

# EFECTOS NO CENTRADOS

# EFECTOS NON-CÁNCER

Severino C. Michelin

Laboratorio de Radiopatología

Gerencia de Apoyo Científico y Técnico

Autoridad Regulatoria Nuclear

Email: [smichelin@arn.gob.ar](mailto:smichelin@arn.gob.ar)

El dogma de la radiobiología decía

**SOLAMENTE LA CÉLULA IRRADIADA ES DAÑADA**

Y además agregaba

**EL NÚCLEO ES EL ÚNICO BLANCO IMPORTANTE**

Entre 1986 y 1996 se comienza a demostrar existencia de efectos NO CENTRADOS

ES POSIBLE INDUCIR CAMBIOS GENÉTICOS EN CÉLULAS NO IRRADIADAS

**EFECTO BYSTANDER**

LUEGO DE SUCESIVAS DIVISIONES NORMALES, LAS DESCENDIENTES DE CÉLULAS IRRADIADAS PRESENTAN CAMBIOS GENÉTICOS .

**INESTABILIDAD GÉNICA**

EL EFECTO **BYSTANDER**, EL DE **INESTABILIDAD GÉNICA**

Y LOS

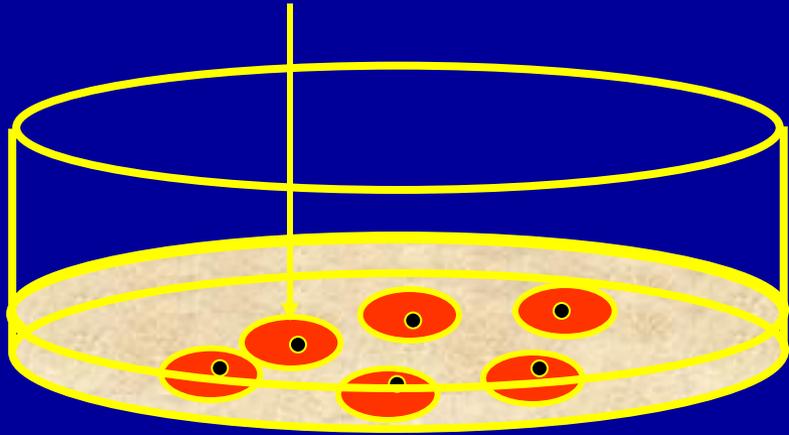
EFECTOS **ABSCOPALES** Y **CLASTOGENICOS** (descriptos en los años 1950-60, pero no explicados en ese momento)

CONTRIBUYERON AL FIN DEL DOGMA

**FIN DEL DOGMA:** la célula irradiada no es el único blanco de las radiaciones ionizantes

# DEMOSTRACIÓN DEL EFECTO BYSTANDER

Celula irradiada  
alta LET



Dosis  
0,03 a 0,25 cGy

nucleos atravesados  
0,07-0,6%

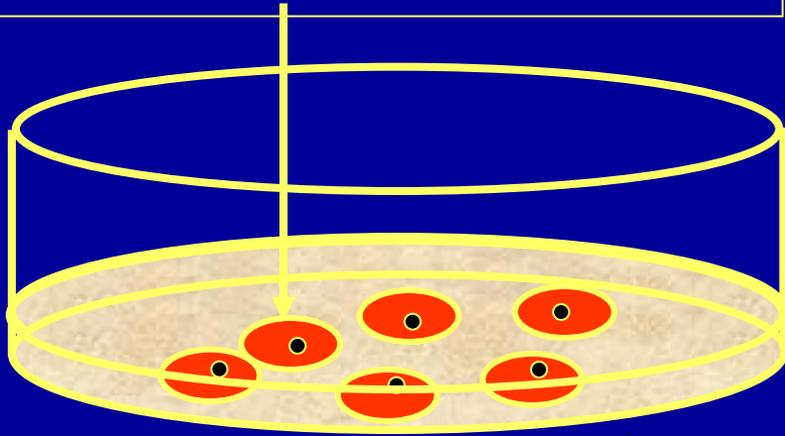
% de intercambio de  
cromátides hermanas

