



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ



Ακτινοβιολογία - Ακτινοθεραπεία Ακτινοπροστασία

Ενότητα 2: **Δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας
στο κύτταρο**

Καθηγητής Δ.Καρδαμάκης

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής



Σκοποί ενότητας

- ❖ Κατανόηση των μηχανισμών δράσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στα κύτταρα των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών επιδιόρθωσης της ακτινικής βλάβης και του κυτταρικού / αποπτωτικού θανάτου





Περιεχόμενα ενότητας

- ✓ Ακτινοβιολογία – ορισμός, πειραματικά συστήματα
- ✓ Ελεύθερες ρίζες
- ✓ Στάδια δράσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας
- ✓ Δράση στο κύτταρο
- ✓ Είδη κυτταρικής βλάβης και επιδιόρθωση
- ✓ Κυτταρικός θάνατος





Στάδια δράσης της ακτινοβολίας

Τα σημαντικότερα στάδια αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με το βιολογικό υλικό είναι:

- **Φυσικό στάδιο**
- **Φυσικο-χημικό στάδιο**
- **Χημικό στάδιο**
- **Βιολογικό στάδιο**





Φυσικό στάδιο

- ❖ Οι ιοντίζουσα ακτινοβολία προκαλεί διέγερση ή ιονισμό ατόμων του υλικού
- ❖ Κατά τη διέγερση, e^- μεταπηδούν σε τροχιές υψηλότερης ενέργειας
- ❖ Κατά τον ιονισμό, e^- εκτινάσσονται από το άτομο: **δευτερεύοντα e^-** (στην ακτινοθεραπεία κυριαρχεί το φαινόμενο Compton)
- ❖ Χρονική διάρκεια: $10^{-24} - 10^{-14}$ δευτερόλεπτα





Φυσικο-χημικό στάδιο

- ✓ Τα δευτερεύοντα e^- προκαλούν ιονισμούς κατά την πορεία τους, με αποτέλεσμα την παραγωγή διεγερμένων μορίων και ελεύθερων ριζών





Βιολογικό στάδιο

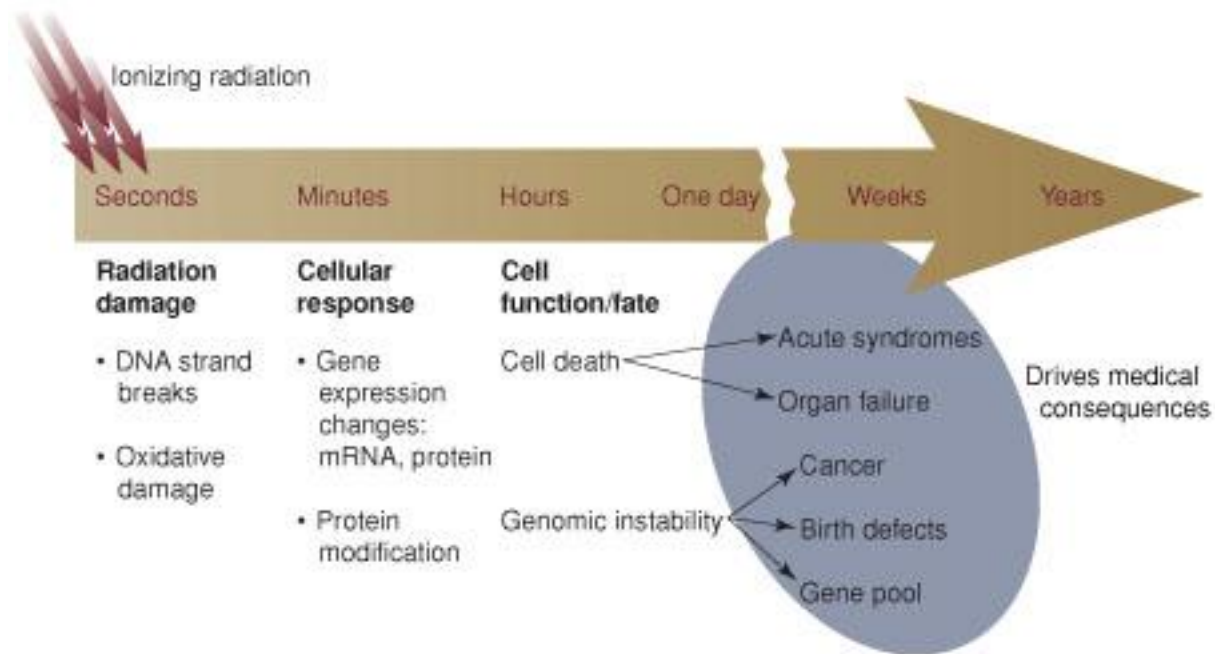
❖ Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβη σε κυτταρικούς στόχους, όπως

- DNA, RNA
- Ένζυμα
- Μεμβράνη



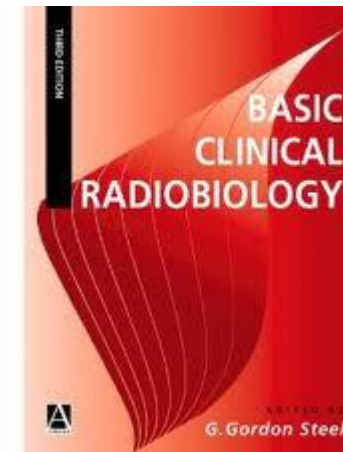
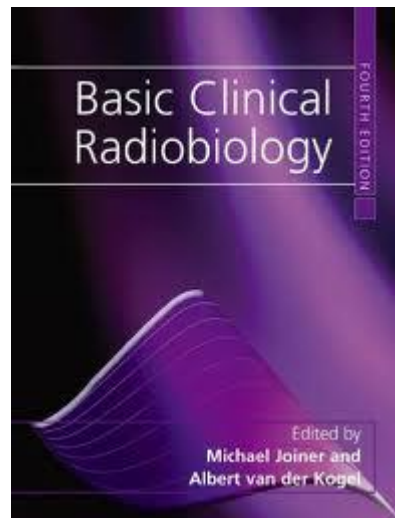
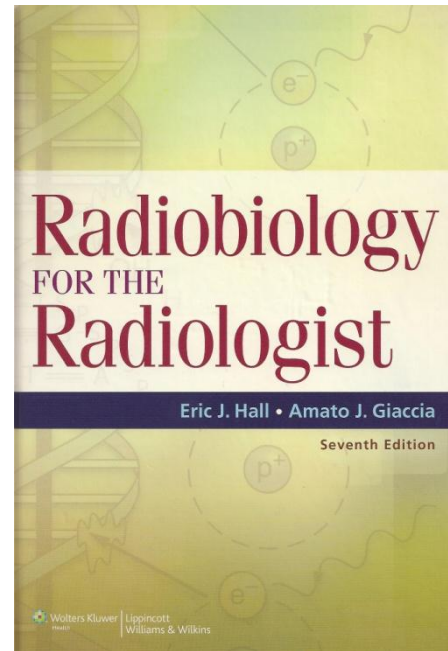
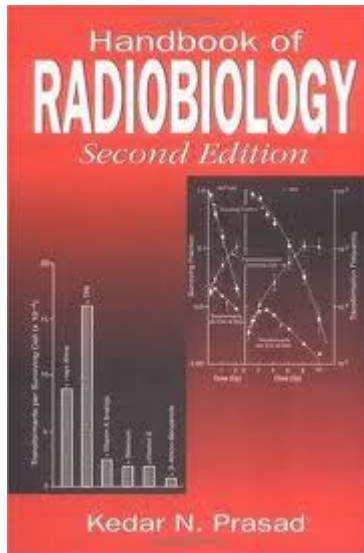


Διαγραμματική απεικόνιση της ανταπόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού στην ιοντίζουσα ακτινοβολία



<https://str.llnl.gov/str/JulAug03/Wyrobek.html>







Ορισμός της ακτινοβιολογίας

- ❖ Η ακτινοβιολογία μελετά τις επιδράσεις της **ιοντίζουσας ακτινοβολίας** στο κύτταρο, στους ιστούς, στα όργανα και στο ανθρώπινο σώμα [The branch of biology that studies the effects of radiation on living organisms]
- ❖ Τα αποτελέσματα της ακτινοβιολογικής έρευνας υποστηρίζουν όλες τις εφαρμογές των **ιοντιζουσών ακτινοβολιών** – ιατρικές και μη





Η συμβολή της ακτινοβιολογίας στην ιατρική

- ✓ Κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών
- ✓ Ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων
- ✓ Καλύτερη προστασία των έμβιων όντων





Πως μελετάμε τα ακτινοβιολογικά φαινόμενα στο εργαστήριο

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ





Υποδομή και υλικά

- Πηγή ιοντίζουσας ακτινοβολίας
- Κύτταρα (κυρίως κυτταρικές σειρές)
- Πειραματόζωα





Πηγή ακτίνων Χ

Κύτταρα

Πηγή: Προσωπικό αρχείο

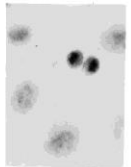
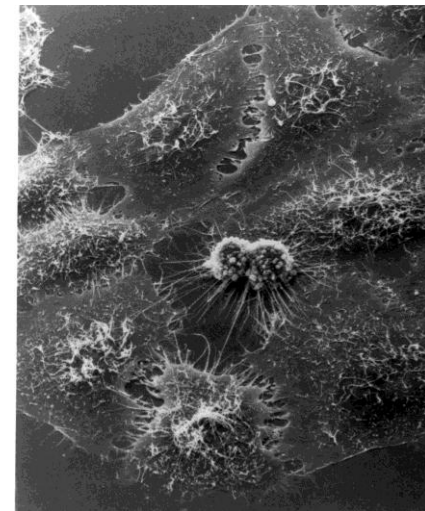
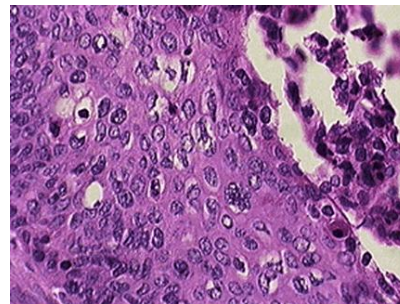




Η πιο γνωστή κυτταρική σειρά: HeLa

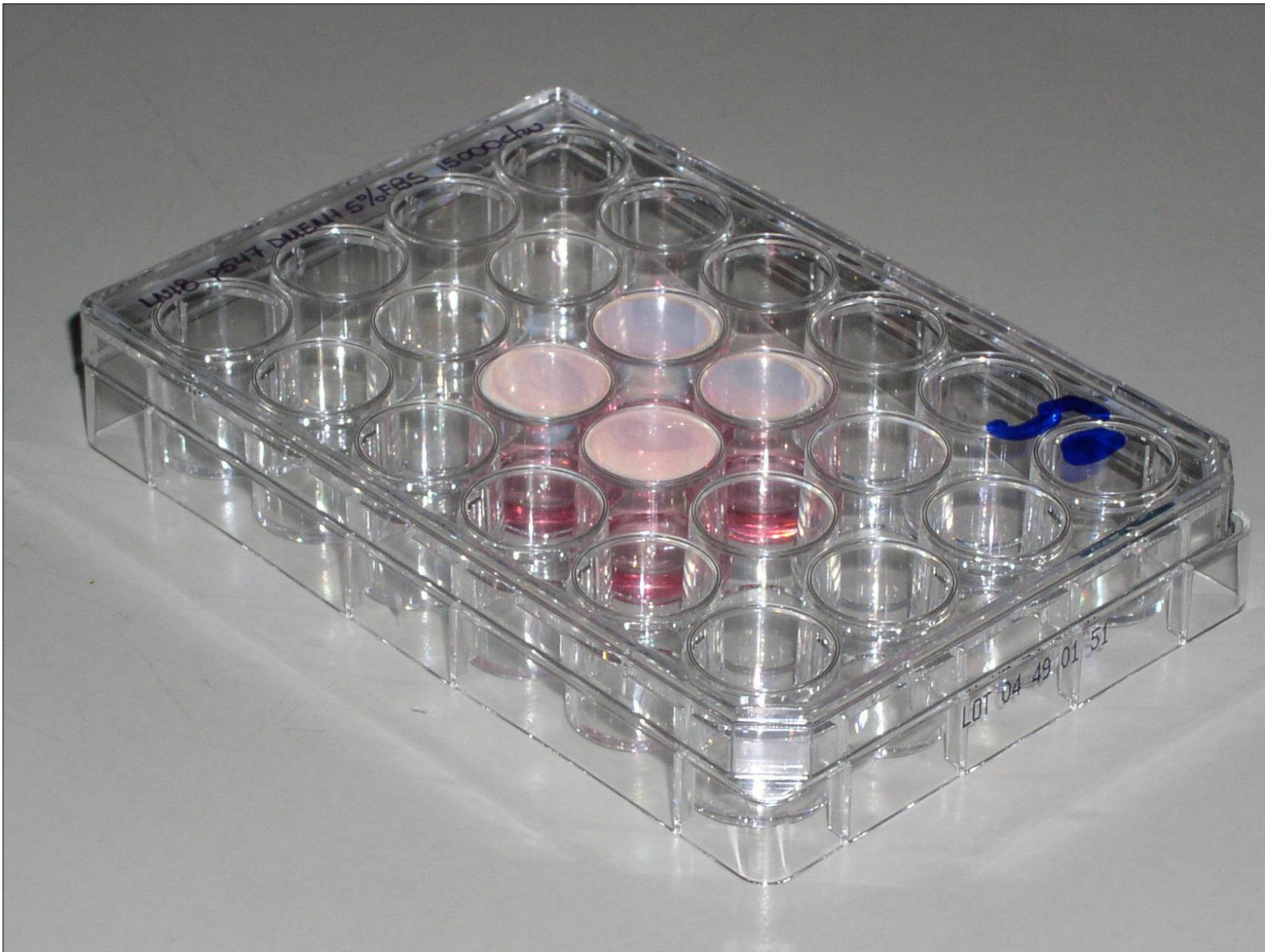
❖ **Henrietta Lacks**

❖ **George Otto Gey**,
Υπεύθυνος
Κυτταροκαλλιεργειών
του Νοσοκομείου
Johns Hopkins



