

EFECTOS HEREDITARIOS DE LAS RADIACIONES IONIZANTES (susceptibilidad genética)

José Miguel García Sagredo
Servicio de Genética Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal

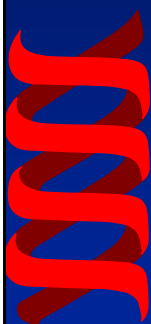


J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal

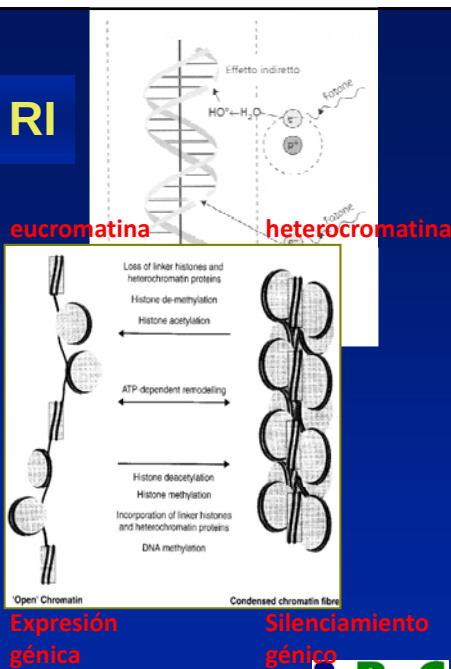


Efectos genéticos de la RI



COMO

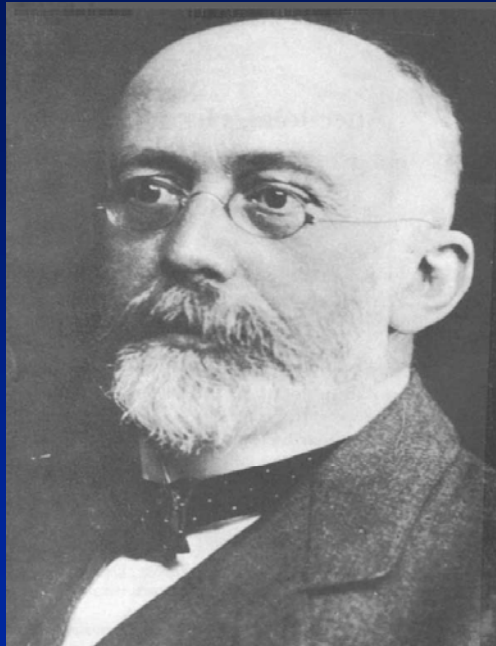
- Mutación
- Efecto epigenético



J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal





Wilhelm Weinberg

“If a more exact analysis of birth were indeed to confirm a high incidence in last-born children, this would speak for the formation of the initial predisposition for dwarfism by mutation.”

1.912

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



HISTORIA MUTAGENICA DE LAS RI

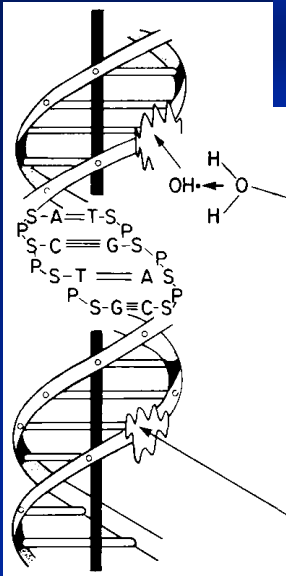
- Muller (1927) en *Drosophila* dice que muchos cambios producidos por los rayos X son del mismo tipo que las mutaciones genéticas....
- Hertwig (1939) describe por primera vez la inducción de mutaciones recesivas en ratón.
- Manhattan Project (1943) -posteriormente Comisión de Energía Atómica- investiga las mutaciones dominantes

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Daño cromosómico de la RI



• Daño indirecto

- Ionización de la molécula agua que forma radicales libres.
- El radical libre OH contiene un electrón no emparejado en la zona externa que es altamente reactivo: Reacciona con el DNA.
- 75 % del daño en el DNA originado por la radiación se debe al radical libre OH.

• Daño directo

- La ionización de la molécula de DNA produce la rotura directamente.

