

Introducción a la dosimetría biológica. Perspectiva histórica y retos

Joan Francesc Barquinero¹

¹Departament de Biologia Animal, Biologia Vegetal i Ecologia (BABVE), Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España.

Dentro de las distintas herramientas que existen en radioprotección, la dosimetría biológica pretende estimar la dosis absorbida tras una sobreexposición a radiaciones ionizantes mediante el análisis de un parámetro biológico. Actualmente, la mayoría de los países con instalaciones radioactivas cuentan con laboratorios de dosimetría biológica, ésta juntamente con otras herramientas permite reconstruir la exposición y es un elemento imprescindible para el posterior manejo médico de las personas afectadas de una posible sobreexposición. Además, la dosimetría biológica es especialmente relevante en aquellos casos en los que no se disponga de información sobre dosimetría física o que esta sea dudosa. Si bien actualmente existen distintos parámetros biológicos que pueden utilizar para estimar la dosis, la mayoría de ellos se basan en evaluar el daño genético. En particular el análisis de distintos tipos de alteraciones cromosómicas son los más ampliamente aceptados, concretamente el análisis de cromosomas dicéntricos presentes en metafases de linfocitos de sangre periférica se considera el método estándar en dosimetría biológica y es el que está más ampliamente implantado.

La capacidad de las RI para inducir daño genético se describió a finales de los años 20 y durante los años 30 del siglo XX con los descubrimientos de Muller y Standler sobre la capacidad de los Rayos X de generar mutaciones en plantas y animales. Estos estudios pioneros dieron lugar a un campo de investigación sobre el efecto genético de las radiaciones ionizantes. Durante este periodo se estableció el cuerpo teórico de lo que posteriormente se denominaría dosimetría biológica. A destacar la publicación de Sax (1938), que analizando mitosis de microesporas de *Tradescantia* confirmó que la frecuencia cromosomas dicéntricos, así como la de otras alteraciones cromosómicas como eran los cromosomas en anillo o los fragmentos acéntricos, aumentaba con relación a la dosis y que probablemente para la formación de estas alteraciones cromosómicas se requerían la intervención de dos eventos ionizantes independientes. Catchside et al, (1946), y también utilizando esporas de *Tradescantia*, establecieron el modelo lineal cuadrático actualmente utilizado para explicar la relación dosis-efecto y la frecuencia de dicéntricos, estos mismos autores evaluaron el efecto de la tasa de dosis en la inducción de alteraciones cromosómicas. Otros estudios pioneros, como el realizado por Neary en 1965, evaluaron como los distintos tipos de radiaciones ionizantes mostraban diferencias en la capacidad de inducir alteraciones cromosómicas. Hasta finales de los 50, para la investigación del

efecto genético de las radiaciones ionizantes se utilizaba modelos basados en plantas o en la mosca *Drosophila*. Si bien el estudio de cromosomas humanos ya se había iniciado a finales del siglo 19 inicios del siglo XX (Winiwater 1912) no fue hasta la década de los 50 en el que el uso de la colchicina (Tjio and Levan 1956) y el tratamiento con una solución hipotónica (Hsu 1952) permitieron obtener láminas de microscopia en las que las extensiones cromosómicas eran fácilmente analizables. El análisis de cromosomas humanos a partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica se incorporó rápidamente a la radiobiología, y concretamente en su aplicación a la radioprotección como dosimetría biológica. Bender en 1957 realizó un primer estudio para describir las alteraciones cromosómicas inducidas en células humanas, y conjuntamente con otros investigadores establecieron las primeras relaciones dosis efecto tanto para rayos X como para neutrones (Bender and Gooch, 1962, 1964). La primera propuesta para utilizar las alteraciones cromosómicas radio-inducidas como dosímetro biológico fue mencionada por Bender y Gooch (1962). De este mismo grupo pertenece la primera tentativa de estimar la dosis tras un incidente radiológico, en este caso el accidente de criticidad “Recuplex” (Bender y Gooch 1966). Otra estimación de la dosis mediante dosimetría biológica en este caso en el ámbito de la radiografía industrial fue publicada por Dolphin y Boltron en 1970. De los equipos que más influyeron en asentar y diseminar la dosimetría biológica cabe señalar el grupo de Lloyd en Inglaterra (Lloyd 1973), Bauchinger en Alemania (Bauchinger, 1973), Sasaki en Japón (Sasaki y Miyata 1968), y Doloy en Francia (Doloy, 1978).