http://en.wikipedia.org/wiki/George_Otto_Gey





Πηγή: Προσωπικό αρχείο





Determining Cell Survival

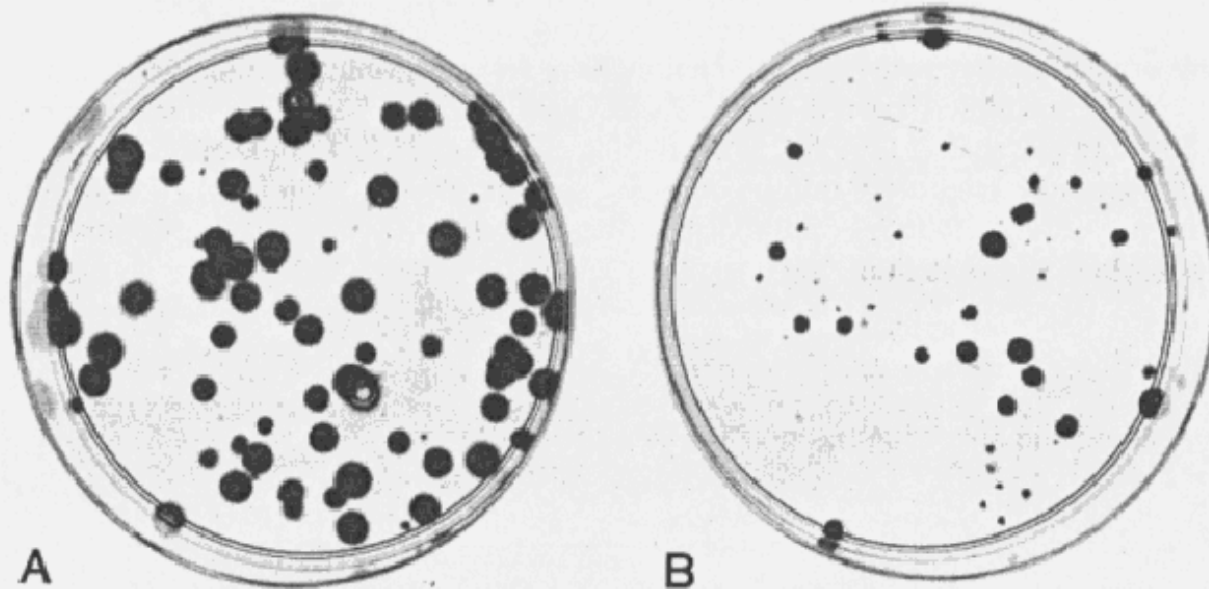
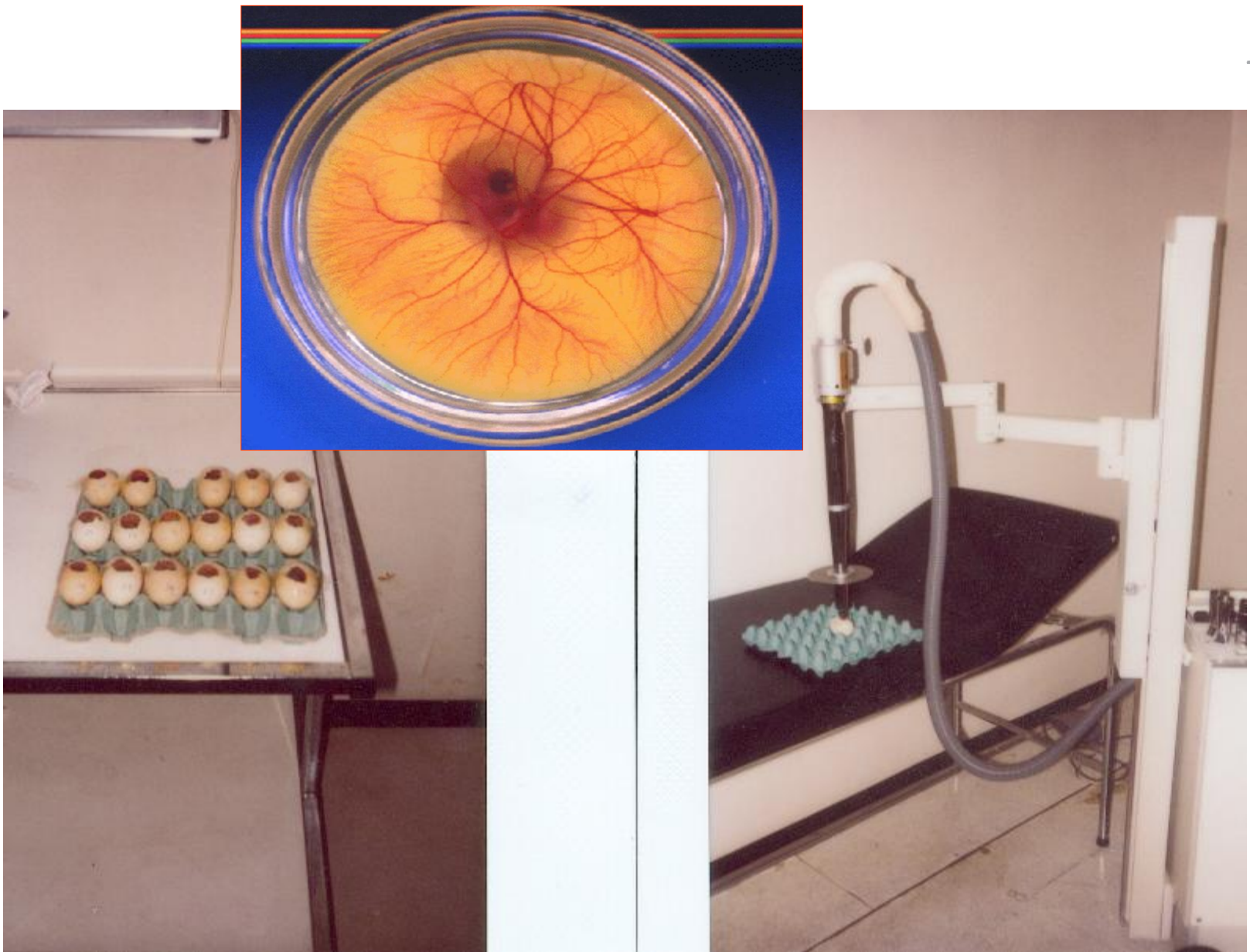
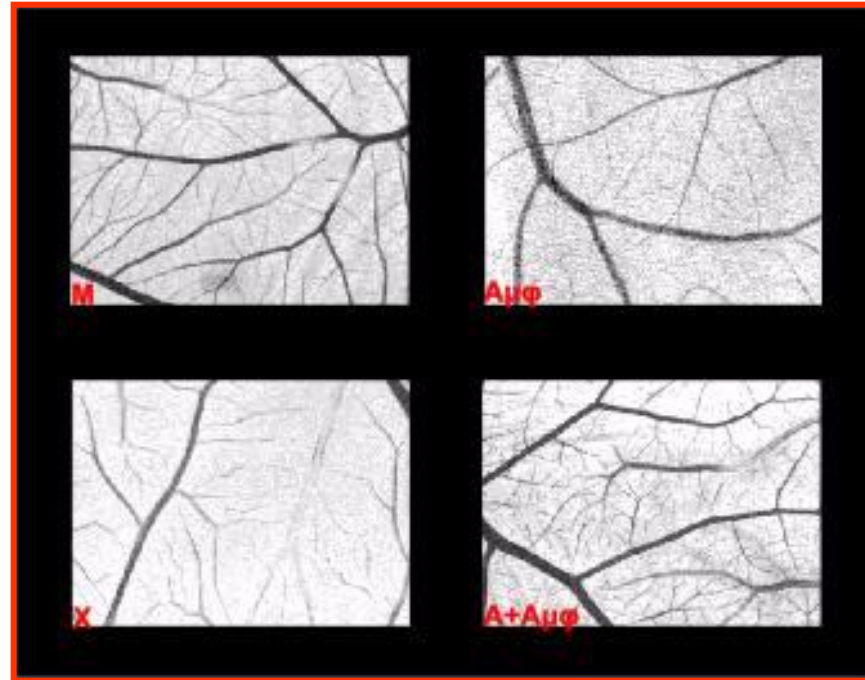


Figure 2-1. Colonies obtained with Chinese hamster cells cultured *in vitro*. (A) In this unirradiated control dish 100 cells were seeded and allowed to grow for 7 days before being stained. There are 70 colonies; therefore the plating efficiency is 70/100, or 70%. (B) Two thousand cells were seeded, then exposed to 800 rads (8 Gy) of x-rays. There are 32 colonies on the dish.



Πηγή: Προσωπικό αρχείο





Πηγή: Προσωπικό αρχείο





Πηγή: Προσωπικό αρχείο





ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΜΕ ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΑ





➤ **Οι ελεύθερες ρίζες είναι ουδέτερα άτομα ή μόρια που φέρουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο**



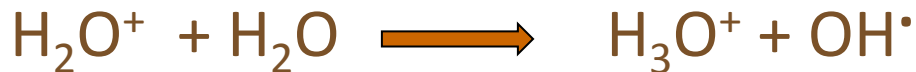


Ελεύθερες ρίζες (α)

Ιοντισμός νερού



Το μόριο H_2O^+ είναι και θετικό ιόν και ελεύθερη ρίζα, αντιδρά με ένα «νέο» μόριο νερού και παράγει ρίζα υδροξυλίου



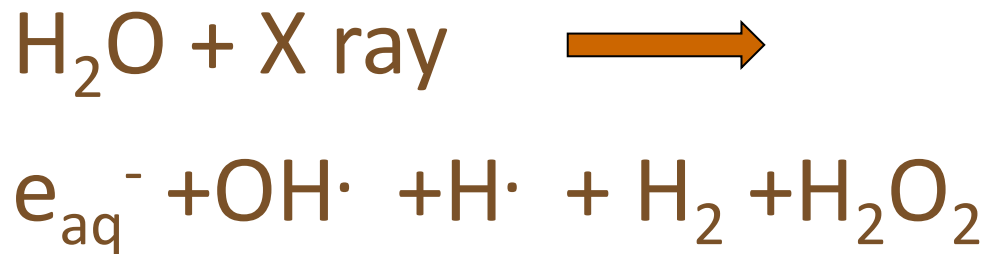
Το μόριο OH^\bullet είναι ελεύθερη ρίζα μεγάλης δραστηρότητας (λόγω ασύζευκτου ηλεκτρονίου) που μπορεί να διαχέεται στο «περιβάλλον». Έχει χρόνο ζωής 10^{-9} δευτερόλεπτα





Ελεύθερες ρίζες (β)

ΒΑΣΙΚΗ ΕΞΙΣΩΣΗ ΤΗΣ «ΡΑΔΙΟΛΥΣΗΣ» ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ





Αντιδράσεις ελευθέρων ριζών

- $\text{H}\cdot + \text{OH}\cdot \rightarrow \text{HOH}$ (recombination)
- $\text{H}\cdot + \text{H}\cdot \rightarrow \text{H}_2$ (dimer)
- $\text{OH}\cdot + \text{OH}\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ (peroxide dimer)
- $\text{OH}\cdot + \text{RH} \rightarrow \text{R}\cdot + \text{HOH}$ (Radical transfer)
- Η παρουσία οξυγόνου τροποποιεί την αντίδραση με το σχηματισμό άλλων συμπλεγμάτων με μεγαλύτερη σταθερότητα και χρόνο ζωής
- $\text{H}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2\cdot$ (hydroperoxy free radical)
- $\text{R}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{RO}_2\cdot$ (organic peroxy free radical)





