

TEMA 6

INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA VIVA

Miguel Alcaraz Baños

Objetivos generales

1. Explicar el significado de interacción probabilística, no selectiva y daño inespecífico.
2. Diferenciar entre acción directa e indirecta de la radiación sobre la célula.
3. Definir mutación radioinducida y sus posibles efectos para la célula.
4. Explicar el significado de efecto determinista y no determinista de la radiación.
5. Describir los efectos deterministas somáticos y genéticos.
6. Definir la latencia en los efectos radioinducidos.
7. Relacionar la dosis de radiación con los efectos deterministas y no deterministas.
8. Enunciar la Ley de Bergonié y Tribondeau.
9. Analizar la dependencia de la radiosensibilidad de los tejidos y órganos.
10. Describir la muerte celular en interfase, retraso mitótico e índice mitótico.
11. Decir en qué consiste el fallo reproductivo.
12. Describir los factores físicos, químicos y biológicos que afectan a la respuesta celular a la radiación.

TEMA 6

INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA VIVA.

RESPUESTA CELULAR.

Miguel Alcaraz Baños

6.1. INTRODUCCIÓN.

Se define la *RADIOBIOLOGIA* como la ciencia que estudia los fenómenos que suceden cuando un tejido vivo ha absorbido la energía cedida por las radiaciones ionizantes. Estos fenómenos abarcan las lesiones que se producen y los mecanismos que pone en funcionamiento el organismo para compensar dichas lesiones.

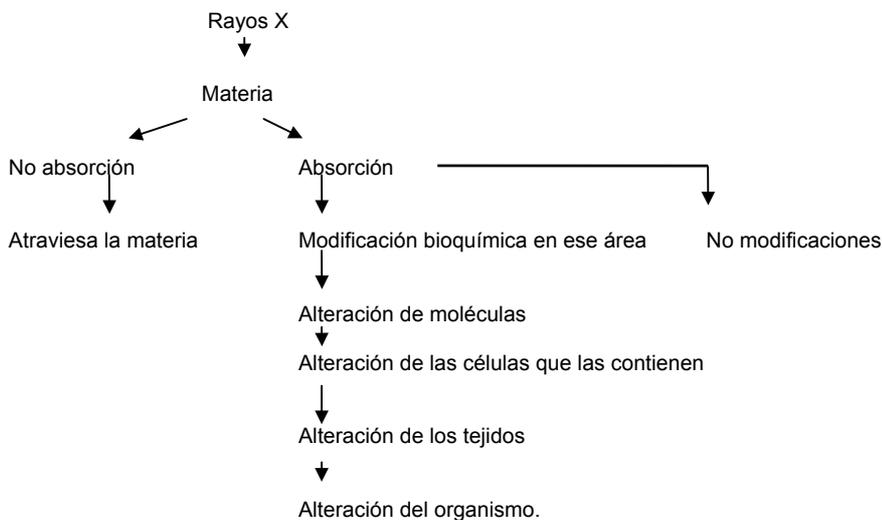
Se considera que la acción de las radiaciones sobre el organismo es siempre de tipo lesivo, es decir, que produce daño o la alteración de una función. En algunas ocasiones es ese efecto lesivo el que se busca, como ocurre con los tratamientos de la radioterapia antitumoral, en los cuales se persigue la destrucción de las células neoplásicas; en otras ocasiones pueden ocurrir al utilizar las radiaciones ionizantes para obtener un beneficio diagnóstico o terapéutico.

La interacción de las radiaciones ionizantes con la materia viva es una función de probabilidad: puede o no producirse la interacción de la radiación con la materia, y si ésta se produce, puede o no dar lugar a modificaciones. Si éstas se ocasionan, el organismo vivo tratará de reparar las alteraciones inducidas, y según sean sus mecanismos de reparación la alteración podrá ser más o menos importante.

Tanto la lesión producida como los mecanismos de reparación aún no se conocen completamente. En la actualidad se admiten una serie de etapas que intentan explicar las modificaciones que ocurren desde que se absorbe la radiación hasta que se presenta la alteración en el organismo; y que podrían resumirse de la siguiente forma:

- * Absorción de la radiación por el organismo.
- * La absorción provoca una modificación bioquímica en ese lugar.
- * Se alteran ciertas moléculas.
- * Modificación de las células constituidas por las moléculas que se han afectado.
- * Modificación del tejido al que pertenecen las células alteradas.
- * Alteración del organismo pluricelular en su conjunto siempre y cuando la lesión no se repare, o si la alteración de la función correspondiente no se compensa.

En el mapa conceptual siguiente se resume este apartado, y será el eje que se seguirá en la interacción de la radiación con la materia viva.



6.2.- ESTRUCTURA CELULAR.

