

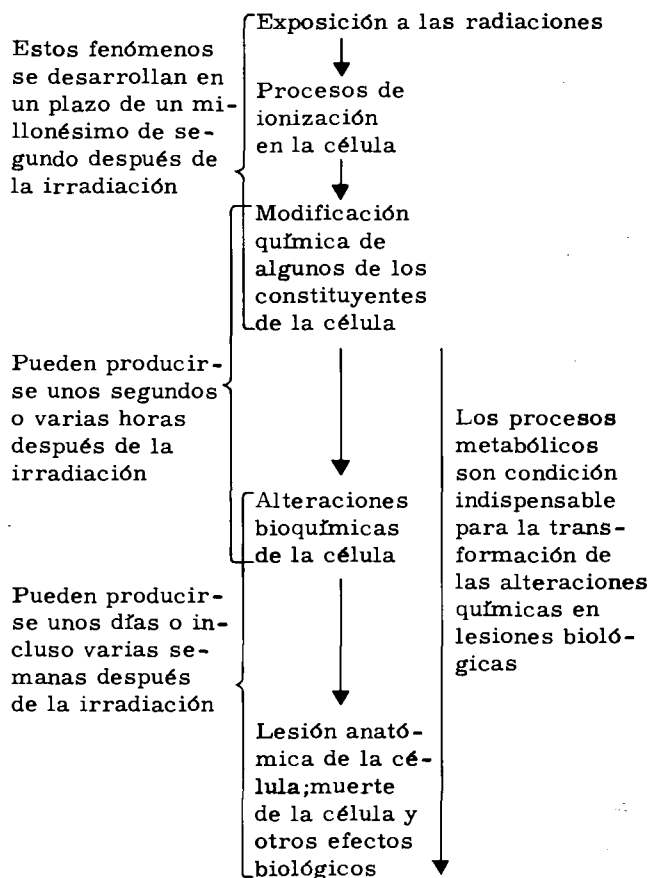
LA RADIOSENSIBILIDAD DE LAS CELULAS

Peter Alexander

(El Dr. Peter Alexander, Jefe de la Sección de Radiobiología del Instituto de Investigaciones Chester Beatty del Royal Cancer Hospital (Londres) está realizando un estudio, en ejecución de un contrato otorgado por el OIEA, de las causas de las variaciones de la radiosensibilidad de diferentes microorganismos)

Las radiaciones atómicas constituyen un grupo de agentes físicos muy diversos, todos los cuales producen efectos nocivos en las células vivas. Poseen la propiedad común de expulsar electrones de los átomos y moléculas que atraviesan. Este fenómeno, denominado ionización, es el punto de partida de las radiolesiones. Las células de los mamíferos figuran entre las más sensibles de todas las sustancias vivas; por ello, deben observarse normas de seguridad sumamente estrictas al manejar sustancias radiactivas o aparatos que emiten radiaciones ionizantes, como los rayos X. Sin embargo, es paradójicamente la elevada radorresistencia de ciertos microorganismos la que ha impedido que la esterilización por irradiación se convierta en un método eficaz de conservación de alimentos. Si se conociese el mecanismo por el cual las radiaciones causan la muerte de las células podría ser posible encontrar medios de modificar la radiosensibilidad celular y poner al servicio del hombre nuevas aplicaciones de la energía atómica.

La cantidad de energía necesaria para matar, por exposición a los rayos X, una célula humana que se desarrolle libremente en un cultivo de tejidos sería tan sólo suficiente para elevar en $1/2000^{\circ}\text{C}$ la temperatura de la célula. Se ignora por qué razón esta dosis insignificante (200 rads, en unidades radiológicas) es capaz de producir la muerte de las células, pero se sabe que no toda la energía se transforma en calor y que parte de ella (aproximadamente el 25 por ciento) produce reacciones químicas en el interior de la célula. La mayoría de esas reacciones carecen de importancia, pero algunas afectan a determinados puntos clave de la estructura celular y desencadenan la larga serie de fenómenos, representada en el cuadro que figura a continuación, que conduce a la muerte de la célula.