Ελεύθερες ρίζες (γ)

- Η παραγωγή (και άλλων) ελεύθερων ριζών συνεχίζεται. Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν οξείδωση ή αναγωγή και «κτυπούν» βιολογικούς στόχους, π.χ. το DNA
- Το 65% της βλάβης του DNA οφείλεται στις ρίζες υδροξυλίου
- Η δράση των ελεύθερων ριζών (δηλ. η έμμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας) μπορεί να τροποποιηθεί από μόρια (οξυγόνο) ή από φάρμακα (αμιφοστίνη)





Μονοξειδίο του αζώτου (NO)

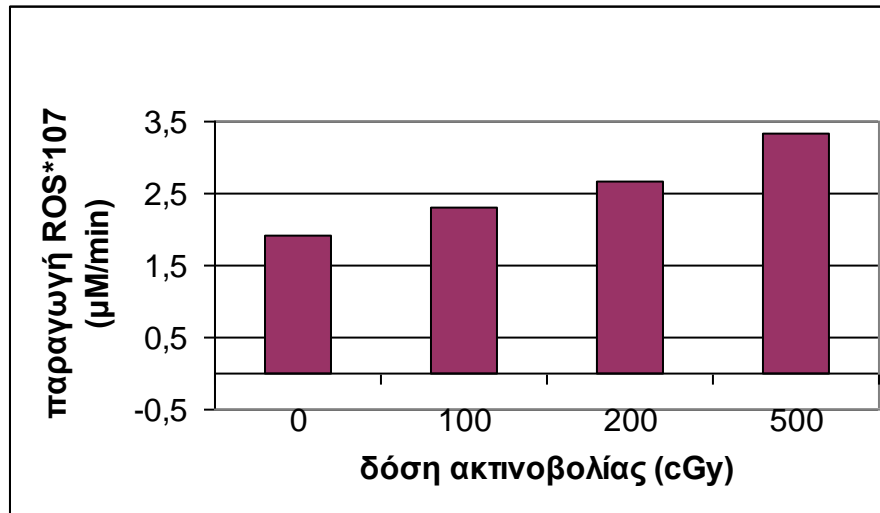
- Οι ακτίνες X (και γ και η υπεριώδης ακτινοβολία) ενισχύουν την παραγωγή NO *in vivo*
- Είναι ελεύθερη ρίζα
- «Ποικιλία» βιολογικών δράσεων !
- Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα
- Συμμετέχει στα αντι-αγγειογενετικά αποτελέσματα των ακτίνων X

O. Hatjikondi, P. Ravazoula, D. Kardamakis, J. Dimopoulos, S. Papaioannou, *In vivo experimental evidence that the nitric oxide pathway is involved in the X-ray-induced antiangiogenicity*, British Journal of Cancer 74 (12), 1916-1923, 1996





Ενδοκυττάρια παραγωγή ελεύθερων ριζών μετά από ακτινοβόληση με φωτόνια 6 MV Κύτταρα περιφερικού αίματος ανθρώπου – Αποτελέσματα 4 πειραμάτων



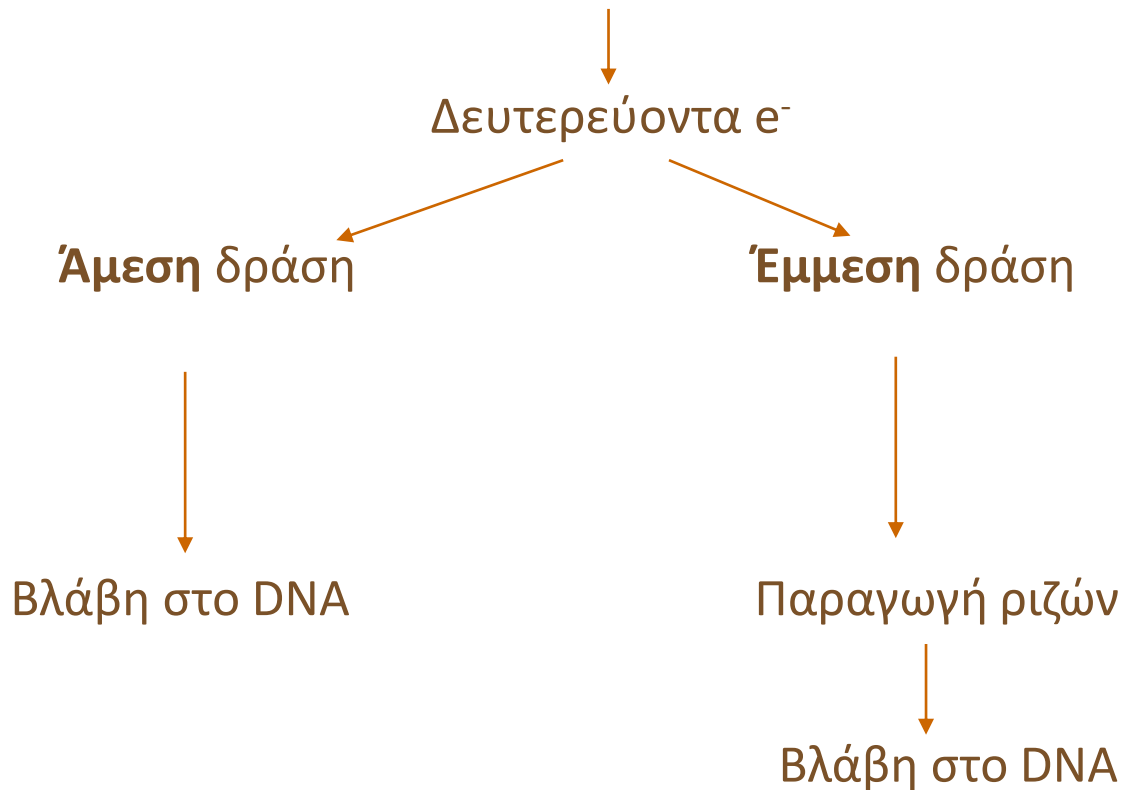
Πηγή: Προσωπικό αρχείο





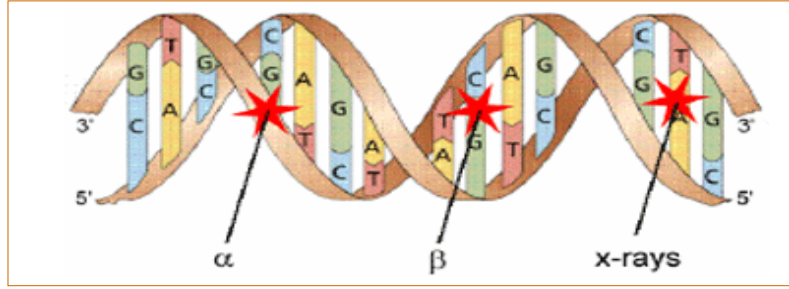
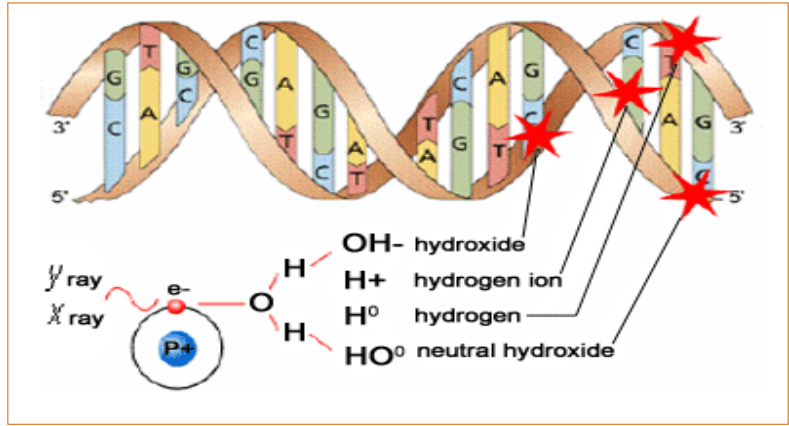
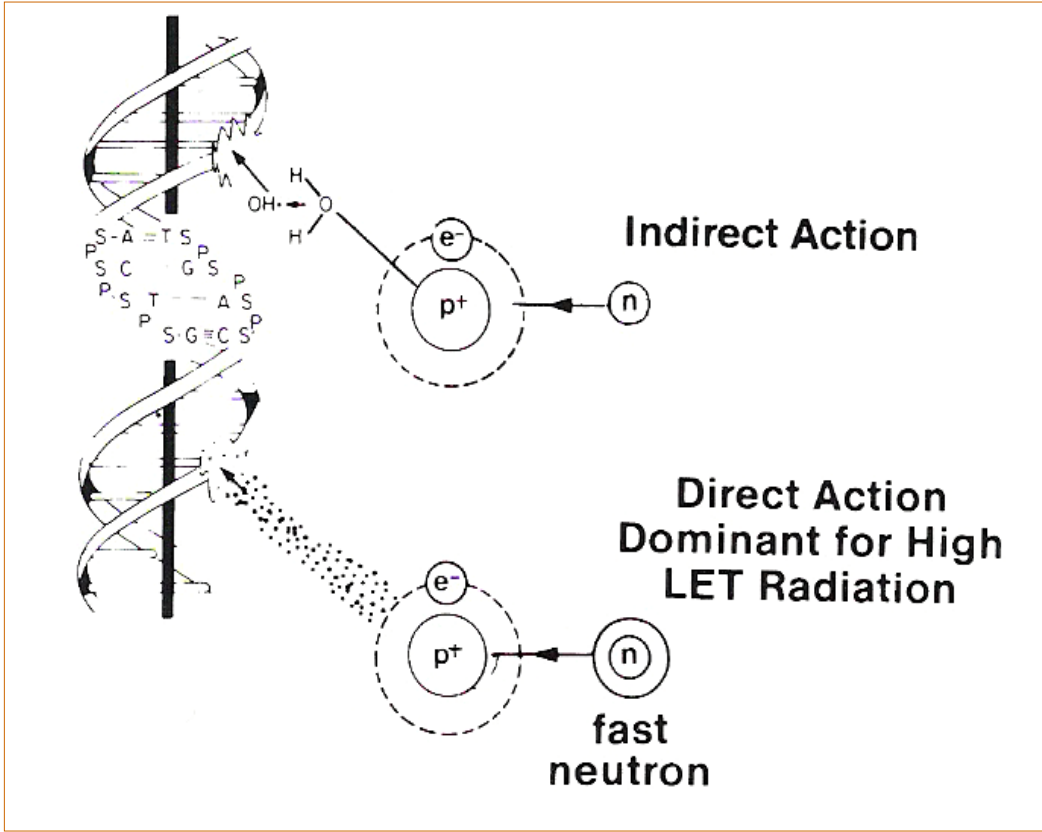
Έμμεση και άμεση δράση των δευτερευόντων e^-

Προσπίπτων φωτόνιο ακτινοβολίας 'X'





Σχηματική αναπαράσταση της δράσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο DNA



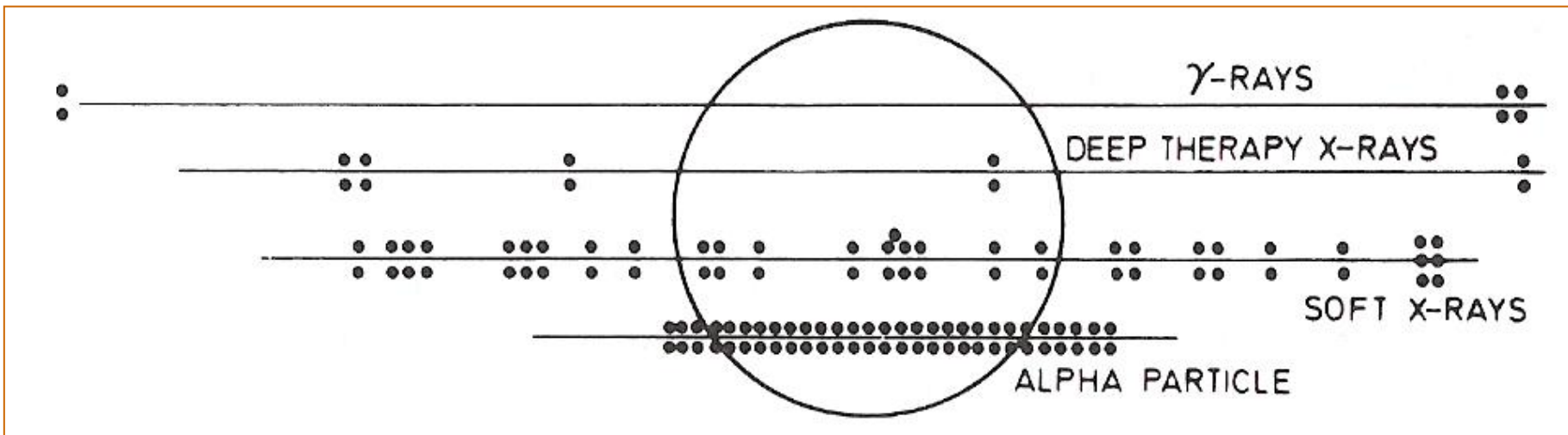
<http://ipnp00.troja.mff.cuni.cz/~kvita/Medicine/Radicals.htm>

