

## ACCIÓN RADIOPROTECTORA Y RADIORREPARADORA DEL COMPLEJO SEROTONINA-SULFATO DE CREATININA

RAFAEL VILLALOBOS-PIETRINI \*

### RESUMEN

Se analizan los mecanismos de radioprotección y radiorreparación especialmente en mamíferos, plantas e invertebrados, así como en algunas sustancias (polimetacrilatos, catalasas, etcétera), por medio de los cuales actúa el complejo de serotonina-sulfato de creatinina (5-HT) considerado como el radioprotector más potente hasta ahora conocido, sobre bases moleculares. También se describe el efecto radioprotector de sustancias relacionadas con 5-HT.

Se establece la influencia de la serotonina en los efectos de las radiaciones sobre la regeneración y en los fenómenos de razón de dosis y de fraccionamiento de las dosis. Se describe la acción de los antagonistas de la serotonina en la radioprotección proporcionada por esta sustancia.

### ABSTRACT

The radioprotective and radiorepair mechanisms in mammals, plants and invertebrates are discussed, as well as those in some substances (polymethacrylate, catalase) in which serotonin-creatinine sulfate complex (5-HT) acts as a radioprotector. It is known to be the most powerful radioprotector on molecular basis. It is also described the radioprotective effects of substances related to 5-HT.

The influence of 5-HT in the effects of radiations on regeneration, dose-rate and dose fractionation are also determined. The action of antagonists of serotonin in the radioprotection applied by this substance is described.

### *Efecto radioprotector de la serotonina*

El efecto radioprotector de la serotonina (5-HT), descubierto independientemente por Bacq y Herve (1952a) y por Gray *et al.* (1952), ha sido objeto de numerosas investigaciones tendientes a explicar su mecanismo de acción. En los mamíferos, la radioprotección suministrada por 5-HT se adjudica a sus propiedades vasoconstrictoras (Gray *et al.*, 1952; van den Brenk y Moore, 1959; Rothe *et al.*, 1963) que producen hipoxia en los tejidos; desde principios de este siglo, los radioterapeutas reconocen la disminución de la radiosensibilidad

provocada por la caída de la tensión del oxígeno tisular. Al demostrarse que 5-HT también radioprotege contra las radiaciones ionizantes a los vegetales (como *Vicia*) y a los animales sin sistema circulatorio (como *Dugesia*), sin la intervención de los efectos producidos por la vasoconstricción, no es posible considerar que el mecanismo mencionado opera en estos materiales (Lozeron *et al.*, 1964; Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figuera, 1967; Laguarda-Figuera y Villalobos-Pietrini, 1967).

Se han propuesto otras explicaciones

\* Laboratorio de Genética y Radiobiología. Instituto de Biología, UNAM.

sobre la acción radioprotectora del 5-HT, como la captura de radicales libres, al competir 5-HT con el ácido polimetacrílico por esos radicales (Alexander *et al.*, 1955); la formación de un complejo entre 5-HT y los sitios radiosensibles (Dukor, 1962), como entre  $\text{Fe}^{3+}$  y 5-HT en el sitio activo de la catalasa, este proceso se ha demostrado mediante estudios de absorción óptica y de resonancia del espín electrónico (Lohman *et al.*, 1966); la formación de complejos de transferencia de carga que inhiben la fotorreducción del mononucleótido de flavina (FMN) con donadores de electrones (Radda, 1966), tan potentes como la serotonina y otros indoles (Szent Gyorgyi, 1960).

En apoyo del mecanismo de la anoxia, se presenta la inhibición de la acción radioprotectora de 5-HT al respirar los ratones oxígeno puro a 4 o 5 atmósferas de presión; esta inhibición es facilitada considerablemente por un inhibidor respiratorio como el cianuro de sodio (van den Brenk y Moore, 1959; van den Brenk y Jamieson, 1962).

