

DR. ALEJANDRO CUEVAS SOSA*

AGENTES MUTAGENICOS

CONVENCIONALMENTE SE define la mutación como un cambio heredable del material genético. El resultado final de la mutación es la producción de un ácido desoxirribonucleico (ADN), por demás normal, pero cuya secuencia de bases en una determinada región es diferente a la original. A los agentes físicos o químicos que producen estos cambios, se les llama agentes mutagénicos (tabla 1).

La mutación del ADN puede surgir de varias maneras:

1. Atacando el material genético con un agente químico, por ejemplo: ácido nitroso o algún agente alquilante como los cancerígenos hidrocarbonados.

2. Provocando la incorporación en el ADN de una base como el 5-bromo-uracilo. Esta puede inducir errores durante la replicación, del tipo de las transiciones.

3. Provocando la síntesis de ADN en presencia de sustancias que no lo atacan pero que motivan errores durante su replicación, por ejemplo: colorantes de acridina (proflavina y anaranjado de acridina) o iones de manganeso.

4. Cuando el material genético se expone a la luz ultravioleta o radiaciones de alta energía; y

5. Mutaciones espontáneas (sin causa aparente), la mayor parte de ellas transversiones, según los estudios en microorganismos.

En la actualidad es objeto de investigación intensa la frecuencia y efectos de las mutaciones inducidas en el hombre. Las radiaciones provenientes de pruebas atómicas, rayos X y otros posibles mutágenos, hacen que el individuo esté expuesto a sus efectos cada vez con mayor frecuencia.

Cuando utilizamos el término radiación, usualmente nos referimos a radiación ionizante ya que es ésta la que daña seriamente a los tejidos. Se llama radiación ionizante porque a cada átomo que golpea

* Depto. de Genética Humana, Unidad de Patología de la Facultad de Medicina, U.N.A.M., Hospital General, S.S.A.

TABLA I

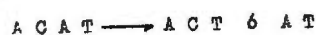
Clasificación de las Mutaciones

A. Locales

1. Substituciones: una base es substituida por otra

a) Transición $\longleftrightarrow$ b) Transversión $\longleftrightarrow$ 

2. Deleciones: una o varias bases se pierden



3. Inserciones: una o varias bases se introducen



4. Inversiones: cambio en la secuencia

B. Extensas

1. Deleciones extensas
2. Inserciones extensas
3. Inversiones extensas

le hace perder un electrón. El electrón liberado es incorporado por otro átomo, el cual se transforma en un ión con carga negativa. Como cada electrón perdido por un átomo, es ganado por otro, el número de iones con carga positiva será igual al número de iones con carga negativa.

Las radiaciones ionizantes comprenden a las ondas electromagnéticas de muy corta longitud de onda (i.e.: rayos X y rayos Gamma), y a las partículas de alta energía como las partículas alfa, beta y neutrones. Los rayos X, rayos Gamma y neutrones tienen un alto poder de penetración, por el contrario, las partículas alfa penetran a los tejidos blandos en una profundidad de sólo una fracción de milímetro y las partículas beta en unos cuantos milímetros de tales tejidos. Sin embargo, esto no quiere decir que las partículas alfa y beta no sean de peligro; lo son extremadamente, sobre todo si las emite una substancia que se encuentre en el interior del organismo.

La cantidad de radiación recibida por los tejidos irradiados se conoce como dosis de radiación, y se mide en forma de *rads* y *rems*. El rad es una medida de la cantidad de radiación ionizante absorbida por los tejidos. Un rad es equivalente a 100 ergs de energía absorbida por gramo de tejido. Muchos de los efectos biológicos de la radiación ionizante de-

penden del volumen de tejido expuesto. En el hombre la radiación al organismo completo con una dosis de 300 a 500 rads es generalmente fatal, pero en el tratamiento de tumores malignos pueden darse hasta 10,000 rads a un pequeño volumen de tejidos sin ninguna consecuencia seria.

El *rem* puede ser empleado convenientemente como una unidad de medida para cualquier tipo de radiación en términos de rayos X. Un *rem* de radiación es aquella dosis absorbida que produce en un tejido dado los mismos efectos biológicos que un rad de rayos X. Al expresar las dosis de radiación en términos de *rems* nos permite comparar la cantidad de los diferentes tipos de radiación a los que el hombre está expuesto.