<http://teachnuclear.ca/all-things-nuclear/radiation/biological-effects-of-radiation/effects-of-ionizing-radiation-on-dna/>





Θύλακες ενέργειας για ιοντίζουσες ακτινοβολίες με διαφορετικό LET. Σχέση τους με το μέγεθος του στόχου

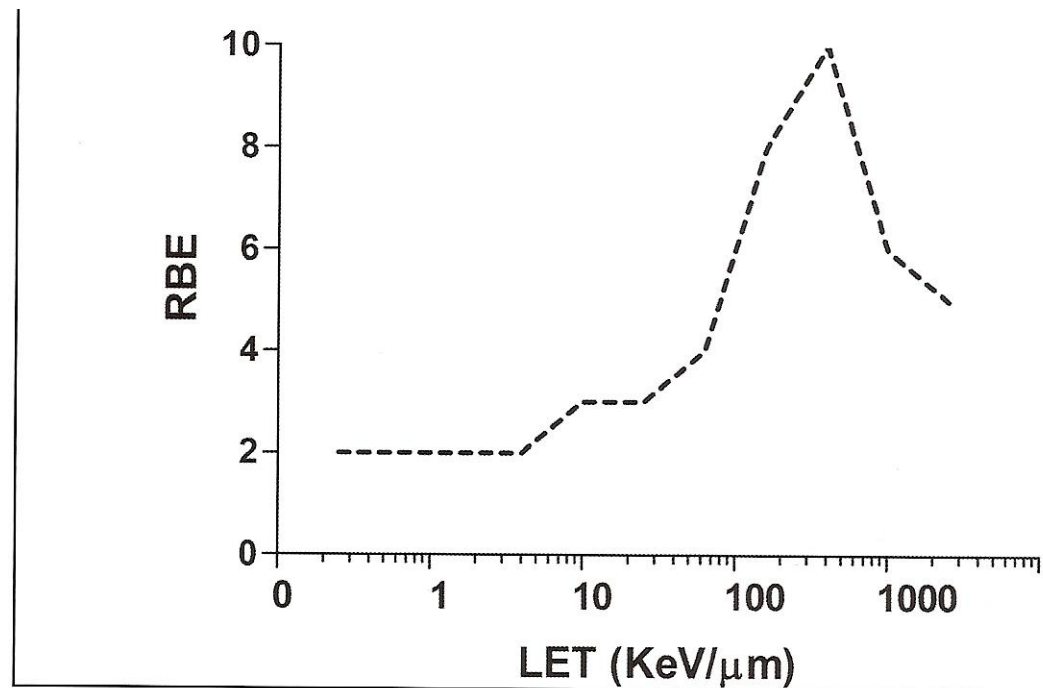


<http://tshivajirao.blogspot.gr/2012/06/impossibility-of-safety-of-nuclear.html>





Σχέση μεταξύ της “σχετικής βιολογικής αποτελεσματικότητας” της ακτινοβολίας με την “γραμμική μεταφορά ενέργειας”



<http://www.slideshare.net/wfrrt1360/05-linear-energy-transfer>





Από το φυσικό στο βιολογικό στάδιο

- Προσπίπτον φωτόνιο
- Ταχύ ηλεκτρόνιο
- Ιοντισμένη ρίζα
- Ελεύθερη ρίζα
- Χημικές μεταβολές λόγω διάσπασης δεσμών
- Βιολογικά αποτελέσματα



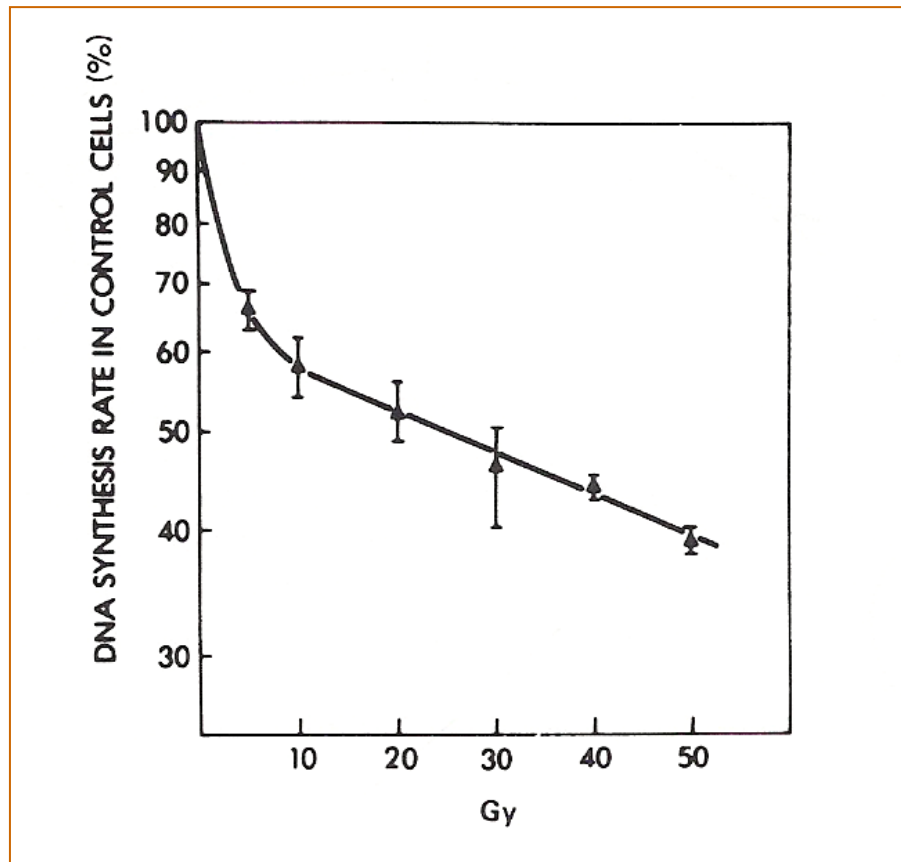


ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ



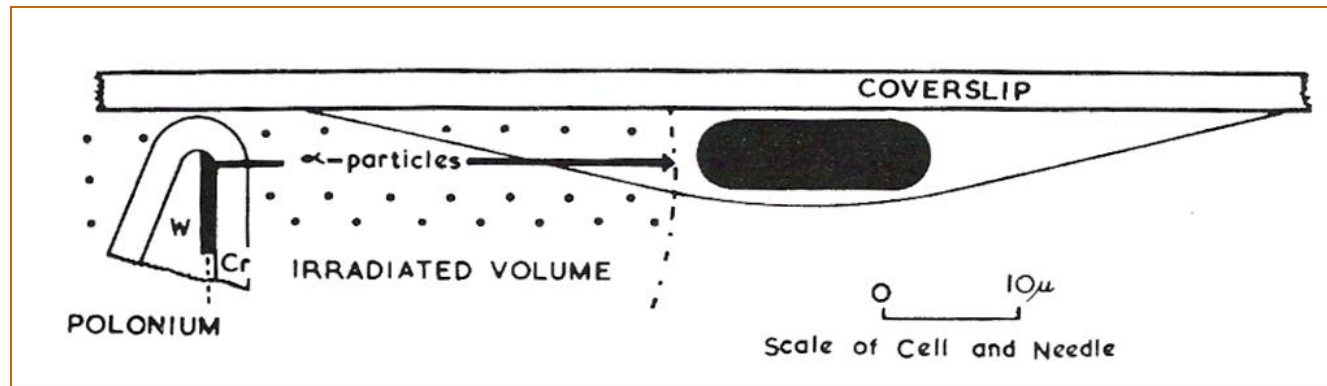


Ρυθμός σύνθεσης DNA μετά από έκθεση σε αυξανόμενες δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας





Η ιοντίζουσα ακτινοβολία δρα κυρίως στον πυρήνα (*Munro TR, 1970*)



- ✓ Για να προκληθεί κυτταρικός θάνατος ακτινοβολώντας μόνο το κυτταρόπλασμα, χρειάζεται πολύ μεγαλύτερη δόση. Αυτό προκύπτει από μελέτες με ραδιοϊσότοπα που ακτινοβολούν εκλεκτικά το κυτταρόπλασμα ή τον πυρήνα.
- ✓ *The relative radiosensitivity of the nucleus and cytoplasm of Chinese hamster fibroblasts & The site of the target region for radiation-induced mitotic delay in cultured mammalian cells*





**Ο ΠΥΡΗΝΑΣ
ΕΙΝΑΙ 100 ΦΟΡΕΣ ΠΙΟ
«ΑΚΤΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΣ» ΑΠΟ
ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ**





Προκαλούμενες βλάβες στον πυρήνα μετά από δόση 1 – 2 Gy ανά κύτταρο

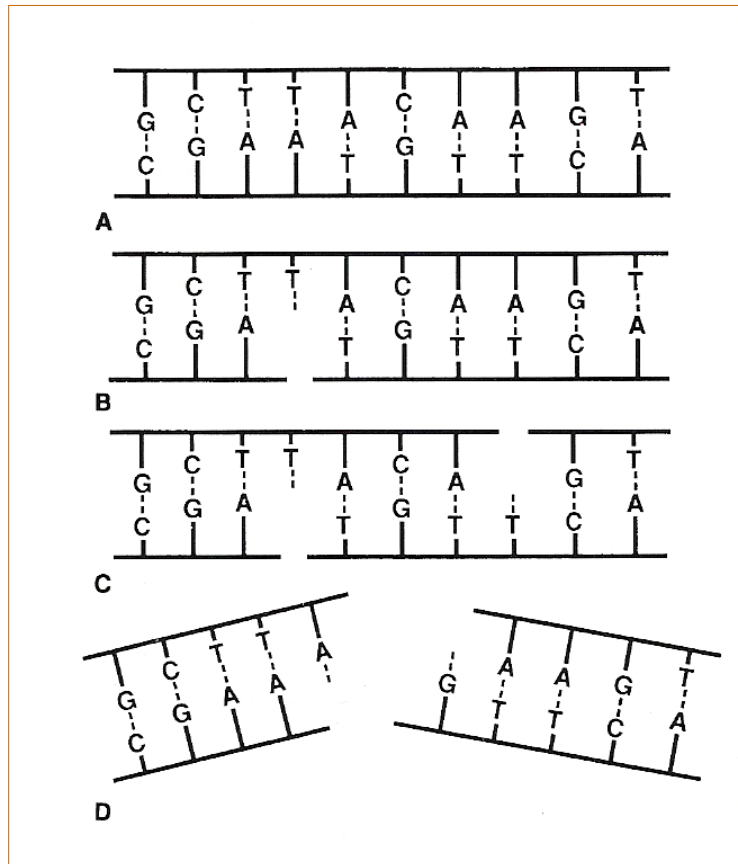
- ♦ Βλάβες πυριμιδινικών βάσεων: πάνω από 1000
- ♦ Σπάσιμο μιας αλυσίδας: περίπου 1000
- ♦ Σπάσιμο δύο αλυσίδων: περίπου 40-50

Για τα βιολογικά αποτελέσματα σημασία έχουν τα σπασίματα των δύο αλυσίδων





Βλάβη του DNA



- A = ανέπαφο
- Β = σπάσιμο μονής αλυσίδας
- Γ = σπάσιμο και των δύο κλώνων της αλυσίδας
- Δ = σπάσιμο και των δύο κλώνων στο ίδιο μέρος (διπλόκλωνο)





Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες

- Αλλαγή και απώλεια γενετικού υλικού
- Η ακτινοβολία καθυστερεί την είσοδο του κυττάρου στη φάση της Μ
- Οι πιο σοβαρές ανωμαλίες οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο. Κάποιες κληρονομούνται
- Κύτταρα σε φάση G1: Βλάβη στα χρωμοσώματα
- Κύτταρα σε φάση G2: Βλάβη στις χρωματίδες
- Κύτταρα σε φάση S: Χρωμοσώματα και χρωματίδες





