

CAPÍTULO I

Efectos de las radiaciones ionizantes sobre sistemas biológicos

1.- Efectos a escala molecular

1.1 .- Formación de radicales libres

1.2 .- Efectos sobre ADN, mecanismos de reparación y mutagénesis

1.3 .- Aberraciones cromosómicas

1.4 .- Interacción con otros componentes celulares

2 .- Efectos a escala celular

2.1 .- Respuestas generales

2.2 .- Apoptosis/necrosis

2.3 .- Curvas de supervivencia

2.4 .- Influencia del tipo de radiación y de la tasa de dosis

3.- Efectos de bajas dosis

3.1.- Efectos a escala celular

3.2.- Efectos a escala orgánica. Epidemiología

1.- Efectos a escala molecular

La radiobiología estudia los fenómenos que se producen en un ser vivo como consecuencia de la absorción de la energía procedente de las radiaciones ionizantes. Al interactuar con la materia, este tipo de radiaciones pierde su energía ionizando, excitando y disociando las moléculas que componen el material atravesado. A escala atómica y molecular estos son los fenómenos que ocurren independientemente de que la materia que sufre la acción de las radiaciones sea inerte o viva. Pero en este último caso, las modificaciones sufridas por los átomos y moléculas que componen la célula viva tienen importantes consecuencias a nivel biológico. Las alteraciones en macromoléculas fundamentales como el ADN y otras proteínas celulares, inducen cambios en la estructura y funcionalidad de todo el sistema.

Al interactuar la radiación ionizante con una célula se producen ionizaciones y excitaciones en estas grandes moléculas como son el ADN, ARN, enzimas, proteínas, etc... ó con el medio en el que están en suspensión las estructuras celulares (mayoritariamente agua). Por esta razón suele dividirse la acción de la radiación en directa (sobre las macromoléculas) e indirecta (sobre el medio). Esta distinción tiene una finalidad principalmente clasificadora que surge de la existencia, dentro de la célula, de estructuras vitales consideradas como blancos fundamentales de la radiación (Fig. 1.1)

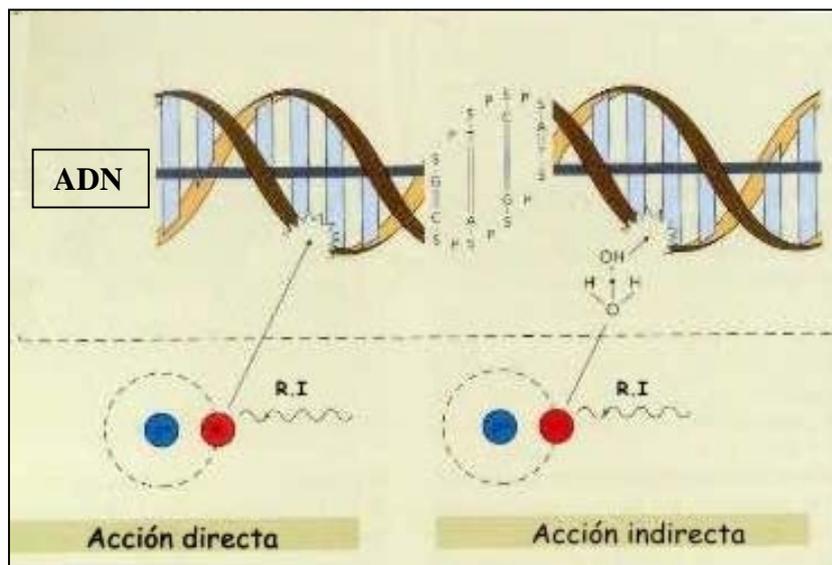


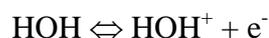
Fig. 1.1: Teoría de acción directa/indirecta de la radiación sobre la molécula de ADN.

1.1 Formación de radicales libres

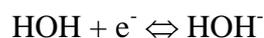
El principal componente del medio que compone el citoplasma, en el que se encuentran suspendidas las estructuras celulares, es el agua. A consecuencia de la acción de las partículas ionizantes sobre este componente se producen derivados radicales del oxígeno o radicales libres. En general, se entiende por radical libre cualquier especie química capaz de existir independientemente de que contenga uno o más electrones desapareados [HAL94]. Ejemplos de radicales libres son el átomo de hidrógeno, el triclorometil (CCl_3), anión superóxido (O_2^-), grupo hidroxilo (OH), óxido de nitrógeno (NO, NO_2), etc...

En la célula no irradiada, la producción de radicales procedentes del oxígeno se debe mayoritariamente al proceso de respiración llevado a cabo en las mitocondrias. Como producto de deshecho de esta respiración celular se producen aniones superóxido que se pueden combinar con dos iones hidrógeno (H^+) para dar peróxido de hidrógeno (H_2O_2), altamente oxidante. De los radicales derivados del oxígeno, el más reactivo es el grupo hidroxilo, siendo el principal agente atacante del ADN [DUB97].

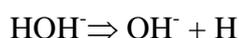
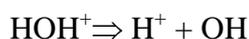
El mecanismo de generación de radicales libres en medio acuoso por la radiación es el siguiente. La absorción por parte del agua de la energía procedente de la radiación provoca la salida de un electrón y la formación de un ión positivo, como indica la reacción:



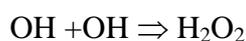
Este electrón es capturado por otra molécula de agua, con lo que se forma otro ión, que en este caso será negativo:



Los iones HOH^- y HOH^+ son muy inestables y se descomponen con facilidad siempre que en el medio estén presentes moléculas de agua no ionizadas, con la consiguiente formación de otros iones y radicales libres:



Los iones H^+ y OH^- pueden combinarse y producir una nueva molécula de agua ó reaccionar químicamente y afectar a las macromoléculas presentes. La probabilidad de que se recombinen es superior a la de que reaccionen y produzcan un daño celular. No obstante, su alta reactividad y movilidad en el medio hace que su acción se propague a través de éste, pudiendo provocar lesiones en lugares distantes de su origen. También la unión de radicales entre si puede provocar otro tipo de moléculas tóxicas para la célula como el agua oxigenada, como por ejemplo en la reacción:



Y asimismo podrán reaccionar con moléculas cercanas dando lugar a compuestos modificados. Cabe también la posibilidad de unión de radicales a grupos SH o NH_2 formándose moléculas no tóxicas para la vida celular, creando un efecto radioprotector.

La importancia de la acción sobre el medio reside en que, debido a que en la célula hay más cantidad de agua que de cualquier otro componente la probabilidad de lesiones mediadas por estos mecanismos es mucho mayor que la de lesiones directamente provocadas sobre las biomoléculas clave. Además, la modificación molecular radioinducida puede producirse lejos del lugar de interacción con la radiación, ya que los radicales libres pueden difundirse en el medio como mínimo hasta distancias de 40 Å, ya que su vida media es del orden de 10^{-5} s [DUB95].

El daño producido por la generación excesiva de especies reactivas del oxígeno depende también de la disponibilidad y localización de iones catalizadores metálicos de

la formación del radical OH. Estos iones metálicos, como los de Fe o Cu por ejemplo, pueden favorecer el daño de estructuras determinadas (ADN, lípidos de membrana, etc...) cuando se encuentran enlazados en ellas, al favorecer la creación de grupos OH en el sitio donde están alojados.

A pesar de los riesgos que los radicales libres suponen para las células, la vida en presencia de oxígeno supone que los organismos han desarrollado sistemas de defensa eficaces frente a formas tóxicas de este elemento [DEL99]. Hay compuestos naturales que se comportan como trampas moleculares capaces de capturar los radicales libres en circulación. Entre estos compuestos hay sobre todo moléculas de la clase de las vitaminas, principalmente de los grupos C y E. Al unirse a los radicales, forman moléculas estables que cortan la cascada de reacciones de los radicales. En la unión con estas moléculas, los radicales aportan sus electrones libres perdiendo así su elevada reactividad.