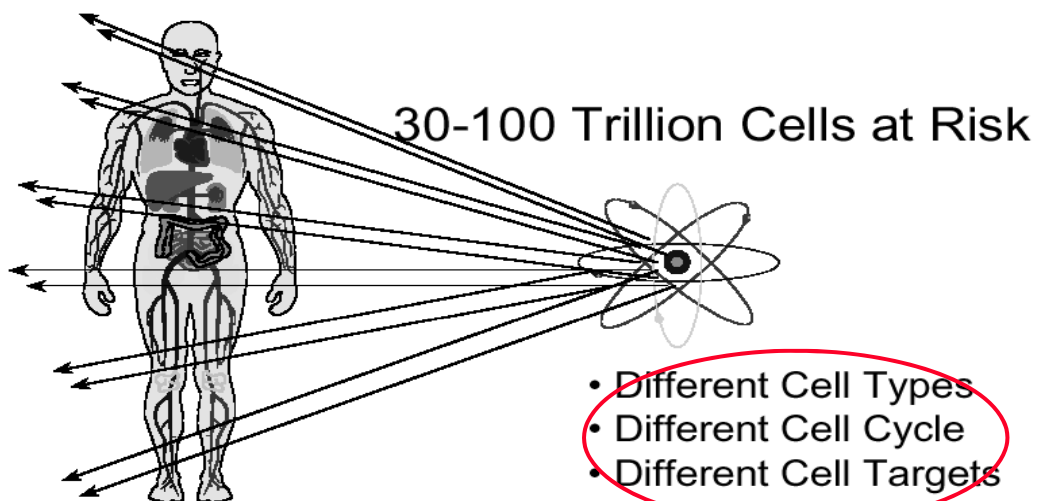
J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Radiation Biology

1 mGy = 1 year of background radiation



J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Efectos genéticos de la RI

DONDE

- Célula germinal
- Cigoto
- Embrión
- Ser vivo



J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Efectos genéticos de la RI: donde

—Somáticas

- » Silente
- » Muerte celular (apoptosis)
- » Cáncer

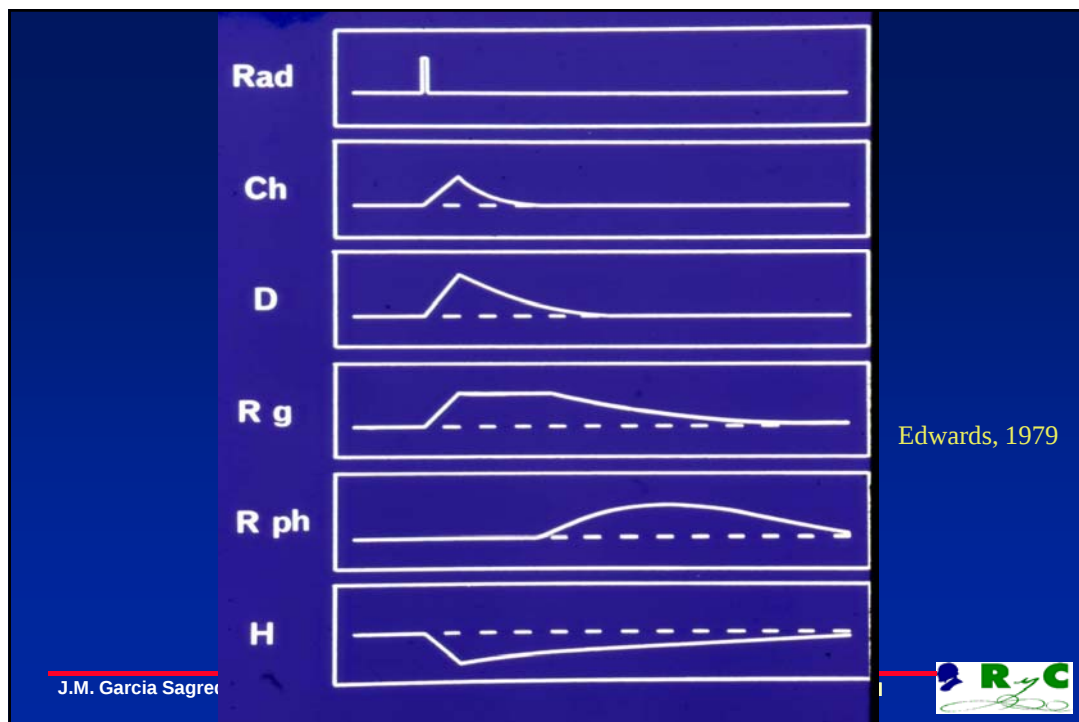
—Germinales

- » Silente
- » Malformación
- » Enf. hereditaria
- » Cáncer hereditario

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal





Efectos hereditarios de la RI

CONSECUENCIAS

- Enfermedades dominantes → Primera generación
- Enfermedades recesivas → Generaciones posteriores
↑ pool genes recesivos
- Enfermedades multifactoriales → Dificil interpretación

