

# TEMA 5

## INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA VIVA: RESPUESTA CELULAR

*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. Enunciar la Ley de Bergonié y Tribondeau.
5. Analizar la dependencia de la radiosensibilidad de los tejidos y órganos.
6. Describir la muerte celular en interfase, retraso mitótico e índice mitótico.
7. Decir en qué consiste el fallo reproductivo.
8. Describir los factores físicos, químicos y biológicos que afecten a la respuesta celular a la radiación.

# TEMA 5

## INTERACCIÓN DE LA RADIACIÓN CON LA MATERIA VIVA. RESPUESTA CELULAR.

*Miguel Alcaraz Baños*

### 5.1. 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 un 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, y por tanto no son deseadas como es el caso del radiodiagnóstico.

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. Podrían resumirse de la siguiente forma:

- 1º. Absorción de la radiación por el organismo.
- 2º. La absorción provoca una modificación bioquímica en ese lugar.
- 3º. Se alteran ciertas moléculas.
- 4º. Modificación de las células que contienen esas moléculas que se han afectado.
- 5º. Modificación del tejido al que pertenecen las células alteradas.
- 6º. Alteración del organismo en su conjunto siempre cuando la lesión no se repara, o si la alteración de la función correspondiente no se compensa por el resto del organismo.

### 5.2.- 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. 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 5.1.) son:

- *Membrana celular (MC)*: 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.

- *Citoplasma (C)*: 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 (L), el aparato de Golgi (AG), las mitocondrias (M), etc.

- *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.

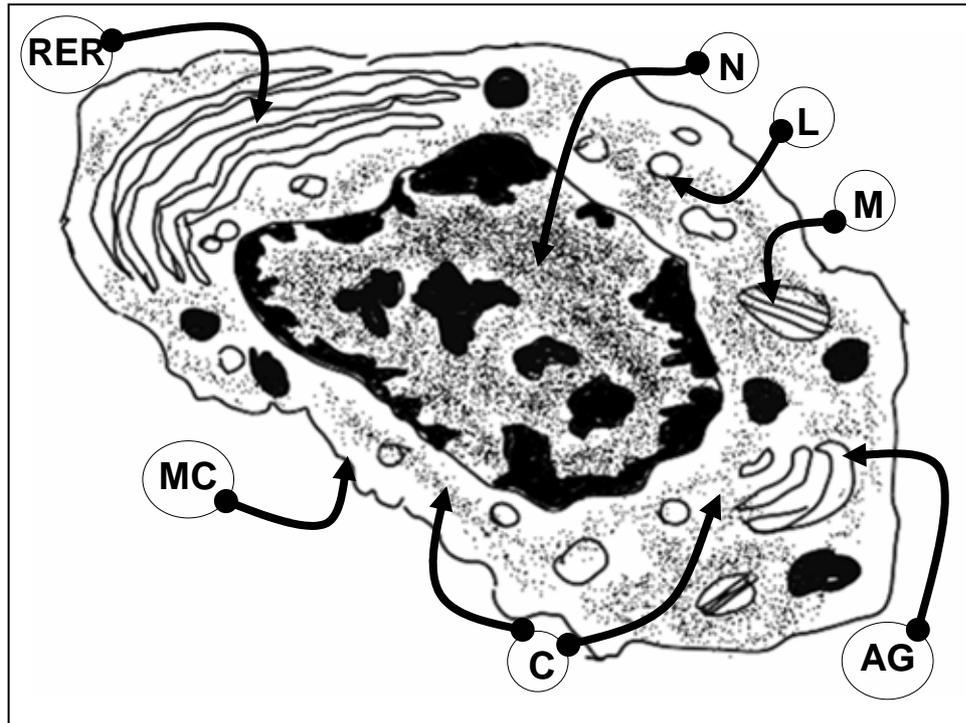


Fig. 5.1.:

Estructura celular (Célula folicular tiroidea).

Las células cumplen las funciones de nutrición, relación y reproducción. 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).

### 5.3.- 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:

1) La interacción de la radiación con las células es una **función de probabilidad**: puede o no interactuar y, si se produce la interacción, puede o no producir daños o lesiones en éstas. La interacción de las radiaciones ionizantes con la materia viva puede o no producirse; 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.