Debido al interés en poder incorporar la dosimetría biológica en los planes de emergencia radiológica el Organismo Internacional de la Energía Atómica (OIEA) inicialmente promovió reuniones con expertos internacionales. Por ejemplo, en 1969 y en colaboración con WHO se realizó un simposio sobre el manejo de accidentes radiológicos (OIEA 1969), y en 1979 se realizó una primera reunión exclusivamente dedicada a la dosimetría biológica (IAEA, 1979). Más tarde el OIEA publicó el primer manual técnico sobre dosimetría biológica con el fin de establecer unos criterios básicos de consenso, este documento técnico se ha ido actualizando periódicamente ((IAEA, 1986, 2001 y 2011). Estos documentos técnicos incluyen no solo el análisis de cromosomas dicéntricos para estimar la dosis de una posible sobreexposición, sino también otros biomarcadores o técnicas que se han ido desarrollando como lo son el análisis de translocaciones mediante técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH), el análisis de micronúcleos en células binucleadas, así como el análisis de alteraciones cromosómicas en cromosomas prematuramente condensados (PCC). Los documentos técnicos también incluyen indicaciones de como realizar los distintos cálculos necesarios para elaborar una curva de calibración y estimar una dosis bajo distintos escenarios de exposición. Otra iniciativa que tiene por objetivo dar una garantía de calidad del desempeño de cada laboratorio ha sido el desarrollo de normas ISO aplicadas a la dosimetría biológica. En el caso de análisis de cromosomas dicéntricos se han

elaborado distintas ediciones sobre los criterios de funcionamiento de los laboratorios que realizan dosimetría biológica por citogenética analizando dicéntricos (ISO: 19238:2023). También se han publicado normas ISO para micronúcleos y translocaciones (ISO: 17099:2024, ISO:20046:2019).

En España, en 1990 se celebró de la primera reunión internacional sobre dosimetría biológica, en ella participaron tanto científicos nacionales que realizaban estudios en radiobiología como los principales expertos internacionales en dosimetría biológica. Posteriormente, y gracias a la implicación de Consejo de Seguridad Nuclear se pusieron a punto diversos servicios de dosimetría biológica en: la Universidad de Alcalá de Henares, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, el Centro Oncológico Quiroga Piñeiro de la Coruña, la Universidad del País Vasco y la Universidad Autónoma de Barcelona. Un documento que resume el trabajo realizado durante los años 90 en España es el monográfico del CSN sobre los laboratorios existentes de dosimetría biológica (González Calvo y Díez Sacristán, 1998), los cuales utilizaban mayoritariamente el estudio de cromosomas dicéntricos y realizaron curvas para distintos tipos de radiación. Con el tiempo, algunos de estos laboratorios dejarían de realizar esta actividad y surgirían nuevos centros como la Universidad de Murcia, el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y la Universidad de Sevilla. Asimismo, los distintos laboratorios irían implementando nuevas metodologías aplicables a la dosimetría biológica. Actualmente la mayoría de los laboratorios de dosimetría biológica de España pertenecen a la red europea de laboratorios de dosimetría biológica (RENEB), y participan activamente en la actualización de documentos técnicos de calidad como pueden ser las normas ISO.

Bibliografía

Bauchinger M. Zytogenetische Untersuchungen an Lymphozyten nach Bestrahlung. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearned. 1973;0 (0): suppl:281-2 (1973).

