


ONCOGENESIS FISICA

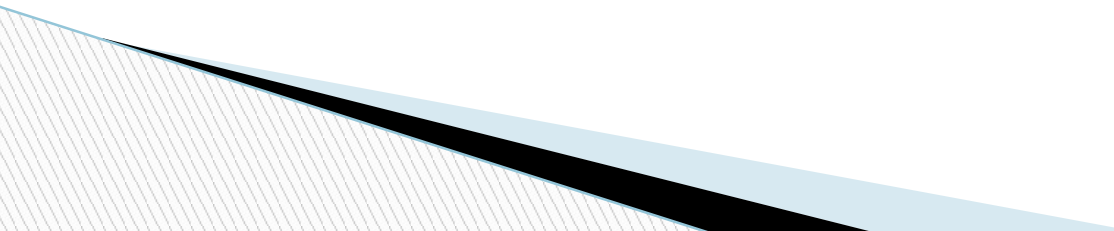
Radiaciones y cáncer

Dr. Daniel CANCINO VIVEROS
Radioterapia – Oncológica
Servicio de Radioterapia INC



Temas

- 1) Mecanismos de las alteraciones genéticas
 - 2) Radiaciones UV
 - 3) Radiaciones Ionizantes
 - 4) Acción biológica RI
- 

- El cáncer es una enfermedad genética y epigenética .
 - El órgano enfermo es el genoma.
- 

Radiaciones y cáncer

- Genes responsables de la cancerogenesis

- **Proto-oncogenes**

1. Son transformados en oncogenes

2. Modificación de su actividad o expresión exagerada

Ejemplos

c-ras -N	LMA	10 % à 20 %
c-myc	Linfoma de Burkitt	90 %
c-bcl-2	Linfoma folicular	90 %
c-neu/her 2	Mama	
c-sis	Astrocitoma	
c-gip	Carcinoma ovarico y suprarrenal	

Radiaciones y cáncer

- Genes responsables de la cancerogenesis
- Genes supresores de tumor

1. Su inactivacion favorece la oncogenesis

Ejemplos

Rb-1 retinoblastoma , osteosarcoma

p-53 astrocitoma , carcinoma mamario, de colon ,de pulmon.

wt-1 tumor de Wilms

DCC carcinoma de colon

NF-1 neurofibromatosis tipo I

Fap carcinoma de colon

Men -1 cancer de paratiroides, pancreas , hipofisis y suprarrenal.

Radiaciones y cancer

Mecanismos de las alteraciones geneticas

A. Mecanismos moleculares de la activacion de los oncogenes y de la inactivacion de los genes supresores de tumor.

- 1.Las mutaciones
- 2.Amplificacion genica
- 3.Translocaciones
- 4.Mutacion inactivadora de un primer alelo e inactivacion del otro alelo: las dos etapas de inactivacion de genes supresores de tumor
- 5.Metilacion del ADN
- 6.Mecanismos Epigeneticos.

B. Los diferentes tipos de agresiones genotoxicas.

- 1.Oncogenesis quimica
 - 1.1 Carcinogenos endogenos
 - 1.2 Carcinogenos Ambientales
2. **Oncogenesis Fisica .**
3. Oncogenesis viral.

Radiaciones y cáncer

- Genes blanco de las alteraciones oncogenéticas
- A. Genes implicados en la regulación de la proliferación celular
 - 1. Activación de las vías de transducción de señales mitogénicas
 - 2. Inhibición de la transducción de señales antiproliferativas .
 - 3. Alteración de las vías de transducción de señales que emanan de los sistemas de adhesión celular .
 - 4. Genes implicados en la regulación del ciclo celular.
- B. Genes implicados en la diferenciación y envejecimiento celular
 - 1. Diferenciación
 - 2. Envejecimiento y telomerasa
- C. Genes implicados en el mantenimiento de la integridad del genoma .
 - 1. Genes implicados en la reparación del ADN
 - 2. Genes implicados en el control de la integridad de los cromosomas .
 - 3. Genes implicados en la apoptosis .

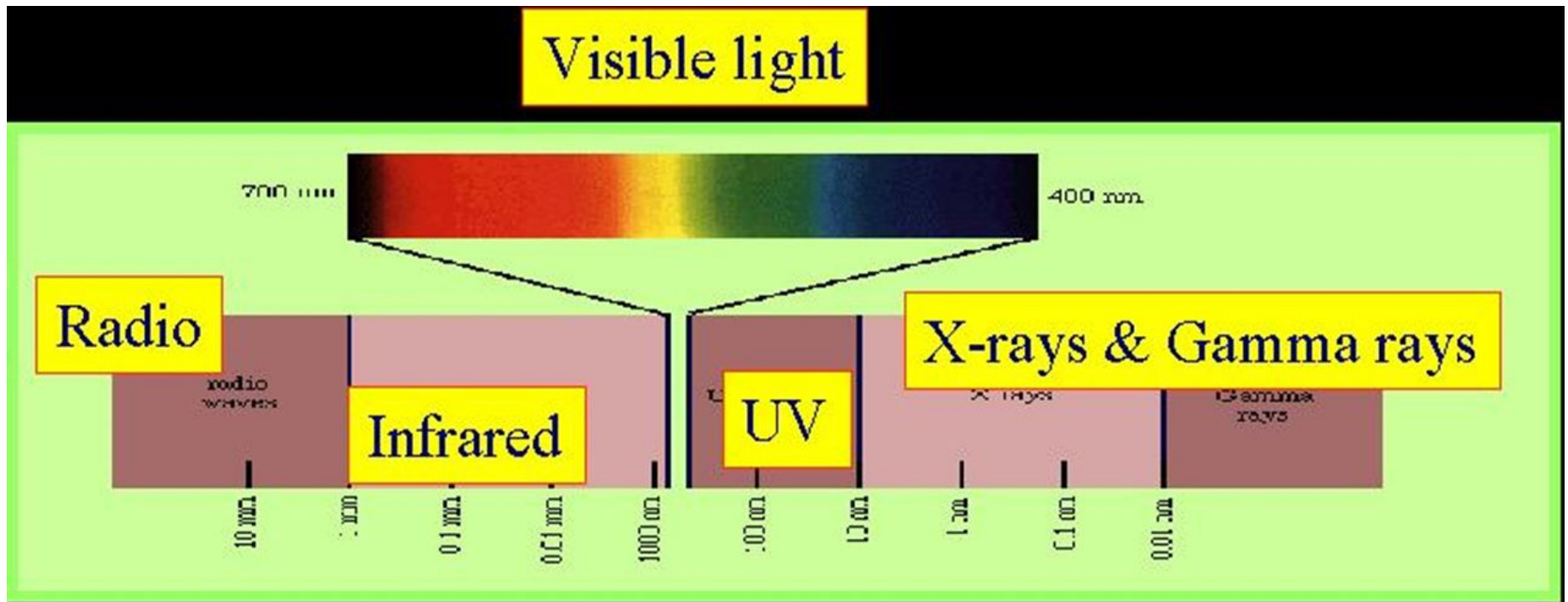
Radiaciones y cáncer

- Predisposición hereditaria a los cánceres
 - A. Inactivación germinal de un gen supresor de tumor
 - B. Mutación germinal activadora de un oncogen
 - C. Anomalías congénitas de la reparación del ADN.
-

Radiaciones y cáncer

- Los diferentes tipos de agresiones genotóxicas.
- **2. Oncogenesis Fisica .**
- **A. Radiaciones ionisantes** : rupturas simples o dobles del DNA , generacion de radicales libres (hidrolisis)
- Inestabilidad genética , alteracion del proto-oncogen ret , se ha visto en los canceres papilares de la tiroides en ninos expuestos en el accidente de Tchernobyl
- **B. Rayos ultravioletas**
- Exposicion solar : canceres espinocelulares , basocelulares .
- Mutacion en genes supresores de tumor , p 53.
- Deficit inmunitario a nivel cutáneo .

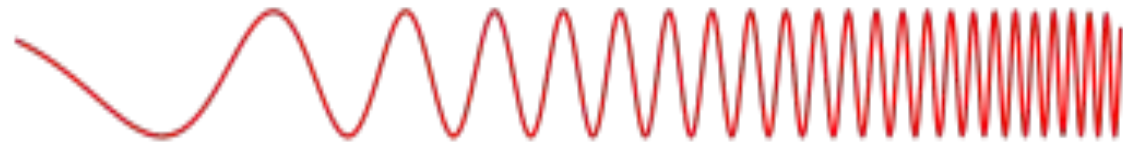
Espectro de las radiaciones



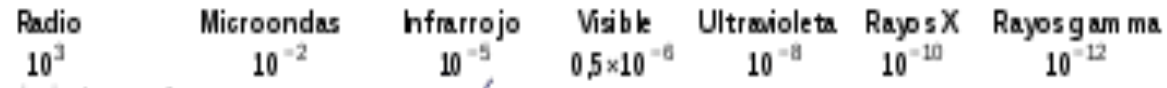
Espectro de las radiaciones

La radiación electromagnética es un tipo de campo electromagnético variable, es decir, una combinación de campos eléctricos y magnéticos oscilantes, que se propagan a través del espacio transportando energía de un lugar a otro. Desde el punto de vista clásico la radiación electromagnética son las ondas electromagnéticas generadas por las fuentes del campo electromagnético y que se propagan a la velocidad de la luz.

¿Penetra la atmósfera terrestre?



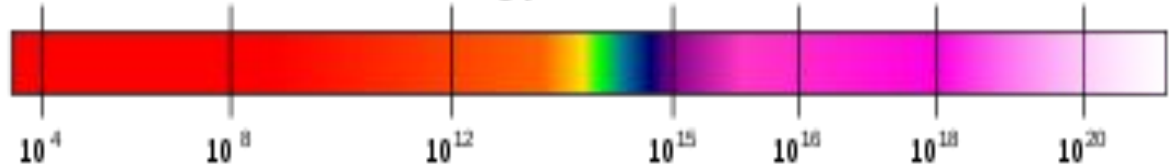
Tipo de radiación
Longitud de onda (m)



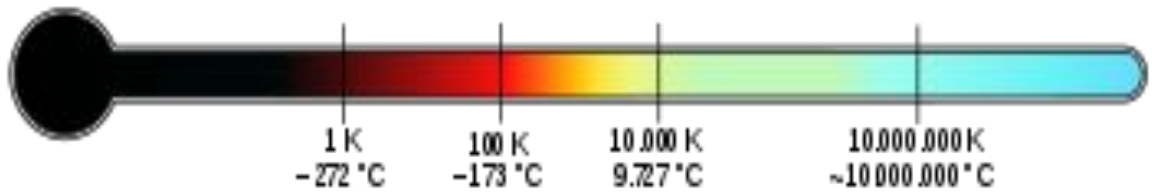
Escala aproximada de la longitud de onda



Frecuencia (Hz)



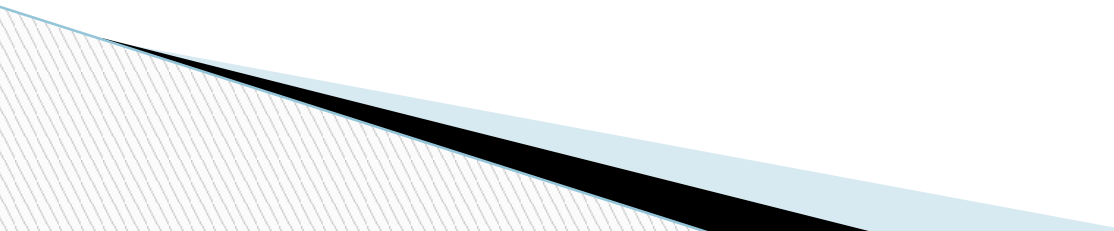
Temperatura de los objetos en los cuales la radiación con esta longitud de onda es la más intensa.



Rayos ultravioletas



Radiaciones y cáncer

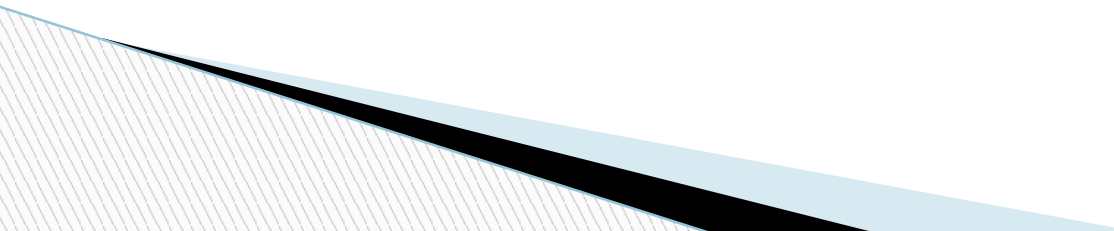
- B. Rayos ultravioletas
 - Exposición solar : cánceres espinocelulares , basocelulares .
 - Mutación en genes supresores de tumor , p 53.
 - Deficit inmunitario a nivel cutáneo .
- 

Radiaciones ultravioleta

- Radiacion electro magnetica100 a 400 nm
- UVA 320 a 400 nm
- UVB 280 a 320 nm
- UVC 100 a 280 nm

- Luz del soltierra
- Luz visible 63 % , infrarojo 32 % , UVB 0,3 % , UVA 5,1 %.
- Ozono UVB , UVC

Radiaciones ultravioleta

- ▣ Lesiones inducidas por UVB y UVC
 - ▣ Pirimidinas citosina y timina.
 - ▣ CPD : Cyclobutane pyrimidine dimer
 - ▣ 6-4 PP : Pirimidina (6-4) Pirimidina
- 

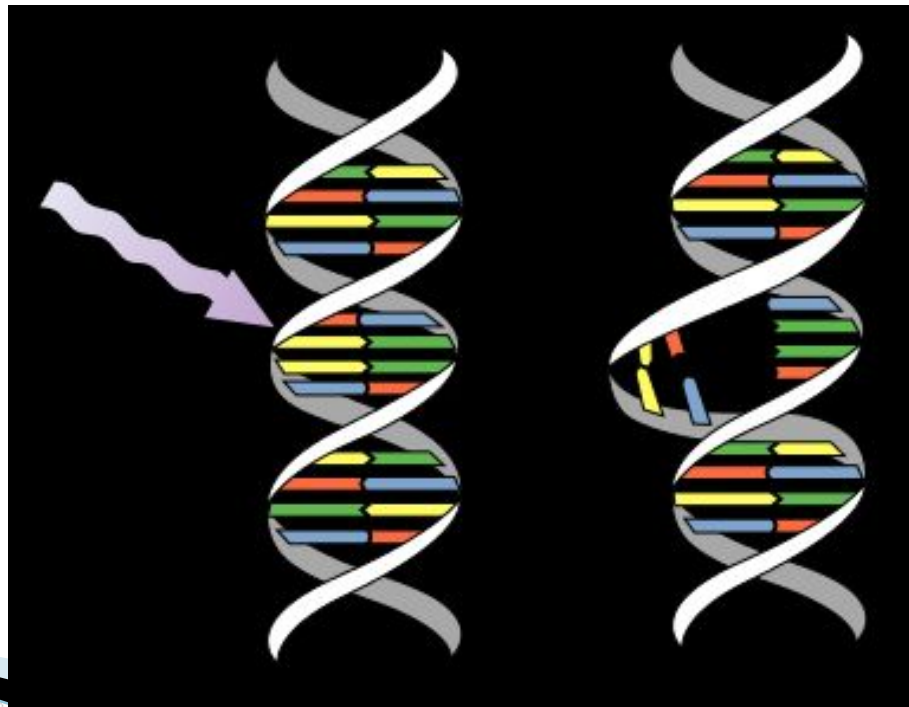
Radiaciones ultravioleta

- ▣ Lesiones inducidas por UVB y UVC
- ▣ Pirimidinas citosina y timina.
- ▣ CPD : Cyclobutane pyrimidine dimer
- ▣ Lesiones fotoinducidas mas frecuentes , tasa post irradiacion UVB 300 a 1500 lesiones / celula /dia m2. Distorsion doble helice 7 a 10 °
- ▣ Union covalente C5 C6

Radiaciones ultravioleta

Lesiones inducidas por UVB y UVC
Pirimidinas citosina y timina.