Χρωμοσωμιακές ανωμαλίες μετά από ακτινοβόληση

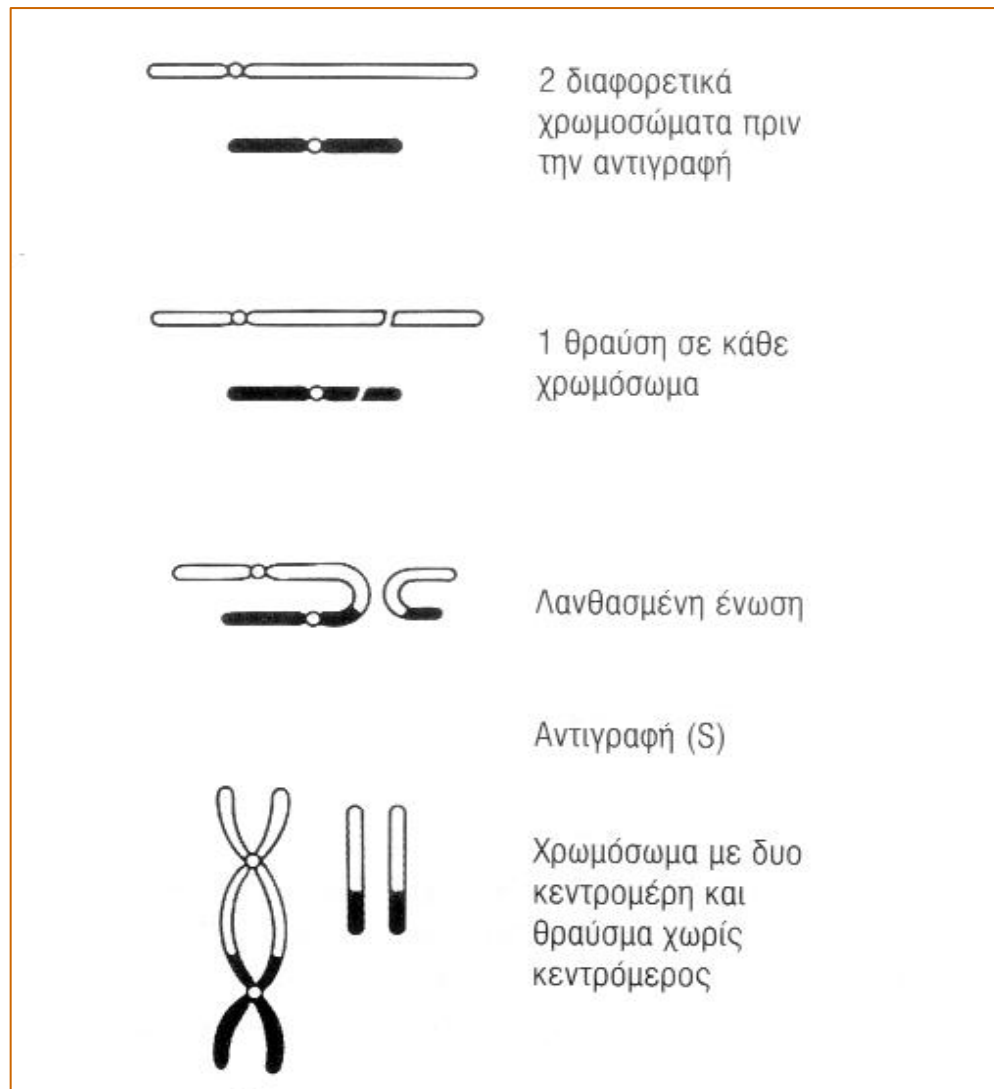
- ***Ανωμαλίες θανατηφόρες για το κύτταρο:***
 - ✓ χρωμόσωμα με δύο κεντρομερή
 - ✓ χρωμόσωμα σε σχήμα δακτυλιδιού
 - ✓ σχηματισμός γέφυρας

- ***Αλλαγές που εμπλέκονται στην καρκινογένεση:***
 - ✓ συμμετρικές μετατοπίσεις
 - ✓ μικρές απώλειες



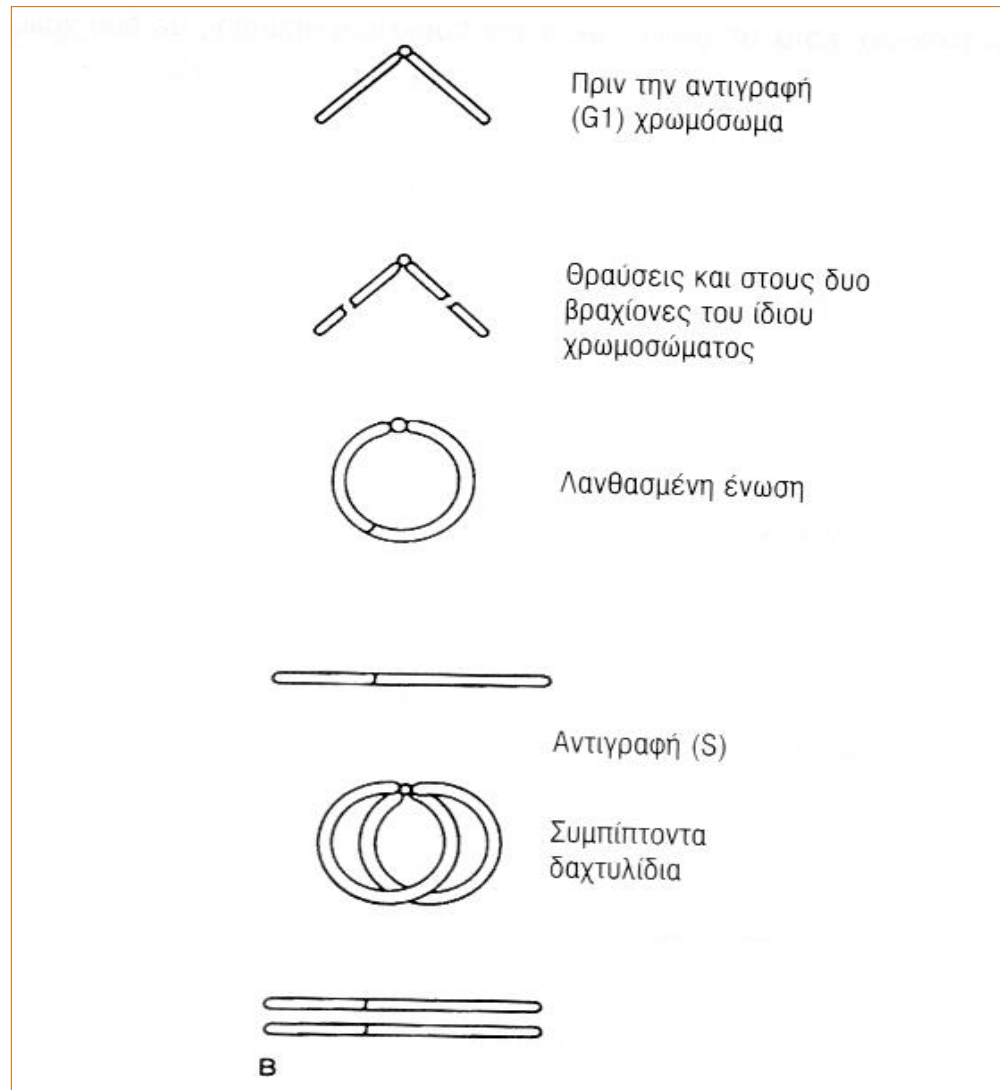


Χρωμόσωμα με δύο κεντρομερή





Χρωμόσωμα σε σχήμα δακτυλιδιού





Εργαστηριακές τεχνικές για την ανίχνευση της βλάβης του DNA

- ❖ Προσοχή στις μορφολογικές παρατηρήσεις με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο !
- ❖ Μέθοδοι μοριακής βιολογίας: Κατακρήμνιση σε διαβαθμισμένη πυκνότητα σαγχαρόζης, έκπλυση με ουδέτερο φίλτρο, τεχνική κατακρήμνισης πυρηνίσκων, ηλεκτροφόρηση παλλόμενου πεδίου σε πήκτωμα, ηλεκτροφόρηση ενός κυττάρου σε πήκτωμα





Εργαστηριακές τεχνικές για την ανίχνευση της βλάβης των χρωμοσωμάτων

- Καρυότυπος (κοινό μικροσκόπιο)
- Τεχνική αδρανοποίησης φθορισμού in situ (FISH)





ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ





Μεμβράνες

- Οξείδωση λιπιδίων και αποδόμιση υδατανθράκων
- Διαταραχές διαπερατότητας
- Διαταραχή στα σημεία επαφής της πυρηνικής μεμβράνης και του DNA
- **Ενεργοποίηση του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωσης) μετά από βλάβη της (μιτοχονδριακής) μεμβράνης**





ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- **Ενεργοποίηση γονιδίων** με αποτέλεσμα α) ενεργοποίηση μονοπατιών πρωτεϊνικής κινάσης, β) επαγωγή μηχανισμών επιδιόρθωσης, γ) πρόκληση γενετικής αστάθειας
- **Δράση της ακτινοβολίας στο RNA και σε ένζυμα**
- **Δράση στον εξωκυττάριο χώρο** [E. Giannopoulou, P. Katsoris, M. HatziaPOSTOLOU, D. Kardamakis, E. Kotsaki, C. Polytarchou, A. Parthymou, S. Papaioannou, E. Papadimitriou, *X-rays modulate extracellular matrix in vivo*, International Journal of Cancer 94(5), 690 – 698, 2001]





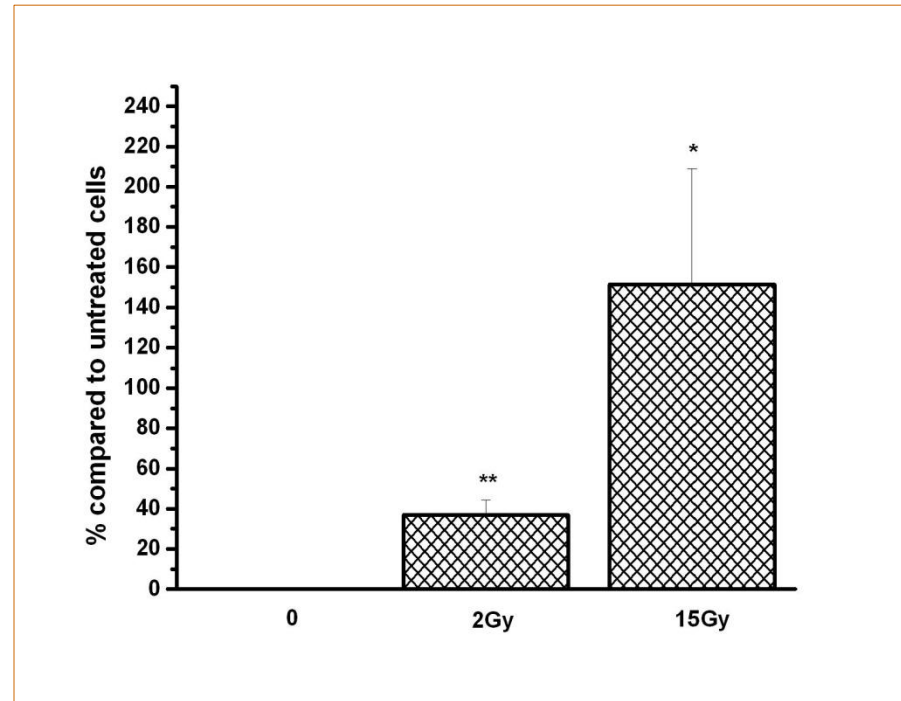
Φαινόμενο «εκ συμπαθείας», «εκ διαφυγής» (bystander effect)

- ✓ Μη ακτινοβολημένα κύτταρα παρουσιάζουν βιολογικά φαινόμενα όμοια με εκείνα που εμφανίζονται σε γειτονικά [παριστάμενα], ακτινοβολημένα κύτταρα
- ✓ Τα ακτινοβολημένα κύτταρα «εκπέμπουν σήματα ή παράγοντες» που δρούν στα γειτονικά μη ακτινοβολημένα
- ✓ Ακτινοβολία χαμηλών δόσεων
- ✓ Άγνωστη η κλινική σημασία