- 2) La absorción inicial de energía ocurre **muy rápidamente**, aproximadamente en  $10^{-17}$  seg.
- 3) La interacción de la radiación en la célula **no es selectiva**, pues la energía de la radiación puede depositarse en cualquier sitio, en cualquier célula.
- 4) Hoy día se sigue considerando que 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 (calor o frío), químicos (ácidos o bases) o biológicos.
- 5) 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 (lesiones en la piel) hasta incluso decenas de años (cáncer radioinducido).
- 6) 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.

Por ello, se puede resumir diciendo que el efecto de las radiaciones ionizantes sobre las células es probabilística y no selectiva, acaban siendo siempre lesivas y se manifiestan clínicamente algún tiempo después del momento de la exposición.

En líneas generales se puede decir que la radiación lesionará a las células 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**.

### **5.3.1.- 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 ionización, 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: 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 los fotones de radiación ionizante chocarían con las diferentes moléculas de las células del individuo e impactarían contra ellas, como si fuera una bala “rompiendo” o destruyendo todo aquello con lo que se pusiera en contacto. Dado que puede chocar con diferentes moléculas y que en la célula existen moléculas de mayor y menor importancia, las lesiones pueden ser en unas ocasiones graves, mientras que en otras, incluso puede que no se produzcan lesiones.

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 pudiendo provocar la alteración de las moléculas “impactadas”.



**Fig.5.2. Fusilamiento del 3 de Mayo de Goya.**  
**Mecanismo de acción directa o “efecto bala” de la radiación ionizante**

### **b) Acción Indirecta: Teoría de los Radicales Libres.**

La acción indirecta de la radiación implica la absorción de la radiación en medios intracelulares, principalmente en el agua que es el componente fundamental de la célula (el 70-80% de la célula es agua). La absorción de la energía de la radiación puede dar lugar a la formación de **radicales libres** (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 cualquier molécula próxima, y cuando se une químicamente con ella puede alterarla, inactivarla o destruirla, con lo que se pierde la función que ésta molécula realizaba.

Se pueden formar 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 sobretodo el radical superóxido y el radical hidroxilo (Figura 5.3).

### **5.3.- 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 **citoplasma celular** puede alterar el funcionamiento de los orgánulos citoplasmáticos y de las actividades funcionales de la célula, que en el caso más grave puede llegar a provocar la muerte de esa célula. Por ello dará lugar a efectos sobre esa célula, sobre el tejido en el que esté formando parte, sobre la función del órgano en el que esta incorporada, e incluso en el peor de los casos tener consecuencias sobre la vida del propio individuo irradiado.

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 para la célula afectada, y provocar una secuencia de acontecimientos como cuando se afectan las estructuras citoplasmáticas mencionadas anteriormente. Pero además, podrían afectarse de otra forma muy diferente:

- en las células autosómicas del organismo (hígado, piel, mama...etc.), estas alteraciones en el material genético podría provocar lesiones que pudieran transmitirse a las células

hijas conformen fueran reproduciéndose esas células, escapar a los controles normales y poder producir células hijas anómalas dando lugar a la inducción radioinducida de diferentes tipos de cáncer en el individuo irradiado (carcinogénesis inducida por radiación ionizante).

- En las células germinales (óvulo o espermatozoide), estas alteraciones en el material genético podrían provocar lesiones similares, pero en este caso las consecuencias estarían en la formación de un nuevo ser cuando estas células lesionadas se unieran para formar un hijo de los descendientes irradiados. En este caso, las consecuencias podrían ser lesiones genéticas radioinducidas en los hijos cuyos padres al ser expone a la radiación sufrieron este tipo de lesión.

