello se consiguieron unos resultados superiores a la terapia clásica.

Referencias bibliográficas principales:

- Ralph Petrucci, Geoffrey Herring, Jeffrey Madura, Carey Bissonnette: Química General: principios y aplicaciones modernas, **2011**; 10: 941-942
- Hamid Reza Mirzaei, Amirhossein Sahebkar, Rasoul Salehi, Javid Sadri Nahand, Ehsan Karimi, Mahmoud Reza Jaafari, Hamed Mirzaei: Boron neutron capture therapy: Moving toward targeted cancer therapy; *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **2016**; 12: 520 – 525.
- Carron N.J.: An Introduction to the Passage of Energetic Particles through Matter CRC, **2007**; 307 – 309
- Rolf F Barth, M Graca H Vicente, Otto K Harling, W S Kiger III, Kent J Riley, Peter J Binns, Franz M Wagner et al: Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer; *Radiation Oncology*, **2012**; 7: 146.
- Galeş N. Laurenția, Anghel M. Rodica: Boron neutron capture therapy: delivery agents used in boron administration; *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, **2016**; 1: 25 – 32
- Stephen J Baker, Charles Z Ding, Tsutomu Akama, Yong-Kang Zhang, Vincent Hernandez, Yi Xia: Therapeutic potential of boron-containing compounds; *Future Medicinal Chemistry*, **2009**; 1(7): 1275–1288.