FUENTES DE RADIACIÓN IONIZANTE.

Es conveniente considerar las fuentes de radiación ionizante en dos clases: *Naturales* y *Artificiales*. Se piensa que la radiación proveniente de fuentes naturales ha permanecido igual desde que la vida apareció por primera vez en este planeta. Las fuentes naturales de radiación incluyen a los rayos cósmicos, radiación externa proveniente de algunos materiales radiactivos de ciertas rocas, y radiación interna proveniente de materiales radiactivos de nuestros tejidos. La cantidad de radiación absorbida por diferentes órganos provenientes de estas fuentes es la misma.

Los rayos cósmicos originados en el espacio exterior tienen tal fuerza de penetración que la cantidad recibida por el cuerpo es la misma en el interior que en el exterior de una casa. Estos rayos se han localizado en minas de aproximadamente 250 metros de profundidad. Como es de esperarse, a mayor altitud es mayor la intensidad de estos rayos y a 3,000 metros de altura la intensidad es tres veces mayor a la que hay a nivel del mar. Actualmente los efectos de la radiación cósmica sobre el hombre son de poca magnitud pero en el futuro cuando los vuelos se realicen cada vez a mayor altitud y por periodos más largos, el riesgo puede ser mayor. Los efectos sobre las personas que realizan viajes interplanetarios deberán ser estudiados cuidadosamente. La intensidad de la radiación cósmica depende no solamente de la altitud sino también de la latitud siendo mayor en los polos que en el Ecuador, es por lo tanto difícil dar una cifra prome-

dio pero en general la dosis de radiación cósmica que las gónadas reciben por año es de 30 milirrem. La dosis de radiación se expresa en relación a la cantidad recibida por las gónadas, debido a que son importantes los efectos genéticos de la radiación. La dosis de radiación recibida por las gónadas a menudo se expresa como la cantidad recibida en 30 años. Se escogió este periodo por corresponder en general al tiempo que abarca una generación humana. En el caso de la radiación cósmica la dosis de las gónadas es alrededor de 0.90 rems por 30 años.

Varios elementos radiactivos naturales están ampliamente distribuidos sobre la superficie de la tierra, tal es el caso del torio, uranio, radio y un isótopo del potasio (K^{40}). La cantidad de radiación recibida por el hombre a partir de estos elementos varía considerablemente en diferentes partes del mundo dependiendo de los tipos de tierra y rocas que se encuentren. Por ejemplo la cantidad de radiación a partir de granito es considerablemente mayor que a partir de piedra caliza. Una dosis promedio de radiación recibida por las gónadas a partir de fuentes externas es de aproximadamente 50 milirrems por año o sean 1.50 rems en 30 años. Sin embargo se hallan cantidades mucho más altas en algunas regiones del mundo por encontrarse una cantidad mayor de sustancias radiactivas concentradas en la tierra y en las rocas. Por ejemplo en el Estado de Espiritu Santo en Brasil la cantidad promedio de radiación es de 500 milirrems por año y en el estado de Kerala en el sudeste de Asia es tan alta como 2,800 milirrems por año.

Algunos materiales radiactivos naturales son parte del aire que respiramos, del alimento y del agua que ingerimos; estos materiales radiactivos incluyen pequeñas cantidades de uranio, torio, y sustancias relacionadas, e isótopos del potasio (K^{40}), estroncio (Sr^{90}), y carbono (C^{14}). En conjunto la radiación recibida a partir de estos elementos suma 20 milirrems por año ó 0.60 rems en 30 años. Se ha calculado que la dosis de radiación total promedio recibida por las gónadas a partir de todas las fuentes naturales ya sean externas o en el interior del organismo es de 100 milirrems por año ó 3 rems en 30 años.

En lo que se refiere a las fuentes artificiales de radiación producida por el hombre se incluyen la radiología médica, la exposición ocupacional y la re-