**INTERCAMBIO DE CROMATIDES  
HERMANAS EN EL 30-40% DE LAS  
CELULAS !!!!!!!**

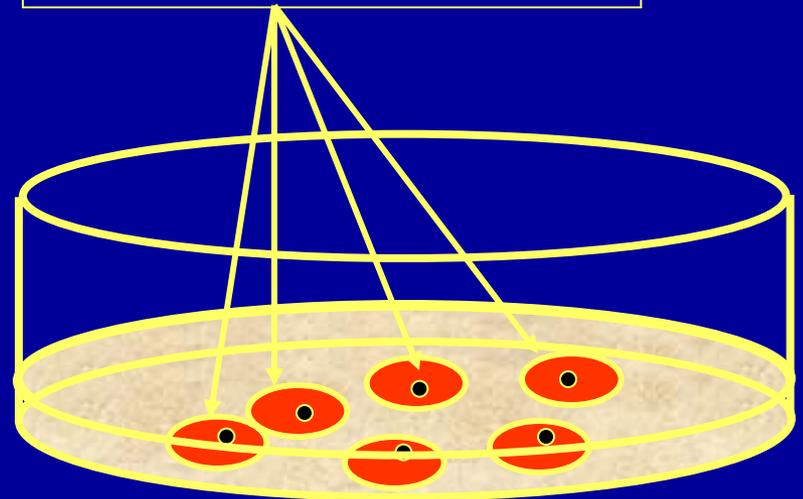


# EFEECTO BYSTANDER

CELULAS IRRADIADAS CON  
ALTA LET



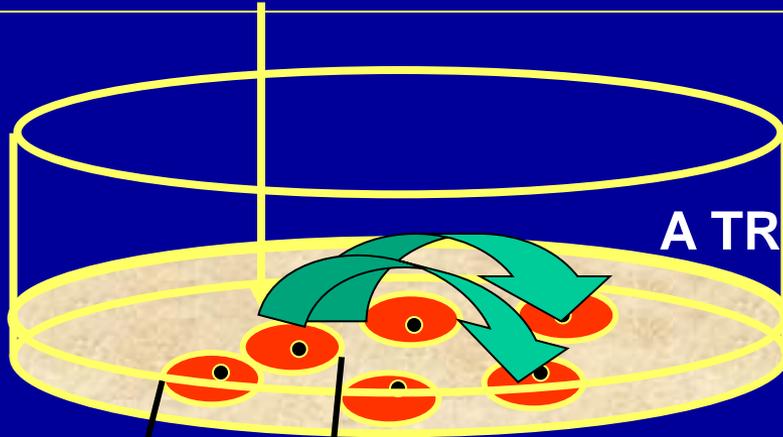
CELULAS DAÑADAS



**IMPLICANCIA:** Células fuera del campo de irradiación pueden sufrir las mismas alteraciones que las irradiadas

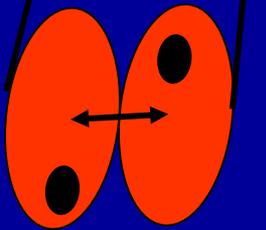
# MODO DE ACCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES QUE INDUCEN EL EFECTO BYSTANDER