Todos los seres vivos están constituidos por células. La célula se define como la unidad más pequeña de protoplasma que puede vivir de manera independiente. Los seres vivos se agrupan en organismos unicelulares o pluricelulares atendiendo al número de células que los constituyen. Las células en los organismos pluricelulares se agrupan para constituir tejidos, diferentes tejidos se unen formando los órganos, y la unión de varios órganos constituye los aparatos o sistemas.

Los componentes básicos de las células (figura 6.1.) son:

- *Citoplasma*: Abarca todas las estructuras de la célula a excepción del núcleo y la membrana. Está constituido por una disolución acuosa en la cual se encuentran los orgánulos citoplasmáticos. Dichos orgánulos se encargan de regular y realizar las distintas funciones celulares. Entre otros orgánulos destacan el retículo endoplásmico (RER), los lisosomas, los ribosomas, el aparato de Golgi, las mitocondrias (M), etc.
- *Membrana celular*: Estructura que rodea a la célula y la separa del medio que la rodea. Su función es doble: actuar de barrera semipermeable a las sustancias y de barrera física con el medio.
- *Núcleo (N)*: Consiste en una estructura separada del citoplasma por medio de una doble membrana nuclear. En él se encuentra contenido todo el material genético, cuya misión es la de regular todas las funciones celulares y transmitir esa información a la descendencia. Los cromosomas, constituidos por genes, contienen el material genético. Los genes son las unidades mínimas de información que gobiernan una actividad, y son los responsables de la transmisión de los caracteres hereditarios a la descendencia.

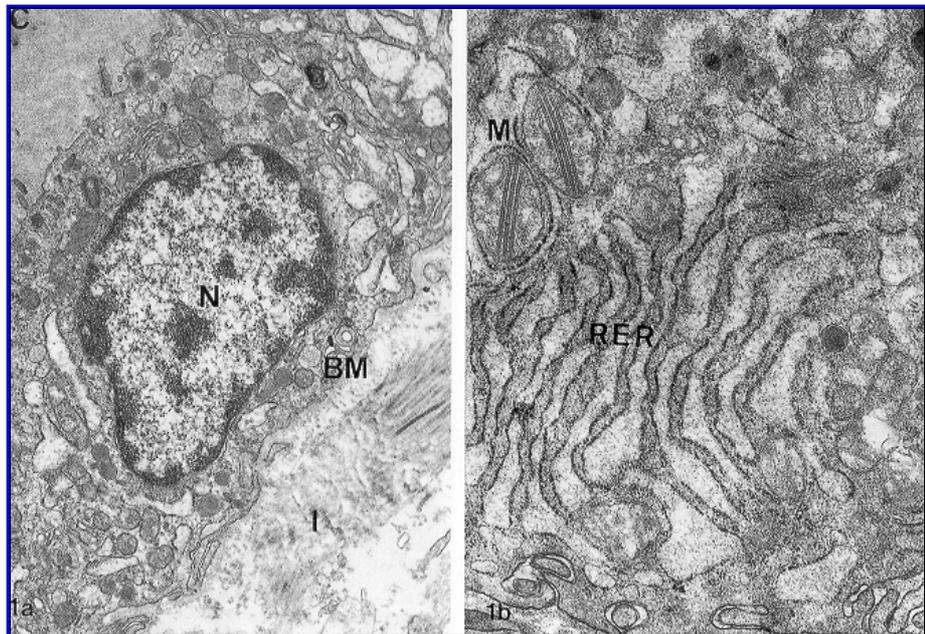


Fig. 6.1. Fotografía de una célula folicular de la glándula tiroides de conejo observada a microscopio electrónico, con diferentes detalles de sus orgánulos

6.3.- FUNCIONES CELULARES: REPRODUCCIÓN CELULAR.

Las células cumplen las funciones de nutrición, relación y reproducción. Los organismos unicelulares cumplen todas estas funciones. En los organismos pluricelulares, las células sufren un proceso de especialización en el cual una célula o grupo de células realiza una determinada función y pierde la capacidad de realizar otras (las neuronas, por ejemplo, se han especializado en transmitir los impulsos nerviosos, perdiendo la capacidad de dividirse). Teniendo en cuenta los efectos biológicos de las radiaciones, la función celular más importante es la reproducción.

Desde el punto de vista de la reproducción, existen dos grandes grupos celulares:

- *Células somáticas*, son las células constituyentes de los tejidos y los órganos.
- *Células germinales*, encargadas de transmitir la información genética a la descendencia (óvulos y espermatozoides)..

El proceso por el cual las células somáticas se dividen se denomina mitosis y, gracias a ella, la célula madre origina dos células hijas completamente iguales. Para formar estas dos células hijas necesita, en algún momento de la división, duplicar su material genético (DNA).

