



LA-CoNGA physics

Física Médica

Clase 07

Radiobiología

Prof. José Antonio López Rodríguez

03 de julio de 2023

Radiobiología parte 1

José Antonio López

Universidad Central de Venezuela

mattermost: @jose.antonio.lopez

3 de julio de 2023



Latin American alliance for
Capacity building in Advanced **physics**
LA-CoNGA **physics**



Cofinanciado por el
programa Erasmus+
de la Unión Europea





Organización de tejidos y crecimiento tumoral

- El ciclo celular

- Crecimiento en tejidos

Daño celular por radiación

- Radiobiología

Mecanismos de muerte celular por radiación

- Tipos de muerte celular

- Mecanismos de muerte celular

- Fracción de supervivencia, efecto y radiosensibilidad

Modelos de daño celular por radiación y control tumoral

- Blanco único

- Blanco múltiple

- Modelo lineal-cuadrático

Organización de tejidos y crecimiento tumoral



- ▶ Objetivo: Pasar del ciclo celular a la dinámica de la población celular en tejidos.



- ▶ Objetivo: Pasar del ciclo celular a la dinámica de la población celular en tejidos.
- ▶ Individuo → Población.



- ▶ Objetivo: Pasar del ciclo celular a la dinámica de la población celular en tejidos.
- ▶ Individuo → Población.
- ▶ Se pueden esperar **efectos emergentes**.



- ▶ Objetivo: Pasar del ciclo celular a la dinámica de la población celular en tejidos.
- ▶ Individuo → Población.
- ▶ Se pueden esperar **efectos emergentes**.
- ▶ Concepto clave: **Célula clonogénica**.



- ▶ Objetivo: Pasar del ciclo celular a la dinámica de la población celular en tejidos.
- ▶ Individuo → Población.
- ▶ Se pueden esperar **efectos emergentes**.
- ▶ Concepto clave: **Célula clonogénica**.
 - ▶ Pueden dividirse indefinidamente.



- ▶ Objetivo: Pasar del ciclo celular a la dinámica de la población celular en tejidos.
- ▶ Individuo → Población.
- ▶ Se pueden esperar **efectos emergentes**.
- ▶ Concepto clave: **Célula clonogénica**.
 - ▶ Pueden dividirse indefinidamente.
 - ▶ Motor del crecimiento de una población celular.





El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.

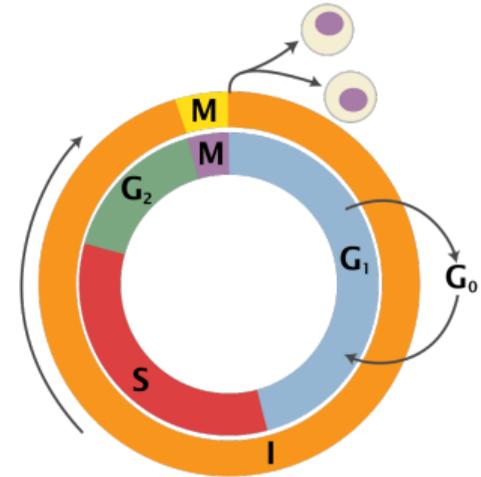


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis

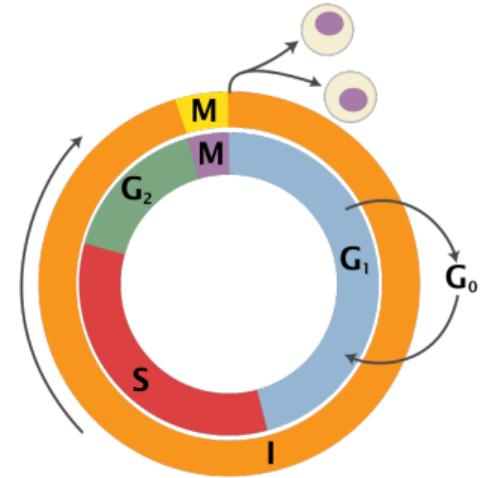


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.

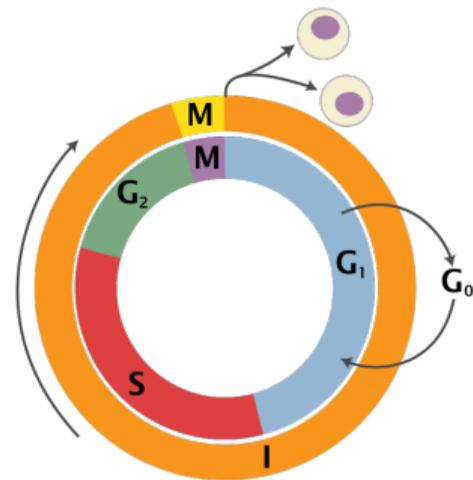


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.

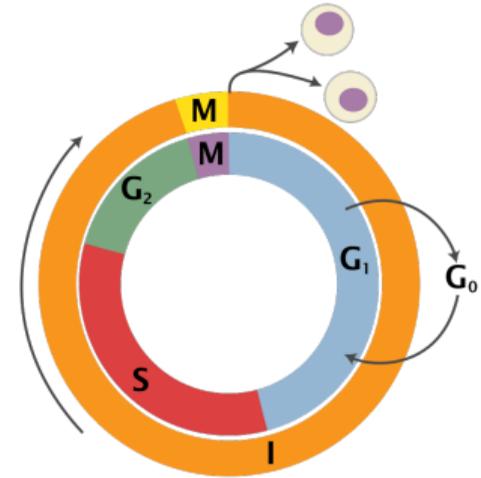


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.

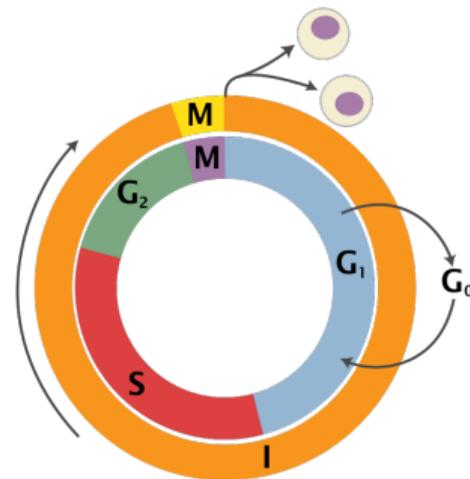


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.
- ▶ Síntesis

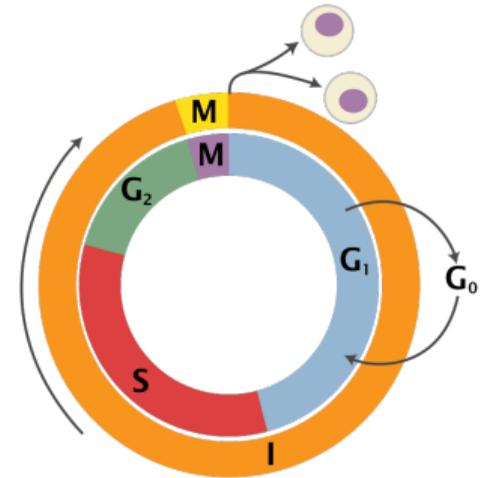


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.
- ▶ Síntesis
 - ▶ La célula duplica su material genético.

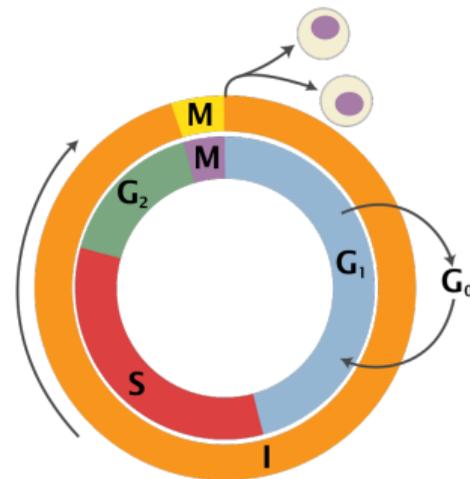


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.
- ▶ Síntesis
 - ▶ La célula duplica su material genético.
 - ▶ No hay manifestación macroscópica.

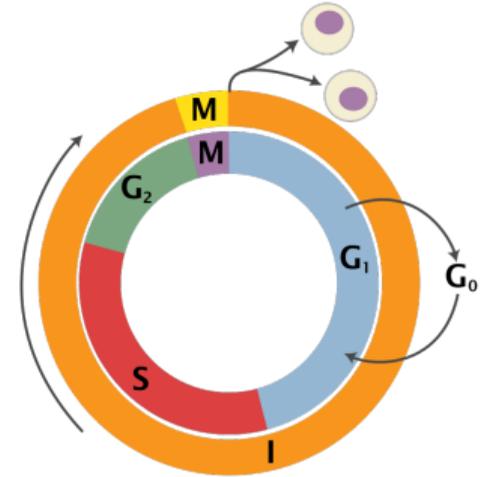


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.
- ▶ Síntesis
 - ▶ La célula duplica su material genético.
 - ▶ No hay manifestación macroscópica.
 - ▶ La célula incorpora material del medio para construir DNA.