En la figura 1 se indica una de las posibles maneras en que pueden morir las células irradiadas. La fotografía representa células obtenidas por cultivo de tejidos, pero la situación es análoga en algunos

órganos altamente radiosensibles, cuyo índice de cariocinesis es muy elevado, como la médula ósea. Después de la irradiación, el volumen de la célula continúa aumentando, esto es, se continúan formando sus elementos constitutivos, pero la célula es incapaz de dividirse y su tamaño se hace cada vez mayor. Estas células, llamadas células gigantes, son frágiles y no sobreviven mucho tiempo.

Este es sólo uno de los varios procesos biológicos que determinan la muerte de la célula; existen otras formas de lesión que, sin originar la formación de células gigantes, producen también la muerte de la célula. La evolución de todas esas lesiones celulares obedece al mismo principio. Un número muy pequeño de reacciones químicas inducidas por la reducidísima cantidad de energía necesaria para matar a una célula inicia una reacción en cadena cuyo resultado final es la muerte.

Dosis letales para diferentes organismos

En las condiciones en que las células se desarrollan rápidamente, como en el caso de los cultivos de tejidos, la mayoría de las células de mamíferos presentan radiosensibilidades análogas. En cambio, la de los microorganismos es muy variable, y la dosis de rayos X y de rayos gamma* necesaria para matarlos (o esterilizarlos por inhibición de la cariocinesis) oscila entre unos 1 900 rads para el bacilo *pseudomonas fluorescens* y unos 40 000 rads para algunos micrococos. La dosis que se requiere para matar ciertas esporas es aún más elevada. Estos valores representan dosis medias; para alcanzar un grado de esterilización aceptable, la dosis de radiación ha de ser de 10 a 100 veces más elevada. Ahora bien, las dosis del orden del millón de rads ejercen efectos secundarios nocivos sobre los alimentos irradiados; no sólo alteran a menudo el sabor, sino que existe el peligro real de que algunas de las alteraciones químicas radioinducidas originen la formación en los alimentos de sustancias que pueden ser nocivas para la salud. El efecto nocivo que es más de temer -y más difícil de detectar- no es de aquellos que se revelan por una toxicidad inmediata, sino el que provoca afecciones retardadas que tal vez no se adviertan hasta transcurridos muchos años después de haber ingerido el alimento irradiado. Por estas y otras razones, no es práctico irradiar los alimentos con las dosis necesarias para aniquilar una proporción elevada de los microorganismos radioresistentes que puedan hallarse presentes. El objeto de nuestra investigación, que se realiza bajo los auspicios del OIEA, es tratar de descubrir las

* Estas cifras se refieren a la llamada dosis DL 63, esto es, la dosis que causa la muerte del 63 por ciento de los organismos irradiados. Se ha escogido este valor por la siguiente razón: estadísticamente, la dosis media necesaria para matar una célula es igual a la DL 63, cuando la relación existente entre el porcentaje de activación y la dosis es exponencial, lo que ocurre con frecuencia en el caso de los microorganismos. Para esterilizar los alimentos deben aniquilarse prácticamente todos los microorganismos y, en consecuencia, la dosis que ha de administrarse es mucho mayor. Si la relación entre la mortalidad de los organismos y la irradiación es de carácter exponencial, la dosis necesaria para reducir a la millonésima parte el número de organismos será igual a la dosis DL 63 multiplicada por 16.

