

# Radiosensibilidad y edad

Laia Hernández Garcia

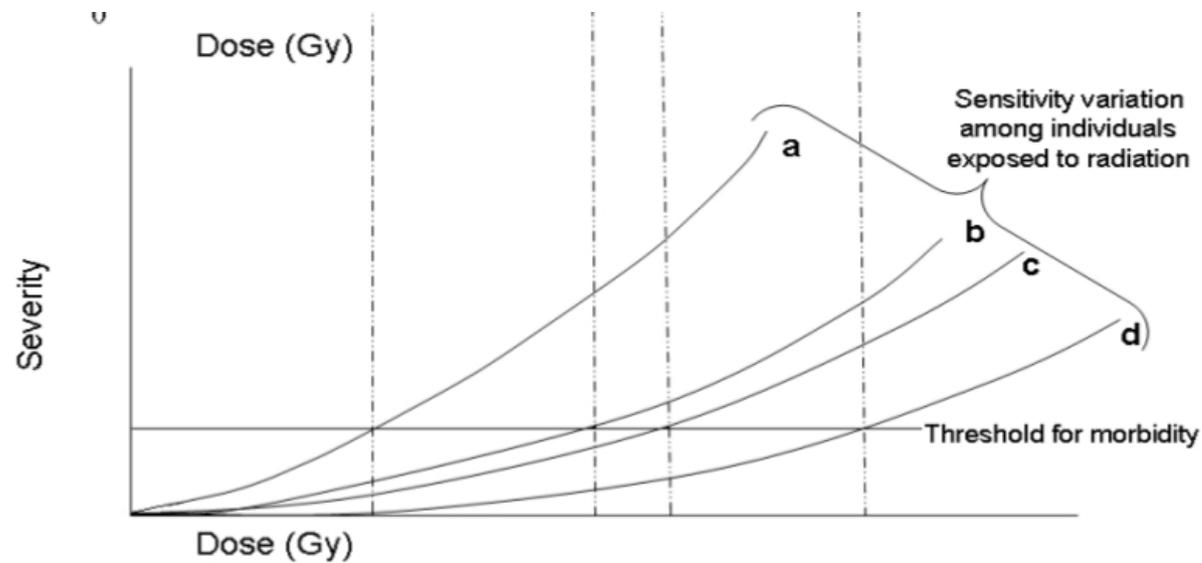
Curso Conocimientos actuales en Radiobiología



# Radiosensibilidad

Introducción

- Radiosensibilidad es variable, no todos los organismos tienen el mismo grado de sensibilidad, ni todos los tejidos.



Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Radiosensibilidad

## Introducción

- Radiosensibilidad es variable, no todos los organismos tienen el mismo grado de sensibilidad, ni todos los tejidos.

Table 1 - Weighting factors ( $W_T$ ) for organs and tissues (modified from Soares<sup>2</sup>)

Human tissue/organ	Weighting factors $W_T$ - ICRP 60
Gonads	0.20
Breast	0.05
Bone marrow (red)	0.12
Lung	0.12
Bone surface	0.01
Thyroid	0.05
Colon	0.12
Stomach	0.12
Liver	0.05
Bladder	0.05
Esophagus	0.05
Skin	0.01
Other organs*	0.05
Whole body radiation	1

ICRP = International Commission on Radiological Protection.

\* Other organs include only five organs or tissues: brain, upper large intestine, small intestine, kidneys, uterus, pancreas, vesicle, thymus, adrenal glands and muscle, which receive the highest equivalent doses. To each of these organs corresponds a WT factor of 0.006.

Telómeros

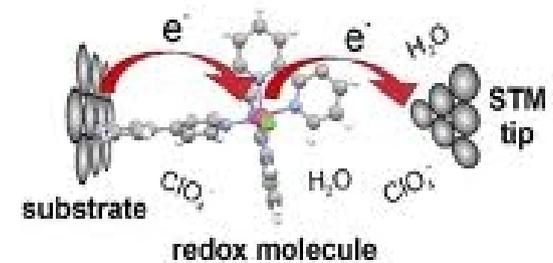
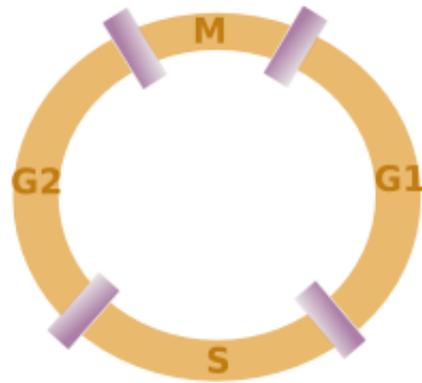
La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Radiosensibilidad

Introducción

- Factores que modulan la radiosensibilidad a nivel celular:



Telómeros

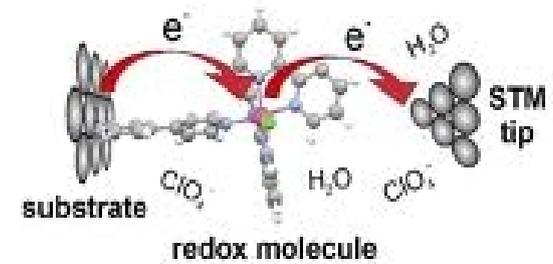
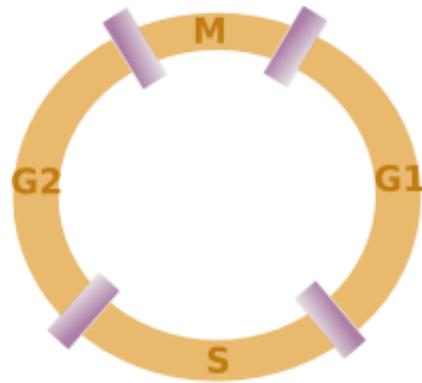
La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Radiosensibilidad

Introducción

- Factores que modulan la radiosensibilidad a nivel celular:



Inducción del daño

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Radiosensibilidad

Introducción

- Factores que modulan la radiosensibilidad a nivel celular:



Reparación del daño

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Radiosensibilidad

## Introducción

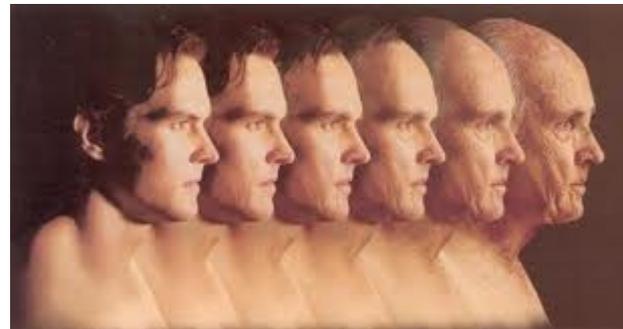
- Factores que modulan la radiosensibilidad a nivel celular:



Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

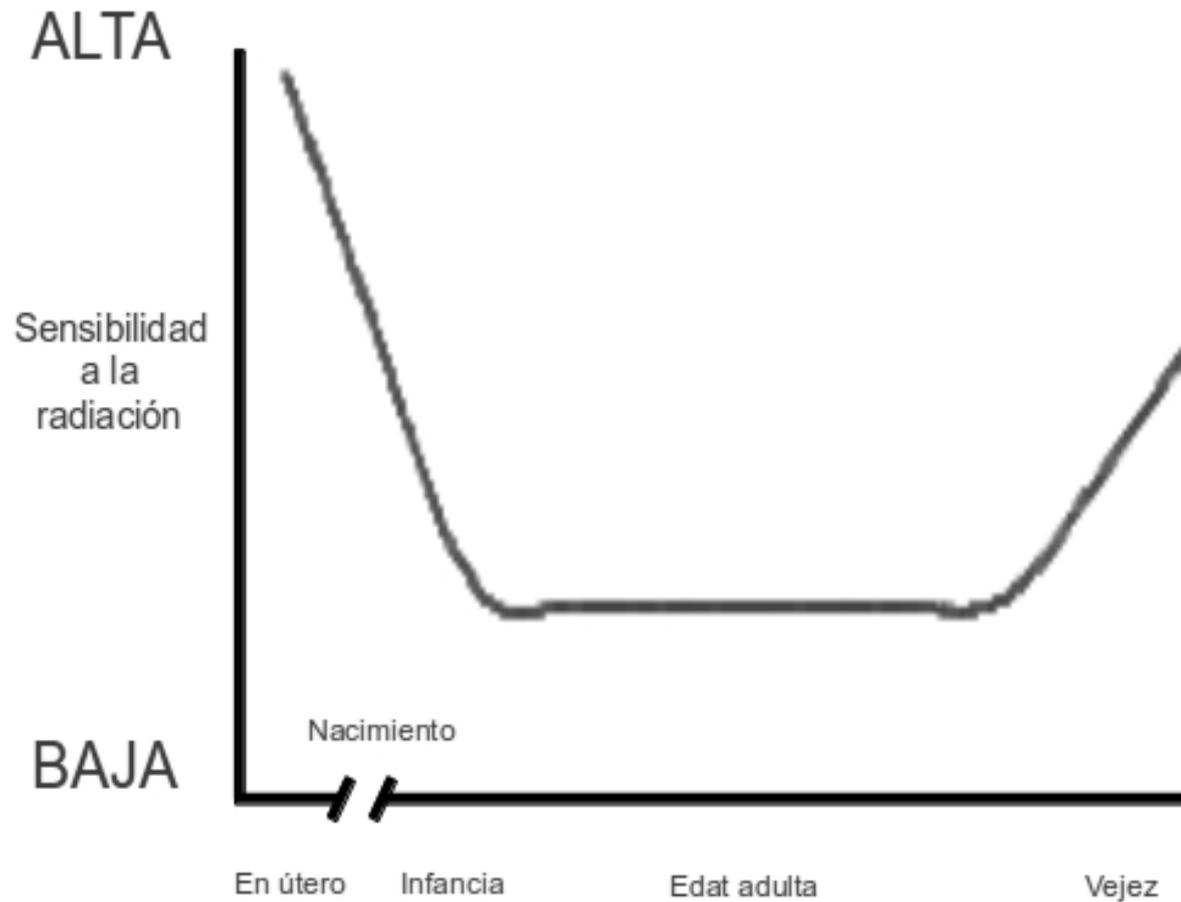
HMEC y las  
mamografías



Edad como un factor modulador de la radiosensibilidad.