Aunque la triptamina no es vasoconstrictora, se le considera eficaz radioprotectora (Bacq y Herve, 1952b; Alexander *et al.*, 1955), pero en menor grado que 5-HT (van der Brenk y Elliot, 1958). Van der Meer y van Bekkum (1959, 1961) consideraron que las dos sustancias radioprotegen en forma similar a otras aminas biológicamente activas, o sea, disminuyendo la tensión de oxígeno de los órganos hematopoiéticos.

La psilocina, según Gessner *et al.* (1960) es mejor vasoconstrictora que la serotina, pero no radioprotege (Maggiara y Brun, 1963).

Debido a que los efectos protectores de 5-HT son facilitados por un poderoso vasodilatador, la acetilcolina, Bacq y Alexander (1961) consideran inaceptable a la anoxia como mecanismo exclusivo de protección.

Brinkman y Lamberts (1958) diseñan un método que permite obtener una presión de 100 a 500 mm de Hg, mediante la inyección constante de una solución salina en la capa profunda de la piel de la rata y del hombre, en donde existen fibras de mucopolisacáridos que son sumamente sensibles a las radiaciones ionizantes. La piel es irradiada con una intensidad suave de rayos X justamente arriba de la punta de la aguja y después de un segundo de latencia, la presión baja debido posiblemente a la depolimerización de los polisacáridos y a la disminución repentina de la resistencia mecánica a la difusión del agua; si en lugar de la solución salina se inyecta 5-HT o triptamina, no se observa la caída de la presión. Puesto que la ausencia de oxígeno no afecta a la reacción (Bacq *et al.*, 1959), este sistema suministra una evidencia convincente de que la protección química que ocurre durante la irradiación no se restringe a los sistemas sensibles al oxígeno (Bacq, 1965).

El pH de las sustancias tiene influencia en la acción radioprotectora, pero la actividad de 5-HT no es dependiente del pH (Langendorff *et al.*, 1965b).

Se considera que 5-HT es el agente radioprotector más potente hasta ahora conocido, sobre bases moleculares (Langendorff *et al.*, 1959; van den Brenk y Haas, 1961). Wang y Kereiakes (1959), observan que la serotonina es dos veces más efectiva que el AET en la protección de los ratones contra los rayos X.

La reserpina, alcaloide de *Rauwolfia*, también radioprotege a los ratones cuando se aplica 12 a 36 horas antes de la irradiación (Melching y Langendorff, 1957). No obstante, van den Brenk y Haas (1961) no logran obtener protección contra los rayos X al aplicar la reserpina 16 horas antes de la irradiación en ratas. Sin embargo, al hacer el pretratamiento 5 a 30 minutos antes de la irradiación se obtuvo un ligero efecto

protector. Al combinar la reserpina con la iproniazida obtienen una ligera protección cuando la suministran 30 minutos antes de la irradiación. Como la iproniazida inhibe la acción de la monoamino-oxidasa que inactiva a la serotonina, se considera que los resultados son consistentes con la hipótesis de que la acción radioprotectora de la reserpina es debida a la liberación endógena de serotonina descrita por Brodie (1958).

La deserpina, que difiere de la reserpina sólo por un grupo metoxi en el anillo A de la molécula, es tan efectiva como la reserpina en sus efectos radioprotectores y su acción depende también de la liberación de serotonina (Melching, 1965).

Los estudios del efecto producido por los rayos X en cobayos pigmentados y la influencia de 5-HT, muestran que dosis de 100 roentgens (R) producen hiperpigmentación en los costados de estos animales, la cual disminuye al inyectarse 15 mg de 5-HT, 5 minutos antes de la aplicación de la radiación ionizante (Maggiora, 1961); la depilación temporal de los costados producida con dosis de 800 R, se impide con inyecciones intraperitoneales de 5, 15 y 45 mg de 5-HT aplicadas desde 3 horas hasta 5 minutos antes de la irradiación; con dosis de 1600 R se logra una depilación persistente, mientras que 15 mg de 5-HT la convierten en temporal. La misma dosis de radiación produce *acantosis* (hipertrofia de la epidermis) en los costados y la inyección de 15 mg de 5-HT antes de la irradiación, disminuye intensamente la alteración (Maggiora, 1962; Maggiora y Brun, 1962). Radivojevic *et al.* (1960) logran proteger con triptamina y 5-HT a los ratones de la depilación producida por los rayos X.