UNSCEAR 2010

El cáncer inducido por radiaciones está modulado por:

- Adaptación a bajas dosis
- Efecto en el sistema inmunológico que reconoce las células tumorales
- Cambios en el ADN y/o inestabilidad genómica



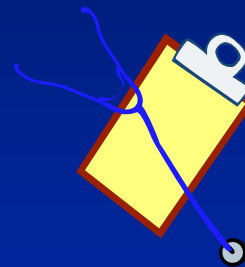
UNSCEAR 2010: efectos carcinógenos y hereditarios de las RI a bajas dosis

- Dosis < 200 mgray o tasa de dosis $< 0,1$ mgray/min
- PROBLEMA: El cáncer y las enfermedades hereditarias se producen de manera natural
 - Falta de especificidad
 - Periodo de latencia largo
 - Elevada prevalencia en personas mayores (mas expuestas)



Estimación de los efectos hereditarios y genéticos (cáncer)

- Epidemiológica
 - Hiroshima
 - Instalación de Mayak y río Techa (montes Urales)
 - Chernobil
- Experimental
 - animales



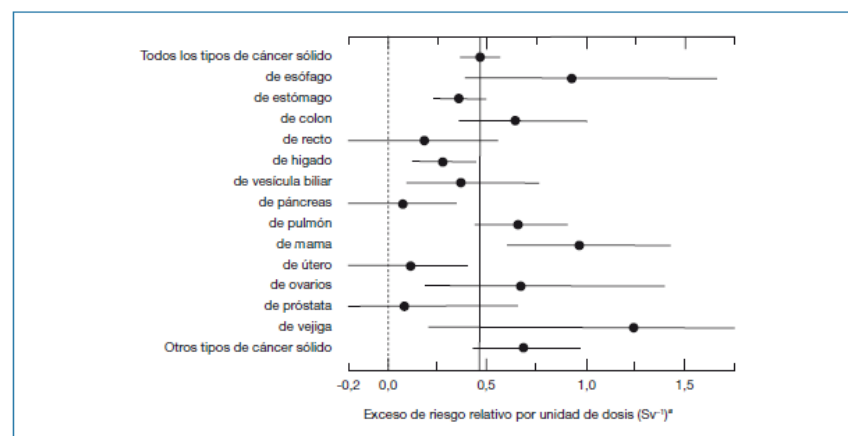
J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



UNSCEAR 2010: tipo de cáncer

Figura I. Estimaciones del riesgo de mortalidad por cáncer sólido de diferentes órganos derivadas de estudios realizados con los sobrevivientes de las bombas atómicas lanzadas en el Japón



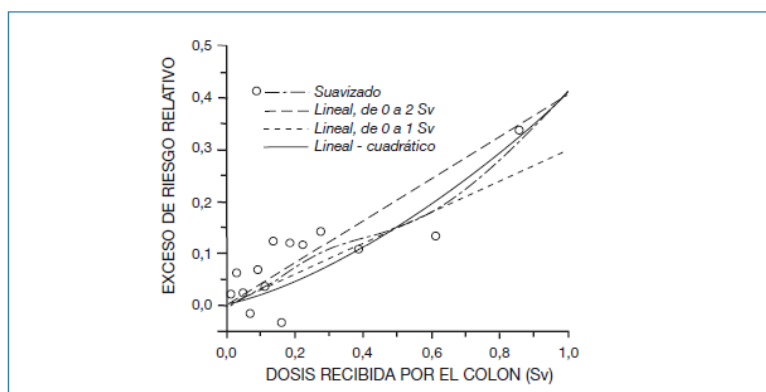
J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



UNSCEAR 2010: dosis-efecto en la mortalidad por cáncer

Figura II. Relación dosis-efecto correspondiente a la mortalidad por cáncer sólido sobre la base de los estudios realizados en 2002 sobre los sobrevivientes de las bombas atómicas lanzadas en el Japón



J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



UNSCEAR 2010: mortalidad por cáncer

Cuadro I. Exceso de riesgo de mortalidad a lo largo de la vida (promedio de ambos sexos)^a

Dosis aguda (Gy)	Tipos de cáncer sólido combinados (porcentaje en dosis especificada)	Leucemia (porcentaje en dosis especificada)
0,1	0,36-0,77	0,03-0,05
1,0	4,3-7,2	0,6-1,0

Fuente: *Effects of Ionizing Radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation — 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes A and B, vol. I* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta: E.08.IX.6 y corrección), anexo A, párr. 593.