# Radiosensibilidad y edad

Introducción



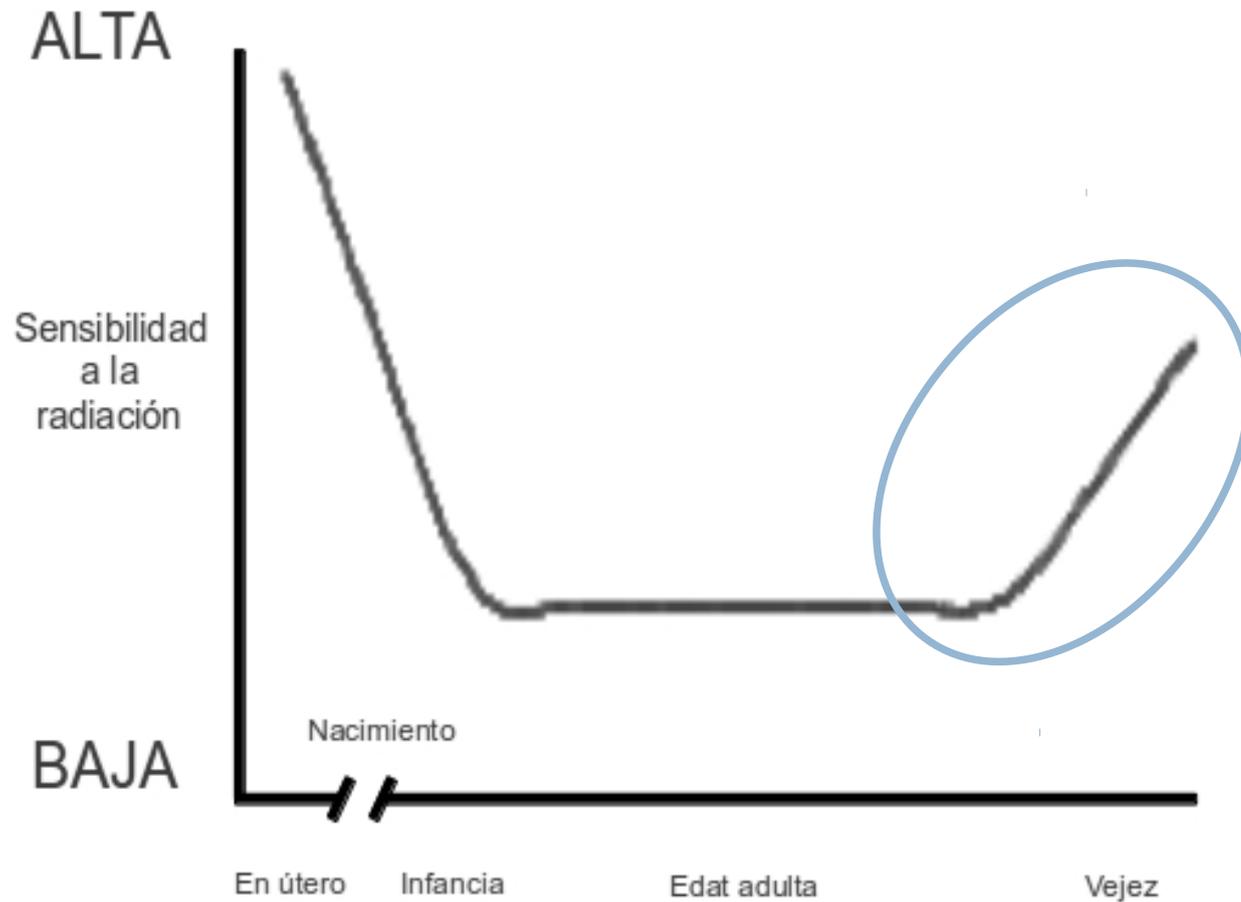
Telómeros

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías

# Radiosensibilidad y edad

Introducción



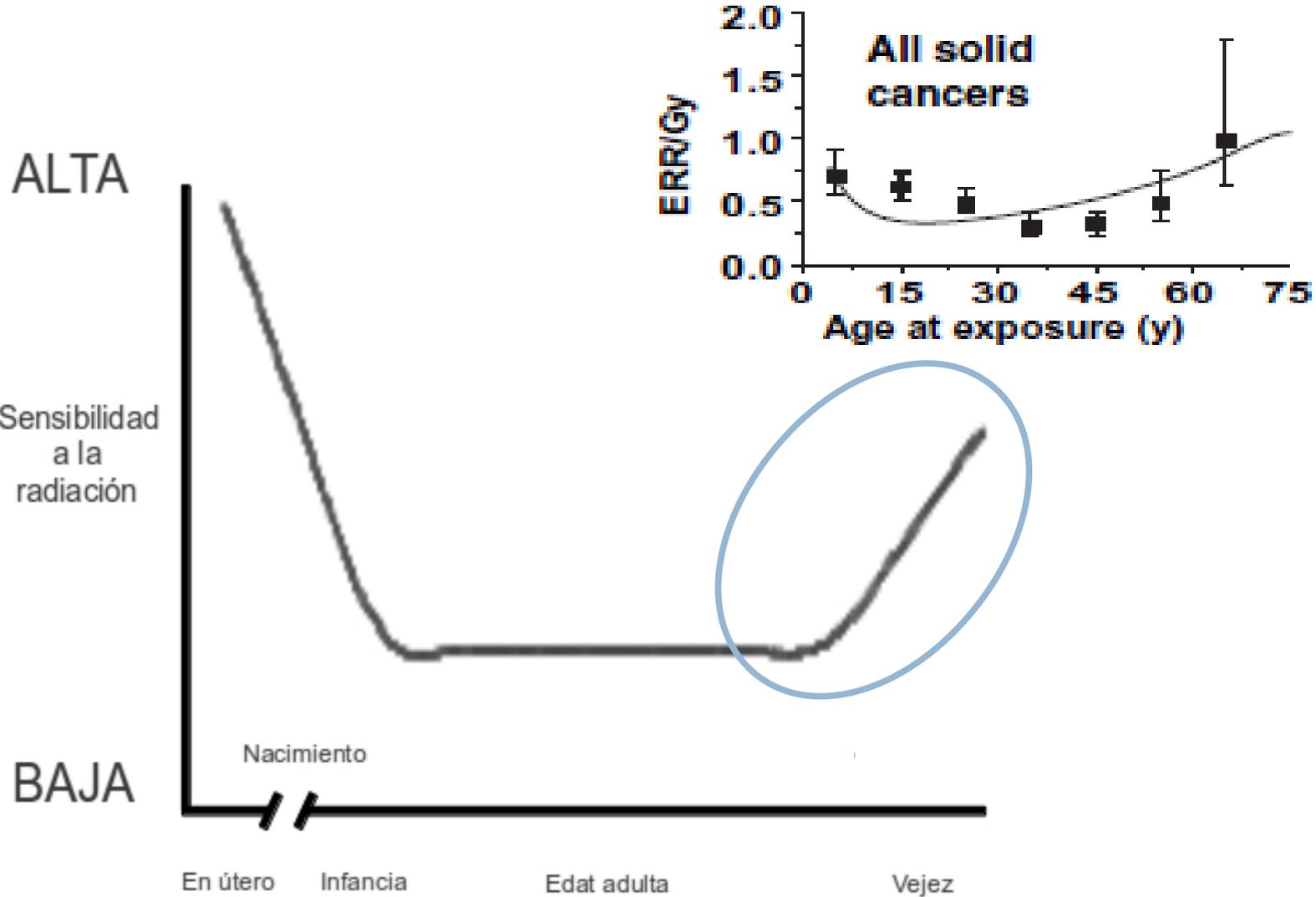
Telómeros

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías

# Radiosensibilidad y edad

Introducción



Telómeros

Sensibilidad a la radiación

La respuesta al daño al DNA

BAJA

Nacimiento

En útero

Infancia

Edad adulta

Vejez

HMEC y las mamografías

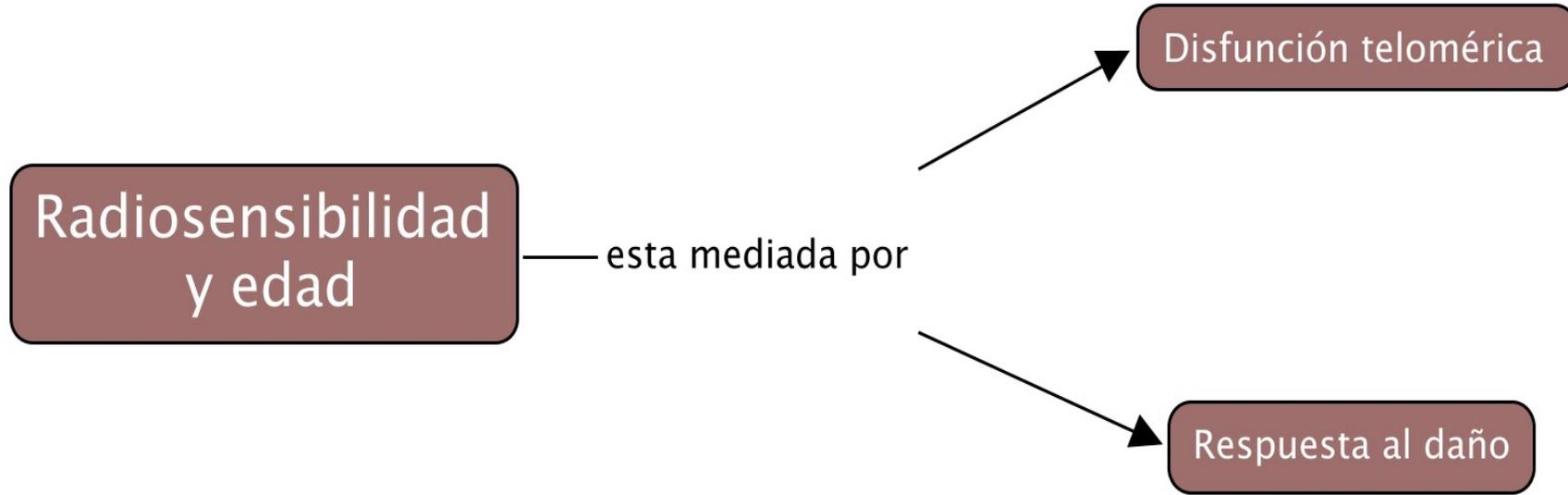
# Radiosensibilidad y edad

Introducción

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías



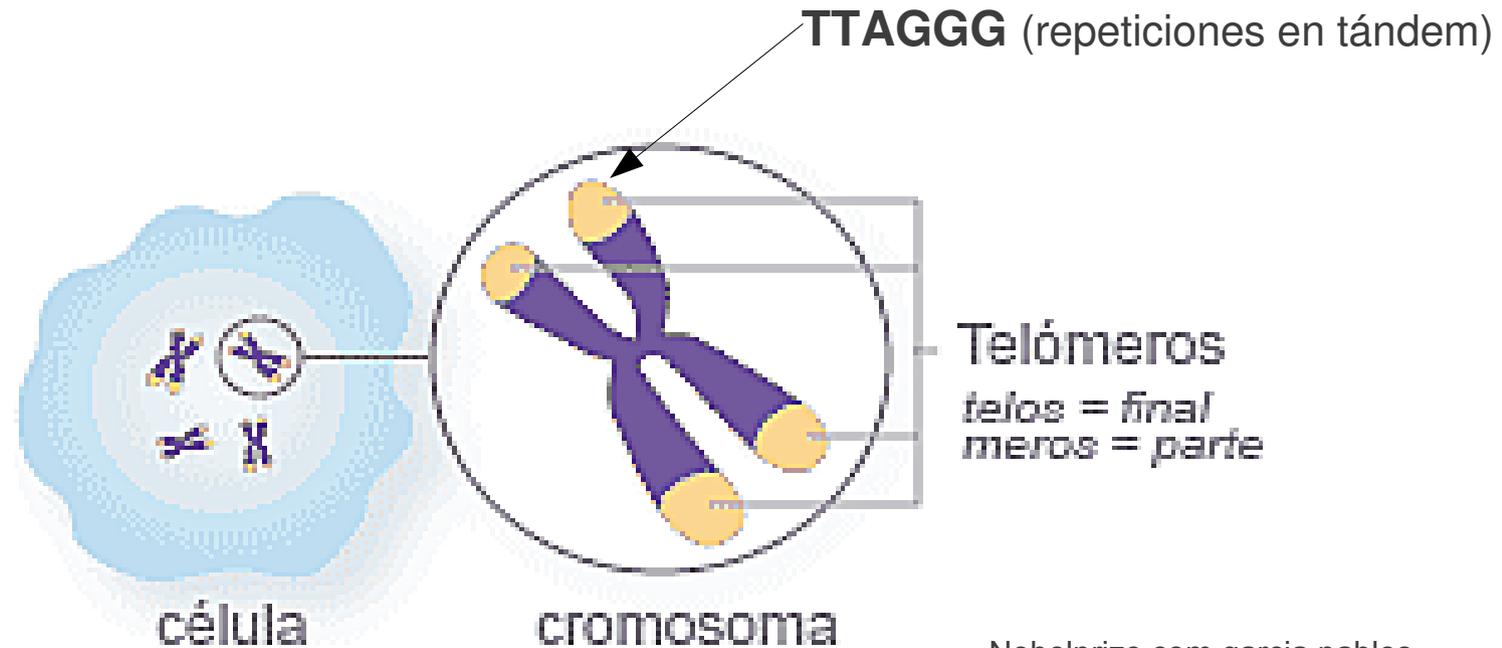
# Estructura telomérica

Introducción

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías



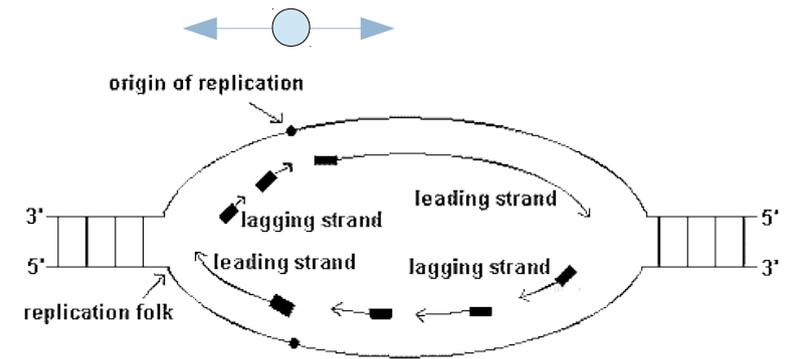