Además de trampas moleculares, existen enzimas antioxidantes encargadas de favorecer reacciones de estabilización o de neutralizar directamente la capacidad de reacción de los radicales. Las enzimas superóxido dismutasa (SOD) actúan como catalizadores en la reacción de dismutación del anión superóxido en peróxido de hidrógeno y oxígeno:



A su vez, las catalasas y las peroxidasas glutatiónicas (GSHPx) son las principales enzimas encargadas de neutralizar el peróxido de hidrógeno. Todos estos catalizadores requieren en su sitio activo de oligoelementos tales como el selenio, el manganeso, el zinc o el cobre, que actúan como sustrato de las reacciones [YAM94, MA96].

Normalmente existe un equilibrio estable entre la generación de especies reactivas del oxígeno y la actividad de las defensas antioxidantes. No obstante, la mayoría de los seres vivos pueden tolerar un suave desequilibrio a favor de los radicales libres induciendo la síntesis adicional de antioxidantes. Pero cuando este equilibrio

resulta excesivo se produce el llamado estrés oxidativo [DUB95]. Este exceso no controlado de radicales puede dañar la célula, e incluso ocasionarla la muerte. En las células de mamífero, el estrés oxidativo puede causar un aumento de los niveles de hierro y calcio intracelulares dañando a las proteínas que normalmente mantienen estos metales correctamente enlazados. La consecuencia de estas alteraciones son daños en el ADN, en proteínas, lípidos e hidratos de carbono. La importancia de estos daños para provocar lesiones o muerte celular depende del grado de estrés al que está sometida la célula, del mecanismo que ha creado dicho estrés, del tiempo de actuación de dicho mecanismo y por fin, del tipo celular de que se trate.

Los agentes causantes de estrés oxidativo son muy diversos, encontrándose entre ellos la radiación ionizante. La mayoría de las consecuencias biológicas de la exposición a las radiaciones se debe a daños causado por el grupo hidroxilo (OH) en proteínas, DNA y lípidos [SCO88]. Como se verá posteriormente, el grado de estrés a que se somete la célula dependerá de la dosis y tasa de dosis, así como de la calidad de la radiación.

1.2 Efectos sobre el ADN, mecanismos de reparación y mutagénesis

La acción directa de las radiaciones ionizantes sobre la materia viva comprende las ionizaciones y excitaciones que las partículas ionizantes provocan directamente sobre los blancos, o estructuras vitales de la célula. Una macromolécula ionizada modificará su actividad química, perdiendo o alterando su funcionalidad específica. Cuando sea excitada podrá volver a su estado original emitiendo fotones o rompiendo enlaces covalentes, lo cual puede suponer un daño biológico. Lógicamente, la gravedad del daño producido dependerá de la relevancia biológica de la célula afectada. En este sentido, el blanco más importante de la célula es el ADN, molécula que contiene la información biológica esencial para el correcto funcionamiento de la célula.

Además de la molécula de ADN, otros componentes celulares pueden ser dañados con importantes consecuencias para la célula. Las ionizaciones pueden producir cambios en los lípidos de la membrana celular, alterando su permeabilidad. Asimismo, la radiación puede desregular la actividad enzimática y desnaturalizar proteínas por cambio en su estructura. Las dosis altas de radiación llegan a causar la

muerte celular inmediata por fallo mitocondrial al desorganizarse las crestas mitocondriales y la cadena de fosforilación oxidativa [BIE90].

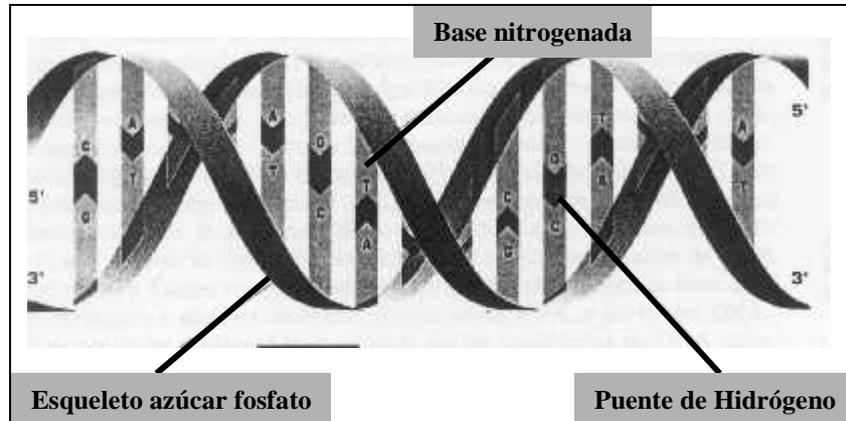


Fig. 1.2: Estructura del ADN

Pero la interacción que más ha sido y es estudiada es la que sufre el ADN con las partículas ionizantes. A continuación se verá con cierto detalle en que consisten las lesiones moleculares que éstas inducen en el material genético, así como los mecanismos de reparación de que la célula dispone para afrontar dichos daños.

Las principales lesiones producidas en el genoma por la radiación ionizante son las siguientes:

- Pérdida o cambio de bases (BD): Se produce principalmente por hidroxilación de la timina formándose dímeros de esta base nitrogenada. Al alterarse la secuencia de las bases se modifica la información genética pudiendo dar lugar a una mutación.

- Rotura simple (SSB): Consiste en la ruptura de una de las cadenas de la doble hélice de ADN.

- Ruptura doble (DSB): Consiste en la ruptura de las dos cadenas del ADN.

Las proporciones en las que se producen las distintas lesiones dependen básicamente de la calidad de la radiación. Para radiaciones de baja energía (rayos x y γ)

las lesiones predominantes son las BD y las SSB. Mientras que para radiaciones de mayor LET (α y n^0) las lesiones más frecuentes son las DSB [UPT86].

Los daños en la molécula de ADN pueden, si no son reparados, dar lugar a efectos celulares como aberraciones cromosómicas, necrosis, apoptosis o iniciación de cáncer. Esto es debido a que la incorporación en la molécula de ADN de una base incorrecta o alterada, así como la presencia de una lesión que distorsione la doble hélice o impida el perfecto apareamiento de las bases, obstaculiza la replicación y síntesis de proteínas. Sin embargo, frente a la relativamente elevada probabilidad de sufrir modificaciones en el genoma, se encuentra la necesidad de mantener la integridad genética, tanto estructural como informativa, para garantizar la vida y la continuación de la especie.

Existen mecanismos de detección y reparación de los daños que pueden afectar al material genético. La eficacia de estos mecanismos es muy alta [CLE94]. Esto significa que la mayoría de las modificaciones que sufre el genoma son corregidas y no tienen consecuencias para la célula. Sin embargo, en determinadas ocasiones no se consigue reparar el daño al ADN, lo que suele conducir a la muerte celular. Las principales razones que influyen en la falta de reparación son la cantidad de lesiones producidas, que puede llegar a saturar la acción de los sistemas reparadores, y la calidad de las mismas. En algunas ocasiones, el proceso de eliminación de las lesiones del ADN conduce a una restauración de la estructura de la doble hélice, pero sin recuperar la información que contenía originalmente. Esta situación supone un mal menor para la célula, pero puede tener importantes repercusiones para el organismo completo [FRI95].

Las roturas producidas en una sola cadena del ADN y las modificaciones de bases nitrogenadas pueden repararse fácilmente utilizando la otra cadena intacta como molde para restaurar la información original (Fig. 1.3). Los mecanismos de reparación de este tipo de daños son los siguientes:

- Reversión del daño: Es el mecanismo más simple y consiste literalmente en deshacer el daño causado. La reversión del daño se produce eliminando el anillo de ciclobutano que se forma en los dímeros de timina, y los grupos alquilo de algunas bases modificadas por agentes alquilantes.