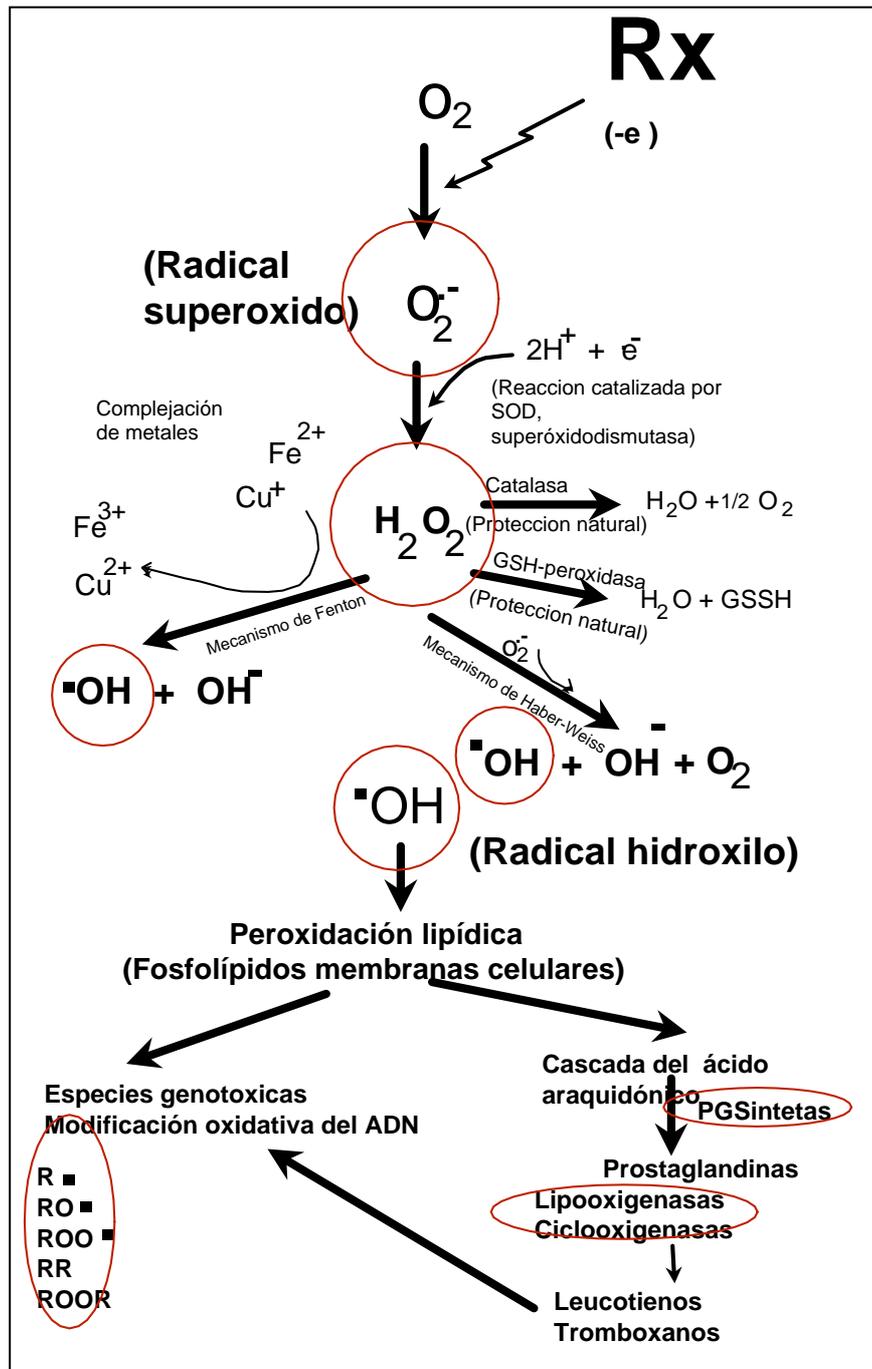


Fig.5.3. Secuencia en la cadena de formación de radicales libres producidos por la exposición a radiación ionizante.

Cuando la radiación incide sobre una o unas pocas moléculas de ADN y la lesión no se repara en su totalidad entonces las consecuencias pueden transmitirse a la descendencia y 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). Los fenómenos que pueden afectar a la cadena de ADN y que pueden producir una mutación de origen radioinducido pueden ser varias:

- 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.