IRRADIACION CON ALTA LET



A TRAVÉS DEL MEDIO DE CULTIVO

El efecto se mantiene por más de 20 divisiones celulares



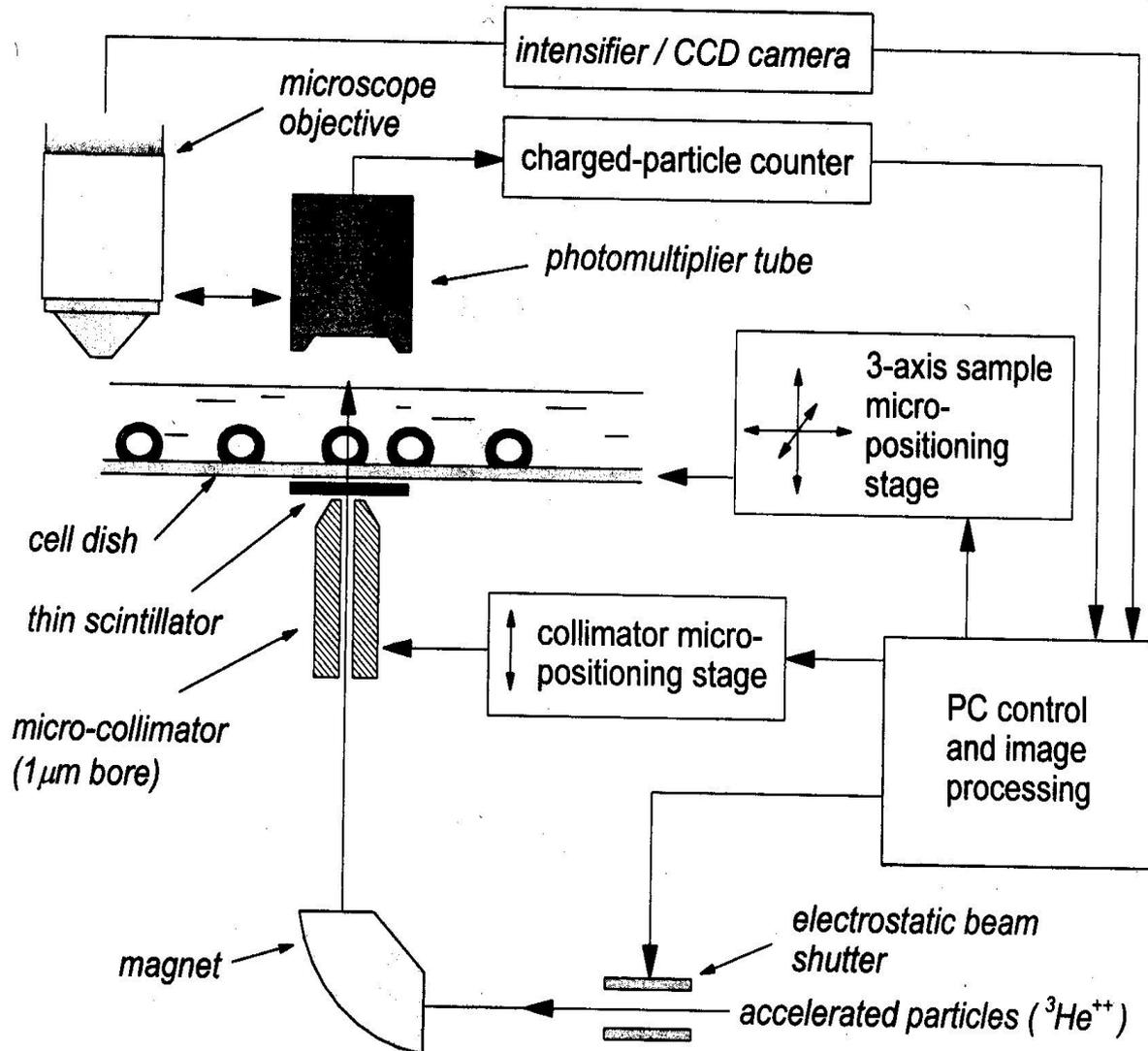
A TRAVÉS DE UNIONES INTERCELULARES

POSIBLES MEDIADORES:

Citoquinas: TGF- $\beta$ , IL-8

Especies reactivas del oxígeno y nitrógeno (ROS, RNS)