sultante de explosiones nucleares. Los riesgos de la radiactividad resultante de las pruebas atómicas es un gustado tema político en algunos países. Como promedio, en la actualidad la población del mundo está menos expuesta a la radiación proveniente de pruebas nucleares que a la radiología médica. Esto no quiere decir que la radiactividad originada en pruebas atómicas no sea de importancia, sino sugiere que los peligros de esta fuente deben ser considerados en perspectiva para no subestimar o aún ignorar otras fuentes vigentes de radiactividad de uso común. Es más fácil obtener la dosis de radiación dada a un paciente cuando se le toma una radiografía, que valorar la reducción real de los riesgos que esa radiografía implica desde el punto de vista de radiación. Sin embargo, es importante no subestimar los riesgos potenciales de las radiografías aunque la profesión médica en muchos países tome gran cuidado en disminuir la exposición a los rayos X durante un estudio radiográfico. En particular la dosis a las gónadas debe ser cuidadosamente controlada. El problema en el caso de la radioterapia es un poco diferente; en este caso tenemos varias formas de radiación interna y externa por la administración de sustancias radiactivas tales como el Yodo (I^{131}), fósforo (P^{32}) y Oro (Au^{198}), usualmente utilizados en el tratamiento de tumores malignos. Tomando en cuenta que estos pacientes por lo común han pasado la edad de la reproducción, los efectos de la radiación son de menor trascendencia.

La dosis promedio de radiación para las gónadas proveniente de la radiología médica (diagnóstica y terapéutica) es aproximadamente de 35 milirrems por año ó 1.05 rems en 30 años.

Finalmente otra fuente de radiación se encuentra en algunas ocupaciones. Un ejemplo clásico se ve en el sarcoma maxilar encontrado en las mujeres que pintaban las carátulas luminosas de los relojes. Desde que se identificó el origen, esta causa de la enfermedad está casi totalmente erradicada. Sin embargo, han surgido otros riesgos profesionales con las múltiples aplicaciones de las radiaciones ionizantes. Un considerable número de empleados se encuentran trabajando en la radiología médica y en proyectos que utilizan energía atómica. El uso de los rayos X para detectar defectos de productos industriales ha introducido peligros en este campo. Aún personas no expuestas a la radiación en

sus ocupaciones habituales pueden recibir pequeñas cantidades de radiación proveniente de relojes con carátula luminosa y pantallas de televisión a color.

EFFECTOS DE LA RADIACIÓN

La radiación ionizante afecta igualmente, a las células somáticas que a las germinales. Los efectos somáticos inmediatos de radiación aguda generalizada se vieron en los sobrevivientes de la bomba atómica detonada en Japón en 1945. Entre aquellos que se recuperaron de los efectos inmediatos, tiempo después desarrollaron leucemia u otros tipos de enfermedades neoplásicas. Los experimentos en animales han demostrado que la exposición a la radiación ionizante reduce la sobrevivencia, pero esto no se ha demostrado en el hombre (Tabla II).

TABLA II

Dosis promedio de radiación ionizante recibida por las gónadas en la población general.

Origen de la radiación:	Dosis por año (mrem)	Dosis por 30 años (rems)
Natural:		
Radiación cósmica	30	0.90
Radiación gamma externa	50	1.50
Radiación gamma interna	20	0.60
Artificial:		
Radiología médica	35	1.05
Radiación atómica	1	0.03
Ocupacional y otras	2	0.06
Total	138	4.14

En los pacientes que reciben radioterapia generalmente se encuentra necrosis del tejido expuesto y síntomas generales como náuseas y vómitos.

Por conveniencia se definió la mutación como el cambio en un gene con la clasificación antes mencionada. Sin embargo podemos incluir como mutaciones no sólo a las de punto, que no producen cambio visible microscópicamente, sino también, a las aberraciones cromosómicas que son cambios estructurales cromosómicos, como deleciones o rotu-

ras que sí son detectables en su mayoría (microscópicamente) y que son resultado de altas dosis de radiación recibida. Estas alteraciones pueden encontrarse en pacientes que están recibiendo radioterapia. Las mutaciones son usualmente dañinas. Quizá porque los procesos evolutivos han integrado una información genética mejor adaptada al ambiente en el que vive el organismo, y cualquier desequilibrio puede resultar dañino. Pero no todas las mutaciones tienen efectos desfavorables. Algunas veces una nueva mutación puede ser benéfica. Investigadores de plantas y animales buscan continuamente nuevas mutaciones que puedan ser de importancia económica.