Las células germinales forman los gametos por un mecanismo llamado meiosis, en el cual la célula precursora da lugar a células hijas con una dotación de material genético que es la mitad del de la célula madre. De esta forma se consigue que al unirse el gameto masculino con el gameto femenino la información genética no se vea duplicada.

6.4.- INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN IONIZANTE CON EL MATERIAL BIOLÓGICO.

Es difícil establecer parámetros rígidos para definir los efectos de la radiación sobre la materia viva, pues las lesiones originadas dependen de múltiples factores, tanto del tipo de radiación ionizante, de su tasa de dosis, como de las características individuales de los tejidos irradiados.

En los cambios que se producen en el material biológico después de una interacción con las radiaciones ionizantes, es importante tener presente las siguientes generalidades:

* La interacción de la radiación con las células es una **función de probabilidad**: puede o no interaccionar y, si se produce la interacción, puede o no producir daños o lesiones en éstas.

* La absorción inicial de energía ocurre **muy rápidamente**, aproximadamente en 10^{-17} seg.

* La interacción de la radiación en la célula **no es selectiva**, pues la energía de la radiación puede depositarse en cualquier sitio.

* Los cambios producidos en las células como resultado de la interacción con radiaciones ionizantes **no son específicos**, ya que no se distinguen de los daños producidos por otros agentes físicos, químicos o biológicos.

* Los cambios biológicos que resultan de las radiaciones se observan clínicamente sólo cuando ha transcurrido un cierto tiempo (**latencia**), que depende de la dosis de radiación absorbida y que puede variar desde algunas horas hasta incluso decenas de años.

* Se acepta que la acción de las radiaciones sobre las células es siempre de **tipo lesivo**, ya que ocasiona una lesión o pérdida de información en el material genético, que se manifestará siempre como la pérdida de una función o de una actividad específica.

En líneas generales se puede decir que la radiación lesionará dependiendo de cómo actúe (mecanismo de acción), dónde actúe (el lugar de la célula que quede lesionado), y qué cantidad de radiación sea absorbida por la célula.

6.4.1.- Mecanismos de acción de las radiaciones. Acción directa e indirecta.

La acción de la radiación ionizante sobre células, tejidos, y órganos viene determinada por procesos de excitación, ionización y radiolisis, ya sea en el material genético (ADN), o en el medio en el que se encuentran los orgánulos celulares (principalmente agua).

Los mecanismos de acción de la radiación para provocar sus efectos o lesiones sobre la célula se pueden clasificar en dos tipos diferentes: un mecanismo de acción directa, también denominada Teoría del Impacto o "Efecto Bala"; y un segundo mecanismo de acción indirecta, también denominada Teoría de los Radicales Libres.

a) Acción Directa

La acción directa tiene lugar cuando un fotón interactúa con una molécula biológica a la que cede energía (ADN, ARN, enzimas, etc). En estas condiciones las moléculas resultan ionizadas o excitadas, conduciendo ambos casos a través de procesos de radiolisis, a la alteración de las moléculas "impactadas".

También se denomina "*teoría del impacto*" o "*efecto bala*". La **teoría del impacto** explica, de forma bastante intuitiva la acción directa de las radiaciones a nivel microscópico y macroscópico. Se supone en esta teoría, que en la célula existen moléculas de menor importancia -por tanto pueden ser sustituidas-, y moléculas clave -que son únicas e insustituibles-. Estas moléculas clave son los "blancos" más importantes y sobre ellos se producen los "impactos", que pueden dar lugar a las lesiones radioinducidas más graves.

La acción directa, pues, produce daños por la ionización directa de una molécula clave, o moléculas que se precisan constantemente para que la célula funcione y viva de forma adecuada.



Fig.6.2. Fusilamiento del 3 de Mayo de Goya. Mecanismo de acción directa o efecto bala de la radiación ionizante

b) Acción Indirecta.

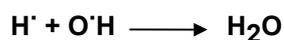
La acción indirecta de la radiación implica la absorción de la energía disipada en medios intracelulares, principalmente agua. La absorción de la energía de la radiación puede dar lugar a la formación de radicales libres, que son átomos o moléculas que contienen un electrón de un orbital externo desapareado. Los radicales libres presentan una alta reactividad química por la tendencia del electrón libre a unirse a otro electrón de un átomo de una molécula próxima. Su origen puede ser diverso, a partir de variadas moléculas celulares, incluida la molécula del ADN. El ejemplo más sencillo de describir y que, por su abundancia en la célula se considera que contribuye más frecuentemente a este fenómeno, es la formación de radicales libres en la molécula de agua. En este caso, el resultado final del proceso de absorción de la radiación por una molécula de agua, se concreta en la creación tanto de iones (H^+ y OH^-), como de los radicales libres (H^\bullet y OH^\bullet).