^aEl exceso de riesgo a lo largo de la vida de un 1,0% equivale a un nuevo caso por cada 100 personas.

J.M. García Sagredo

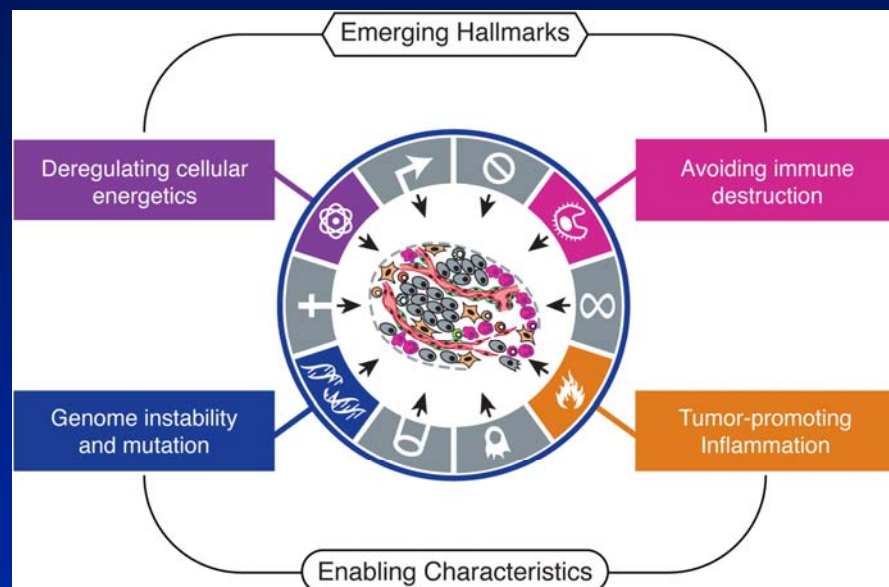
Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Estudios mecanicistas: ¿Cómo se “produce” el cancer?

J.M. Garcia Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Hanahan and Weinberg, Cell 2011

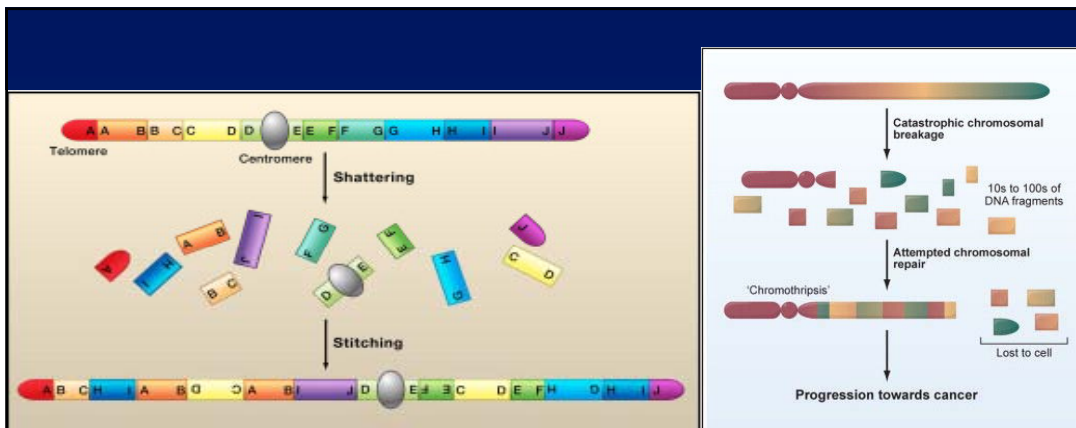
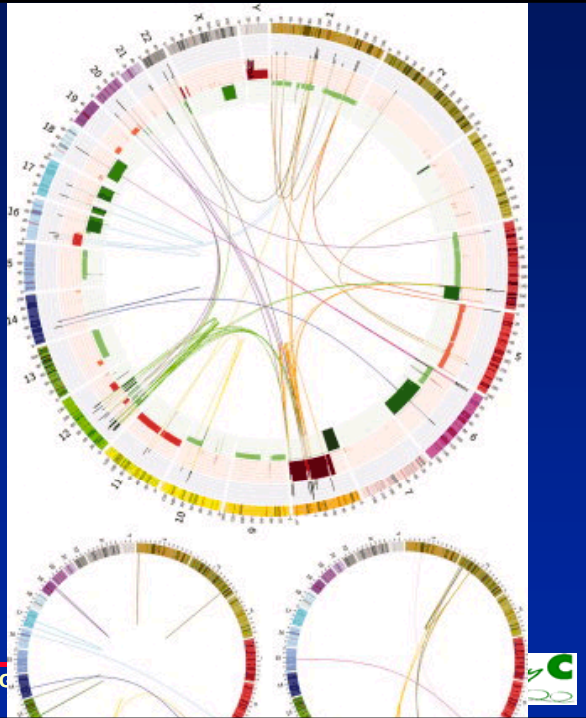
J.M. Garcia Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Wu C et al., Genes Chromosomes Cancer, 2012