Υποδοχέας EGFR – μεμβρανική εντόπιση

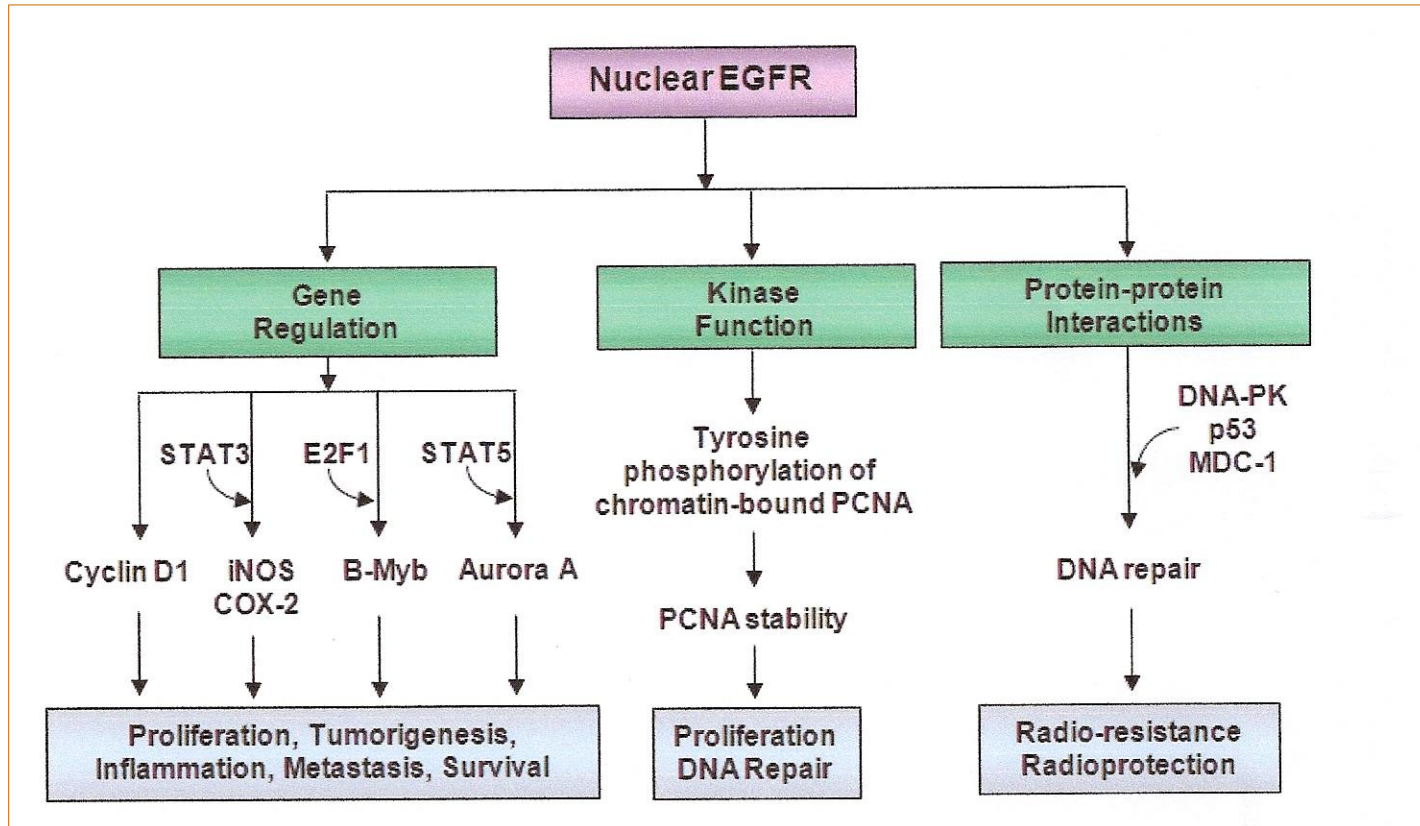


- ✓ *Ionizing radiation affects epidermal growth factor receptor signalling and metalloproteinase secretion in glioma cells. Martinou M, Giannopoulou E, Malatara G, Argyriou AA, Kalofonos HP, Kardamakis D. Cancer Genomics Proteomics. 2011;8(1):33-8*





Υποδοχέας EGFR – πυρηνική εντόπιση



<http://www.discoverymedicine.com/Hui-Wen-Lo/2010/07/15/nuclear-mode-of-the-egfr-signaling-network-biology-prognostic-value-and-therapeutic-implications/>





Πρακτική εφαρμογή των μηχανισμών δράσης:

ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΔΟΣΙΜΕΤΡΟ (ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ)





Βιολογικό δοσόμετρο (α)

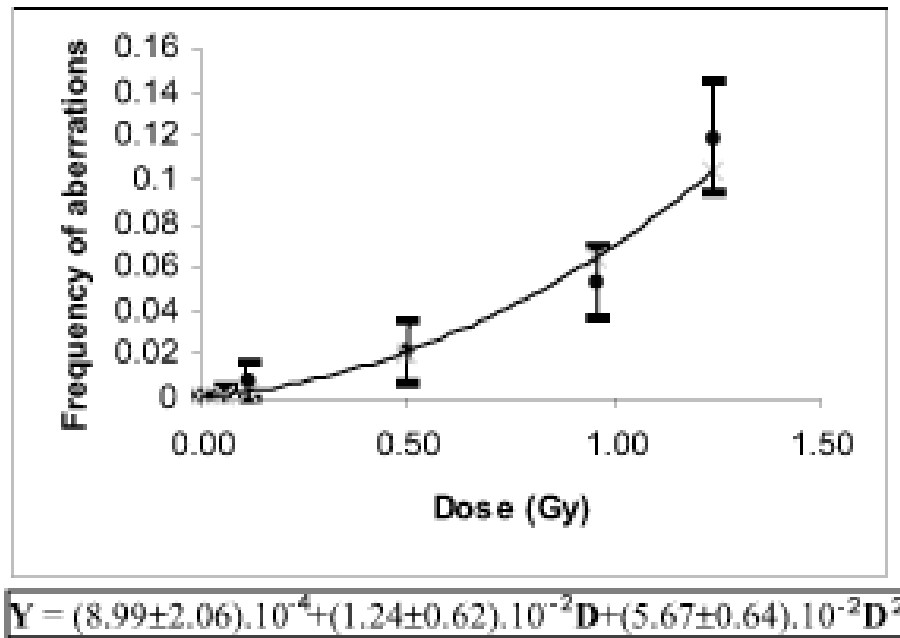


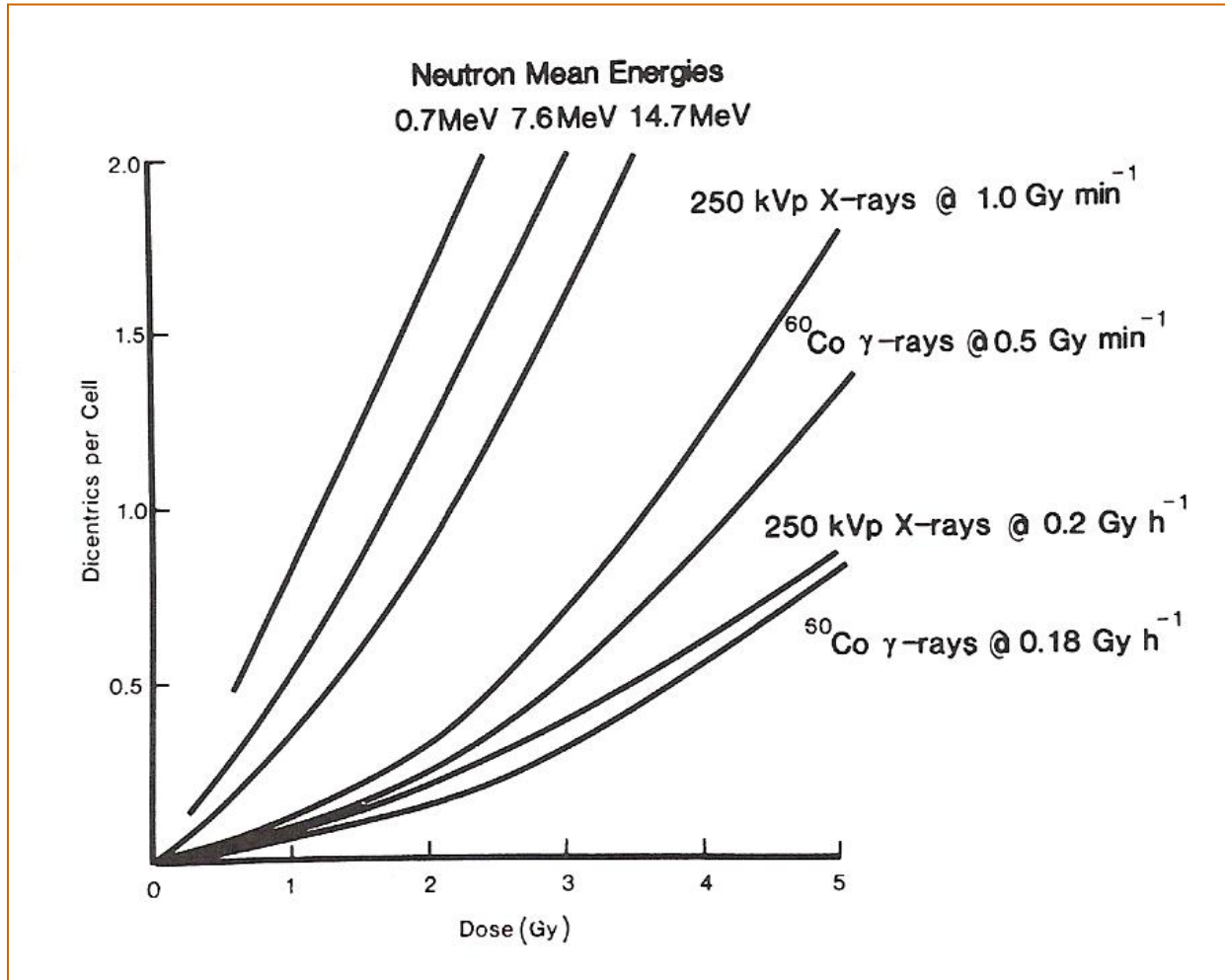
Figure 2 - Frequency of unstable chromosome aberrations versus calculated absorbed dose - observed results (showing 95% uncertainty intervals) and fitted function (Amaral et al., 2001).

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132002000500017&lng=pt&nrm=iso&userID=-2





Βιολογικό δοσόμετρο (β)



<http://www.ilo.org/iloenc/part-vi/radiation-ionizing/item/762-radiation-biology-and-biological-effects>





Βιολογικό δοσόμετρο (γ)

- Πυρηνικό ατύχημα
- Καρυότυπος λεμφοκυττάρων
- Πιο συχνή βλάβη: ΔΙΠΛΟ ΣΠΑΣΙΜΟ ΑΛΥΣΙΔΑΣ
- Συχνή χρωμοσωμική ανωμαλία: ΑΣΤΑΘΕΣ ΔΙΚΕΝΤΡΙΚΟ
- «Ελάχιστη» δόση = 0.25 Gy





Τύχη του κυττάρου μετά από την έκθεσή του στην ιοντίζουσα ακτινοβολία

- ✓ Χωρίς καμία βλάβη συνεχίζει τη ζωή του !
- ✓ Πλήρης επιδιόρθωση της βλάβης μέσω ενζυμικών μηχανισμών
- ✓ Θάνατος





ΕΙΔΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ





Είδη κυτταρικών βλαβών

Υπο-θανατηφόρες

Θανατηφόρες

Δυνητικά θανατηφόρες





Υπο-θανατηφόρες

- ✓ Βλάβες στο κύτταρο οι οποίες δεν είναι επαρκείς σε αριθμό ή δεν είναι αρκετά σοβαρές για να το σκοτώσουν
- ✓ Δεν είναι επαρκής ο αριθμός των χτυπημάτων που δέχθηκε ο στόχος (θεωρία του στόχου)
- ✓ Σε χαμηλές δόσεις το ποσοστό τους είναι αυξημένο και το κύτταρο μπορεί να επιβιώσει επιδιορθώνοντας τη βλάβη





Θανατηφόρες

**Δεν μπορούν να επιδιορθωθούν, οδηγώντας στο
θάνατο**





Δυνητικά θανατηφόρες βλάβες

- ❖ Μπορούν να γίνουν θανατηφόρες μετά από αδυναμία σωστής επιδιόρθωσης DNA ή απελευθέρωσης ενζύμων ή βλάβης των μεμβρανών
- ❖ Η βλάβη αυτή επιδιορθώνεται ή παγιώνεται με κατάλληλη παρέμβαση στο περιβάλλον του κυττάρου μετά την ακτινοβολία (post-irradiation conditions)
- ❖ Εμφανίζεται εάν δεν επιτραπεί στα κύτταρα να πολλαπλασιασθούν για **6** ή περισσότερες ώρες (π.χ. καλλιέργεια σε φυσιολογικό ορό) και εκφράζεται σαν 'αύξηση' στην επιβίωση