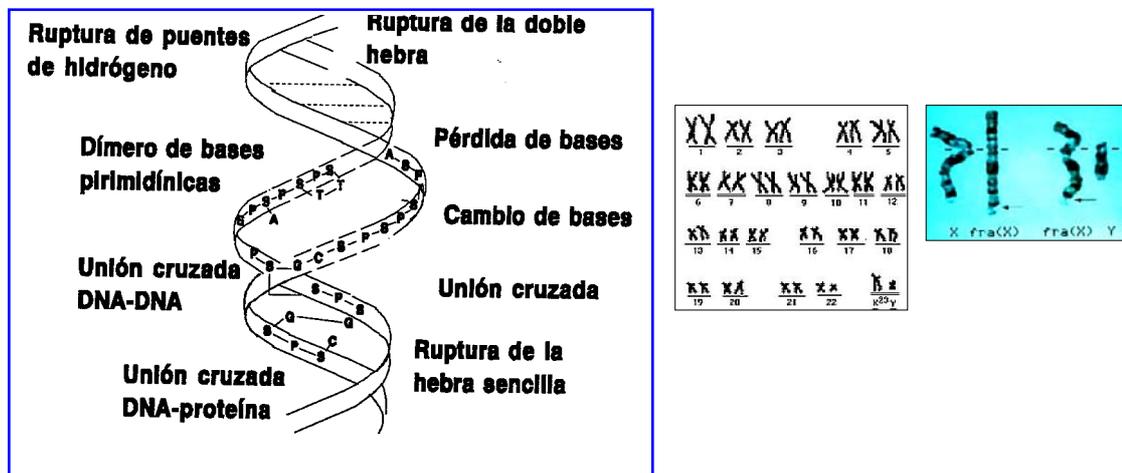


Fig. 5.4. Posibles alteraciones en la cadena de ADN.

### 5.3.3. 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, dos franceses llamados **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 ésta se dice que los rayos X actúan más sobre las células cuanto:

- 1.- **Mayor es su actividad reproductora**, cuanto más se dividen estas células.
- 2.- **Mayor es su porvenir carioquinético o filogenético**, es decir, cuantas más divisiones deba realizar para adoptar su forma y funciones definitivas.
- 3.- **Menos definitivamente fijadas se encuentran su morfología y sus funciones**, o lo que es equivalente, no hayan 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, existe una excepción muy significativa a esta ley general: el **linfocito**. El linfocito es la célula más radiosensible del organismo humano, y no posee ninguna de las tres características enunciadas en los postulados anteriores de Bergonié y Tribondeau.

#### 5.4.- RESPUESTA CELULAR A LA RADIACIÓN.

Como se ha visto anteriormente, 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 descritos clásicamente causados en las células por la radiación ionizante se pueden agrupar en:

**1.- Muerte en interfase:** como respuesta a la radiación, se produce la muerte celular directa antes de entrar en la mitosis. Esta muerte se puede producir tanto en células diferenciadas que han perdido la capacidad de dividirse, como en las 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.

**2.- Fallo reproductivo:** Es la 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.

**3.- Retraso mitótico:** En las poblaciones celulares hay siempre 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, el índice mitótico es constante. Si se irradian las células se rompe este equilibrio, 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.

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. Sin embargo, este hallazgo no ha tenido ninguna trascendencia en la lucha contra el cáncer utilizando radiaciones ionizantes.

## 5.5.- 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:

**1.- Radiosensibilizantes:** agentes que cuando se encuentran dentro del organismo durante la irradiación producen un incremento del efecto esperado con las dosis de radiación administradas.

**2.- 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:

### A) Factores químicos:

Pueden ser radiosensibilizantes o radioprotectores. 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. Hoy día se utiliza en el tratamiento del cáncer con radiaciones ionizantes, en donde se pretende aumentar la concentración de oxígeno en los tejidos tumorales para aumentar su sensibilidad a la radiación ionizante que pretende destruirlo por indicación médica.

Actualmente, en radiodiagnóstico, están tomando cada vez más interés las sustancias radioprotectoras. Hasta hace poco tiempo sólo se conocían la cisteína y otras sustancias azufradas pero que resultaban tóxicas cuando se pretendían utilizar como protección en el hombre. En estos momentos, una serie de sustancias antioxidantes se están demostrando como potentes protectores frente al daño genético y cromosómico inducido por la radiación ionizante. Durante los últimos años, **las vitaminas C y E, los betacarotenos y los flavonoides** muestran una capacidad protectora frente a la radiación ionizante a dosis que no producen ninguna alteración tóxica en los individuos tratados. Posiblemente durante los próximos años podremos utilizar estas sustancias para minimizar el efecto lesivo de las radiaciones ionizantes en todos los campos que utilizan la radiación ionizante, incluidos el personal profesionalmente expuesto y los pacientes del radiodiagnóstico.