- Reparación de bases modificadas: Este mecanismo es más complejo que el anterior y su espectro de actuación es más amplio admitiendo múltiples tipos de modificaciones de bases. Sin embargo, se restringe casi únicamente a la reparación de bases individuales del ADN. Por este mecanismo se reparan bases metiladas, oxidadas, reducidas o fragmentadas, típicas del daño oxidativo. Consiste en la separación de la base dañada, degradación de un pequeño fragmento de la cadena complementaria, y finalmente sellado de la incisión. Cada una de estas etapas se lleva a cabo por conjuntos de enzimas específicas [SAN95].

-Reparación por escisión nucleotídica. Por este mecanismo se reparan múltiples tipos de lesiones, en general todas aquellas que distorsionan la doble hélice, y también las reconocidas por el mecanismo anterior, como las bases metiladas, oxidadas, etc... El funcionamiento general consiste en producir incisiones a ambos lados del sitio donde se sitúa la lesión, liberando un oligonucleótido (27-29 nucleótidos) que la contiene. El hueco así generado en una de las cadenas se rellena por un proceso de polimerización o síntesis reparadora, en el que la otra cadena actúa como molde informativo [LEH95].

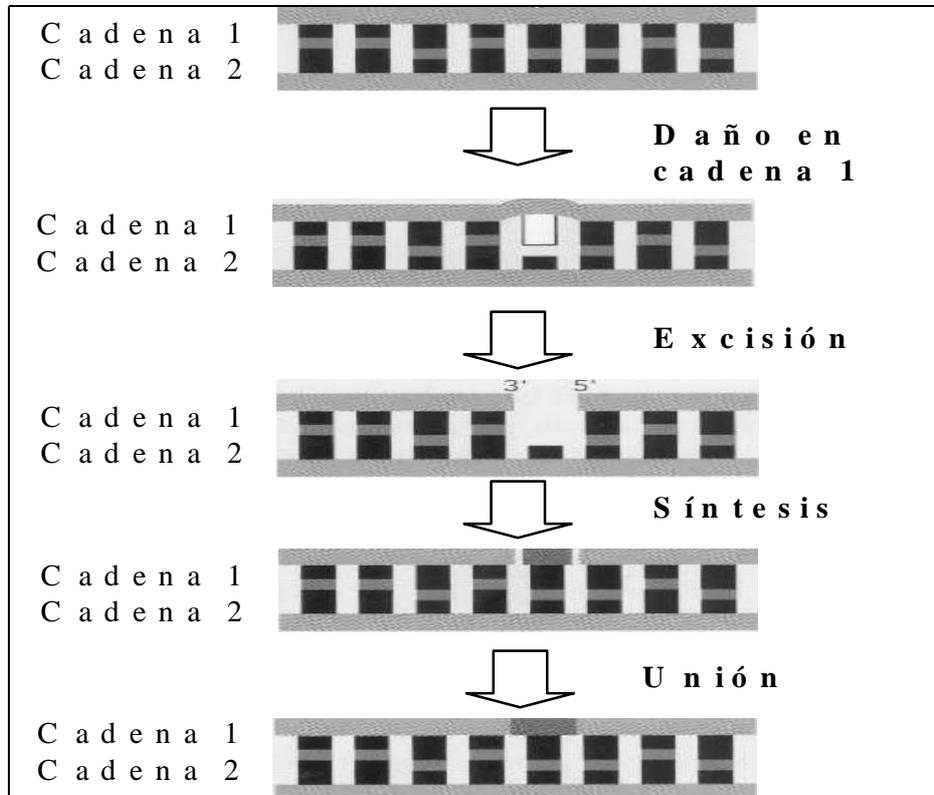


Fig. 1.3: Reparación utilizando una de las hebras de ADN como molde para sintetizar su complementaria

Las lesiones que afectan a las dos cadenas de ADN tienen una reparación más compleja. Por eso, aunque se produzcan en menor proporción, son lesiones con mayor efecto genotóxico y citotóxico producidos por radiaciones ionizantes. Mientras permanecen abiertos, los extremos libres de los cromosomas que aparecen tras la inducción de una DSB son el sustrato de enzimas hidrolíticas que pueden dar lugar a la degradación de cromosomas enteros o fragmentos cromosómicos.

En general, la reparación se basa en el intercambio de secuencias de ADN con otras zonas del genoma, más o menos alejadas del punto lesionado, que guardan cierta homología con éste. Es decir, la reparación de dos cadenas se realiza por procesos de recombinación genética, que a su vez pueden ser más o menos precisos. Los mecanismos principales que se conocen son los siguientes:

- Recombinación homóloga: Formando estructuras de triple hélice se produce un trasvase de la secuencia correcta a la hebra que contiene la lesión, que ahora dispone de un molde adecuado para ser copiada y completar la otra cadena por polimerización. Este sistema es utilizado en levaduras, pero no parece serlo en humanos [SHI95].

- Recombinación ilegítima o no homóloga: Es el más empleado en los mamíferos para reparar las roturas dobles. Mediante este mecanismo se pueden unir covalentemente dos extremos de ADN que presenten una complementariedad de unos pocos pares de bases mediante procesos que implican la degradación nucleolítica de los extremos rotos, el alineamiento de los dos extremos que contengan unos pocos pares de bases de homología y su ligamiento [KOL95].

- Recombinación V(D)J: Este mecanismo de recombinación crea enlaces fosfodiéster entre extremos rotos del ADN generando nuevas uniones entre dos fragmentos independientes. Recientemente se sabe también que este mecanismo puede ser aprovechado para reparar roturas dobles producidas por factores ajenos a la funcionalidad normal de la célula, por ejemplo por la radiación ionizante [JAC95].

- Adición de telómeros: Se ha propuesto que una pequeña parte de las roturas dobles no reparadas por los anteriores mecanismos puedan estabilizarse mediante la

adición de telómeros. Estos son cortas secuencias de ADN repetidas que se hallan en los extremos de los cromosomas. Tras la rotura accidental de un cromosoma, la adición de secuencias teloméricas podría estabilizarlo originando una delección terminal del mismo [LEH95].

Puede ocurrir que el proceso de reparación de lesiones en el ADN lleve consigo la restitución de su estructura de doble hélice apta para proseguir con los procesos de replicación y transcripción, es decir, compatible con la vida, pero a costa de flexibilizar la fidelidad con que habitualmente se mantiene la información genética. En estos casos pueden aparecer consecuencias letales o mutagénicas para la célula que se manifiestan en plazos variables

Los daños producidos sobre bases o la pérdida de éstos, darán lugar a mutaciones puntuales del tipo de las sustituciones de bases (transiciones o transversiones) o a pequeñas inserciones o delecciones de pocas bases. La consecuencia de estos cambios sobre las proteínas codificadas será la sustitución de algún aminoácido con la consiguiente alteración de su funcionalidad.

Cuando la mutación puntual ocurre en un punto preciso de un gen relacionado con el cáncer (oncogén, supresor o reparador) podría en principio iniciar un proceso canceroso. Igualmente, mutaciones que afectan a sitios de regulación de otros genes tendrán consecuencias diversas.

En el caso de algunos productos químicos ha sido posible establecer con claridad cual es el tipo de lesión preferente que producen en el ADN, así como el tipo de mutación mayoritaria a que ésta da lugar [WAL95]. Así, puede establecerse una relación directa y completa entre exposición, lesión y mutación. Sin embargo, actualmente no se dispone del conocimiento suficiente para estimar este tipo de relación en el caso de las radiaciones ionizantes. El tipo de lesiones producidas por la radiación es muy variado y muchas de ellas son comunes a otros agentes mutagénicos, e incluso a mecanismos endógenos de la célula. Por eso resulta muy difícil asignar inequívocamente un tipo determinado de lesión a la radiación.

