

# **RADIOBIOLOGÍA**

*José Alfredo Piera Pellicer*

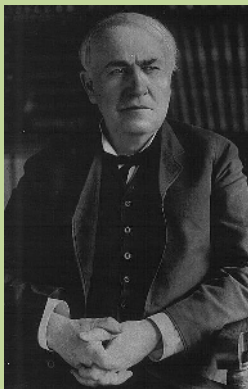
La Radiobiología es la ciencia que estudia los fenómenos que suceden cuando un tejido vivo ha absorbido la energía cedida por las radiaciones ionizantes.

Se podría definir como el estudio de los fenómenos que se suceden en un tejido vivo que ha absorbido la energía depositada por las radiaciones ionizantes. Lesiones que se producen y mecanismos que tiene el organismo para compensar estas lesiones.



*Henri Becquerel*

Como la interacción de la radiación en un átomo es probabilística, la posible lesión que produzca tendrá también carácter probabilístico y aunque el depósito de energía es un proceso físico que ocurre en un tiempo muy corto (del orden de  $10^{-17}$  s), el posible efecto biológico puede aparecer después de un periodo de latencia que suele ser de años. Por el carácter probabilístico de la interacción, ésta no se realiza de forma selectiva sobre ninguna zona concreta de la célula. La lesión que producen las radiaciones ionizantes no es específica de la misma, idénticas lesiones se pueden producir por otras causas; de ahí la dificultad de discernir los efectos causados por las radiaciones ionizantes frente a otras causas.



*Thomas Alva Edison*

La acción de las radiaciones ionizantes sobre la célula siempre es de tipo lesivo, ***siempre se produce un daño a la célula y nunca un beneficio***. En determinadas circunstancias se busca dañar cierto tipo de células, como es el caso de la radioterapia antitumoral que persigue la destrucción de las células de los tumores malignos, por su ***mayor radiosensibilidad frente a las células sanas***.

## INTRODUCCION HISTORICA.

En 1.896 Henri Becquerel descubrió las propiedades perjudiciales de la radiactividad, tomando en cuenta las quemaduras que le produjo un frasco que contenía  $Ra_{226}$ . Ese mismo año Clarence Madison Dally, se sometió a radiaciones que acabaron con su vida, -era ayudante de Thomas Alva Edison, inventor del fluoroscopio-.



*Müller*

Durante la exposición industrial realizada en 1.896 en Nueva York, Clarence Madison Dally expuso, reiteradamente, sus manos al experimento presentado por él, consistente en un equipo de rayos X, cuyo objetivo era observar las sombras en el esqueleto humano.

Poco tiempo después las manos se le ulceraron, siéndole posteriormente amputadas. El cáncer contraído le fue progresando en su organismo y en 1.904 acabó con su vida. *Fue la primer victima descrita por las radiaciones ionizantes.*



*Drosophila*

En 1927 Müller descubrió en la *Drosophila* mutaciones inducidas por las radiaciones X. Dos años más tarde Goldstein asociaría la alteración del desarrollo con la exposición a radiaciones ionizantes.

Desde entonces se ha realizado numerosos estudios sobre las radiaciones ionizantes y sus efectos en el material biológico. Estudios epidemiológicos, como los resultados de las bombas de Hiroshima y Nagasaki, de niños irradiados intraútero, de adultos irradiados para el tratamiento de espondilitis anquilosante o bien para el carcinoma de tiroides, estudios en animales de diferentes especies y estudios *in vitro*, principalmente con DNA y linfocitos humanos, *pudiendo haber demostrado el efecto mutagénico de las radiaciones ionizantes que al parecer es mayor in vitro que in vivo.*

## EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES

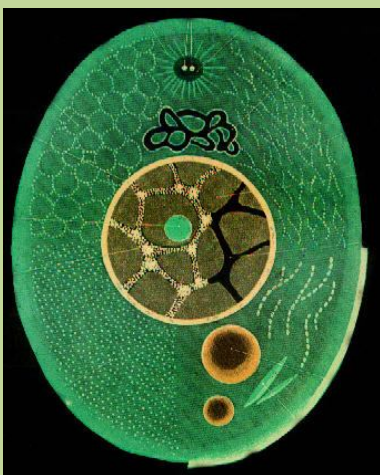
A la hora de interpretar los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes podemos emplear dos enfoques distintos.