Bender MA. X-Ray Induced Chromosome Aberrations in Normal Diploid Human Tissue Cultures. Science, New Series, Vol. 126, No. 3280 (Nov. 8) pp. 974-975. (1957)

Bender MA, Gooch PC. Types and rates of x-ray-induced chromosome aberrations in human blood irradiated in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 15;48(4):522-32. (1962).

Bender MA, Gooch PC. Somatic Chromosome Aberrations Induced By Human Whole-Body Irradiation: The "Recuplex" Criticality Accident. Radiat Res. Dec;29(4):568-82. (1966).

Catcheside DG, Lea DE, Thoday JM. Types of chromosome structural change induced by the irradiation of Tradescantia microspores. J Genet. 47:113-36. (1946)

Dolphin GW, Bolton D, Humphreys DL, Speight DL, Stradling GN. Biological And Physical Dosimetry After A Radiation Accident. Nature. 1970 Jul 11;227(5254):165. doi: 10.1038/227165a0. PMID: 5428403.

Doloy MT, Dosimetric evaluation in case of accidental irradiation pp 81-90. In: Routine use of chromosome analysis in radiation protection. Proceedings of an advisory group meeting organized by the International Atomic Energy Agency, IAEA-TECDOC-224. Vienna (1979).

González Calvo, A. y Díez Sacristán A. (1998). Dosimetría biológica: análisis de las aberraciones cromosómicas para la estimación de dosis. Casos investigados en España. Colección Otros documentos 9. Publicado y editado por Consejo de Seguridad Nuclear. Madrid. (1998).

Gooch PC, Bender MA, and m. l. randolph, Chromosome aberrations induced in human somatic cells by neutrons. Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation, Vol. I, pp. 325-342, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1964

Hsu TC. Mammalian chromosomes in vitro. I. The karyotype of man. J Hered. 43:167-72. (1952)

International Atomic Energy Agency, Handling of Radiation Accidents, Proceedings of a Symposium. Vienna (1969).

International Atomic Energy Agency, Routine use of chromosome analysis in radiation protection. Proceedings of an advisory group meeting organized by the International Atomic Energy Agency, IAEA-TECDOC-224. Vienna (1979).

International Atomic Energy Agency, Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis for Dose Assessment, Technical Reports Series No. 260, IAEA, Vienna (1986)

International Atomic Energy Agency, Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment, A Manual, IAEA, Vienna, 2001.

International Atomic Energy Agency. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. International Atomic Energy Agency. Vienna, (2011)

ISO20046:2019, Radiological protection — Radiological protection — Performance criteria for laboratories using Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) translocation assay for assessment of exposure to ionizing radiation. International Standard Organization, Genève. (2019)

ISO19238:2023, Radiological protection — Performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics — Dicentric assay. International Standard Organization, Genève. (2023)

ISO17099:2024, Radiological protection — Radiological protection — Performance criteria for laboratories using the cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay in peripheral blood lymphocytes for biological dosimetry. International Standard Organization, Genève. (2024)

Muller, HJ. The production of mutations by X-rays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 14(9), 714-726. (1928)

Neary GJ. Chromosome aberrations and the theory of RBE. 1. General considerations. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 9(5):477-502 (1965).

Lloyd DC, Purrott RJ, Dolphin GW. Chromosome aberration dosimetry in a case of over-exposure to radiation. Nature. 5;241(5384):69-70. (1973).

Sasaki MS, Miyata H. Biological dosimetry in atomic bomb survivors. Nature. 21;220(5173):1189-93 (1968).

Sax K. Chromosome Aberrations Induced by X-Rays. *Genetics*. 23(5):494-516. (1938)

Stadler, L.J. Mutations in barley induced by X-rays and radium. *Science*, 68(1756), 186–187. (1928)

Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas*. 42:1–6. (1956)

Winiwarter H. Etudes sur la spermatogenese humaine. *Arch Biol (Liege)*; 27:91–189. (1912)