Una diferencia, quizá no determinante, entre las mutaciones espontáneas y las radioinducidas está en que las primeras suelen acumularse en zonas particulares de un gen, mientras que las radioinducidas se reparten más dispersamente a lo largo del gen [THA92].

El principal mecanismo en virtud del cual la radiación produce el cambio de bases característico de una mutación puntual es la tautomería [BAR95]. Las bases nitrogenadas se aparean según el principio de complementariedad de Watson y Crick, es decir, A con T (adenina con timina) y C con G (citosina con guanina). Cuando una base nitrogenada se modifica por unión con un hidrógeno se denomina base tautómera (A^* , T^* , G^* , C^*). La radiación ionizante es capaz de inducir la creación de bases tautómeras, dando lugar a un cambio en la secuencia de bases y por tanto, produciendo una mutación. Estas bases modificadas no se combinan normalmente según el principio de complementariedad, sino que lo hacen de forma anómala (A^* con C, C^* con A, T^* con G, T con G^*).

El conocimiento actual del genoma [CRO00] y los resultados experimentales disponibles hasta el momento son insuficientes para establecer con precisión cual sería la frecuencia media de mutación inducida por una determinada dosis de radiación. Si además se deseara caracterizar estas mutaciones habría que incorporar otros factores muy importantes, como la capacidad de reparación del ADN, la respuesta general al estrés celular y la diversidad de tipos celulares existentes.

1.3.- Aberraciones cromosómicas

Durante la metafase, la gran condensación de los cromosomas permite observarlos al microscopio óptico. De esta manera, pueden también observarse los efectos de las lesiones descritas anteriormente. Las modificaciones conformacionales resultantes de lesiones incorrectamente reparadas o incluso sin reparar se denominan aberraciones. El análisis de las aberraciones cromosómicas inducidas tras la exposición a altas dosis de radiaciones ionizantes permite estimar el grado de exposición. Este método de análisis se denomina dosimetría biológica y su utilidad es complementaria a la dosimetría física, ya que por si sola posee la limitación que da la inespecificidad de las lesiones producidas por la radiación.

Las alteraciones provocadas por la radiación sobre los cromosomas pueden deberse tanto a la acción directa como a la indirecta. La consecuencia, cuando la deposición de energía es suficientemente elevada, es la ruptura del cromosoma. Las partes libres de dichas roturas tienen capacidad para adherirse entre sí, o con otros cromosomas partidos, formando nuevas estructuras en ocasiones diferentes de la propia de un cromosoma normal. Las principales aberraciones, como se muestra en la Figura 1.4, son las siguientes:

- Ruptura de un brazo en un cromosoma: Puede dar lugar a la formación de fragmentos dicéntricos (con dos centrómeros) o fragmentos acéntrico (sin centrómero)

- Ruptura simple de un brazo en dos cromosomas: Al igual que la anterior puede dar lugar a fragmentos dicéntricos y acéntricos, pero además pueden aparecer translocaciones, es decir, uniones de fragmentos correspondientes a distintos cromosomas.

- Ruptura doble de un brazo en un cromosoma: Puede producir una delección o pérdida de un fragmento de un cromosoma, o una inversión, que supone un cambio de posición de regiones del cromosoma.

- Ruptura doble de dos brazos de un cromosoma: Puede ocasionar inversiones, fragmentos acéntricos y anillos, que son estructuras en las que los dos brazos del cromosoma se fusionan dando una conformación cerrada

La frecuencia relativa de aparición de aberraciones varía con la dosis total, la tasa de dosis y la LET de la radiación. Las roturas simples se producen sobre todo con radiaciones de baja LET y aumentan con la dosis. Las roturas dobles aumentan con la dosis y la tasa de dosis y predominan con las radiaciones de alta LET [BAV89].

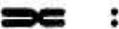
Aberración cromosómica	Cambios intracromosómicos	Cambios intercromosómicos	Aberraciones de cromátidas
 normal	 normal	 normal	 normal
 Delección terminal	 Delección intersticial	 Dicéntrico y fragmento	 gap
	 Anillo y fragmentos	 Intercambio simétrico	 fragmento
	 Anillo acéntrico		 normal
	 Inversión pericéntrica		 intercambio

Fig. 1.4: Aberraciones cromosómicas

1.4.- Interacción con otros componentes celulares

A pesar de que la molécula de ADN es considerada como el blanco principal de las radiaciones por las importantes consecuencias biológicas que pueden derivarse de la interacción, la acción de las partículas ionizantes con otras estructuras celulares posee una relevancia a menudo no contemplada. La acción de las radiaciones sobre el medio inter e intracelular (acción “indirecta”), es mucho más probable que la directa, especialmente a dosis bajas, y puede afectar a todos los componentes celulares.

Por deposiciones de energía directas, la ionización producida por la radiación afecta fundamentalmente a proteínas. En general, la principal consecuencia de la interacción radiación-proteína es la desnaturalización de ésta última. Este proceso consiste en una alteración de la estructura nativa (más estable) de la proteína modificando su funcionalidad con respecto al transporte (de O₂ por ejemplo como en el

caso de la hemoglobina), catálisis (en el caso de enzimas), regulación del metabolismo y soporte estructural de la célula (por ejemplo las tubulinas α y β de los microtúbulos). Si el proceso de desnaturalización es suave, al desaparecer el estrés se restaura la conformación nativa por un proceso de renaturalización.

Las membranas biológicas son también consideradas como dianas críticas de la radiación [ALP68, OBI84, KON79]. Se ha considerado la posibilidad de que el daño estructural sufrido tras la exposición a dosis elevadas de radiación sea uno de los puntos de inicio de procesos de muerte celular [KER72].

Los radicales libres generados en el citoplasma, o fuera de él, provocan peroxidación de los lípidos que constituyen la membrana. La formación de peróxidos en la membrana da lugar a cambios estructurales que afectan a la permeabilidad y a los procesos de transporte activo. Y también la presencia de radicales libres oxidantes puede causar hiperpolarización en la membrana por activación inadecuada de los canales de sodio-potasio [SCO88]. A pesar de que las membranas son elementos vitales de la célula y su integridad resulta esencial para la viabilidad de la misma, se dispone de poca información acerca de los efectos que la radiación ionizante, especialmente la de alta LET, produce en su estructura y función [SAT87, KOL79].

También en las mitocondrias se observan cambios en la cadena de fosforilación oxidativa, pudiendo producirse a dosis altas una muerte celular inmediata por fallo mitocondrial al desorganizarse las crestas [BIE90].

Por fin, resulta necesario tener en cuenta la interacción entre las moléculas de ARN y la radiación. Los efectos genéticos producidos por las radiaciones ionizantes pueden surgir de interacciones en el núcleo celular (con la molécula de ADN o con la molécula de ARN heterogéneo nuclear) o en el citoplasma (con moléculas de ARN mensajero o proteínas específicas). Y la mayoría de los estudios sobre este tipo de efectos en la expresión de genes se realizan por análisis de la cantidad de ARNm presente en el citoplasma.

En el rango de dosis bajas, las interacciones en el citoplasma por oxidaciones o desnaturalización de macromoléculas, son más probables que las que se producen en el núcleo. Por esta razón, se utiliza como indicador de la expresión de genes las cantidades de ARNm en el citoplasma correspondientes a los mismos. Así, un buen número de estudios han analizado la respuesta a la radiación de genes relacionados con el control del ciclo celular [FOR92]. En concreto, se ha analizado con detalle la influencia de la radiación en los miembros de la familia génica protein quinasa C (PKC) relacionada con la promoción tumoral y el control de la proliferación [HAL91, WOL90, ISH93].