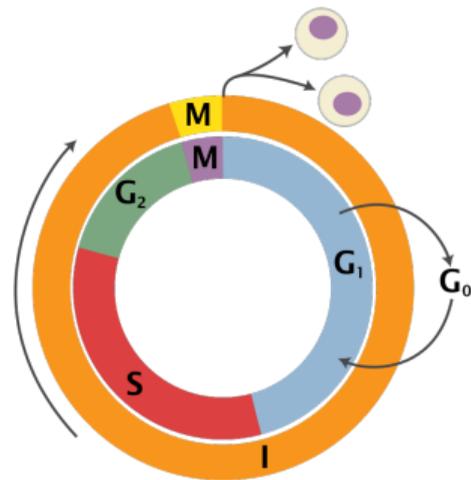


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.
- ▶ Síntesis
 - ▶ La célula duplica su material genético.
 - ▶ No hay manifestación macroscópica.
 - ▶ La célula incorpora material del medio para construir DNA.
- ▶ G1 y G2 son períodos de espera.

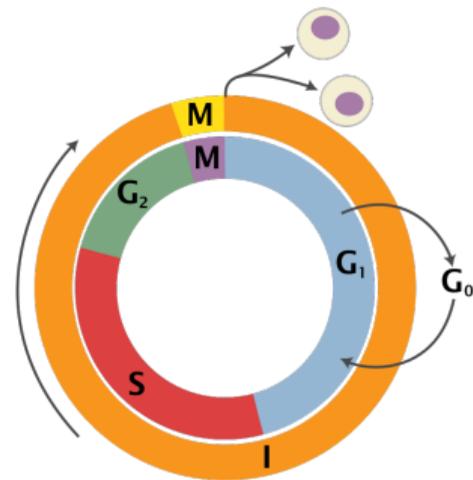


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



El ciclo celular

- ▶ El ciclo celular tiene dos fases de actividad crítica y dos fases de espera entre ellas.
- ▶ Mitosis
 - ▶ Cromosomas presentes.
 - ▶ Proceso de división celular.
 - ▶ Es macroscópico: se ve en un microscopio óptico.
- ▶ Síntesis
 - ▶ La célula duplica su material genético.
 - ▶ No hay manifestación macroscópica.
 - ▶ La célula incorpora material del medio para construir DNA.
- ▶ G₁ y G₂ son períodos de espera.
- ▶ Células en G₁ pueden pasar a un estado de latencia (G₀) y pueden reingresar al ciclo.

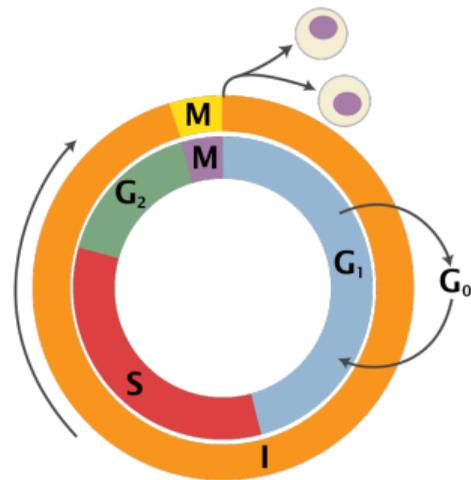
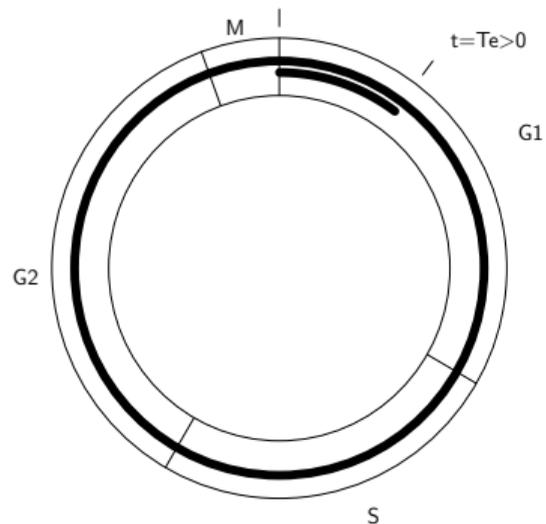
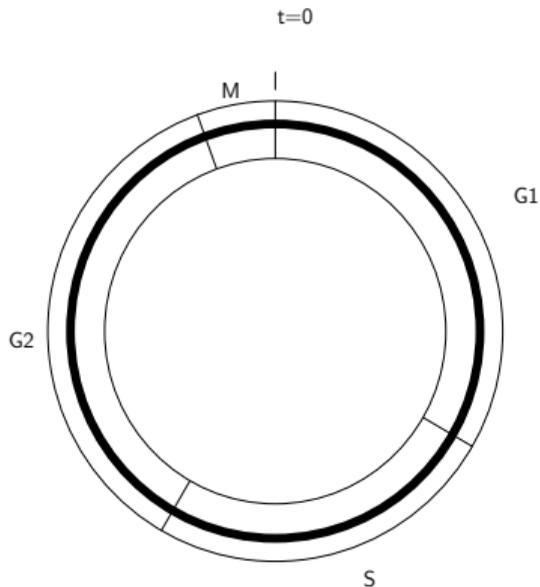


Figura: Ciclo celular. Imagen de Richard Wheeler 2006. Schematic representation of the cell cycle. Cytokinesis forms rapidly in the process of the cell cycle. CC BY-SA 3.0



Distribución de células en el ciclo

Una población distribuida uniformemente en todas las fases del ciclo se desordena inmediatamente.





- ▶ Marcar las células que hacen síntesis.

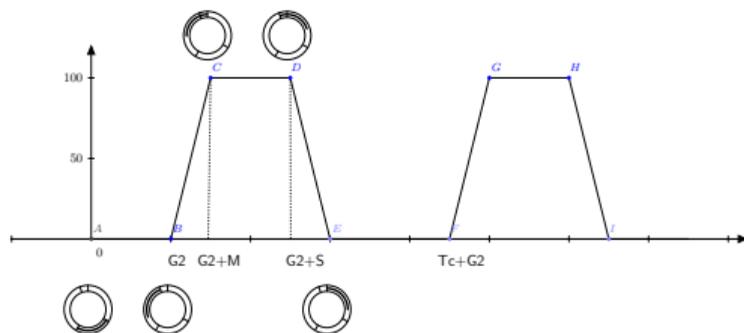


Figura: Método para medir los tiempos de duración de las fases del ciclo celular. Inspirado en Hall [1994]



- ▶ Marcar las células que hacen síntesis.
- ▶ Observar el porcentaje de células marcadas que llegan a la mitosis.

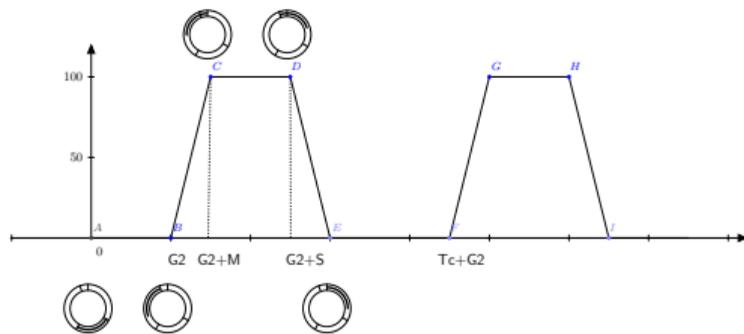


Figura: Método para medir los tiempos de duración de las fases del ciclo celular. Inspirado en Hall [1994]

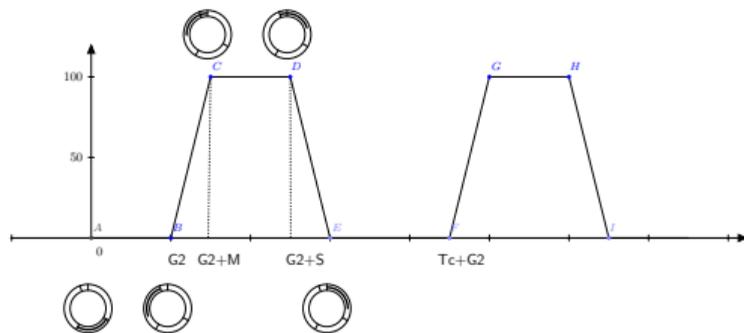


Figura: Método para medir los tiempos de duración de las fases del ciclo celular. Inspirado en Hall [1994]

- ▶ Marcar las células que hacen síntesis.
- ▶ Observar el porcentaje de células marcadas que llegan a la mitosis.
- ▶ Los cambios de pendiente van indicando los tiempos de cada fase del ciclo.