J.M. Garcia Sagredo



M. Meyerson , D. Pellman, Cell 144, 2010

J.M. Garcia Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



UNSCEAR 2010: enfermedades hereditarias



36. A diferencia de los estudios sobre el cáncer asociado a las radiaciones, los estudios epidemiológicos no han dado indicios claros del exceso de efectos hereditarios de la exposición a las radiaciones en los seres humanos. El estudio más amplio y exhaustivo de este tipo se realizó utilizando datos de hijos de los sobrevivientes de las bombas atómicas lanzadas en el Japón. Ni en ese ni en ningún otro estudio con seres humanos se observó aumento alguno en la frecuencia de los efectos hereditarios.

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



UNSCEAR 2010: enfermedades hereditarias

Cuadro 2. Estimaciones del riesgo de enfermedades hereditarias en la generación siguiente a causa de la exposición de la población madre a radiaciones de dosis bajas

Clase de enfermedad	Frecuencia de referencia (por cada millón de personas)	Riesgo en la primera generación por unidad de dosis de transferencia lineal de energía (TLE) baja ^a (por cada millón de personas expuestas a 1 gray)
Dominante (incluidas las enfermedades ligadas al cromosoma X)	16.500	~750-1.500
Cromosómica	4.000	^b
Enfermedades poligénicas crónicas	650.000	~250-1.200
Anomalías congénitas	60.000	~2.000

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



UNSCEAR 2010: enfermedades hereditarias

DIFICULTADES:

- Tasa de mutaciones espontáneas
- Mutaciones deletéreas (no viables/no visibles)
- Mutaciones nuevas



J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Efectos de las RI en embrión/feto

- Como el embrión/feto tiene un desarrollo (crecimiento celular) muy rápido, es mas sensible al efecto de la RI que un adulto.
- Los efectos varían con la dosis de radiación y el estadio de desarrollo del embrión/feto.
- ¹Los efectos principales son aborto, malformaciones y retraso mental.
 - Sin exposición a RI, el riesgo de aborto espontáneo es 15 %.
 - Sin exposición a RI, el riesgo de enfermedad genética es del 11 %.
 - Sin exposición a RI, el riesgo de malformación mayor es del 3 %.
 - Sin exposición a RI, el riesgo de retraso de crecimiento es de 3 %.
- Las malformaciones son similares a las que se producen de forma “natural”.
- Se necesita más de 10 rem para aumentar la tasa de malformaciones.

¹Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposure. Teratology 59:182; 1999.

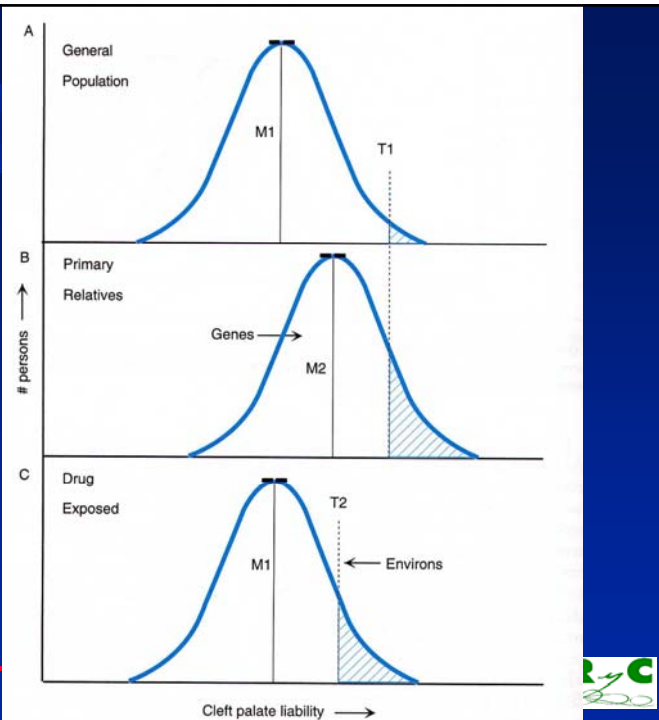
J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Enfermedades multifactoriales