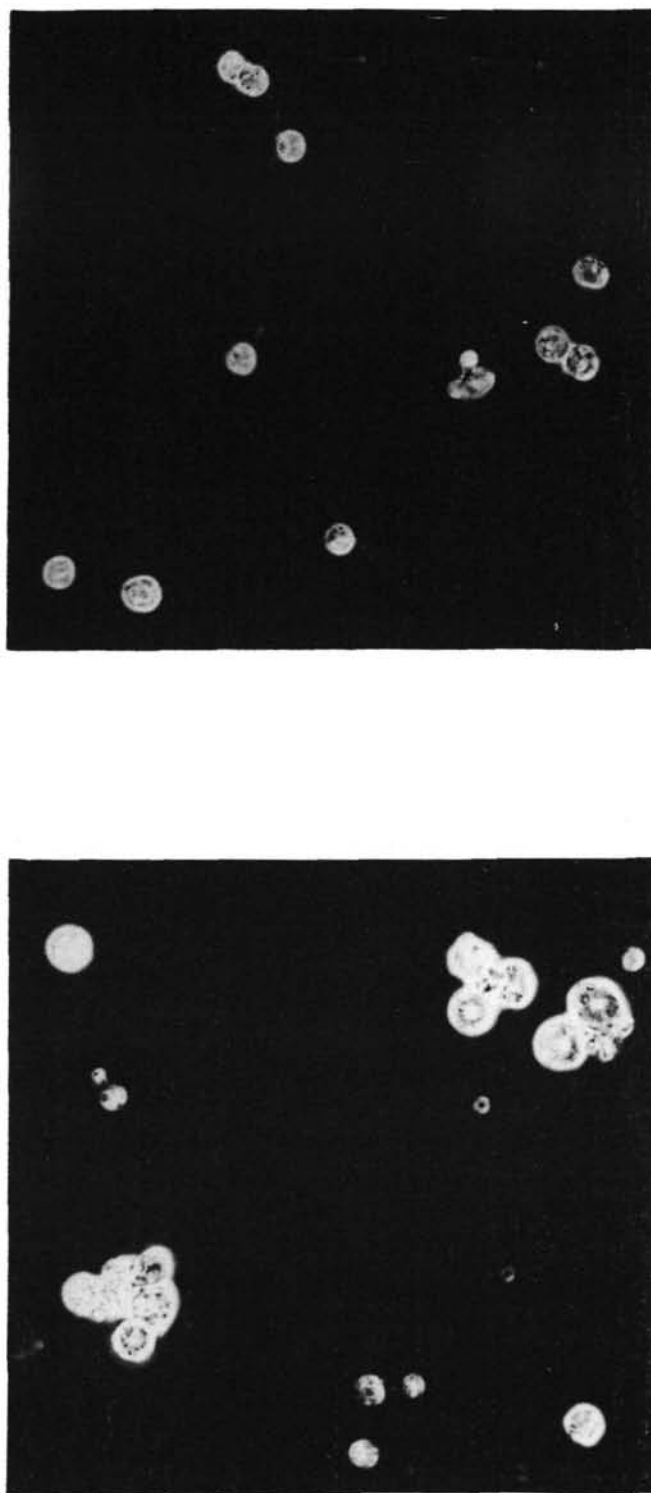


Fig. 1. Cultivo de células leucémicas de ratones. La fotografía superior muestra células normales sin irradiar; en la inferior puede apreciarse el estado alcanzado dos días después de administrar una dosis de 300 roentgens de rayos X

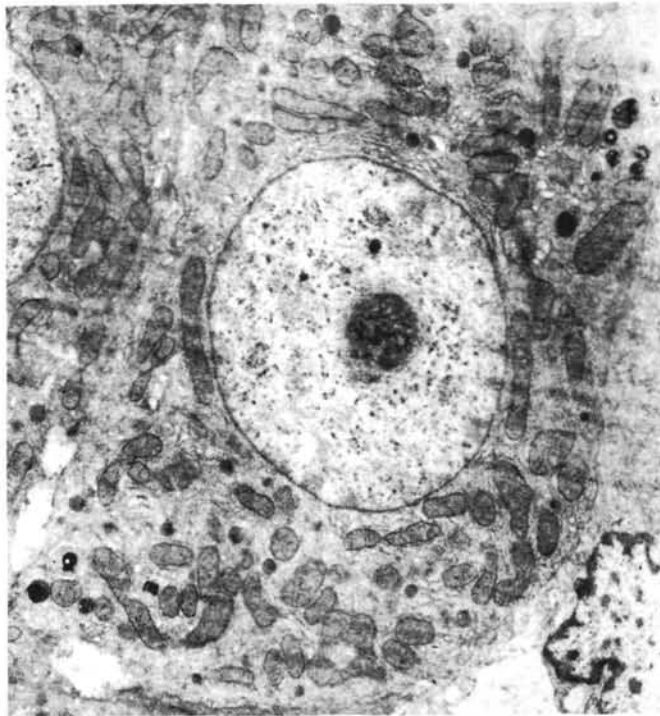


Fig. 2. Microfotografía electrónica de un corte transversal de célula hepática en la que se puede observar la compleja red de membranas existente en su interior

causas de las variaciones de la radiosensibilidad de las distintas células.