# DISPOSITIVOS PARA IRRADIACIÓN IN VITRO CON MICROHACES

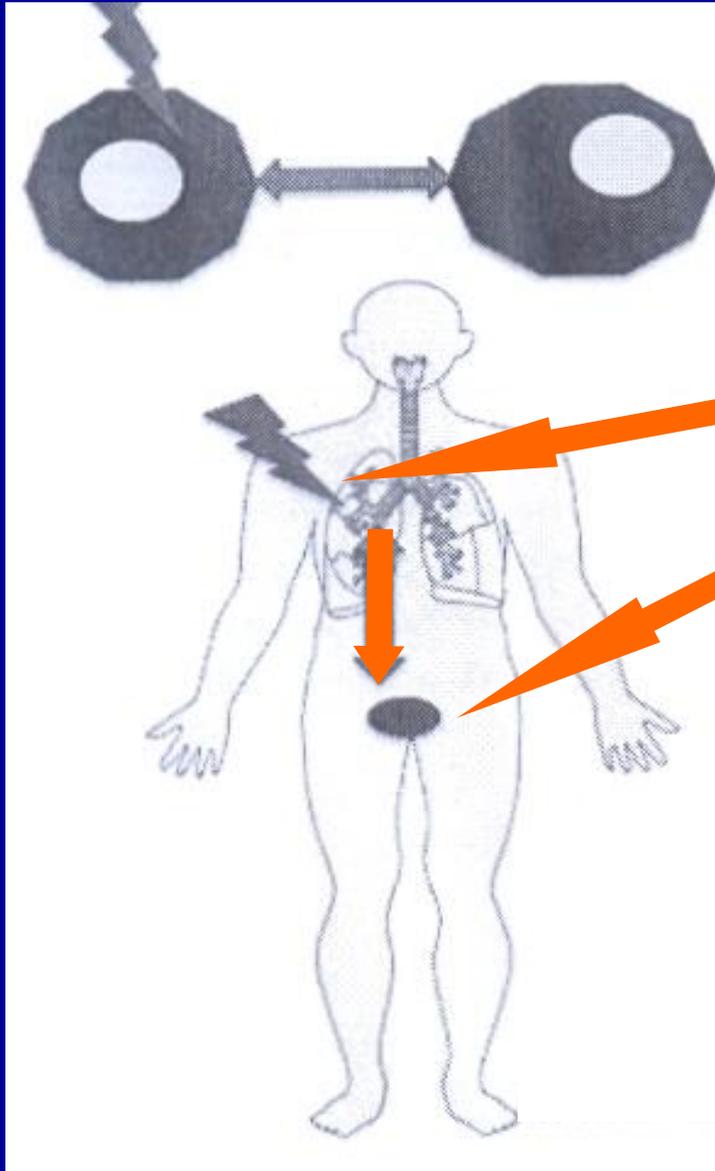


No solo para partículas sino también para radiación X y electrones

IMAGEN MICROSCOPICA



# NIVELES DE EXPRESIÓN DEL EFECTO BYSTANDER



SEÑALES INTERCELULARES

SEÑALES INTER-ORGANOS

SEÑALES INTER-ANIMALES

Peces, renacuajos, ratas ratones



# **EFEECTO BYSTANDER**

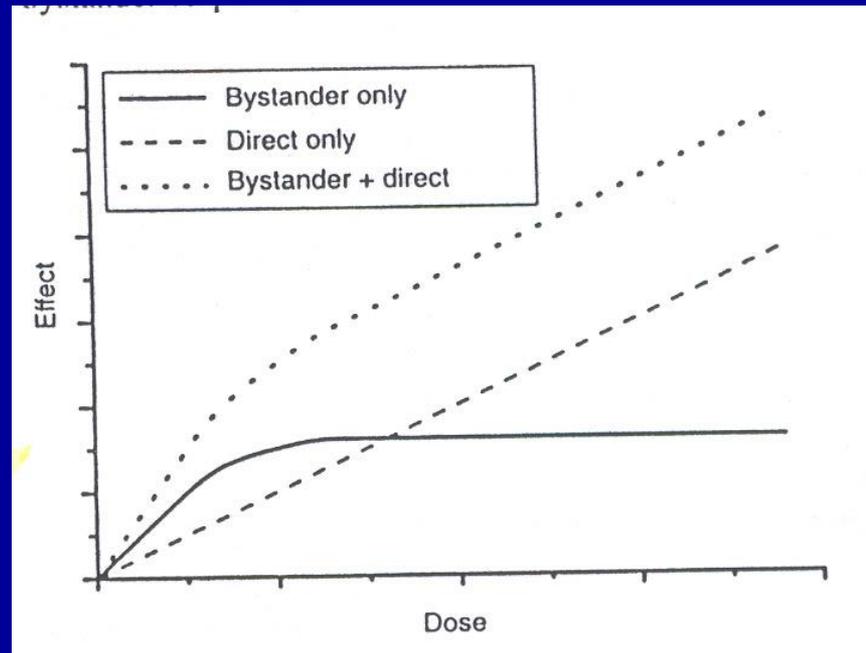
## **CONCLUSIONES**

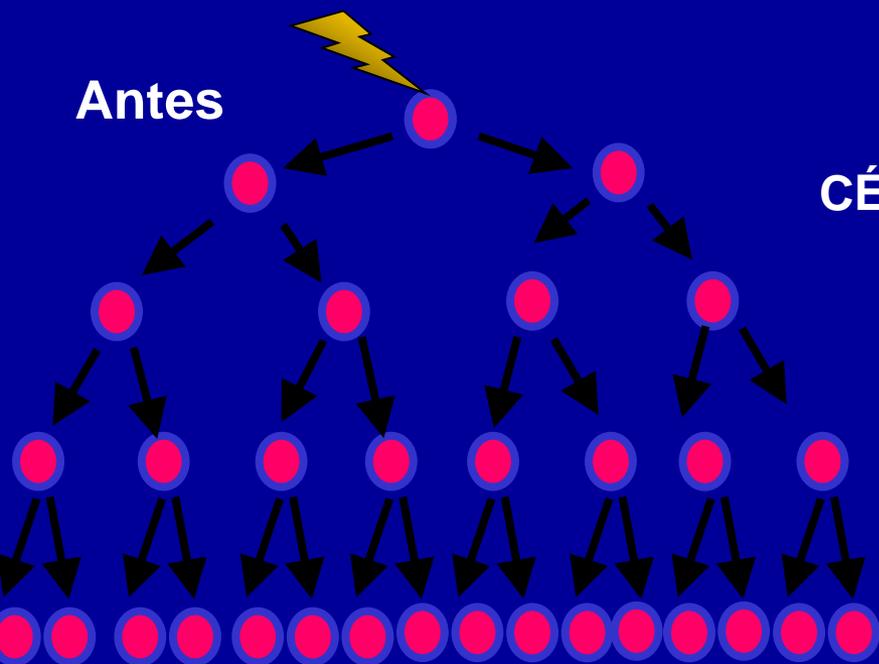
- 1) EL EFECTO BYSTANDER PUEDE SER INDUCIDO A ALTAS Y BAJAS DOSIS < 100 mGy, A ALTAS Y BAJAS LET**
- 2) LAS SEÑALES BYSTANDER PUEDEN SER TRANSFERIDAS POR CONTACTO FÍSICO (UNIONES GAP)**
- 3) LAS SEÑALES BYSTANDER PUEDEN SER TRANSFERIDAS A TRAVÉS DEL MEDIO DE CULTIVO.**