De los productos formados, los iones tienden preferentemente a recombinarse siguiendo la reacción:

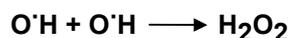


Por lo cual, en general, no producen daños importantes.

Debido a la alta reactividad química de los radicales libres formados, éstos pueden tomar parte en un gran número de reacciones entre las que destacan la recombinación con formación de agua



o bien de la formación de otras moléculas



o la formación de nuevos radicales libres con diferentes sustancias próximas, con las que reaccionan (R)



Los efectos de los radicales libres en la célula se deben a su capacidad de inducir variadas reacciones químicas que, al propagarse, pueden causar cambios y lesiones en la célula en zonas relativamente distantes del lugar de la interacción primaria.

En general, la acción de los radicales libres varía con las moléculas afectadas en la célula. En el caso de producirse el daño sobre moléculas no fundamentales (como carbohidratos, lípidos o proteínas), aunque sean alteradas sólo se producen efectos transitorios ya que inmediatamente se sintetizan los constituyentes dañados en el metabolismo normal, no produciéndose efectos apreciables.

El problema de la acción de los radicales libres en el ADN es mucho más importante. Los daños ocasionados en la molécula afectada pueden ser de diferente tipo (figura 6.3):

- 1) Substitución o pérdida de una base nitrogenada.
- 2) Ruptura del enlace de hidrógeno entre las dos cadenas.
- 3) Ruptura del esqueleto en una cadena.
- 4) Ruptura del esqueleto en las dos cadenas.
- 5) Ruptura de dos moléculas de ADN y unión de ambas.

Cada uno de estos efectos pueden dar origen a la aparición de mutaciones en las células. Son efectos similares a los descritos por la teoría del impacto o de acción directa.

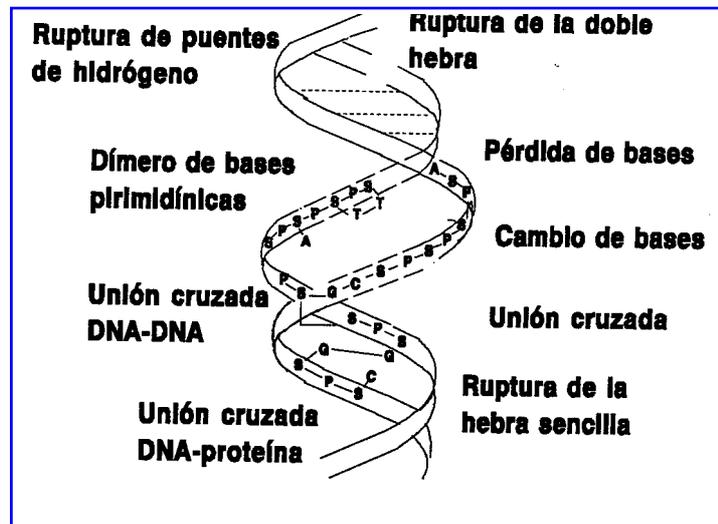


Fig. 6.3. Posibles alteraciones en la cadena de ADN.

6.4.2.- Lugar de actuación de las radiaciones: Núcleo o citoplasma. Mutaciones Radioinducidas.

El efecto de la radiación dependerá del lugar en donde se produzca la interacción con la radiación ionizante: en el núcleo celular, en donde se encuentra el material genético de la célula; o en el citoplasma celular, en el que se hallan la mayoría de los orgánulos celulares y se realizan las actividades metabólicas de la célula.

La interacción de la radiación en el núcleo celular puede alterar el ácido desoxirribonucleico (ADN), constituyente del material genético celular, hecho que podría producir graves daños a la célula afectada.

Cuando la radiación incide sobre una o unas pocas moléculas de ADN y la lesión se repara completamente no tiene transcendencia. Por el contrario, si la lesión no se repara en su totalidad entonces las consecuencias pueden ser graves.

Una alteración causada sobre el ADN se denomina mutación. Una mutación radioinducida representa una variación en alguna actividad celular, susceptible de ser transmitida a la descendencia.

Todos los organismos vivos presentan mutaciones espontáneas, por tanto el peligro de la radiación es el de aumentar esa frecuencia de mutaciones naturales, pudiendo llegar a saturar los mecanismos de reparación del organismo. Las mutaciones pueden afectar tanto a las células somáticas (cáncer radioinducido) como a las germinales (transmisión a generaciones posteriores).