- *El primero consiste en estudiar las lesiones producidas a nivel de organismo y una vez caracterizadas correlacionarlas con cambios a nivel molecular.*
- *El segundo se procede de forma inversa, una vez estudiadas las modificaciones a nivel molecular se intenta predecir lo que ocurrirá a nivel del organismo completo.*



*Ultraestructura de una célula animal ideal*

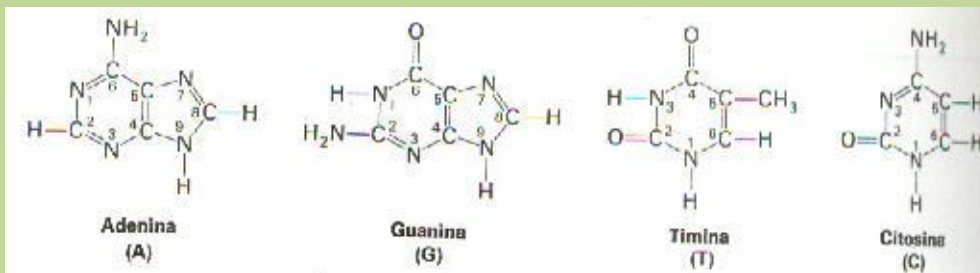
Estos dos enfoques representan opciones extremas y de escasa operatividad. Habiéndose impuesto como solución de compromiso el enfoque celular.



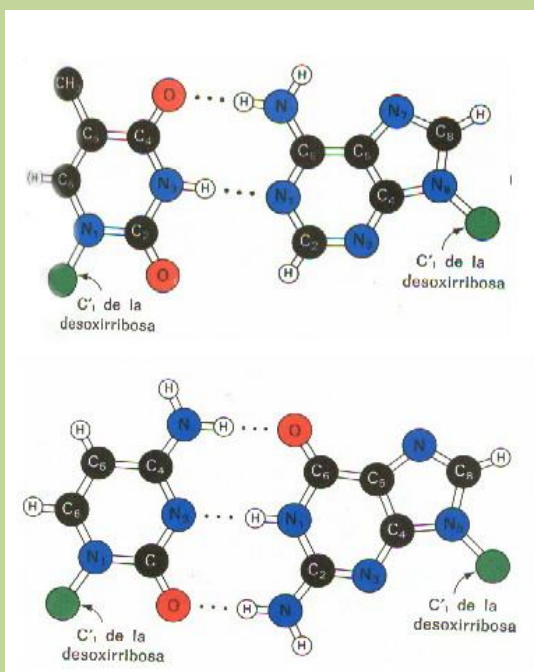
El nivel celular ofrece un punto de equilibrio entre ambos; por un lado puede ser considerado la base de la comprensión de los cambios a nivel de tejido, órgano y organismo y por otro, representa el primer nivel de organización biológica en el que los cambios dependen y pueden ser correlacionados con alteraciones inducidas a nivel molecular.

## MECANISMO DE ACCIÓN. TEORÍAS

Las células están constituidas por distintos tipos de componentes orgánicos como proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y lípidos que forman el núcleo y el citoplasma, a su vez contienen varios orgánulos celulares entre los que hay que destacar los cromosomas que se encuentran situados en el interior del núcleo por su específica función en el control de las actividades celulares. Los cromosomas son portadores de genes -unidades de material genético responsable de transmitir la información hereditaria que contiene la célula-. Los genes están formados por una macromolécula llamada ácido desoxirribonucleico (DNA).



Las células se clasifican en germinales y somáticas en función que puedan dar lugar a otro ser, germinales, o no tengan esa capacidad. El número de cromosomas de las células somáticas es diploide e igual a 46 en todas las células somáticas de los seres humanos y haploide en todas las células germinales.



La división o multiplicación celular se hace a través de un proceso que se llama mitosis para las células somáticas y meiosis para las germinales.

Para poder explicar desde el punto de vista básico y general la acción de las radiaciones sobre un material biológico se apela a dos teorías, que son llamadas la acción **directa**, si provoca la rotura de un enlace de una molécula clave como puede ser el DNA o la acción **indirecta**, si afecta al medio en el que se desarrollan las funciones celulares, provocando iones y radicales libres que interesan la química de los procesos celulares. El ejemplo más importante de acción indirecta será el de la hidrólisis del agua.