- 4) EL EFECTO BYSTANDER PUEDE SER INDUCIDO POR IRRADIACIÓN DEL CITOPLASMA.**
- 5) EL EFECTO BYSTANDER SE PRODUCE IN VITRO E IN VIVO. DIFERENTES TIPOS CELULARES RESPONDEN DE MANERA DIFERENTE**
- 6) SEÑALES INVOLUCRADAS, PROTEÍNAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y RADICALES LIBRES (ROS/RNS) Y ADN EXTRA CELULAR**

**7) INCREMENTA NIVELES DE MUTACIONES Y ABERRACIONES CROMOSÓMICAS.**

**8) EN VARIOS SISTEMAS CELULARES SE MANTIENE LUEGO DE MAS DE 20 DIVISIONES CELULARES**

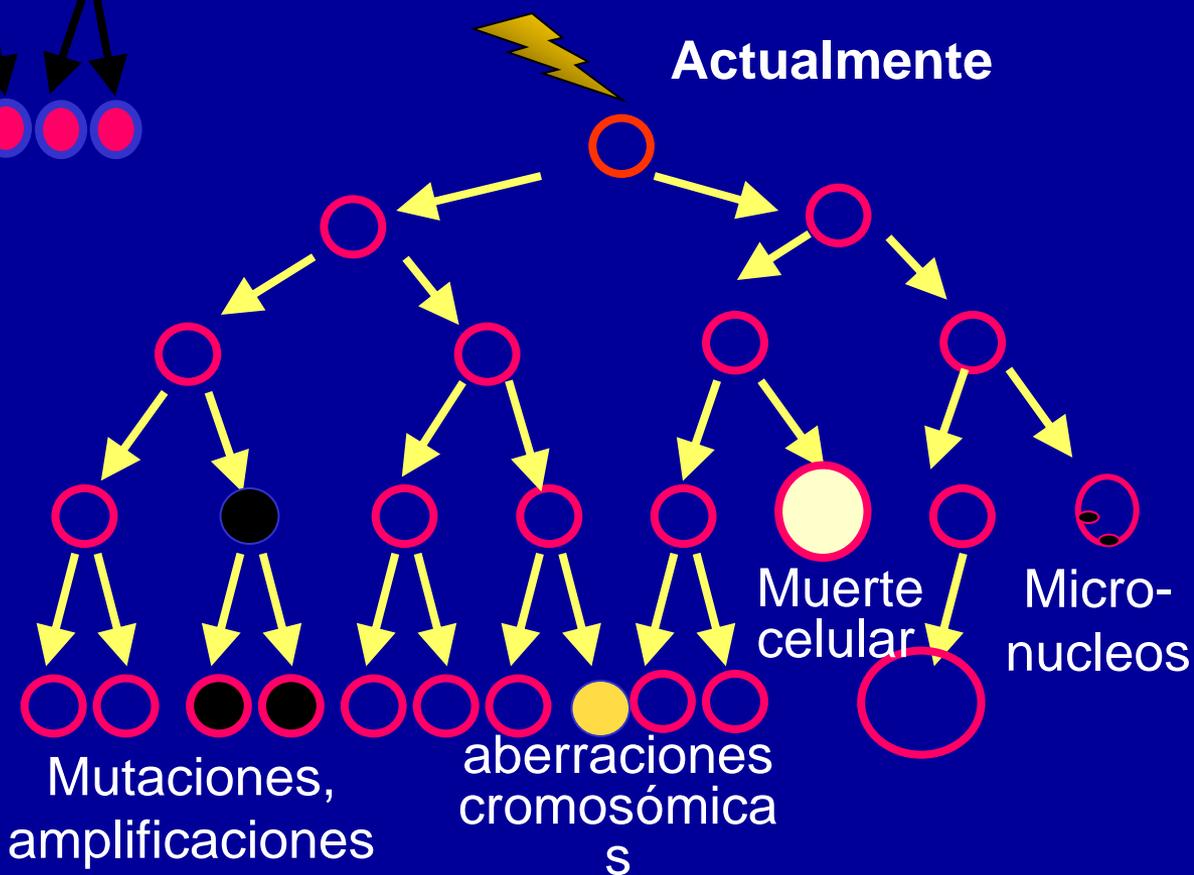
**9) EL EFECTO BYSTANDER PUEDE TENER IMPORTANCIA EN LA ESTIMACIÓN DE RIESGO A BAJAS DOSIS. FALTARÍAN MAS DATOS PARA ABANDONAR DEFINITIVAMENTE LA LINEALIDAD A BAJAS DOSIS**