Nobelprize.com garcia pablos

Telómeros están en los extremos de los cromosomas, a los que protegen, **manteniendo la longitud telomérica** y evitando la acción de los **factores de reparación**.

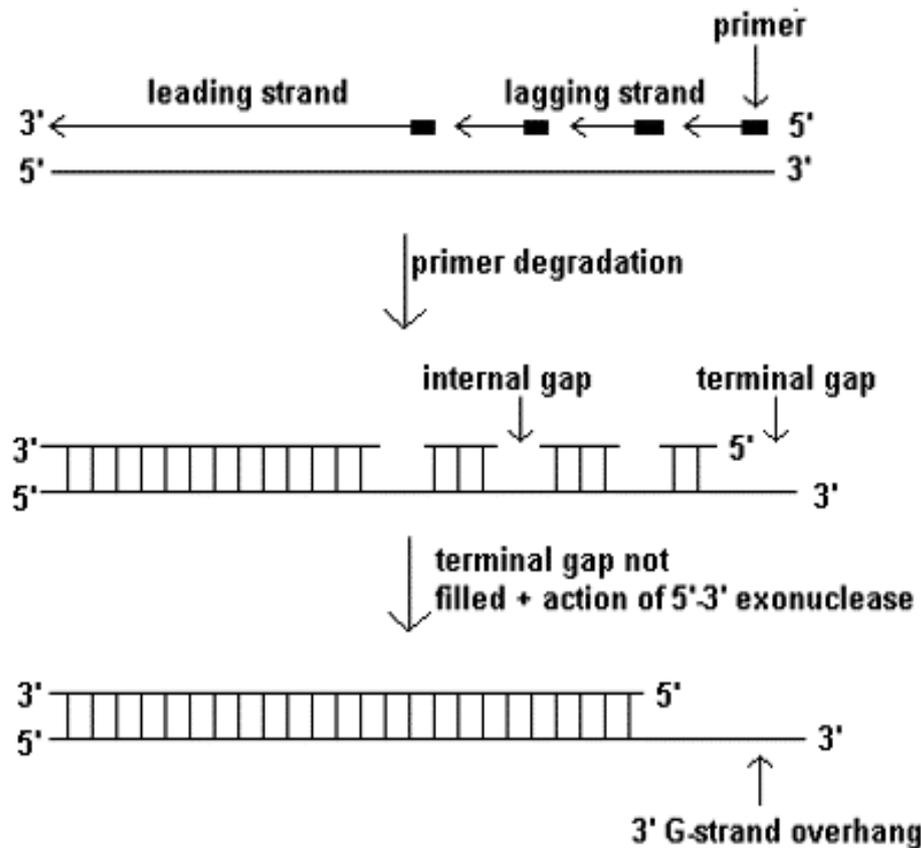
# Estructura telomérica

Introducción

## Problema del fin de la replicación



DNA pol añade nucleótidos al extremo 3' OH libre. Un cebador de RNA coloca el primero, después es retirado.



Telómeros

La respuesta al daño al DNA

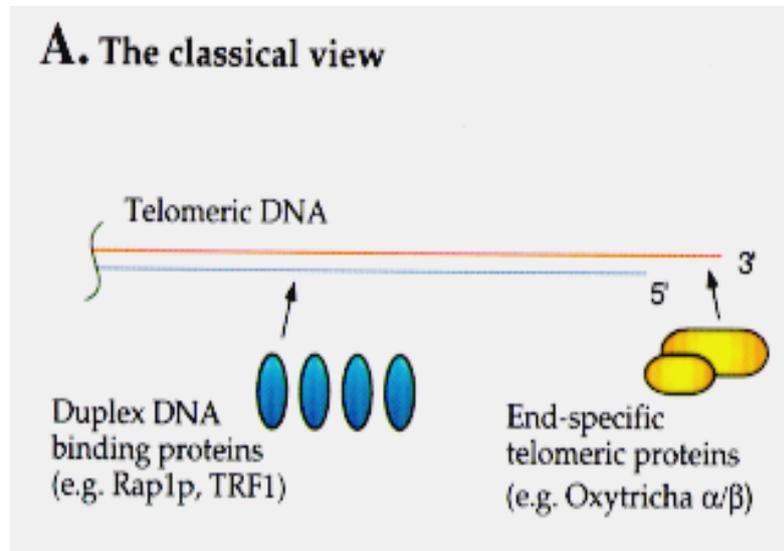
HMEC y las mamografías

# Estructura telomérica

Introducción

- Mantenimiento de la longitud telomérica

Telómeros



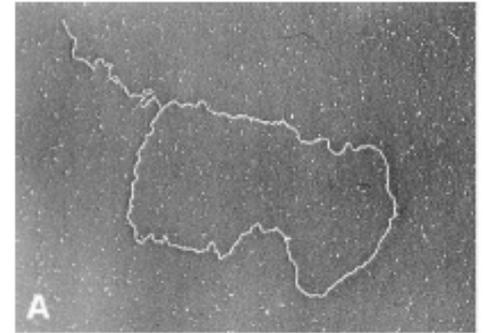
La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

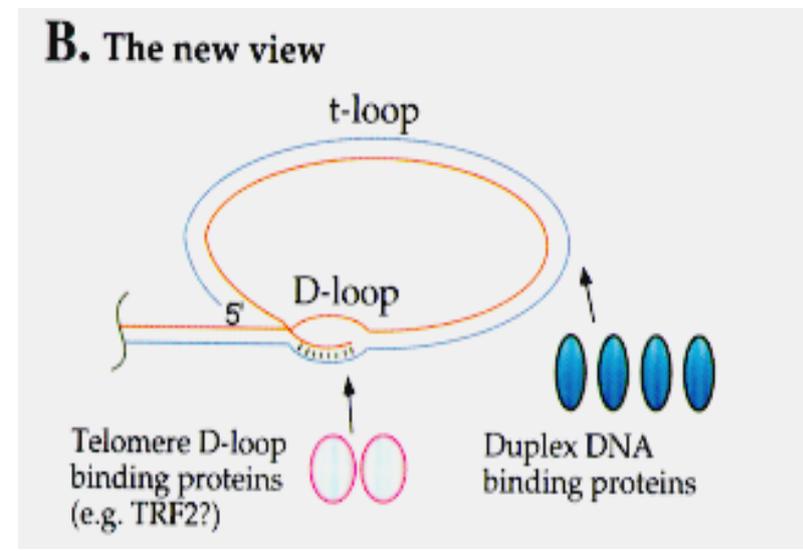
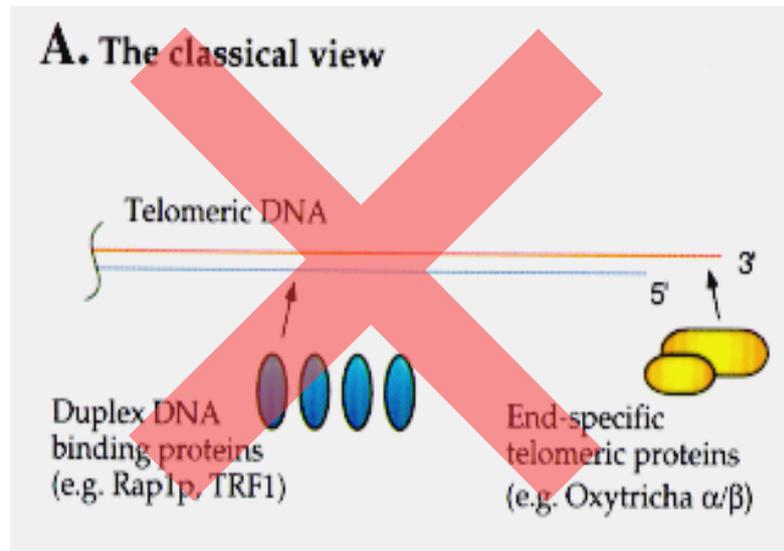
# Estructura telomérica