En principio, las diferencias de comportamiento de las bacterias sensibles y de las resistentes podría deberse a uno de los dos factores siguientes: o bien los organismos resistentes poseen un mecanismo protector inherente que reduce la importancia de los daños químicos causados por la irradiación, o bien los procesos que se desarrollan en el período que media entre la alteración química inicial y el efecto biológico final (esto es, la muerte) son diferentes. Las investigaciones sobre radiobiología que se vienen realizando desde hace muchos años han enriquecido notablemente nuestros conocimientos sobre los efectos finales de la irradiación, así como sobre las etapas intermedias del proceso. Pero se ignora la naturaleza de las reacciones químicas iniciales producida inmediatamente después de la irradiación, la cual desencadena toda la serie de fenómenos. A este respecto puede establecerse una analogía con la fotografía. Cuando se expone una placa durante una fracción de segundo, se sabe que en la emulsión hay una imagen latente, pero es imposible detectarla hasta que el revelador multiplique cientos de veces las modificaciones producidas por la luz en la placa. Antes del revelado, la magnitud de esas modificaciones es demasiado pequeña para poderse detectar por medios analíticos. Lo mismo sucede con las radiolesiones.

Los experimentos realizados con productos químicos puros han demostrado que las radiaciones son

capaces de modificar la mayoría de los elementos constitutivos de las células y de hacerles perder toda su utilidad biológica. Pero la dosis de radiación precisa para matar una célula es tan pequeña que la irradiación sólo afecta una fracción ínfima de los elementos constitutivos de la célula. Por esta razón la mayoría de las reacciones químicas que tienen lugar carecen de importancia, pues la célula puede soportar la pérdida. Por ahora, ningún experimento indica claramente cuál de las numerosas reacciones que se verifican reviste importancia desde el punto de vista biológico.

Complejidad de la célula

Se ha formulado la hipótesis de que las modificaciones químicas radioinducidas dañan las barreras que forman los compartimientos celulares. En tal caso, las sustancias normalmente confinadas en las estructuras intracelulares o en ciertas partes de la célula serían liberadas y se difundirían por zonas donde pueden causar efectos nocivos. La extraordinaria complejidad de las células vivas constituye tal vez una de sus características más notables. Los innumerables procesos que se desarrollan en la célula requieren cada uno su propio compartimiento. Las células contienen numerosas sustancias incompatibles y, para el buen funcionamiento celular, es indispensable que esas sustancias permanezcan separadas por una complicada red de membranas internas que se han podido observar con ayuda del microscopio electrónico (véase la fotografía). Por ejemplo, las células de la patata contienen la sustancia necesaria para la formación de un pigmento marrón, llamado melanina, así como el catalizador o enzima que interviene en la unión de las moléculas de esa sustancia para producir dicho pigmento. Pero normalmente éste no puede observarse porque los dos constituyentes celulares precisos para su formación permanecen separados. Cuando la patata se corta con un cuchillo, se rompen algunas de las barreras internas, las dos sustancias entran en contacto y el color de la patata se altera debido a la formación de melanina. Si esta hipótesis es acertada, las diferencias de radiosensibilidad podrían deberse a la protección que las barreras celulares ofrecen contra los efectos nocivos de la ionización o a la presencia de cantidades diferentes de sustancia o sustancias nocivas liberadas.

Además de los daños causados en la infraestructura celular, se han propuesto otros mecanismos para explicar la muerte de las células. Así se ha sugerido reiteradamente que la alteración de los ácidos desoxirribonucleicos -constituyentes celulares esenciales denominados ADN- es la que inicia la cadena de fenómenos que originan la muerte de la célula. Las moléculas de ADN son extraordinariamente grandes y su función consiste en transmitir una "clave genética" que indica a la célula lo que debe hacer y producir. Un fenómeno de ionización en una molécula de ADN puede destruir en germen un elemento de la clave que se relacione con una función esencial, que entonces ya no podrá cumplirse. Es posible que

en las células radorresistentes el ADN sea más difícil de alterar o que esas células soporten mejor la pérdida de dicho ácido. Todas éstas son posibilidades que deben investigarse.

