



BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #8

Krzysztof Wojciech Fornalski

Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska





PRZYPOMNIENIE Z POPRZEDNIEGO WYKŁADU

Rozumowanie bayesowskie

- ◆ Na podstawie twierdzenia Bayesa zapisać więc można ogólne równanie na prawdopodobieństwo wynikowe (posterior)

$$\text{Posterior} \sim L \cdot \text{prior}$$

- ◆ gdzie L to likelihood (funkcja wiarygodności), zaś prior to funkcja aprioryczna
- ◆ Zarówno L jak i prior są rozkładami prawdopodobieństwa (PDF)

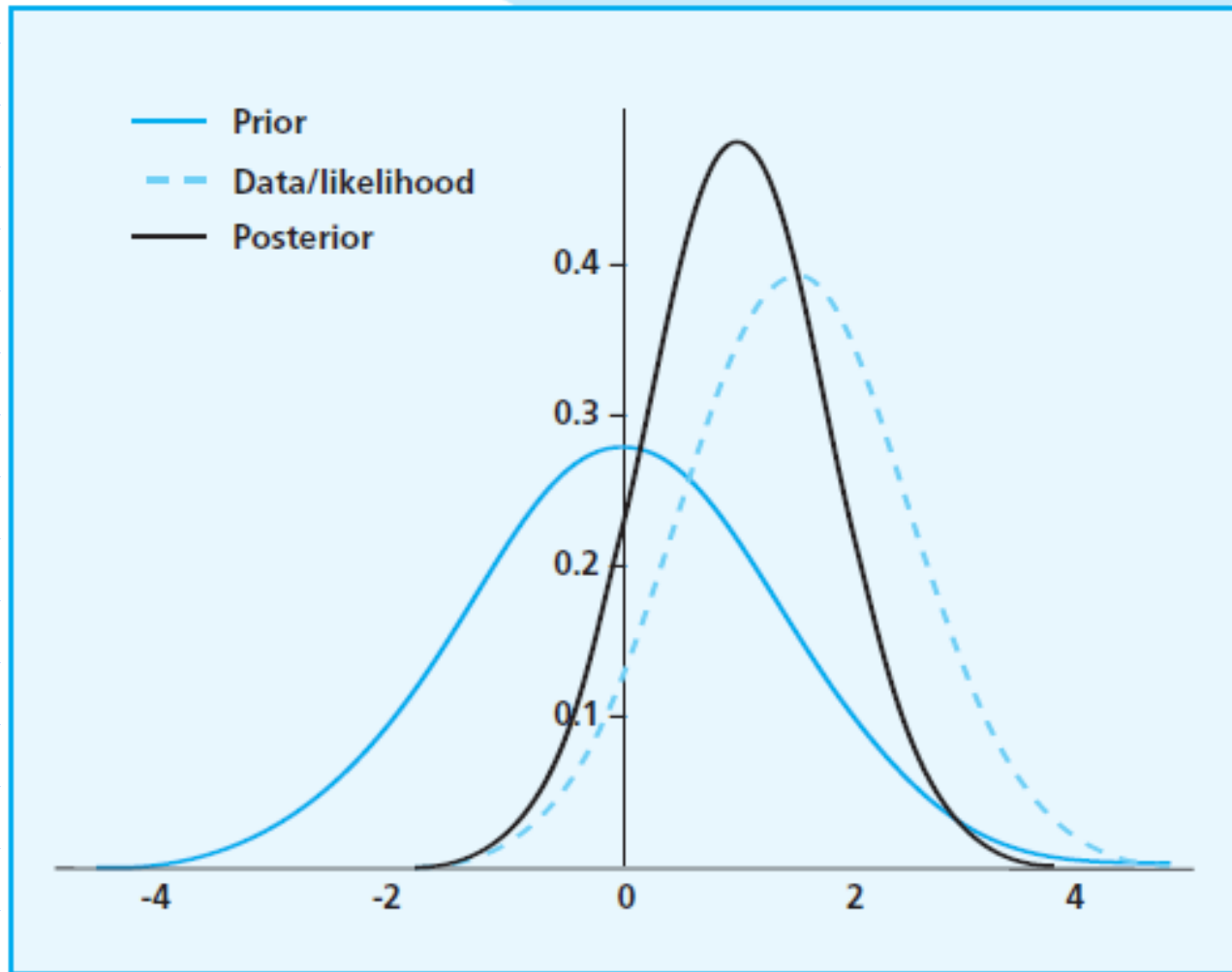
Rozumowanie bayesowskie

$$\text{Posterior} \sim \text{Likelihood} \times \text{Prior}$$

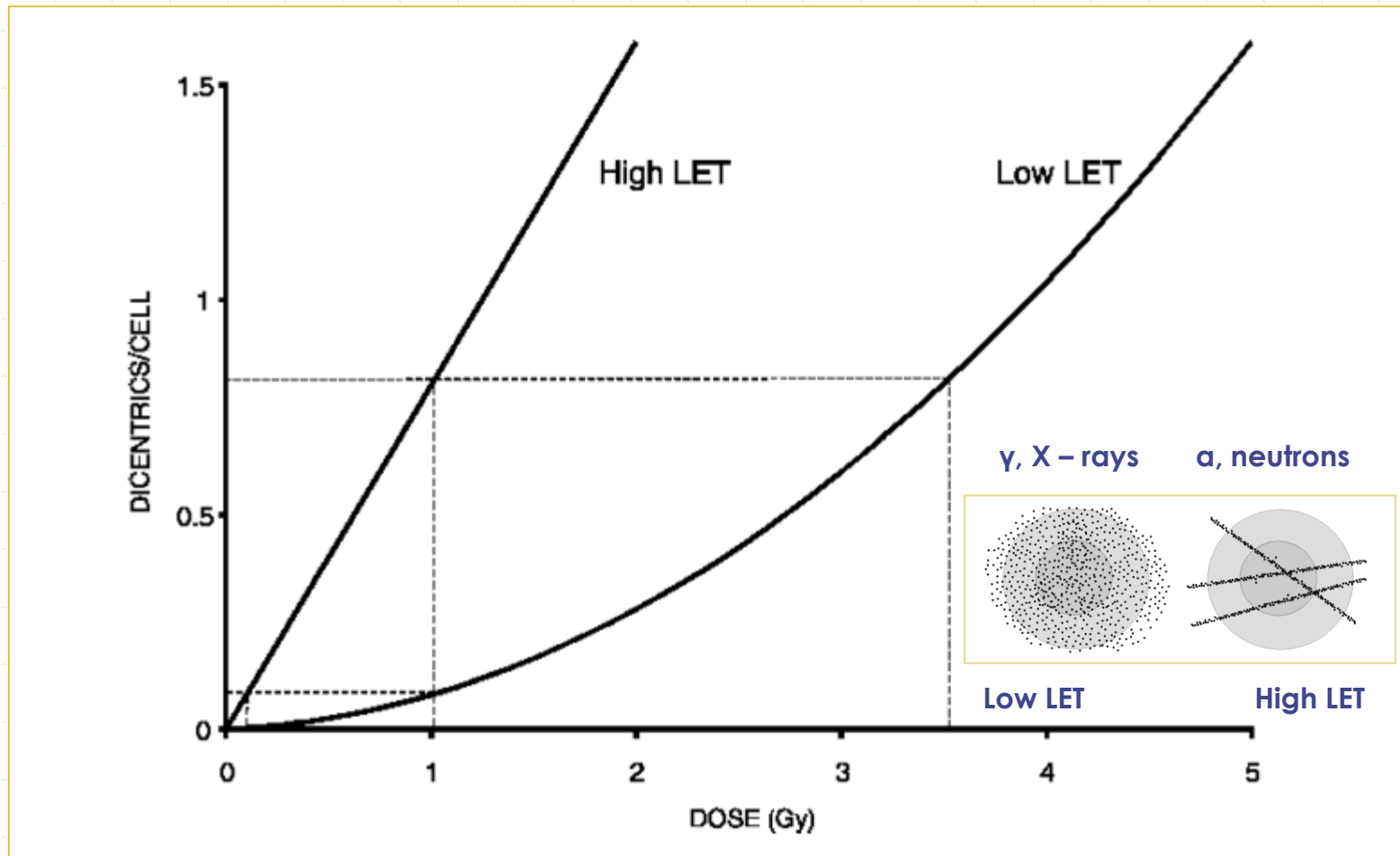
Powyższe równanie należy interpretować (i używać!) następująco: szukamy rozkładu p-twa jakiegoś parametru, np. wyniku w rzucie kostką. Rozkład ten jest naszym wynikiem (funkcja posterior). Wynik ten otrzymujemy wymnażając dwie inne funkcje: 1) wiarygodności (likelihood), która mówi o obiektywnych kryteriach (danych) wynikających np. z eksperymentu (np. p-two wyrzucenia każdego z 6 wyników na kostce jest równe), 2) prior, która określa dodatkową wiedzę (lub wyniki innych eksperymentów), np. że naroża kostki zostały spiłowane.

POSTERIOR PROB. = LIKELIHOOD PROB. $\times$ PRIOR PROB.