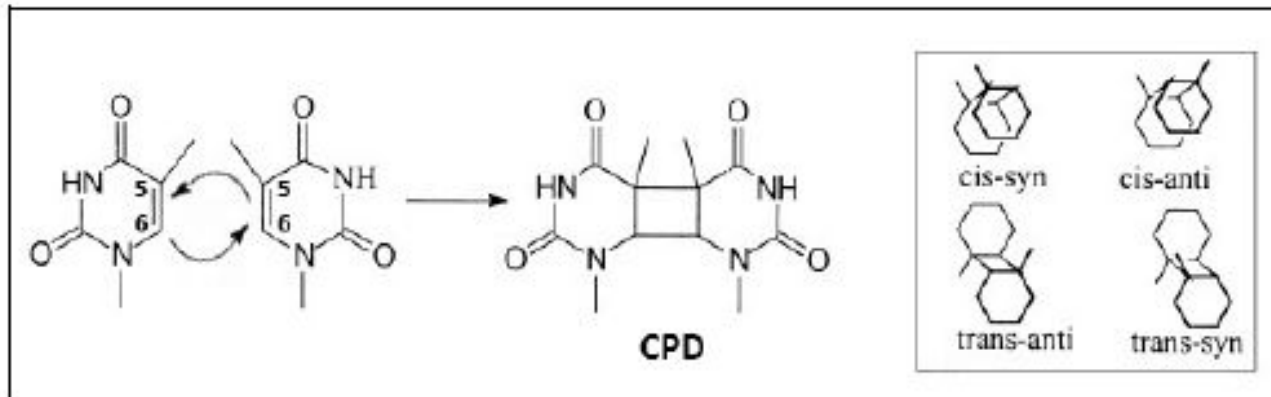
CPD : Cyclobutane pyrimidine dimer



Radiaciones ultravioleta

Lesiones inducidas por UVB y UVC
Pirimidinas citosina y timina.

CPD : Cyclobutane pyrimidine dimer



Radiaciones ultravioleta

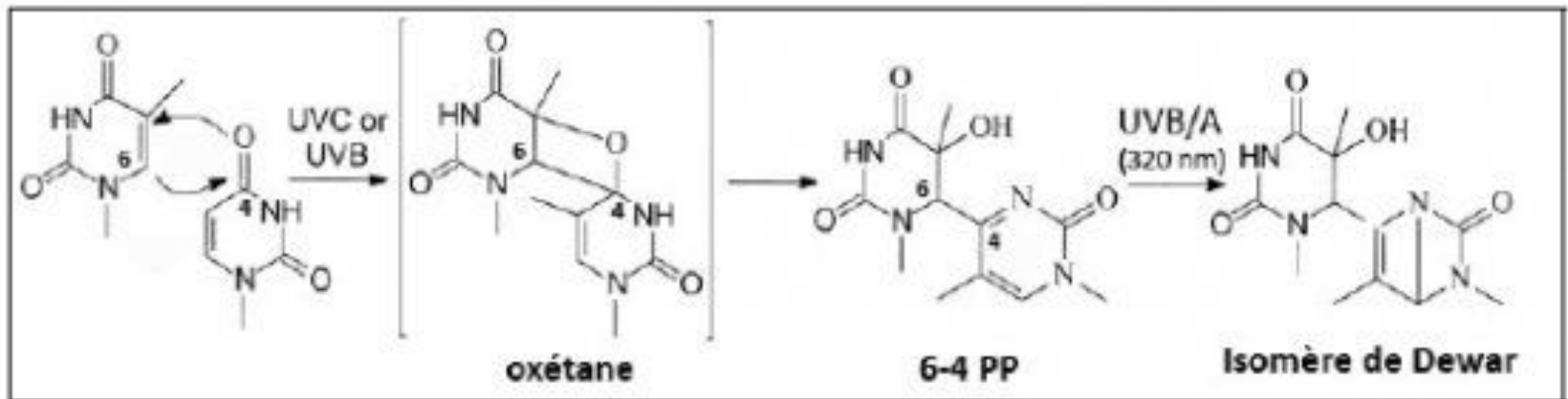
- Lesiones inducidas por UVB y UVC
- Pirimidinas citosina y timina.
- 6-4 PP : Pirimidina (6-4) Pirimidina
- Puente estable entre C6 C4 de dos pirimidinas adyacentes.
- Segunda lesion mas frecuente despues de irradiacion UVB y UVC .
- Ratio 8 a 1 . CPD / 6-4 PP
- Distorsion de 44 ° del ADN

Radiaciones ultravioleta


Lesiones inducidas por UVB y UVC
Pirimidinas citosina y timina.

6-4 PP : Pirimidina (6-4) Pirimidona

Puente estable entre C6 C4 de dos pirimidinas adyacentes.



Radiaciones ultravioleta

- Lesiones inducidas por UVA (indirecto)
 - Photosensibilizadores : melanina , porfirina , riboflavina , triptofano.....estado mas estable tripleteque interactua.
 - Fotosensibilizacion tipo I :bases de ADN
 - Fotosensibilizacion tipo II : Con el oxigenoanion superoxido , peroxido de hidrogeno
- 

Radiaciones ultravioleta

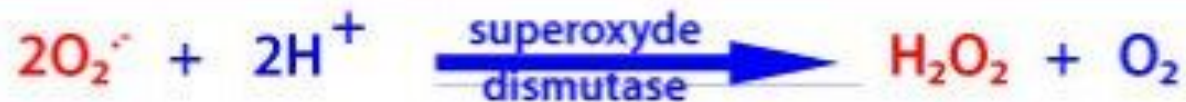
Photosensibilizadores : melanina , porfirina , riboflavina ,
tripstofano.....estado mas estable triplete
.....que interactua.

Chromophores	Spectre d'absorption	Types d'UV absorbé
ADN	220-320 nm	UVC, UVB
Acide uronique	250-360 nm	UVC, UVB, UVA
Acide aminé aromatique	240-320 nm	UVC, UVB
Flavines	225-510 nm	UVC, UVB, UVA
Mélanines	250-700 nm	UVC, UVB, UVA
Caroténoïdes	300-500 nm	UVB, UVA
NADH, NADPH	260-400 nm	UVC, UVB, UVA
Hémoglobine	360-450 nm	UVA
Bilirubine	300-530 nm	UVB, UVA
Esters du rétinol	260-380 nm	UVC, UVB, UVA
7-dihydrocholesterol	270-315 nm	UVB

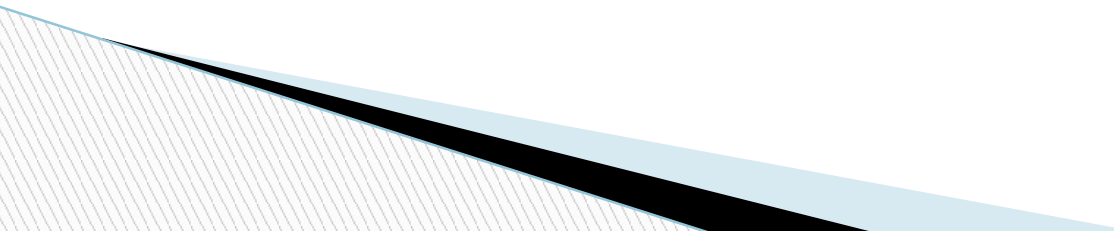
Radiaciones ultravioleta

Photosensibilizadores : melanina , porfirina , riboflavina , triptofano.....estado mas estable tripleteque interactua.

Fotosensibilizacion tipo II : Con el oxigenoanion superoxido , peroxido de hydrogeno.



Radiaciones ultravioleta

- ▣ Lesiones inducidas por UVA
 - ▣ Oxidacion de la guanina por fotosensibilizacion tipo I o II
 - ▣ No distorsiona la estructura del ADN.
 - ▣ Lesion invisible
- 

Telefonos moviles (RF) y Cancer



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Cancer Epidemiology

The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention

journal homepage: www.cancerepidemiology.net



Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago?

Simon Chapman^{a,*}, Lamiae Azizi^a, Qingwei Luo^{a,b}, Freddy Sitas^{a,c}

^a School of Public Health, University of Sydney, Australia

^b Cancer Council NSW, Sydney, Australia

^c School of Public Health and Community Medicine, University of New South Wales, Australia

Telefonos móviles (RF) y Cancer

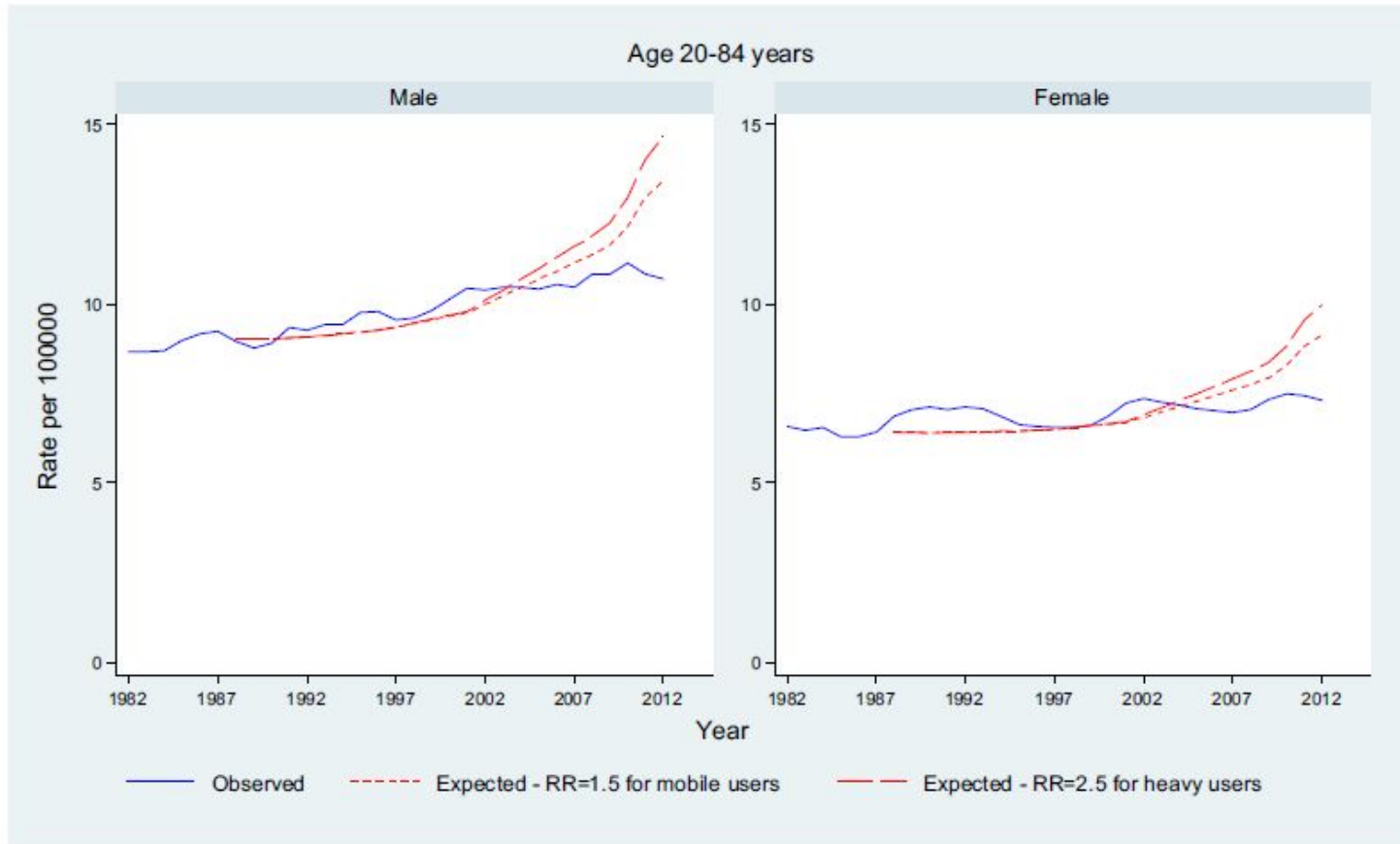


Fig. 2. Observed and expected brain cancer incidence rate in Australia (age standardised, World) assuming a RR of 1.5 for mobile users and RR of 2.5 for heavy users compared to non-users with a 10-year lag time.

Telefonos moviles (RF) , Justicia y Cancer

Ondes téléphoniques

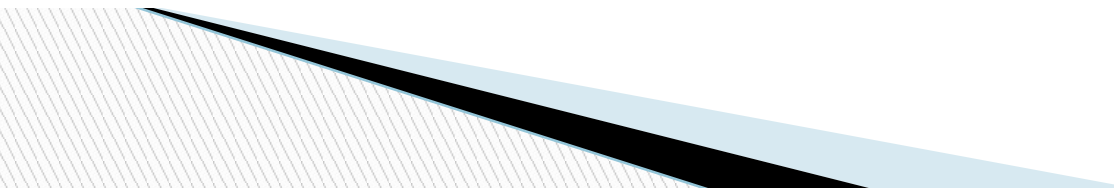
Italie : la justice fait le lien entre cancer et utilisation du téléphone portable

Par Johanna Hébert

La cour d'appel de Turin, en Italie, a condamné l'entreprise Telecom Italia à verser des indemnités à l'un de ses employeurs. Ce dernier, atteint d'une tumeur au cerveau, a travaillé pendant 15 ans avec son téléphone portable.

