# NATURALEZA DE LA RADIACIÓN Y DAÑO EN EL ADN

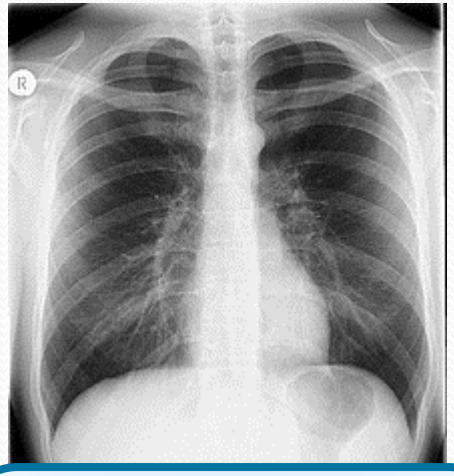
Mª Ángeles Puche Larrubia

https://www.flickr.com/photos/knowprose/ (CC BY-NC-SA 2.0)

# Índice


- ✓¿Qué es la radiación?
- ✓Naturaleza de la radiación
- ✓ Espectro electromagnético
- ✓ Escala temporal de los efectos biológicos de la radiación
- ✓ Mecanismos de acción de las radiaciones
- ✓ADN como diana de la radiación
- ✓Daño en el ADN
- ✓Mecanismos de reparación del daño radioinducido
- ✓Procesamiento del daño producido en el ADN
- ✓Bibliografía

# ¿Qué es la radiación?



**Toda energía que se propaga en forma de onda a través del espacio**

**Según su naturaleza:**

→Radiaciones electromagnéticas.

→Radiaciones corpusculares

**Según su efecto:**

→Radiaciones ionizantes o de alta energía.

→ Radiaciones no ionizantes o de baja energía

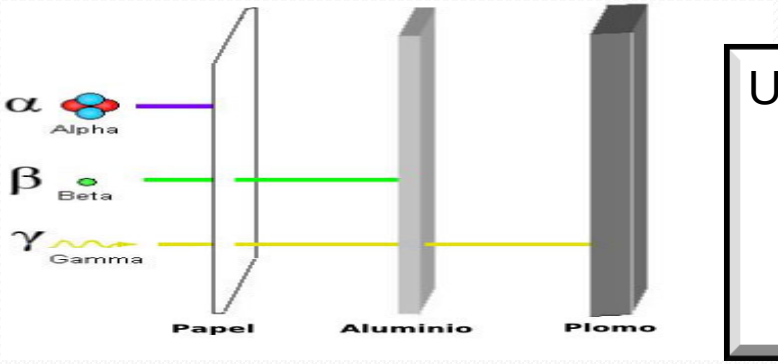
# Naturaleza de la radiación

Radiación electromagnética[1]: propagación ondulatoria de energía eléctrica y magnética