También se han estudiado los efectos que sobre estos fenómenos tienen algunas substancias relacionadas con 5-HT, como la isoserotonina, la bufotenina, la psilocina, la psilocibina, el 5-hidroxi-in-

dol, el 5-hidroxitriptofano, la 5-hidroxi-indolacetamida, la triptamina, el ácido indolacético, el indol, el triptofano y el ácido 5-hidroxi-indolacético; de todos ellos, el triptofano produce ligera radioprotección y a bufotenina, que difiere de 5-HT en dos grupos metilos, es la única que tiene efecto radioprotector seguro contra la depilación temporal, pero sin acción en contra de la depilación persistente. La isoserotonina es un isómero de 5-HT (con la única diferencia de que la cadena lateral amina se encuentra en posición 2 en vez de 3) que tiene menos toxicidad que la serotonina, pero sin propiedades radioprotectoras (Maggiora y Brun, 1963).

El triptofano protege *in vitro* al ácido polimetacrílico irradiado en solución oxigenada, pero falla en proteger a los ratones *in vivo* (Alexander *et al.*, 1955) y el 5-hidroxitriptofano (5-OHT) es buen protector, pero menos activo que la amina (Renson, 1960), lo que constituye otra prueba, comparable a la de la cisteína y la cisteamina (Bacq y Herve, 1952a; Bacq y Alexander, 1961), en favor de que la amina es más efectiva que el aminoácido correspondiente. Van den Brenk y Haas (1961) consideran que la ligera protección suministrada por 5-OHT en la rata se debe a la formación de serotonina por descarboxilación *in vivo*, ya que 5-OHT en el organismo se transforma rápidamente en serotonina por la acción de la descarboxilasa (Udenfriend, 1958). La protección del sistema nervioso central por 5-HT no es causada seguramente por el almacenamiento del 5-HT aplicado, porque la amina no atraviesa la barrera hematoencefálica (Bacq, 1965).

Contrariamente al hallazgo de la protección suministrada por la bufotenina, Renson (1960) no obtiene radioprotección al metilar al grupo amino de la serotonina en la bufotenina y la bufotenidina, lo cual indica el carácter indispensable de esta función en la acción

de 5-HT. Al metilar el grupo hidroxilo disminuye el poder de la serotonina sin nulificarse (Renson, 1960) y como la triptamina protege contra las radiaciones *in vivo* e *in vitro* (Bacq *et al.*, 1959), se demuestra en todos los datos presentados que el grupo amino es esencial en la actividad protectora de la serotonina y el hidroxilo es sólo un coadyuvante.

Aunque los machos de diferentes líneas de ratones son más radiosensibles que las hembras, 5-HT protege a ambos (Langendorff *et al.*, 1959; Renson, 1960; Bacq y Alexander, 1961).

Bacq y Herve (1952b) y Bacq (1954) no obtienen radioprotección con la creatinina en los ratones. Mientras que en planarias, el metil sulfato de creatinina produce ligera protección contra los rayos X, a nivel del LD<sub>50/60</sub>, con un DRF de 1.31 pero cuando se analizó toda la gama de dosis no se obtuvieron resultados significativos (Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras, en preparación).