LUEGO DE SUCESIVAS DIVISIONES  
NORMALES, LAS DESCENDIENTES DE  
CÉLULAS IRRADIADAS PRESENTAN CAMBIOS  
GENÉTICOS .

## INESTABILIDAD GÉNICA



Alta frecuencia de alteraciones luego de varias divisiones

Independiente de la LET.  
Independiente de la tasa de dosis

# **CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA INESTABILIDAD GÉNICA**

**Parecería ser independiente de la tasa de dosis. Pocos resultados**

**Se produce a baja y alta LET**

**Se observan en la progenie de las células irradiadas de manera estocástica**

**Gran participación de mecanismos epigenéticos (metilaciones del ADN, miRNA, alteraciones en las histonas, (fosforilaciones) y cromatina**

**No es un efecto clonal**

**Inestabilidad genómica transgeneracional en humanos y roedores (preferentemente machos : alteraciones en minisatélites**

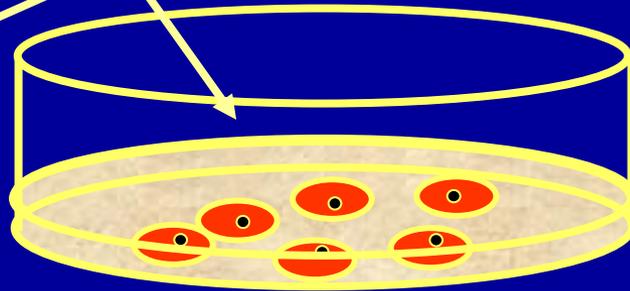
# EFECTOS CLASTOGENICOS

Rx o  $\gamma$

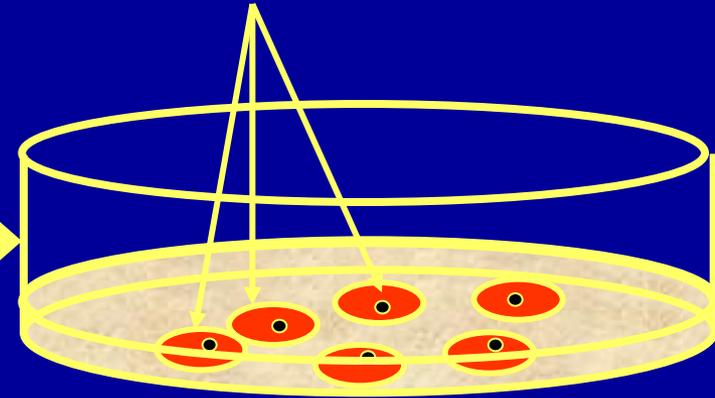


CELULAS NORMALES  
(cultivos de linfocitos)

PLASMA  
(factores  
solubles)



Determinación de aberraciones  
cromosómicas en los linfocitos )



Puede ser bloqueado por antioxidantes

# EFFECTOS CLASTOGENICOS

Son producidos por factores generados por las células irradiadas, no por cambios en la composición del plasma , luego de una irradiación total o parcial