Les ondes “peut-être cancérrogènes”, selon l’OMS

Pourtant, ce n'est pas la première fois que la justice établie ce lien. En 2006, aux Etats-Unis, des juges avaient reconnu que la tumeur au cerveau d'une employée était causée par l'usage intensif du téléphone portable. Depuis 2011, l'Organisation mondiale de la santé considère les ondes comme “peut-être cancérrogènes”. Cette institut

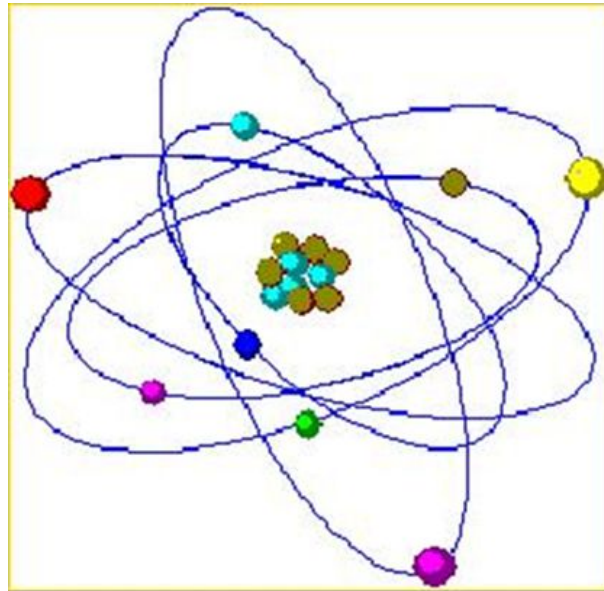


Radiacion: radiacion ionizante

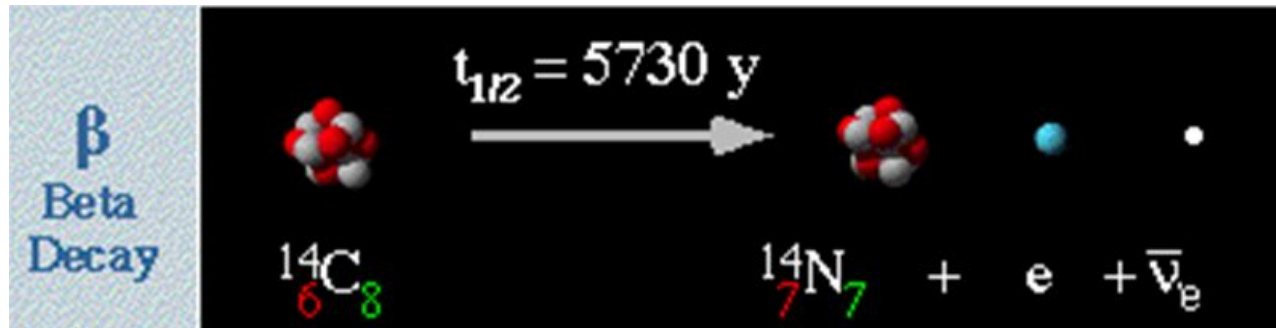
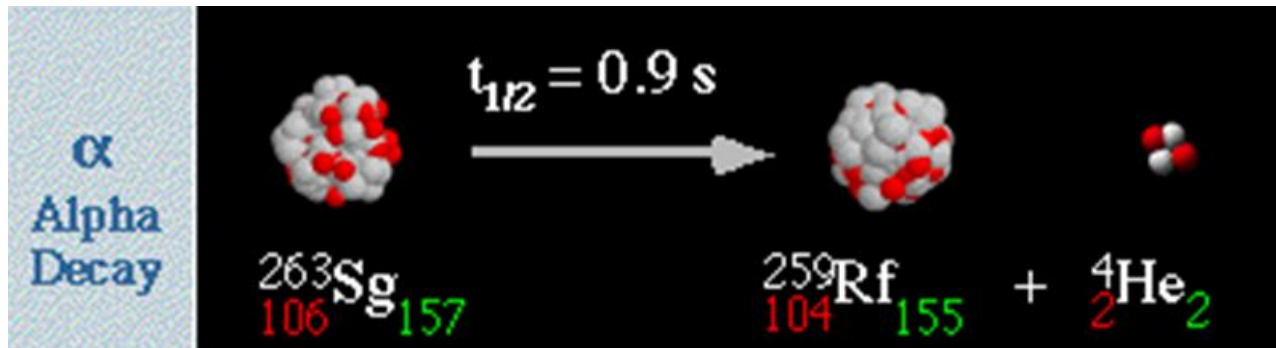


Radiacion: radiacion ionizante

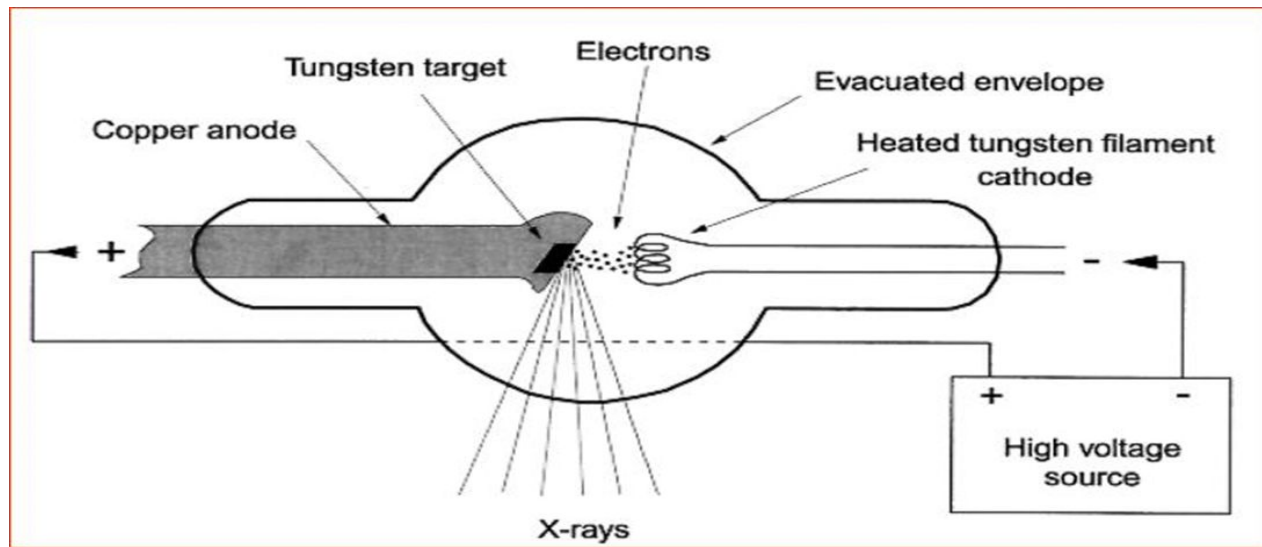
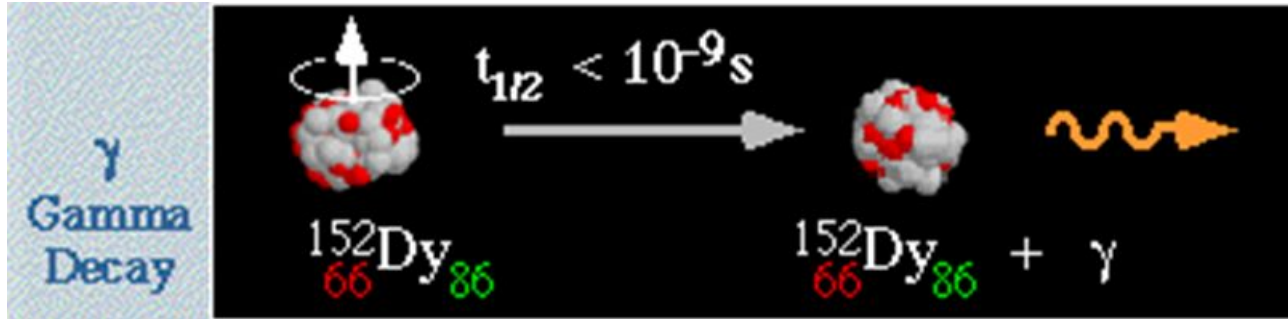
- Suficiente energia para ionizar atomos
- Sacar o adicionar un electron
- Queda un ion cargado que interactua con la materia.