En vegetales, la aplicación de 0.01 mol de 5-HT protege la aparición de raíces secundarias en *Vicia faba* tratadas con 400 R de rayos X (Lozeron *et al.*, 1964). La concentración de  $1.57 \times 10^{-5}$  mol de 5-HT es suficiente para proteger a las plántulas de *Vicia faba* contra la suspensión del crecimiento producida por los rayos X (Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras, 1967) que puede ser causada por la caída de la concentración de heteroauxina (ácido  $\beta$ -indolacético) (Skoog, 1935), por la alteración de las células meristemáticas, o bien por un efecto combinado de ambos factores. La heteroauxina se forma a partir del triptofano, que es posiblemente convertido por la acción sucesiva de una descarboxilasa y una amino-oxidasa en ácido  $\beta$ -indolacético. Gordon y Weber (1955) y Gordon (1956) consideran que la irradiación interrumpe el paso de aldehído indolacético a ácido indolacético, produciéndose una acumulación del aldehído.

La heteroauxina, que estimula fuertemente el crecimiento de las raíces laterales, no protege contra las radiaciones sino que tiene ligero poder sensibilizante (Maggiora *et al.*, 1965).

Según Krasnykh *et al.* (Cit. por Langendorff *et al.*, 1965b), la inyección intramuscular de 5-metoxitriptamina en el mono *Rhesus* antes de la irradiación, es inefectiva, mientras que la ingestión y la inyección subcutánea de triptamina o de 5-HT suministran una protección completa, similar a la observada con la administración intraperitoneal. Renson (1960) obtiene solamente radioprotección moderada en ratones con la 5-metoxitriptamina, pero Dukor (1962) observa que la 5-metoxitriptamina y la 5-hidroxi-N-monometilriptamina son tan eficaces en la radioprotección de los ratones blancos como el 5-HT.

En planarias, el pretratamiento a los rayos X con 5-HT produjo un aumento significativo de supervivencia en las poblaciones (Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras, en preparación).

Belokonski y Manoloff (1965) no logran radioprotección al inyectar 5-HT en conejos y cricetos (hamsters), 12 o 14 horas antes de la irradiación, pero los resultados son positivos al aplicarla sólo 10 o 20 minutos antes. Langendorff *et al.* (1965a) inyectan 5-HT, 5 minutos antes de que el Fe<sup>59</sup> se aplique en el sistema circulatorio de ratones, y con dosis menores de 100 R obtienen un DRF de 1.5 en la incorporación de Fe<sup>59</sup> a los eritrocitos. Koch (1965) considera que a bajas dosis de radiación, sustancias tales como la cisteamina y la histamina son más eficaces que el 5-HT.

5-HT, que es efectivo en la protección de las planarias contra los efectos de los rayos X, no lo hace contra la radiación ultravioleta no ionizante (Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras, en preparación).

El efecto radioprotector de 5-HT depende de la energía lineal de transferen-

cia, pues Clemedson *et al.* (Cit. por Langendorff *et al.*, 1959b) y Vogel *et al.* (1960), demuestran que es menos efectivo cuando la irradiación es de neutrones que al aplicar rayos X o  $\gamma$ . Wang y Kereiakes (1959) y Leitch (1961) observan el aumento en el tiempo de supervivencia de ratones tratados con combinaciones de 5-HT, AET (aminoetil-isotiourea) y MEA (mercaptopetilamina) y 5-HT y AET, respectivamente, en comparación con la aplicación por separado de esas sustancias. En contraste, Maisin y Doherty (1960, 1963) describen mayor efectividad de AET y MEA que de 5-HT en ratones. La administración simultánea de 5-HT y adenosinmonofosfato produce un DRF de 2.6 a nivel de la LD<sub>50/30</sub> en ratones (Langendorff *et al.*, 1965b).

#### *La serotonina y la razón de dosis*

La aplicación de 5-HT después del tratamiento con rayos X permitió un aumento de supervivencia en las planarias, lo cual sugiere la presencia de un mecanismo activo de reparación (Villalobos-Pietrini y Laguarda-Figueras, en preparación). Esto se confirma y apoya cuando a dosis constantes y disminución de la intensidad de las radiaciones también aumenta la supervivencia de las poblaciones de planarias (Villalobos-Pietrini, en preparación). Al suministrar 5-HT, el DRF es mayor conforme decrece la razón de dosis; esto demuestra que al alargar el tiempo de exposición a la radiación y aumentar con ello el lapso de contacto de las planarias con 5-HT, la acción reparadora es más eficaz (Villalobos-Pietrini, en preparación). Al bajar la mortalidad con la disminución de la razón de dosis se sugiere la existencia de mecanismos de reparación del daño preletal que se inactivan o saturan a razones de dosis elevadas (Villalobos-Pietrini, en preparación).