- Radiaciones ionizantes.
- Radiaciones no ionizantes

Radiación corpuscular: Es debida a la propagación de partículas subatómicas

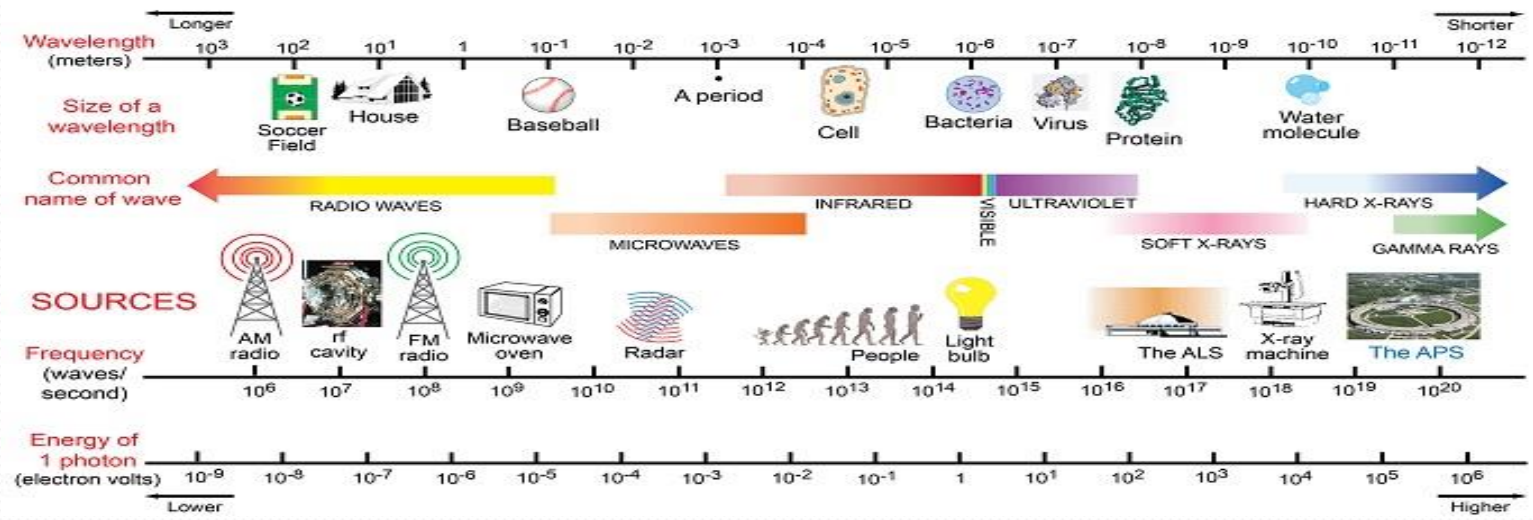
- Incluye partículas alfa (núcleos de helio), beta (electrones y positrones de alta energía), protones, neutrones
- Y otras partículas que sólo se producen por los rayos cósmicos o en aceleradores de muy alta energía como los piones o los muones.




Una partícula alfa no penetra una lámina de papel, una beta no penetra una lámina de metal y un fotón penetra incluso grandes espesores de metal u hormigón

# Espectro electromagnético

Es la distribución energética del conjunto de las ondas electromagnéticas




- Radiaciones ionizantes[1]: rayos gamma y rayos X
- Radiaciones no ionizantes: ultravioleta, luz visible, infrarrojos, microondas y ondas de radio

# Escala temporal de los efectos en la biología de la radiación [2]

| Duración | Etapa | Proceso |
|---|---|---|
| Física | $10^{-15}$ s | Absorción de energía, ionización |
| Química | Segundos | Interacción de radicales libres con moléculas, células y ADN |
| Biológica | Decenas de minutos a decenas de años | Muerte celular, cambio de información genética en las células, mutaciones |

# Mecanismos de acción de las radiaciones

La acción de la radiación ionizante sobre células, tejidos y órganos viene determinada por procesos de excitación, ionización y radiolisis, ya sea en el material genético (ADN) o en el medio en el que se encuentran los orgánulos celulares (principalmente agua) [3]

Los mecanismos de acción de la radiación para provocar sus efectos en la célula se pueden clasificar en dos tipos:

**Acción indirecta**

- Absorción de la energía disipada en medios intracelulares, principalmente el agua.
- La absorción de la energía de la radiación puede dar lugar a la formación de radicales libres.

**Acción directa**

- Un fotón interactúa con una molécula biológica a la que cede energía→ionización de moléculas →radiólisis/alteración de las moléculas impactadas.

# ADN como objetivo de la radiación

**MÚLTIPLES EVIDENCIAS APUNTAN QUE EL DAÑO EN EL ADN ES UN COMPONENTE CRÍTICO EN LA MUERTE CELULAR [3]**

√ Los análogos de la timidina modifican la radiosensibilidad cuando es incorporado a la cromatina.

√ Estudios de micro-irradiación muestran que matar a una célula requiere más dosis si el citoplasma solo irradiado vs núcleo irradiado

√ Incidencia de RSC no resulta en muerte celular, mientras que la incidencia de RDC y aberraciones cromosómicas está asociada a la muerte celular.

√ Isótopos con corto rango de emisión producen muerte eficiente cuando es incorporado directamente al ADN

# ADN como objetivo de la radiación

El depósito de energía no es uniforme, sigue 2 patrones:

**“SPUR”:** diámetro de 4nm (2xADN diámetro), 100 eV energía depositada, 3 pares de iones. Rayos X depositan 95% de la energía vía Spur.