2.- Efectos a escala celular

A pesar de que la interacción radiación-materia viva está relativamente bien caracterizada a escala molecular, los efectos sobre la célula en su conjunto resultan más complicados de explicar. Sin duda, dichos efectos emergen de las consecuencias de las lesiones producidas sobre los constituyentes celulares. La combinación de procesos desencadenados por la radiación al interactuar con el material genético, las proteínas y otros componentes de la célula dan lugar a la respuesta global de ésta.

Esta respuesta es muy variable en función del tipo celular y las características de la radiación (dosis, tasa de dosis, calidad, etc...). A la mayor o menor afectación celular de los diferentes tipos celulares presentes en el organismo al ser irradiados se la llama radiosensibilidad. La radiosensibilidad depende del tipo celular, y está fuertemente relacionada con la actividad mitótica. No obstante, para un determinado tipo de célula, la respuesta a la radiación puede verse modificada por factores químicos (presencia de compuestos radiosensibilizantes/radioprotectores) o biológicos (fase del ciclo celular y eficacia de los mecanismos de reparación). Como se verá a continuación, la radiosensibilidad celular es una característica definida principalmente a través del estudio de las curvas de supervivencia.

2.1 Respuestas generales

En el rango de dosis medias-altas (>1 Gy) las lesiones radioinducidas dan lugar a respuesta bien caracterizadas. Éstas son [GIL94]:

- Muerte en interfase: Es una muerte celular que se produce antes de que la célula entre en mitosis. Está relacionada con una disminución en la capacidad de producción de energía por parte de las mitocondrias y con lesiones graves de las membranas plasmáticas. El resultado es la lisis o ruptura celular. Puede ocurrir en cualquier célula, pero es más frecuente en las más radiosensibles.

- Retraso mitótico: Es un retraso de la evolución normal hacia la mitosis que suele dar lugar a una sobrecarga mitótica en el periodo postirradiación ya que llegarán a la mitosis las células que les corresponde en evolución normal, más aquellas que se habían retrasado. Este retraso es dependiente de la dosis, de la fase del ciclo en que se encuentra la célula y del tipo celular. La radiación actúa como sincronizador celular deteniendo momentáneamente a todas las células en fases menos sensibles del ciclo. El mecanismo que da lugar a este fenómeno es un enlentecimiento en la síntesis de ADN que permita actuar a la maquinaria de detección y reparación de daños.

- Fallo reproductivo: Consiste en la pérdida de viabilidad celular, es decir, la célula pierde su capacidad para dividirse repetidamente, muriendo al cabo de pocas divisiones. A efectos radiobiológicos, las células no viables son consideradas como células muertas.

2.2 .- Apoptosis/necrosis

Se conocen dos tipos de muerte celular que presentan notables diferencias entre sí, tanto en lo que se refiere a las causas que los provocan como en las consecuencias sobre las células del entorno [WHI96].

Por un lado está la necrosis, una forma de muerte celular que es dependiente de factores externos a la célula. Como resultado de un daño físico grave, la célula pierde su integridad estructural de una forma descontrolada. En la necrosis se produce una

desorganización y ruptura de orgánulos intracelulares, seguida de un aumento del volumen celular que termina con la rotura de la membrana citoplasmática. Esta “explosión” celular tiene consecuencias en las células del entorno. Los restos celulares procedentes de una muerte necrótica inician una respuesta inmunitaria en el organismo, que da lugar a inflamación de la zona afectada.

El otro tipo de muerte celular se conoce por apoptosis, y depende de factores celulares internos. Al contrario que la necrosis, la apoptosis consiste en una sucesión de fenómenos genéticamente controlados. El proceso apoptótico está caracterizado por una contracción celular, arrugamiento de la membrana, condensación del núcleo y autodigestión del genoma en fragmentos cuyo tamaño es múltiplo de la cantidad de ADN contenida en un nucleosoma (unos 180 pares de bases) [WHI96]. Los restos de la células apoptóticas son reconocidos y absorbidos por las células de su entorno, evitándose así la respuesta inmunitaria y, por tanto, el proceso inflamatorio. Esta capacidad que poseen los organismos más evolucionados de eliminar células de una manera mínimamente traumática para su entorno, sin iniciar respuesta inmune, resulta de gran importancia en el equilibrio proliferativo y la remodelación de los tejidos durante el desarrollo.

La apoptosis juega un papel crucial en el control de la proliferación de células potencialmente malignas. Al ser dependiente de genes relacionados con la detección de daños en el ADN y con el control de la proliferación celular, constituye un mecanismo de defensa para el organismo al evitar el desarrollo de células con mutaciones que podrían dar lugar a un cáncer. Algunos genes de este tipo vinculados a la apoptosis son los supresores de tumores p53 y Rb (retinoblastoma) [ZHA96], que participan en la regulación del ciclo celular asegurando la integridad del ADN antes de la división mitótica. Cuando una célula con la proteína p53 normal presenta un daño limitado en el ADN se induce una parada en el ciclo en la fase G₁, permitiéndose la adecuada reparación del mismo. Pero si el daño resulta excesivo, los altos niveles de p53 inducidos, en lugar de parar el ciclo, activan la apoptosis mediante la regulación de los genes de la familia bcl-2 (Fig. 1.5), de forma que la célula excesivamente dañada muere. La familia de genes bcl-2 resulta así de gran importancia en el fenómeno apoptótico. Los miembros de esta familia pueden agruparse en inductores de apoptosis (bcl-x_S, bax,

bad y bak) e inhibidores (bcl-2, bcl-x_L). El equilibrio en la expresión de ambos tipos es fundamental para garantizar la viabilidad celular.

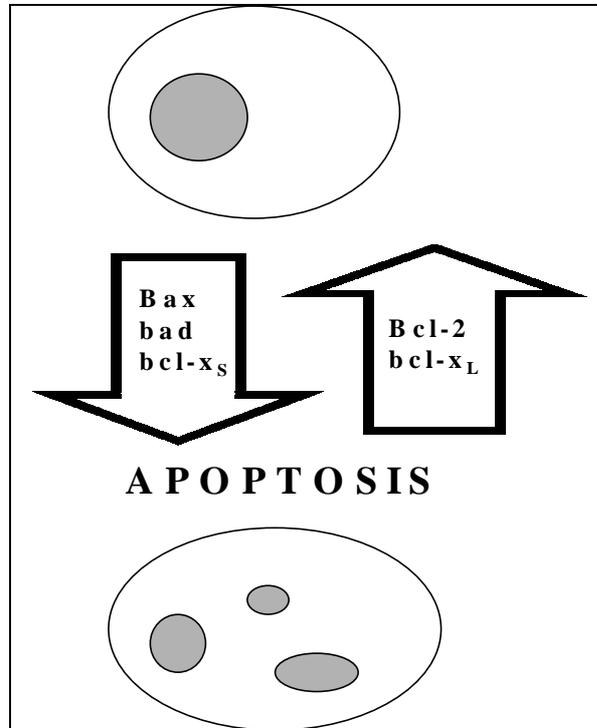


Fig. 1.5: Actuación familia bcl-2

La relación de los genes citados con los fenómenos de proliferación descontrolada es un ejemplo de la importancia de la correcta regulación de la apoptosis. La inhibición de este mecanismo de muerte celular por expresión excesiva de bcl-2 y bcl-x_L se asocia a la resistencia de algunos cánceres a agentes quimioterápicos que actúan sobre el ADN [MIN95]. Esto resalta el interés terapéutico de las modificaciones que distintos agentes externos (fármacos o radiaciones) pueden producir en la regulación de apoptosis. Hasta hace relativamente poco tiempo se pensó que la radiación y los fármacos empleados en terapias anticancerosas actuaban causando daños metabólicos o físicos irreparables a las células cancerosas, dando lugar a necrosis celular. Sin embargo, se ha comprobado que estos agentes actúan induciendo apoptosis, ya que las dosis administradas no resultan suficientes como para causar daños directos que resulten letales [GIB94].