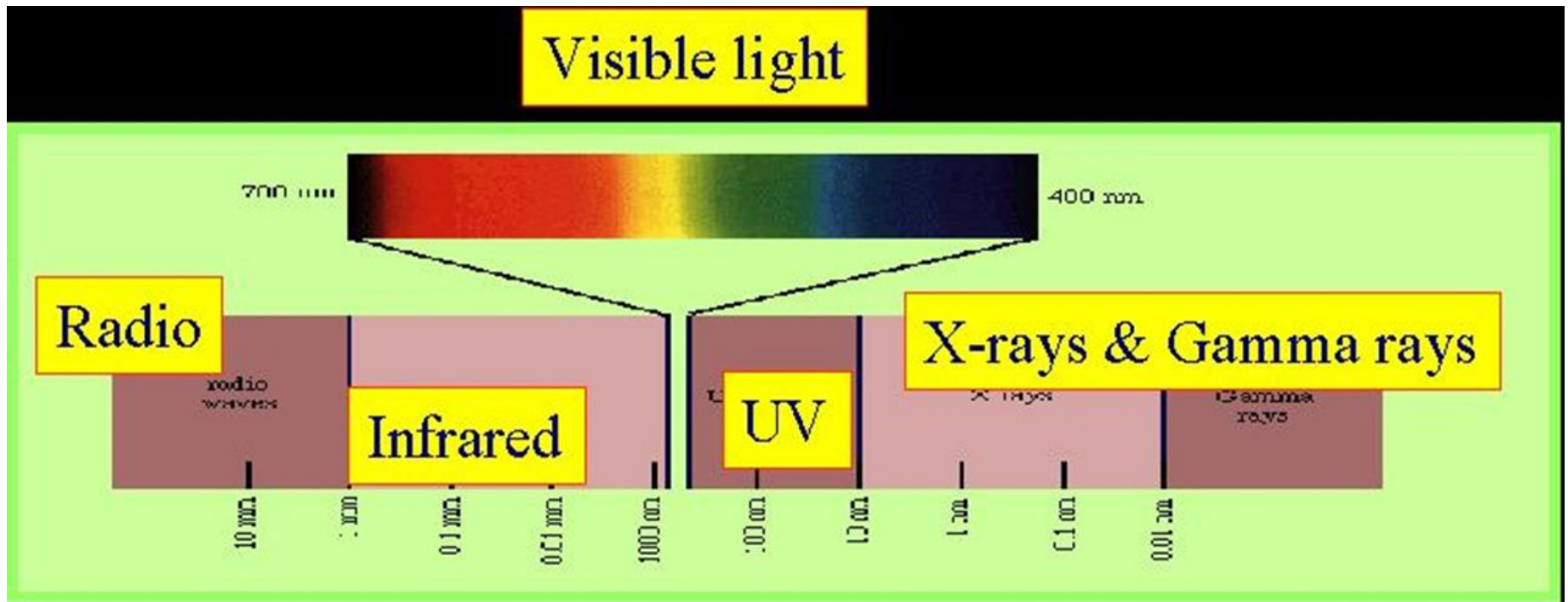
Tipos de RI



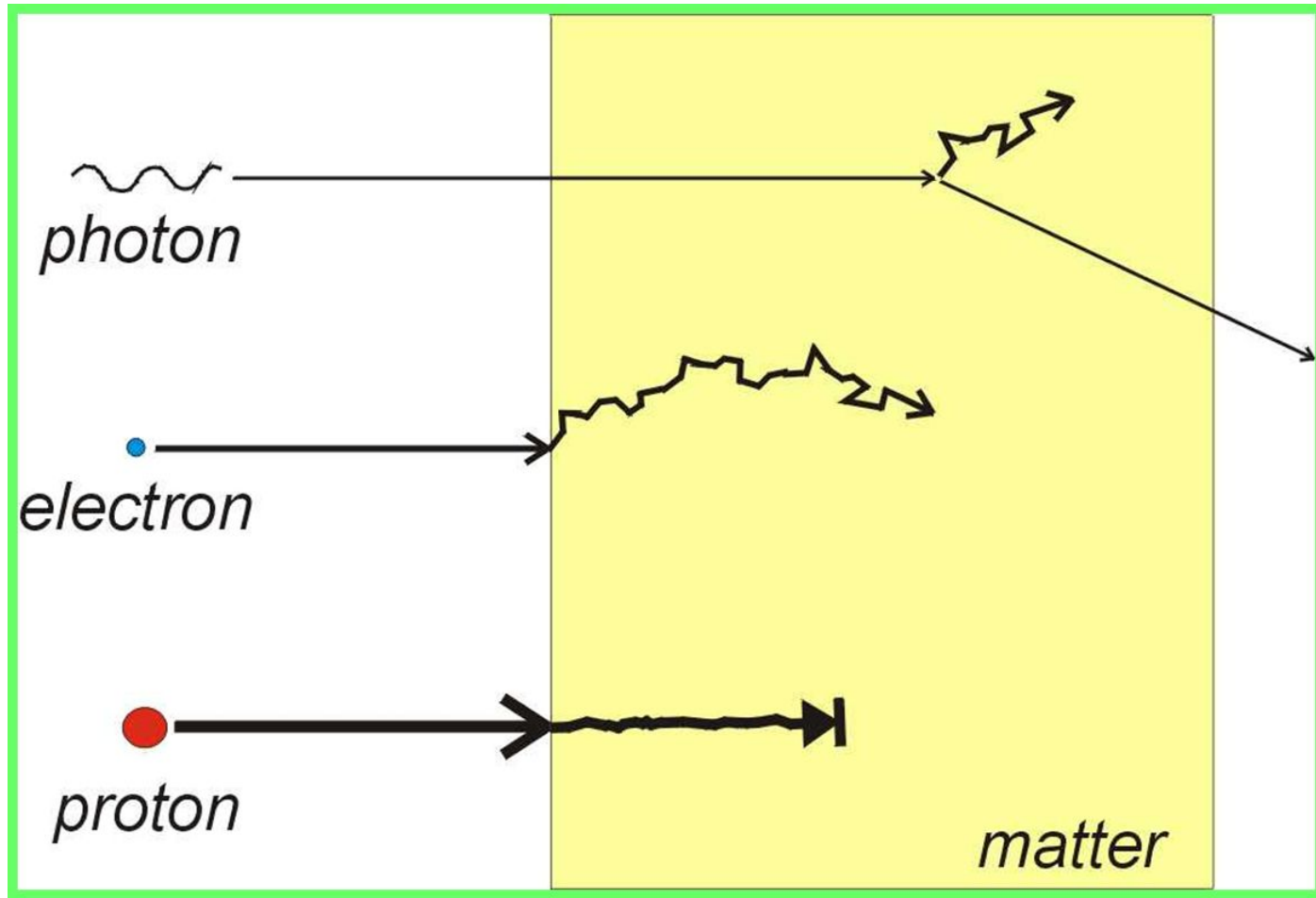
Tipos de RI



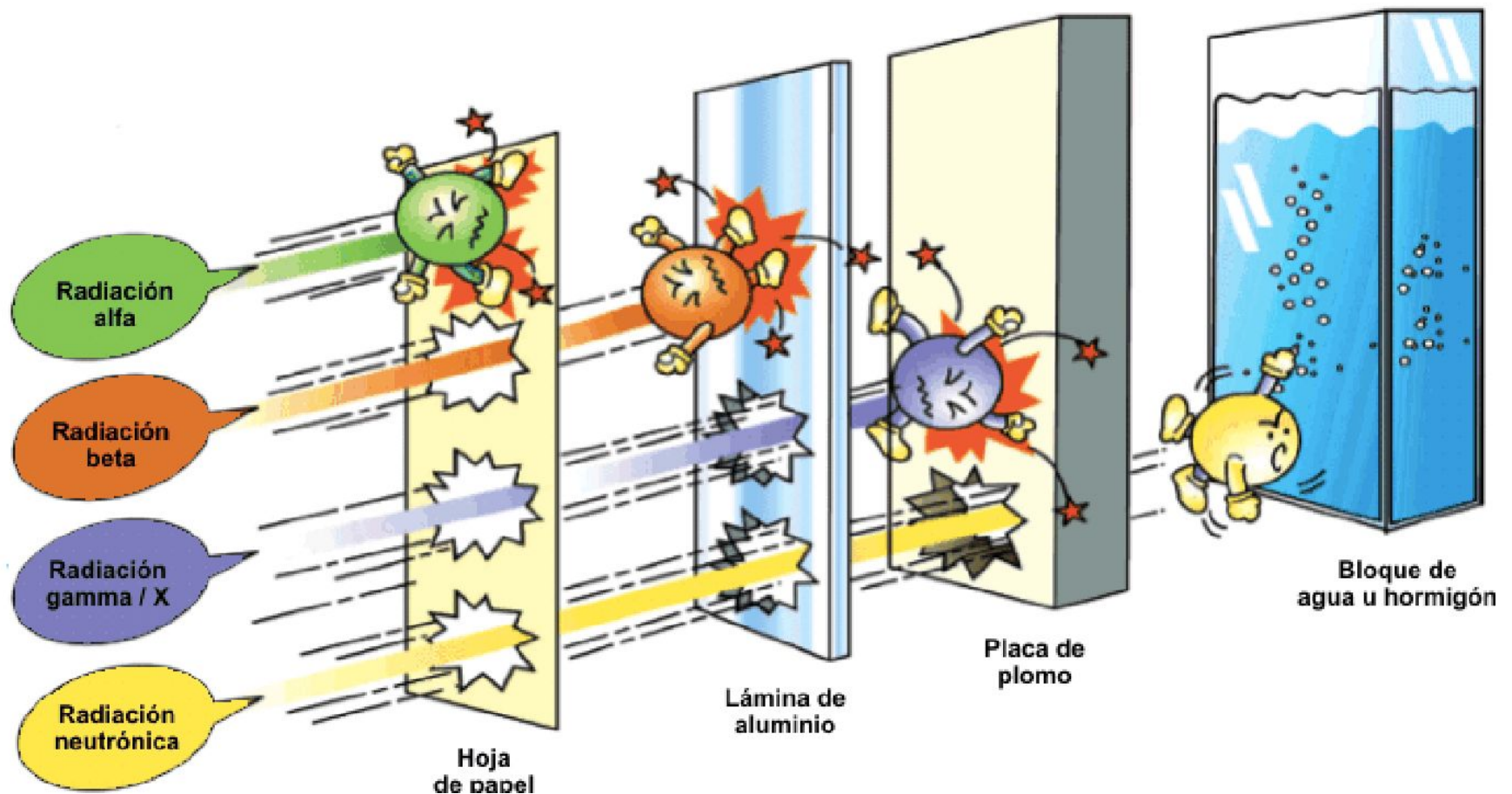
Espectro de las radiaciones



Radiaciones ionizantes



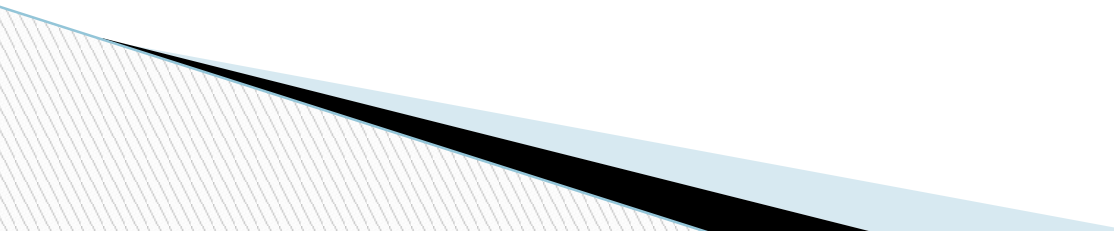
Radiaciones ionizantes



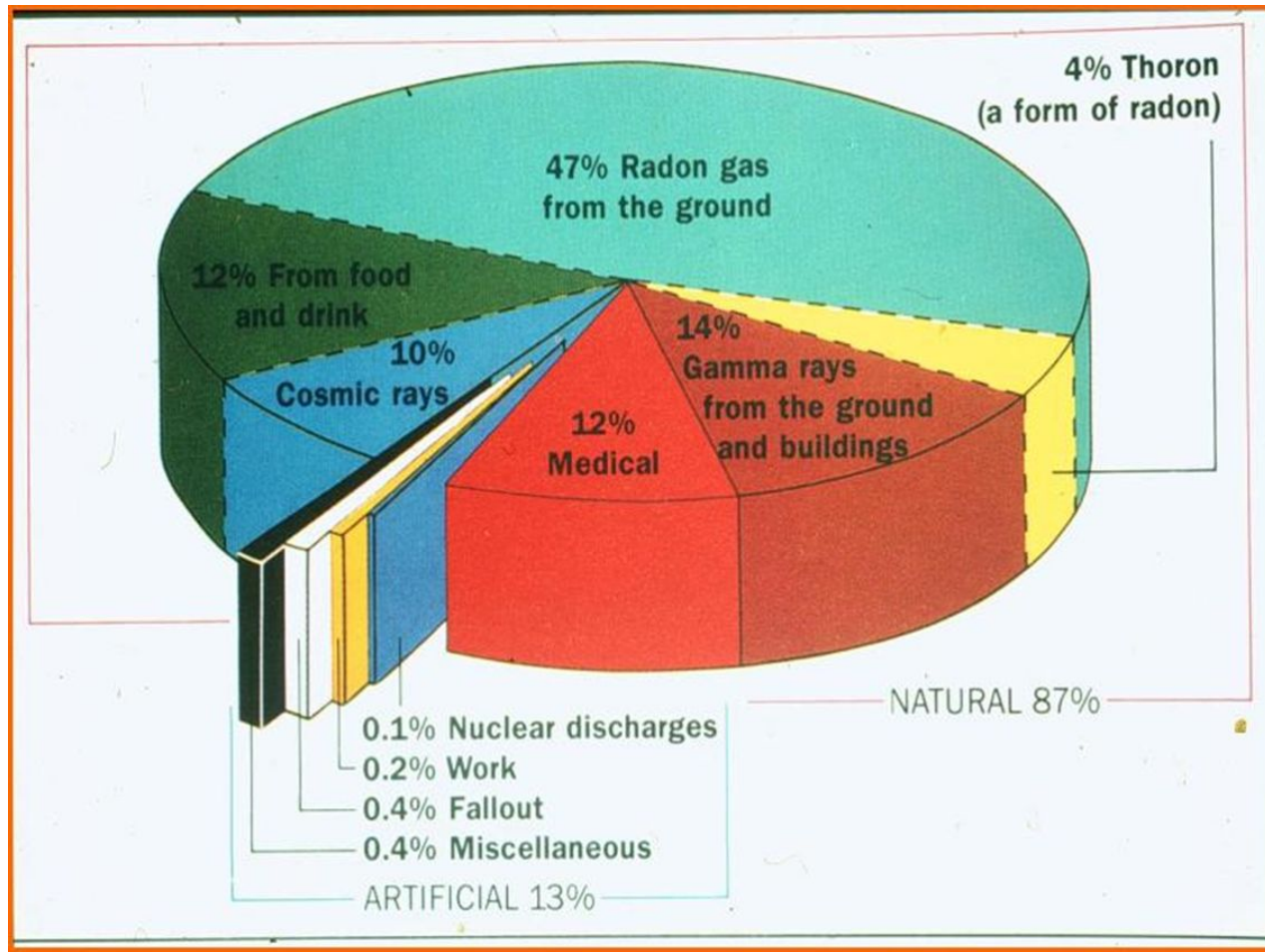
Radiacion natural

- ▣ 2,5 mSV año
 - ▣ Rango tipico hasta 10 mSv año en algunas partes del mundo.

 - ▣ Por 80 años

 - ▣ 200 mSv
 - ▣ 800 mSv
- 

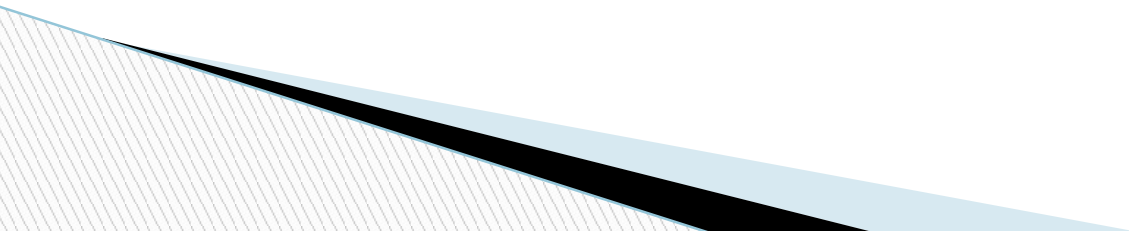
Exposicion a RI en UK



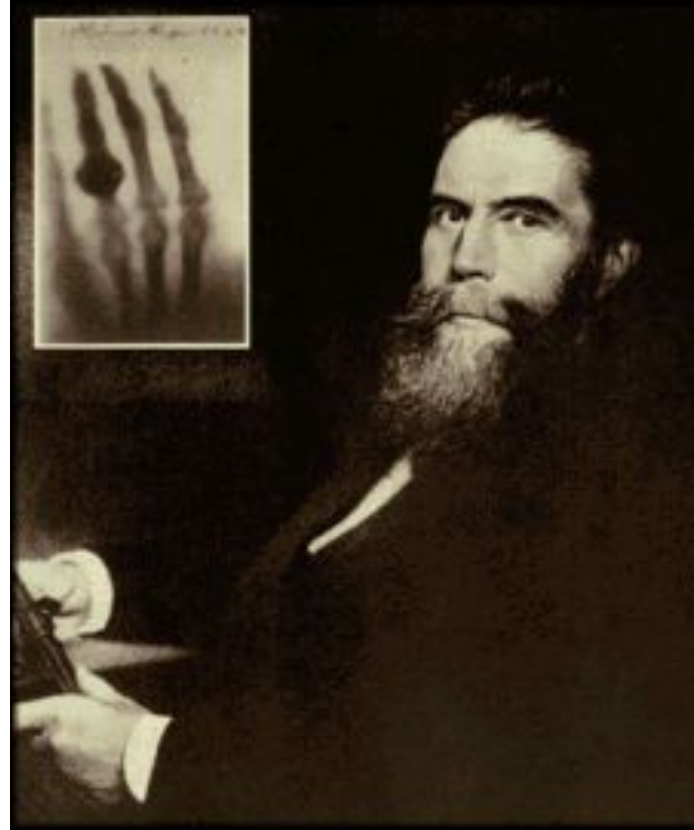
Naturaleza de las actividades y exposiciones naturales , artificiales o accidentales. Francia

- Exposicion Natural : 2,5 a 5 mSv .
- Profesionalmente expuestos : 250.000
- Exposiciones accidentales :
 - 51 % actividades industriales
 - 20 % investigacion
 - 13 % nuclear civil
 - 5 % nuclear militar
 - 11% actividad medica
- **89 % NO SON MEDICAS**

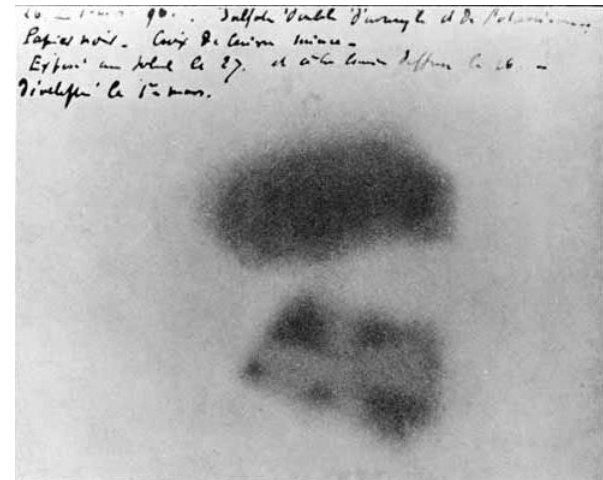
Los pioneros



**Wilhelm Conrad Röntgen .Fisico aleman
8 de noviembre 1895. Rayos x.
Premio nobel de Fisica 1901**



**Antoine Henri Becquerel . Fisico Frances
Radioactividad natural 1896 . Sales de uranio. Decae
lentamente , particulas Alfa.
Premio nobel de Fisica 1903.**

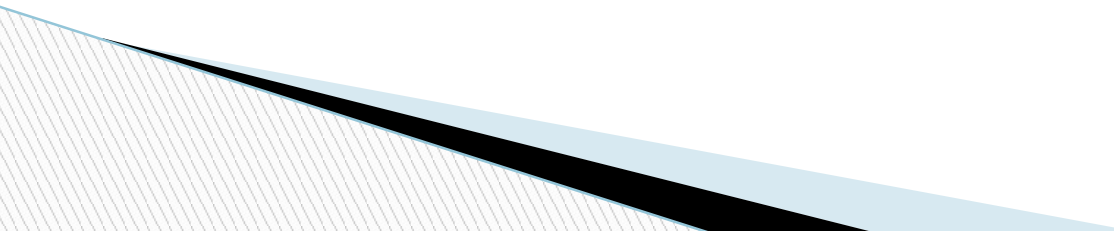


▣ Las primeras observaciones

Las primeras observaciones

- Primer caso descrito de cáncer radioinducido , fue hecho por Frieben , en 1902 , 7 años solamente después del descubrimiento de Roentgen , era un trabajador de 33 años que verificaba en funcionamiento de los tubos de rayo x .
-por su propia mano. Cáncer cutáneo y radio dermatitis crónica.