“**BLOB”:** diámetro de 7 nm, 100-500 eV energía depositada, 12 pares de iones. Neutrones y partículas alfa depositan mucha de su energía vía blob. Debido al elevado número de pares de iones generados, el daño en el ADN puede ser mucho más severo que Spur.

# Daño en el ADN

**Daño en las bases nitrogenadas**

- Por cada 1G, 800/1000 daño en las bases nitrogenadas T>C>>A>G

**Rotura simple de cadena**

- Se produce en el enlace fosfodiéster. Es la lesión más frecuente tras la radiación. Se produce por cada 1 Gy, 500/1000 RSC reparadas (sin consecuencias biológicas) y no reparadas (mutaciones).
- En células bien oxigenadas (más que hipóxicas) en 1 o 2 hebras del ADN. Lesión subletal.

**Rotura doble de cadena**

- Por cada 1Gy, 40 RDC. Reparación difícil: mutación, muerte o carcinogénesis. Lesión letal.

**Daño múltiple localizado**

- En una misma zona se localizan una combinación de una o más roturas dobles de cadena, con un número variable de roturas simples de cadena, lesiones de bases y azúcar. Muy difícil de reparar.

# Mecanismos de reparación del daño radioinducido

Reparación de alteraciones debido a la radiación [4]

| Reparación por escisión de bases | Reparación por escisión de nucleótidos |
| --- | --- |
| • Si hay una mutación de una base, se elimina por una glicosilasa/liasa ADN. Esto es seguido por la eliminación del residuo de azúcar por una endonucleasa AP. A continuación, la sustitución con el nucleótido correcto por la ADN polimerasa beta y completado por la ligasa de ADN. | • Quita lesiones voluminosas en el ADN, tales como dímeros de pirimidina. Los pasos en esta vía son: reconocimiento del daño, incisiones del ADN que enmarquen la lesión, la eliminación de la región que contiene las lesiones, la síntesis de reparación para llenar en la región de brecha y la ligadura de ADN |

# Mecanismos de reparación del daño radioinducido

**Reparación de roturas de doble cadena** mediante dos mecanismos [4]

**Unión no homóloga de extremos (NHEJ)**

Cuatro pasos:

1. Reconocimiento
2. Procesamiento
3. Llenar con la síntesis o terminar el puente
4. La ligadura

No requiere una secuencia homóloga

Implicados al menos 5 de estos genes: Ku70, Ku80, DNA-PCK, ligasa IV, Xrcc4. Además otras proteínas como ATM y ATR, BCRA1 y BCRA2. Sujeto a error y lleva pérdida de integridad genética.

**Unión homóloga de extremos (RH)**

Requiere un locus recíproco en la cromátida hermana o secuencias de ADN que tengan gran homología con la que ha sido dañada.

Activación cuando la lesión conlleva pérdida de material genético

Mecanismo de reparación minoritario. Más exacta, eficaz y segura.

# Procesamiento del daño producido en el ADN

- ✓Unión correcta (reparación)
- ✓No unión (delección)
- ✓Unión incorrecta (aberración cromosómica)

**Aberraciones inestables** → Muerte celular → Anillos dicéntricos → Fragmentos acéntricos → Anillos céntricos

**Aberraciones estables** → Permiten la supervivencia → Translocaciones recíprocas → Deleción terminal/interna → Inversión peri-paracéntrica.

**Aberraciones cromosómicas** → Depende de la fase del ciclo: → Irradiación en G1 y S: aberraciones cromosómicas → Irradiación en S y G2:aberraciones cromátidas.

# Bibliografía


1. *Bushong SC. Manual de radiología para Técnicos. Física. Biología y Protección Radiológica . 6th ed. Madrid: Mosby; 1998.*
2. *Joiner M, van der Kogel A. Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. Great Britain: Edward Arnold; 2009.*
3. *Alcaraz M. Interacción de la radiación con la materia viva [homepage on the Internet]. No date [cited 2015 May 8]. Available from: https://webs.um.es/mab/miwiki/lib/exe/fetch.php%3Fid%3Dtemas%26cache%3Dcache%26media%3Dt6.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es*
4. *Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.*