### B) 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, por lo que la intensidad de las lesiones es menor; las radiaciones de alta LET, producen un gran número de ionizaciones en distancias muy cortas, por lo que producen muchos más efectos lesivos sobre las células.

De igual forma, se acepta que la **tasa de dosis** baja (una determinada dosis de radiación en un tiempo muy largo) da lugar a que entren en acción los mecanismos de reparación celular antes de que el daño acumulado sea irreversible. En cambio en los casos de alta tasa de dosis (la misma dosis en un tiempo muy corto) dichos mecanismos de reparación son menos importantes y no pueden conseguir el mismo grado de reparación para disminuir el daño causado por la radiación.

-Otro factor importante es el **fraccionamiento** de las dosis (una dosis total administrada en múltiples fracciones). Una célula que reciba la misma dosis que otra pero de forma fraccionada, puede reparar mejor sus lesiones, aumentando su resistencia frente a otra célula idéntica que reciba la misma dosis sin fraccionar. En el tratamiento oncológico con radiaciones ionizantes, el fraccionamiento permite una recuperación mejor de las células sanas irradiadas y conseguir una lesión mayor en las células tumorales adyacentes

### C) Factores biológicos:

Cabe destacar entre estos factores la fase del ciclo celular en el que se encuentra la célula, siendo la célula más radiosensible cuando se encuentra durante la **mitosis**.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

**ALCARAZ BAÑOS, M.**, y Genovés García, J. L. (1996).- **Protección Radiológica en Radiodiagnóstico.** Editorial: Diego Marín (ICE-Universidad de Murcia), Colección Texto-Guía), Barcelona

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

ALCARAZ, M.; ROSA, B.; CASTILLO, J.; BENAVENTE-GARCÍA, O.; LORENTE, J., VICENTE, V. and CANTERAS, M. (2001).- **Protective effects of several plant polyphenols against chromosomal damage induced in vivo by X-rays. Comparative study versus diosmin and rutin.** En: INTERNATIONAL CONFERENCE ON THE RADIOLOGICAL PROTECTION OF PATIENTS, (IAEA edis), International Atomic Energy Agency, Vienna, pp.:799-802.

CASTILLO, J.; BENAVENTE-GARCIA, O.; LORENTE, J.; ALCARAZ, M.; REDONDO,A.; ORTUÑO, A. y DEL RIO, J.A.(2000) .- Antioxidant Activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced in vivo by X-rays of Flavan-3-ols (Procyanidins) from Grape sedes (Vitis vinifera): Comparative study versus other phenolic and organic compounds. **Journal of. Agricultural and Food Chemistry., 4: 1730-1745.**

CASTILLO, J.; BENAVENTE-GARCIA, O.; J.; DEL BAÑOS, J.M.; LORENTE, J.; **ALCARAZ, M.**; DATO, M.J. (2001).- Radioprotective effects against to chromosomal damage induced in Human Lymphocytes by X-rays as a function of polymerisation grade of grape seed extracts. **Journal of Medicinal Food, 4 (2): 117-123.**

CASTILLO, J.; PIEDAD, M.; MARCHANTE, C.; DEL BAÑO, M.J.; LORENTE, J.; BENAVENTE-GARCÍA, O.; y **ALCARAZ,M.** (2002).- Citroflavonoids and FLAVAN-3-ols. High radioprotective capacity and prospects for health. **NUTRAfoods 1 (1): 27-39.**

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

BENAVENTE-GARICA, O.; CASTILLO. J.; LORENTE, J. y **ALCARAZ,M.** (2002).- Radioprotective Effects In vivo of Phenolics Extracted from Olea europaea L. Leaves Against X-Ray Induced Chromosomal Damage: Comparative Study versus several Flavonoids and Sulfur-Containing compounds. **Journal of Medicinal Food, 5 (3): 123-133.**

YAN, H.Q.; ALCARAZ, M.; HERREGODTS, P.: HOOGHE, R Y HOOGHE-PETERS, E. (1992).- Expression of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and their respective receptors in the normal rat brain and after injury. **European . Journal of Immunology., 22: 2963- 2971.**

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