#### *La serotonina y el fraccionamiento de la dosis*

Langendorff *et al.* (1965b) no observan influencia de 5-HT en la supervivencia de ratones irradiados con 800 a 1600 R en una sola dosis o en dosis fraccionadas. Doull *et al.* (Cit. por Langendorff *et al.*, 1965b) describe que 5-HT tiene efecto más leve cuando se suministran fracciones diarias de 100 a 200 R que al aplicar una sola dosis de 1000 a 2000 R; no obstante, obtienen un DRF de 2.0 con 5-HT en irradiaciones aplicadas a intervalos de 30 días. Lange (1968) obtiene un aumento significativo en la supervivencia de *Dugesia lugubris* al fraccionar dosis subletales y lo atribuye a la multiplicación de los neoblastos que provocan la repoblación, más que a la reparación celular. Esto no concuerda con el aumento de la supervivencia producido por 5-HT cuando se fraccionan dosis supraletales, lo que indica el restablecimiento de los mecanismos de reparación (Villalobos-Pietrini, en preparación).

#### *La serotonina y la regeneración*

Al irradiar a las planarias recién cortadas con el objeto de estudiar el efecto de dosis letales de radiación en la regeneración, se observó que los organismos mueren después de regenerarse, como sucede en el grupo testigo de planarias que se irradiaron completas. Esto demuestra que los efectos de recuperación en la regeneración son diferentes y menos sensibles a las radiaciones ionizantes que los que intervienen en la recuperación o conservación de los mecanismos importantes para la supervivencia del animal. 5-HT también radioprotege al mecanismo de regeneración de *Dugesia dorotocephala* (Hernández y Villalobos-Pietrini, en preparación) mostrando mayor efectividad en las porciones caudales que en las cefálicas, lo que concuer-

da con el hallazgo de Welsh y Moorhead (1960) de mayor contenido natural de serotonina en las porciones caudales que en las cefálicas, lo cual proporciona una explicación a la radiosensibilidad diferencial natural de las diversas porciones del animal. Renson y Fisher (1959) describen la liberación de serotonina en el hipotálamo de ratas producida por la irradiación con rayos X a dosis de 1000 R. Ershoff y Gal (1961) prueban la reducción del contenido de serotonina en sangre y bazo, así como también en el cerebro de ratas irradiadas, y consideran que la determinación del contenido de serotonina en estos tejidos puede representar un índice del daño producido por las radiaciones y un método rápido de evaluación de la acción protectora de sustancias contra las radiaciones.

### *Antagonistas de la serotonina*

El bloqueo selectivo del efecto radioprotector de la serotonina por antagonistas como BOL 148 (ácido lisérgico bromurado), LSD 25 (dietilamida del ácido lisérgico) y BAS-fenol (1, bencil-2, 5-dimetil serotonina), constituye una prueba de que *in vivo* probablemente no se presenta competencia por los radicales oxidantes producidos al irradiar los tejidos (Van den Brenk y Elliot, 1958; Van den Brenk y Haas, 1961). Radivojevic *et al.*, 1960) demuestran también

que el antiserotoninico BOL disminuye los efectos de la serotonina en contra de la depilación de los ratones producida por los rayos X, pero Maggiora y Brun (1963) prueban que el UML 491 (butalonamida del ácido 1-metil lisérgico), antiserotoninico más potente que los mencionados, es ineficaz para impedir los efectos de la serotonina en la protección de los ratones contra la depilación producida por los rayos X. Feinstein y Seaholm (1963) observan que KB95 (1-(N-metil-piperidil-4) - 3-fenil-4-bencilpirazolona-5), antagonista de la serotonina, produce un ligero efecto protector en ratones y ratas contra los rayos X con un DRF de 1.1.