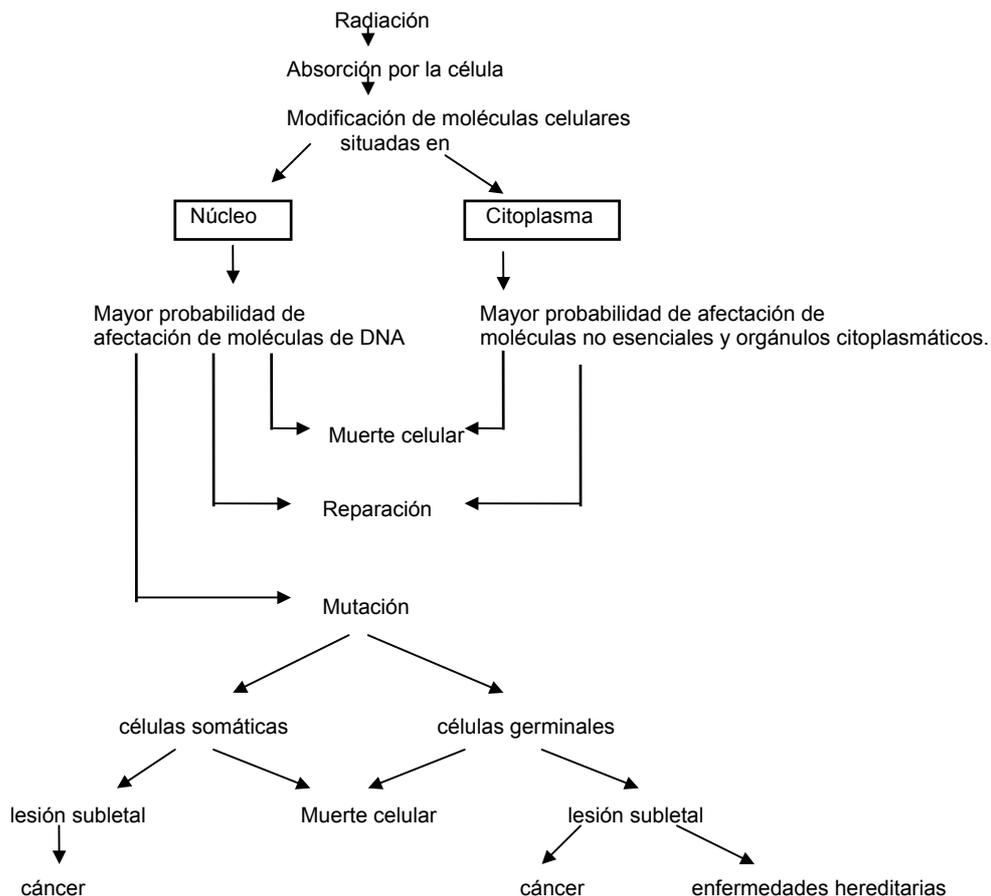
En resumen, actualmente sobre las características de las mutaciones radioinducidas, se acepta que:

1. No son patognomónicas, ni específicas ni características. Sólo se observa un **aumento en la frecuencia de aparición** de aquellas mutaciones que aparecen espontáneamente en una población en general.

2. **No tienen dosis umbral** por debajo de la cual se puede conseguir la ausencia de mutaciones radioinducidas. Sería posible que un solo impacto, en el lugar inadecuado provoque una lesión. Si esta lesión no se regenera adecuadamente, podría derivarse una mutación radioinducida.

3. Su frecuencia de aparición aumenta con las dosis de radiación absorbida, comportándose como si el efecto de las dosis en las poblaciones irradiadas fuera **acumulativa**.

4. Se transmiten genéticamente con un **carácter recesivo**, por lo que podrían permanecer ocultas durante generaciones, provocando un deterioro genético en la descendencia, que sería inapreciable fenotípicamente durante generaciones.



6.4.3.- Tipos de células sobre las que actúa la radiación. **Radiosensibilidad celular.**

Las consecuencias de la acción directa o indirecta de la radiación sobre el núcleo o citoplasma celular dependerá, por último, de otro factor fundamental: el tipo de célula sobre la que ha incidido la radiación.

Cada tipo celular presenta un grado diferente de sensibilidad al daño inducido por la radiación ionizante (radiosensibilidad). Habitualmente se toma como referencia la muerte de la célula, así como las curvas de supervivencia que presentan frente a la irradiación.

En 1906 **BERGONIE Y TRIBONDEAU** describieron unos postulados que, con el paso del tiempo, se han aceptado como la Ley básica de la radiosensibilidad celular y que permite conocer el grado de radiosensibilidad o radiorresistencia de los diferentes tipos celulares. En ella se dice que los rayos X actúan más sobre las células cuanto:

- 1.- Mayor es su actividad reproductora.