Las primeras observaciones

- Mielo displasias y aplasias medulares
 - Marie Curie muere en 1934 “ Leucemia mieloide crónica”
 - Anemia perniciosa de rápida progresión :
mielo displasia ? Aplasia medular radio
inducida ?
 - Irene Joliot Curie muere 1956 : leucemia
mieloide crónica agudizada
- 

Maria Salomea Skłodowska-Curie
Química- Física . Radium . Alfa , beta , gamma.
Premio nobel de Física 1903
Premio nobel de Química 1911

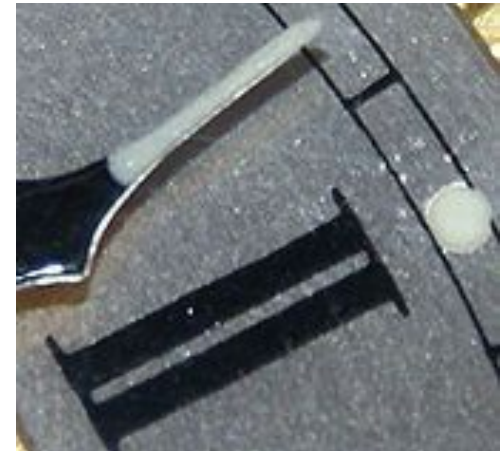


Irene Joliot Curie



Las primeras observaciones

- ❑ Sociedad alemana Roentgen 1936 , monumento a los martires (Hamburgo) :169
- ❑ 1959 la lista aumenta a 191 (65 franceses)
- ❑ Pintores de diales luminecentes , con radium , afinaban el pincel con los labios.
- ❑ Cohorte de 1700 trabajadores , 48 muertos por osteosarcoma de la mandibula



Las primeras observaciones

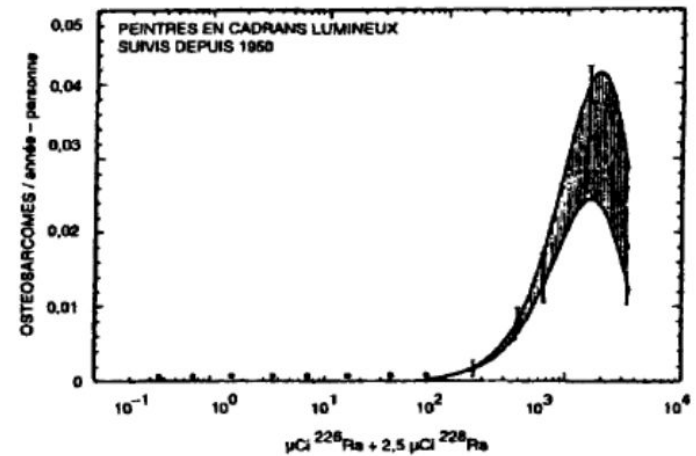
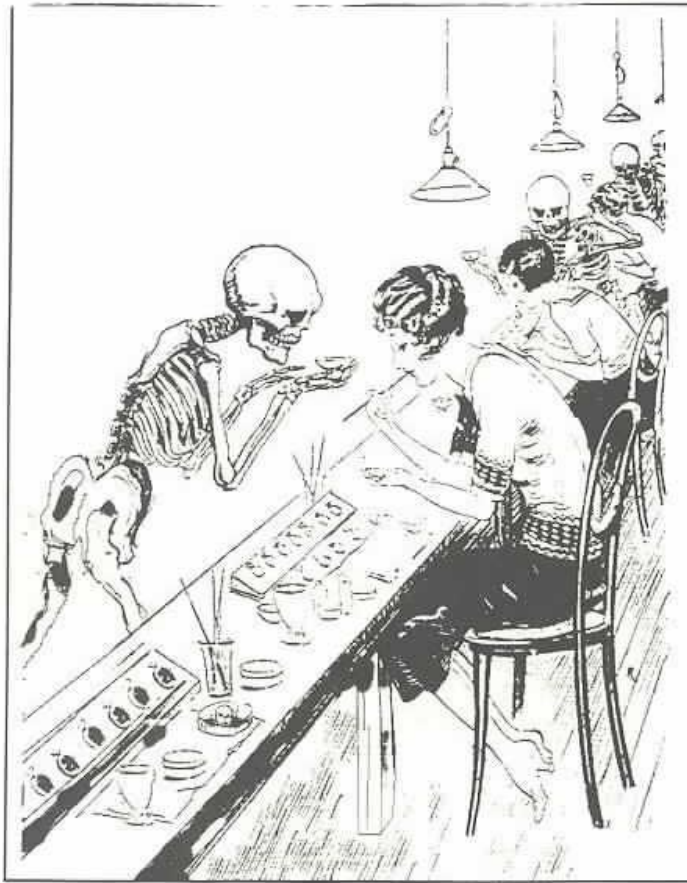
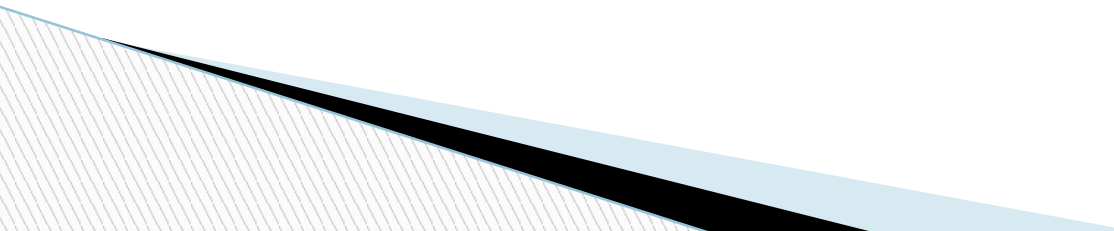


Figure 3. Relation dose-effet pour les ostéosarcomes provoqués par une irradiation interne par le radium 226 et le radium 228 (émetteur α de 1 600 ans de période) chez les peintres en cadrans lumineux. Aucune augmentation de la fréquence des cancers n'est observée pour des activités faibles. À partir d'une activité correspondant à une irradiation totale de quelques grays, la fréquence (exprimée en nombre de cas par an par personne exposée au risque) croît d'abord très lentement puis rapidement, passe par un maximum pour quelques dizaines de grays, puis décroît. La fonction qui décrit le mieux cette relation dose-effet est : $I = (c + bD^2) \cdot e^{-kD}$ où D est la quantité de radium fixée. La zone grisée indique la bande couverte par la fonction. Les barres d'erreur correspondent à l'erreur standard [54].

Las primeras observaciones

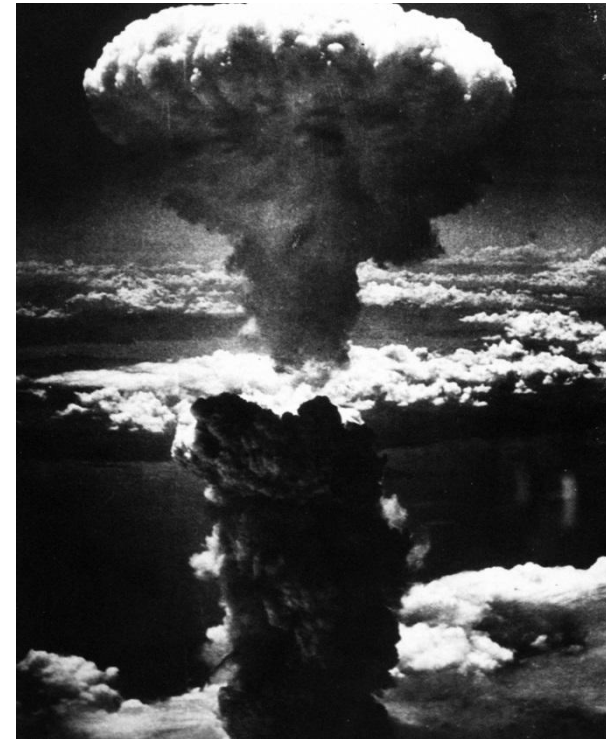
- En los 40 s , se verifico la frecuencia anormal de leucemia en los radiologos
 - Reporte de 1944 .
 - Causa de muerte de los radiologos : 4,6 %
 - Medicos de otras especialidades : 0,4 %
- 

Las primeras observaciones



Explosiones atómicas

- ▣ 6 agosto 1945 , HIROSHIMA. 580 mts
- ▣ 330.000 habitantes
- ▣ 45.000 muertos inmediatos
- ▣ 15.000 tres primeras semanas
- ▣ 60.000 en el primer año.



Explosiones atómicas

- ▣ 9 agosto 1945 , NAGASAKI . 500 mts
- ▣ 250.000 habitantes
- ▣ 31.000 muertos inmediatos
- ▣ 32.000 tres primeras semanas
- ▣ 17.000 en el primer año.



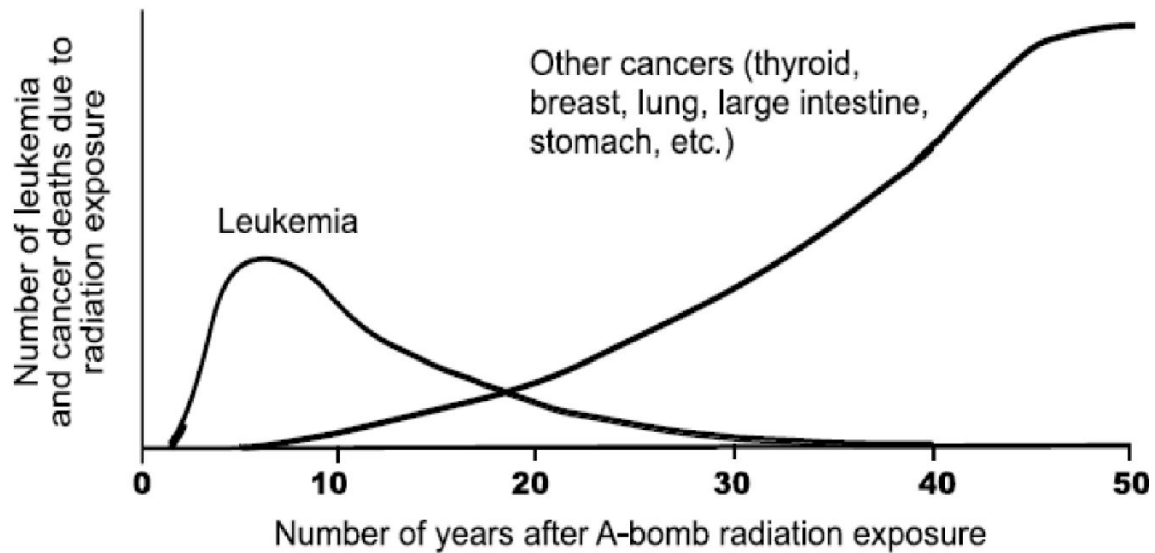
Comision RERF

- 1947 Atomic Bomb Casualties Commission (ABCC)
- 1975 Radiation Effect Research Foundation (RERF)
- Cuatro articulos 1994 . Canceres radioinducidos.
- Aumento de riesgo de leucemia (agudas)2 a 3 años , pick 8 a 10 años , vuelve a tasa casi normal despues de 30 años.
- 86.000 personas , entre 1950 y 1985 , leucemias esperadas “normalmente” 156.
- 231 75 atribuibles a radiacion.
- Sin aumento de riesgo para dosis menores a 200 mSv

Comision RERF

- Tumores solidos
- 1950 y 1985
- Casos esperados .6581
- Casos observados 6887306
- No se observo exceso de riesgo con dosis inferiores a 200-500 mSv
- Riesgo claramente detectable :esofago , estomago , colon , pulmon , mama , mieloma.
- Riesgo probable : vejiga , utero , ovario , SNC .
- Sin riesgo detectado : recto , higado , prostata.

Bomba A.



Modelos de proyección de riesgo de cáncer por RI

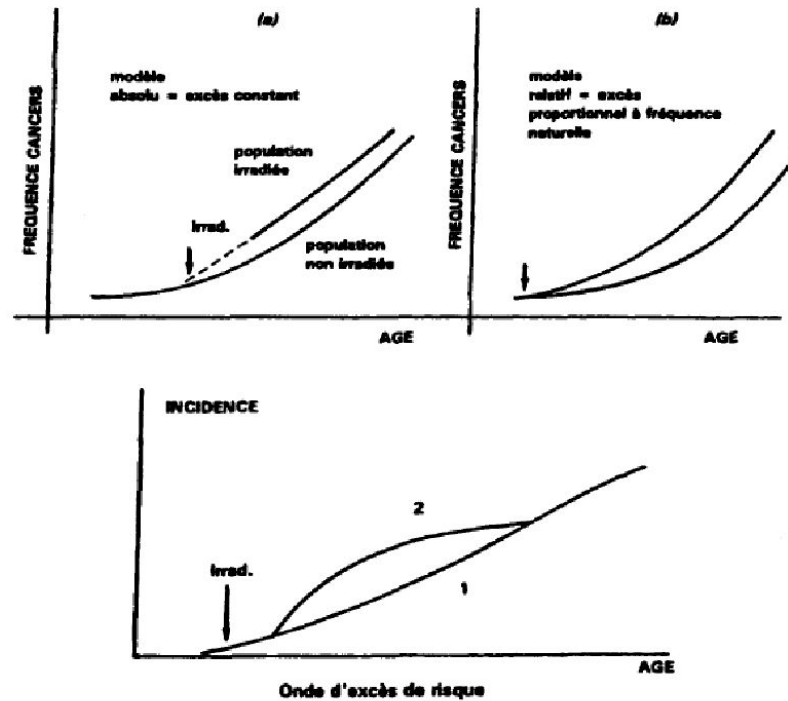
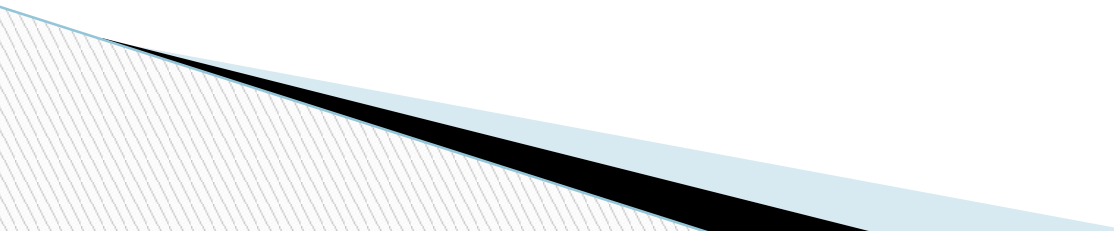


Figure 1. a, b. Modèle de projection du risque cancérogène. La fréquence naturelle des cancers, très basse au-dessous de 40 ans, augmente ensuite rapidement avec l'âge. Dans le modèle additif à risque constant après l'irradiation, il s'ajoute aux cancers spontanés un nombre supplémentaire constant de cancers jusqu'au décès. Dans le modèle multiplicatif, la fréquence est multipliée par un facteur constant. De ce fait, le nombre de cancers en excès augmente rapidement avec l'âge en même temps que la fréquence naturelle croît. c. Dans un troisième modèle qui est celui dont la validité a été prouvée pour les leucémies et les ostéosarcomes, il s'ajoute à la fréquence de base une onde d'excès de cancers pendant une quinzaine d'années. Il est possible que ce dernier modèle soit aussi valable pour d'autres cancers.

Radiodiagnostico

- ▣ Radioscopias repetidas por TBC cáncer de mama. Boice et al .1991
 - ▣ Medio de contraste Thorotrast , oxido de torio , medio de contraste usado hasta los años 50.
 - ▣ Se fija al Hígado y MO.
 - ▣ Leucemia , cáncer hepatico y via biliar.
- 

Radiodiagnostico

- Cohorte Danesa , 50 años de seguimiento ,
tasa acumulativa de cáncer hepatico 50 %

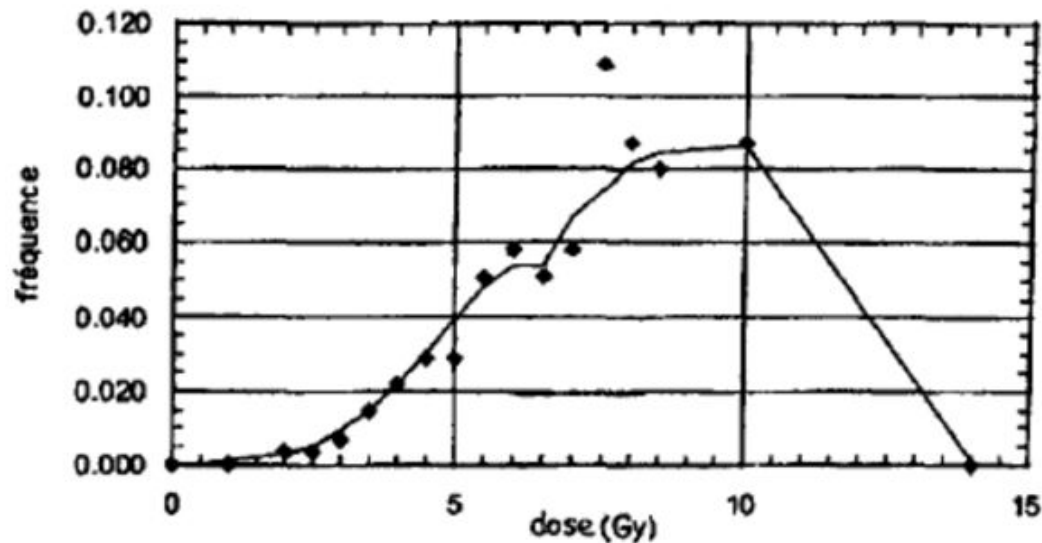


Figure 4. Fréquence des cancers du foie après injection du Thorostrast chez la femme (étude danoise – rapport UNSCEAR 1994).