Procedimientos para aumentar la sensibilidad

Una vez que se conozcan las causas que determinan las diferencias de radiosensibilidad de los diferentes microorganismos, se puede tratar de descubrir la manera de aumentar la reacción a las radiaciones de los organismos más sensibles. Estas investigaciones repercutirían en la esterilización de alimentos y en otras muchas actividades, pues no dejarían de proporcionar datos fundamentales sobre las radiolesiones de las células en general. Durante muchos años, los cancerólogos han buscado medios de aumentar la radiosensibilidad de las células tumorales. En términos generales, puede afirmarse que esas células no son, de por sí, más radiosensibles que las de los tejidos normales; precisamente, esta circunstancia restringe las posibilidades de empleo de la radioterapia. Con frecuencia es imposible administrar una dosis suficiente para lograr la esterilización completa (es decir, la muerte de todas las células tumorales) porque las radiaciones producirían lesiones demasiado graves en los tejidos que rodean a la zona afectada. Si se poseyeran más conocimientos sobre la radiosensibilización de las células, tal vez sería posible producir un efecto diferencial entre las células normales y las malignas, y ampliar de manera notable el campo de aplicaciones de la radioterapia.

La falta de conocimientos sobre la alteración química inicial es, asimismo, la causa principal de que aún no se hayan elaborado métodos de tratamiento posterior a la irradiación para impedir la aparición

de radiolesiones. Se conocen muchas sustancias que atenden los daños causados si se administran antes de la irradiación. Pero ninguno de esos agentes es eficaz si se absorbe inmediatamente después de la exposición a las radiaciones (incluso en un plazo de algunos segundos); su efecto consiste probablemente en atenuar los daños químicos que se producen durante el millonésimo de segundo que sigue a la irradiación. Mientras desconozcamos la naturaleza de la lesión inicial, no será posible descubrir un método racional de tratamiento posterior a la irradiación; las medidas de seguridad y protección de la salud se ven grandemente dificultadas por la ausencia de un antídoto contra las radiaciones. Los agentes protectores pueden ser de considerable utilidad para las personas que deban penetrar en zonas muy contaminadas, pero son completamente ineficaces para las víctimas de los accidentes. Para descubrir un antídoto, es preciso conocer la localización y naturaleza de la lesión inicial. Un buen ejemplo es el caso de la antilewisita (BAL), sustancia elaborada para tratar las lesiones causadas por el gas de guerra lewisita (dicloruro de clorovinilarsina). Una vez que se descubrieron las reacciones químicas por las que este veneno ataca a las células, pudo producirse un antídoto que impida la reacción química inicial y evite la aparición de lesiones biológicas. En el caso de radiolesiones en el hombre, lo único que puede hacerse, después de la irradiación, es adoptar medidas para ayudar al organismo a regenerar las células afectadas. Uno de los métodos que, al parecer, ofrece ciertas posibilidades consiste en transplantar células de médula ósea que contribuyen a regenerar la médula ósea del paciente, pero este procedimiento aún no puede recomendarse para uso general. El injerto de nuevas células no deja de presentar sus dificultades. Sería preferible disponer de un verdadero antídoto capaz de reparar los daños causados a las células irradiadas e impedir su muerte.

ELABORACION DE ELEMENTOS COMBUSTIBLES

La posibilidad de producir energía nucleoelectrica económica está supeditada en gran medida a la reducción del costo de los elementos combustibles; este abaratamiento puede lograrse aumentando al máximo el rendimiento de elementos aceptables en el proceso de elaboración y utilizando de manera más eficaz el combustible en los reactores. En efecto, el rendimiento de un reactor es ante todo función de la técnica de elaboración de los elementos combustibles y depende de la distribución de éstos en el reactor.

El objetivo primordial es, desde luego, obtener una reacción nuclear en cadena autopropagada y controlable. Los elementos deben contener combustible en proporción adecuada y disponerse en el reactor de una manera que facilite esa reacción. Suelen presentarse en forma de barras, placas, etc., de ma-

terial fisiónable revestidas de una vaina metálica estrechamente ajustada. La vaina o revestimiento metálico protege al elemento combustible contra los efectos perjudiciales de otras sustancias presentes en el reactor, a la vez que impide que entre en contacto con el agua o con otros moderadores con los que reacciona enérgicamente en caso de deterioro del revestimiento. Estos deterioros suelen exigir la interrupción del funcionamiento del reactor para extraer el elemento combustible defectuoso. El revestimiento también tiene por función retener los productos de fisión y facilitar la manipulación del combustible irradiado durante su regeneración química.

Todas estas razones contribuyen a aumentar la complejidad de los métodos de elaboración y revestimiento de los elementos combustibles. En diferen-