Se describieron en el plasma de

- 1) sobrevivientes de las bombas atómicas, muchos años luego de la irradiación (32 años en un estudio)
- 2) Personal involucrado en el accidente de Chernobyl como liquidadores (dosis entre 0,2 y 2 Gy recibida en periodos de tiempo variables) Se detectó 6 años luego del accidente en el 70% de los estudiados
- 3) Pacientes sometidos a tratamientos radiológicos

# EFFECTOS ABSCOPALES

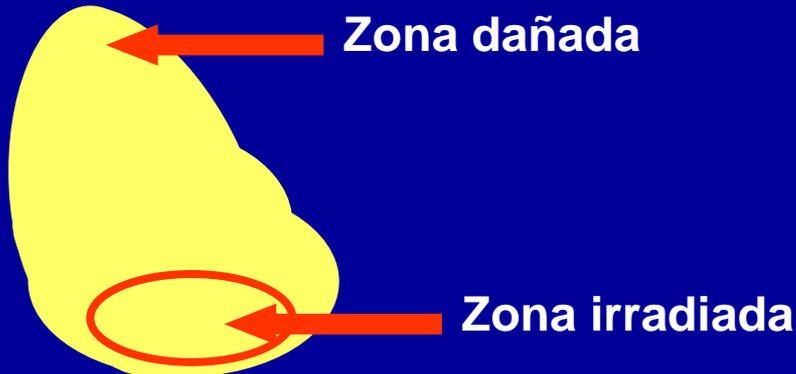
Se detectaron hace más de 60 años

Mecanismo in vivo. Se observa el efecto en una región distante al punto de irradiación. Se produce aun con dosis del orden de 0,5 Gy

Se produce con alta y baja LET

Existen ejemplos de reducción de crecimiento de tumores fuera del campo de irradiación

**PULMON**



Alteraciones en piel protegida en ratones por irradiación de piel en la otra mitad del animal

Inducción de tumores en cerebelo de ratones por irradiación de una parte del cuerpo alejada del cerebelo

Mecanismo pobremente conocido.

# **EFFECTOS NON CANCER**

**Definimos por efectos non-cáncer, patologías asociadas a la radiación que no implican el desarrollo de una neoplasia**

**No existe duda para dosis altas, (efectos determinísticos) y en tiempos relativamente cortos**

**La pregunta es : a moderadas y bajas dosis y tiempos largos que sucede?**

**LA IDEA QUE PREVALECIA ES : LA APARICION DE CANCER**

# Luego de estudios epidemiológicos en humanos y experimentales

Hiroshima y Nagasaki, Chernóbyl, Mayak (planta productora de plutonio), irradiaciones terapéuticas, estudios con animales

## **APARECEN**

- 1.- retraso mental severo (conocido hace mucho tiempo)
- 2.- defectos en el razonamiento y aprendizaje.
- 3.- patologías cerebrovasculares
- 4.- patologías cardiovasculares
- 5.- opacidad del cristalino (cataratas)
- 6.- alteraciones del sistema inmune
- 7.- alteraciones respiratorias y hepáticas
- 8.- inestabilidad génica que puede condicionar la aparición o agravamiento de patologías

# ANALISIS DEL DAÑO POST-IRRADIACION

## Patologías cerebrovasculares

Problemas cognitivos: bajos valores en test de inteligencia y test psicológicos para dosis de 1-1,5 Gy luego de irradiación craneal o TC en niños.

Un 50% de reducción en la atención con dosis mayores a 100 mGy por irradiación de hemangiomas en cabeza

Demencia en pacientes luego de tratamientos por *tinea capitis* con 0,5-1 Gy (hongo que hace caer el pelo por sectores)

Problemas de comportamiento: relación con su entorno o mundo exterior

## CAUSAS

Alteraciones mitocondriales generan una continua presencia de radicales libres en neuronas particulares lo cual se lo vincularía o predispondría a la enfermedad de Parkinson. Faltan datos

Daño en los vasos del cerebro causan disminución del flujo sanguíneo que podría resultar en demencia luego de tratamientos con altas dosis