Introducción

- Mantenimiento de la longitud telomérica



Telómeros



La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Estructura telomérica

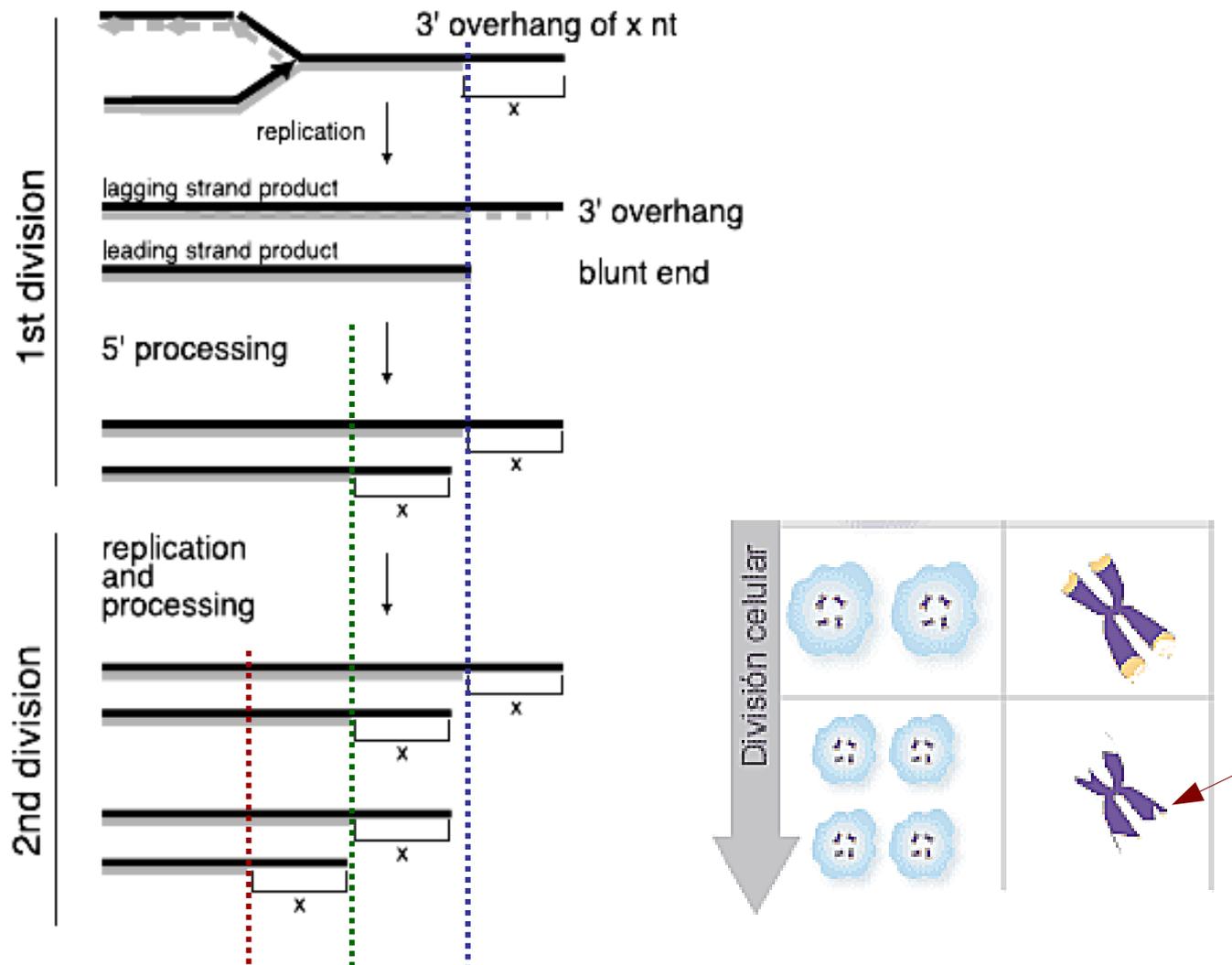
Introducción

- Mantenimiento de la longitud telomérica

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

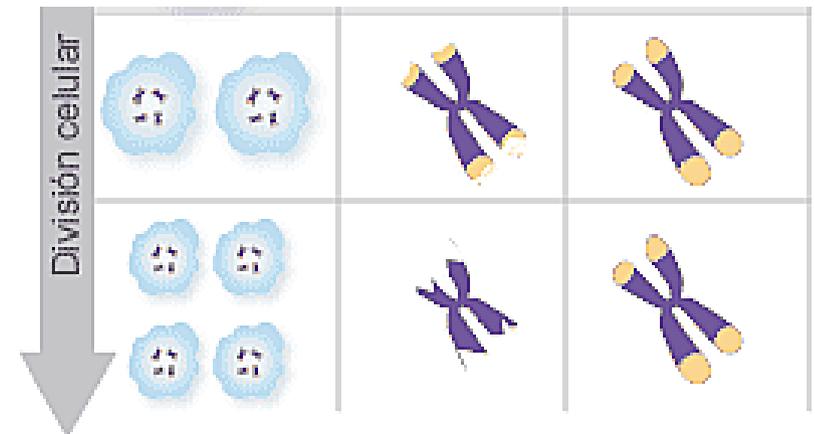
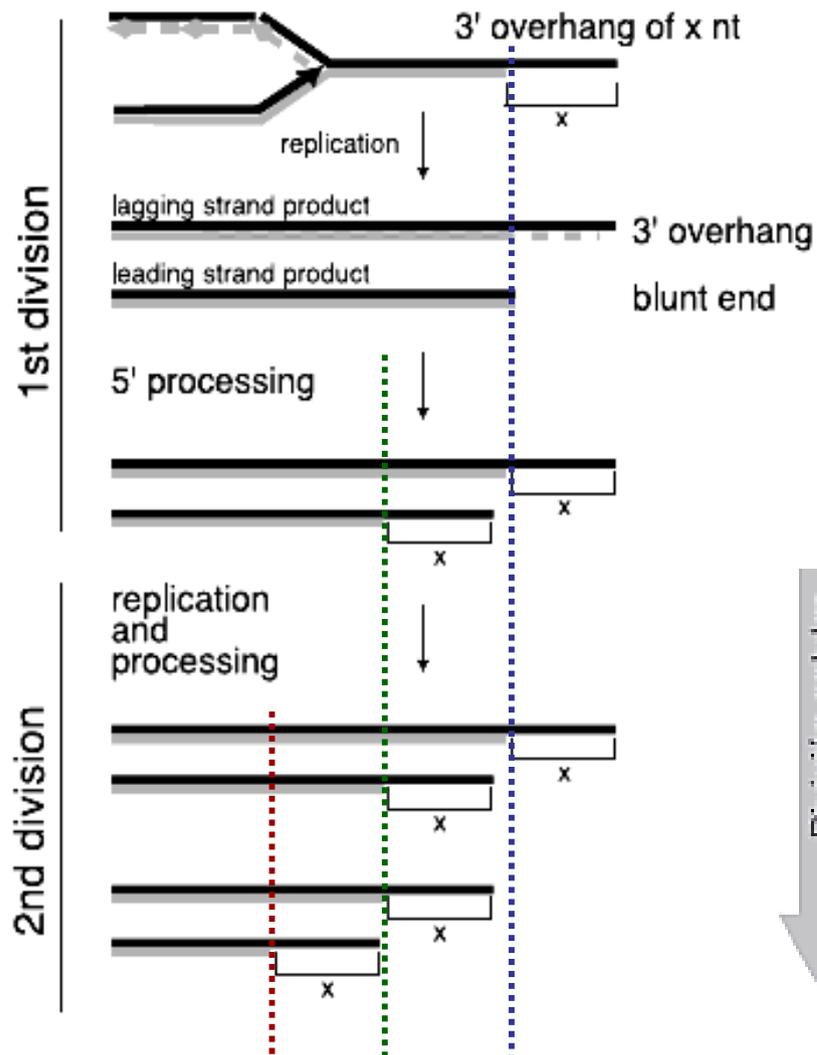
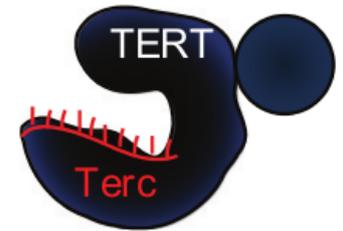