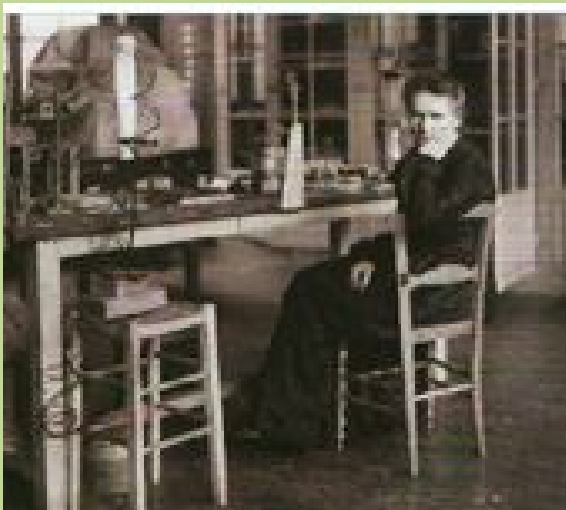
### **ACCION DIRECTA SOBRE LA MATERIA VIVA**

La **ACCION DIRECTA** (de **DESSAUER** o de los impactos), consiste en que la lesión sobre la célula se realiza en el mismo sitio en que se absorbe la energía radiante y su explicación supone la aceptación de las llamadas teorías del impacto y del blanco.

La teoría de acción directa supone que entre el sitio de la absorción y el lugar de la lesión celular hay una distancia espacial (hasta 100Å) y un tiempo de hasta  $10^{-5}$  seg. durante el cual los llamados radicales libres interaccionan químicamente con las moléculas de trascendencia biológica de la célula. Los radicales libres nacen de la interacción radiaciones ionizantes-agua celular. En un primer momento hay una ionización del agua celular, que más tarde dará lugar a la formación de los citados radicales libres entre los que cabe citar como más importantes los siguientes OH, H, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO<sub>2</sub>. Estos radicales libres se caracterizan por su gran agresividad química y se acepta que hasta el 65% de la lesión celular causada por las radiaciones ionizantes se debe a los mismos.

**Impacto.** Se entiende como la ionización producida por los electrones que nacen en la interacción de la radiación electromagnética o bien de las partículas que directamente ionizan.

**Blanco.** Se entiende como blanco aquella parte o partes de la célula cuya lesión es de máxima trascendencia para que la vida de la misma, o sea, que del impacto causado en una parte celular que no se considere como blanco puede no alterar la vida celular, mientras que si la interacción se realiza a nivel del blanco la vida celular puede afectarse notablemente.



*Madame Curie*

## Se basan en las siguientes consideraciones:

- La energía radiante es *discontinua*, es decir, de naturaleza cuántica; esos cuantos portadores de energía son los fotones.
- La energía discontinua va a incidir sobre *un medio también discontinuo* como es el celular y sus componentes (núcleo, nucleolo, etc)
- De la interacción entre ambas discontinuidades se observa que las leyes que las rigen no son las de causa/efecto sino la del puro *azar y probabilidad*.
- Hay que recurrir, por tanto a la ley de probabilidades.
- Como la radiación actúa por impactos las consecuencias serán distintas *según que parte de los elementos celulares sean afectados*.
- No todos los elementos constituyentes de la célula, tienen, biológicamente, *la misma trascendencia, para la vida de la célula*; así pues, según donde se de el impacto será afectada la vida celular en mayor o menor medida.

## ACCION INDIRECTA SOBRE LA MATERIA VIVA

Fue instaurada por Rajewsky hacia 1931 y establece que las radiaciones ionizantes pueden actuar de otra manera, haciendo que su acción se realice *más lejos de aquí y más tarde de ahora*, mediante los llamados radicales libres, que ya fueron vislumbrados por Madame Curie.

Los efectos de los radicales libres en la célula se potencian por su capacidad para iniciar reacciones químicas y por tanto, *pueden producir lesiones en lugares distintos de su acción*.

Puede que existan gran número de moléculas que no intervendrán en todo momento en la vida celular. Sin embargo, otras moléculas como el DNA sólo están presentes en la cantidad justa y necesaria y se precisan constantemente para que la célula funcione y viva de forma adecuada: *son moléculas clave de la célula*.