2.3 .- Curvas de supervivencia

Las respuestas celulares a la radiación se suelen estudiar cuantitativamente usando curvas de supervivencia, que representan el porcentaje de células supervivientes en cultivo frente a la dosis de radiación administrada. La forma típica de dichas curvas dosis/log (supervivencia) se muestra en la Figura 1.6.

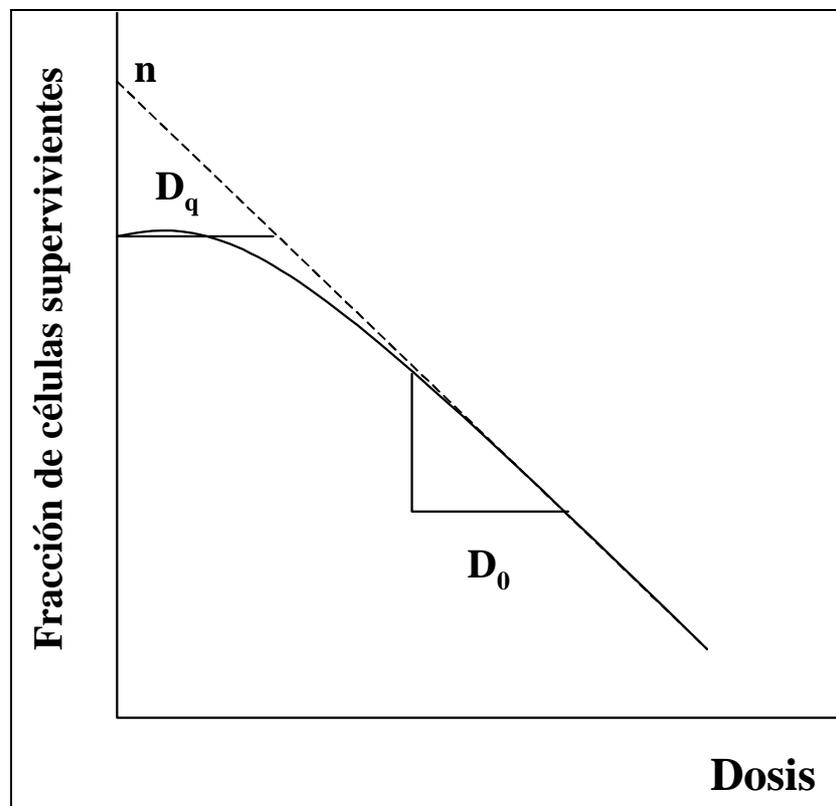


Fig 1.6: Curva de supervivencia

Los parámetros esenciales de este tipo de curvas son:

D_0 : Pendiente del tramo lineal, llamada dosis letal media. Este valor representa el porcentaje de destrucción celular por unidad de dosis. Normalmente, la radiosensibilidad celular suele definirse en términos de la dosis necesaria para producir, en valor promedio, una lesión letal por célula, esto es, en términos de D_0 .

D_q : Valor de la intersección de la parte lineal de la curva con el eje de las dosis trazado al nivel de supervivencia 100%. Este parámetro está relacionado con la forma del hombro (zona inicial) de la curva.

Para interpretar los efectos de la radiación sobre las células a partir de las curvas experimentales de supervivencia se han propuesto distintos modelos matemáticos [ORT88]. El modelo de “blanco único” es el más sencillo de los utilizados en la interpretación de este tipo de curvas. Este modelo se basa en la hipótesis de considerar que la célula irradiada posee sólo un blanco específico que ha de ser dañado para producirla la muerte. Además, se supone que para inactivar dicho blanco basta con una interacción con una partícula ionizante.

Por otro lado, el modelo de “blancos múltiples” se basa en la hipótesis de que la célula irradiada posee n blancos y que para destruirla resulta necesario, como mínimo, una interacción por blanco. Según esto, la célula solamente morirá cuando todos los blancos sean inactivados.

Un modelo combinado de los dos anteriores es el de mayor correspondencia con las observaciones experimentales. En este modelo, llamado “lineal-cuadrático”, se considera que la muerte celular causada por la radiación puede producirse por dos vías. Estas son, muerte producida por una única lesión o muerte inducida por acumulación de varias lesiones subletales. Es decir, se basa en la hipótesis de que para producir la muerte a una célula, resulta necesaria la existencia de múltiples lesiones en los blancos celulares. Según este modelo, la relación matemática entre supervivencia celular y dosis tiene un carácter lineal-cuadrático.

Esta es:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

donde

S: supervivencia celular

D: Dosis (Gy)

α (Gy^{-1}): coeficiente de destrucción celular por lesión única. Esto es, número de lesiones letales por Gy. (componente lineal)

β (Gy^{-2}): coeficiente de destrucción celular por acumulación de lesiones subletales no reparadas. Es decir, número de lesiones subletales acumuladas por Gy^2 . (componente cuadrática)

Los valores de los coeficientes α y β dependen de factores tales como el tipo celular analizado, la LET y la tasa de dosis. El cociente α/β varía entre 1 y 10 Gy, y sirve para describir la forma de las curvas de supervivencia. Valores altos de dicho cociente se corresponden con un predominio de muerte celular por lesión única, dando lugar a curvas con poca curvatura en el hombro y gran pendiente. Complementariamente, los valores bajos de α/β suponen una preponderancia de muerte celular por acumulación de lesiones subletales, y se representan por curvas con un hombro pronunciado y poca pendiente.

Otros modelos propuestos recientemente introducen la posibilidad de actuación de mecanismos de reparación de lesiones subletales, aplicando factores de corrección en las ecuaciones del modelo lineal-cuadrático [GIL94]. Sin embargo, el hecho clave en la interpretación de las respuestas está en que la lesión radioinducida puede separarse en dos componentes y los mecanismos de reparación afectan sólo al segundo de ellos.

2.4.- Influencia del tipo de radiación y de la tasa de dosis

En la supervivencia celular influye decisivamente la calidad de la radiación. En dosis medias y altas, los efectos producidos por radiaciones de baja LET (rayos X y γ) son debidos principalmente a la acción indirecta o sobre el citoplasma. Por esta razón, la producción de lesiones subletales resulta predominante dando lugar a curvas de supervivencia con tramos iniciales pronunciados y pendientes suaves. Por otro lado, y en este rango de dosis, los efectos debidos a radiaciones de alta LET (partículas alfa, neutrones) tienen su explicación en la producción de lesiones letales o directas sobre blancos fundamentales de las células. Por esta razón las curvas para este tipo de radiación presentan un hombro poco pronunciado. Al no ser reparable la mayoría de lesiones así producidas, el hombro inicial de la curva queda prácticamente eliminado y la pendiente resulta más acusada.

En el rango de dosis bajas ($<1\text{Gy}$) la situación puede variar sensiblemente. La acción de las radiaciones de alta LET como las partículas alfa es la misma a escala molecular que para dosis mayores, pero la probabilidad de que se produzcan interacciones con blancos fundamentales de la célula se reducen drásticamente. En experimentos *in vitro*, la presencia de concentraciones bajas de emisores alfa en el medio de cultivo produce una irradiación no uniforme del cultivo. Debido al corto alcance de este tipo de radiación en medio acuoso, el porcentaje de células alcanzadas por una o más partículas alfa es muy bajo. Si esta consideración se reduce al blanco principal, el núcleo celular, dicha probabilidad de interacción directa se reduce aún más.