# Estructura telomérica

Introducción

- Mantenimiento de la longitud telomérica

Enzima telomerasa



Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

# Estructura telomérica

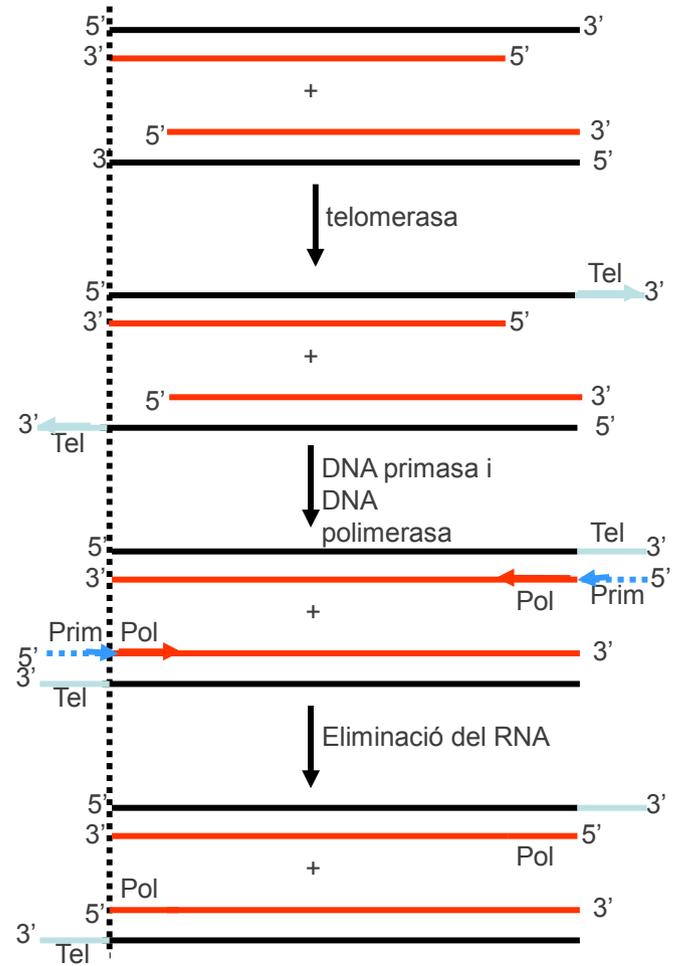
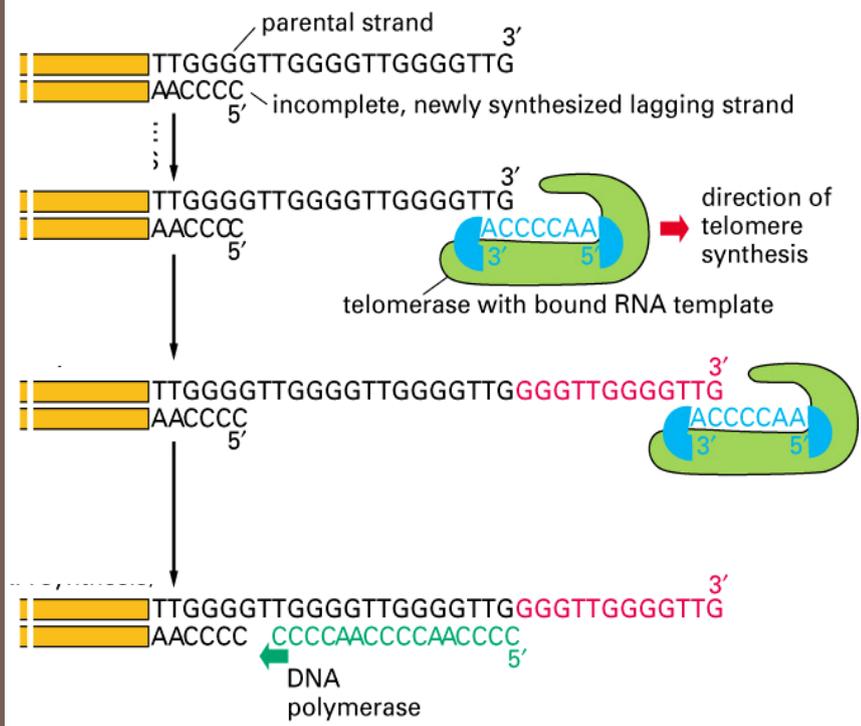
Introducción

- Mantenimiento de la longitud telomérica

Telómeros

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías

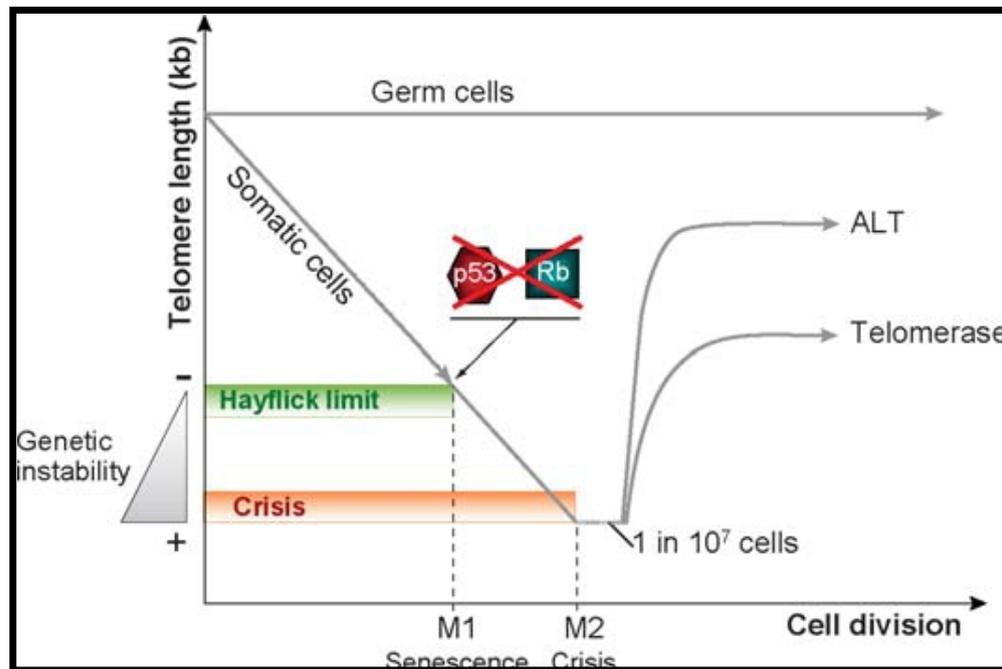


# Disfunción telomérica

Introducción

- Protección frente a los factores de reparación

Telómeros



Que pasa en células humanas?

- Expresión reducida de la telomerasa en células somáticas humanas
- Acortamiento telomérico
- Capacidad de superar senescencia replicativa dependiendo del tipo celular

La respuesta al daño al DNA

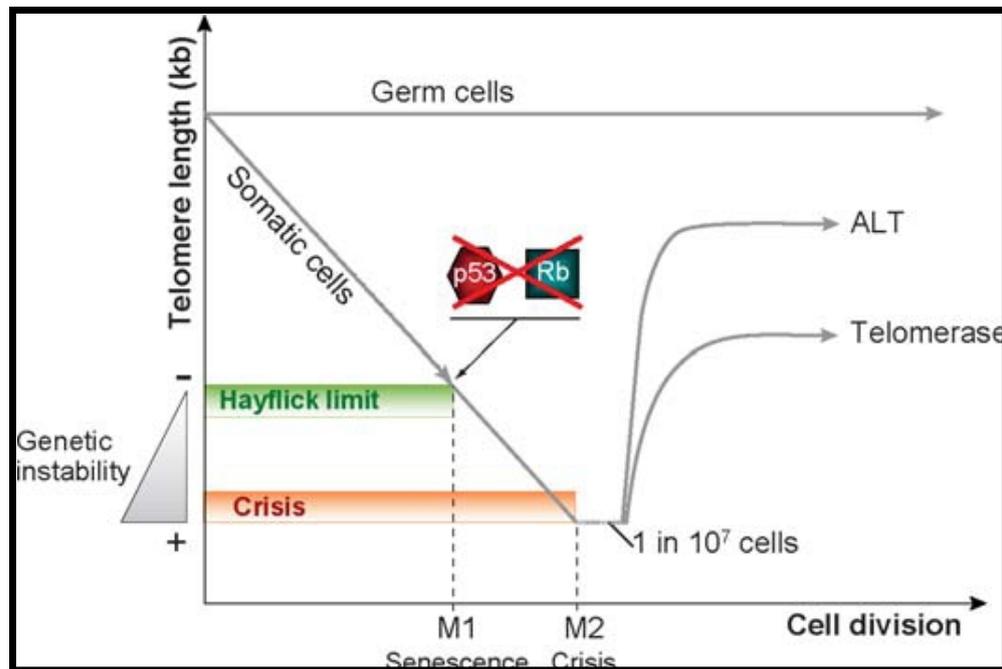
HMEC y las mamografías

# Disfunción telomérica

Introducción

- Protección frente a los factores de reparación

Telómeros



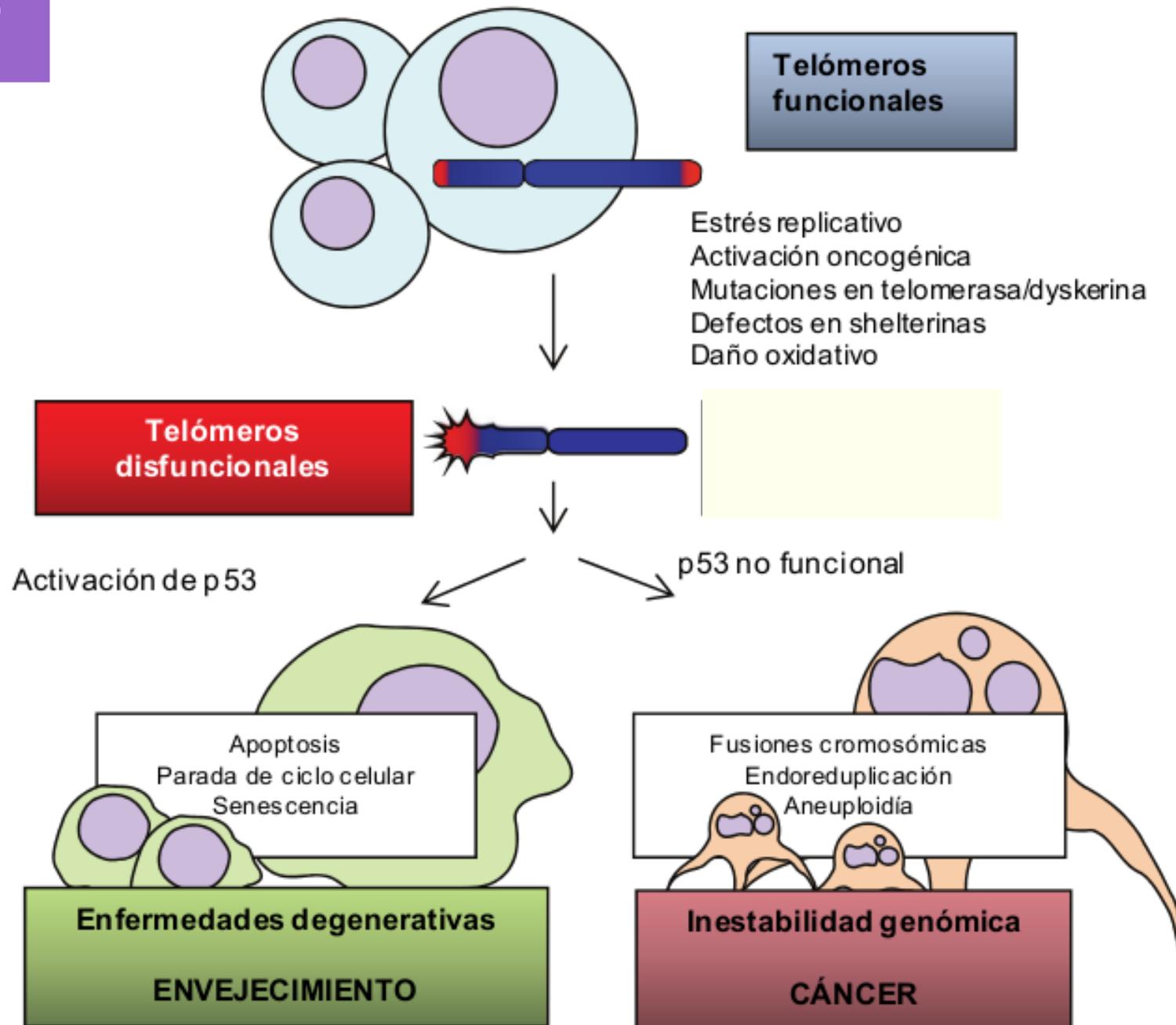
Que pasa en células humanas?