Radioterapia terapeutica enfermedades NO cancerosas

- ▣ Hasta los años 50 y 60 , algunos grays , decenas de grays.
- ▣ Espondiloartritis anquilosante. Dosis 2 a 6 gy , todo el raquis .
- ▣ 14.000 pacientes 1935 -1954.
- ▣ Frecuencia de leucemias x 5.
- ▣ Pick 3 a 5 años post RT.

- ▣ Hipertrofia del Timo en Niños , cáncer de tiroides y mama

Radioterapia terapeutica enfermedades NO cancerosas

- ▣ U de chicago 1940 , RT a estomago por acidez . Funcionaba Cáncer gastrico.
- ▣ Tinea Capitis , 12 primeros años de la inmigracion a Israel 1949-1960.
- ▣ 17.000 niños con RT de cuero cabelludotumores cerebrales.
- ▣ Dosis media al cerebro 1,5 gy .
- ▣ RR 6,9 (4,1 a 11,6)
- ▣ 2 a 3 gy RR de 20

Efecto de la edad a la cual se expuso.

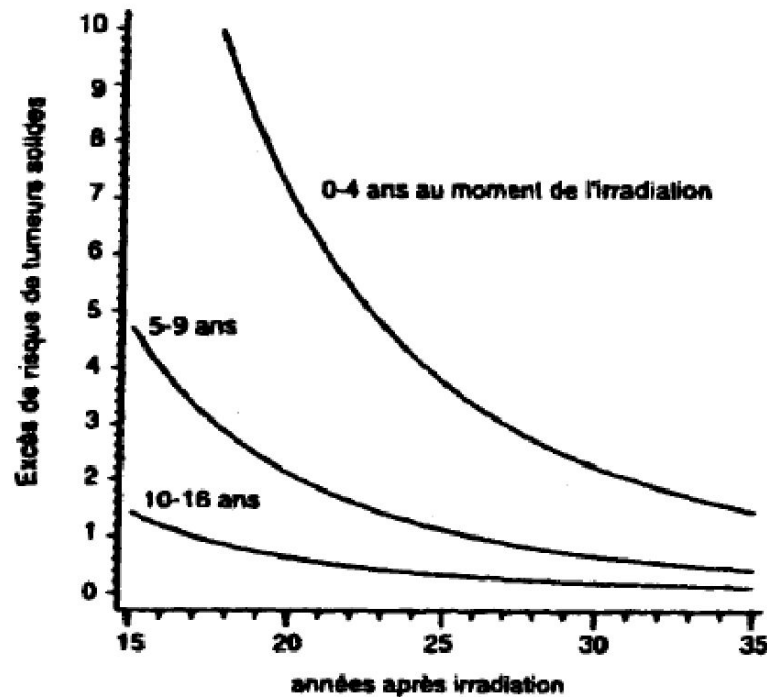



Figure 2. Excès de risque relatif d'apparition de cancers solides chez les enfants irradiés à des âges entre 0 et 16 ans. Pour ces groupes d'enfants, on observe une diminution statistiquement significative du risque après un délai supérieur à 15 ans, cependant l'excès ne devient pas nul même 35 ans après l'irradiation [75]. Une même diminution du risque a été observée chez les adultes.

Trabajadores de la industria Nuclear

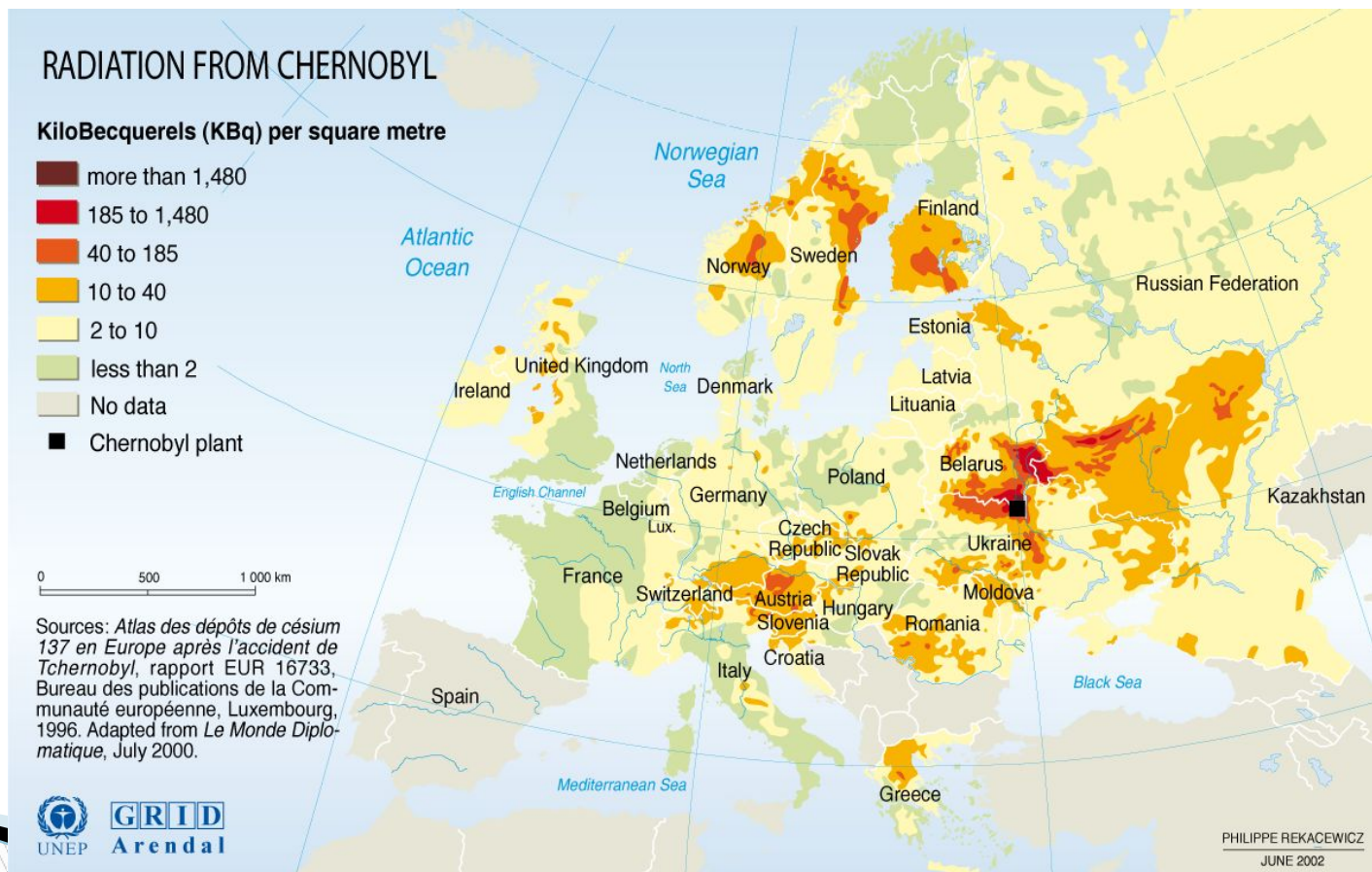
- Dosis fraccionadas , algunos mSv a centenas
 - Riesgo bajo , si es que existe. Potencia estadística.
 - Seguimiento largo y riguroso (2 a 3 años para leucemias y 10 años para solidos).
 - Otros factores : alcohol , tabaco , obesidad.
 - Sesgos . Mortalidad por cáncer es inferior a la poblacion general.
 - Sesgo : Efecto de buena salud de los trabajadores
- 

Trabajadores de la industria Nuclear

- 1994 - 1995
- 95.673 trabajadores . USA , UK , Canada . 6 meses a lo menos de trabajo
- Para dosis acumuladas inferiores a 400mSv , no hay correlacion estadistica entre dosis y leucemia.
- Dosis mayores de 400 mSv : SI

Accidente de Tchernobyl

□ 26 de abril 1986



Sources: UNEP/GRID-Arendal, European Environment Agency; *AMAP Assessment Report : Arctic Pollution Issues*, Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), 1998, Oslo; European Monitoring and Evaluation Programme (EMEP); Co-operative programme for monitoring and evaluation of the long range transmission of air pollutants in Europe, 1999. Adapted from *Le Monde Diplomatique*, July 2000.

Accidente de Tchernobyl

**TABLA 1
EFECTOS DE RADIACIÓN AGUDA EN LOS
OPERARIOS DE EMERGENCIA**

RANGO DOSIS (mGy)	PACIENTES	MUERTES
880 - 2.100	41	0
2.200 - 4.100	50	1
4.200 - 6.400	22	7
6.500 - 16.000	21	20
TOTAL	134	28

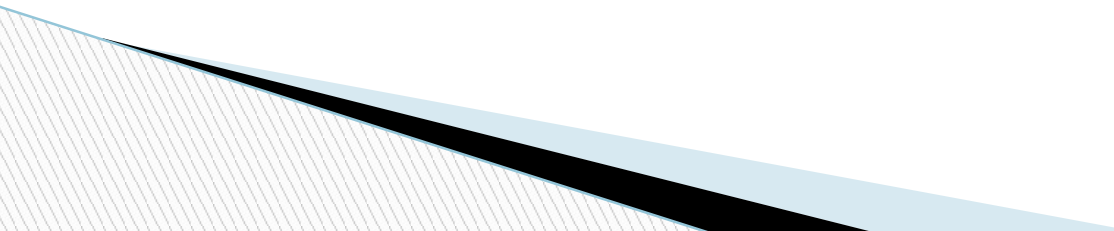
Accidente de Tchernobyl

DISTRIBUCIÓN DE DOSIS CUERPO ENTERO 1986-1989 ENTRE HABITANTES DE LAS REGIONES CONTAMINADAS CON MÁS DE 555 KBq/ m² de CESIO -137

DOSIS (mSv)	Personas
5 - 20	88.000
20 - 50	132.000
50 - 100	44.000
100 - 200	1.500
200 - 250	420
>250	250
TOTAL:	273.000

Accidente de Tchernobyl

- Personas evacuadas recibieron 20mSv
 - Bielorrusia 47mSv
 - Rusia 36 mSv
 - Ucrania 83 msv

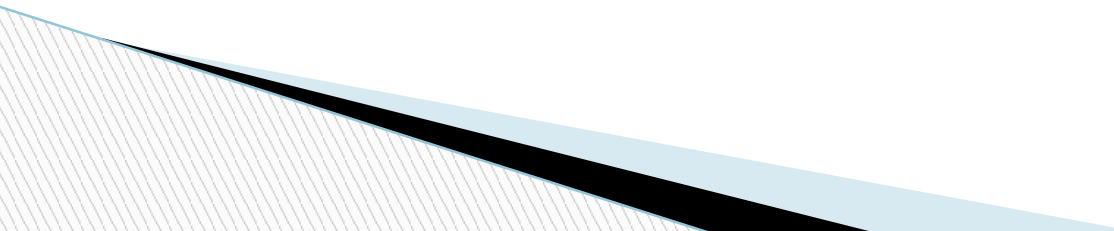
 - IODO 125 : 470mSv
- 

United Nations Scientific Committee on the effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) 2000 report

- No hay evidencia internacionalmente acreditada del aumento de riesgo de leucemia.
- No hay evidencia de un incremento de incidencia o mortalidad por cáncer asociado con la exposición.
- El UNICO impacto de salud pública atribuible a la exposición es el incremento de los cánceres tiroideos infantiles . Zonas endémicas de bocio , inadecuada distribución de potasio de IODO.
- Hay evidencia clara de trastornos psicológicos NO relacionados a la radiación , sino debidos al miedo a la radiación : por rumores de los efectos sobre la salud , stress de la relocalización , etc.
- Estudio de Estonia : liquidadores , exceso de tasa de suicidio los primeros 6 años siguientes al accidente

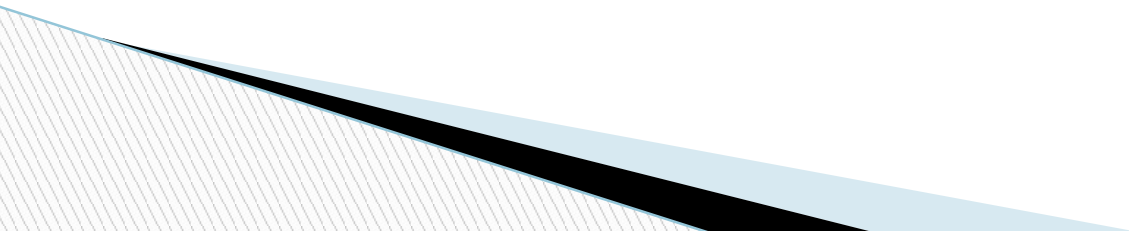
Radiaciones ionizantes y cáncer

- Los diferentes tipos de agresiones genotóxicas.
- 2. Oncogenesis Física .
- A. Radiaciones ionizantes : rupturas simples o dobles del DNA , generacion de radicales libres (hidrolisis)
- Inestabilidad genética , alteracion del proto-oncogen ret , se ha visto en los canceres papilares de la tiroides en ninos expuestos en el accidente de Tchernobyl
- B. Rayos ultravioletas
- Exposicion solar : canceres espinocelulares , basocelulares .
- Mutacion en genes supresores de tumor , p 53.
- Deficit inmunitario a nivel cutáneo .