Según Gaddum (1958), existen dos tipos de receptores de la triptamina en las células, los que se encuentran en el músculo liso y que denominó receptores D (bloqueados por la dibencilina) y los que están en el sistema nervioso, que llamó M (bloqueados por la morfina). Los receptores D son bloqueados por los antimetabolitos de la serotonina, LSD, BOL, BAS-fenol, además de ciertas  $\beta$ -haloalquilaminas como la ya mencionada dibencilina. Los receptores M son bloqueados selectivamente por la morfina y la atropina. Van den Brenk y Haas (1961) observan que la atropina no reduce el efecto radioprotector de 5-HT y que dosis elevadas de dibencilina lo inhiben totalmente.

### LITERATURA

- ALEXANDER, P., Z. M. BACQ, S. F. COUSSENS, M. FOX, A. HERVE y J. LAZAR, 1955. Mode of action of some substances which protect against the lethal effects of X-rays. *Radiat. Res.* 2: 392-415.
- BACQ, Z. M., 1954. The amines and particularly cisteamine as protectors against roentgens rays. *Acta radiol.* 41: 47-55.
- BACQ, Z. M., 1965. *Chemical Protection against Ionizing Radiation*. Thomas, Illinois.
- BACQ, Z. M. y P. ALEXANDER, 1961. *Fundamentals of Radiobiology*. Pergamon, Oxford.
- BACQ, Z. M., P. CICCARENE y J. RENSON, 1959. A system in the mammalian skin sensitive to X-irradiation and insensitive to the oxygen effect. *Experientia* 15: 175.
- BACQ, Z. M. y A. HERVE, 1952a. Protection chimique contre le rayonnement X. *Bull. Acad. r. Méd. Belg.* 18: 13-58.