2.- *Mayor es su porvenir carioquinético* o filogenético, es decir, cuantas más divisiones deba realizar para adoptar su forma y funciones definitivas.

3.- *Menos diferenciadas tengan su morfología y sus funciones*, o lo que es equivalente, no haya alcanzado su grado de diferenciación definitiva. Una célula diferenciada es aquella que está especializada funcional o morfológicamente. Una célula no diferenciada es una célula inmadura cuya función fundamental es dividirse para mantener su propia población y para reemplazar a las células maduras perdidas. Las células indiferenciadas se pueden considerar como células precursoras o células madre de una población.

Sin embargo, una excepción significativa a esta ley lo constituye el linfocito. El linfocito es la célula más radiosensible del organismo, sin poseer ninguna de las tres características enunciadas en los postulados anteriores de Bergonié y Tribondeau.

6.5.- RESPUESTA CELULAR A LA RADIACIÓN.

La acción de las radiaciones ionizantes a nivel celular depende de la zona de la célula que absorba la radiación. Si se afecta, por ejemplo, la membrana pueden producirse alteraciones en su permeabilidad y las consecuencias dependen de la efectividad de los mecanismos de reparación. Si el depósito de energía se produce en el núcleo puede tener consecuencias más graves, provocando incluso la muerte celular.

Los daños causados en las células se pueden agrupar en:

* **Muerte en interfase**: Como respuesta a la radiación, se produce la muerte celular antes de entrar en mitosis. Esta muerte se puede producir tanto en células diferenciadas que han perdido la capacidad de dividirse, como en células precursoras. La dosis requerida para producir este tipo de respuesta, varía según el tipo de célula. Por ejemplo, los linfocitos presentan la muerte en interfase a dosis absorbidas inferiores a 500 mGy, pero las levaduras soportan una dosis absorbida mayor de 300 Gy.

* **Retraso mitótico**: En las poblaciones celulares no sincronizadas, en todo momento hay una proporción de células en división. Se define el índice mitótico como el cociente entre las células que están en división sobre el total de células de la población. En las poblaciones normales de células al representar el índice mitótico frente al tiempo, se observa que permanece más o menos constante. Si se irradia la población se rompe este equilibrio (figura 6.4.), ya que las células que se encuentran en mitosis durante la irradiación completan su división, pero aquellas que se encuentran a punto de dividirse la retrasan. Si la dosis es baja, las células pueden recuperarse del retraso y comienzan la mitosis, lo que origina un aumento del índice mitótico por encima del valor de referencia, situación que recibe el nombre de sobrecarga mitótica. Durante ese tiempo, las células que entren en mitosis estarán formadas por dos grupos, uno que ha evolucionado normalmente sin sufrir retraso y por otro formado por las que sufrieron el retraso.

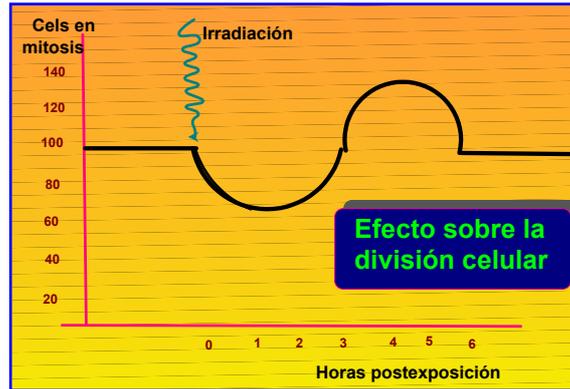


Fig. 6.4. Efecto de la radiación sobre el índice mitótico

Se desconoce actualmente la causa del retraso mitótico. Para su explicación se ha sugerido la hipótesis del daño sufrido por algún compuesto químico necesario en la división, o bien un bloqueo en la síntesis de compuestos necesarios en la mitosis, o incluso que la síntesis del ADN no se realiza a la misma velocidad que antes de la irradiación.

* **Fallo reproductivo:** Un tercer tipo de respuesta celular a la radiación, es una disminución del porcentaje de células supervivientes, que conservan su capacidad reproductiva. Esta respuesta se denomina fallo reproductivo y se define como la incapacidad de la célula para experimentar divisiones repetidas después de la irradiación. Según este concepto, todas las células que no se pueden dividir reiteradamente se consideran como no supervivientes o muertas, aunque pueden seguir técnicamente vivas e incluso, en algún caso, ser capaces de realizar alguna división.

El fallo reproductivo demuestra una lesión subletal de la célula, lesión que no llega a provocar la muerte celular e incluso permite mantener la actividad funcional de la misma. Sin embargo, cuando la célula entra en actividad mitótica se manifiesta la lesión recibida durante la irradiación, que le impedirá la división (esterilización celular) o incluso le producirá la muerte en esos momentos.