Experimentos hechos en plantas y animales han demostrado que el número de mutaciones producidas por la radiación es proporcional a la dosis; a mayor dosis mayor número de mutaciones. Un punto importante es que no existe un umbral abajo del cual la radiación no tuviera efecto. Se cree que aún la más pequeña dosis de radiación puede producir una mutación. Cuando a una persona se le toma una radiografía de tórax, la mayor parte de la radiación pasa a través del tórax, pero debido a que existe reflexión de algunos rayos, una pequeña fracción de radiación puede alcanzar las gónadas. Esta pequeña cantidad de radiación no necesariamente causará una mutación, aunque sí puede hacerlo, pero si una sección mayor del organismo se engloba durante la radiografía de tórax es muy probable que se produzcan algunas nuevas mutaciones. Los efectos genéticos de la radiación ionizante son acumulativas, de tal manera que cada vez que una persona se expone a la radiación, la dosis que recibe se suma a la cantidad de radiación recibida con anterioridad. El número total de mutaciones inducidas por la radiación es directamente proporcional a la dosis total que reciben las gónadas.

En todos los organismos vivos que se han investigado, desde los bacteriófagos hasta el hombre, las mutaciones se presentan muy rara vez bajo condiciones naturales. Estas mutaciones se conocen como mutaciones "espontáneas". Obviamente debe existir una causa que origine tales mutaciones y pudiera ser razonable implicar a la radiación ambiental como su causa.

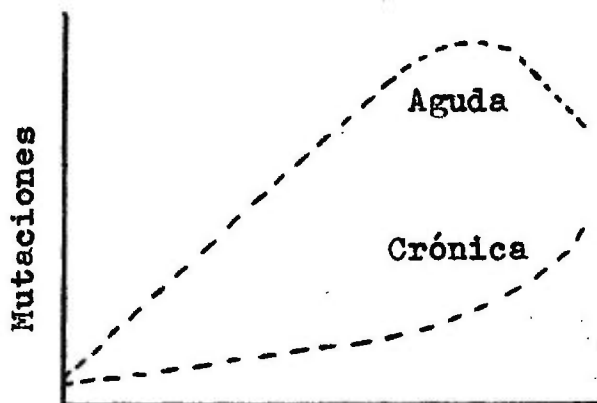
Algunos experimentos hechos en *Drosophila* han demostrado que la radiación ionizante puede causar mutaciones no sólo en las células sexuales.

sino también en otras células del organismo, a las que se conoce como mutaciones somáticas. Este tipo de mutaciones quedan confinadas a las células somáticas y por lo tanto no se transmiten a la descendencia. Probablemente no existe ningún ejemplo auténtico de mutación somática humana inducida por la radiación, salvo que consideremos a la leucemia como resultado de una mutación somática en las células del sistema hematopoyético.

En el ratón una dosis aguda de radiación de alta intensidad produce cuatro veces más mutaciones que la misma dosis aplicada crónicamente y en baja intensidad (Figura 1). Basados en datos obtenidos por este tipo de experimentos se ha calculado que la dosis de radiación que duplicaría el número habitual de mutaciones en el hombre, es probablemente de 100 rems. Hemos visto que el hombre sólo recibe de fuentes ambientales 3 rems en 30 años. Esta cantidad de radiación por lo tanto sólo explica el 3% de las mutaciones con resultados poco concluyentes. En Francia un estudio hecho en la descendencia de padres que por diversas causas recibieron radioterapia tampoco fue concluyente. Sin embargo los resultados de tales estudios deben tomarse con precaución ya que existen otros factores que influyen en el sexo y otras características de la descendencia.

Concluiremos haciendo referencia a las palabras de Linus Pauling en su libro "¡No más guerra!" quien nos dice: "... toda radiación ionizante, por mínima que sea, es dañina y 100,000 personas mo-

Figura 1



Producción de mutaciones por exposición aguda y crónica a la radiación.

rirán por alguna enfermedad motivada por la radiación liberada en cada prueba atómica".

No hay duda de los daños potenciales, somáticos y genéticos, que la radiación tiene. En el caso de la radiología médica la dosis de radiación resultante de un estudio debe ponerse en contra del beneficio real que el paciente vaya a recibir por el estudio. En el caso de la exposición ocupacional a la radiación la respuesta está en definir los riesgos e introducir la legislación adecuada. En relación a los peligros de la radiación resultante de explosiones nucleares la solución parece obvia.

REFERENCIAS

1. KNUDSON, A. G.: *Genetics and Disease*. McGraw-Hill Book Co. 1965.
2. MOODY, P. A.: *Genetics of man*. W. W. Norton and Co., Inc. 1967.
3. PAULING, L.: *No more war*. 1962.