J.M. García Sagredo



UNSCAR 2001: enfermedades multifactoriales

J.M. García Sagredo

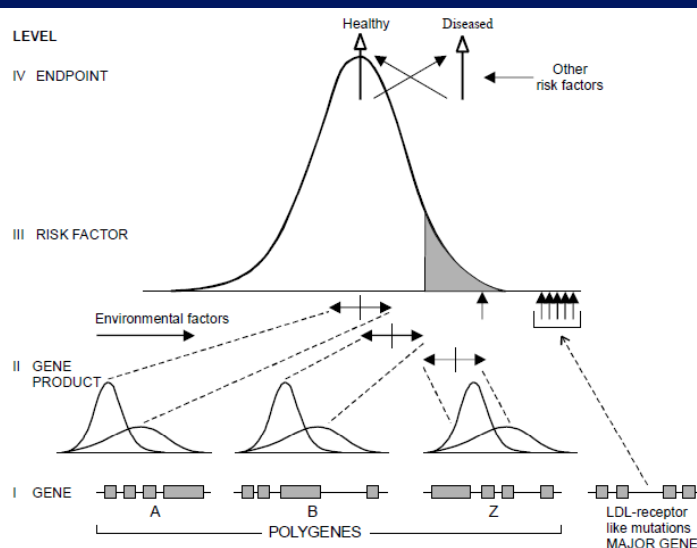


Figure III. A general model illustrating the role of polygenes, major genes- and environmental factors in the aetiology of a chronic multifactorial disease [S70].

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal

Efectos genéticos de la RI

CARACTERISTICAS

- EFECTOS ESTOCÁSTICOS en una sola célula
- RESPUESTA LINEAL a dosis bajas
- AUSENCIA DE UMBRAL

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Enfermedades multifactoriales y RI

ESTIMACION

EPIDEMIOLOGIA:

- Prevalencia
- Distribución
- Agregación

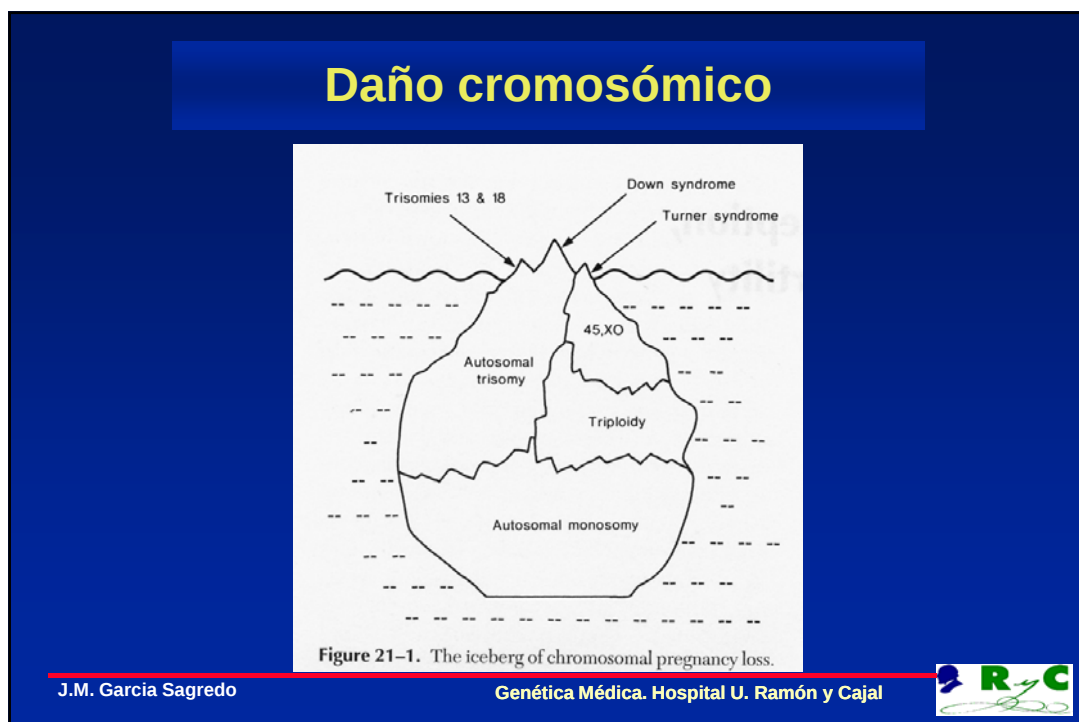
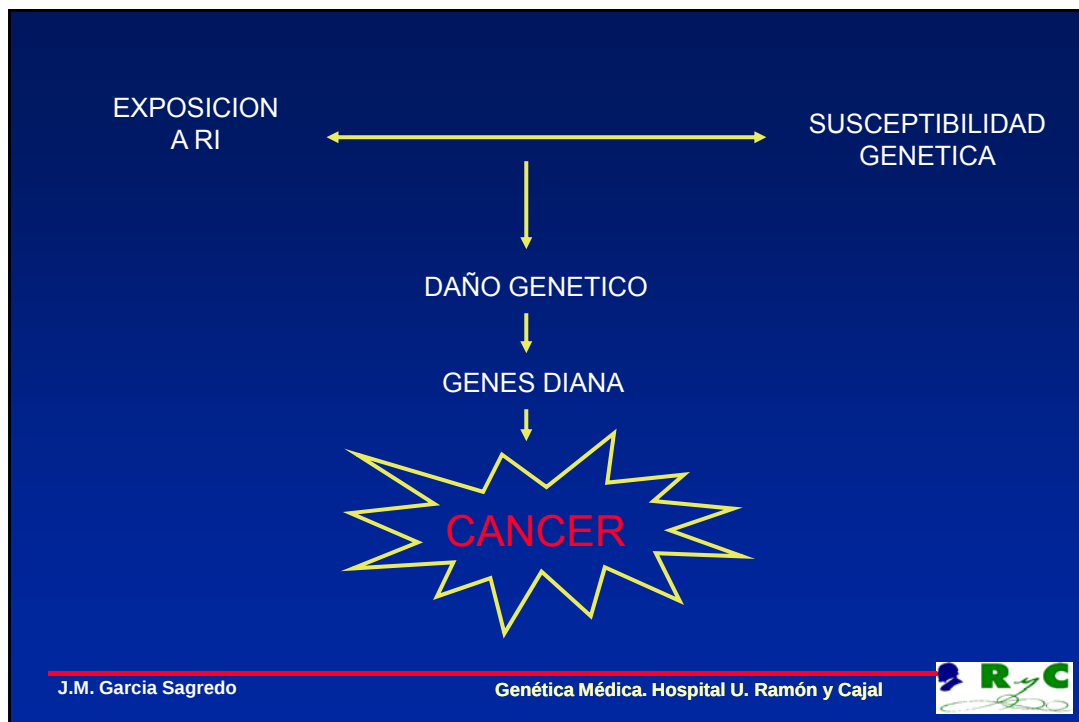
EXPERIMENTAL:

- GWAS
- Exoma
- Array de genes centinela

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal





Anomalías cromosómicas

- **Triploidía** → rara al nacimiento – letal
- **Trisomía 16** → Mas frecuente en abortos espontaneos
→ Completamente letal
- **Trisomía 13 & 18** → 95% aborto
- **Trisomía 21** → 80% aborto
- **Klinefelter** → 50% aborto
- **45X** → 1% en la concepcion
→ 98% aborto, probablemente sobreviven los mosaicos