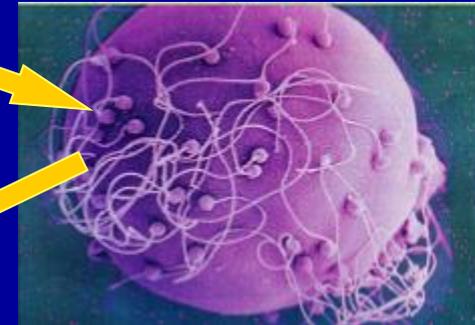
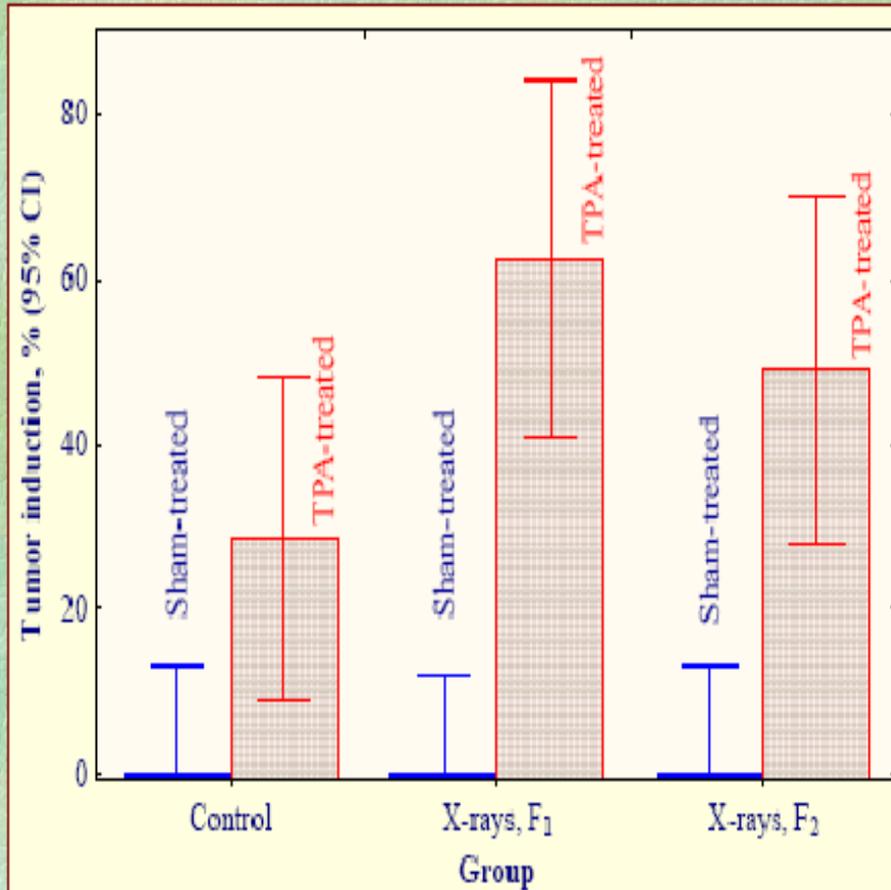
# Patologías cardiovasculares

Existe un particular interés en las enfermedades cardiovasculares por el detrimento que causan

- a) **Inflamación del pericardio y miocardio**
- b) **Infarto de miocardio por daños en la red vascular con disminución del aporte de oxígeno**
- c) **Arritmias, defectos en la conducción**
- d) **Enfermedades valvulares (estrechamiento )**
- e) **Daños en carótidas**

# INESTABILIDAD GENICA TRANS-GENERACIONAL

Incidence of skin tumour in the offspring of irradiated male mice



pro-inflammatory phorbol ester  
12-O-tetradecanoylphorbol 13-  
acetate (TPA).

Puede representar un importante riesgo a largo plazo para la exposición a mógatenos.  
En humanos se necesitan datos para probarlo

# CATARATAS

## TIPOS DE CATARATAS

- Puede ser nuclear, cortical o subcapsular posterior (SCP)

Las cataratas causadas por las radiaciones ionizantes, generalmente, pero no exclusivamente, difieren de las causadas por la edad. Ellas están asociadas a la región subcapsular posterior y algunas veces son corticales

## ORIGEN

Posible alteración en el ADN como evento primario?, Micro opacidad, producto de la alteración de una sola célula?. Efecto estocástico?

El período de latencia y la severidad de los efectos dependen de la edad, de la dosis, la tasa de dosis y del fraccionamiento. Puede demorar desde algunos meses hasta más de 20 años, antes de manifestarse como cataratas detectables clínicamente

# ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN

POBLACIONES, PACIENTES, OCUPACIONAL

**VALORES ACTUALES DE LÍMITES DE DOSIS SUGERIDOS POR EL ICRP PARA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL PLANIFICADA (desde noviembre de 2011)**

Para trabajadores

- a) El valor del umbral es 0,5 Gy (ANTES 5 Gy)
- b) Dosis equivalente en cristalino de 20 mSv/año promediada en 5 años y no mas de 50 mSv en 1 año (ANTES 150 mSv/año)

**GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN**