

Universidad Distrital Francisco José de Caldas

Facultad de Ciencias y Educación

MODELO DE SECCIÓN EFICAZ PARA LA RUPTURA DE ADN BAJO LA ACCIÓN SIMULTÁNEA DE HIPERTERMIA Y RADIACIÓN IONIZANTE

Por: José Luis Rodríguez Amado

Trabajo de grado en modalidad pasantía para optar por el título de Licenciatura en Física. Realizado en modalidad remota en la Universidad Javeriana departamento de Física Médica

Dirigido por

Profesional Responsable
Adriana María De Mendoza Velásquez
Pontificia Universidad Javeriana

Docente Director
César Aurelio Herreño Fierro
Universidad Distrital Francisco José de Caldas

Bogotá D.C
Febrero de 2022

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Distrital por ser un segundo hogar, a pesar de las circunstancias que se han vivido en los últimos años, donde he crecido intelectualmente y que considero me ha brindado herramientas para ser una mejor persona.

También agradezco al convenio establecido entre la Universidad Distrital y la Pontificia Univeridad Javeriana.

Agradezco profundamente a mis profesores César Aurelio Herreño, quien siempre me ha alentado a continuar con mi carrera, y a la profesora Adriana María De Mendoza por todas sus horas de dedicación, esfuerzo, colaboración y comprensión. Al profesor Edwin Munévar por su gran compromiso con la dedicación y formación en la universidad Distrital y al profesor Alejandro Hurtado por haberme alentado a continuar, aún sabiendo de mi situación familiar.

A mis padres y compañera por su gran apoyo y paciencia, y a mi amiga María Fernanda A.

Introducción

Esta pasantía se desarrolla en el marco del acuerdo 038 de 2015 emanado por el Consejo Académico, que permite el desarrollo de una pasantía como modalidad de trabajo de grado. En este caso, la pasantía fue desarrollada en el grupo de Física medica, bajo la supervisión de la Profesora Adriana María de Mendoza Velázquez, Ph.D. del departamento de Física de la Pontificia Universidad Javeriana, en el marco del proyecto de investigación titulado "Modelación matemática de la supervivencia celular en la aplicación combinada de radiación ionizante e hipertermia en el tratamiento contra el cáncer". Puntualmente contribuyendo al objetivo de proponer un modelo teórico que permita explicar la acción simultanea de la Hipertermia HT y la radiación ionizante RT. De este modo, los resultados más importantes del presente trabajo son: la reproduccion del modelo de Peyrard y Bishop[1] de la dinámica de la molécula de ADN; la comprensión de la acción de la radiación ionizante, puntualmente con rayos X en su efecto directo e indirecto; el modelo líneal cuadrático para la supervivencia celular; proponer un modelo de sección eficaz y procurar dar explicación de otros mecanismos físicos o químicos que puedan contribuir a la explicación de la mejoria de las dos terapias combinadas HT y RT aplicadas simultaneamente.

índice

1. Objetivos.....5
   1.1 Objetivo general.....5
   1.2 Objetivos específicos.....5

2. Resultados.....6

3. Análisis de resultados e impactos del trabajo.....18

4. Evaluación y cumplimiento de los objetivos de la pasantía.....19

5. Conclusiones y recomendaciones.....20

6. Bibliografía.....21

"¡Ojala pudiera conocer lo que tiene el mundo en sus entrañas, revelar el desarrollo de las fuerzas activas y la fuente de todas las cosas y abandonar para siempre el juego de las palabras vacías!"

Fausto de Goethe
Soliloquio de apertura escena primera

Objetivo general

Proponer un modelo matemático de supervivencia celular que incluya el cambio de la sección eficaz de la colisión entre la molécula de ADN y las partículas del campo de radiación (o los iones producidos por esta), por efecto de la temperatura de hipertermia.

Objetivos especifícos

1. Reproducir el modelo de Peyrard y Bishop (PB) que describe las oscilaciones térmicas del ADN, y evaluar la posibilidad de usar este tipo de planteamiento mecánico-estadístico para comprender la dinámica de la molécula de ADN a temperatura por encima de la fisiológica.

2. Implementar un modelo de ruptura de la doble hebra de ADN que dependa de la sección eficaz de la colisión entre el ADN y las partículas del campo de radiación o los iones producidos por el mismo (por ejemplo, durante la radiólisis del agua).

3. Describir la capacidad sinérgica de las terapias combinadas hipertermia mas radioterapia y su impacto en la supervivencia celular, puntualmente el factor de mejoramiento de los parámetros radiológicos (Alpha y beta del modelo líneal cuadrático).

Resultados

1.**Reproducir el modelo de Peyrard y Bishop (PB) que describe las oscilaciones térmicas del ADN, y evaluar la posibilidad de usar este tipo de planteamiento mecánico-estadístico para comprender la dinámica de la molécula de ADN a temperatura por encima de la fisiológica.**

Se ha reproducido el modelo de Peyrard y Bishop (PB) que describe las oscilaciones térmicas del ADN, y se evaluao la posibilidad de usar este tipo de planteamiento mecánico-estadístico para comprender la dinámica de la molécula de ADN a temperatura por encima de la fisiológica.

Se realizó una revisión bibliográfica para entender los fenómenos de *(Breathing) Apertura media de las hélices del ADN* y de desnaturalización de las moléculas y se reprodujeron los cálculos de la dinámica del ADN en función de la temperatura. El modelo PB [1] permite entender las oscilaciones térmicas de la molécula de ADN. Por tanto, se usa un modelo de la física estadística, debido a su forma, estructura y dinámica, aplicando este modelo se lograron reproducir indirectamente valores experimentales [2] para la apertura media $< y >$ de la doble hélice, entre los $5-6$ armstrongs a temperaturas de hipertermia entre los $40-42{,}5°C$. Cabe anotar que el modelo funciona bien en un régimen de temperaturas por debajo de $100°C$.

A continuación se presenta el modelo y los resultados obtenidos:

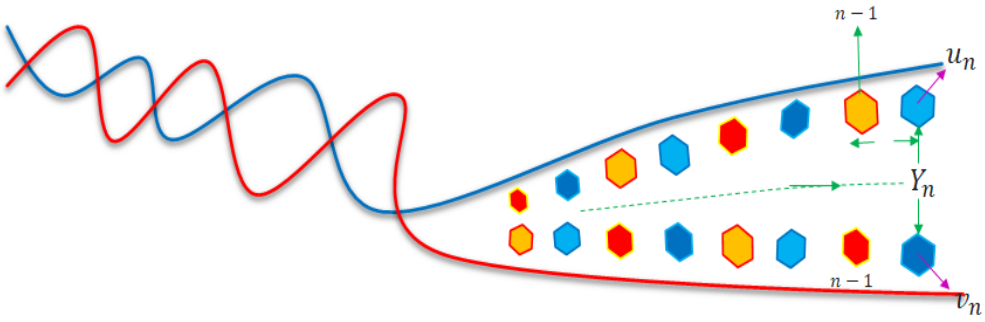


Figura 1: *Esquema representativo de la molécula de ADN con bases representadas por hexagonos y sus vectores asociados de movimiento*

En este modelo se considera la separación de las bases Y_n y su relación con los vectores asociados a cada par de bases como se puede apreciar en la figura 1 de este modo,

$$Y_n = \frac{u_n - v_n}{\sqrt{2}}, \tag{1}$$

$$X_n = \frac{u_n + v_n}{\sqrt{2}}, \tag{2}$$

donde X_n es una coordenada del centro de masas, y $\dot{Y_n}$ y $\dot{X_n}$ son, respectivamente, las derivadas o la velocidad en cada coordenada respectivamente

$$\dot{Y_n} = \frac{\dot{u_n} - \dot{v_n}}{\sqrt{2}}, \tag{3}$$

$$\dot{X_n} = \frac{\dot{u_n} + \dot{v_n}}{\sqrt{2}}. \tag{4}$$

De esta manera el hamiltoniano para el ADN es:

$$H = \sum_{n=1}^{N} \frac{{p_n}^2}{2m} + \frac{1}{2}k(X_n - X_{n-1})^2 + \sum_{n=1}^{N} \frac{{q_n}^2}{2m} + \frac{1}{2}k(Y_n - Y_{n-1})^2 + D[e^{a\sqrt{2}Y_n} - 1]^2, \tag{5}$$

donde p_n es el momento asociado a las bases en el eje x y q_n es el momento asociado al movimineto en el eje y, $D[e^{a\sqrt{2}Y_n} - 1]^2$ es el potencial anharmónico de Philip Morse que se da por la interacción en moléculas diatómicas, k es la constante de acoplamiento a lo largo de cada hebra. Dicho hamiltoniano se usa para calcular su función de partición

$$Z = \int_{-\infty}^{\infty} \prod_{n=1}^{N} dq_n dp_n dx_n dy_n e^{-\beta H(p_n \ldots q_n \ldots x_n \ldots y_n)}, \tag{6}$$

la componete y de la función de partición

$$Z_y = \int_{-\infty}^{\infty} \prod_{n=1}^{N} dy_n e^{-\beta f(y_n - y_{n-1})}. \tag{7}$$

Para hallar una función asociada a la apertura media $< y >$ se introduce el operador de transferencia que expandido para cada función asociada, se puede escribir como:

$$\int_{-\infty}^{\infty} dy_{n-1} e^{-\beta f(y_n - y_{n-1})} \varphi_{n-1} = e^{-\beta \varepsilon i} \varphi(y_n). \tag{8}$$

Luego de expandir en series, obtenemos una semi ecuación de Schrödinger (9)

$$-\frac{1}{2\beta^2 k} \frac{\partial^2 \varphi}{\partial Y^2} + D[e^{-4ay_n} - 2e^{-2ay_n}]\varphi(Y_n) = (\epsilon - s_0 - D)\varphi(Y_n), \tag{9}$$

siendo $s_0 = \frac{1}{2\beta} \ln \frac{\beta k}{2\pi}$ una constante y $\epsilon_0 = s_0 + \frac{a}{\beta}\sqrt{\frac{D}{k}} - \frac{1}{4}\frac{a^2}{\beta^2 k}$ la energía de el estado basal. La solución a la ecuación (9) es:

$$\varphi_i = e^{-de^{-\sqrt{2}ay}} (2d)^{d-\frac{1}{2}} e^{-\sqrt{2}ay(d-n-\frac{1}{2})} L_n^{2R}, \tag{10}$$

donde L_n^{2R} son los polinomios asociados de Laguerre y $R = (\sqrt{\frac{\beta^2 kD}{a^2}} - n - \frac{1}{2})$, para

$$\varphi_i = \sqrt{2} e^{-de^{-\sqrt{2}ay}} \frac{(2d)^{d-\frac{1}{2}}}{\sqrt{\Gamma(2d-1)}} e^{-\sqrt{2}ay(d-\frac{1}{2})}, \tag{11}$$

donde φ_i corresponde con el i-ésimo estado de la base de soluciones.

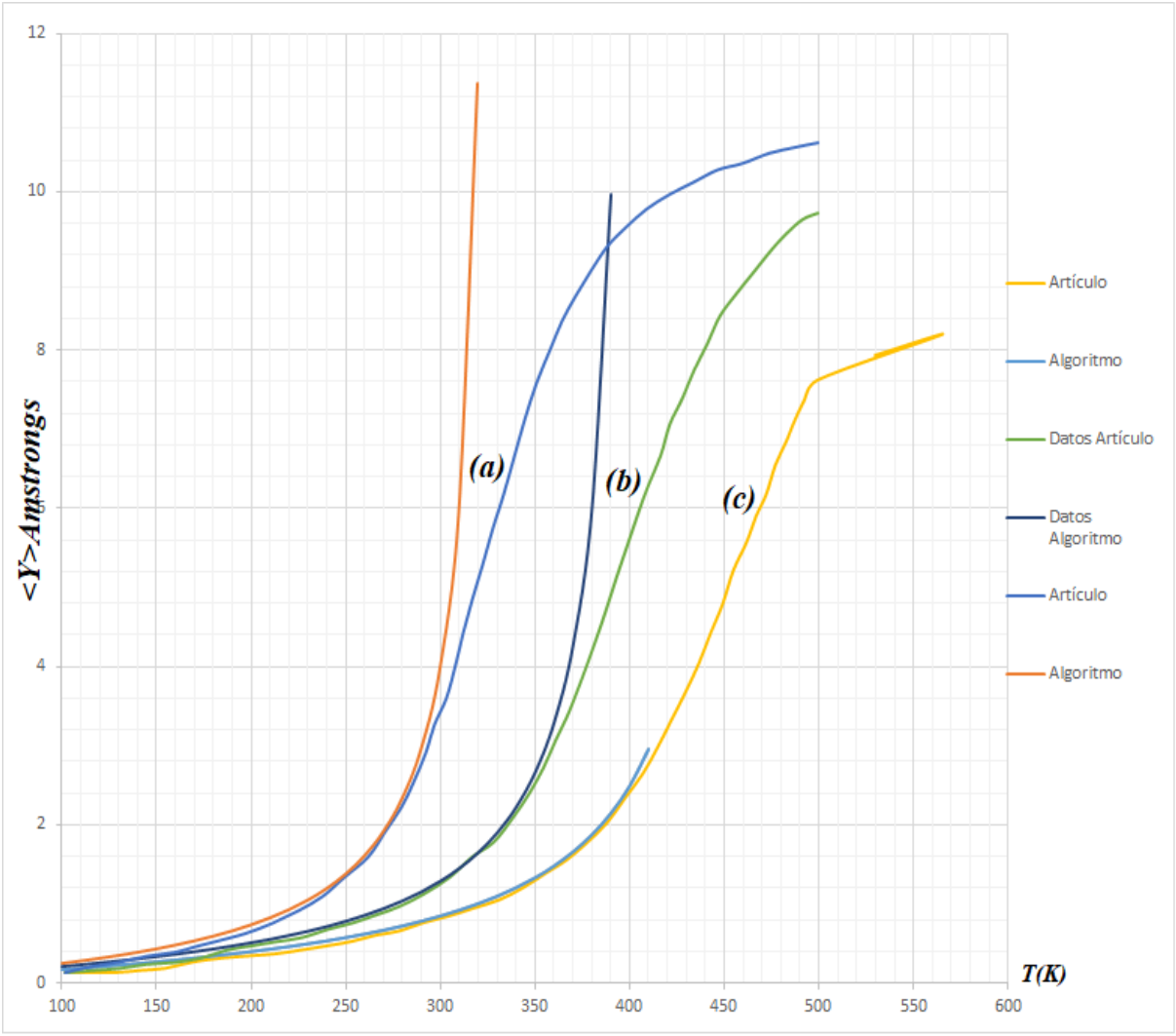


Figura 2: *Comparación entre las Curvas reproducidas y las curvas Sigmoides de Peyrard y Bishop con diferentes constantes (a)* $k = 2{,}0X10^{-3}\frac{eV}{A^2}$*, (b)* $k = 3{,}0X10^{-3}\frac{eV}{A^2}$*, y (c)* $k = 4{,}0X10^{3}\frac{eV}{A^2}$*. Las curvas que continuan creciendo se deben a las restricciones que imponen los polinomios asociados de Laguerre en el denominador.*

Para calcular el valor medio del operador de separación entre las hebras $< y >$, se integra. Para simplificar el cálculo se hace uso solamente del estado fundamental φ_0, que

representa el estado de mínima energía en el que se halla la molécula, ya que es el estado más probable en el que se encuentra la molécula de ADN.

$$< \varphi_0(y)|y|\varphi_0(y) >= \int \varphi_0^2(y) y dy. \tag{12}$$

Mediante integración numérica de la ecuación (10) se encontraron las curvas naranja, azul rey y azul claro. Este modelo de PB parece estar de acuerdo con el comportamiento de apertura. Los cálculos realizados nos permitieron reproducir los resultados reportados por los autores, para temperaturas entre los $100K$ y los casi $400K$, ver figura 2. Afortunadamente, el regimen de interés de HT está en rango de temperaturas, en los cuales los valores predichos para $< y >$ coinciden con la gráfica y podemos confiar en los resultados del modelo PB.

2. **Implementar un modelo de ruptura de la doble hebra de ADN, que dependa de la sección eficaz de la colisión entre el ADN y las partículas del campo de radiación o los iones producidos por el mismo (por ejemplo, durante la radiólisis del agua).**

La radiación ionizante tiene un efecto directo y un efecto indirecto sobre el ADN. Bajo la acción directa, las partículas del campo de radiación golpean a la molécula de ADN, mientras que bajo la acción indirecta, son los subproductos químicos de la radiólisis del agua (como radicales libres) los que llegan a producir un efecto deletéreo sobre el ADN. En el presente trabajo tratamos el efecto indirecto, el cual produce la mayoría, unos $\frac{2}{3}$, de los rompimientos del ADN bajo rayos X o gamma [5].

Efecto indirecto (Radiolisis de H_2O)

Sabemos que el interior celular está principalmente compuesto por agua. Por esto hablamos del efecto de la radiación sobre el agua.

La figura 3 ilustra cómo la radiación interactúa con la molécula de H_2O que a su vez está rodeada por otras moléculas de la misma especie. La radiación que viaja está representada de color verde y posee una longitud de onda que va desde los 0.01 nm hasta los 10 nm. Al entrar en contacto con el agua desprende electrones corticales de la sustancia (especificamente al oxígeno), quedando un ión H_2O^+. Donde el signo + representa agua caragada positivamente, como vemos en el recuadro 2 de la figura 3.

El electron desprendido es llamado "*acuoso*" e^- viaja a una molécula contigua de H_2O, como vemos en el recuadro 3. Estas nuevas sustancias de los recuadros 2 y 3 son muy inestables y dan paso a que el H_2O^+ se divida en hidronio H^+ y un radical hidroxilo OH^*. El asterisco $(*)$ representa un radical que es una especie química que tiene uno o más electrones desapareados. Y por otro lado, el agua negativa H_2O^- (recuadro 3) se divide en un radical hidronio H y un hidróxilo negativo (OH^-).

El OH^- y el H^+ se unen para formar nuevamente agua. Los radicales hidronio H^* e hidróxilo OH^* se enlazan, pero su inestabilidad no les permite estar mucho tiempo en ese estado, y se une con otra molécula que se ha formado de una reacción paralela que deja como subproducto agua y radicales.

Al unirsen los radicales se forma un producto muy reactivo el peroxido de hidrógeno H_2O_2.

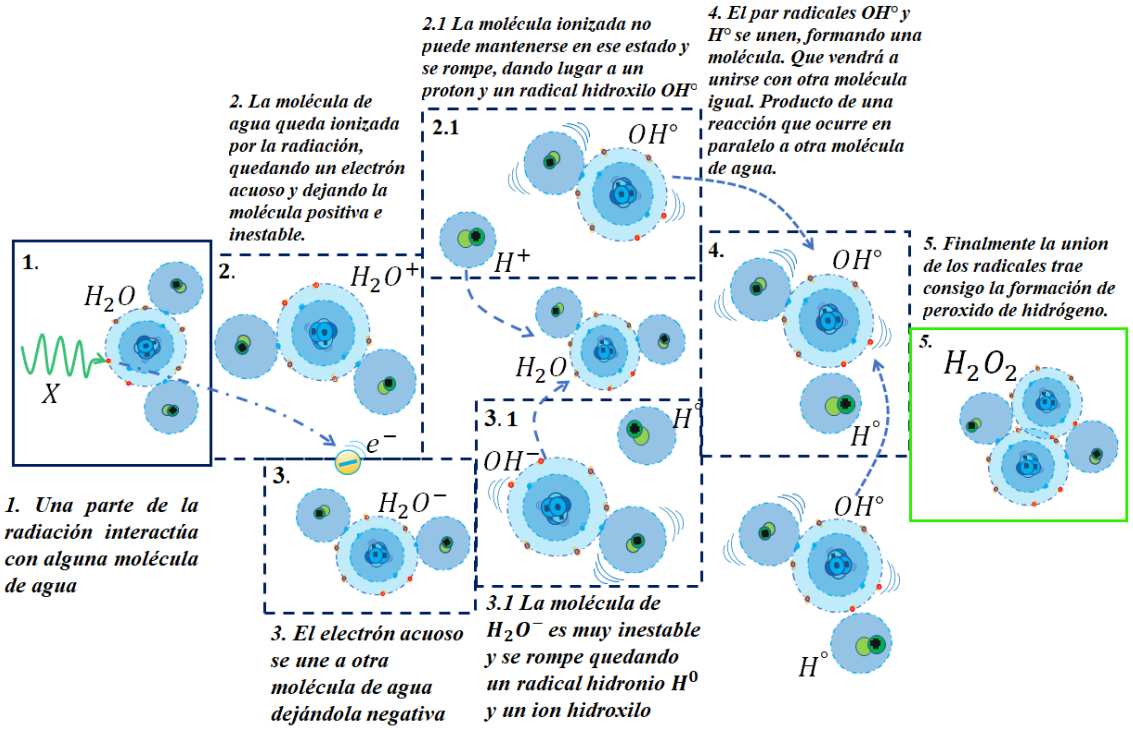


Figura 3: *Representacion del proceso de Radiólisis*

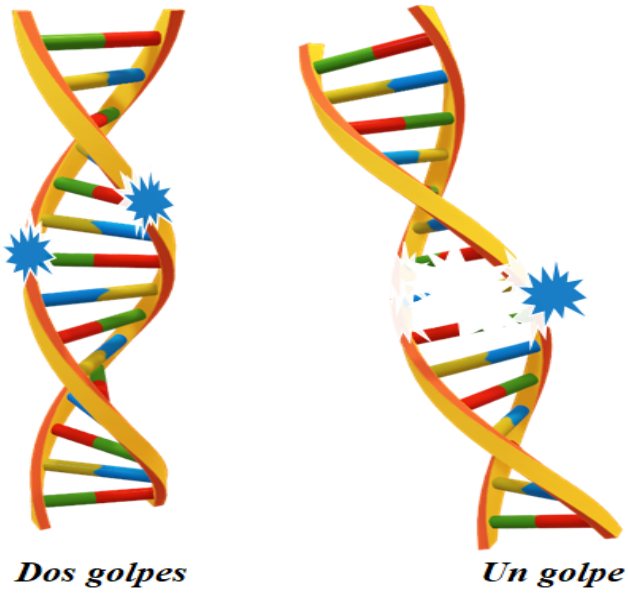


Figura 4: *Representación de DSB por dos radicales y por un radical*

Posteriormente establecemos la conexión entre la situación anteriormente descrita y la supervivencia celular predicha por el modelo lineal cuadrático a través del trabajo de Chadwick y Leenhouts[4]. En sus cálculos, ellos describen la muerte celular a partir de la ruptura de la doble hebra y modelan la probabilidad de dicho evento. El modelo lineal cuadrático (LQ), es el modelo matemático más usado en la actualidad para predecir la supervivencia celular de tejidos sometidos a radioterpaia.

A continuación las premisas para el modelo (LQ):

- Se asume que hay unas moléculas que reparan la célula cancerosa.
- El blanco de la radiación/ión es la doble hélice del ADN.
- La célula esta en capacidad de reparar, al menos parcialmente, el daño inducido por la radiación sobre el ADN.
- La probabilidad de ruptura de la doble hebra es función de la dosis de radiación.

Siendo n el número de enlaces críticos por unidad de masa y K la probabilidad de que se rompa el enlace por unidad de dosis, tenemos que el cambio en el número de enlaces críticos es proporcional a n y decae con K. Así, el cambio en la cantidad de enlaces descrito por dn por unidad de dosis dD es:

$$\frac{dn}{dD} = -Kn \tag{13}$$

$$\frac{dn}{n} = -KdD. \tag{14}$$

Haciendo uso de la condición inicial en la que no hay dosis ($D = 0$), queda

$$n_0 - n = n_0(1 - e^{-KD}). \tag{15}$$

Siendo r el factor de reparación de enlace llamado y siendo f la probabilidad de no reparación, se tiene que:

$$f = 1 - r. \tag{16}$$

Así, el número medio de rompimientos de una helice se puede escribir como:

$$N_m = f n_0(1 - e^{-KD}) \tag{17}$$

o lo mismo que

$$N_m = n_0(1 - e^{-KD}) - r n_0(1 - e^{-KD}), \tag{18}$$

esta relación se aplica a un conjunto fijo de condiciones de radiación. Expandiendo en serie de Taylor el exponencial y tomando solo el primer término (valido para bajas dosis de radiación), la probabilidad de DSB con un solo golpe viene dada por $\alpha = p n_0 f_o K_0$, donde el subíndice 0 denota los valores para la ruptura por uno solo golpe de radiación, y el factor p corresponde al ajuste de unidades. Así mismo, la probabilidad de DSB con dos golpes β sería igual a lo derivado anteriormente con un subíndice 1, multiplicado por las mismas cantidades con un subindice 2 y un factor adicional ϵ que denota la probabilidad de que las dos rupturas de hebra simple ocurran lo suficientemente cerca. Adicionalmente, Δ es la fracción de la dosis que se invierte en el mecanismo de DSB con un solo golpe.Es decir, siendo

$$S = e^{-n_m} \tag{19}$$

Siendo

$$n_m = \alpha D + \beta D^2 \tag{20}$$

Donde $\alpha = p n_0 f_0 K_0$ y $\beta = p n_1 n_2 \varepsilon f_1 f_2 f_0 K^2 (1 - \Delta)^2$

Con todo lo anterior, el número medio de rupturas viene dado por $\alpha D + \beta D^2$ y la probabilidad de supervivencia se puede escribir como

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}. \tag{21}$$

Entendindo ya la naturaleza de los parámetros radiológicos α y β, vamos a mostrar su equivalencia con el modelo de Deepmann y Eichenberg [3]. Para esto comenzamos por definir las siguientes cantidades:

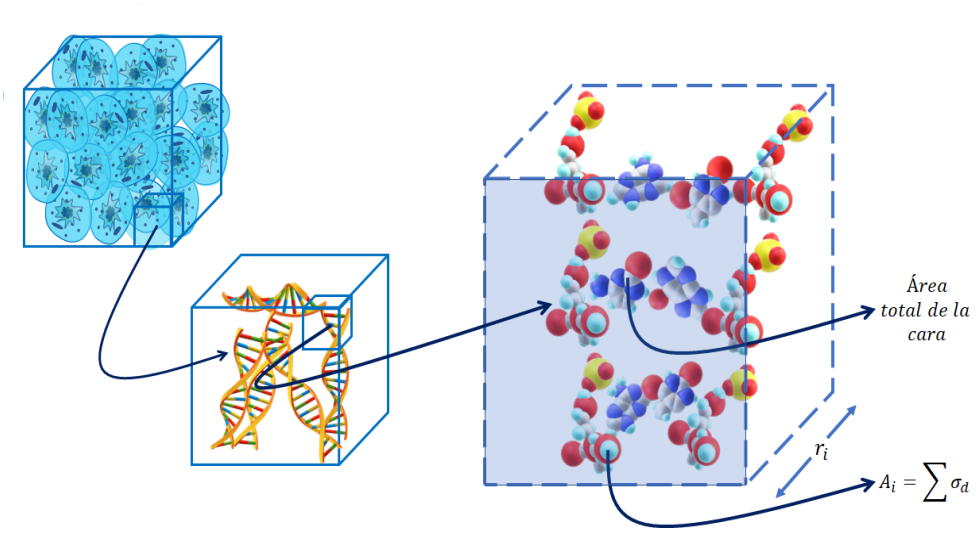


Figura 5: *Representación de una celda infinitesimal de celulas, luego de ADN y finalmente de la sección eficaz*

Ya se conoce el factor α que definimos como el α del desarrollo de Chadwick.

$$\alpha_{Chadwick} = n_0 k_0 \Delta (1 - R) \tag{22}$$

La probabilidad de ruptura por unidad de dosis $k_0 = \frac{R}{R_0} = \frac{A_1}{A}$
R : número de partículas que golpean el target u objetivo
R_0 : número de partículas que llegan a la sección transversal
A_1 : área total de targets u objetivos
A : área total de la sección transversal
n : Es el número de sitios (objetivo) por unidad de volumen viene dado por
$n = \frac{n_0}{V}$
PR : Probabilidad de ruptura
De este modo

$$\alpha = n_0 \frac{PR}{D * sitio} \tag{23}$$

$$A_1 = n(A r_i \sigma_d) \tag{24}$$

$$\frac{R}{R_0} = \frac{n_0}{V} r_i \sigma_d \tag{25}$$

La dosis se define como cantidad de energía absorbida por unidad de masa del tejido irradiado $D = \frac{E}{m}$

$$\alpha = \frac{n_0}{V}\frac{r_i}{D}\sigma_D\Delta(1-R) \tag{26}$$

O lo que es igual

$$\alpha = \frac{n_0}{v}r_i\sigma_d\frac{m}{E}\Delta(1-R) \tag{27}$$

Teniendo en cuenta que $k = \frac{n_0}{E}$

$$\alpha = \frac{n_0}{E}r_i\sigma_d\rho_0\Delta(1-R). \tag{28}$$

Finalmente se llega a la relación citada en el artículo de Deepmann y Echeimberg[3]

$$\alpha = kr_i\sigma_d\rho_0\Delta(1-R) \tag{29}$$

Para β hay un desarrollo equivalente que se obtiene siguiendo el mismo procedimiento. El término Delta es la fracción de la dosis que se invierte en el mecanismo de DSB con un golpe. $\Delta(1-R)$ es por tanto el término que describe la reparación. Cabe resaltar que dicha equivalencia no ha sido previamente demostrada y que para el presente trabajo consitituye un paso importante para poder relacionar la sección eficaz de la colisión ion-ADN (σ_d) con la probabilidad de rupura de la molécula.

3. **Describir la capacidad sinérgica de las terapias combinadas HT + RT y su impacto en la supervivencia célular, puntualmente el factor de mejoramiento de los parámetros radiológicos (α y β del modelo LQ).**

A partir del modelo anterior de Deppman y Eichenberg, se calculó el factor de mejoramiento térmico TER y se identificaron que otros parámetros, además de la sección eficaz σ_d de la colisión iones-ADN pueden afectar la probabilidad de ruptura del ADN, por aumento de temperatura. Otros posibles candidatos son la densidad del medio ρ_0 (agua), el recorrido libre medio r_i de los iones producidos durante la radiólisis.

El Thermal Enhancement Ratio (TER) es la relación que se da entre la dosis de radiación ionizante administrada y la dosis de radiación combinada con hipertermia. Esto brinda un factor de mejora significativa en la aplicación del tratamiento oncológico.

$$TER = \frac{D}{D_{HT}} > 1 \tag{30}$$

Por tanto se puede relacionar el α sin HT y el α^* con HT de la siguiente manera:

$$TER = \frac{\alpha^*_{HT}}{\alpha} = \frac{kr_i\sigma^*_d\rho^*_0\Delta(1-R)}{kr_i\sigma_d\rho_0\Delta(1-R)}, \tag{31}$$

donde los parámetros que tienen el asterisco(*) son los que están con terapia combinada, es decir HT y RT. Ya se ha demostrado que el aumento de temperatura HT [9] trae cambios en la sección eficaz.

Análisis de resultados e impactos del trabajo

Desde un punto de vista mecanicista, la hipótesis mayormente aceptada para explicar la sinergia entre ambas terapias se basa en la desnaturalización térmica de las proteínas reparadoras del daño inducido en el ADN por la radiación ionizante [4,5]. Sin embargo, esta explicación descarta de base la posibilidad de que las dos formas de energía puedan interactuar físicamente, y que esta interacción pueda ser responsable de al menos parte del efecto sinérgico adicional que se obtiene cuando las terapias son administradas al tiempo. Nosotros proponemos que una interacción adicional tiene lugar durante la aplicación simultánea de los dos tratamientos, y que el efecto puede deberse al cambio de la sección eficaz de la colisión entre las partículas del campo de radiación ionizante (o los iones producidos por esta) [7] y las moléculas de ADN, cuando el ADN aumenta la amplitud de las oscilaciones por efecto del incremento en la temperatura.

La propuesta investigativa es novedosa y muy prometedora para entender la combinación simultánea de ambos tratamientos oncológicos (HT y RT), la cual mejora considerablemente los resultados terapeuticos [9] y [12]. La capacidad predictiva del modelo es fundamental para la planeación de la terapia combinada simultáneamente en la práctica clínica.

En los primeros acercamientos al modelo de Peyrard y Bishop se desarrolla una visión mecánica de la molécula de ADN lo cual motiva los resultados desde un punto de vista de aumento de la sección eficaz, el cual incrementa las probabilidades de ruptura doble DSB. El incremento de un 5 % en la apertura media de la doble helice, disminuye la fuerza de interacción atractiva entre las bases y permite un efecto deletereo mayor de los radicales libres sobre dicha molécula.

Esto se correlaciona con la reproducción de los resultados de Peyrard y Bishop (Fígura 2), ya que el aumento de temperatura conlleva a la separación de las hebras entre 5 y 6 armstrongs, en el rango de temperaturas de interés para hipertermia HT. Dicha concordancia aunque parcial, permite confiar en los resultados del modelo PDB.

Por otro lado con este trabajo nos acercamos a una mejor comprensión del efecto directo e indirecto de la radiación ionizante sobre el tejido vivo, aunque el modelo hace énfasis en la descripción del efecto indirecto dada su importancia en radioterapia, puede ser adaptado para el efecto directo de la radiación. Comprendidos estos procesos, se analizó el modelo LQ de supervivencia celular[4] y se estableció una correlación con los parámetros radiologicos de α con un coeficiente propuesto por Deepmann y Echeimberg[3], donde se propone una sección eficaz para ruptura simple o de una hebra de ADN conocida como SSB.

Tomando los resultados anteriores se procedió a calcular el factor de mejoramiento térmico TER y se identificó que otros parámetros sean posiblemente modificados por el aumento de temperatura en el rango de HT.

También se propuso un modelo de sección eficaz basado en la estadística de Poisson

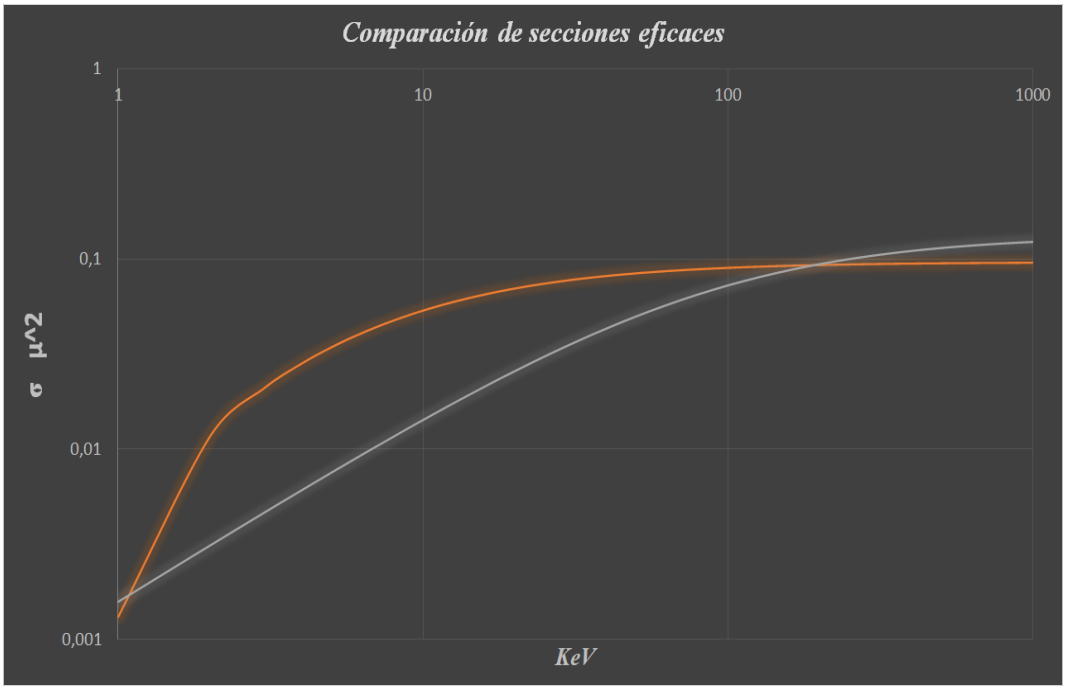


Figura 6: *Gráfica gris de Deepmann y Echeimberg y la naranja la que se propuso*

usando la sección eficaz del modelo PB y la producción de iones dada por una expresión de Rutherford, lo cual se propone como modelo comparado con los datos dados por Deepmann y Echeimberg [3], como se muestra en la figura 6. Sin embargo, aun se requiere trabajo adicional para evaluar el alcance de este modelo.

Se ha descartado un aumento en el pico de Bragg [10] debido a que las dosis de energía oscilan entre los 1 MeV y los 10 MeV, y la energía térmica de $42{,}5C$ no contribuye a un efecto mayor en el poder de parada o penetración de la radiación, como para ser considerado o tenido en cuenta.