6.6.- FACTORES QUE AFECTAN A LA RADIOSENSIBILIDAD CELULAR.

La respuesta celular a la radiación puede modificarse por factores exógenos a la propia célula. Existen dos tipos de agentes diferentes:

- **Radiosensibilizantes:** Agentes que cuando se encuentran dentro del organismo durante la irradiación producen un incremento del efecto esperado con las dosis de radiación administradas.
- **Radioprotectores:** Agentes que cuando se encuentran dentro del organismo durante la irradiación favorecen que ésta provoque un efecto menor al esperado con las dosis de radiación administradas.

En términos generales, atendiendo a su origen pueden agruparse como:

* **Factores químicos,** ya sean radioprotectores o radiosensibilizantes. El radiosensibilizante universal es el oxígeno, cuyo efecto es tan importante, que se ha definido un parámetro llamado *relación de potenciación del oxígeno (RPO)*, cociente entre la dosis de radiación que produce una determinada respuesta biológica en presencia de oxígeno, y la dosis que produce la misma respuesta en ausencia de oxígeno (figura 6.5).

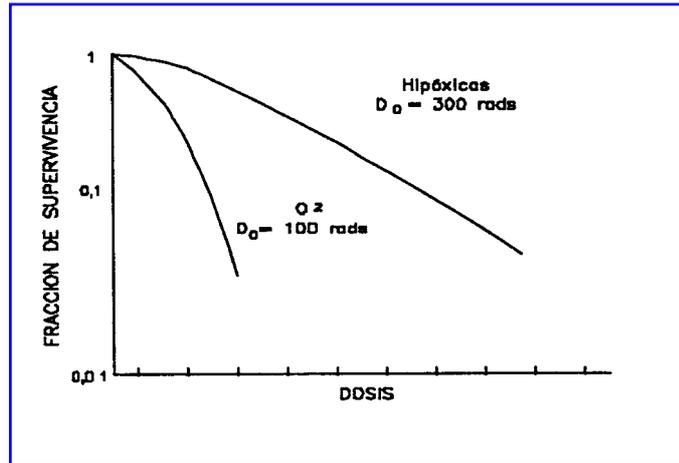


Fig. 6.5. Influencia del oxígeno en la acción de la radiación sobre la célula.

* **Factores físicos.** El más importante es la transferencia lineal de energía (LET) que se define como la energía depositada por unidad de recorrido. Las radiaciones de baja LET, producen un pequeño número de ionizaciones y muy separadas entre sí, mientras que las radiaciones de alta LET, producen un gran número de ionizaciones en distancias muy cortas. Aquellas radiaciones ionizantes que tienen mayor LET y mayor Eficacia Biológica Relativa, mantienen un factor de Calidad (Q) más elevado, y ante una misma dosis de radiación absorbida presentan una mayor probabilidad de riesgo o lesión inducida por la radiación (Fig.6.6).

De igual forma, se acepta que la tasa de dosis baja da lugar a que entren en acción los mecanismos de reparación antes de que el daño acumulado sea irreversible. En cambio en los casos de alta tasa de dosis, dichos mecanismos de reparación son menos importantes para disminuir el daño causado por la radiación (Fig.6.7).

Otro factor importante es el fraccionamiento de las dosis. Una célula que reciba la misma dosis que otra pero de forma fraccionada, puede reparar sus lesiones, aumentando su resistencia frente a otra célula idéntica que reciba la misma dosis sin fraccionar (figura 6.8.).

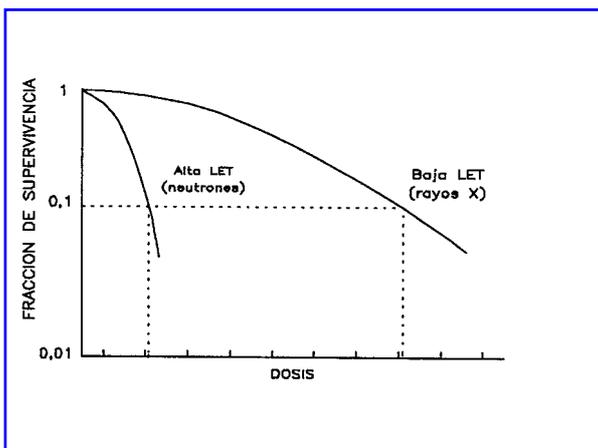


Fig.6.6.: Influencia de la LET.