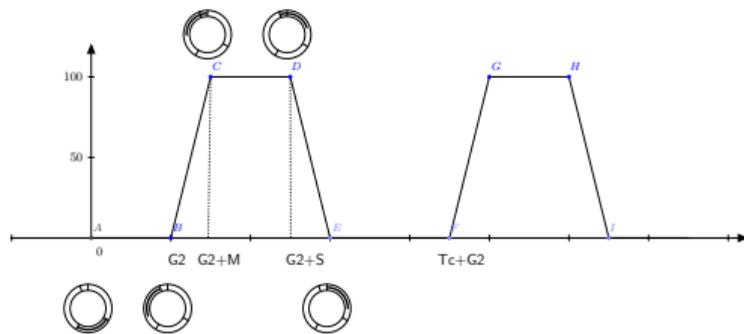


Figura: Método para medir los tiempos de duración de las fases del ciclo celular. Inspirado en Hall [1994]

- ▶ Marcar las células que hacen síntesis.
- ▶ Observar el porcentaje de células marcadas que llegan a la mitosis.
- ▶ Los cambios de pendiente van indicando los tiempos de cada fase del ciclo.
- ▶ La duración de cada fase y la distribución de la población celular a lo largo de ellas **es un factor relevante en la respuesta biológica de un tejido a la radiación.**





- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular



Algunas definiciones

- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0



Algunas definiciones

- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular



Algunas definiciones

- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$



- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$
 - ▶ T_{pot} es el tiempo de duplicación potencial



- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$
 - ▶ T_{pot} es el tiempo de duplicación potencial
 - ▶ T_{dr} es el tiempo de duplicación real



- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$
 - ▶ T_{pot} es el tiempo de duplicación potencial
 - ▶ T_{dr} es el tiempo de duplicación real
 - ▶ Si $\Phi = 0$, $T_{pot} = T_{dr}$. La población crece a su mayor potencial.



- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$
 - ▶ T_{pot} es el tiempo de duplicación potencial
 - ▶ T_{dr} es el tiempo de duplicación real
 - ▶ Si $\Phi = 0$, $T_{pot} = T_{dr}$. La población crece a su mayor potencial.
 - ▶ Si $\Phi = 1$, $T_{pot} \ll T_{dr}$. La población no se duplica jamás. Está equilibrada.



- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
- ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
- ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$
 - ▶ T_{pot} es el tiempo de duplicación potencial
 - ▶ T_{dr} es el tiempo de duplicación real
 - ▶ Si $\Phi = 0$, $T_{pot} = T_{dr}$. La población crece a su mayor potencial.
 - ▶ Si $\Phi = 1$, $T_{pot} \ll T_{dr}$. La población no se duplica jamás. Está equilibrada.
- ▶ Índice mitótico (MI): es la fracción de células en mitosis en el instante de observación.

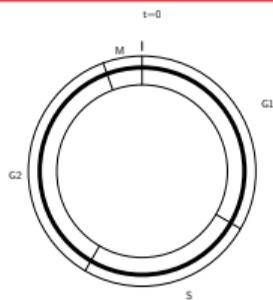


- ▶ G0: células que no están participando del ciclo celular
 - ▶ Fracción de crecimiento: es la fracción de la población celular que no está en G0
 - ▶ Factor de pérdida celular
 - ▶ $\Phi = 1 - T_{pot}/T_{dr}$
 - ▶ T_{pot} es el tiempo de duplicación potencial
 - ▶ T_{dr} es el tiempo de duplicación real
 - ▶ Si $\Phi = 0$, $T_{pot} = T_{dr}$. La población crece a su mayor potencial.
 - ▶ Si $\Phi = 1$, $T_{pot} \ll T_{dr}$. La población no se duplica jamás. Está equilibrada.
 - ▶ Índice mitótico (MI): es la fracción de células en mitosis en el instante de observación.
 - ▶ Índice de etiquetado (LI): es la fracción de células que está en fase S en el momento de observación.
- ◇

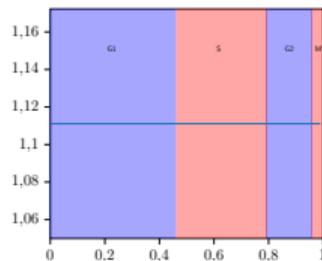


Índices y duración de las fases

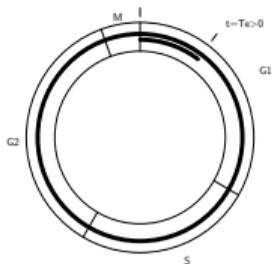
- ▶ En una población de distribución uniforme sobre las fases del ciclo
 - ▶ $MI = \frac{T_M}{T_c}$
 - ▶ $LI = \frac{T_S}{T_c}$



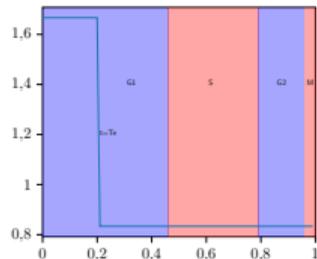
Distribución uniforme de células en el ciclo celular



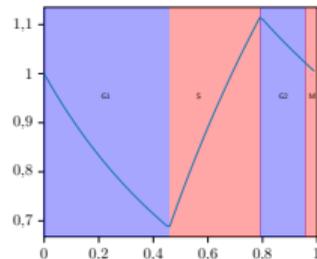
- ▶ La distribución no suele ser uniforme.
 - ▶ $MI = \lambda_M \frac{T_M}{T_c}$
 - ▶ $LI = \lambda_S \frac{T_S}{T_c}$



Distribución de células en el ciclo con escalón en T_e



Valor de λ_S en función de T_e





- ▶ Nos referimos a células y tejidos de humanos o mamíferos.



Organización del crecimiento celular en tejidos

- ▶ Nos referimos a células y tejidos de humanos o mamíferos.
- ▶ En un adulto sano hay equilibrio en la producción celular.



Organización del crecimiento celular en tejidos

- ▶ Nos referimos a células y tejidos de humanos o mamíferos.
- ▶ En un adulto sano hay equilibrio en la producción celular.
- ▶ Es el caso de $\Phi = 1$. Las poblaciones celulares se mantienen.



- ▶ Nos referimos a células y tejidos de humanos o mamíferos.
 - ▶ En un adulto sano hay equilibrio en la producción celular.
 - ▶ Es el caso de $\Phi = 1$. Las poblaciones celulares se mantienen.
 - ▶ Las células se organizan en **compartimientos**. Conjuntos de células con diferentes grados de especialización y capacidad reproductiva.
- ◇



Compartimientos jerárquicos

- ▶ Son tejidos de **renovación celular rápida.**
- ▶ Los compartimientos **están bien diferenciados físicamente.**
 - ▶ Células madre.
 - ▶ Células precursoras.
 - ▶ Células funcionales.
- ▶ Ejemplos: Piel, mucosas, epitelio intestinal, sistema hematopoyético.

Compartimientos flexibles (o no jerárquico)

- ▶ Son tejidos de **renovación celular lenta.**
- ▶ Las células madre y las células diferenciadas **están mezcladas y podrían intercambiar roles.**
- ▶ Ejemplos: Hígado, riñón, pulmones, sistema nervioso central.



Criptas de Lieberkühn

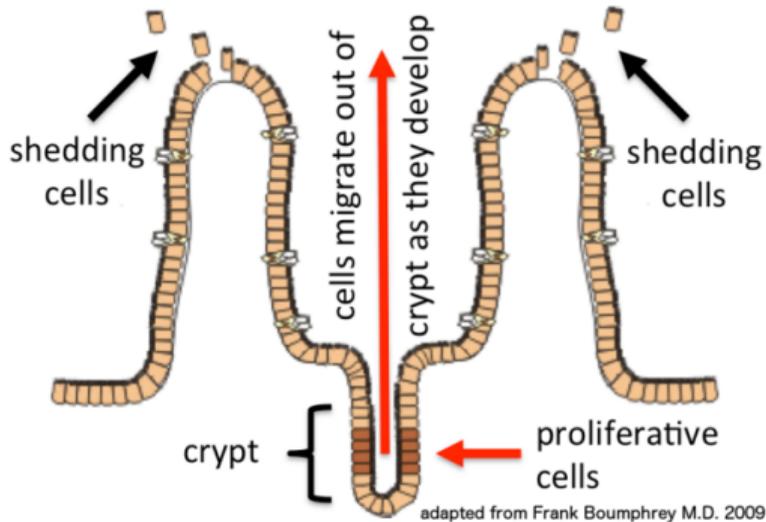


Figura: Criptas de Lieberkühn By Boumphreyfr - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Epithelial_shedding.png, CC BY-SA 3.0