Como el DNA es la molécula del núcleo que controla todas las actividades celulares, se supone que una alteración del DNA tendrá para la célula consecuencias más graves que la alteración de otros constituyentes (*como enzimas o moléculas de agua*). Una ionización en el DNA puede representar una amenaza para la vida celular.

La teoría del impacto explica de forma bastante intuitiva la acción directa de las radiaciones ionizantes a nivel microscópico y macroscópico. Se supone que en la célula existen, moléculas que se pueden sustituir y moléculas claves que son únicas e insustituibles; estas son los blancos y sobre ellas se producen los impactos. Un blanco típico sería el DNA y los cambios en el DNA suponen cambios en la información genética, denominados mutaciones.

## Interacción de las radiaciones ionizantes con la materia

Como la interacción de la radiación con un átomo es probabilística, la posible lesión que produzca tendrá también carácter probabilístico y aunque el depósito de energía es un proceso físico que ocurre en un tiempo muy corto (del orden de  $10^{-17}$  s), el posible efecto biológico puede aparecer después de un periodo de latencia, que puede ser de

años. Debido al carácter probabilístico de la interacción, ésta no se realiza de forma selectiva sobre ninguna zona concreta de la célula.

La lesión que produce la radiación ionizante no es específica de la misma, e idénticas lesiones se pueden producir por otras causas ( de ahí la dificultad de discernir los efectos causados por las radiaciones ionizantes frente a otras causas).

La acción de las radiaciones ionizantes sobre la célula siempre es de tipo lesivo (o sea, siempre se produce un daño a la célula y nunca un beneficio. Ello no quita, el que en ciertas ocasiones se busque precisamente dañar cierto tipo de células como es el caso de la radioterapia antitumoral que persigue la destrucción de las células de los tumores malignos, por su mayor radiosensibilidad frente a las células sanas. Las radiaciones ionizantes no se utilicen siempre en radioterapia buscando su efecto antineoplásico, en ocasiones se utilizan con otros fines.

### **En la interacción radiación ionizante-material biológico es posible establecer las siguientes generalizaciones:**

- La interacción de la radiación con las células es una función de probabilidad, es decir, pueden o no interactuar, y si se produce la interacción, pueden o no provocarse daños.
- El depósito inicial de energía ocurre muy rápidamente, en un período de aproximadamente  $10^{-7}$  segundos.
- La interacción de la radiación con una célula no es selectiva. La energía procedente de la radiación ionizante se deposita de forma aleatoria en las estructuras celulares.
- Los cambios producidos en las células como consecuencia de la radiación no se pueden distinguir de los daños producidos por otro tipo de agresores.
- Los cambios biológicos que provocan las radiaciones se ponen de manifiesto cuando ha transcurrido un cierto período de tiempo (período de latencia) que depende de la dosis y que puede variar desde unos minutos hasta semanas e incluso años.

Cuando la radiación se deposita en una célula tiene lugar una serie de acciones extremadamente rápidas. La energía física se transfiere dando lugar a una especie química (los radicales libres) muy reactiva con la mayoría de los constituyentes celulares. La lesión dependerá de la importancia del componente dañado. La molécula de ADN, al ser la depositaria de la información genética, desempeña un papel crítico en la respuesta de la célula a las radiaciones. Si la cantidad de energía es muy elevada (alta dosis o altas tasas de dosis) la célula morirá. A bajas dosis y bajas tasas de dosis los procesos de reparación pueden contrarrestar los de lesión consiguiendo, si se alcanza la reparación completa, la recuperación de la célula a su condición normal. En algunos casos, si la reparación de la molécula de ADN no se ha producido correctamente, después de un período de latencia, se podrá expresar como efecto hereditario o somático dependiendo del tipo celular dañado.

La acción de las radiaciones sobre un material biológico se dice que puede ser directa, si provoca la rotura de un enlace de una molécula clave como puede ser el DNS o indirecta, si afecta al medio en el que se desarrollan las funciones celulares provocando



iones y radicales libres que afectan lógicamente la química de los procesos celulares. El ejemplo más importante de acción indirecta será el de la hidrólisis del agua.

Como consecuencia de la acción directa de la radiación se puede dar la rotura de cromosomas que puede ser simple (una única rotura) o compleja (varias roturas en un mismo cromosoma).