- El cáncer es una enfermedad genética y epigenética.
 - El órgano enfermo es el genoma.
- 

Accion biologica

RI



Accion biologica de las RI

▣ **Fase Fisica :**

- ▣ Muy corta 10 -13 segundos. Ionizacion y excitacion molecular. Se deposita la energia

▣ **Fase Fisico-Quimica :**

- ▣ De segundos a minutos , las moleculas ionizadas y excitadas reaccionan entre ellas y con moleculas vecinas
- ▣ Efecto directo : macromoleculas celulares . ADN
- ▣ Efecto indirecto : lisis del agua. 70 a 80 % de los casos
- ▣ Oxigeno , radicales libres

Accion biologica de las RI

M. Tubiana / Cancer/Radiot

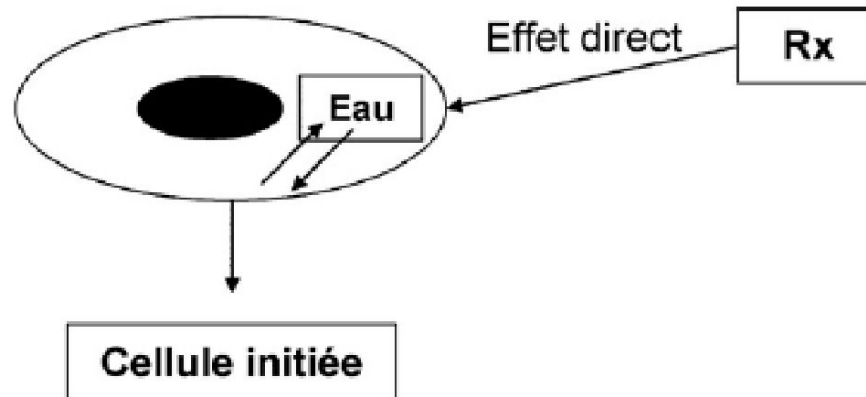
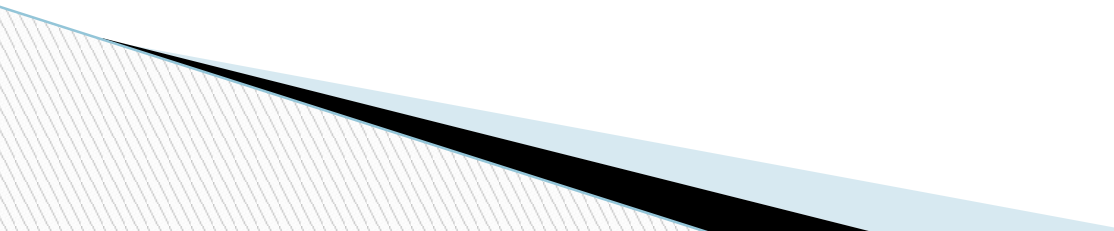


Fig. 1. Schéma de la formation d'espèces actives de l'oxygène dans l'eau intracellulaire sous l'influence des rayonnements ionisants et de la réaction cellulaire fondée sur la synthèse de molécules qui neutralisent ou détruisent ces radicaux oxydants. Ceux-ci sont la principale cause de lésions de l'ADN et d'initiation (première étape de la cancérogenèse).

Accion biologica de las RI

- ▣ **Fase biologica :**
 - ▣ **Accion sobre los acidos nucleicos**
 - ▣ Ruptura de una hebra sin gap : facilmente reparable.
 - ▣ Ruptura de una hebra con gap , perdida de una base.....se demora mas la reparacion.
 - ▣ Alteracion de base No letal , mutacion
 - ▣ Ruptura doble hebra
- 

Accion biologica de las RI

Dommages endogènes et radio-induits de l'ADN

Dommages	endogènes /cellule/jour	radio-induits /Gy
Cassures simple brin	55 000	1000
Pertes de bases	12 600	?
Dommages de bases	3 200	2000
Cassures double brin	8	40
Pontages ADN/ADN	8	30
Pontages ADN/protéine	quelques-unes	150
Lésions multiples localisées (LMDS)	quelques-unes?	?

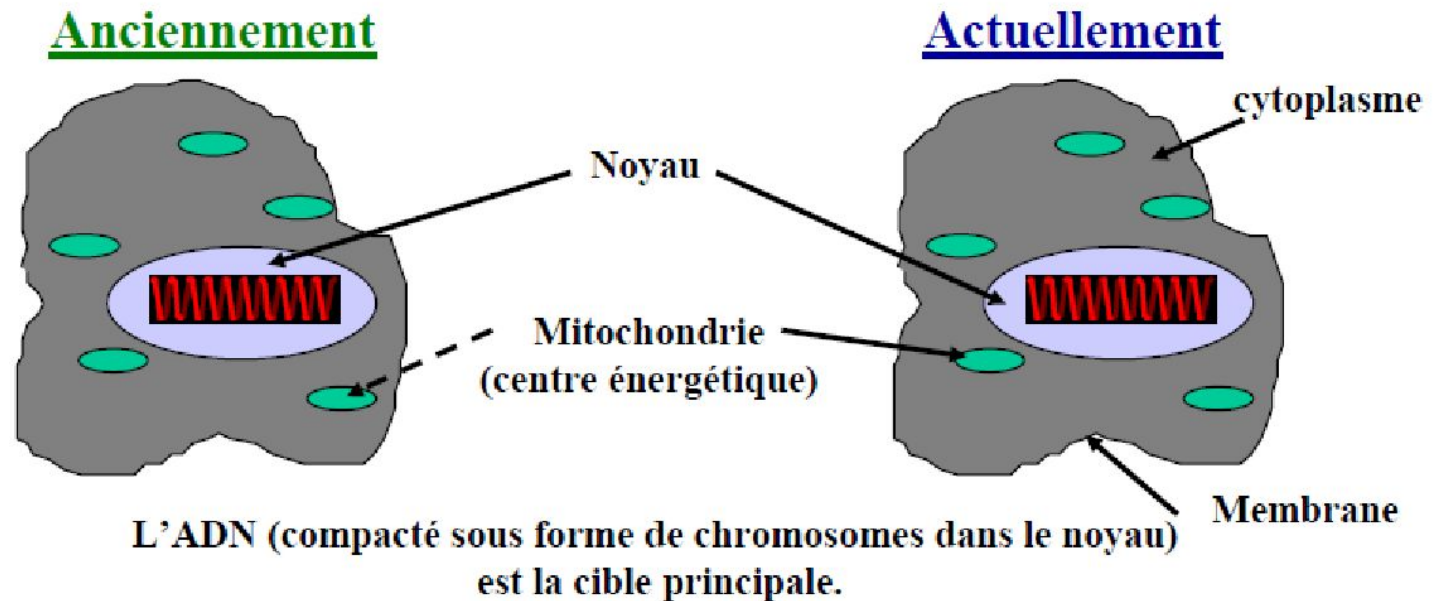
Accion biologica de las RI

- ▣ A.Mecanismos moleculares de la activacion de los oncogenes y de la inactivacion de los genes supresores de tumor.
- ▣ Canceres papilares de la tiroides , implicando al proto-oncogen ret , inversion del brazo largo del cromsoma 10 , es encontrado en mas del 70 % de estos canceres en los ninos expuestos en Tchernobyl.

Accion biologica de las RI

- ▣ **Fase biologica**
- ▣ **Accion sobre la proteinas**
- ▣ Alteracion de permeabilidad de la membrana , bombas ionicas
- ▣ Disminucion de la comunicaci3n intercelular. Perturbacion en las proteinas de union
- ▣ Modificacion de la transduccion transmembrana
- ▣ **Accion sobre los lipidos**
- ▣ Peroxidaciones lipidicas , disminucion de la fluidez de la membrana

Efectos biologicos RI



L'intégrité de l'ADN détermine la réponse cellulaire aux radiations.
(membranes, cytoplasme et mitochondries d'importance plus faible)

L'état des membranes (récepteurs), du cytoplasme (protéines de signalisation), des mitochondries (centres énergétiques et implication dans l'apoptose) ainsi que de l'ADN conditionnent la réponse cellulaire aux radiations

Efectos biológicos RI

1 Gy = 1000 à 2000 lésions par noyau cellulaire...

... en combien de temps ? → DEBIT DE DOSE +++

= capacité de « suivre » pour les mécanismes de réparation...

L é s i o n s	① « natu- relles »	② Induites par irradiation			
		1 Gy/sec	1 Gy/min	1 Gy/h	2,6 mGy/an
		Hiroshima	radiothérapie		Irradiation naturelle
Nb de lésions par sec et par noyau	2	2000	33	0,00006	0,00000015

Accion biologica de las RI

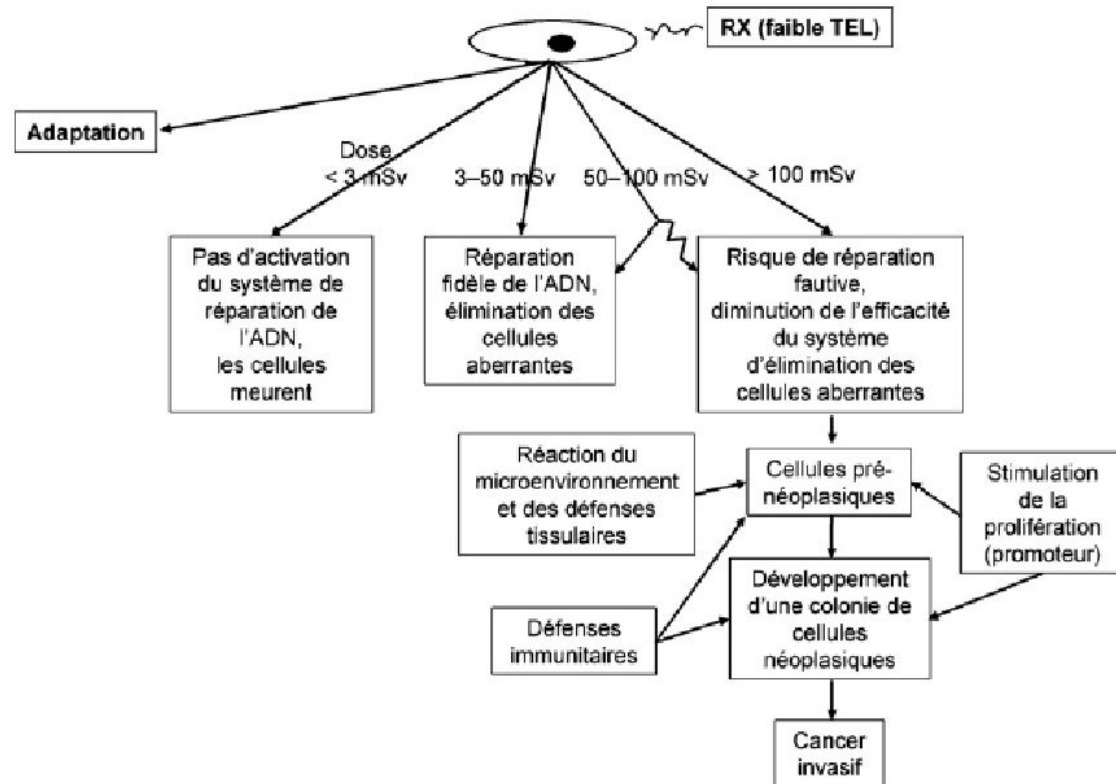
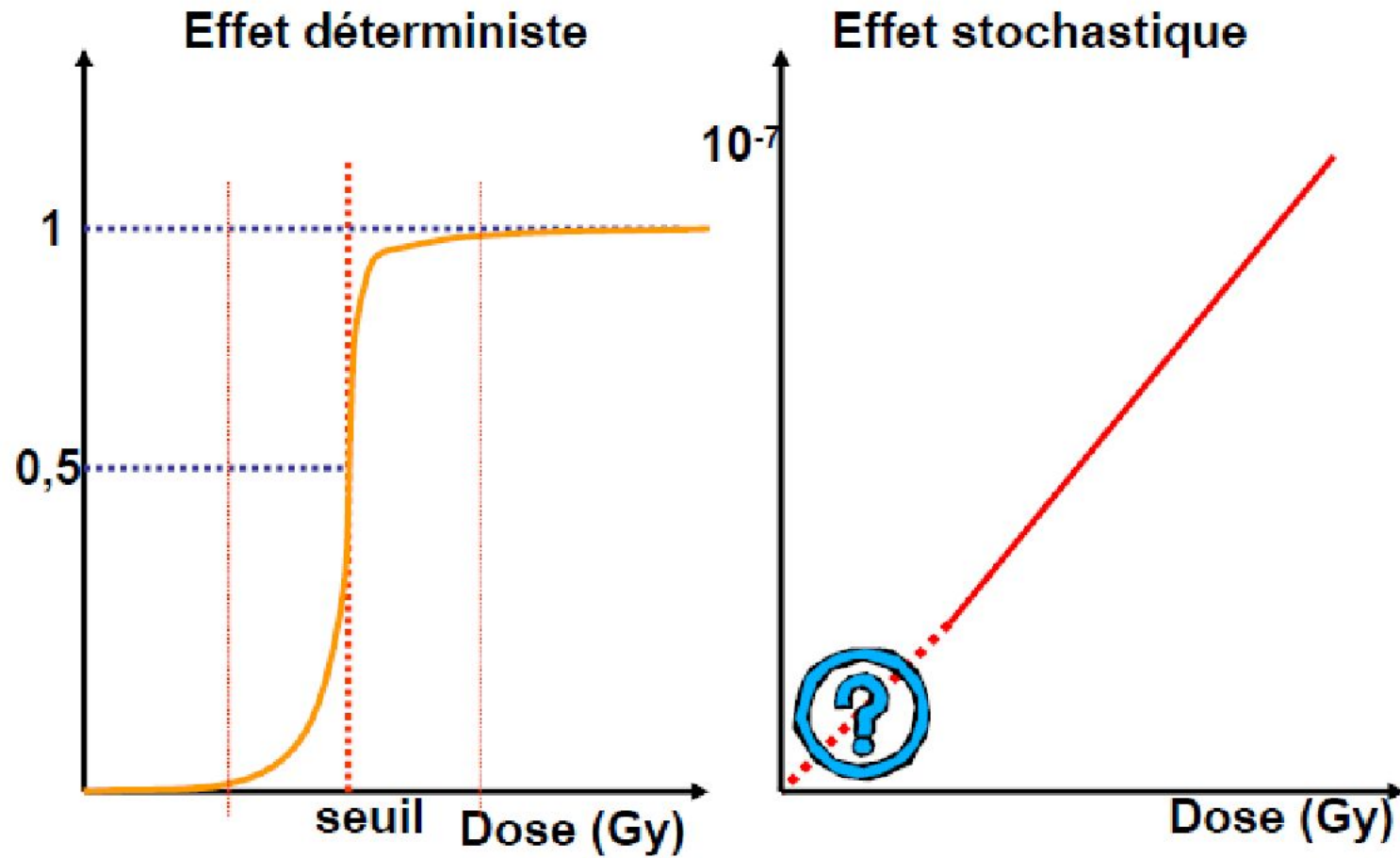


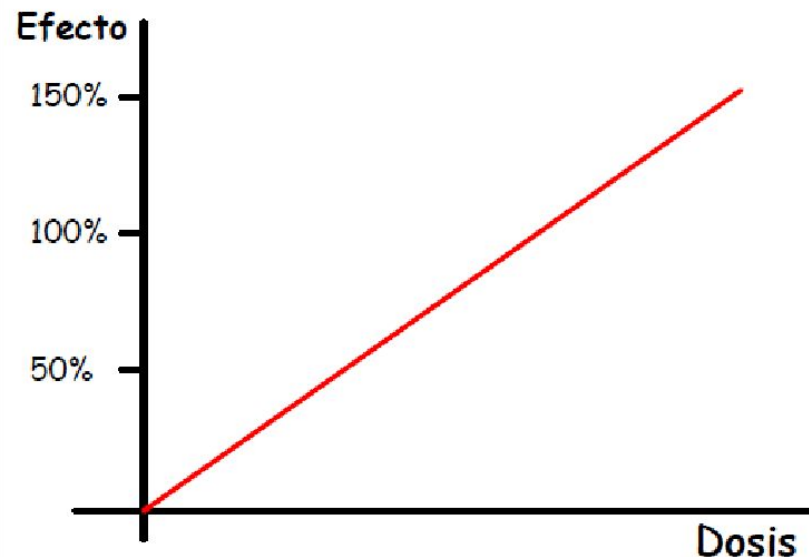
Fig. 2. Devenir des cellules irradiées en fonction de la dose : initiation et promotion. Facteurs ralentissant et accélérant la promotion. Opposition entre les défenses cellulaires (réparation de l'ADN et élimination des cellules lésées) et les agents de promotion (stimulation de la prolifération cellulaire et perturbation des communications intercellulaires, mutation et phénomènes épigénétiques). Compétition entre les sous-clones dérivés de la (ou des) cellule(s) initiée(s). La promotion se termine quand une cellule a acquis l'autonomie de prolifération.