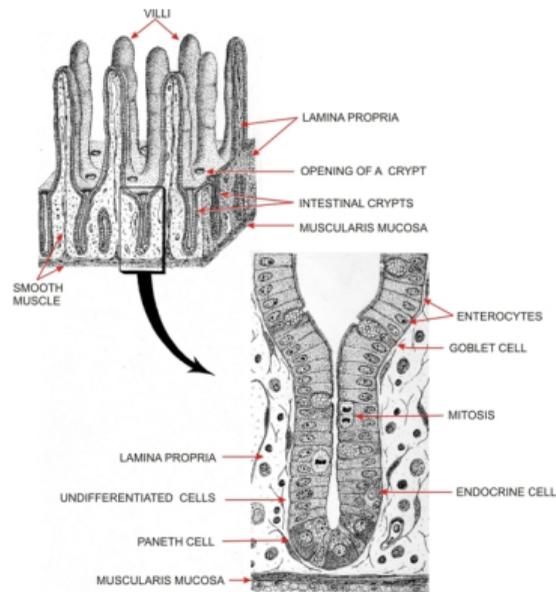
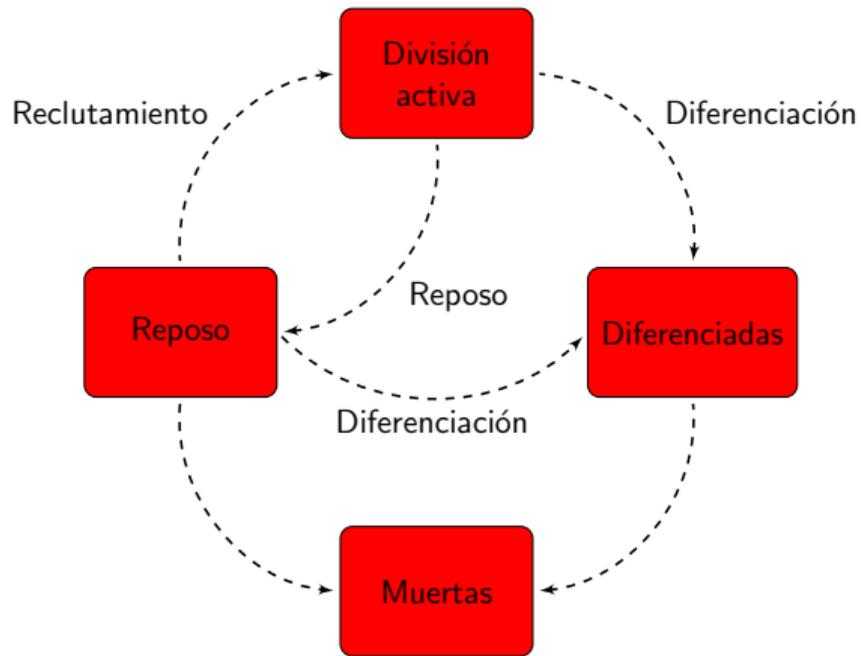


Figura: Small intestine Histology Atlas, by Yves Clermont, Michael Lalli & Zsuzsanna Bencsath-Makkai, are licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 2.5 Canada Licence



- ▶ Compartimientos (4)
 - ▶ División activa
 - ▶ Reposo (G0 o Q)
 - ▶ Diferenciadas (estéril)
 - ▶ Células muertas o agonizantes
- ▶ Hay intercambio de células entre casi todos los compartimientos.
- ▶ Pérdida de células
 - ▶ Muertas
 - ▶ Metástasis





- ▶ Volumen (tumores sólidos)

¹como las vacas



- ▶ Volumen (tumores sólidos)
 - ▶ Esferas¹ $V = \frac{\pi}{6} \bar{D}^3$.

¹como las vacas



► Volumen (tumores sólidos)

► Esferas¹ $V = \frac{\pi}{6} \bar{D}^3$.

► Elipsoide $V = \frac{\pi}{6} \bar{l} \bar{d}^2$.

¹como las vacas



► Volumen (tumores sólidos)

► Esferas¹ $V = \frac{\pi}{6} \bar{D}^3$.

► Elipsoide $V = \frac{\pi}{6} \bar{l} \bar{d}^2$.

► El mínimo tamaño observable en imágenes es ~ 1 g (1 cm^3).

¹como las vacas



- ▶ Volumen (tumores sólidos)
 - ▶ Esferas¹ $V = \frac{\pi}{6} \bar{D}^3$.
 - ▶ Elipsoide $V = \frac{\pi}{6} \bar{l} \bar{d}^2$.
 - ▶ El mínimo tamaño observable en imágenes es $\sim 1 \text{ g}$ (1 cm^3).
- ▶ Crecimiento

¹como las vacas



▶ Volumen (tumores sólidos)

▶ Esferas¹ $V = \frac{\pi}{6} \bar{D}^3$.

▶ Elipsoide $V = \frac{\pi}{6} \bar{l} \bar{d}^2$.

▶ El mínimo tamaño observable en imágenes es ~ 1 g (1 cm^3).

▶ Crecimiento

▶ Tumores pequeños, 100 g en algunos casos, tienen un crecimiento exponencial.

¹como las vacas



► Volumen (tumores sólidos)

► Esferas¹ $V = \frac{\pi}{6} \bar{D}^3$.

► Elipsoide $V = \frac{\pi}{6} \bar{l} \bar{d}^2$.

► El mínimo tamaño observable en imágenes es ~ 1 g (1 cm^3).

► Crecimiento

► Tumores pequeños, 100 g en algunos casos, tienen un crecimiento exponencial.

► El tiempo de duplicación del tamaño es constante $T_D = \ln(2)\tau$

$$V = V_0 e^{\frac{t}{\tau}}.$$

¹como las vacas



- ▶ Para tamaños mayores el comportamiento se aleja de la ley exponencial.



- ▶ Para tamaños mayores el comportamiento se aleja de la ley exponencial.
- ▶ Un modelo muy utilizado es el de Gompertz.

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}}$$



- ▶ Para tamaños mayores el comportamiento se aleja de la ley exponencial.
- ▶ Un modelo muy utilizado es el de Gompertz.

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}}$$

- ▶ El tamaño de la población celular es una función de tipo sigmoïdal.



- ▶ Para tamaños mayores el comportamiento se aleja de la ley exponencial.
- ▶ Un modelo muy utilizado es el de Gompertz.

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}}$$

- ▶ El tamaño de la población celular es una función de tipo sigmoïdal.
- ▶ El crecimiento es limitado por una cota superior.



- ▶ Para tamaños mayores el comportamiento se aleja de la ley exponencial.
- ▶ Un modelo muy utilizado es el de Gompertz.

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}}$$

- ▶ El tamaño de la población celular es una función de tipo sigmoïdal.
- ▶ El crecimiento es limitado por una cota superior.
- ▶ Para tiempos pequeños el comportamiento es exponencial.



- ▶ El modelo tiene tres parámetros



- ▶ El modelo tiene tres parámetros
 - ▶ B^{-1} es la escala temporal que limita las fases exponencial y asintótica.
Si $Bt \ll 1$,

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}} \sim V_0 e^{\frac{A(Bt)}{B}} = V_0 e^{At}$$



- ▶ El modelo tiene tres parámetros
 - ▶ B^{-1} es la escala temporal que limita las fases exponencial y asintótica.
Si $Bt \ll 1$,

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}} \sim V_0 e^{\frac{A(Bt)}{B}} = V_0 e^{At}$$

- ▶ A^{-1} es la escala temporal característica en la fase exponencial.