- BACQ, Z. M. y A. HERVE, 1952b. Sur un nouveau protecteur contre le rayonnement X. *Schweiz. med. Wschr.* 82: 1010-1020.
- BELOKONSKI, II. y E. MANOLOFF, 1965. Prolongation of the radioprotective effect of serotonin. *Progr. biochem. Pharmac.* 1: 537-541.
- BRINKMAN, R. y H. B. LAMBERTS, 1958. Direct registration of an instantaneous X-ray effect in rat and man. *Nature* 181: 774-775.
- BRODIE, B. B., 1958. Storage and release of 5-hydroxytryptamine. En: Lewis, G. P. (Ed.) *5-hydroxytryptamine*. Pergamon, Londres, 64-83.
- DUKOR, P., 1962. Versuche zum Mechanismus der Strahlenschutz Wirkung von Oxytryptamin-derivaten. *Strahlentherapie* 117: 330-355.
- ERSHOFF, B. M. y E. M. GAL, 1961. Effects of radiation on tissue serotonin levels in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 108: 160-162.
- FEINSTEIN, R. N. y J. E. SEAHOLM, 1963. Effect of a serotonin antagonist on radiation lethality. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 114: 247-248.
- GADDUM, J. H., 1958. Drugs which antagonize the actions of 5-hydroxytryptamine on peripheral tissues. En: Lewis, G. P. (Ed.) *5-Hydroxytryptamine*. Pergamon, Londres, 195-201.
- GESSNER, P. K., P. A. KHAIRALLAH, W. M. MCISAAC y I. H. PAGE, 1960. The relationship between the metabolic fate and pharmacological actions of serotonin, bufotenin and psilocybin. *J. Pharmac.* 130: 126-133.
- GORDON, S. A., 1956. Studies on the mechanism of phytohormone damage by ionizing radiation. I. U. N. Intern. Conf. on the peaceful uses of Atomic Energy, Geneva 11: 283-291.
- GORDON, S. A. y R. R. WEBER, 1955. Studies on the mechanism of phytohormone damage by ionizing radiations. I. The radiosensitivity of indole acetic acid. *Pl. Physiol.* 30: 200-210.
- GRAY, J. L., J. T. TEW, y H. JENSEN, 1952. Protective effect of serotonin and of para-aminopropiophenone against lethal doses of X-radiation. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 80: 603-607.
- KOCH, R., 1965. The radioprotective action of different radioprotectors for doses below 100 r. *Progr. biochem. Pharmac.* 1: 427-431.
- LAGUARDA-FIGUERAS, A. y R. VILLALOBOS-PIETRINI, 1967. Protection by serotonin-creatinine sulfate complex of the planaria *Dugesia tigrina* against lethal effects of X-rays. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 126: 667-669.
- LANGE, C. S., 1968. Studies on cellular basis of radiation lethality. IV. Confirmation of the validity of the model and the effects of dose fractionation. *Int. J. Radiat. Biol.* 14: 539-551.
- LANGENDORFF, H., R. KOCH, y G. BEISINOFF, 1965a. The influence of chemical protective agents on the radioiron utilization of irradiated animals. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* 16: 531-522.
- LANGENDORFF, H., M. LANGENDORFF, y H. J. MELCHING, 1965b. On the influence of external factors upon the efficacy of radioprotective substances. *Progr. biochem. Pharmac.* 1: 418-426.
- LANGENDORFF, H., H. J. MELCHING, y H. A. LANDNER, 1959. 5-Hydroxytryptamine as a radiation protective substance in animals. *Int. J. Radiat. Biol.* 1: 24-27.
- LEITCH, J. L., 1961. X-irradiation protection studies. II. Modification of the radiation syndrome in female Dal-Swiss mice by AET and 5-HT. *Radiat. Res.* 15: 641-647.
- LOHMANN, W., A. J. MOSS, J. L. SANDERS, B. J. PORTER, y D. M. WOODAL, 1966. Studies on the molecular mechanism of the radioprotective effect of serotonin. *Radiat. Res.* 29: 155-165.
- LOZERON, H., A. MAGGIORA, y W. JADASSOHN, 1964. Protection of *Vicia faba* equina against X-rays by serotonin. *Experientia* 20: 390-391.
- MAGGIORA, A., 1961. De l'hyperpigmentation par rayons X chez le cobaye. *Dermatologica* 123: 100-105.
- MAGGIORA, A., 1962. Serotonine et effect local des rayons X. 2<sup>ème</sup> comm. Serotonine et effect des rayons X sur les mitosis du bulbe pileux et l'acanthose radiologique. *Dermatologica* 124: 182-188.
- MAGGIORA, A. y R. BRUN, 1962. Action des rayons X sur le flanc du cobaye. Atrophie, pseudo-acanthose, acanthose. *Dermatologica* 125: 112-116.
- MAGGIORA, A. y R. BRUN, 1963. Serotonine et effect local des rayons X. 4<sup>ème</sup> comm. Effect protecteur de substances apparentees a la serotonine envers le rayons X. *Dermatologica* 126: 30-39.
- MAGGIORA, A., H. LOZERON, E. BUJARD, y W. JADASSOHN, 1965. Guinea-pig skin and *Vicia faba* in test of chemical protection against X-irradiation. *Progr. biochem. Pharmac.* 1: 528-532.
- MAFÍN, J. R. y D. G. DOHERTY, 1960. Chemical protection against radiation damage. *Fedn. Proc.* 19: 356.