- Expresión reducida de la telomerasa en células somáticas humanas
- Acortamiento telomérico
- Capacidad de superar senescencia replicativa dependiendo del tipo celular

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías

?



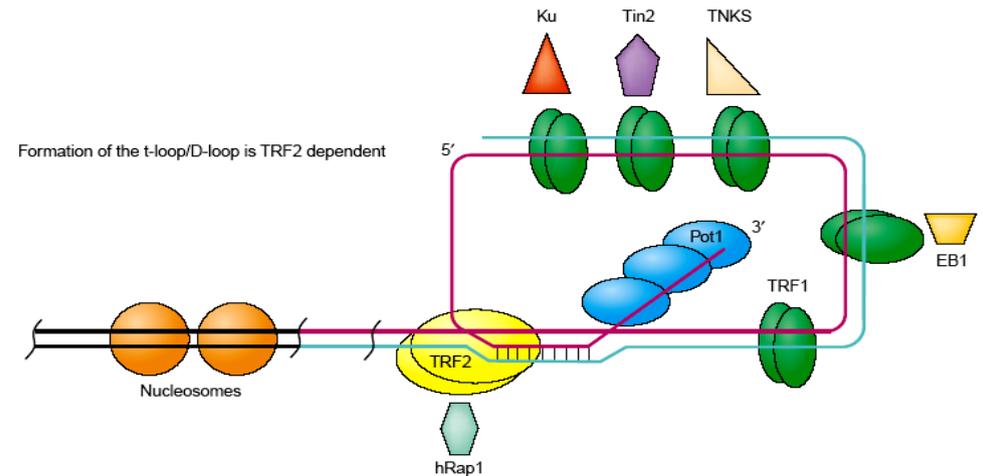
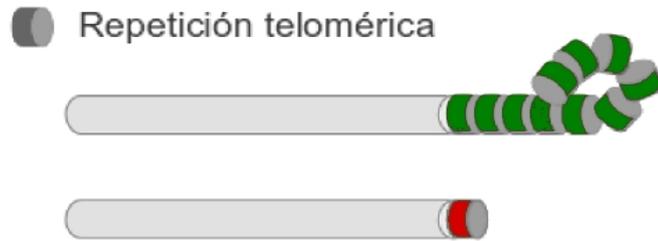
# Disfunción telomérica

Introducción

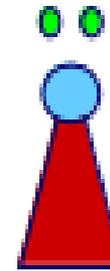
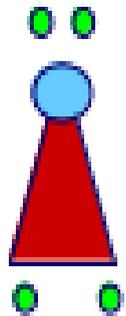
Pérdida de la estructura en forma de lazo o *t-loop*:

- *Sucesivas divisiones/acortamiento telomérico*
- *Pérdida de las proteínas que mantienen la conformación*