La teoría del impacto explica la forma bastante intuitiva la acción directa de las radiaciones ionizantes a nivel microscópico y macroscópico. Se supone que en la célula existen, moléculas que se pueden sustituir y moléculas claves que son únicas e insustituibles; estas son los blancos y sobre ellas se producen los impactos. Un blanco típico sería el DNA y los cambios en el DNA suponen cambios en la información genética, a los que se llaman mutaciones. Las mutaciones pueden suponer una alteración de las funciones celulares (ya que los cromosomas las rigen) desde un mínimo, como fallos en la mitosis, hasta un máximo que provoque la muerte celular, o una alteración en la información que transmita una célula germinal.

Se sabe que cuando nos referimos a una respuesta de tipo aleatorio o estocástico (es decir a la probabilidad de que aparezca), la relación respuesta biológica (a nivel microscópico) dosis de radiación, es de tipo sigmoide (curva en forma de S). Pues bien, la forma de la curva es interpretable haciendo la consideración de que inicialmente la pendiente es suave porque a bajas dosis, cada estructura celular recibe pocos impactos y el efecto de la radiación apenas se nota.

Después de esa primera etapa, al haber muchas estructuras tocadas, basta otro impacto para que el efecto se manifieste y por eso se llega a la zona con mucha pendiente (pequeños incrementos de dosis suponen grandes incrementos de probabilidad de ocurrencia del efecto). La última zona de pendiente suave se puede interpretar como la llegada a la saturación; ya están prácticamente inutilizadas todas las estructuras celulares y grandes incrementos de dosis suponen pequeñas variaciones en la probabilidad del efecto observado.

De acuerdo con lo anterior, es fácil de interpretar la afirmación de que la severidad (o gravedad) de un efecto estocástico es independiente de la dosis; un incremento de dosis supone un incremento de probabilidad de ocurrencia, pero no un incremento de la gravedad del daño en sí. Una mutación que suponga una malformación de un descendiente se puede producir con un único fotón si se rompe un enlace clave de una molécula de DNA. Si inciden varios millones de fotones, lo que aumentará será la probabilidad de que se produzca la mutación, pero no aumenta la gravedad de la mutación propiamente dicha.

Sin embargo un incremento de la dosis significará lógicamente un incremento proporcional de rupturas simples de cromosomas, número que no se verá afectado, en principio con la tasa de dosis. La tasa de dosis afectará sobre todo a las llamadas aberraciones complejas en los cromosomas (rupturas múltiples). Para una aberración compleja no se precisa sólo que ocurran dos o más rupturas en un mismo cromosoma sino que se produzcan con escaso intervalo de tiempo de separación, con objeto de que no puedan actuar los mecanismos de reparación (los extremos de un cromosoma permanecen abiertos de 30 a 60 minutos).

Con relación a la transferencia lineal de energía (LET) también se puede afirmar que las aberraciones complejas no se suelen dar con radiaciones de baja LET (con ellas es poco probable que se deposite energía para producir dos rupturas en un mismo cromosoma) sino preferentemente en las de alta LET.

En resumen, se puede afirmar que la gravedad o severidad de un efecto concreto (una mutación específica) NO DEPENDE ni de la dosis ni de la tasa de dosis. LO que depende es de la probabilidad de que aparezca tal mutación.

Si dependen de la dosis, tasa de dosis y LET, el tipo y número total de mutaciones que se producen.

Conviene aclarar que aunque a nivel microscópico, todos los efectos son estocásticos (probabilísticos), a nivel macroscópico se hablará también de efectos no estocásticos que se producirán a partir de un cierto umbral de dosis y que serán interpretables considerando el conjunto de acciones microscópicas sobre un órgano o tejido.

## RESPUESTA ORGANICA TOTAL A LA RADIACIÓN

### Adulto

La respuesta orgánica total viene determinada por la respuesta combinada de todos los sistemas orgánicos a la radiación. La respuesta de un organismo adulto a una exposición aguda (en un tiempo corto, del orden de minutos), que provenga de una fuente externa y que afecte a todo el organismo, se conoce como **síndrome de irradiación**.

Con objeto de poder comparar los efectos letales producidos por diferentes niveles de dosis se suele utilizar el concepto de dosis letal porcentual en función del tiempo, con una notación de la forma DL 50/30, que significa la dosis letal necesaria para producir la muerte al 50% de la población expuesta al cabo de 30 días. Esta DL 50/30 está en el orden de los 2,5 – 3 Gy para el hombre.

Representando el tiempo de supervivencia en función de la dosis recibida, se obtienen curvas que corresponden al llamado síndrome de la médula ósea. En ella, la muerte de los individuos se produce fundamentalmente como consecuencia de la lesión del sistema hematopoyético y en concreto por la destrucción de la médula ósea

Conviene tener en cuenta que los intervalos de dosis que se dan para cada síndrome no son específicos de los seres humanos, dado que los valores se han obtenido a partir de la respuesta de muy diversos animales a la irradiación corporal aguda.

La respuesta que se presenta a una dosis de irradiación corporal aguda y total se puede dividir en tres etapas:

### Prodrómica

Se caracteriza por náuseas, vómitos y diarreas. Puede durar desde algunos minutos, hasta varias horas.

### Latente

Ausencia de síntomas. Varía desde minutos hasta semanas.

### De enfermedad manifiesta

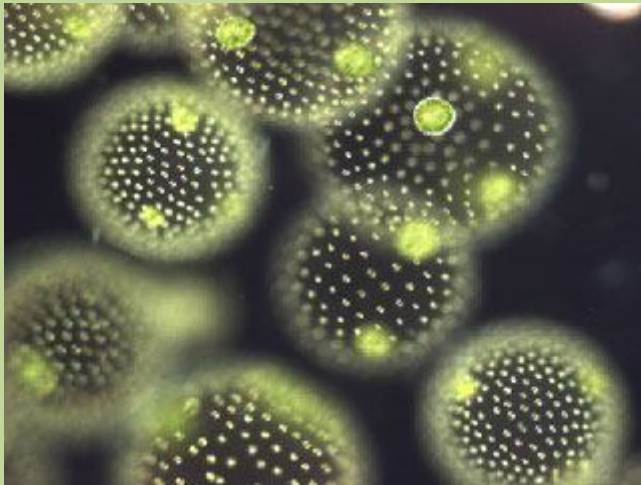
Aparecen los síntomas concretos de los sistemas lesionados, el individuo se recupera o muere como consecuencia de las radiolesiones. Varía desde minutos hasta semanas.

### Embrión y feto

Considerando que la radiosensibilidad está directamente relacionada con la actividad mitótica, podemos predecir la elevada vulnerabilidad del feto, no sólo a los efectos letales de la irradiación sino también a la inducción de anomalías congénitas.

La letalidad y anomalías inducidas por la irradiación en el embrión o feto dependen entre otros factores del tiempo de gestación en el que se produce la irradiación.

Dividiremos pues, al desarrollo fetal en tres periodos en los que se observa una probable aparición del diferentes efectos radioinducidos.



Cuando se produce la fertilización del óvulo comienza a desarrollarse una activa división celular. Antes de que el huevo se implante en la mucosa del útero puede producirse una elevada mortalidad, si bien, la irradiación en ese momento del desarrollo no origina anomalías congénitas. Una vez que haya tenido lugar la implantación y se inicie la diferenciación celular característica de la fase de la organogénesis, deja de ser probable que se produzca la muerte del embrión, pero si se producen anomalías estructurales y deformidades.

La radio resistencia del feto aumenta durante la última fase del desarrollo al incrementarse el número de células diferenciadas y disminuir la actividad mitótica. Como consecuencia, en esta fase se produce un menor número de anomalías aparentes Así como una disminución en la incidencia de muertes tanto prenatales como neonatales.

Un tercer tipo de efectos que no hemos tratado en este apartado se refiere a los efectos tardíos producidos como consecuencia de una mutación cromosómica, puesto que este tipo de efectos (denominados generalmente estocásticos) producidos bien a nivel somático, genético, de organismo adulto o de embrión o feto serán objeto de otra lección.

## RADIOSENSIBILIDAD.

Se pueden elegir muchos criterios biológicos para comparar la radiosensibilidad de poblaciones celulares distintas, pero probablemente el criterio más ampliamente utilizado es el de muerte celular, entendiéndose como tal la pérdida de capacidad de proliferación de la célula. Una célula puede mantener sus funciones vitales y su aspecto morfológico y, sin embargo, considerarse como célula muerta si ha perdido su capacidad de división.

Poco después del descubrimiento de los rayos X por Roentgen, se observó que los mismos parecían destruir las células de las neoplasias malignas, sin dañar, permanentemente, a los tejidos sanos colindantes: *efecto selectivo*.

Así pues, la radiosensibilidad celular es un concepto relativo; *dependerá de cada célula en particular*. Diremos que una célula es radiosensible cuando se manifiesten algunos de los fenómenos descritos anteriormente. Una célula será radiorresistente, cuando recibida la misma dosis que la anterior y no sufre ninguno de esos trastornos.

Según la sensibilidad celular de las células que componen un determinado tejido u órgano es posible clasificarlos en función de su radiosensibilidad. Evidentemente, los órganos o tejidos que contengan células radiosensibles serán sensibles a la radiación y recíprocamente serán radiorresistentes los que contengan células radiorresistentes.

La sensibilidad de un tejido u órgano a la radiación depende de las células más sensibles que contenga, que generalmente estarán en el parénquima por lo que éste será el primero en resultar dañado. No obstante en los órganos radiorresistentes las células del estroma resultarán más sensibles a la radiación que las del parénquima. Por lo tanto, las células del estroma presentan cambios a dosis más bajas que las del parénquima, y las lesiones del estroma pueden afectar al funcionamiento del órgano y por tanto indirectamente a las células del parénquima. Es importante tener en cuenta que, incluso células maduras resistentes a la radiación, no son inmunes y pueden lesionarse directamente con dosis altas.

Así, en el testículo, el espermatozoide es la célula madura y las espermatogonias son las células madre o indiferenciadas. En el sistema hematopoyético, el hematíe o eritrocito, es la célula madura diferenciada, y el eritroblasto, localizado en la médula ósea, es la célula madre no diferenciada. Existen excepciones como la del linfocito que aunque muy diferenciado, es muy radiosensible.

La radiosensibilidad se define como la mayor o menor afectación celular de los diferentes tejidos orgánicos por las radiaciones ionizantes. Desde 1.906, se aceptan las leyes descritas por Bergonié y Tribondeau que afirman que la radiación ionizante es más eficaz sobre las células que son activamente mitóticas, que no están diferenciadas y que tienen por delante un largo futuro de divisiones.

**En 1.906 Bergonie y Tribondeau**, tras amplios estudios, irradiando testículos de roedores, extrapolaron sus resultados a la sensibilidad de todas las células del cuerpo que tengan características semejantes en función de la actividad mitótica y la diferenciación.

**Tras estos estudios antedichos se anuncian las famosas leyes de BERGONIE Y TRIBONDEAU:**

- Una célula es tanto más radiosensible cuanto mayor sea su actividad reproductiva.
- Una célula es tanto más radiosensible, cuanto más largo sea su porvenir carioquínico: células madres: eritoblastos, linfoblastos, espermatogonias, etc.
- Una célula es tanto más radiorresistente cuanto mayor sea su grado de diferenciación morfológica y funcional.

Como una ampliación de las leyes de Bergonie y Tribondeau, **Rubin Casaret, en 1.968** definieron cinco categorías básicas de poblaciones celulares:

**VIM: células intermitóticas vegetativas.** Se dividen muy rápidamente, indiferenciadas, de vida muy corta; según las leyes de B. y T. *serían el grupo más sensible del organismo*: células basales de la epidermis, de las criptas intestinales, espermatogonias, eritoblastos.

**DIM: intermitóticas diferenciadas.** Son activamente mitóticas; provienen de las VIM, pero están más diferenciadas. *Serán por tanto menos sensibles que las VIM*: espermatogonias intermedias de tipo B.

**Células de tejido conjuntivo multipotenciales.** Se dividen irregularmente y *están más diferenciadas que las VIM y DIM*. En cuanto a su radiosensibilidad están en posición intermedia; células endoteliales de los vasos sanguíneos, fibroblastos del tejido conjuntivo.

**RPM: células postmitóticas reversibles.** Normalmente no entran en mitosis para conservar la capacidad de hacerlo en determinadas circunstancias.

**FPM: células postmitóticas fijas.** *No se dividen; son altamente diferenciadas, tanto morfológica como funcionalmente.* Son radiorresistentes y las hay de vida larga o corta: en algunas ocasiones pueden ser sustituidas por células diferenciadas DIM no se sustituyen.