En este caso, el análisis de las respuestas celulares a determinadas dosis se complica. Como se verá posteriormente en el apartado dedicado a la dosimetría de la radiación alfa la distribución microscópica de la deposición de energía resulta determinante para entender los mecanismos que subyacen a la respuesta observada. Para una misma dosis total, pueden darse diferentes distribuciones microdosimétricas que den lugar a respuestas muy distintas [ROE99].

Además de la calidad de la radiación, en la supervivencia celular influye decisivamente la tasa o distribución temporal de la dosis absorbida. De manera general, cuanto menor sea la tasa de dosis, mayor será la posibilidad de actuación de los

mecanismos de reparación celular. Así, para un determinado tipo de radiación, la curva de supervivencia construida con dosis administradas a tasas elevadas presentarán un hombro menor y una pendiente mayor en el tramo lineal que en el caso en el que las mismas dosis hayan sido administradas a un ritmo menor.

Estas consideraciones deben ser matizadas en el caso de tasas intermedias y altas de radiación de alta LET. En este caso, la administración de una dosis única provoca un efecto de saturación que puede desaparecer al reducir la tasa de dosis. Debido a la gravedad de las lesiones en el DNA inducidas por este tipo de radiación, resultaría necesario reducir considerablemente la tasa de dosis para observar un efecto de recuperación en la supervivencia celular a las mismas dosis. Un fraccionamiento insuficiente de la dosis, al no permitir la eficaz reparación de las lesiones producidas, daría lugar al mismo efecto saturante que la dosis única.

3.- Efectos de bajas dosis

El estudio de los efectos producidos por dosis bajas de radiación requiere un conocimiento lo más detallado posible de los mecanismo básicos de la interacción a escala molecular y celular. La razón principal está en que la verificación de los estudios in vitro constituye una base importante para interpretar los datos procedentes de estudios epidemiológicos en regiones de alto nivel de radiación natural. Esta necesidad de conocimiento preciso surge de la presencia de otros factores (alimentación, sanidad, hábitos de vida...) cuyos efectos son difíciles de aislar de los producidos por la radiación.

Los resultados de estudios llevados a cabo desde hace años en el campo de las bajas dosis de radiación indican que dosis muy bajas, del orden del mGy, pueden dar lugar a fenómenos de adaptación celular a la radiación. En sentido estricto, se denomina respuesta adaptativa al fenómeno por el cual las células sometidas a una exposición muy baja a radiaciones pueden ser capaces de resistir a una posterior exposición a dosis superiores de radiación [WOL98b, LEO94]. La respuesta adaptativa constituye un aspecto de un fenómeno más general llamado hormesis [SAG87], caracterizado por la aparición de efectos cualitativamente diferentes de los esperados a partir de los producidos a dosis más altas.

La verificación de este conjunto de fenómenos tendría importantes consecuencias en el campo de la protección radiológica. Dado que los actuales límites de dosis establecidos para la protección radiológica de las personas se derivan de cálculos realizados a partir de las observaciones de los efectos causados por la radiación a dosis medias y altas, la posibilidad de respuestas cualitativamente diferentes a bajas dosis, implicaría una revisión profunda de los conceptos y estimaciones de dichos límites de dosis. Es decir, la existencia de un umbral de dosis, por debajo del cual no existieran efectos perjudiciales e incluso se observaran efectos beneficiosos, supondría un cambio fundamental en las premisas del sistema actual de protección radiológica.

La hipótesis actualmente aceptada en la relación dosis-efecto es la denominada “hipótesis lineal sin umbral”. La Figura 1.7 muestra esquemáticamente las relaciones dosis-efecto según diferentes hipótesis. Esta asunción supone que cualquier dosis de radiación, por baja que sea, puede resultar potencialmente dañina para el organismo. El argumento más empleado para mantener dicha hipótesis se basa en la consideración de que una única traza de radiación, capaz de inducir una mutación en el ADN, puede provocar lesiones que den lugar a daños tardíos graves como puede ser un cáncer. Asumiendo la posibilidad de tal hecho, hay que tener en cuenta que un número creciente de estudios apuntan hacia una alta eficacia de los mecanismos de reparación y defensa del organismo, que indica la escasa probabilidad de que ocurra a dosis muy bajas [MAI97]. En el mismo sentido se apunta con referencia a la iniciación del cáncer, principal efecto negativo asociado a la radiación ionizante, que se trata de un proceso en el que deben intervenir más de un solo factor (fallo en la reparación, mutaciones en varios genes específicos simultáneamente, etc...) [VOG93]

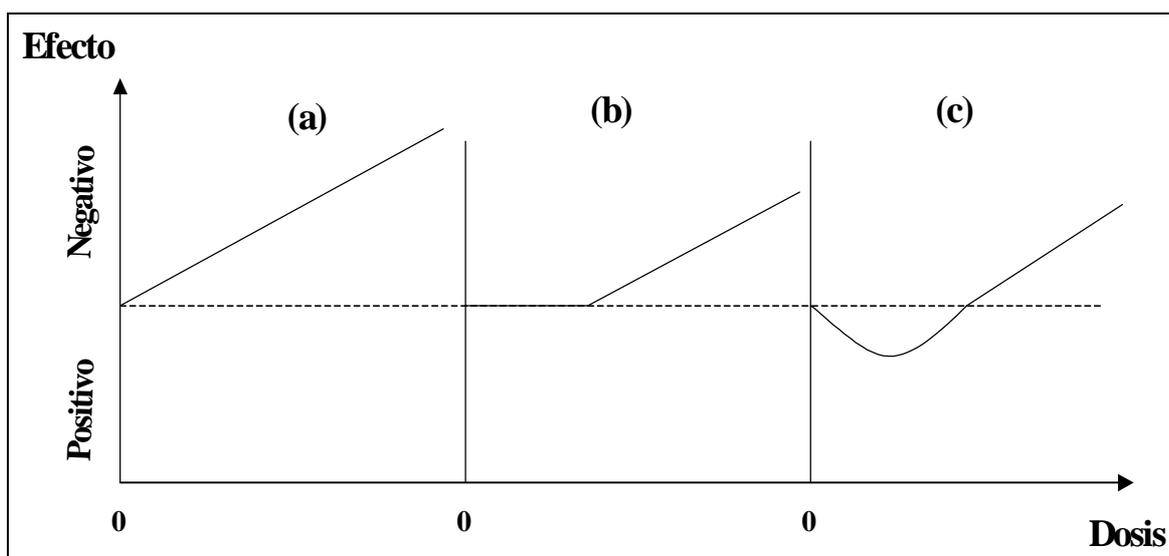


Fig. 1.7: Curvas dosis/efecto según las hipótesis: (a) lineal sin umbral, (b) lineal con umbral, (c) hormética

3.1 Efectos a escala celular

En los últimos años, gracias a los avances realizados en los estudios sobre los mecanismos celulares de respuesta a la agresión se ha podido abordar lo que ocurre en situaciones de inducción de respuesta adaptativa. Se ha observado la activación de numerosos genes implicados en el control del ciclo celular y la reparación del ADN, tras someter a las células a dosis bajas de radiación. Igualmente ha sido comprobado el aumento de la actividad de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, la liberación de factores de crecimiento y la activación de receptores de membrana que estimulan la proliferación celular [IKU85].

Los estudios en cultivos celulares han proporcionado resultados que amplían la visión acerca de los mecanismos moleculares y celulares relacionados con este tipo de respuestas. Cuanto más evolucionado es el organismo, más complejos resultan los sistemas de defensa ante agresiones externas que poseen sus células. Directamente relacionados con estos sistemas se encuentran genes responsables del control del ciclo celular y de la detección y reparación del daño en el genoma. Dado que la respuesta adaptativa resulta de un pequeño daño inicial en el ADN o en otra estructura vital de la célula, resulta lógico pensar que este tipo de genes tienen un papel relevante en dicha respuesta.