► El modelo tiene tres parámetros

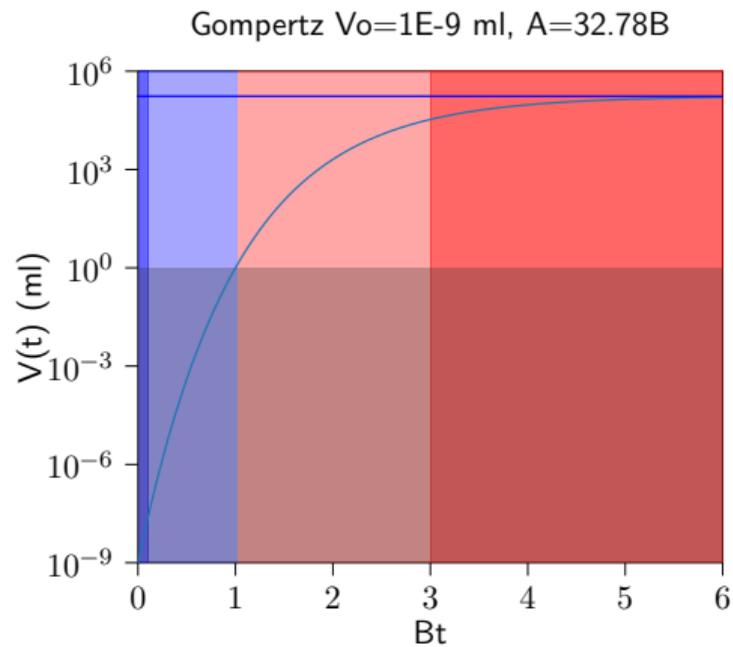
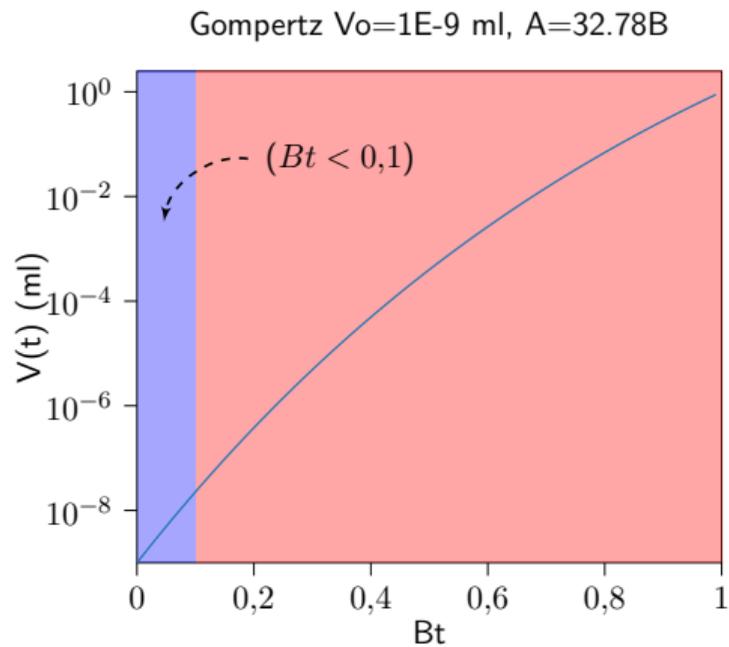
- B^{-1} es la escala temporal que limita las fases exponencial y asintótica.
Si $Bt \ll 1$,

$$V = V_0 e^{\frac{A(1-e^{-Bt})}{B}} \sim V_0 e^{\frac{A(Bt)}{B}} = V_0 e^{At}$$

- A^{-1} es la escala temporal característica en la fase exponencial.
► $V_0 e^{A/B}$ es el valor límite de $V(t \gg B^{-1})$.



Gompertz





- ▶ Otros modelos hacen diferenciación más fina entre fases y escalas de crecimiento.
- ▶ Es interesante incluir la dimensión espacial.
 - ▶ Modelo de potts celular. Ver: (Szabó and Merks [2013])
 - ▶ Se trabaja sobre un lattice
 - ▶ Los grados de libertad de espín en cada sitio permiten definir los dominios celulares y el tipo de célula.
 - ▶ El Hamiltoniano se define en principio para favorecer la conservación de la masa en las células (su volumen), adherirse a las células vecinas, etc.

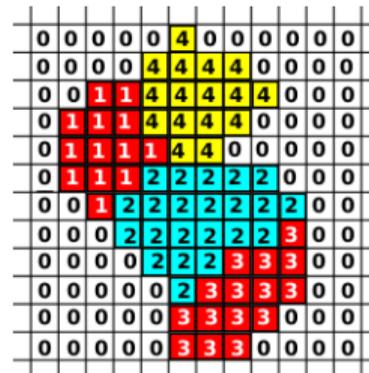


Figura: Modelo celular de Potts

por: Renskevroomans, CC BY-SA 4.0,

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cpm_layout.pdf

Daño celular por radiación



- ▶ Es el estudio de la acción de la radiación sobre la materia viva.



- ▶ Es el estudio de la acción de la radiación sobre la materia viva.
- ▶ La acción tiene varias fases. Procesos y escalas temporales característicos.



- ▶ Es el estudio de la acción de la radiación sobre la materia viva.
- ▶ La acción tiene varias fases. Procesos y escalas temporales característicos.
 - ▶ Fase física



- ▶ Es el estudio de la acción de la radiación sobre la materia viva.
- ▶ La acción tiene varias fases. Procesos y escalas temporales característicos.
 - ▶ Fase física
 - ▶ Fase química



- ▶ Es el estudio de la acción de la radiación sobre la materia viva.
 - ▶ La acción tiene varias fases. Procesos y escalas temporales característicos.
 - ▶ Fase física
 - ▶ Fase química
 - ▶ Fase biológica
- ◇



► Fase física



- ▶ Fase física
 - ▶ El transporte de radiación en la materia produce el desplazamiento de partículas cargadas (electrones)



- ▶ Fase física
 - ▶ El transporte de radiación en la materia produce el desplazamiento de partículas cargadas (electrones)
 - ▶ Alteración estructural en moléculas: rotura de enlaces y generación de radicales libres.





- ▶ La probabilidad de generar un efecto sobre la célula depende de la cantidad de ionizaciones producidas.
- ▶ Energía de las partículas incidentes (umbral de radiación ionizante).
- ▶ Cantidad de partículas incidentes por unidad de masa \longrightarrow energía depositada por unidad de masa \longrightarrow dosis.
- ▶ $[D] = \frac{\text{J}}{\text{kg}} = \text{Gy}$ (Gray).
- ▶ También depende del tipo de partícula incidente.



Nucleos, protones y neutrones*

- ▶ Radiación de alta LET*
- ▶ Producen un patrón de ionizaciones denso a lo largo de su trayectoria.
- ▶ Trayectoria recta.
- ▶ El efecto se concentra en un radio relativamente pequeño.
- ▶ Una sola partícula puede generar un efecto localizado y suficientemente grande para afectar **directamente** el DNA de una o varias células.

Fotones

- ▶ Patrón de ionizaciones disperso, más homogéneo en el volumen.
- ▶ Es menos probable generar un daño considerable al DNA en un único evento.
- ▶ El efecto sobre la célula se potencia debido a la **vía indirecta**,
$$\text{H}_2\text{O} + \gamma \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + e^-.$$
- ▶ **2/3 del efecto debido a fotones es indirecto.**
- ▶ Electrones: dosis superficial. Electrones del medio contribuyen como secundarios en la distribución de la dosis (rayos δ).



- ▶ Fase química



- ▶ Fase química
 - ▶ Radicales libres reaccionan en el medio. La abundancia de agua en el medio celular es clave.



- ▶ Fase química
 - ▶ Radicales libres reaccionan en el medio. La abundancia de agua en el medio celular es clave.
 - ▶ Restauración del equilibrio químico puede terminar produciendo cambios estables en las moléculas del medio.



- ▶ Fase química
 - ▶ Radicales libres reaccionan en el medio. La abundancia de agua en el medio celular es clave.
 - ▶ Restauración del equilibrio químico puede terminar produciendo cambios estables en las moléculas del medio.
 - ▶ Hay procesos de fijado: La estructura de las moléculas del medio cambia.



- ▶ Fase química
 - ▶ Radicales libres reaccionan en el medio. La abundancia de agua en el medio celular es clave.
 - ▶ Restauración del equilibrio químico puede terminar produciendo cambios estables en las moléculas del medio.
 - ▶ Hay procesos de fijado: La estructura de las moléculas del medio cambia.
 - ▶ Hay procesos de reparación: Los radicales libres son neutralizados.
- ◇



Reacciones en el medio celular

- ▶ $\text{H}_2\text{O} + \gamma \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ + e^-$
- ▶ e^- sigue un canal:
 - ▶ $\text{H}_2\text{O} + e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}^- \rightarrow ^-\text{OH} + \text{H}^\cdot$
- ▶ H_2O^+ sigue uno de dos canales equivalentes
 - ▶ $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + ^\cdot\text{OH}$
 - ▶ $\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + ^\cdot\text{OH}$

- ▶ Los iones H_3O^+ (o H^+) y ^-OH ya están presentes en el medio celular y no alteran el equilibrio homeostático.
- ▶ Los radicales $^\cdot\text{OH}$ y H^\cdot pueden migrar fácilmente y producir reacciones nuevas.

Hacemos la contabilidad

- ▶ Cada electrón aporta
 - ▶ Un ión hidróxido ^-OH .
 - ▶ Un radical libre H^\cdot .
- ▶ Cada H_2O^+ aporta
 - ▶ Un ión hidronio H_3O^+ o un protón H^+ .
 - ▶ Un radical libre $^\cdot\text{OH}$.



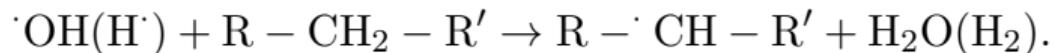
- ▶ Restauración



- ▶ Aparición de sustancias dañinas



- ▶ Cambios en moléculas complejas y generación de nuevos radicales





- ▶ Fase biológica



- ▶ Fase biológica
 - ▶ Reacciones enzimáticas reparan el daño residual en moléculas clave (DNA).



- ▶ Fase biológica
 - ▶ Reacciones enzimáticas reparan el daño residual en moléculas clave (DNA).
 - ▶ Es muy eficaz. Consiste en una gran cantidad de mecanismos.