J.M. Garcia Sagredo



futuro

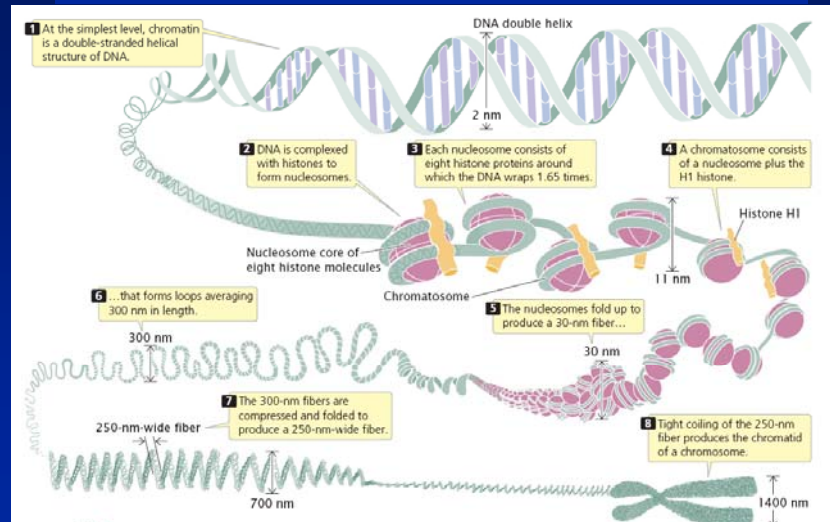


J.M. Garcia Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



genética/epigenética

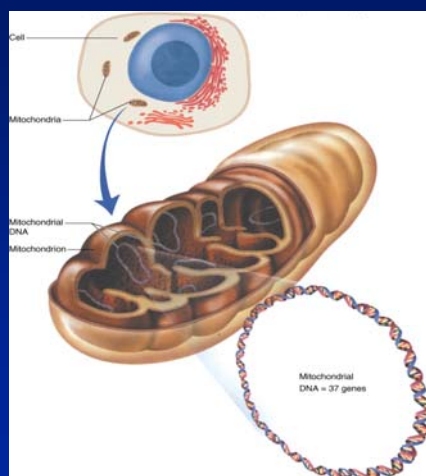


J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal



Mitocondria

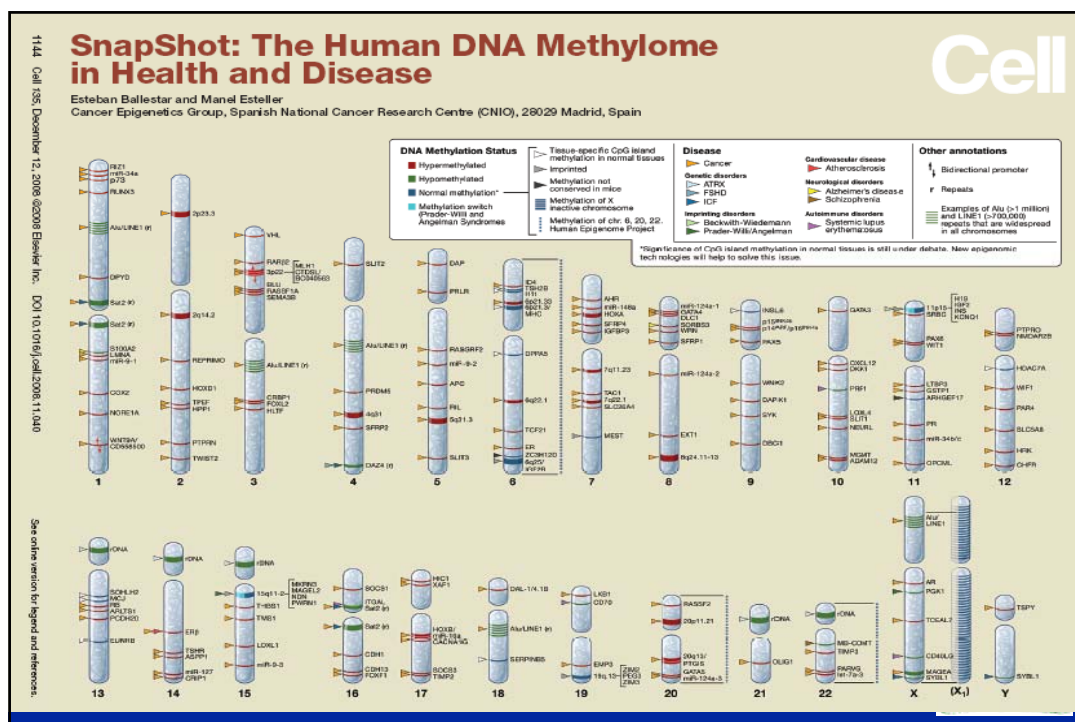


- **Orgánulo productor de energía celular.**
- **Contiene un DNA circular pequeño.**
- **No hay crossing-over ni reparación del DNA.**
- **Muchas copias del genoma mitocondrial por célula.**
- **37 genes, no histonas, no intrones.**
- **Herencia materna**

J.M. García Sagredo

Genética Médica. Hospital U. Ramón y Cajal





EVOLUCION

Todos los organismos son el resultado de una historia evolutiva larga en la que los genes favorables se han preservado, mientras que los desfavorables se han eliminado con el concurso de la selección natural.

Las mutaciones beneficiosas del pasado, forman parte de la población actual.

En estos momentos, se asume que un cambio al azar es mas probable que sea deletéreo que una mejora adaptativa.

Por lo tanto, el concepto dañino de las mutaciones es tanto un hecho empírico, como una expectación basada en el razonamiento evolucionista.