Probabilité de survenue



Proteccion radiologica

• Efectos estocásticos



Procesos probabilísticos

La probabilidad de ocurrencia aumenta con la dosis en forma lineal

NO HAY UMBRAL

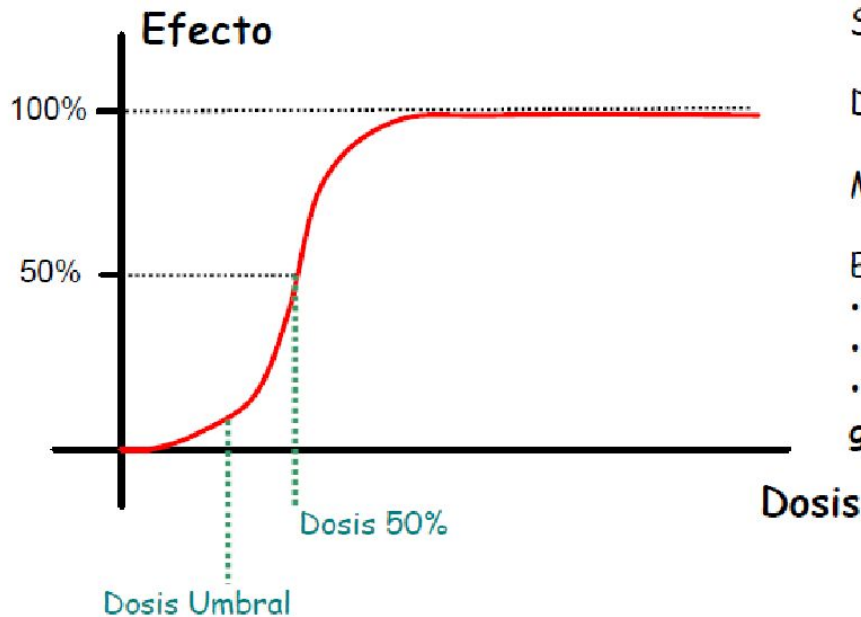
Por lo tanto se espera que cualquier dosis por pequeña que sea tendrá efecto

Ejemplos:

- Carcinogénesis
- Mutaciones

Epidemiología

• Efectos determinísticos



Relación sigmoidea

Similar fármaco

Saturación

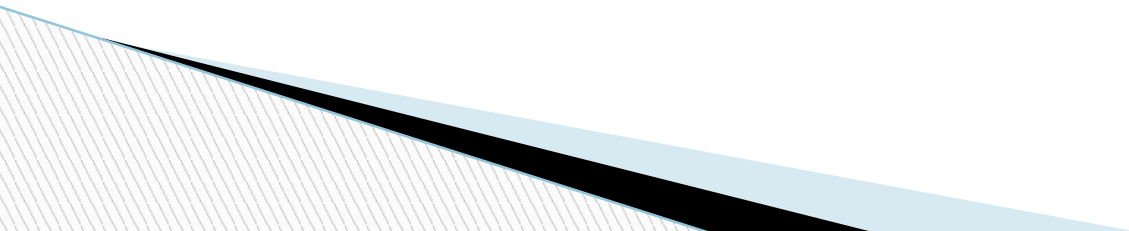
Dosis Mínima Umbral

Medida Potencia: D_{50}

Ejemplos:

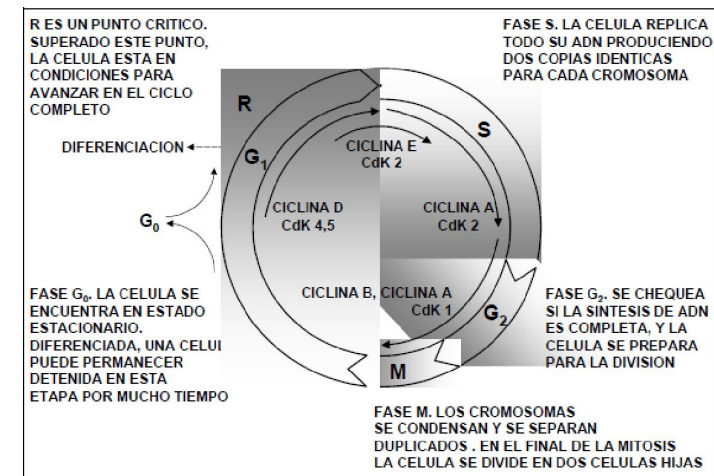
- Linfopenia
- Pérdida de pelo
- Transtornos gastroint.

Efecto en ciclo celular

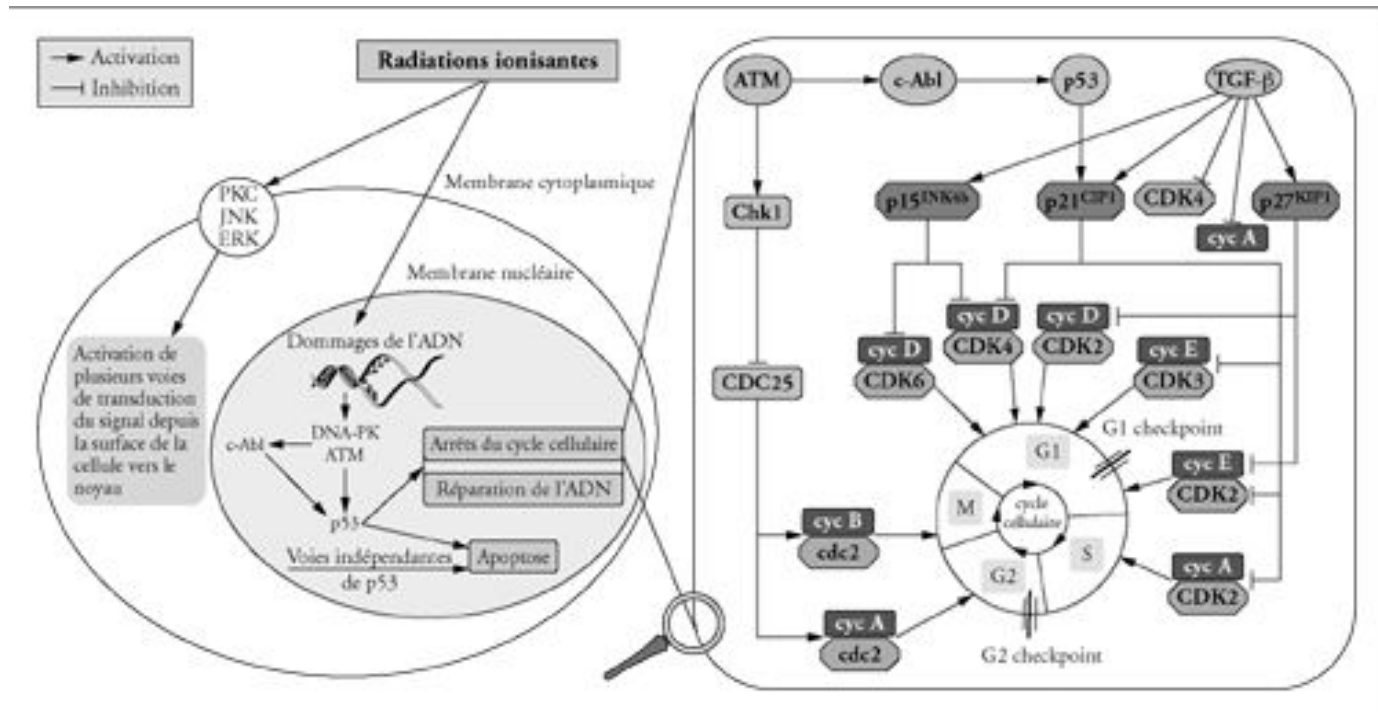


Ciclo celular y RI

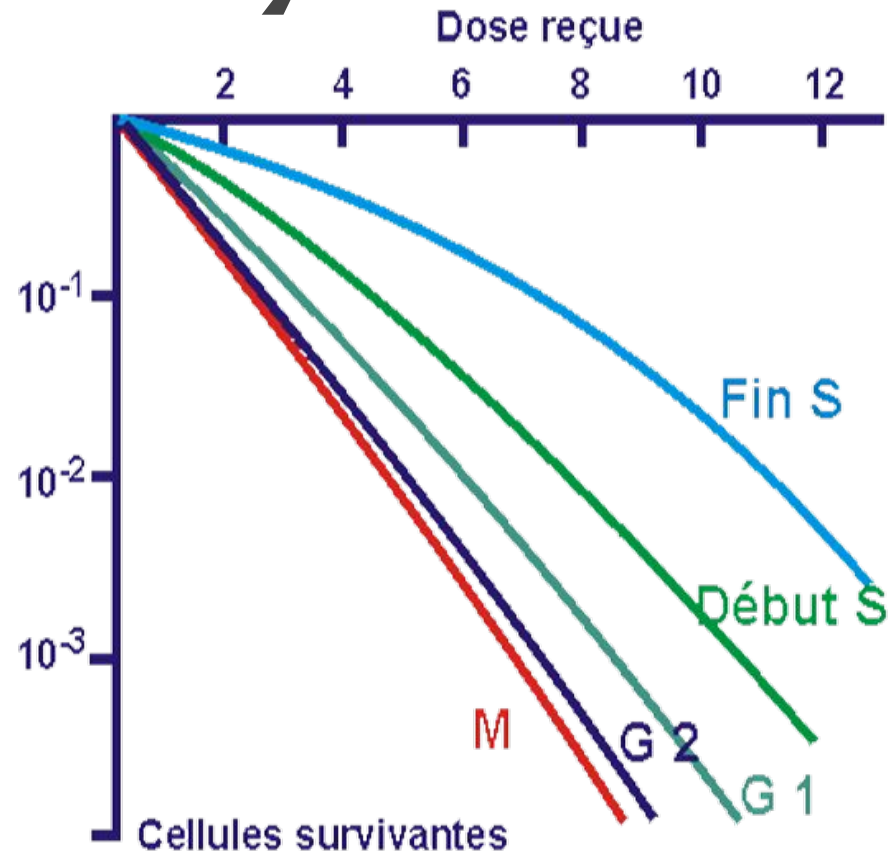
- ❑ Baja la tasa de mitosis , por un retardo en la progresión del ciclo celular.
- ❑ La progresión en el ciclo esta controlado por la activacion e inactivacion de quinasas especificas (quinasas ciclino dependientes).
- ❑ Complejo quinasa ciclina , regulado por fosforilaciones e inhibidores de ciclino quinasas.
- ❑ Check point G1-S , G2 -M



Ciclo celular y RI



Ciclo celular y RI



Courbe de survie des cellules de hamster chinois irradiées à diverses phases du cycle mitotique, après blocage et relargage du cycle cellulaire. On remarquera la sensibilité très importantes des phases M, G2 et G1 (là où existent des points de contrôle démontrés), et à l'inverse une sensibilité moindre pendant la phase S (les erreurs sont retranscrites telles quelles).

Temps

10^{-15} s

10^{-6} s

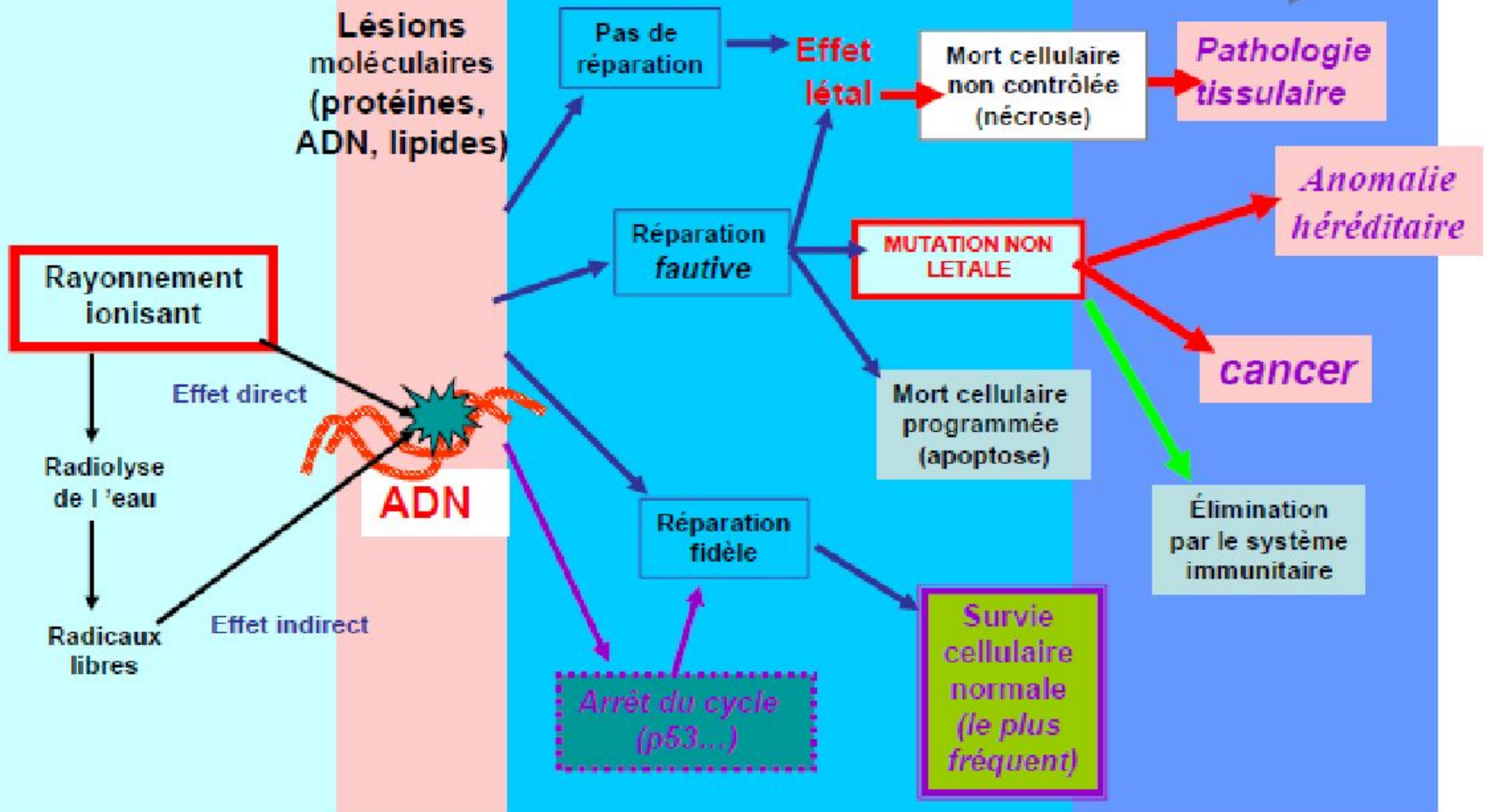
minutes

heures

jours

années

générations



- El cáncer es una enfermedad genética y epigenética .
 - El órgano enfermo es el genoma.
- 