Evaluación y cumplimiento de los objetivos de la pasantía

Se ha cumplido en general con los objetivos propuestos, y el desarrollo de varios modelos que permitán entender otro tipo de mecanismos que contribuyen a la sinergia observada experimentalmente durante el tratamiento combinado HT+RT. Ya que muchos de los mecanismos que se encargan de la reparación son inhibidos por el aumento de temperatura, estos no contemplan una posible interacción física entre ambas formas de energía.

En este trabajo se determinaron algunas variables físicas relevantes que pueden ser también modificadas por el calor durante la acción simultánea de los tratamientos, tales como el Breathing (Apertura media de las hélices del ADN) y se logró representar e interpretar los resultados analíticos del modelo de PB. En este contexto, se consiguió reproducir las curvas de apertura media de la molécula de ADN $< y >$ en función de la temperatura a través de integración numérica y se han determinado las limitaciones del modelo [8].

Por otro lado se comprendió la interacción de la radiación con el tejido vivo - efecto primario o directo y efecto indirecto (Radiólisis de H2O)- sobre el material genético [3] y sus consecuencias, sobre la inhibición de la reproducción y muerte celular.

Se comprendió la teoría estadística de supervivencia celular en RT y se formuló una hipótesis para la combinación simultanea con HT. Se propuso un modelo de sección eficaz de daño sobre el material genético (a partir de la estadística de Poisson), que sea evaluada con la apertura media de la molécula de ADN con HT y sin HT [10].

Se ha incorporado la radiación de frenado y la producción de iones (efecto de Rutherford) en función de la dosis y su implementación en la sección eficaz de daño [7].

Se establecio la conexión entre los parámetros de supervivencia celular del modelo de Chadwick y Leenhouts, y un modelo de sección eficaz de colisión, a través de la producción de iones, es decir que se pudo integrar el coeficiente α del modelo de Chadwick, encontrando la equivalencia con el modelo de Deppman, J.O. Echeimberg [3] para la sección eficaz.

Conclusiones y recomendaciones

En conclusión se ha logrado comprender y conectar varios modelos que puedan dar una explicación plausible al problema de investigación propuesto para el factor de mejoramiento TER. En un comienzo se logró reproducir el modelo PB que luego se implementó en el modelo de sección eficaz propuesto por Deppman y Echeimberg para SSB en conexión con el modelo de Chadwick y Leenhouts, lo que constituye un gran avance y también una contribución a la comprensión de dicho fenómeno. Desafortunadamente, una de las limitaciones es la falta de simulaciones y experimentos que puedan corroborar nuestros cálculos.

Es crucial comprender que la dinámica de la molécula de ADN es una labor muy compleja para la física teórica. Cabe mencionar que no hay solo un modelo para comprender la dinámica de la molécula, tambien está el modelo de Ising [8] y existen aproximaciones desarrolladas a partir del modelo de Ising. Como perspectiva del presente trabajo, se está desarrollando un trabajo de grado de maestría, que sugiere una simulación para corroborar nuestras predicciones y que contraste nuestros modelos con el de Ising para sección eficaz y se hará con ayuda de una herramienta computacional, en la que se realizan simulaciones de interacción de partículas elementales con la materia, llamado $GEANT$ 4.

Bibliografía

[1] M. Peyrard and Bishop. (5 June 1989). Statistical Mechanics of a Nonlinear Model for DNA Denaturation. Physical Review Letters Vol 62, Number 23.

[2] Alessandro Campa and Andrea Giansanti. (september of 1998). Experimental tests of the Peyrard-Bishop model applied to the melting of very short DNA chains Physical Review. Number 3 Volume 58.

[3] A. Deppman, J.O. Echeimberg. Radiation interaction with DNA. (september of 2004). Instituto de física universidad de Sao Paulo – Brazilian Journal of physics, vol 34.

[4] K. H Chadwick Ph.D and H.P Leenhouts Ph.D. (1973). A molecular theory of cell survival Physics Medical Biology Vol 18, No. 1, 78-87.

[5] Edward L. Alpen. (1998). Radiation Biophysics. Book of Academic Press

[7] M. P. R. Waligórski, R. N. Hamm, and R. Katz. (July 31 of 1986). The Radial Distribution of Dose around the Path of a Heavy Ion in Liquid Water Journal U.E P.P 309-319 Pergamon of Journal of Radiation Applications and Instrumentation.

[8] Roger M. Wartell and Albert S. (w o) Thermal Denaturation Of Dna Molecules: A Comparison Of Theory With Experiment Benight School of Physics, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, U.S.A.

[9] Adriana M. De Mendoza, Soňa Michlíková, Johann Berger. (2021). Mathematical model for the thermal enhancement of radiation response: thermodynamic approach. Scientific Repots.

[10] James F Ziegler, Jochen P Biersack, Mathias D, Ziegler. (2008). SRIM The Stopping and Range of Ions in Matter Univerity of California.

[11] Bray, F. (2020) Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Global cancer statistics et al. CA: Cancer J. Clin. 71, 209–249.

[12] M. Xu, R. J. Myerson, W. L Straube, E. G. Moros, I. Lagroye, L. L. Wang, J. T. Lee and J. L. Roti Roti. (2002) Radiosensitization of heat resistant human tumour cells by 1 hour at 41.18C and its efect on DNA repair Division of Radiation and Cancer Biology, Department of Radiation Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis. Int. J. Hypertermia. Vol. 18, NO. 5, 385 ± 403

[13] Hasan Norouzi – Karim Khoshgard – Fatemeh Akbarzadeh. (2018) In vitro Outlook of gold nanoparticles in photo-thermal therapy: a literature review. Springer Nature.