Telómeros



La respuesta al daño al DNA

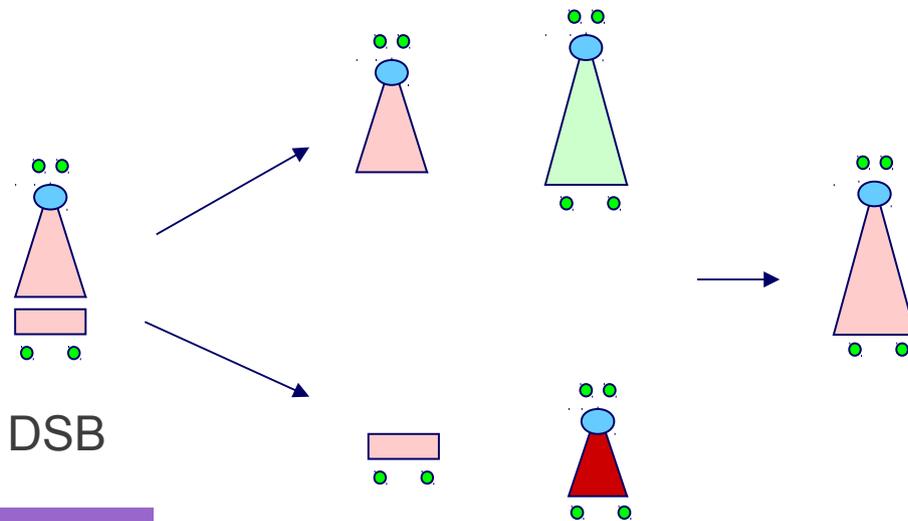


Telómero disfuncional

HMEC y las mamografías

# Disfunción telomérica

Introducción

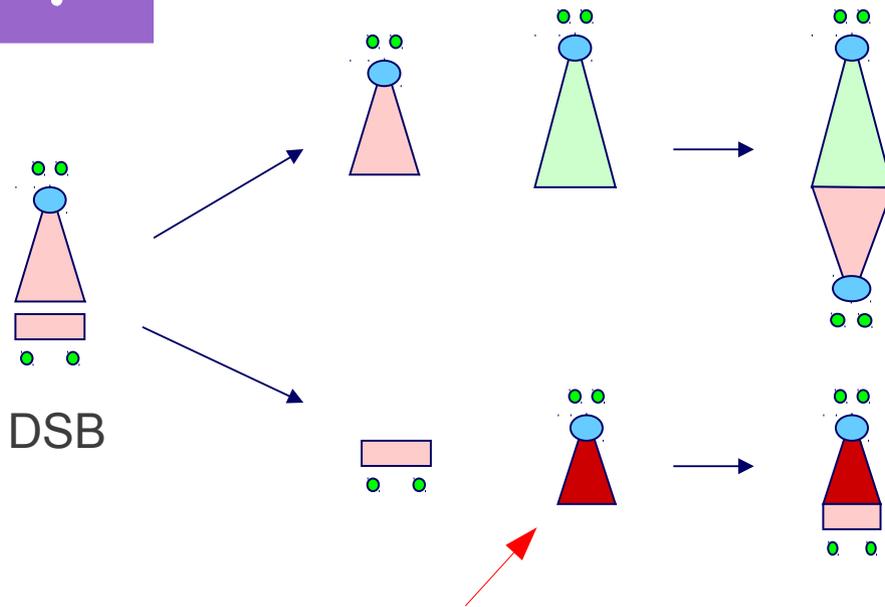


Células con telómeros largos

Ninguna reorganización



La respuesta al daño al DNA

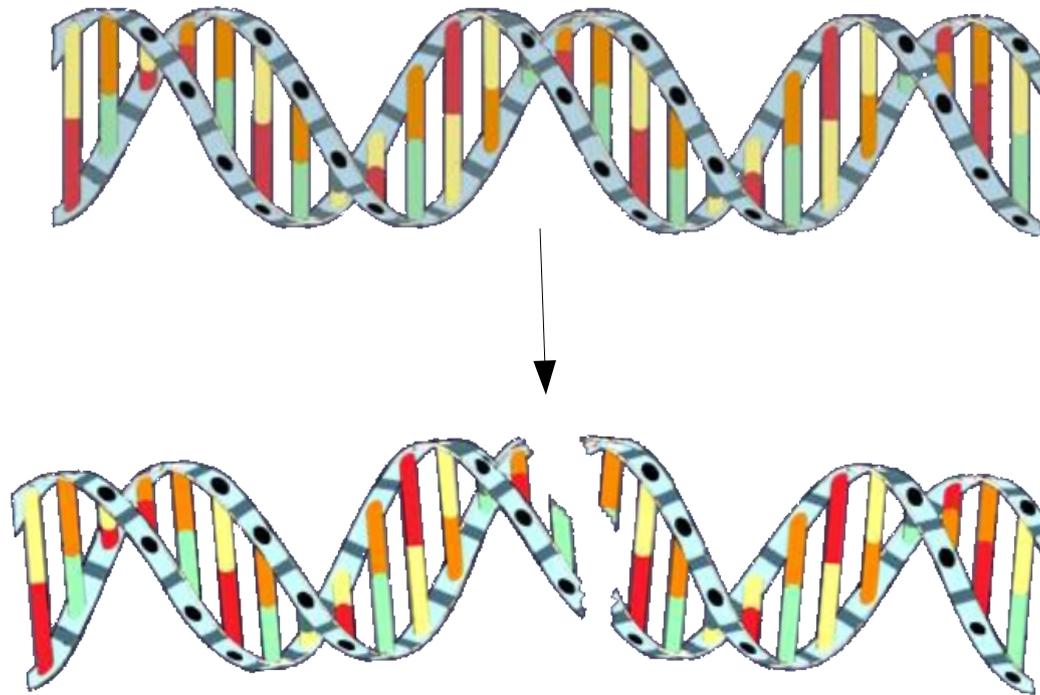


Células con telómeros disfuncionales

Dos reorganizaciones

HMEC y las mamografías

Telómeros



Double Strand Break DBS

Rotura de doble cadena en el DNA

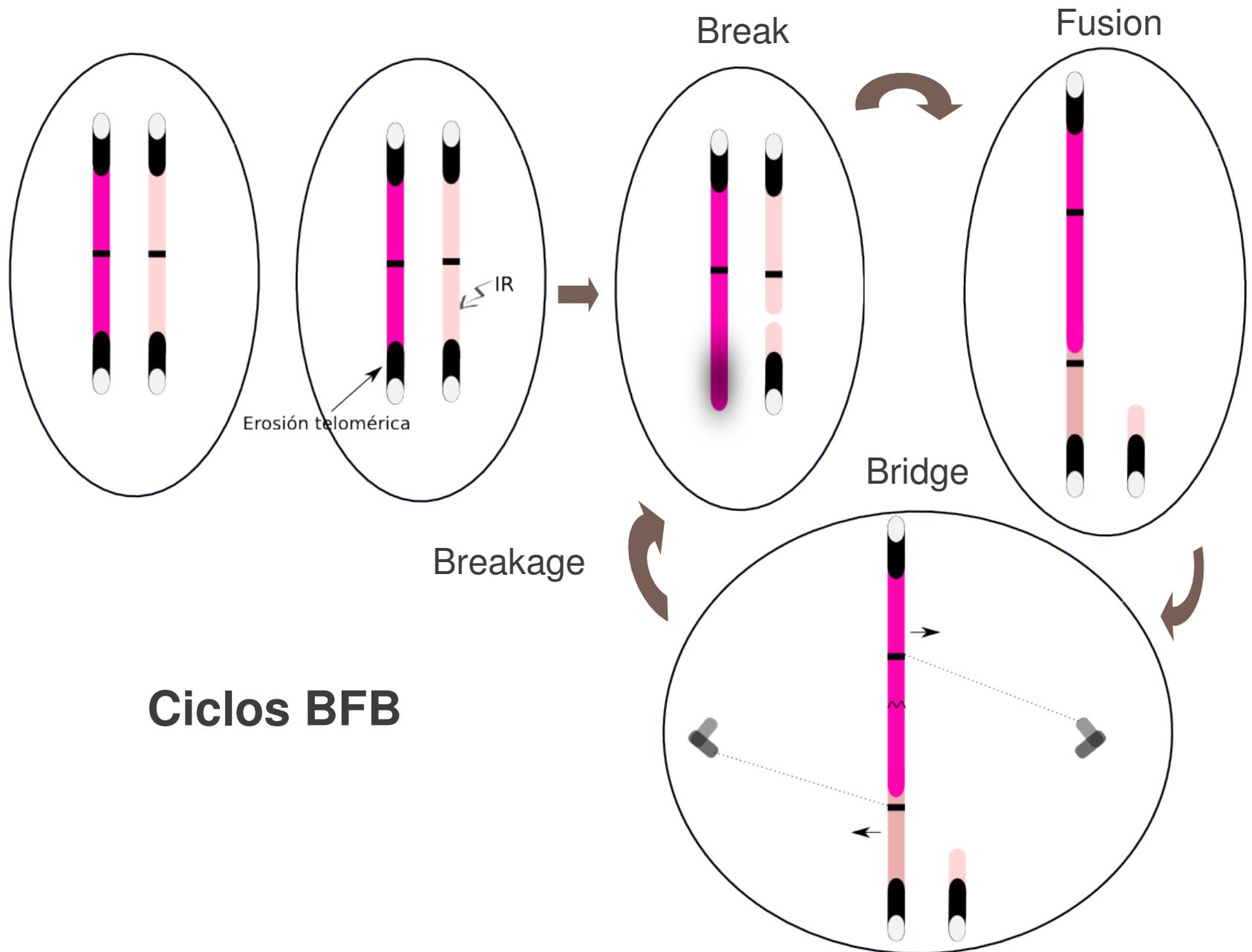
# Disfunción telomérica y radiosensibilidad

Introducción

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías



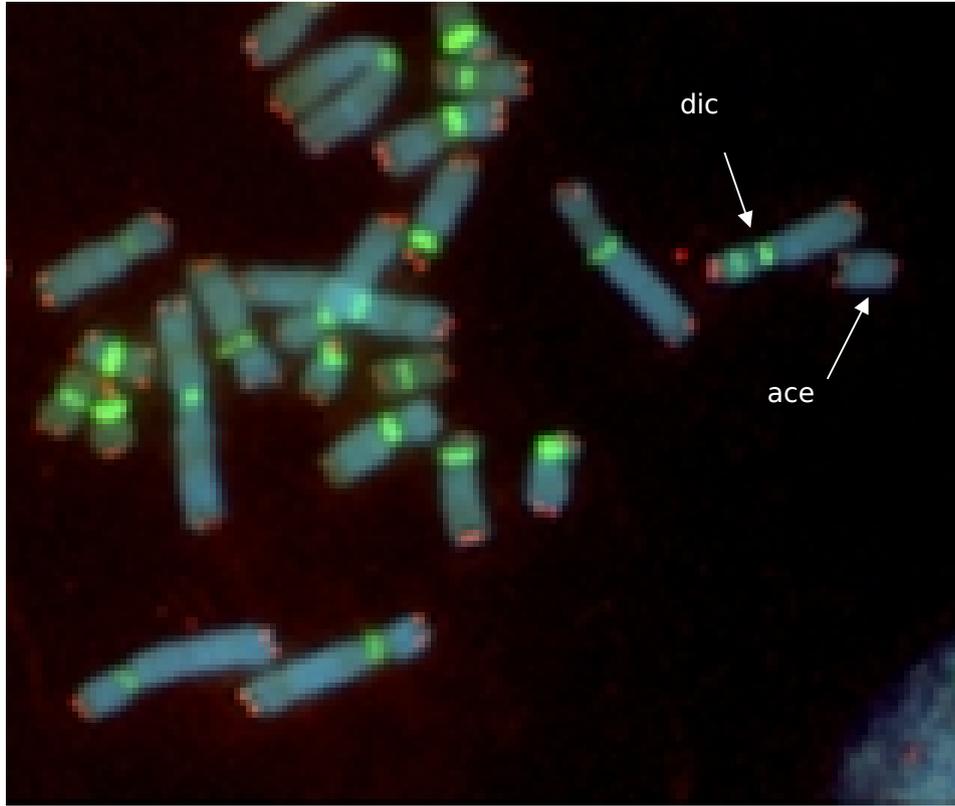
# Disfunción telomérica y radiosensibilidad

Introducción

Telómeros

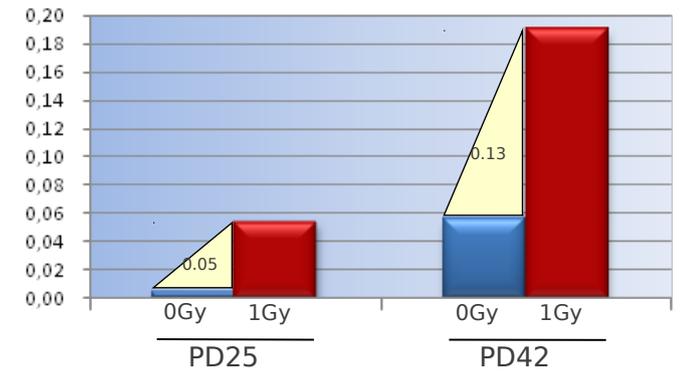
La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

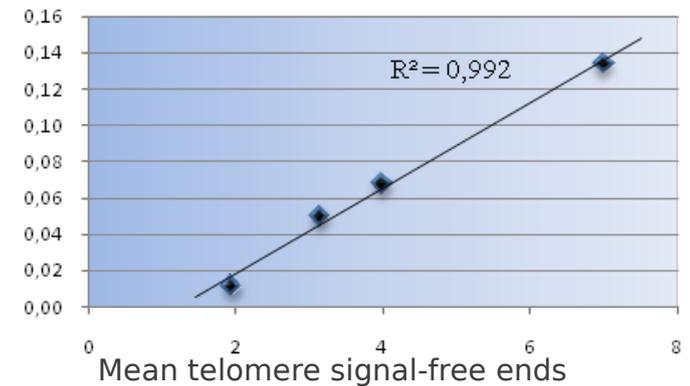


Una mayor disfunción telomérica conlleva una mayor radiosensibilidad.