Algunos de ellos son DDI (DNA Damage Inducible), GADD (Growth Arrest and DNA Damage), la familia de PKC (protein kinasa C) implicados en la regulación del crecimiento celular, etc...[IKU85] El retraso del ciclo celular producido por la radiación (y otros agentes genotóxicos) permite la activación de este tipo de genes y el estímulo de los procesos de reparación del daño, procurando así una mayor protección frente a posteriores agresiones.

También ha sido observada la síntesis de grupos específicos de proteínas en respuesta a distintos factores de estrés celular tal como metales pesados, agentes oxidantes, aumento de temperatura y radiaciones entre otros. Estas proteínas juegan un papel esencial en la síntesis y transporte de otras proteínas directamente relacionadas con los mecanismos de defensa de la célula. La síntesis de estos grupos de “proteínas inducidas por estrés” ha sido recientemente observado con tasas de dosis del orden de 50 mGy/día [WOL98b].

3.2 Efectos a escala orgánica. Epidemiología

Existen varios estudios epidemiológicos sobre los efectos producidos por dosis altas de radiación en seres humanos. Principalmente, estas evidencias han sido obtenidas a raíz de la explosión de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, y de accidentes nucleares como el ocurrido en la central de Chernobyl. En todos ellos se observan los efectos predichos por la radiobiología general, es decir, respuestas causadas por muerte celular y transformación maligna. En caso de irradiaciones agudas con dosis elevadas, se han observado muertes por fallos multiorgánicos descritos como “síndromes agudos de irradiación”.

Con respecto a efectos estocásticos se han identificado dos tipos generales: los producidos en células somáticas, que dan lugar a incrementos en la frecuencia de distintos tipos de cáncer, y los producidos en células del tejido germinal, que producen trastornos hereditarios (malformaciones, etc...) en la descendencia de las personas irradiadas. También hay estudios sobre los efectos que producen dosis elevadas causadas por altas concentraciones del gas radón en casas y minas de uranio,

principalmente acerca del aumento en la incidencia de cáncer de pulmón [NCR84, ROY94].

En el rango de dosis intermedias, como las producidas por el radón en balnearios radiactivos sobre los trabajadores y pacientes, apenas se encuentran estudios epidemiológicos. Sin embargo, algunos estudios realizados en animales de laboratorio utilizando el radón como agente de irradiación han mostrado efectos interesantes. Cabe destacar la estimulación del endotelio vascular y del tejido pulmonar de conejos en ciertas condiciones tras inhalar radón [MIN75, KOC76].

En lo referente al estudio de este tipo de efectos a bajas dosis el conocimiento es mucho menor. Y los resultados obtenidos en estudios in vitro no resultan suficientes para asegurar una respuesta similar en organismos completos. A pesar de estas dificultades también existen evidencias de adaptación por irradiación in vivo de médula ósea, por ejemplo. Irradiando ratones con dosis entre 25 y 100 mGy se ha obtenido un aumento de la supervivencia tras la exposición posterior a dosis mayores, potencialmente letales [WOL98].

La comprobación de la existencia de este tipo de respuestas en seres humanos sólo puede llevarse a cabo a través de estudios epidemiológicos en poblaciones expuestas a bajas dosis de radiación ionizante. Por ejemplo, estudiando la posible reducción en la incidencia de cáncer radioinducido o incluso la reducción en la incidencia de cánceres “naturalmente esperados”.

Normalmente estos estudios se realizan en poblaciones expuestas a niveles de radiación natural por encima del promedio global. Los efectos mas estudiados relacionados con las bajas dosis son las variaciones en la esperanza de vida, el incremento en la fertilidad y el crecimiento de plantas y animales, y la posible reducción de los casos de cáncer. De todos ellos existen evidencias experimentales con animales de laboratorio, pero las conclusiones sobre personas requieren análisis más exhaustivos.

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en poblaciones expuesta a bajos niveles de radiación sobre el fondo promedio poseen ciertas limitaciones a tener en cuenta. En primer lugar está la necesidad de utilizar poblaciones suficientemente amplia contando con poblaciones de control que sean comparables en condiciones casi idénticas. Dado que se estudian efectos de exposiciones muy bajas y prolongadas en el tiempo, éstos pueden confundirse con diversos factores que den lugar a efectos de igual magnitud. Factores como la alimentación, las condiciones sanitarias, la presencia de contaminantes medioambientales y diferentes hábitos sociales (consumos de tabaco, alcohol, etc...) deben ser tenidos en cuenta en las estimaciones, para poder aislar el posible efecto de la radiación.

Pueden darse casos de estudios que den lugar a resultados opuestos atribuidos a las bajas dosis de radiación a consecuencia de no tener en cuenta los factores mencionados. Por ejemplo, en varios países se ha estudiado la influencia sobre la incidencia de cáncer en trabajadores expuestos a bajas tasas de dosis, observándose ciertos aumentos, de forma inconsistente, diferente tipos de cáncer, sin tener en cuenta la presencia de agentes químicos mucho más carcinógenicos que la radiación. Por el contrario, estos estudios siempre han indicado una esperanza de vida mayor entre los trabajadores en centrales nucleares con respecto a la población en general. Y este hecho tampoco puede ser interpretado como hormesis o respuesta adaptativa, sino probablemente como un efecto derivado de mayor control sanitario preventivo.

Aun con lo anterior, existen estudios acerca de la disminución en la mortalidad y en la incidencia de cáncer en poblaciones expuestas a fondos naturales de radiación elevados en Estados Unidos, China, Japón, India, Irán, Austria y Reino Unido, que dan resultados favorables con la significación estadística adecuada [POL97b]. Algunos de ellos son:

- Estudio en poblaciones de la India expuestas a altos niveles de radiación natural. Se observó disminución en la incidencia de muertes por cáncer, incrementos en la longevidad y resistencia a infecciones. [COH87]

- Estudio U.S Nuclear Shipyard Worker (1991): La mortalidad en trabajadores expuestos disminuyó en un 24 % con respecto a los no expuestos.[MAT91]

- Mortalidad en supervivientes de la bomba atómica (1993): Se observaron importantes disminuciones en supervivientes expuestos a dosis bajas y crónicas [KON93].

- Población irradiada en los Eastern Urals (1994): La incidencia de cáncer en los grupos expuestos a 120 nSv y 500 mSv disminuyó en un 39 y 28% respectivamente [JAW95].

- Estudio de radón en la universidad de Pittsburgh (1995): La mortalidad por cáncer de pulmón se reduce progresivamente al ir aumentando la concentración de radón en viviendas desde 1 hasta 7 pCi/l. Resultados similares fueron obtenidos en Japón y China [COH95].

- Estudio sobre cáncer de mama por fluoroscopia. Canadá (1989): Indica que la mortalidad por cáncer de mama en los grupos expuestos a 150 y 250 mSv disminuyó en un 34 y 16 % respectivamente [MIL89, HOW96].

- Estudio preliminar sobre frecuencia de aberraciones cromosómicas y respuestas celulares a dosis elevadas de radiación en la población expuesta a tasas de dosis de 260 mSv/año en Ramsar (Irán). Se observó una menor frecuencia de aberraciones por célula con respecto a poblaciones expuestas a niveles de fondo normales y una menor inducción de anomalías cromosómicas tras irradiar células con 1.5 Gy. [GHI02]

Aunque las discrepancias sobre este tipo de estudios se mantienen resulta comprobado que las células humanas, al igual que las de otros mamíferos, disponen de eficaces mecanismos de defensa, reparación y adaptación a los daños recibidos del entorno. Es necesaria la realización de más estudios epidemiológicos de este tipo, llevados a cabo rigurosamente para discernir mejor entre los valores de mortalidad y la incidencia de cánceres debidos a causas diversas. En este sentido, las verificaciones de existencia de respuesta adaptativa conducirían al establecimiento de un umbral de dosis para la población en general.