- ▶ Fase biológica
 - ▶ Reacciones enzimáticas reparan el daño residual en moléculas clave (DNA).
 - ▶ Es muy eficaz. Consiste en una gran cantidad de mecanismos.
 - ▶ Los cambios químicos residuales no reparados pueden ser origen de mutaciones, muerte celular, cáncer, etc.





Fases de la acción de la radiación en la materia viva

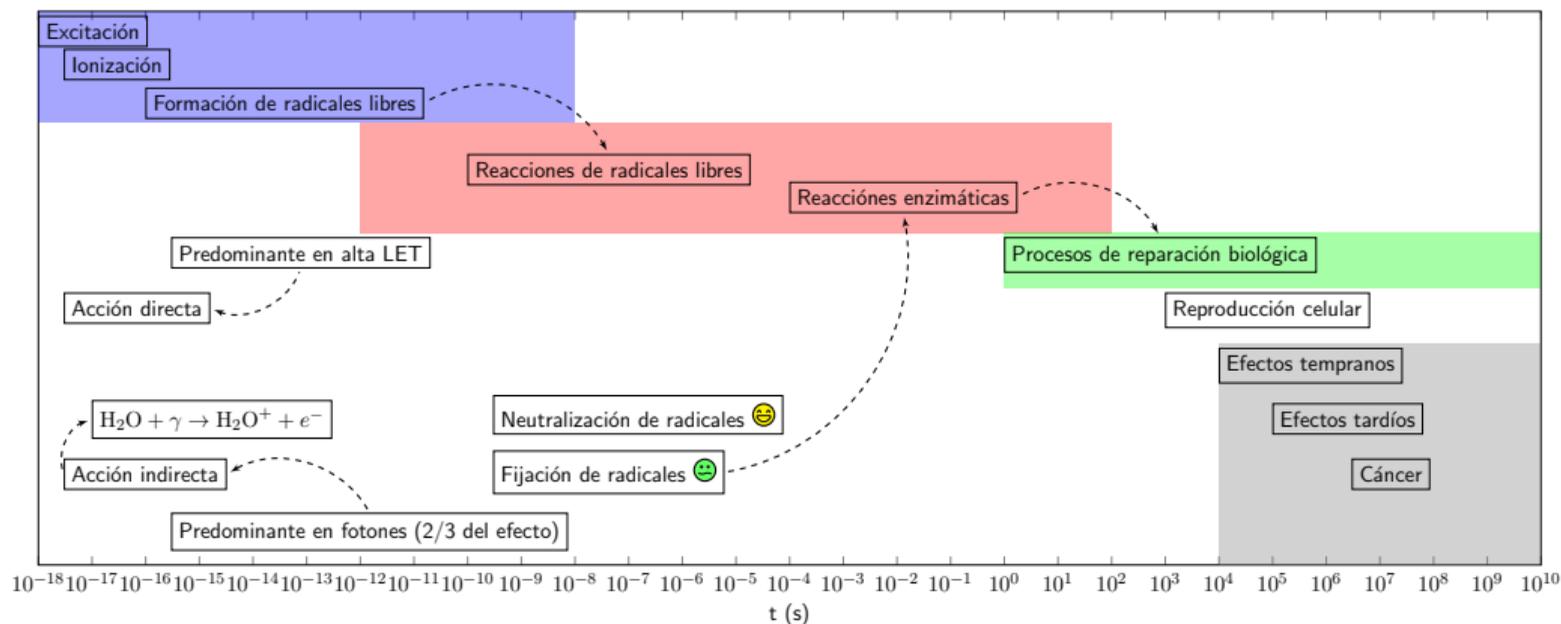


Figura: Escala temporal de los efectos de la radiación. Inspirado en Steel [1997]

Mecanismos de muerte celular por radiación



- ▶ Muerte mitótica.



- ▶ Muerte mitótica.
- ▶ Muerte programada:



- ▶ Muerte mitótica.
- ▶ Muerte programada:
 - ▶ Apoptosis (Tipo I).



- ▶ Muerte mitótica.
- ▶ Muerte programada:
 - ▶ Apoptosis (Tipo I).
 - ▶ Autofagia (Tipo II).



- ▶ Muerte mitótica.
- ▶ Muerte programada:
 - ▶ Apoptosis (Tipo I).
 - ▶ Autofagia (Tipo II).
- ▶ Senescencia.
 - ◇



- ▶ Sucede cuando la célula no puede completar el proceso de mitosis y muere.



- ▶ Sucede cuando la célula no puede completar el proceso de mitosis y muere.
- ▶ Es una catástrofe.



Muerte mitótica

- ▶ Sucede cuando la célula no puede completar el proceso de mitosis y muere.
- ▶ Es una catástrofe.
- ▶ Es la más común luego del daño por radiación.



- ▶ Sucede cuando la célula no puede completar el proceso de mitosis y muere.
- ▶ Es una catástrofe.
- ▶ Es la más común luego del daño por radiación.
- ▶ Está relacionada fuertemente con el daño a los cromosomas.



Muerte mitótica

- ▶ Sucede cuando la célula no puede completar el proceso de mitosis y muere.
- ▶ Es una catástrofe.
- ▶ Es la más común luego del daño por radiación.
- ▶ Está relacionada fuertemente con el daño a los cromosomas.
- ▶ Se observan aberraciones de tipo letal.
 - ◇



Muerte programada tipo 1

- ▶ Común durante el crecimiento embrionario.
Separación de tejidos y crecimiento de estructuras.
- ▶ La célula en apoptosis detiene la comunicación con las vecinas y se separa físicamente.
- ▶ La cromatina se condensa (se empaqueta) y la membrana nuclear desaparece.
- ▶ El DNA se fragmenta en trozos de tamaño definido. Múltiplos de ~ 185 pares de bases.
- ▶ La célula se divide en varios fragmentos denominados cuerpos apoptóticos.
- ▶ Ocurre como respuesta a la radiación en algunos tejidos y tumores.
- ▶ Existe la resistencia a la apoptosis en tumores.

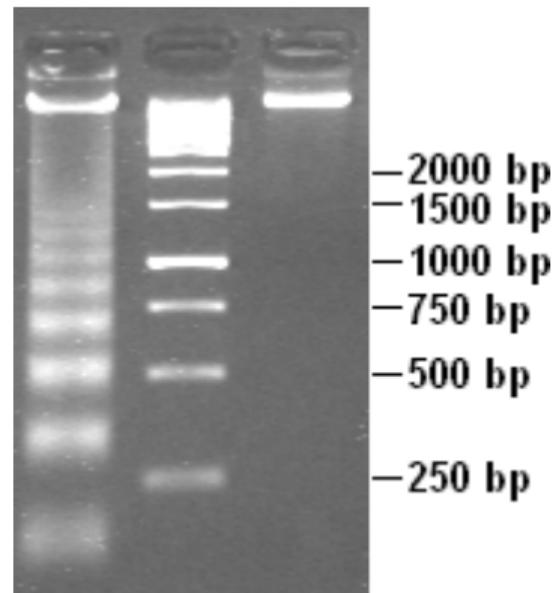


Figura: Patrón

ladder. By Shinryuu - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11310>



Muerte programada tipo 2

- ▶ Emplea lisosomas de auto-digestión.
- ▶ El citoplasma se separa en compartimientos de doble membrana: autofagosomas.
- ▶ Autofagosomas se fusionan con lisosomas formando autolisosomas.
- ▶ En los autolisosomas se degradan las proteínas y los organelos celulares.
- ▶ Se ha observado en tumores expuestos a la radiación, cuando las células han perdido la capacidad de hacer apoptosis.

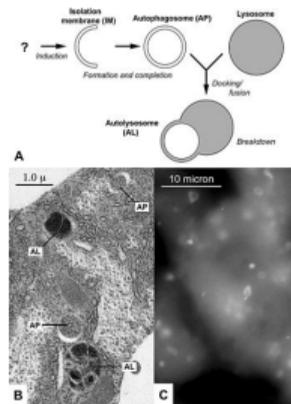


Figura: Autofagia. By Juhasz G, Neufeld TP. Original images by Ryan Scott (B) and Dr. Noboru Mizushima (C). - Autophagy: A Forty-Year Search for a Missing Membrane Source. PLoS Biol 4(2): e36. doi:10.1371/journal.pbio.0040036, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=11376549>



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.
 - ▶ Daño al DNA.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.
 - ▶ Daño al DNA.
- ▶ El ciclo celular se detiene de forma irreversible (G0)



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.
 - ▶ Daño al DNA.
- ▶ El ciclo celular se detiene de forma irreversible (G0)
- ▶ Es un mecanismo de supresión tumoral.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.
 - ▶ Daño al DNA.
- ▶ El ciclo celular se detiene de forma irreversible (G0)
- ▶ Es un mecanismo de supresión tumoral.
- ▶ Células tumorales pierden la capacidad de volverse senescentes.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.
 - ▶ Daño al DNA.
- ▶ El ciclo celular se detiene de forma irreversible (G0)
- ▶ Es un mecanismo de supresión tumoral.
- ▶ Células tumorales pierden la capacidad de volverse senescentes.
- ▶ Células senescentes son activas metabólicamente, pero no reproductivamente.