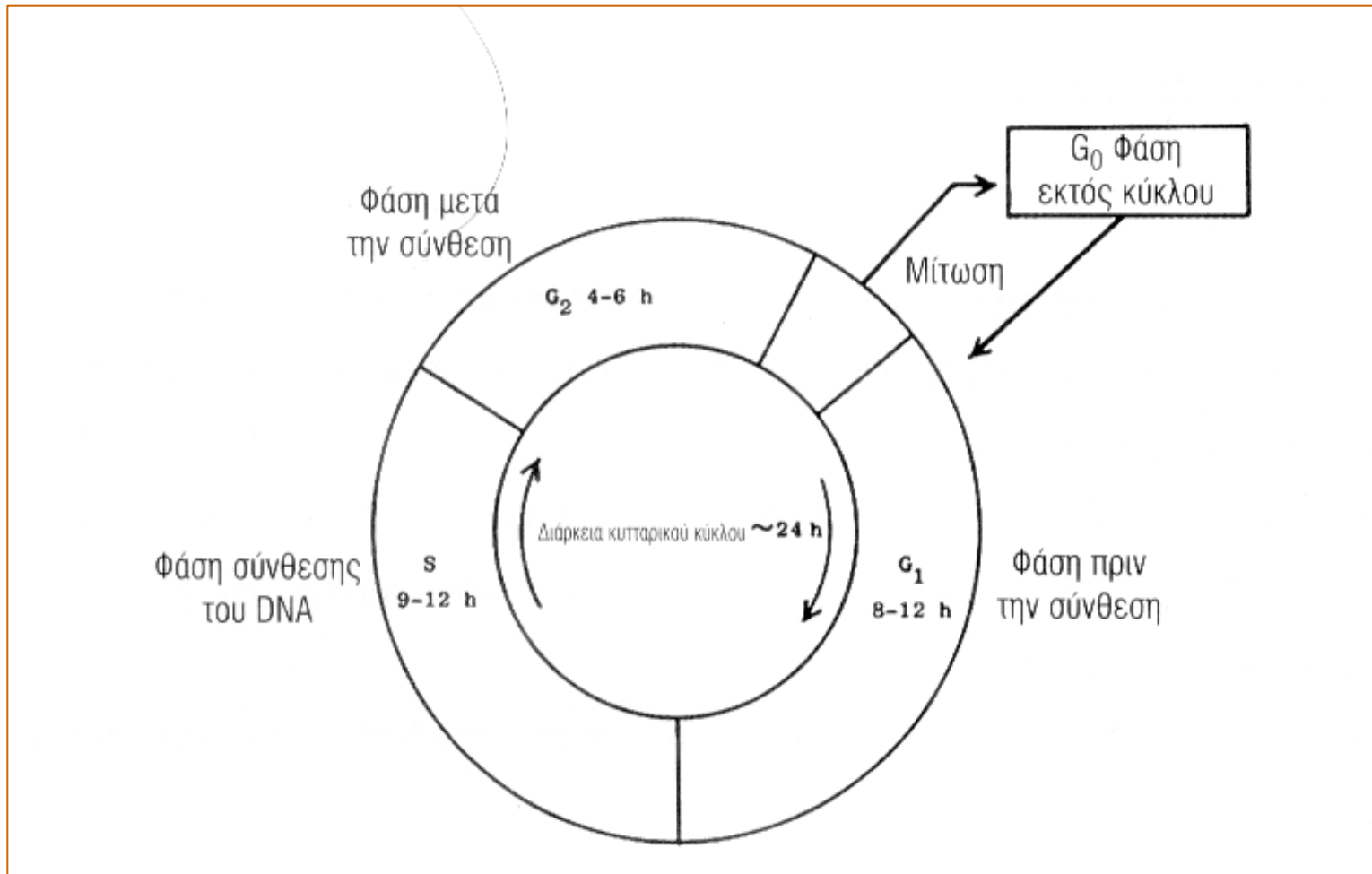


Επιδιόρθωση κυτταρικών βλαβών





Κυτταρικός κύκλος





Φάση κυτταρικού κύκλου

- ❖ Καθυστέρηση στη φάση από G1 προς S. Εξαρτάται από το p53. Όταν δεν υπάρχει, δεν υπάρχει καθυστέρηση.
- ❖ Καθυστέρηση στη φάση από G2 προς M. Εξαρτάται από ras και myc.
- ❖ Τα κύτταρα είναι πιο **ακτινοευαίσθητα** στη φάση M και G2
- ❖ Τα κύτταρα είναι πιο **ακτινοάντοχα** στο τέλος της φάσης S





Cell Survival vs Cell Cycle

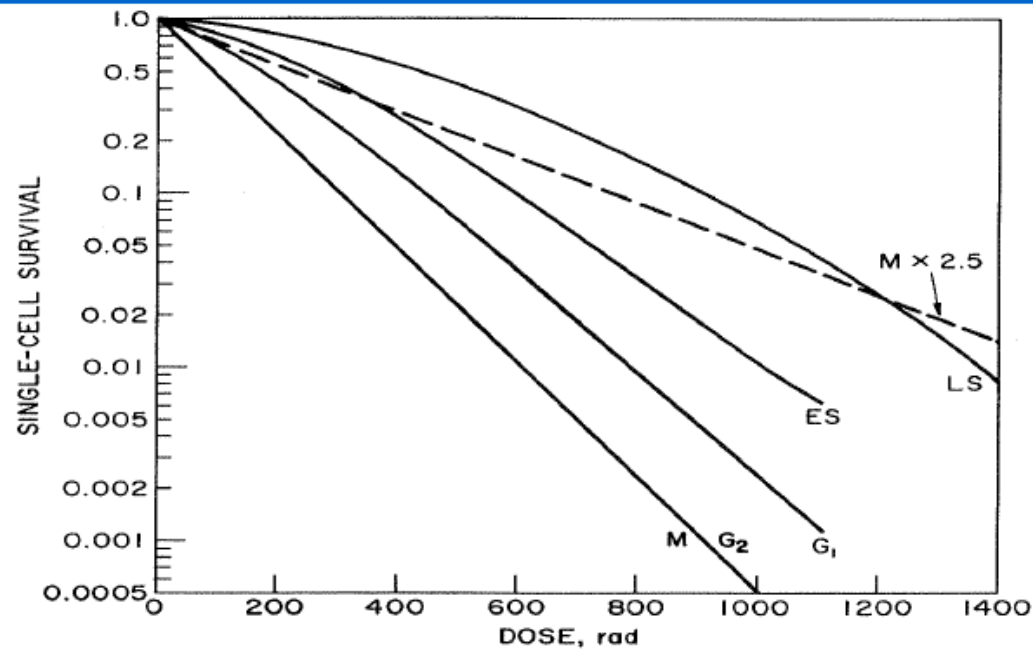


Figure 5-7. Cell-survival curves for Chinese hamster cells at various stages of the cell cycle. The survival curve for cells in mitosis is steep and has no shoulder. The curve for cells late in *S* is shallower and has a large initial shoulder. *G*₁ and early *S* are intermediate in sensitivity. The broken line is a calculated curve expected to apply to mitotic cells under hypoxia. (From Sinclair WK: *Radiat Res* 33:620-643, 1968)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870963>





Επιδιόρθωση του DNA (α)

- Τα κύτταρα διαθέτουν συγκεκριμένους, ενζυμικούς επιδιορθωτικούς μηχανισμούς που ενεργοποιούνται μόλις διαπιστώσουν βλάβη του DNA (ιδιαίτερα το σπάσιμο των δύο αλυσίδων)
- Ανακριβής επιδιόρθωση θραύσης της μιας έλικας δυνατόν να οδηγήσει σε μετάλλαξη
- Ο χρόνος επιδιόρθωσης διαρκεί περίπου 4 – 5 ώρες





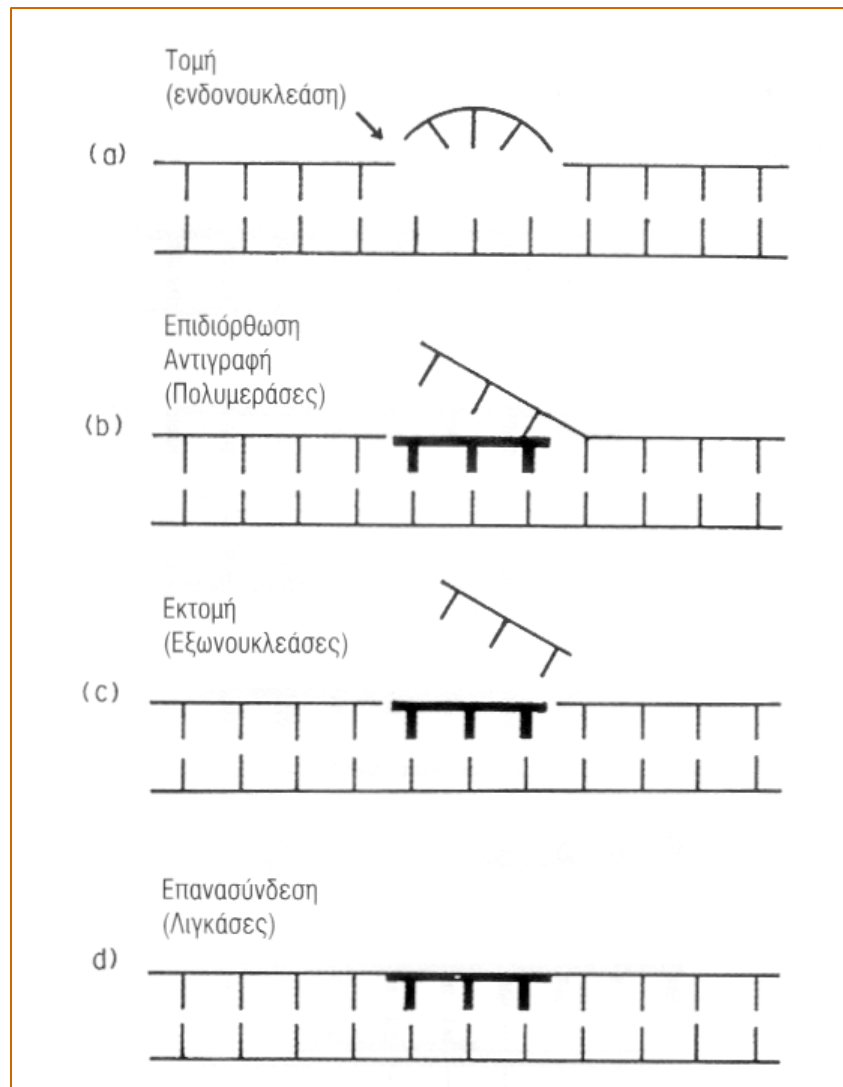
Επιδιόρθωση του DNA με εκτομή (β)

- ❖ **Πρώτη φάση** επιδιόρθωσης:
 - Δράση τοποϊσομερασών I και II – έκπτυξη DNA
- ❖ **Δεύτερη φάση** επιδιόρθωσης:
 - Δράση ενδονουκλεασών – απομάκρυνση παθολογικού DNA
- ❖ **Τρίτη φάση** επιδιόρθωσης:
 - Δράση πολυμερασών, εξωνουκλεασών και λιγκασών – αντικατάσταση του παθολογικού DNA με νέο, χρησιμοποιώντας σαν πρότυπο την άθικτη έλικα





Επιδιόρθωση του DNA (ρήξη μιας έλικας) (γ)





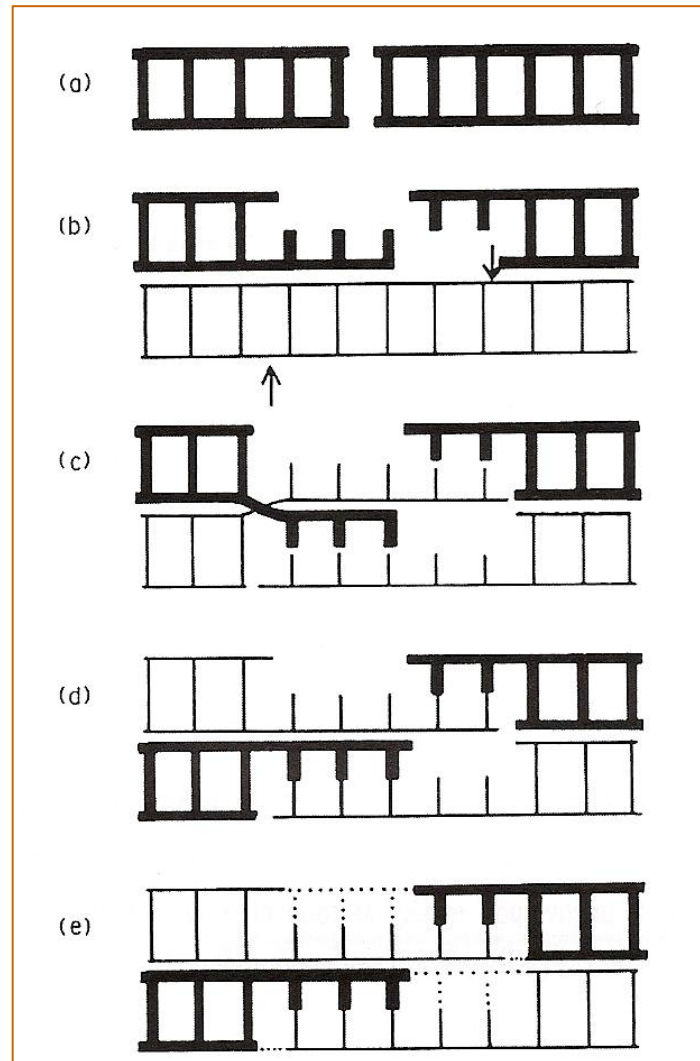
Επιδιόρθωση του DNA – διπλή έλικα (δ)

- ❖ Μηχανισμός ομόλογου ανασυνδυασμού
- ❖ Μηχανισμός μη ομόλογου ανασυνδυασμού





Επιδιόρθωση του DNA (ρήξη διπλής έλικας) (ε)