- MAISIN, J. R. y D. G. DOHERTY, 1963. Comparative chemical protection of the intestinal and hematopoietic systems of whole body X-irradiated mice. *Radiat. Res.* 19: 474-484.
- MELCHING, H. J., 1965. The influence of serotonin on radiation effects in mammals. En: Ebert, M. y A. Howard (Ed.) *Current topics in radiation research*. Vol. 1. North Holland, Amsterdam; pp. 93-137.
- MELCHING, H. J. y M. LANGENDORFF, 1957. Das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin als wirksame Strahlenschutzsubstanz. *Naturwissenschaften* 44: 377.
- RADDA, C. K., 1966. The chemistry of flavins and flavoproteins. II. Inhibition of the photoreduction of flavin nucleotides and analogues. *Biochim. biophys. Acta* 112: 448-458.
- RADIOJEVIC, D. F., M. L. BEAUMARIAGE, y Z. M. BACQ, 1960. Histamine, 5-hydroxytryptamine et protection du system pileux des souris irradiées in toto. *C. r. Soc. Biol.* 154: 1489-1493.
- RENSON, J., 1960. Radioprotection de la souris par la 5-hydroxytryptamine et quelques substances voisines. *Archs int. Physiol. Biochim.* 68: 531-534.
- RENSON, J. y P. FISHER, 1959. Liberation de 5-hydroxytryptamine par le rayonnement X. *Archs int. Physiol. Biochim.* 67: 142-144.
- ROTHER, W. E., M. N. GRENNAN, y S. M. WILSON, 1963. Radioprotection of mice by hypoxia and chemical agents. *Nature* 198: 403.
- SKOOG, F., 1935. The effect of X-irradiation on auxin and plant growth. *J. cell. comp. Physiol.*, 7: 227-270.
- SZENT-GYORGYI, A., 1960. Introduction to a submolecular biology. *Academic Press*, Nueva York.
- UDENFRIEND, S., 1958. Metabolism of 5-hydroxytryptamine. En: Lewis, G. P. (Ed.) *5-hydroxytryptamine*. Pergamon, Londres; pp. 43-49.
- VAN DEN BREK, H. A. S. y K. ELLIOT, 1958. Radioprotective action of 5-hydroxytryptamine. *Nature* 182: 1506-1507.
- VAN DEN BREK, H. A. S., y M. HAAS, 1961. Studies of mechanisms of chemical radiation protection in vivo. I. 5-hydroxytryptamine in relation to effect of antimetabolites, antagonists and releasing agents. *Int. J. Radiat. Biol.* 3: 73-94.
- VAN DEN BREK, H. A. S. y D. JAMIESON, 1962. Studies of mechanisms of chemical radiation in vivo. II. Effect of high pressure oxygen on radioprotection and its relationship to oxygen poisoning. *Int. J. Radiat. Biol.* 4: 379-402.
- VAN DEN BREK, H. A. S. y R. MOORE, 1959. Effect of high pressure on the protective action of cistamine and 5-HT in irradiated rats. *Nature* 183: 1530-1531.
- VAN DER MEER, C. y D. W. VAN BEKKUM, 1959. The mechanism of radiation protection by histamine and other biological amines. *Int. J. Radiat. Biol.* 1: 5-23.
- VAN DER MEER, C. y D. W. VAN BEKKUM, 1961. A study on the mechanism of radiation protection by 5-hydroxytryptamine and tryptamine. *Int. J. Radiat. Biol.* 4: 105-110.
- VILLALOBOS-PIETRINI, R. y A. LAGUARDA-FIGUERAS, 1967. Radioprotection of *Vicia faba* by serotonin-creatinin sulfate complex. *Radiat. Bot.* 7: 369-373.
- VOGEL, H. H., N. A. FRIGERIO y D. L. JORDAN, 1960. Prophylactic and therapeutic treatment of neutron-irradiated mice. *Radiat. Res.* 12: 483-484.
- WANG, R. I. H. y J. G. KERELAKES, 1959. Increased radiation protection by combinations of radioprotective compounds. *Radiat. Res.* 11: 476.
- WELSH, J. H. y M. J. MOORHEAD, 1960. The quantitative distribution of 5-hydroxytryptamine in the invertebrates specially in their nervous systems. *J. Neurochem.* 6: 146-169.