- ▶ Es respuesta a una acumulación de daño.
 - ▶ Pérdida de telómeros.
 - ▶ Activación de oncogenes.
 - ▶ Daño al DNA.
 - ▶ El ciclo celular se detiene de forma irreversible (G0)
 - ▶ Es un mecanismo de supresión tumoral.
 - ▶ Células tumorales pierden la capacidad de volverse senescentes.
 - ▶ Células senescentes son activas metabólicamente, pero no reproductivamente.
 - ▶ Células senescentes pueden comunicarse con sus vecinas e influir en la multiplicación.
- ◇



Efecto cercano

- ▶ Se hacen micro irradiaciones de forma diferenciada en el núcleo y otras zonas del citoplasma.
- ▶ Efectos de la radiación se manifiestan sobre el núcleo.
- ▶ Hay correlación entre fracción de supervivencia en una población celular y el porcentaje de aberraciones letales por célula.
- ▶ Estudios en virus y plantas encuentran una correlación entre la radiosensibilidad y el volumen de los cromosomas.



Efectos a distancia: bystander

- ▶ Efecto biológico en células que no han sido irradiadas, pero están en cercanía de otras que sí han sido irradiadas.
- ▶ Evidencia. A dosis bajas de partículas α sobre una población celular se obtiene un efecto mayor que la proporción de células alcanzadas por alguna partícula.
 - ▶ 1 % de células reciben dosis en el núcleo.
 - ▶ 30 % sufren alteraciones en el DNA.
- ▶ Usando micro haces se irradian células de forma selectiva
 - ▶ Células en contacto \Rightarrow mayor efecto.
 - ▶ Células separadas \Rightarrow efecto disminuye con la distancia.
- ▶ Más evidencia: se transfiere medio de cultivo en el cual se han irradiado células, a un cultivo no irradiado \Rightarrow se manifiestan los efectos.
- ▶ Es importante a dosis bajas. Debe ser tomado en cuenta para estimar riesgos.



- ▶ S es la proporción de células que tienen capacidad de reproducirse y formar colonias, a partir de una población inicial.
- ▶ Es una medida estándar del efecto de la radiación en tejidos.
- ▶ Esta proporción es modificada por distintas condiciones. Por ejemplo, la aplicación de una dosis de radiación específica.

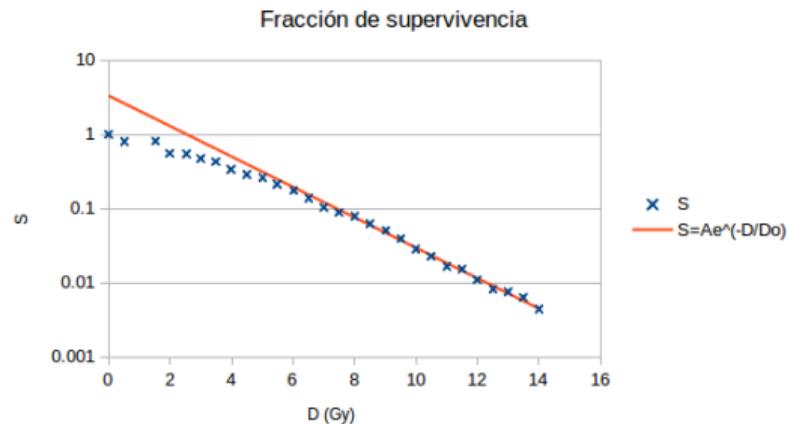


Figura: Es el cociente del tamaño de la población irradiada y la población sin irradiar ver: Andisheh et al. [2013]



- ▶ La curva $S(D)$ suele tener las siguientes características:
 - ▶ Un hombro inicial.
 - ▶ Pendiente inicial negativa: hay efecto para toda dosis.
 - ▶ Comportamiento exponencial para dosis altas, caracterizado por la pendiente $-\frac{1}{D_0}$.
- ▶ **Se define como efecto al valor de $S(D)$.**

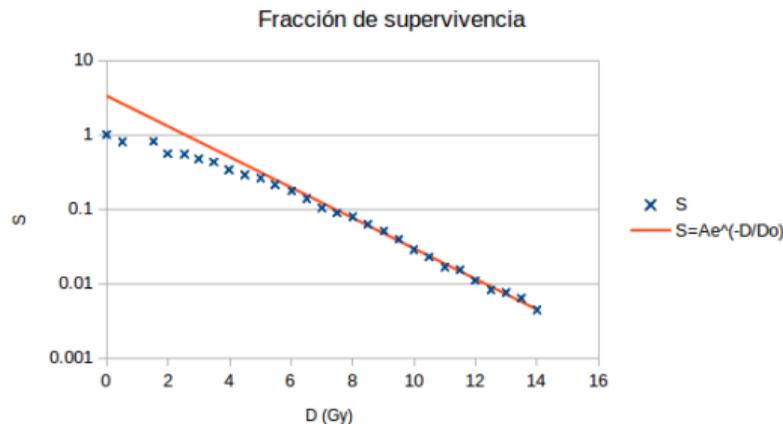


Figura: La pendiente inicial es menos pronunciada



- ▶ D_0 es la medida de sensibilidad.
- ▶ Es la dosis necesaria para aumentar el efecto en un factor de $e^{-1} \sim 0,37$.
- ▶ Un D_0 menor implica mayor sensibilidad.
- ▶ Un D_0 mayor implica mayor resistencia.

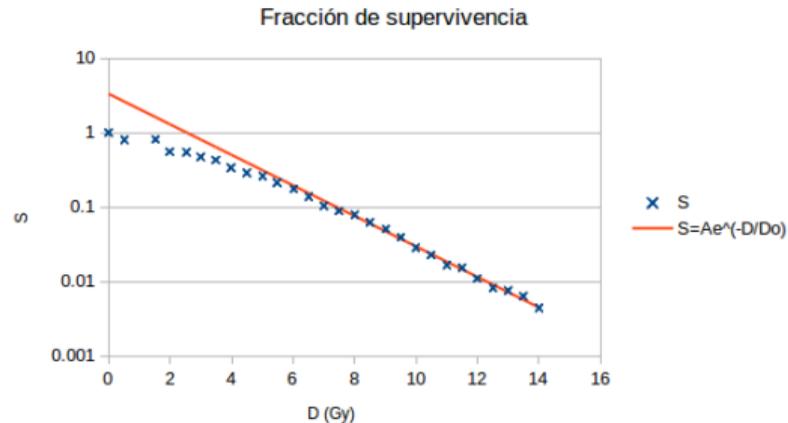


Figura: A mayor sensibilidad la pendiente sería más pronunciada



- ▶ D_0 , la pendiente inicial y la dosis de transición dependen de varios factores.
 - ▶ Tipo de población celular.
 - ▶ Calidad de radiación: energía, LET, tipo de partícula.
 - ▶ Condiciones del medio. Por ejemplo, presencia de oxígeno.

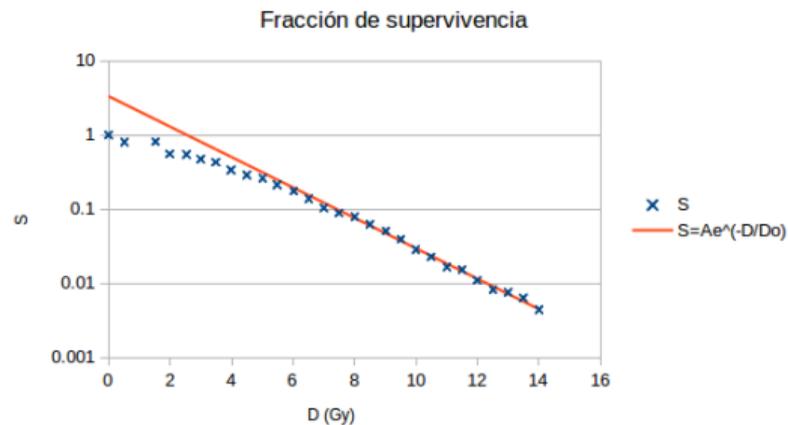


Figura: Cambiar las condiciones, cambiarían las pendientes inicial y final, el largo del hombro, etc

Modelos de daño celular por radiación y control tumoral



- ▶ Blanco único



- ▶ Blanco único
- ▶ Blanco múltiple



- ▶ Blanco único
- ▶ Blanco múltiple
- ▶ Lineal cuadrático



- ▶ Blanco único
- ▶ Blanco múltiple
- ▶ Lineal cuadrático
 - ▶ Fraccionamiento





- ▶ Se supone que la célula morirá luego de un evento particular.