Κλινική διάσταση

- Ακτινοευαίσθητα είναι τα κύτταρα που δεν μπορούν να επιδιορθώσουν το διπλό σπάσιμο της αλυσίδας του DNA
- Σύνδρομο αταξίας-τελαγγειεκτασίας (ATM) (κυτταρικός κύκλος, επιδιόρθωση DNA)





ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ





The NCCD suggests that it is important to discriminate between dying [πεθαίνω] as a process and death [θάνατος] as an end point

- ✓ *G Kroemer et al, News and Commentary: Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death, Cell Death and Differentiation 12, 1463–1467, 2005*





Είδη κυτταρικού θανάτου

	NECROSIS	APOPTOSIS	ANOIKIS	CASPASE- INDEPENDENT APOPTOSIS	AUTOPHAGY	WD	EXCITO- TOXICITY	ERYTHRO- POIESIS	PLT	CORNIF- ICATION	LENS
Genetic Program	None	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Membrane	Lysed	intact PS exposure	intact PS exp.	intact PS exp.	intact PS exposure	intact	intact	intact	intact	intact	
Organelles	Lysed	intact	intact	intact	intact lipid- reassembly	intact	intact	intact	intact	crosslinked lipid- reassembly	
Mitos	Blown	intact	intact					lost		lost	lost
Nucleus		chr.condens. DNA fragm.	chr.cond. DNA frag.	chr.cond. DNA fragm.	chr.condens. DNA fragm.			lost	lost	lost	lost
Enzymes	None	caspases	caspases	calpains	lysosomal beclin1	VPR	calpains NCX	calpains		TG 1,3,5	TG
Receptors		Death Rec									
Regulators		Bcl family IAP					NO calcium	GATA2		AP1 calcium	
	-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-	-7-	-8-	-9-	-10-	-11-

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16247491>





«Είδη» κυτταρικού θανάτου

- ✓ Αναπαραγωγικός ή μιτωτικός θάνατος ή μιτωτική καταστροφή (;)
- ✓ Θάνατος κατά τη μεσόφαση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) ή σιωπηλός θάνατος
- ✓ Θάνατος λόγω γήρανσης





Αναπαραγωγικός θάνατος

- Αφορά κύτταρα ικανά να διαιρεθούν και που εκτίθενται σε χαμηλές ή μέτριες δόσεις ακτινοβολίας ($< 50 \text{ Gy}$)
 - Μετά από θανατηφόρο βλάβη, τα κύτταρα πεθαίνουν είτε κατά τη διαίρεση τους ή αργότερα, σαν αποτέλεσμα ανεπιτυχούς διαδικασίας να διαιρεθούν
 - Η αναστολή της αναπαραγωγικής ικανότητας των κυττάρων ενός όγκου, ισοδυναμεί με την θεραπεία του





Θάνατος κατά τη μεσόφαση (α)

- ❖ Δεν περιορίζεται σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται – το κύτταρο πεθαίνει χωρίς να πολλαπλασιασθεί





Θάνατος κατά τη μεσόφαση (β)

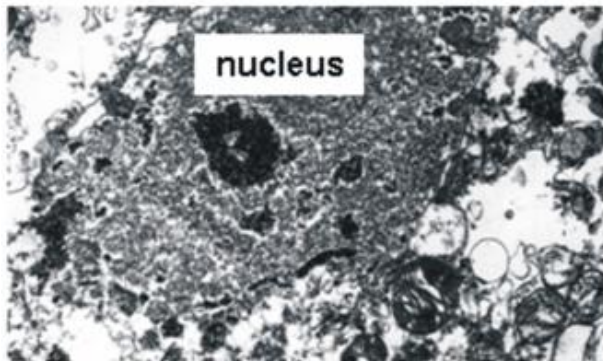
- Η ιοντίζουσα ακτινοβολία επάγει την απόπτωση καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων (*Hendry & Potten, 2008*). Κυρίως κυττάρων αιμοποιητικού και λεμφικού
- Είναι απαραίτητη η έκθεση σε σχετικά μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας (>50 Gy)
- Μέσω
 - Ενεργοποίησης p53
 - Ενεργοποίησης ενζύμων (κασπάσες)
 - Απευθείας δράσης στη μεμβράνη των μιτοχονδρίων
 - Επαγωγής TNFα



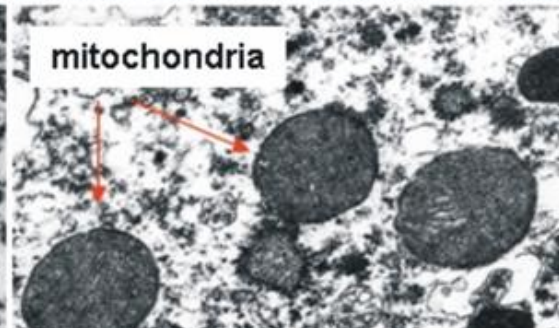
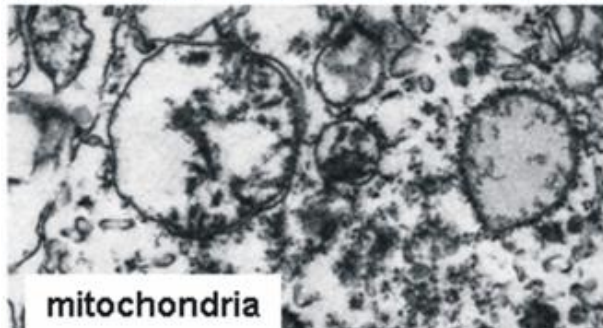
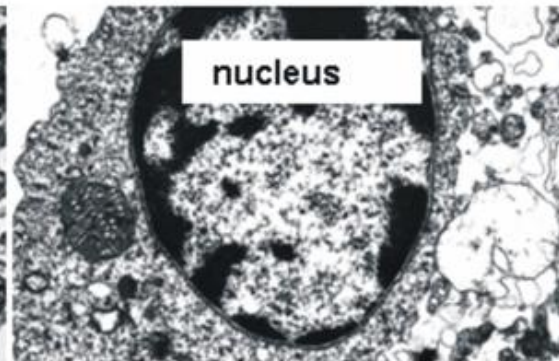


ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

Necrotic neuron



Apoptotic neuron

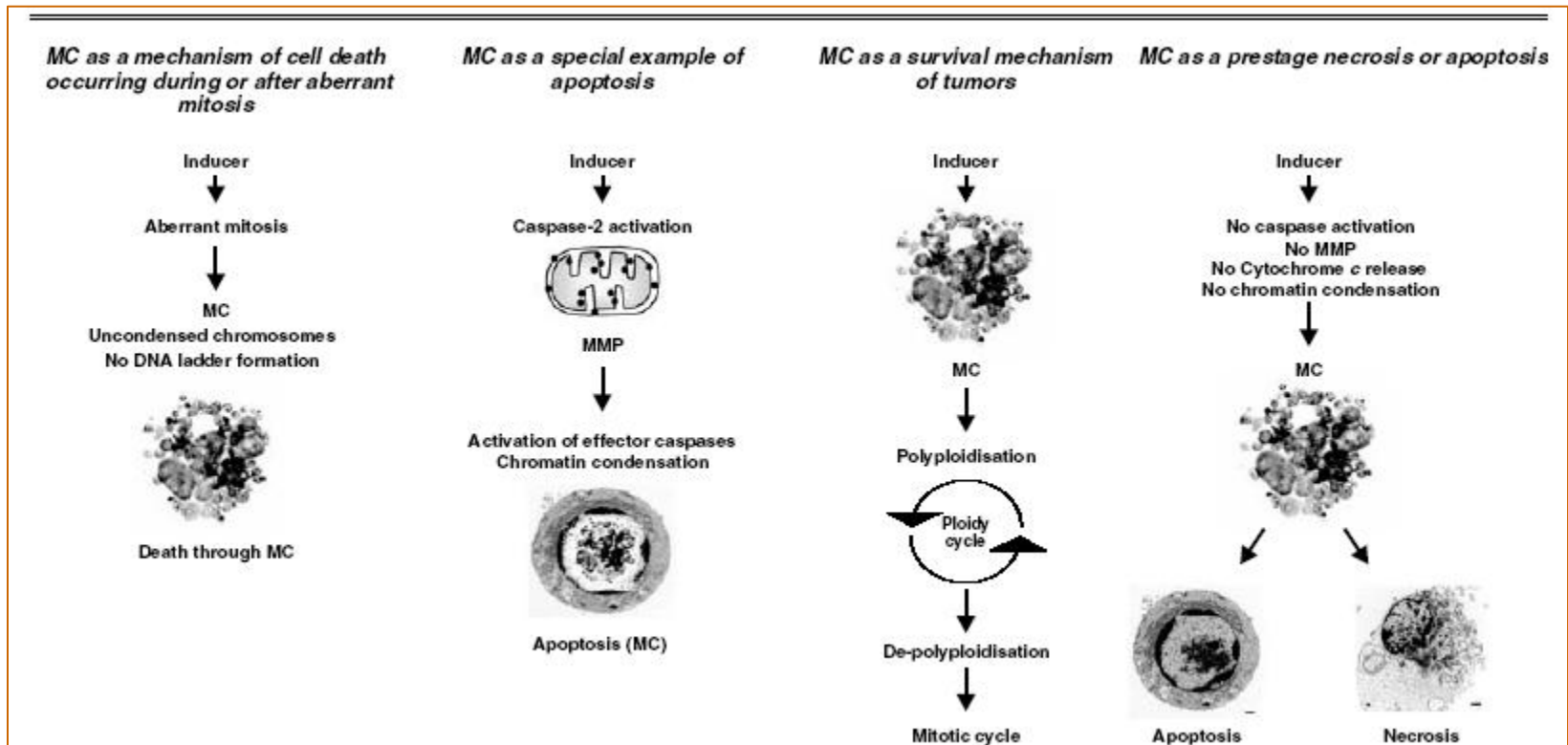


<http://www.nf.mpg.de/index.php?id=76&L=1>





Σχέση κυτταρικού θανάτου και απόπτωσης [MC = mitotic catastrophe]



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16247491>





Φαινόμενο γήρανσης (Senescence, SIPS) (*Suzuki & Boothman*)

- ❖ Μηχανισμός πρόληψης πολλαπλασιασμού κυττάρων που έχουν υποστεί κακοήθη εξαλλαγή (δηλ. δεν αναπτύσσει όγκο, αλλά γερνάει)
- ❖ Το ' τρίτο ' είδος κυτταρικού θανάτου που μπορεί να προκαλέσει η ιοντίζουσα ακτινοβολία
- ❖ Φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα
- ❖ Δοσοεξαρτώμενο φαινόμενο





Συμπερασματικά, οι βιολογικές δράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο κύτταρο οφείλονται:

- ✓ ΟΙ ΑΚΤΙΝΕΣ Χ ΔΡΟΥΝ ΕΜΜΕΣΑ
- ✓ ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΣΩ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ [60% ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ]
- ✓ 30% ΤΩΝ ΒΛΑΒΩΝ: ΑΜΕΣΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΩΝ e^-
- ✓ ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΤΟΥ DNA
- ✓ ΔΙΠΛΟ ΣΠΑΣΙΜΟ ΤΟΥ DNA
- ✓ ΥΠΑΡΞΗ ή ΟΧΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ





Βιβλιογραφία

- <https://str.llnl.gov/str/JulAug03/Wyrobek.html>
- http://en.wikipedia.org/wiki/George_Otto_Gey
- <http://www.rrjournal.org/doi/abs/10.2307/3570858>
- http://www.mun.ca/biology/scarr/Radiolysis_of_Water.html
- <http://ipnp00.troja.mff.cuni.cz/~kvita/Medicine/Radicals.htm>
- <http://teachnuclear.ca/all-things-nuclear/radiation/biological-effects-of-radiation/effects-of-ionizing-radiation-on-dna/>
- <http://tshivajirao.blogspot.gr/2012/06/impossibility-of-safety-of-nuclear.html>





- <http://www.slideshare.net/wfrr1360/05-linear-energy-transfer>
- <http://www.discoverymedicine.com/Hui-Wen-Lo/2010/07/15/nuclear-mode-of-the-egfr-signaling-network-biology-prognostic-value-and-therapeutic-implications/>
- http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-89132002000500017&lng=pt&nrm=iso&userID=-2
- <http://www.ilo.org/iloenc/part-vi/radiation-ionizing/item/762-radiation-biology-and-biological-effects>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870963>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16247491>
- <http://www.nf.mpg.de/index.php?id=76&L=1>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16247491>





Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>





Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «**Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση**» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ





Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Καθηγητής Δημήτριος Καρδαμάκης

«Ακτινοβιολογία – Ακτινοθεραπεία – Ακτινοπροστασία»

Ενότητα 2: Δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στο κύτταρο.

Έκδοση 1.0, Πάτρα 2015

Διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED857/>