Dicentric + Acentric Frequency / Cell



Induced dic + ace / cell



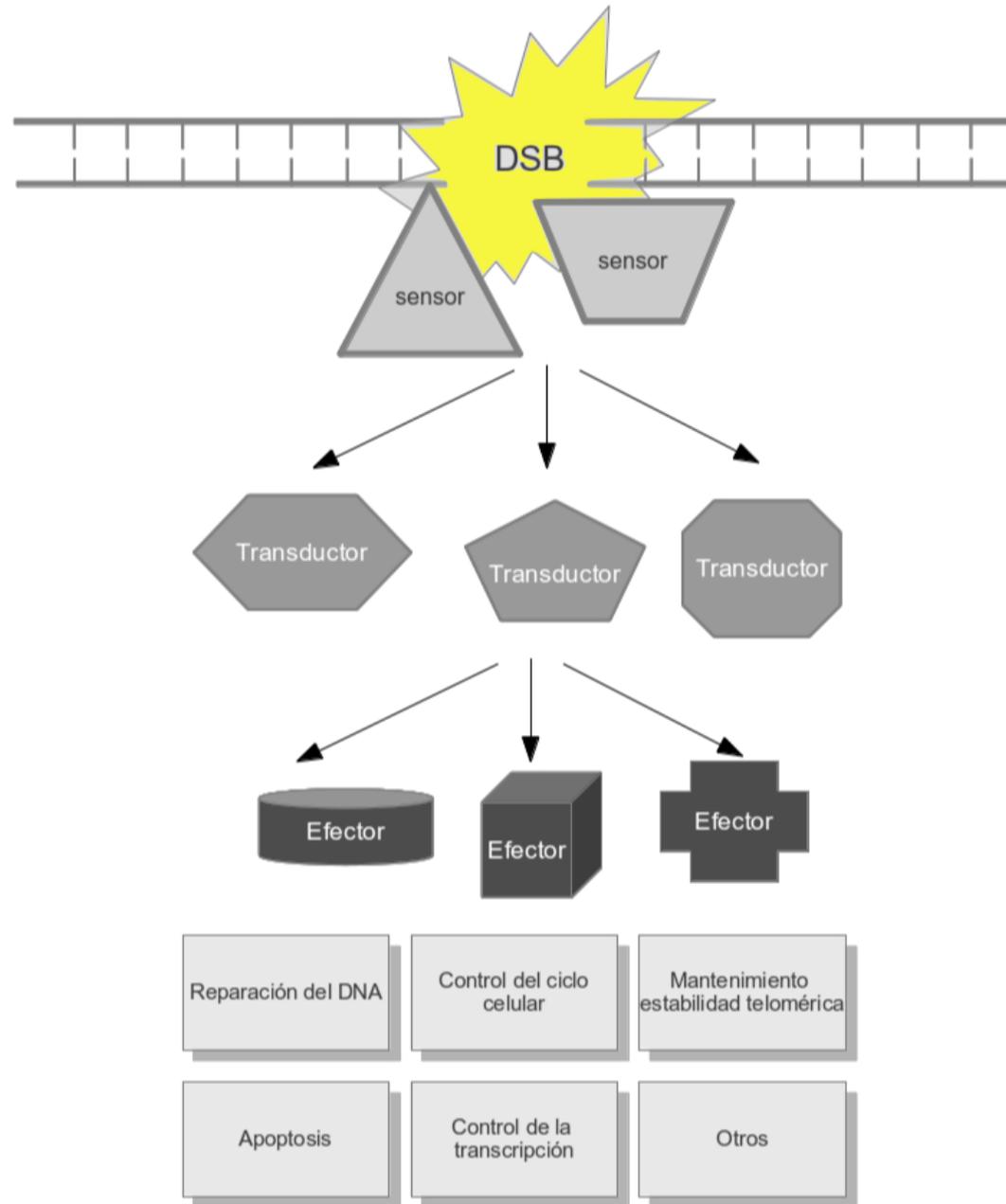
# Respuesta celular a los DSBs

Introducción

Telómeros

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías



DDR

DNA  
Damage  
Response

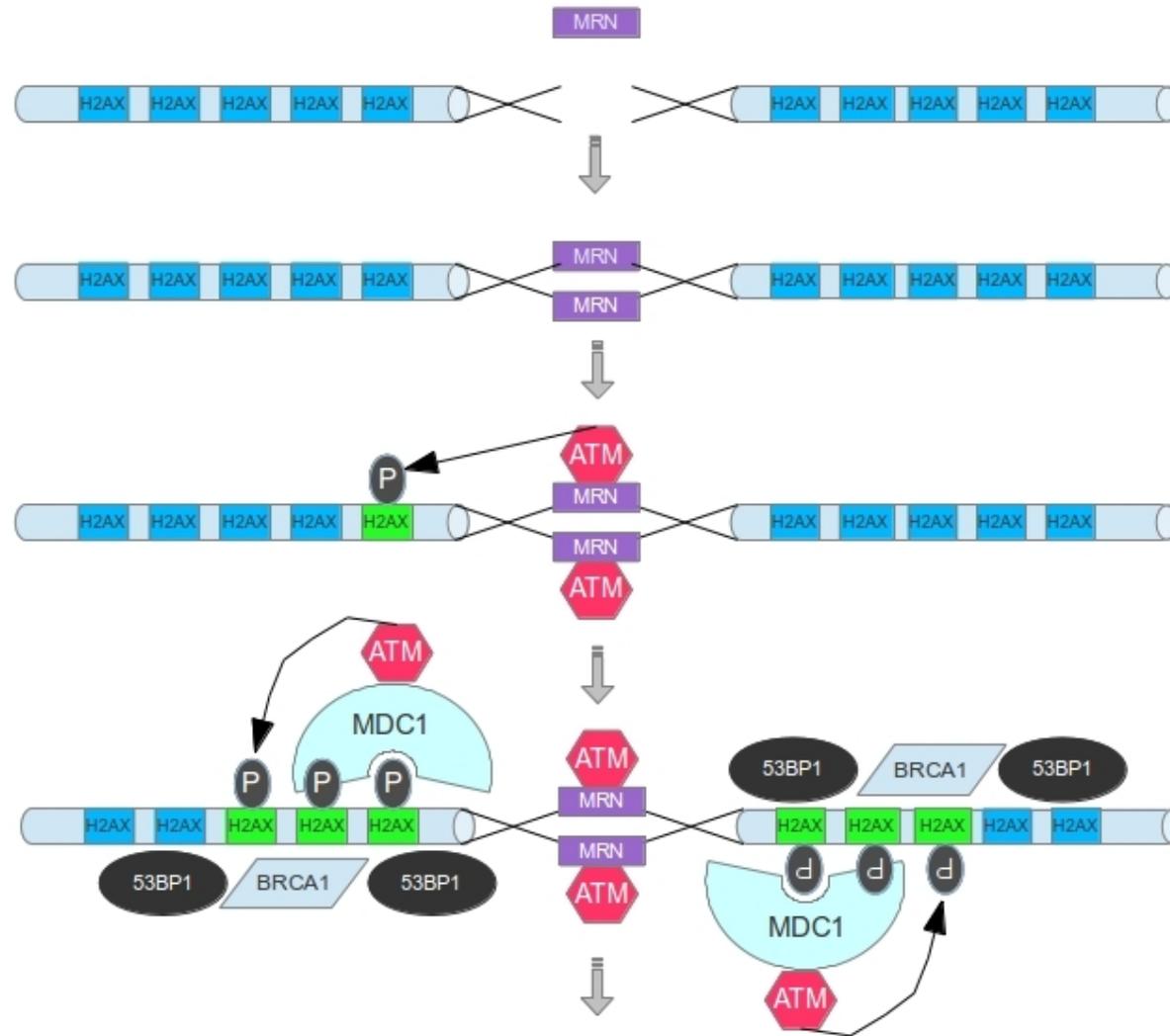
# Respuesta celular a los DSBs

Introducción

Telómeros

La respuesta al daño al DNA

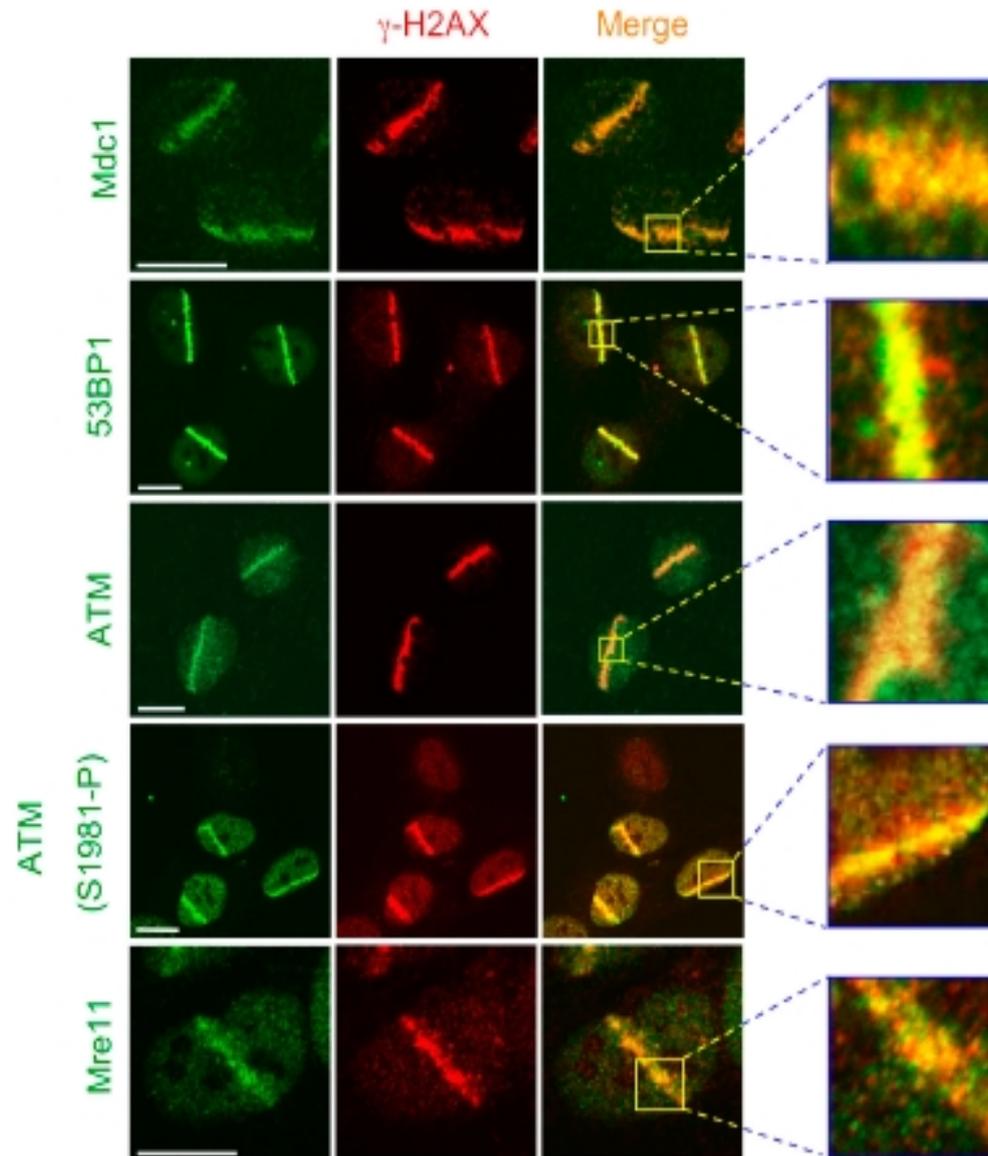
HMEC y las mamografías



Reclutamiento continuo de los factores de la DDR y fosforilación de H2AX

# Respuesta celular a los DSBs

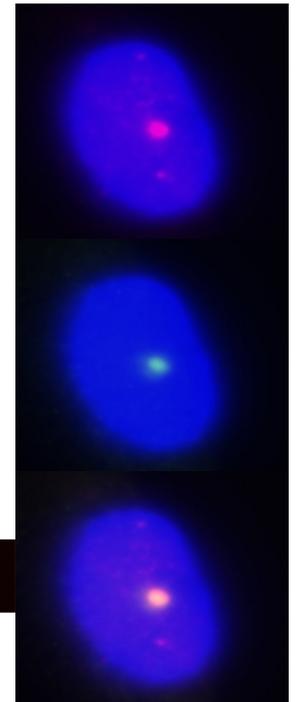
Formación IRIF (Irradiation Induced foci) observación mediante inmunofluorescencia:



$\gamma$ H2AX

53BP1

merge



Introducción

Telómeros

La respuesta al  
daño al DNA

HMEC y las  
mamografías

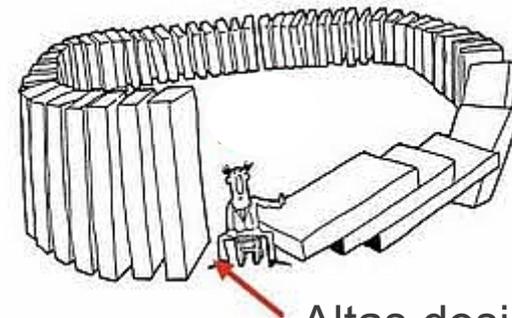
# DDR y radiosensibilidad

Introducción

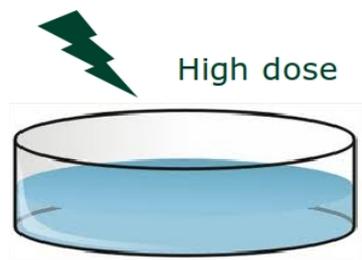
- Mantenimiento de la integridad del genoma.

Telómeros

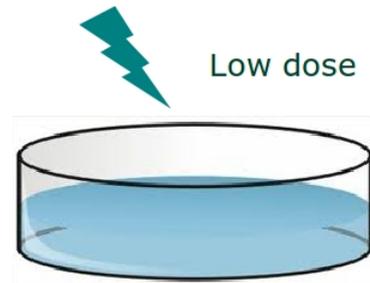
- DDR y bajas dosis



Altas dosis de radiación



DDR becomes activated



Bajas dosis < 1Gy

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías

# DDR y radiosensibilidad

Introducción

- Posible relación entre el envejecimiento y las vías de respuesta al daño (DDR)

Telómeros

La respuesta al daño al DNA

HMEC y las mamografías