- ▶ Se supone que la célula morirá luego de un evento particular.
- ▶ La probabilidad de que ocurran n de estos eventos mortales es tipo Poisson.

$$P(n) = \frac{(D/D_0)^n}{n!} e^{-\frac{D}{D_0}}.$$



- ▶ Se supone que la célula morirá luego de un evento particular.
- ▶ La probabilidad de que ocurran n de estos eventos mortales es tipo Poisson.

$$P(n) = \frac{(D/D_0)^n}{n!} e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ La fracción promedio de supervivencia es $S(D) = e^{-\frac{D}{D_0}}$



- ▶ Se supone que la célula morirá luego de un evento particular.
- ▶ La probabilidad de que ocurran n de estos eventos mortales es tipo Poisson.

$$P(n) = \frac{(D/D_0)^n}{n!} e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ La fracción promedio de supervivencia es $S(D) = e^{-\frac{D}{D_0}}$
- ▶ D_0 es la dosis para la cual hay un impacto letal por célula en promedio.



- ▶ Se supone que la célula morirá luego de un evento particular.
- ▶ La probabilidad de que ocurran n de estos eventos mortales es tipo Poisson.

$$P(n) = \frac{(D/D_0)^n}{n!} e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ La fracción promedio de supervivencia es $S(D) = e^{-\frac{D}{D_0}}$
- ▶ D_0 es la dosis para la cual hay un impacto letal por célula en promedio.
- ▶ No hay hombro.



- ▶ Se supone que la célula morirá luego de un evento particular.
- ▶ La probabilidad de que ocurran n de estos eventos mortales es tipo Poisson.

$$P(n) = \frac{(D/D_0)^n}{n!} e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ La fracción promedio de supervivencia es $S(D) = e^{-\frac{D}{D_0}}$
 - ▶ D_0 es la dosis para la cual hay un impacto letal por célula en promedio.
 - ▶ No hay hombro.
 - ▶ Es conveniente para casos de alta LET o en general para poblaciones muy sensibles.
- ◇



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$
- ▶ La fracción de supervivencia promedio queda

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\frac{D}{D_0}})^n.$$



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$
- ▶ La fracción de supervivencia promedio queda

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\frac{D}{D_0}})^n.$$

- ▶ El parámetro n introduce un hombro en la curva.



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$
- ▶ La fracción de supervivencia promedio queda

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\frac{D}{D_0}})^n.$$

- ▶ El parámetro n introduce un hombro en la curva.
- ▶ Para dosis grandes el comportamiento es exponencial.



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.

- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$

- ▶ La fracción de supervivencia promedio queda

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\frac{D}{D_0}})^n.$$

- ▶ El parámetro n introduce un hombro en la curva.
- ▶ Para dosis grandes el comportamiento es exponencial.
- ▶ Buena predicción para dosis alta.



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$
- ▶ La fracción de supervivencia promedio queda

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\frac{D}{D_0}})^n.$$

- ▶ El parámetro n introduce un hombro en la curva.
- ▶ Para dosis grandes el comportamiento es exponencial.
- ▶ Buena predicción para dosis alta.
- ▶ La pendiente inicial es nula :(



Modelo de blanco múltiple

- ▶ Se supone que la célula morirá luego de que ocurran n eventos particulares. n blancos distintos deben ser activados.
- ▶ La probabilidad de activar alguno de estos blancos una o más ($k > 0$) veces es

$$P(k > 0) = 1 - e^{-\frac{D}{D_0}}.$$

- ▶ Los eventos en cada blanco son independientes. La probabilidad de tener 1 o más eventos en los n blancos es $P(k > 0)^n$
- ▶ La fracción de supervivencia promedio queda

$$S(D) = 1 - (1 - e^{-\frac{D}{D_0}})^n.$$

- ▶ El parámetro n introduce un hombro en la curva.
- ▶ Para dosis grandes el comportamiento es exponencial.
- ▶ Buena predicción para dosis alta.
- ▶ La pendiente inicial es nula :(
- ▶ Mala predicción para dosis baja.





► Este es:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}.$$



- ▶ Este es:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}.$$

- ▶ El número de aberraciones letales depende de una componente lineal y una cuadrática de la dosis. Esa es la inspiración.



- ▶ Este es:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}.$$

- ▶ El número de aberraciones letales depende de una componente lineal y una cuadrática de la dosis. Esa es la inspiración.
- ▶ El parámetro α/β es la dosis a la cual las contribuciones de la componente lineal y cuadrática son iguales.



- ▶ Este es:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}.$$

- ▶ El número de aberraciones letales depende de una componente lineal y una cuadrática de la dosis. Esa es la inspiración.
- ▶ El parámetro α/β es la dosis a la cual las contribuciones de la componente lineal y cuadrática son iguales.
- ▶ Buena predicción para dosis baja en baja LET.



- ▶ Este es:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}.$$

- ▶ El número de aberraciones letales depende de una componente lineal y una cuadrática de la dosis. Esa es la inspiración.
- ▶ El parámetro α/β es la dosis a la cual las contribuciones de la componente lineal y cuadrática son iguales.
- ▶ Buena predicción para dosis baja en baja LET.
- ▶ No funciona bien a dosis altas. No hay buen límite.



- ▶ Este es:

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}.$$

- ▶ El número de aberraciones letales depende de una componente lineal y una cuadrática de la dosis. Esa es la inspiración.
 - ▶ El parámetro α/β es la dosis a la cual las contribuciones de la componente lineal y cuadrática son iguales.
 - ▶ Buena predicción para dosis baja en baja LET.
 - ▶ No funciona bien a dosis altas. No hay buen límite.
 - ▶ Es un modelo muy popular en la aplicación médica.
- ◇



Fraccionamiento

- ▶ Las curvas $S(D)$ no tienen en consideración la variable temporal.
- ▶ Al dividir la dosis en fracciones entregadas con suficiente tiempo de espera, el efecto cambia.
- ▶ Hay mecanismos de reparación viables a dosis menores (avance de la próxima clase: daño subletal).
- ▶ La $S(D)$ efectiva repite los hombros.
- ▶ Hay una D_0 efectiva que depende de los parámetros del modelo y la dosis de las fracciones.

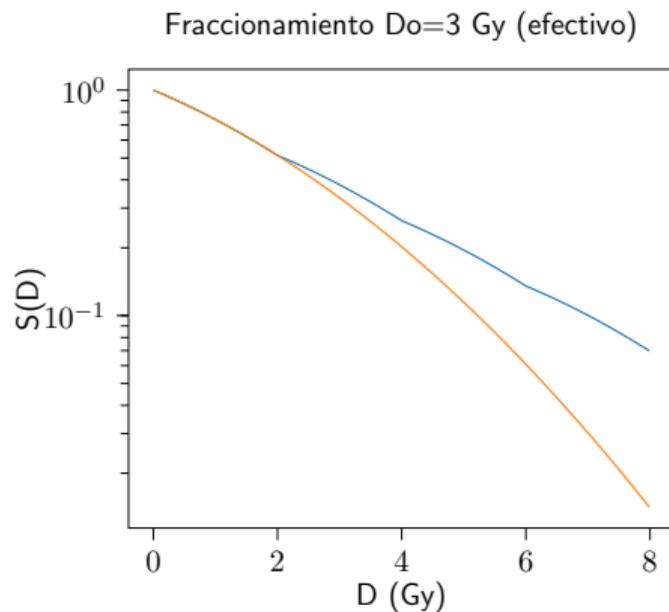


Figura: Fracciones diarias de 2 Gy. El modelo tiene $\alpha/\beta = 8\text{Gy}$ y la D_0 efectiva es 3 Gy. La curva amarilla es la predicción del modelo LQ



- B. Andisheh, M. Edgren, Dž. Belkić, P. Mavroidis, A. Brahme, and B. K. Lind. A comparative analysis of radiobiological models for cell surviving fractions at high doses. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 12(2):183–192, 2013. doi: 10.7785/tcrt.2012.500306. URL <https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500306>. PMID: 23098282.
- Eric J. Hall. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, Jun 1994. ISBN 978-03-9751-248-5.
- George Gordon Steel. *Basic Clinical Radiobiology*. Hodder Arnold Publishers, Jun 1997.
- András Szabó and Roeland M. Merks. Cellular potts modeling of tumor growth, tumor invasion, and tumor evolution. *Frontiers in Oncology*, 3:87, 2013. ISSN 2234-943X. doi: 10.3389/fonc.2013.00087. URL <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00087>.



<http://laconga.redclara.net>



contacto@laconga.redclara.net



lacongaphysics



Latin American alliance for
Capacity building in Advanced physics

LA-CoNGA physics



Cofinanciado por el
programa Erasmus+
de la Unión Europea

El apoyo de la Comisión Europea para la producción de esta publicación no constituye una aprobación del contenido, el cual refleja únicamente las opiniones de los autores, y la Comisión no se hace responsable del uso que pueda hacerse de la información contenida en la misma.