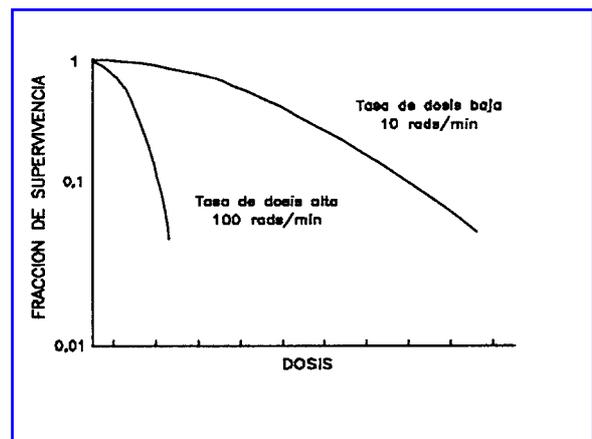


Fig.6.7.: Influencia de la tasa de dosis.

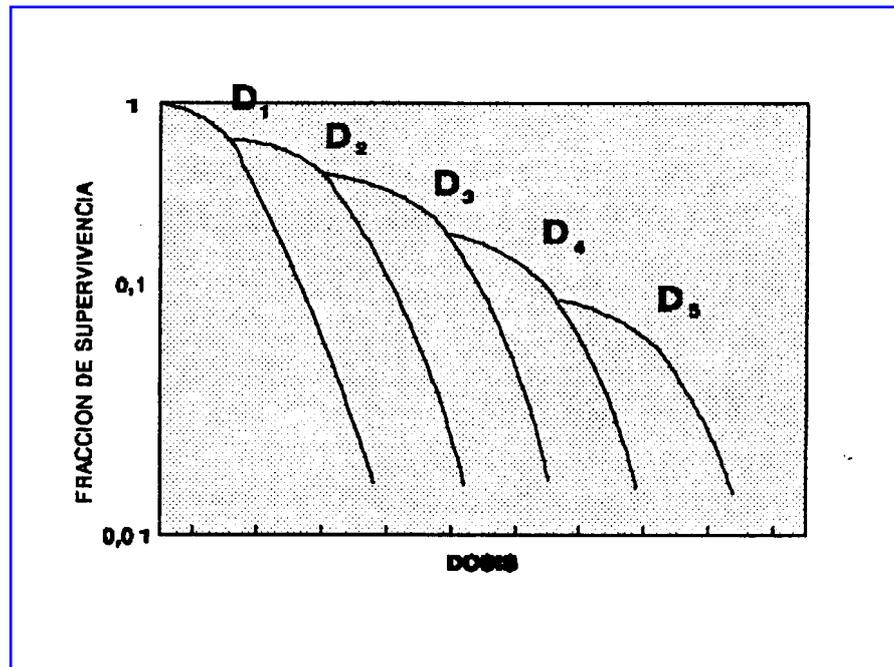


Fig.6.8.: Influencia del Fraccionamiento de la dosis de radiación.

* **Factores biológicos.** Cabe destacar entre estos factores la fase del ciclo celular en el que se encuentra la célula, siendo ésta más radiosensible cuando se encuentra durante la mitosis (figura 6.9.).

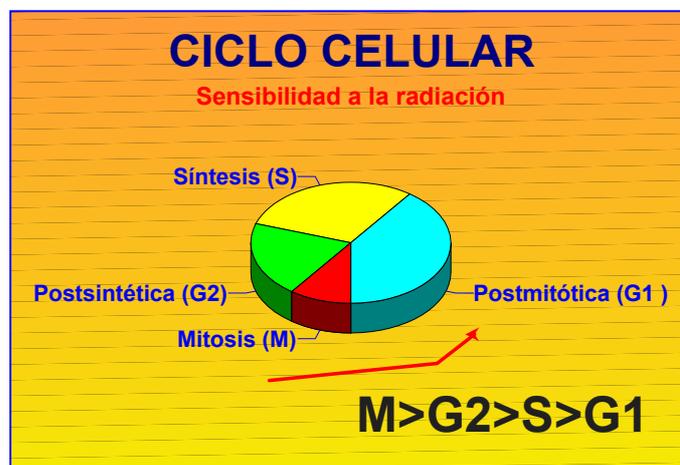


Fig. 6.9. Radiosensibilidad celular dependiendo del ciclo biológico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

LATORRE TRAVIS, E. (1979).- *Radiobiología médica*. AC, Madrid (pp.1-88).

ALCARAZ, M; MESEGUER, J. Y GARCÍA-AYALA (1990).- Effects of rabbit thyroid gland ultrastructure. *J. Submicrosc.Cytol. Pathol.*, 22 (3), 433-440.

ALCARAZ, M; MESEGUER, J.; GENOVÉS, J.L. Y GARCÍA-AYALA. (1992).- Modificaciones ultraestructurales en la glándula tiroides de conejo sometida a diferentes estímulos funcionales. *Oncología* 15 (11), 506-515.