$$\mathbf{P(\Theta) = L(\Theta) \cdot p(\Theta)}$$



Krzywa kalibracyjna dla dicentryków

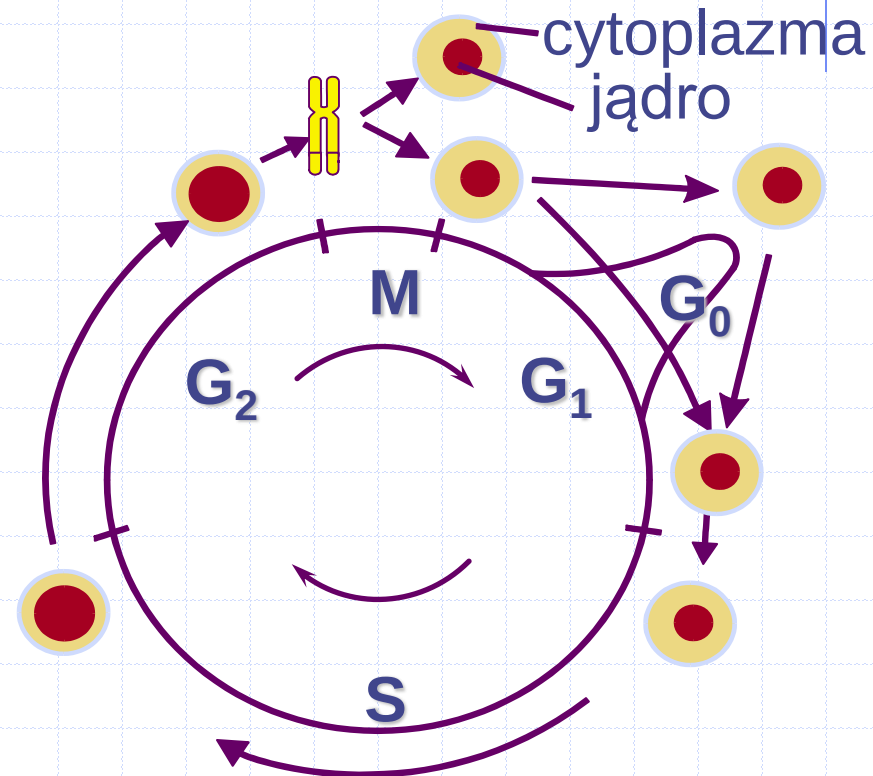




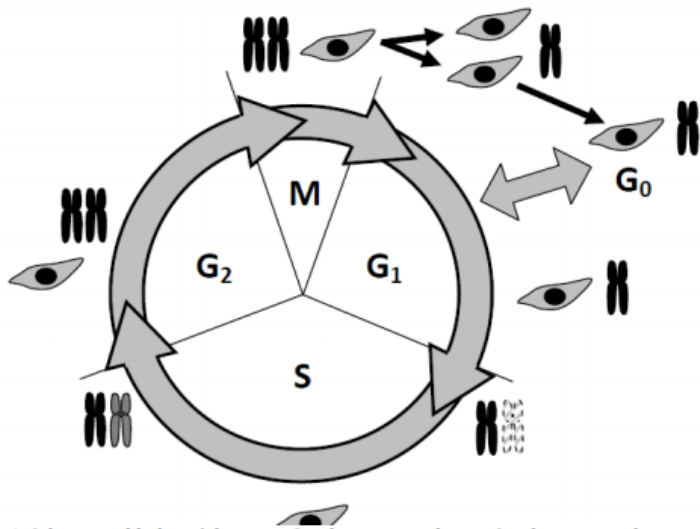
KRZYWE PRZEŻYWALNOŚCI KOMÓRKOWYCH

Schemat cyklu komórkowego

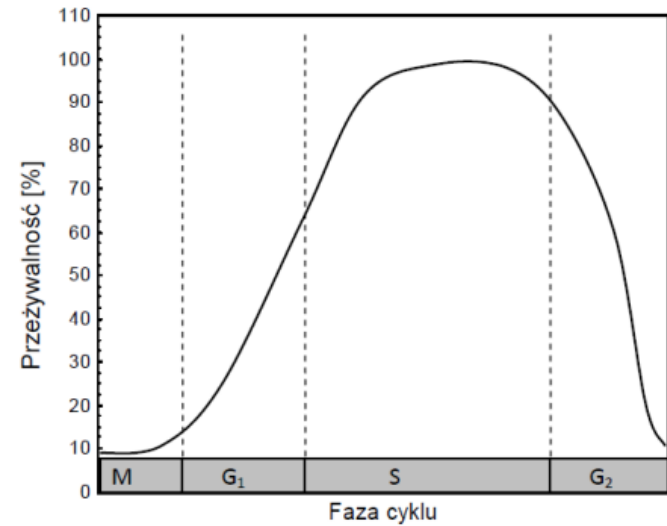
- ◆ M – mitoza
- ◆ G_0 – faza „spoczynku” komórek zróżnicowanych
- ◆ G_1 – faza poprzedzająca syntezę DNA
- ◆ S – synteza DNA
- ◆ G_2 – faza poprzedzająca mitozę
- ◆ Główną przyczyną śmierci komórki jest podwójnoniciowe uszkodzenie DNA (tj. DSB)



Promieniowrażliwość a cykl komórkowy



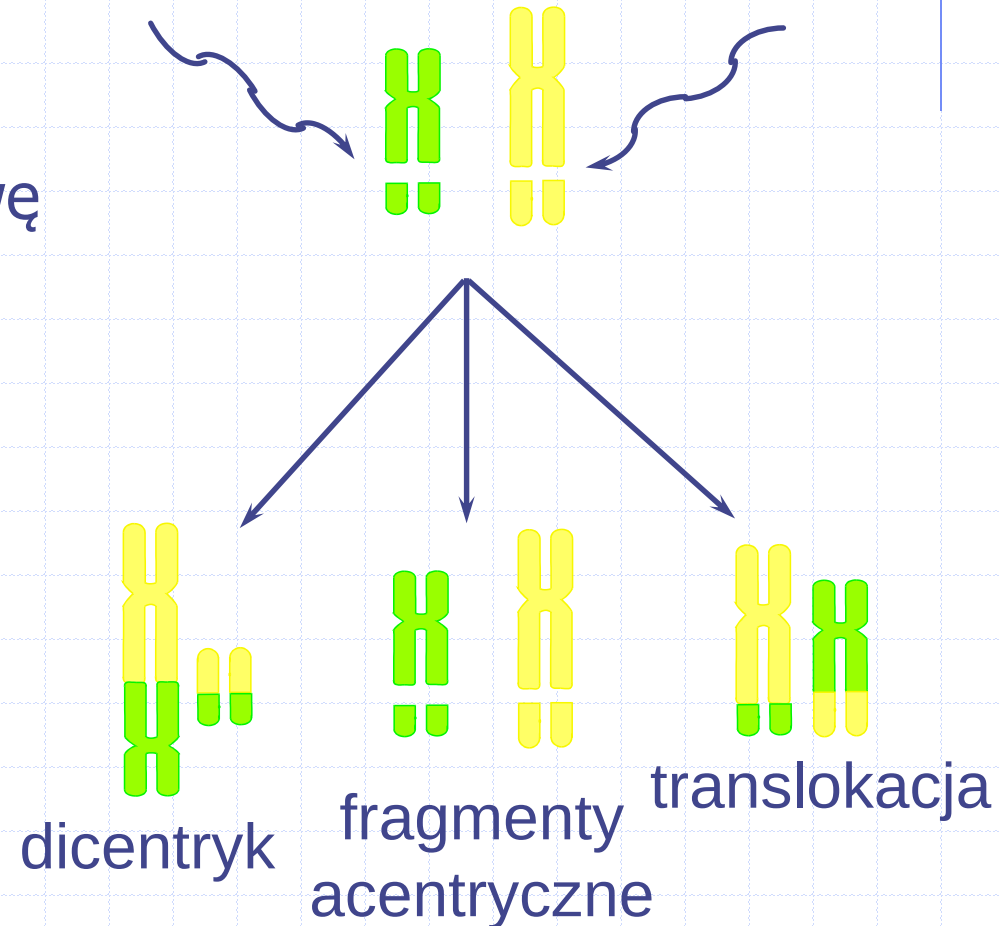
Rysunek 2.9-1. Schemat cyklu komórkowego. G₀ - faza spoczynkowa; G₁ - faza poprzedzająca syntezę DNA; S - faza syntezy DNA; G₂ - faza poprzedzająca mitozę; M - mitozę. Ilość DNA w komórce schematycznie pokazano jako chromosom.



Rysunek 2.9-2. Wrażliwość komórek na promieniowanie w poszczególnych fazach cyklu komórkowego (na podstawie [7], zmienione)

Śmierć mitotyczna

- ◆ Śmierć komórki związaną z przejściem przez mitozę nosi nazwę śmierci mitotycznej lub reprodukcyjnej.
- ◆ Przyczyną śmierci mitotycznej są zaburzenia morfologii chromosomów zwane aberracjami chromosomowymi.



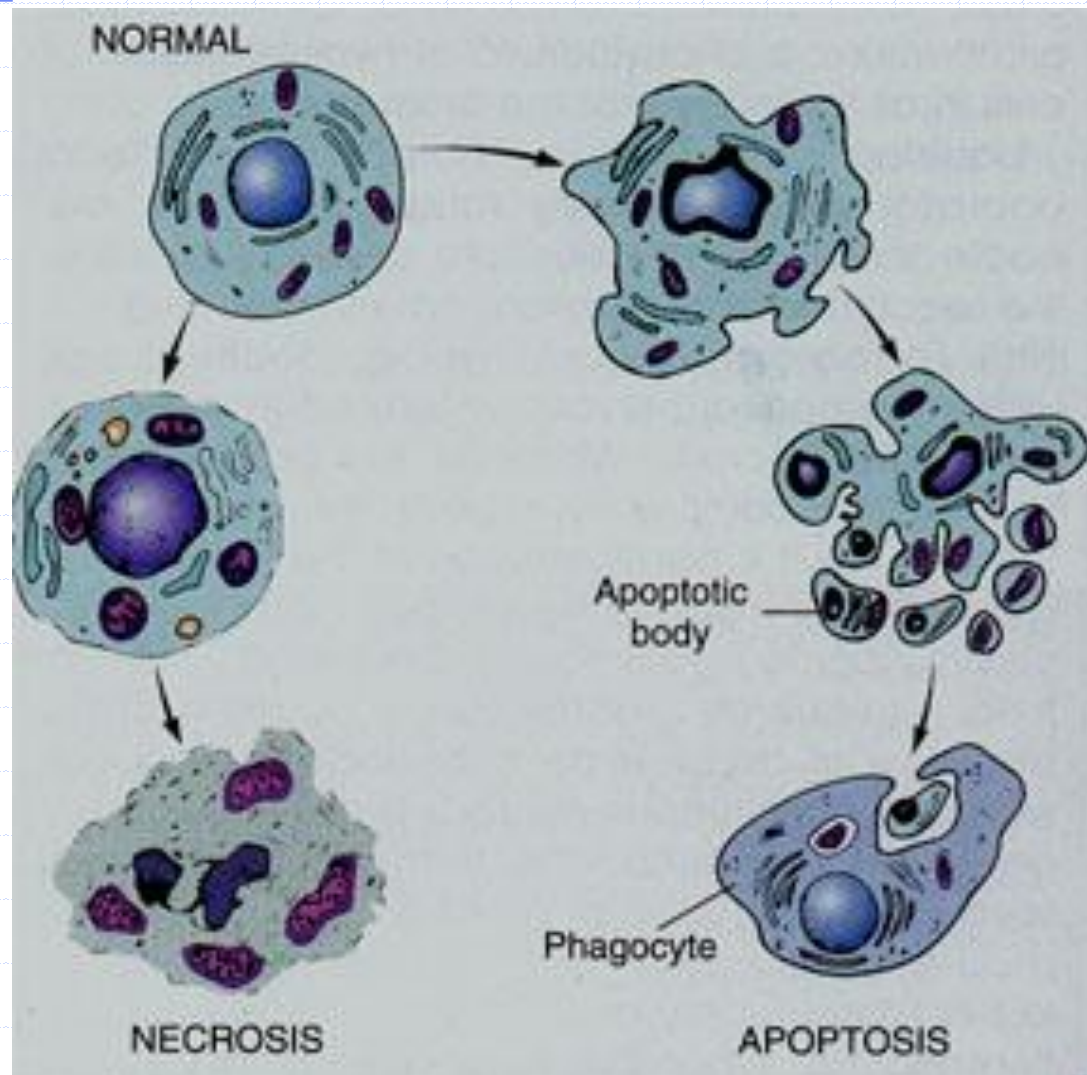
Śmierć mitotyczna (reprodukcyjna)

- ◆ Powstałe zlepy chromosomów nie zostają wcielone do jądra komórek potomnych, lecz pozostają w cytoplazmie, tworząc mikrojądra.
- ◆ Podczas kolejnej mitozy następuje ich utrata, co powoduje ubytek informacji genetycznej i śmierć komórki.
- ◆ Dopóki komórka nie podzieli się, aberracje chromosomowe pozostają w stanie utajonym, często nie zmieniając jej morfologii i metabolizmu.

Śmierć interfazalna

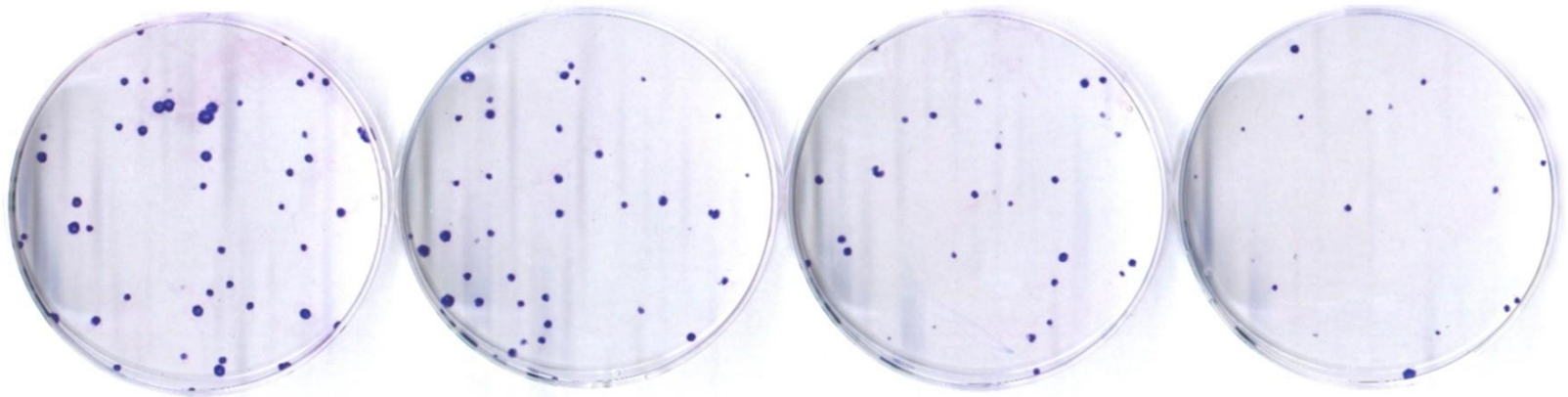
- ◆ Śmierć interfazalna komórek następuje w dowolnej części cyklu i zachodzi w ciągu od kilku do kilkudziesięciu godzin po napromienieniu.
- ◆ Dwa rodzaje śmierci interfazalnej:
 - śmierć apoptotyczna (aktywna) = apoptoza
 - śmierć nekrotyczna (poważne uszkodzenia) = nekroza

nekroza i apoptoza

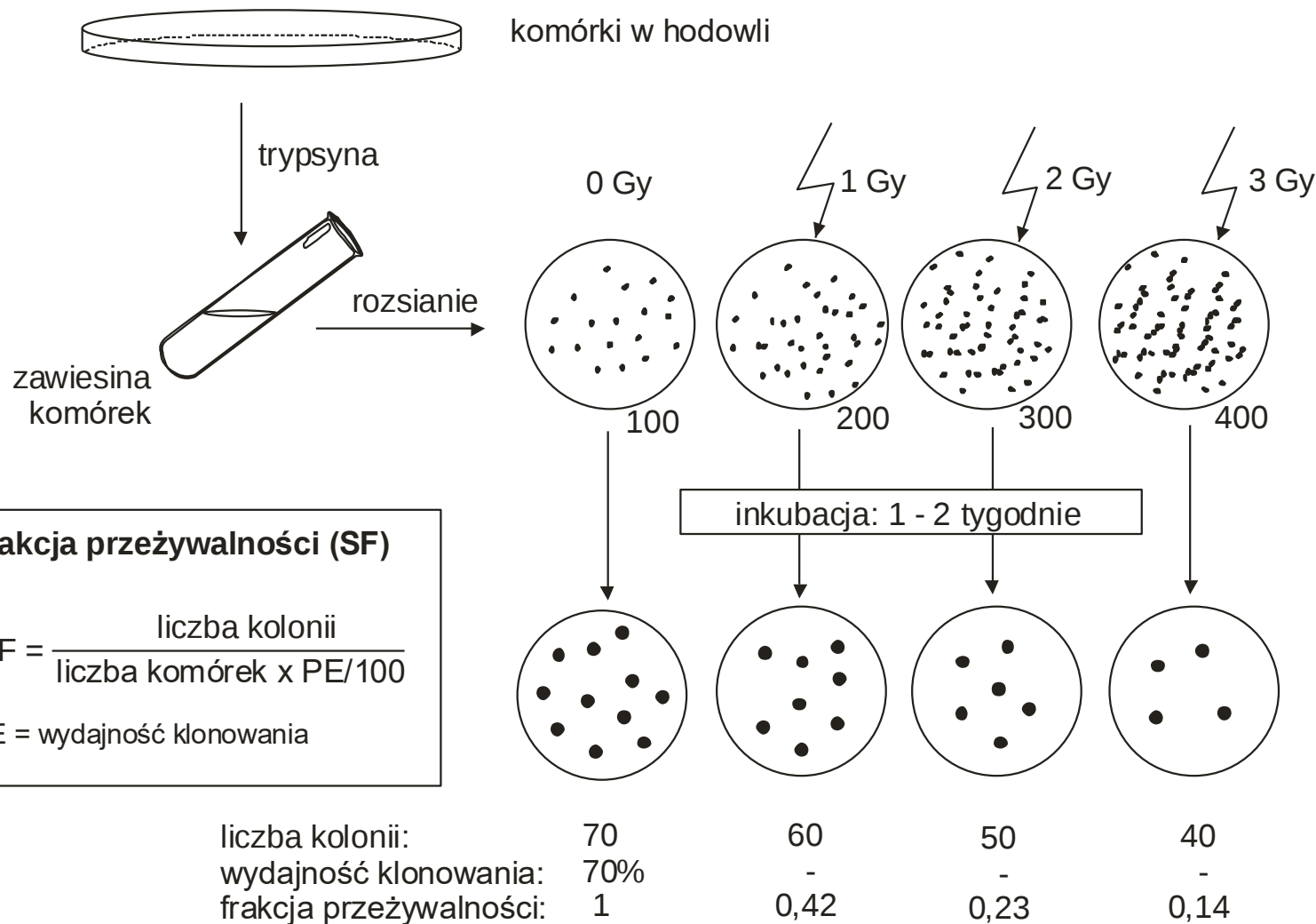


Przeżywalność komórek

Ilościowa ocena wpływu promieniowania na populację komórkową: jaka część populacji zachowa po napromienianiu zdolność do namnażania się, tj. zdolność wytworzenia kolonii zawierających ≥ 50 komórek po czasie odpowiadającym 5-6 podziałom komórkowym?

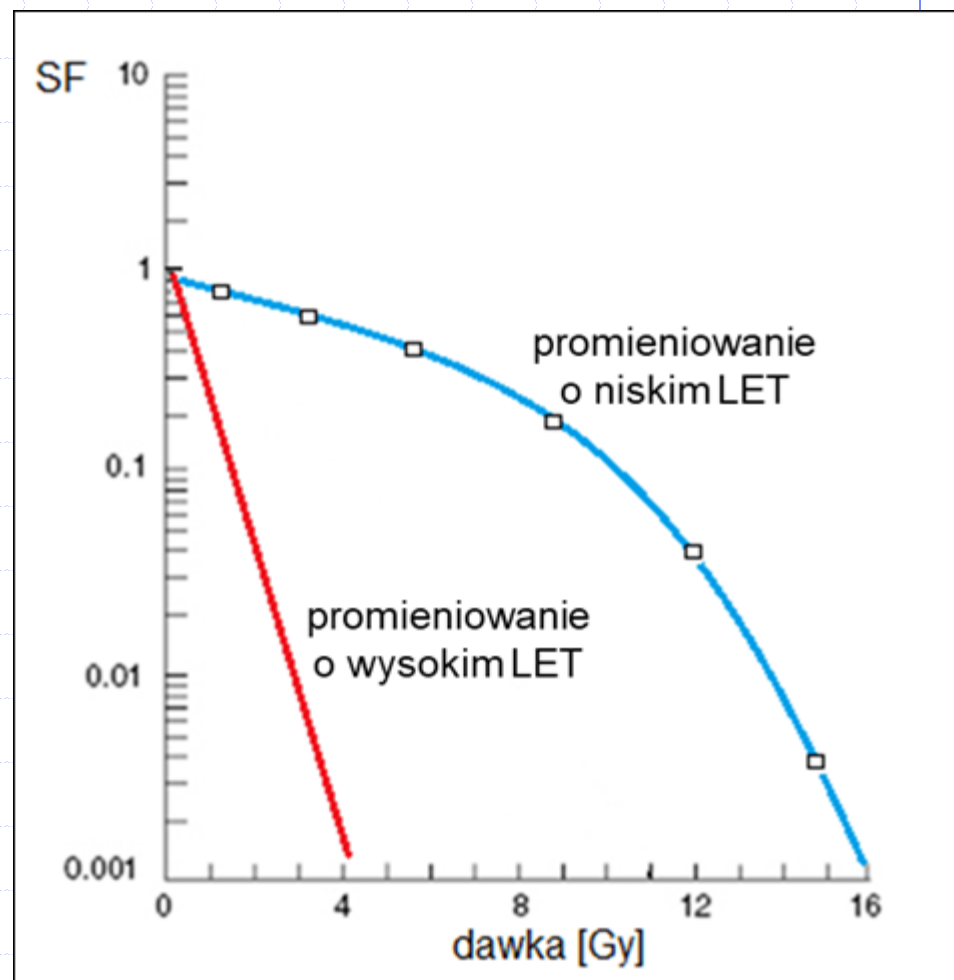


Test przeżywalności

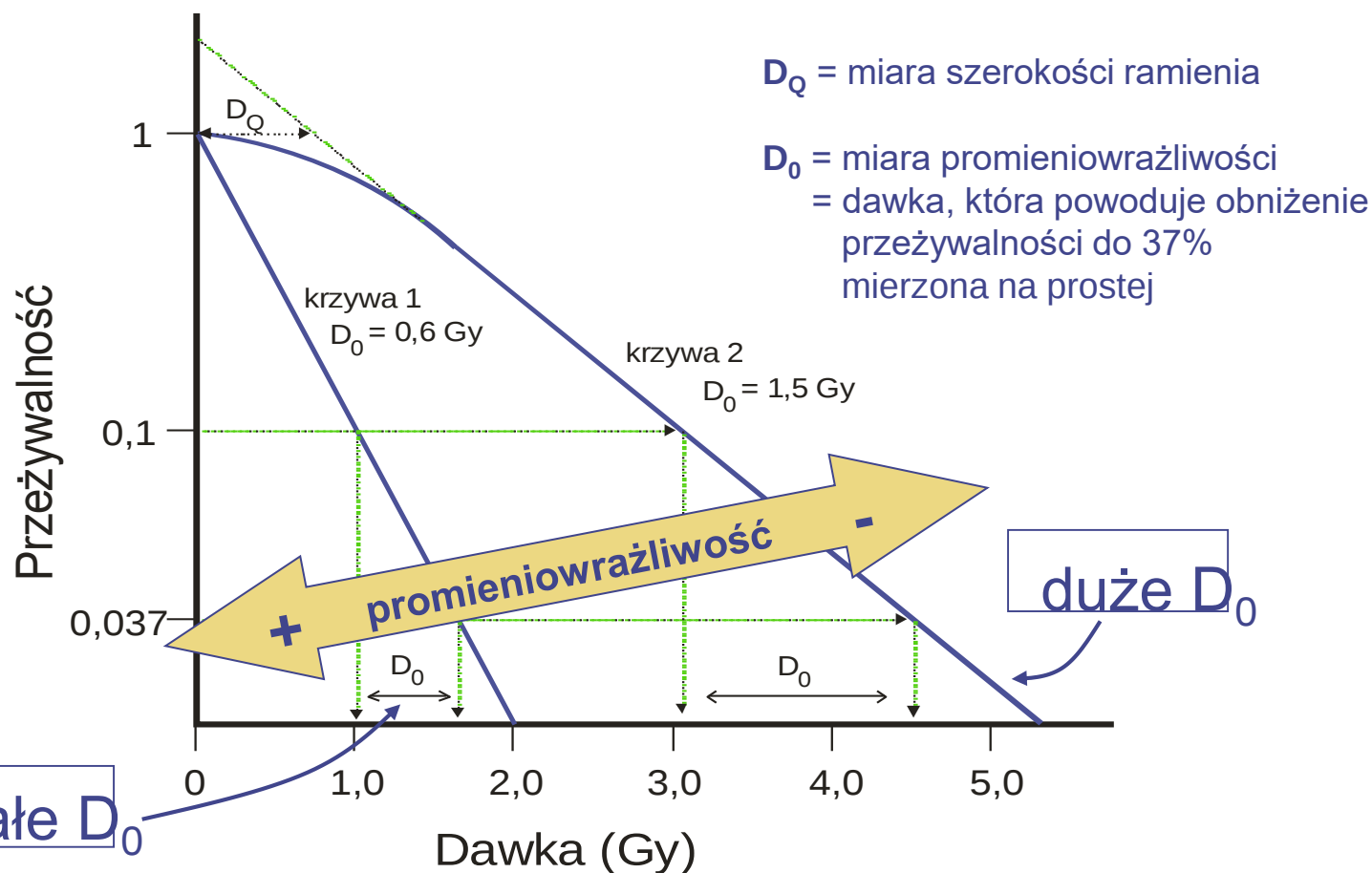


Krzywe przeżywalności

Krzywa przeżywalności komórek opisuje zależność pomiędzy dawką promieniowania jonizującego a liczbą komórek, które przeżyły. Pojęcie przeżycia (ang. *survival*, *S*, lub *survival fraction*, *SF*) i śmierci komórek może mieć różne definicje w zależności od kontekstu (np. utrata funkcji do proliferacji = namnażania)

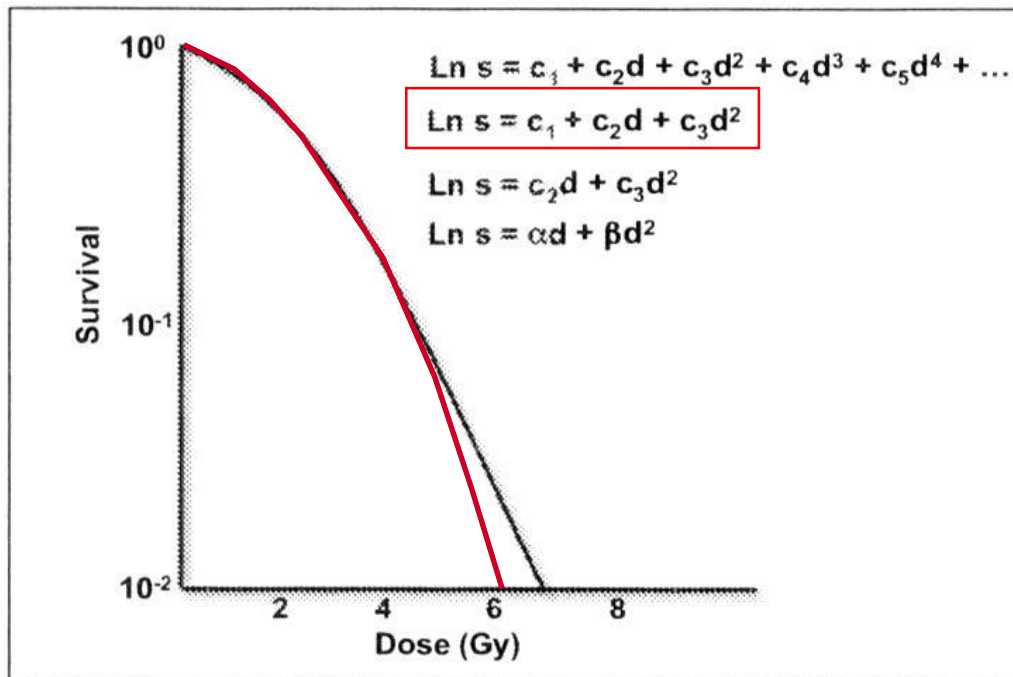


Krzywe przeżywalności



Opis krzywej przeżywalności

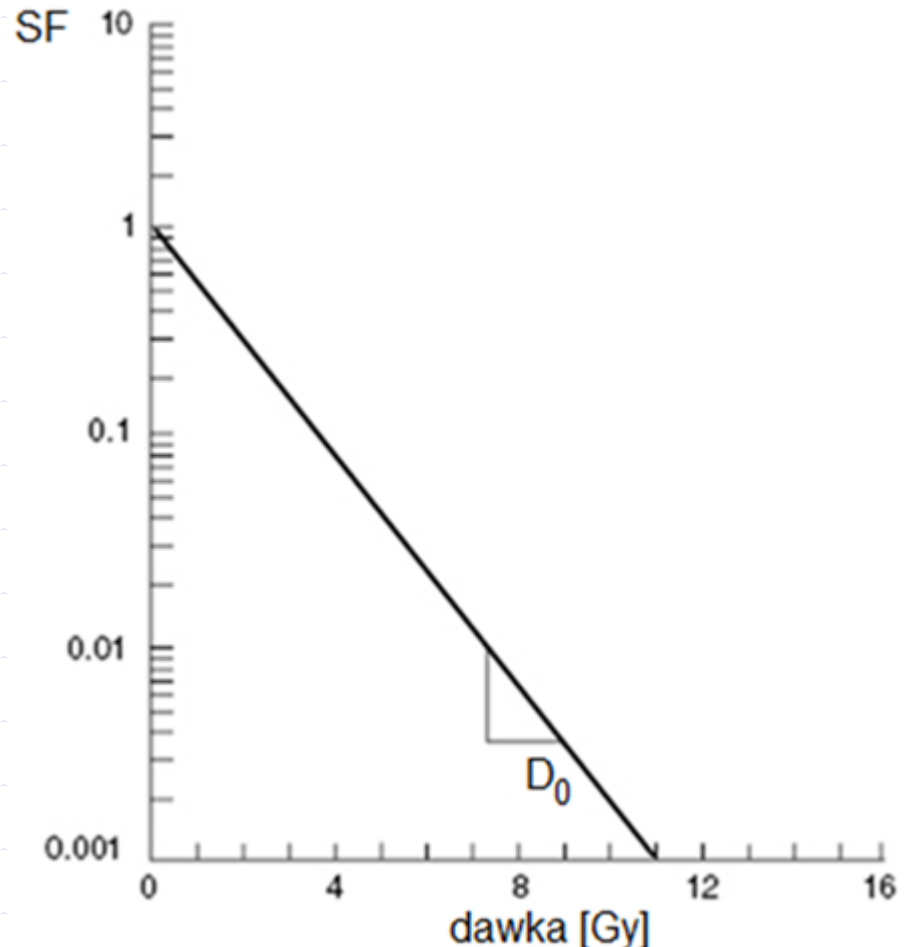
Power Series



Istnieje wiele modeli, które pasują do różnych dawek i różnych typów komórek

Model jednotarczowy (single-hit model, target theory)

- ◆ Zakłada, że wystarczy jedno precyzyjne uszkodzenie (DSB) aby wyeliminować komórkę



Dokładne wyprowadzenie tego modelu (jak i innych) jest w książce Alpen'a „Radiation biophysics” (Rozdz. 7)

Returning to the development of the model, it is clear that the probability that an active event will be scored anywhere in the population exposed is given by the ratio v/V . This follows from the fact that, of the total number of events, VD (events per unit volume multiplied by total volume), vD of these (events in the sensitive volume multiplied by events per unit volume) are registered in the sensitive volume. The ratio of these terms is v/V . This ratio is a dimensionless parameter to which we assign the name *hit probability*, ρ . It is a small number, since, in the limit, it is the reciprocal of the number of cells when v approximates the cell volume. The meaning of hit probability is a simple geometrical concept. The probability of a hit is directly measured by the fraction of the total volume that is the sensitive volume.

Now also set $\mathcal{D}$ equal to the total number of events scored in the total population of cells; that is, $\mathcal{D} = VD$. The total number of events is the product of total cell volume exposed and the dose (events per unit volume). Now, the *probability* that a cell will be hit h times can be expressed, using the simple binomial theorem, by the product of three terms,

$$\rho^h (1 - \rho)^{(\mathcal{D} - h)} (\mathcal{D} C_h) = p(\rho, h, \mathcal{D}), \quad (7.1)$$

where the first term is the probability that the cell will be hit h times, the second term is the probability that the remaining events will not be hits,

and the third term is the binomial coefficient that expresses all the ways that h hits and $(\mathcal{D} - h)$ misses can be assigned for $\mathcal{D}$ events.

Reminder: The binomial coefficient for $\mathcal{D}$ things taken h at a time is

$$({}_{\mathcal{D}}C_h) = \frac{\mathcal{D}!}{h!(\mathcal{D} - h)!}. \quad (7.2)$$

So far the arguments in developing the model have been purely physical. We must now introduce the concept that a function can be described that represents the probability that a cell will survive h hits. This function, $H(h)$, is called the *hit-survival function*. The nature of this function and its shape are generally unknown.

The net probability function that corresponds to h hits can be adjusted for the biological hit survival function to give P a new meaning of survival probability for a given ρ , h , and $\mathcal{D}$. P is now the likelihood of surviving if it is hit h times during $\mathcal{D}$ events with a hit probability of ρ :

$$P(\rho, h, \mathcal{D}) = ({}_{\mathcal{D}}C_h)(\rho^h)(1 - \rho)^{(\mathcal{D} - h)}(H(h)). \quad (7.3)$$

Since, depending on the nature of the survival function, $H(h)$, a cell may have a nonzero survival probability for $h = 1, 2, 3, \dots, \mathcal{D}$, the total survival probability for the cell is the sum of the survival probabilities for all values of h to the maximum, $\mathcal{D}$.

GENERAL SURVIVAL EQUATION

The total survival probability per cell is given as

$$S(\rho, \mathcal{D}) = \sum_{h=0}^{h=\mathcal{D}} P(\rho, h, \mathcal{D}!), \quad (7.4)$$

where, since we have summed the P 's for all the possible values of h , S depends only on the hit probability and the dose. For each value of h , the $H(h)$ is accounted for; that is, $P(\rho, h, \mathcal{D})$ is the function of Eq. (7.3).

Equation (7.4) is the general survival equation for the target theory model. As with many mathematical formulations, it has limited utility in this general form. Fortunately, there are several special limiting values for the parameters and functions that provide useful special solutions of the general equation. One of these is the *single-hit inactivation model*, which provides the classic first-order relationship of log survival on dose that was described earlier in this chapter and diagrammed in Fig. 7.1.

SINGLE-HIT MODEL

Assume that a cell will survive *only* if it has received no hits at all and that it will always die (that is, lose clonogenic function) if it has received one or more hits. Remember that in the application of these models dying and surviving ultimately are taken to be loss of or maintenance of the cell's ability to divide. Stating this assumption in terms of the *hit-survival function* for the single-hit model for values of h equal to or greater than 1, the value of $H(h)$ is taken to be zero. If there are no hits, that is, $h = 0$, the survival function $H(h)$ is equal to 1. The interpretations of these limiting values of the hit survival function are just as given; that is, when the hit number is 1 or more the cell will die (that is, lose function), and when the hit number is zero the cell will survive.

Since $H(h)$ is zero for all h 's equal to or greater than 1, for this special case the general survival equation reduces to the form

$$S(\rho, \mathcal{D}) = P(\rho_0, h = 0, \mathcal{D}) = (1 - \rho_0)^{\mathcal{D}}, \quad (7.5a)$$

and from the identity,

$$(1 - \rho_0)^{\mathcal{D}} = e^{\mathcal{D} \ln(1 - \rho_0)}, \quad (7.5b)$$

$$S(\rho, \mathcal{D}) = P(\rho_0, h = 0, \mathcal{D}) = e^{\mathcal{D} \ln(1 - \rho_0)}. \quad (7.6)$$

In addition, since, for small values of ρ_0 (which should always be the case for the reasons discussed earlier in this chapter), $-\ln(1 - \rho_0) \cong \rho_0$, then set $\rho_0 = p_0$ and the survival equation for this special case can then be rewritten as

$$S = e^{-p_0 \mathcal{D}}. \quad (7.7)$$

This is the familiar expression for the single-hit survival curve, and it is identical to the formulation in Chapter 6 in which the molecular weight was determined from survival relationships. It is still not in terms that are directly useful, since the dose equivalency of $\mathcal{D}$ has not yet been stated.

In Eq. (7.7) replace $\mathcal{D}$ by VD , where D denotes the active events per unit volume. Let a new constant, p , be equal to $p_0 V$. The exponent is then replaceable by pD . As mentioned earlier, D is dose, in whatever units are appropriate. When D is expressed in gray then p has the dimensions Gy^{-1} . The parameter p is given the name *inactivation coefficient*—a term with which we are familiar from Chapter 6 when we discussed the determination of molecular weights.

The mean lethal dose, D_0 , is the reciprocal of the inactivation coefficient and it is equal to the dose required to reduce the surviving fraction to $1/e$ (that is, 37%) of its initial value. Since D_0 is the reciprocal of the inactivation coefficient, we can rewrite Eq. (7.7) in terms of D_0 and the dose, D :

$$S = e^{-D/D_0}. \quad (7.8)$$

At dose D_0 the average number of targets hit per cell is 1.

MULTITARGET – SINGLE-HIT SURVIVAL

The single-hit inactivation model is of great classic interest, but it is of only limited applicability in radiation biology. More frequently curves of the sigmoid type of survival versus dose, such as those described in Fig. 7.2, are seen. The general extension of the target theory model that finds the widest applicability is the multitarget–single-hit model (MTSH). In this general extension of the single-hit model it is assumed that a number of targets are present in each cell. One or more of these must be inactivated. Each target has an equal probability of being hit. More explicitly, it is assumed that all v 's (target volumes) are the same. This latter assumption may be one of the greatest weaknesses of the multitarget–single-hit formulation. It is unlikely indeed that all targets in the cell will have the same volume. Fortunately, the target theory model is relatively insensitive to all but large differences in target volume when the number of targets is reasonably large. For example, when the number of targets is 10 or more, the sensitivity to variation in target volume is not very great.

ASSUMPTIONS

1. There are n targets in the cell.
2. Each target has the same probability, q , of being hit.
3. One hit is sufficient to inactivate each target (but not the cell).
4. In the general case, there will be a hit survival function as in the single-hit formulation. This function is $B(b)$.

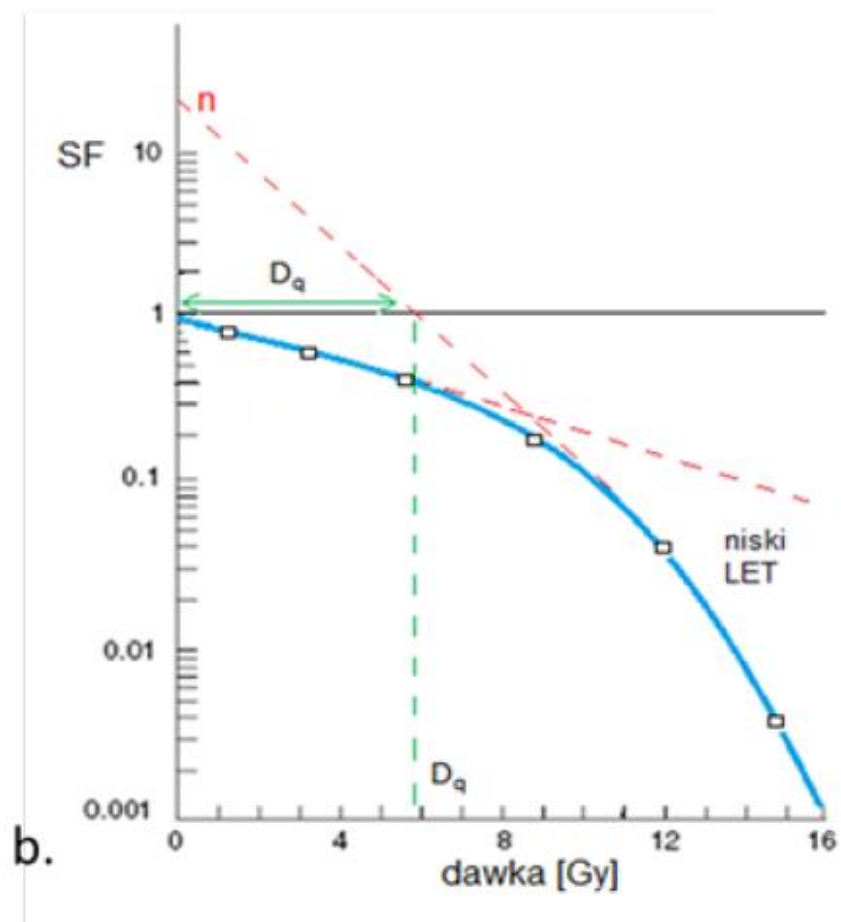
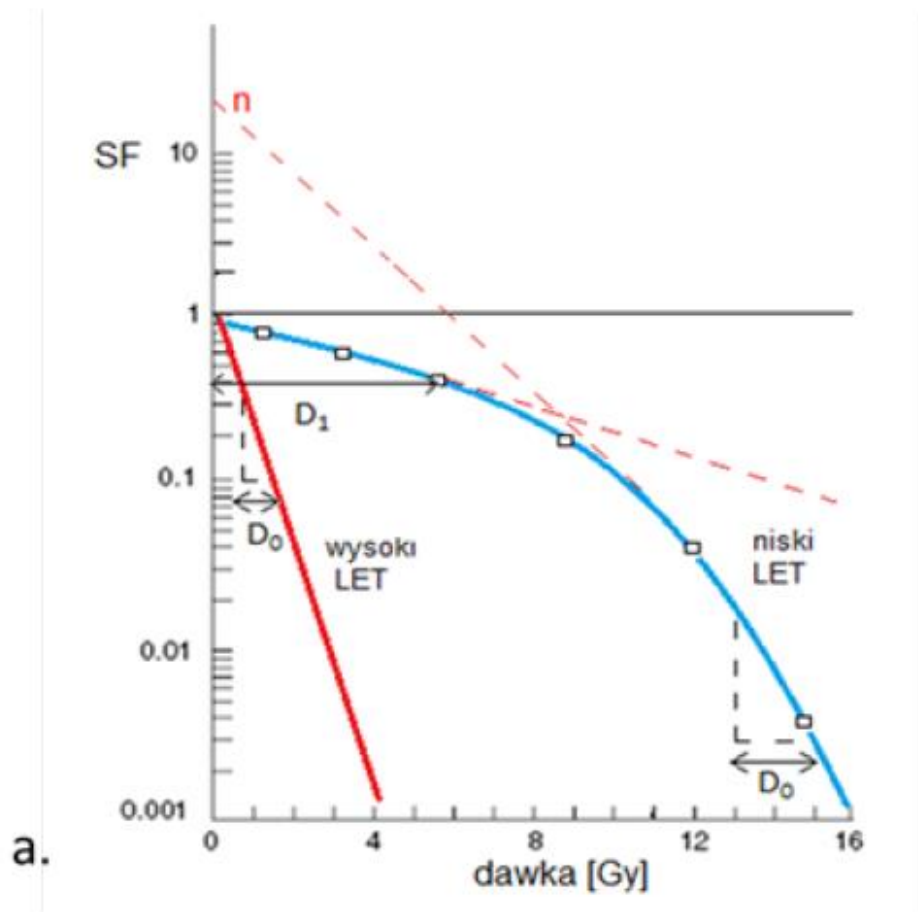
With these assumptions and the application once more of the binomial theorem, the probability that a cell will survive with b targets hit is given as

$$P(q, b, n, D) = (1 - e^{-qD})^b (e^{-qD})^{n-b} ({}_nC_b)(B(b)), \quad (7.9)$$

where $(e^{-qD})^{n-b}$ is the probability of a miss and $(1 - e^{-qD})^b$ is the probability of a hit, each for the given values of q , b , n , and D . The term $({}_nC_b)$ is, again, the binomial coefficient for n things taken b at a time.

Ten model zakłada, że w komórce mamy „n” celów (targetów) – do tego wrócimy przy okazji omawiania modelu transformacji nowotworowej

Model wielotarczowy



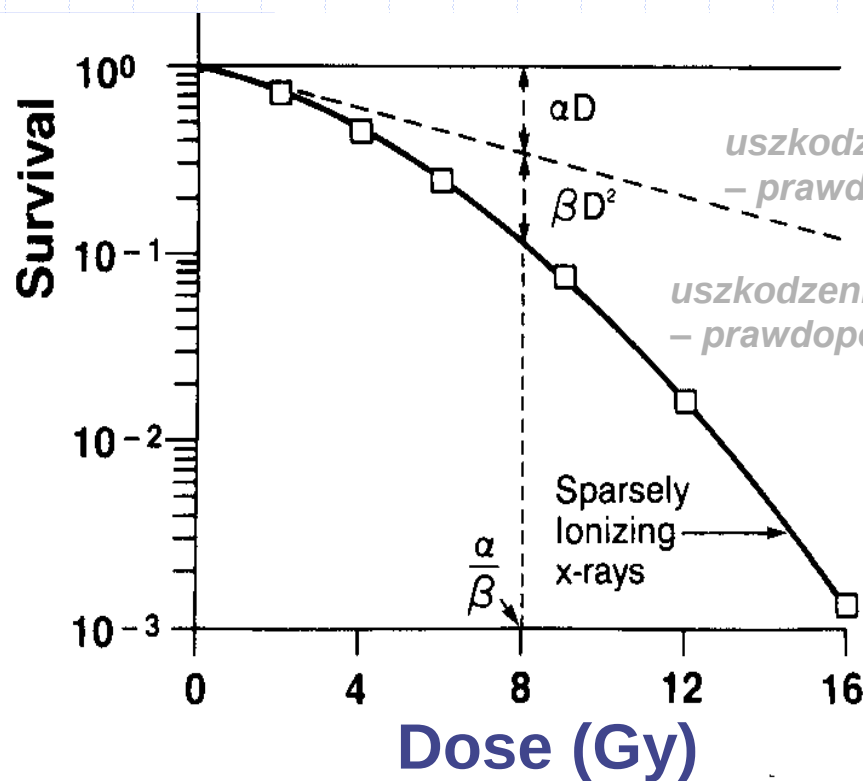
Parametry opisujące model wielotarczowy są zależne od siebie zgodnie z wyrażeniem:

$$\log n = D_1 / D_0$$

Model liniowo-kwadratowy (LQ)

- ◆ Dzisiaj często używany z uwagi na prostotę (radioterapia!), choć nie zawsze precyzyjny
- ◆ W modelu tym założono występowanie dwóch stałych opisujących śmierć komórki na skutek działania określonej dawki. Pierwsza stała jest wprost proporcjonalna do zadanej dawki (α) [*single-hit*], a druga do kwadratu jej wielkości (β) [*two-hit*]

Model liniowo-kwadratowy



$$\rightarrow P(s) = e^{(-\alpha D - \beta D^2)}$$

uszkodzenia typu one-hit

– prawdopodobieństwo wystąpienia zależy od D

uszkodzenia typu two-hit

– prawdopodobieństwo wystąpienia zależy od D^2

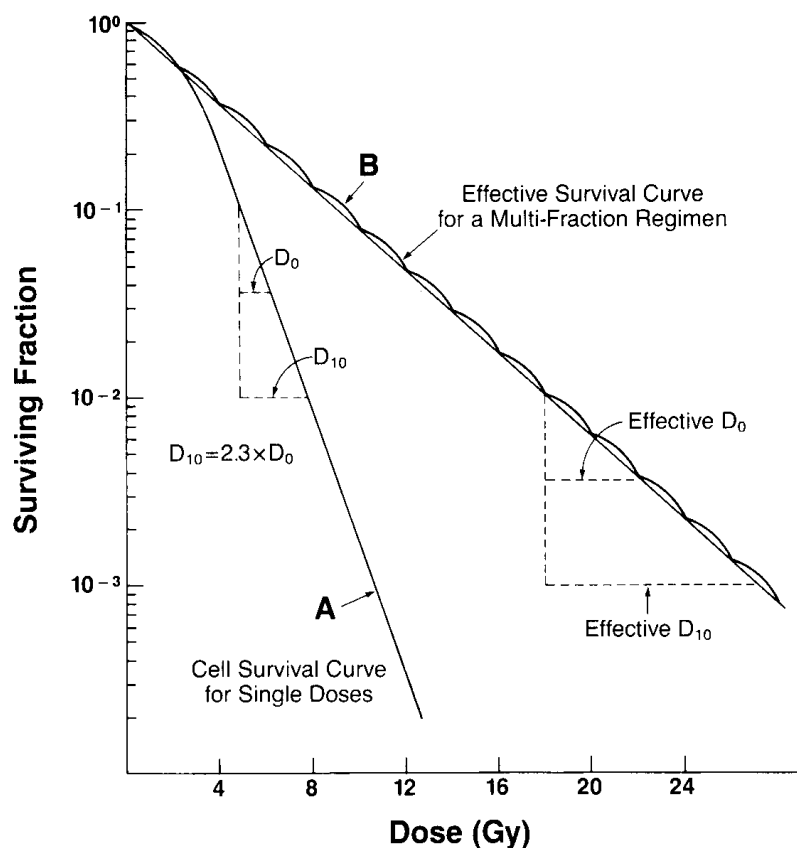
Sparsely
Ionizing
x-rays

$\frac{\alpha}{\beta}$ = określa (w Gy) równy stosunek części liniowej i kwadratowej krzywej

duża wartość $\frac{\alpha}{\beta}$: dominuje składnik liniowy – niska zdolność regeneracyjna – **małe** D_Q

mała wartość $\frac{\alpha}{\beta}$: dominuje składnik kwadratowy – wysoka zdolność regeneracyjna – **duże** D_Q

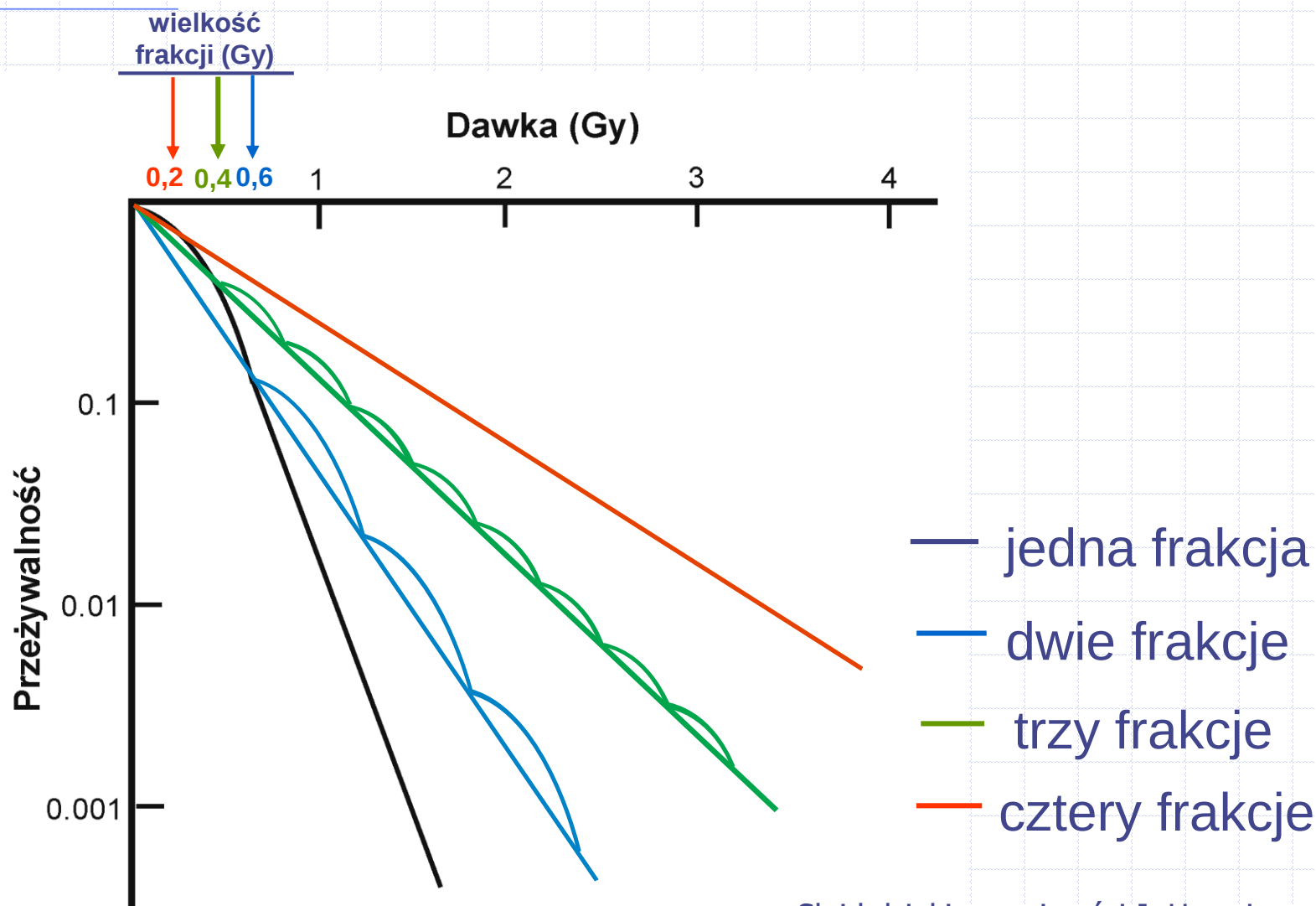
Frakcjonowanie dawki



Dawka podawana we frakcjach z odstępem czasu pozwalającym na kompletną naprawę uszkodzeń powoduje odtworzenie ramienia krzywej.

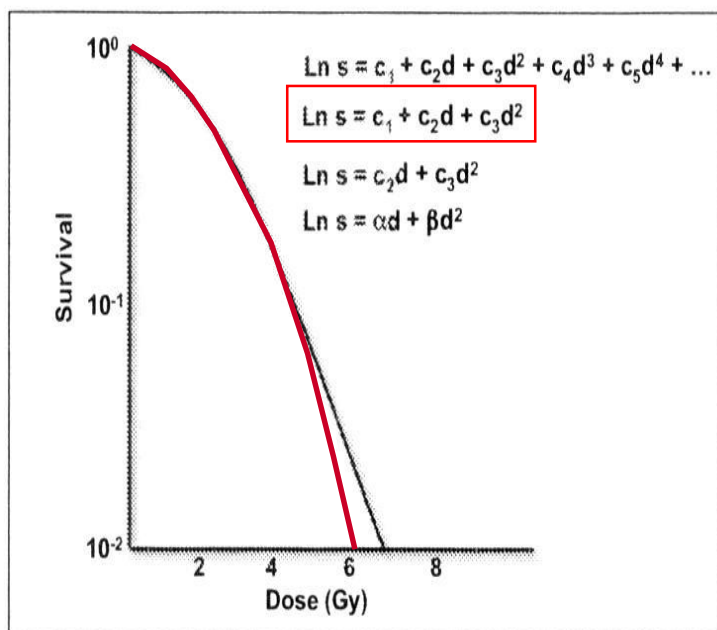
Figure 3.10. The concept of an “effective” survival curve for a multifraction regimen is illustrated. If the radiation dose is delivered in a series of equal fractions separated by time intervals sufficiently long for the repair of sublethal damage to be complete between fractions, the shoulder of the survival curve is repeated many times. The effective dose–survival curve is an exponential function of dose, that is, a straight line from the origin through a point on the single-dose survival curve corresponding to the daily dose fraction (e.g., 2 Gy). The dose resulting in one decade of cell killing (D_{10}) is related to the D_0 by the expression $D_{10} = 2.3 D_0$.

Frakcjonowanie dawki c.d.

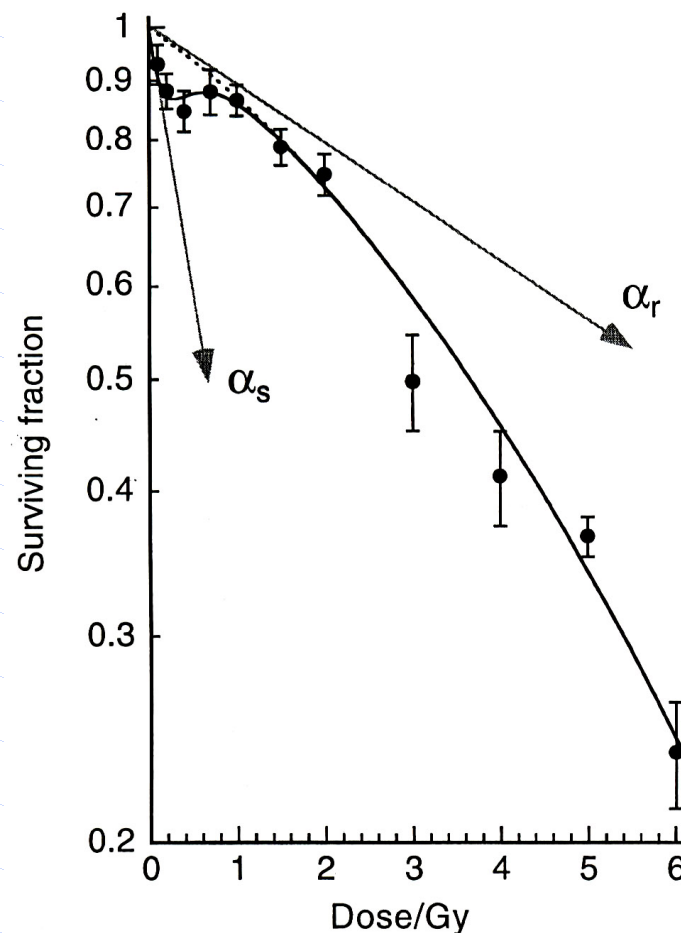


Model liniowo kwadratowy c.d.

Power Series



Ograniczona stosowalność modelu
dla dużych i małych dawek!
Ale używany często w radioterapii



Przeżywalność komórek

- dzisiaj najczęściej opisywane w radioterapii

4 R-y radioterapii (Ron Withers, 1975)

◆ **Repair**

Komórki prawidłowe dzielą się wolniej od nowotworowych, mają więc więcej czasu na naprawę uszkodzeń zanim wejdą w mitozę. Ergo: są bardziej promieniooporne.

◆ **Redistribution**

Dzielące się intensywnie komórki nowotworowe zatrzymują się w fazie G2, która jest najbardziej wrażliwą fazą cyklu komórkowego. Ergo: wzrost wrażliwości, ponieważ każda następna frakcja trafia komórki w G2.

◆ **Reoxygenation**

Promieniooporne komórki hipoksyczne (niski poziom tlenu, zatrzymanie w cyklu) ulegają utlenieniu i wchodzi w cykl.

◆ **Repopulation**

Długi czas trwania terapii pozwala na odnowę komórkową w tkankach zdrowych.

Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia z nowotworu (TCP) – czyli radioterapia w oparciu o model LQ

- ◆ Prawdopodobieństwo śmierci pojedynczej komórki:

$$N = N_0 \cdot \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

$$p_{\text{surv}} = N/N_0 = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

$$p_{\text{death}} = (1 - p_{\text{surv}})$$

- ◆ Prawdopodobieństwo śmierci wszystkich komórek:

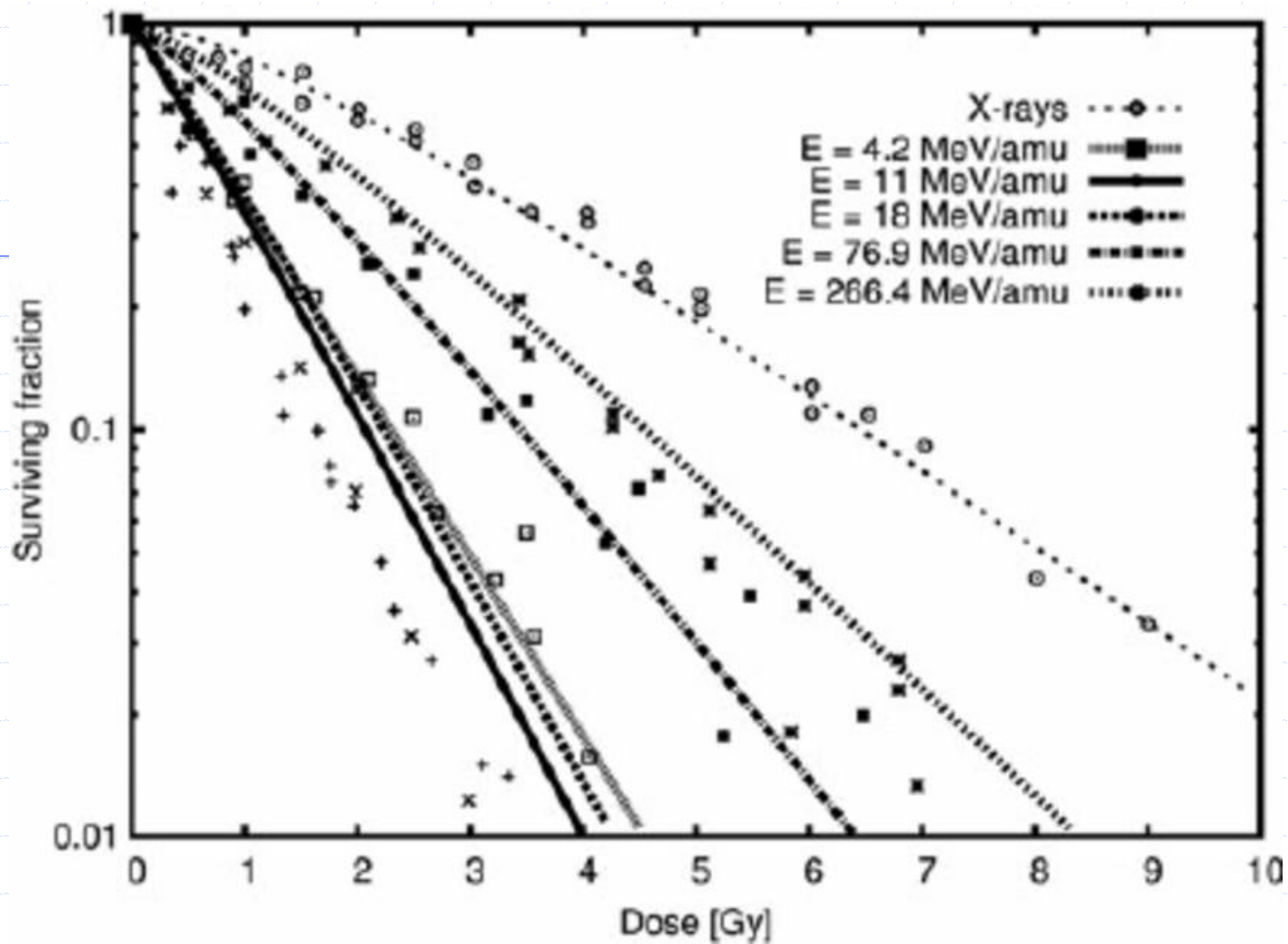
$$p_{\text{death}}^{\text{all}} = (1 - p_{\text{surv}})^{N_0}$$

- ◆ Jeśli p_{surv} jest małe a N_0 duże wówczas można zapisać:

$$\text{TCP} = p_{\text{death}}^{\text{all}} = \exp(-N_0 p_{\text{surv}})$$

Model Katz'a – Teoria Struktury Śladu

- ◆ Wprowadzony przez Katz'a w 1968 roku
- ◆ Zastosowano w tym modelu koncepcje przekroju czynnego jako prawdopodobieństwa, że w obiektach w detektorze promieniowania (tutaj jest to grupa komórek) zostanie wywołany proces prowadzący do obserwowanego efektu końcowego np. śmierć komórki.
- ◆ Teoria bazuje na założeniu, że skutki spowodowane przez wtórne elektrony pochodzące od promieniowania gamma oraz te spowodowane przez elektrony wtórne pochodzące od ciężkich jonów (czyli promieniowanie delta) są porównywalne przy tej samej dawce.



Model jest stosunkowo prosty i obszerny. Pozwala na przewidzieć stopień przeżycia komórek w przypadku napromienienia złożonym polem np. neutronowym lub mieszanym.

Modele dla krzywych przeżywalności - podsumowanie

- ◆ Istnieje bardzo wiele modeli
- ◆ Nie omówiono chociażby modelu Dual Radiation Action autorstwa Kellera i Rossi'ego (chociaż z jego elementów skorzystaliśmy przy okazji opisu krzywych kalibracyjnych w biodozymetrii)
- ◆ Nie omówiono modeli uwzględniających naprawy
- ◆ Pozostałe modele są opisane w książce Alpen'a „Radiation biophysics” – polecam przeczytać rozdziały 7 i 8

EFEKTY NIELINIOWE I NIECELOWANE (NON- TARGETED) W NAPROMIENIOWANYCH KOMÓRKACH

- PROMIENIOWRAŻLIWOŚĆ**
- NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA**
- EFEKT SĄSIEDZTWA**
- ODPOWIEDŹ ADAPTACYJNA**

**PROMIENIOWRAŻLIWOŚĆ,
PROMIENIOOPORNOŚĆ**

**(RADIOWRAŻLIWOŚĆ,
RADIOOPORNOŚĆ)**

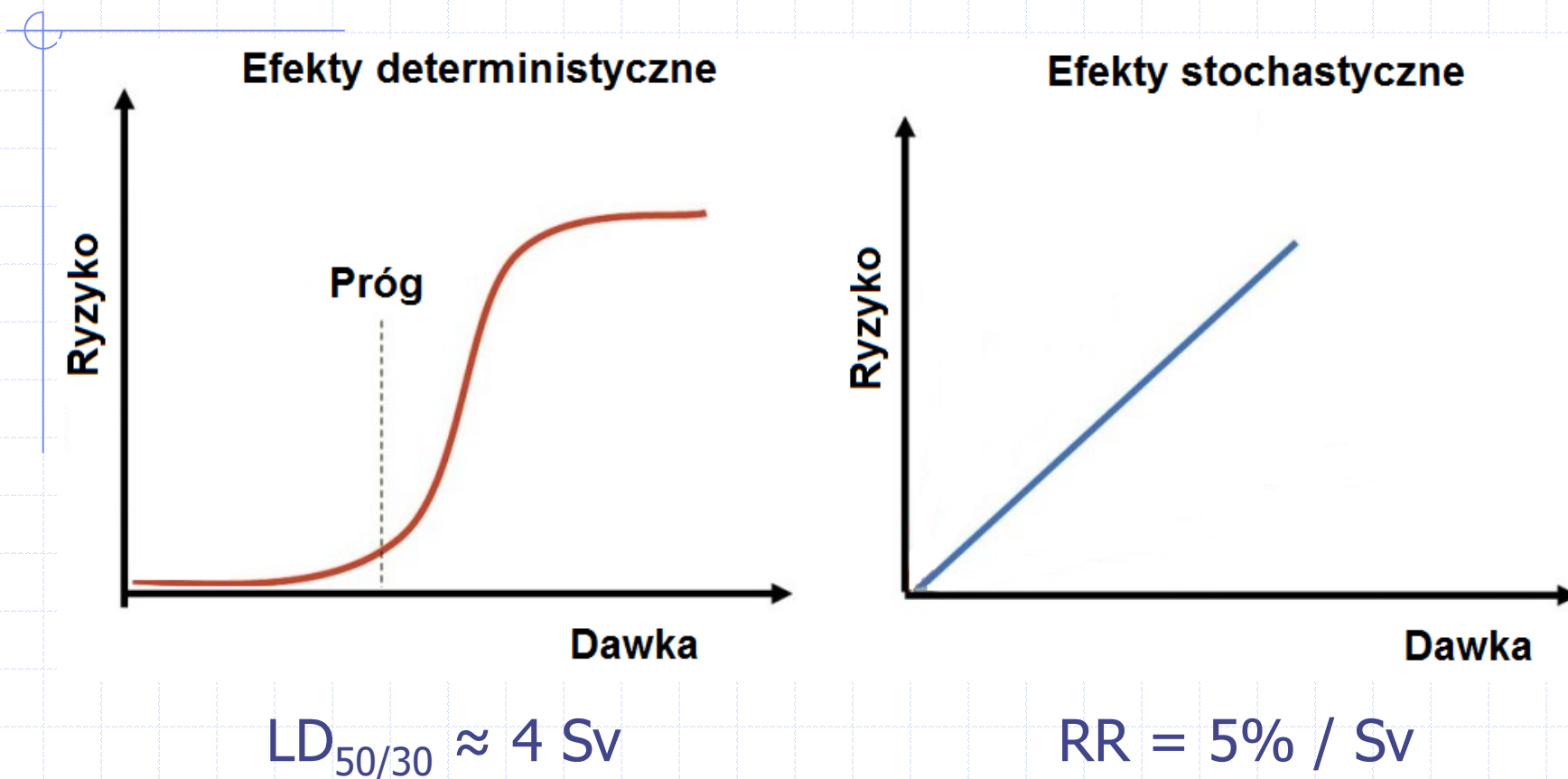
Czym jest promieniowrażliwość?

- ◆ Jest to ogólnie rzecz ujmując podatność na działanie promieniowania jonizującego dla danego rodzaju komórek / tkanek / organizmów
- ◆ Komórka / tkanka / organizm bardziej promieniowrażliwy odpowiada bardziej negatywnie na promieniowanie
- ◆ Odwrotnością jest promieniooporność (radiooporność)

Współczynnik $LD_{50/30}$

- ◆ $LD_{50/30}$ (*lethal dose*) określa jednorazową dawkę, przy której 50% osobników danego gatunku (populacji) umiera z przyczyn deterministycznych po 30 dniach od napromienienia, bez podjęcia leczenia
- ◆ Innymi słowy: LD_{50} określa dawkę letalną (nie to samo co śmiertelna)
- ◆ Dla człowieka współczynnik ten wynosi od 2,5 do 6 Sv [siwertów], ale średnio 3,5 - 4 Sv

Postulaty ochrony radiologicznej



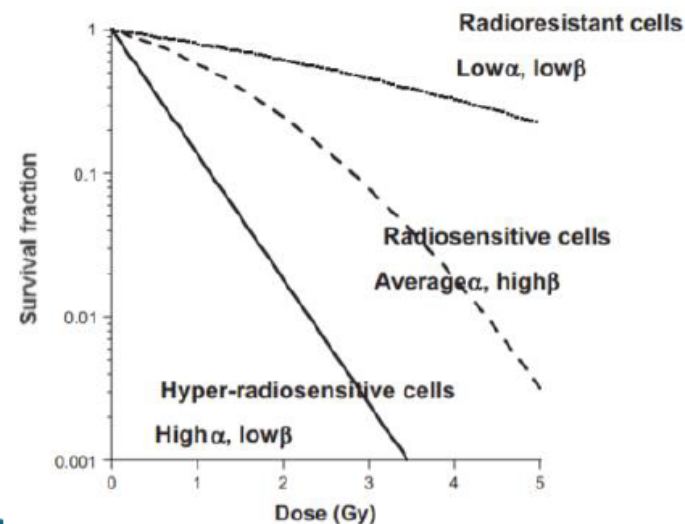
czyli dla 4 Sv mamy 50% ryzyko śmierci po 30 dniach
oraz 20% wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu za 10 lat

LD_{50/30} dla innych gatunków

Pantofelek	ok. 3000 Gy
Osa	ok. 3000 Gy
Muszka owocowa	ok. 1000 Gy
Karaluch	100 Gy
Łosoś	15 Gy
Szczur laboratoryjny	6 – 8 Gy
Świnia	2,7 – 4,0 Gy

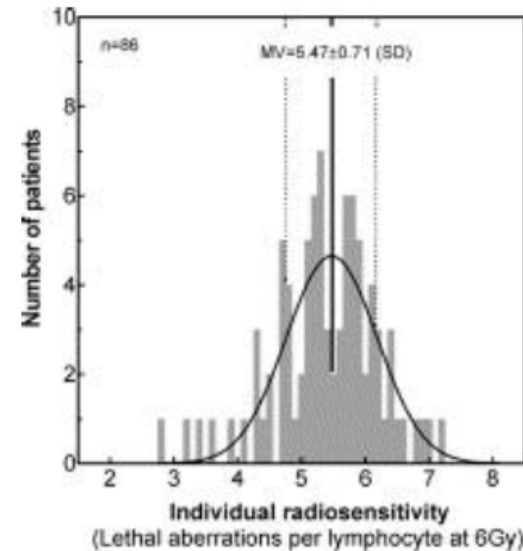
Radiowrażliwość osobnicza

- ▶ Badania nad komórkami wykazały dużą zmienność między pacjentami pod względem wrażliwości na promieniowanie.
- ▶ Opisywana przez rozkład normalny
- ▶ Podział populacji na 3:



L. Bodgi et al. / Journal of Theoretical Biology 394 (2016) 93–101

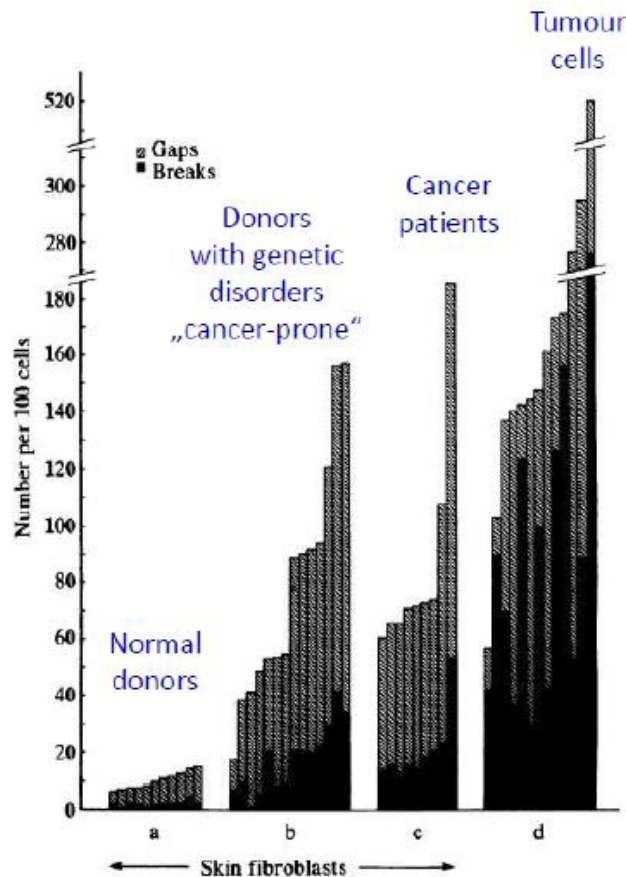
- wysoka wrażliwość
- średnia reakcja
- wysoka oporność



Ulrike Hoeller, Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may be used to predict the risk of fibrosis after radiotherapy for breast cancer, Radiotherapy and Oncology, 2003.00

wiek, płeć, środowisko, dieta, aktywność fizyczna, czynniki genetyczne

Indywidualna radiowrażliwość



Chromosomal radiosensitivity during the G_2 cell-cycle period of skin fibroblasts from individuals with familial cancer

(chromatid gaps and breaks/cell-cycle-related radiosensitivity)

RAM PARSHAD*, KATHERINE K. SANFORD†‡, AND GARY M. JONES*

Różnice w ilości uszkodzeń chromosomów w populacji:

1. zdrowej
2. obciążonej predyspozycjami genetycznymi
3. pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową
 - zdrowych komórek
 - komórek nowotworowych

Radiowrażliwość tkanek

Ośłonięcie lub napromienienie narządów krytycznych ma zasadnicze znaczenie dla zwiększenia lub zmniejszenia szansy przeżycia napromieniowanego osobnika.

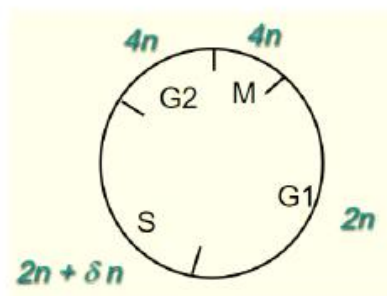
pojęcie narządu krytycznego:

to taki narząd, **który jest istotny dla funkcjonowania organizmu i jest najbardziej uszkodzany przez dany rodzaj promieniowania w danych warunkach napromieniowania.**

Np. dla promieniowania X i gamma narządami krytycznymi są szpik, gonady i soczewka oka, dla izotopu jodu – tarczycza, a dla przyjętych doustnie izotopów alfa-promieniotwórczych – śluzówka jelit.

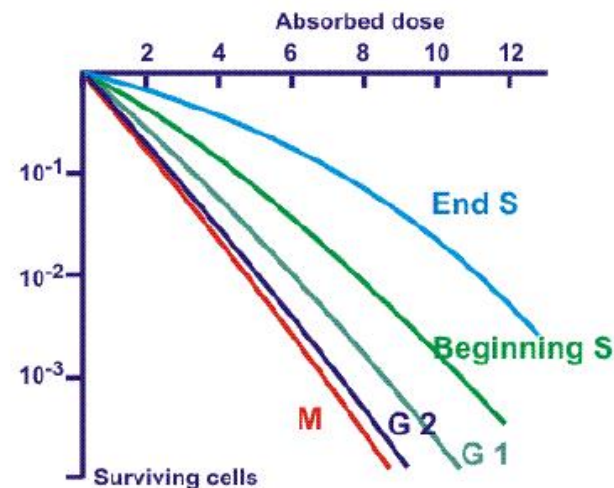
Radiowrażliwość komórkowa

1. Cykl komórkowy



2. Typ komórki

„Tkanki wydają się bardziej wrażliwe na promieniowanie, jeżeli ich komórki są mniej zróżnicowane, mają większy potencjał proliferacyjny i szybciej się dzielą”



3. Kinetyka procesów naprawczych DNA

Zasada Bergonié-Tribondeau (1903)

◆ **Najbardziej wrażliwe na promieniowanie są komórki szybko dzielące się (proliferujące) oraz nisko zróżnicowane (niewyspecjalizowane)**

◆ Przykłady: szpik kostny, gonady, komórki nabłonkowe, komórki macierzyste

Komórki bardzo promieniowrażliwe

- ◆ Komórki różnicujące się (prekursorowe, aktywnie proliferujące):
 - Spermatocyty
 - Komórki prekursorowe erytrocytów, limfocytów, granulocytów
 - Komórki warstw pośrednich nabłonka i naskórka

Komórki promieniowrażliwe

◆ Komórki macierzyste:

- Spermatogonie
- Komórki macierzyste szpiku kostnego
- Komórki krypt jelitowych
- Komórki warstwy podstawnej naskórka

Komórki średniopromieniowrażliwe

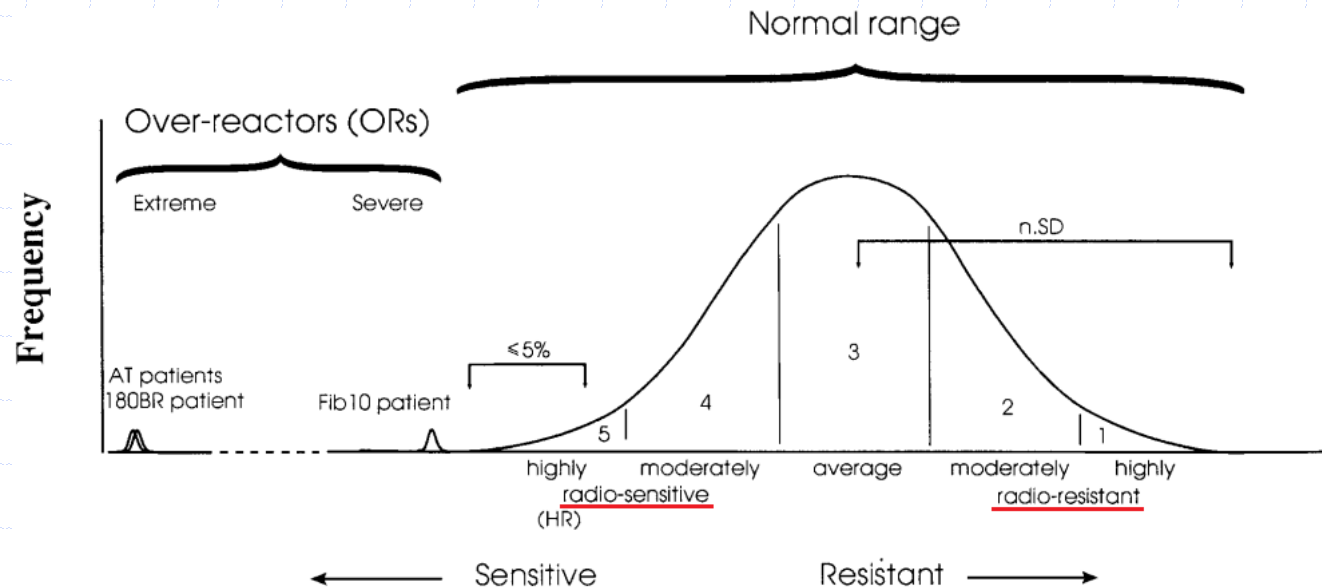
- ◆ Naczynia krwionośne
- ◆ Narządy mięszowe (nerki, wątroba, etc.)
- ◆ Tkanki łączne
- ◆ Mięśnie
- ◆ Płuca

Komórki słabo promieniowrażliwe

- ◆ Komórki nerwowe
- ◆ Krew obwodowa
- ◆ Komórki powierzchni nabłonka i naskórka
- ◆ Kości

Promieniowrażliwość dla populacji ludzkiej

- ◆ Poziom promieniowrażliwości bada się na różne sposoby
- ◆ Najczęściej badani są pacjenci onkologiczni aby sprawdzić, czy istnieje dodatkowe ryzyko związane z radioterapią



Idealised normal tissue response - relative scale

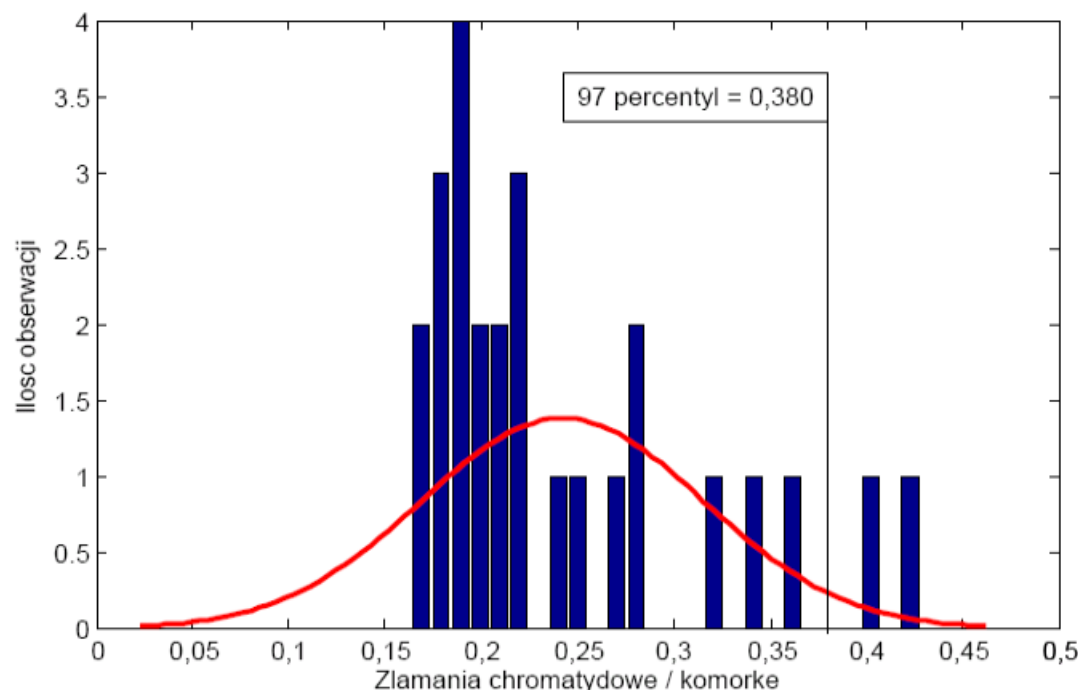
FIGURE 4 – Schematic representation of the frequency distribution of normal tissue responses amongst patients which would result from identical radiotherapeutic treatment, based on a perfect theoretical end point without threshold or saturation. The proposed nomenclature for the different categories of tissue effect is shown on an arbitrary scale. There is a range of reactions seen amongst normal patients, including some which are greater than average. On the basis that this range is the result of differences in normal tissue sensitivity, patients in category 5 could be designated “highly radiosensitive” (HR). They must be distinguished from patients with excessively sensitive normal tissues, so-called ORs, though such patients are exceedingly rare. See text for further details.

Promieniowrażliwość badana w CLOR

Badanie zróżnicowania osobniczej podatności
na indukcję radiacyjnych złamań
chromatydowych w chromosomach limfocytów
krwi obwodowej osób zawodowo narażonych
na promieniowanie jonizujące

dr Maria Kowalska¹, mgr Monika Szymańska²,
mgr Kamil Szewczak³

**Rysunek 2. Aproksymacja normalnym rozkładem prawdopodobieństwa wyników
oznaczeń częstości indukowanych złamań chromatydowych w LKO dwudziestu
sześciu zdrowych pracowników**



Zjawisko Hiper-radiowrażliwości

(HRS -ang. Hyperradiosensitivity)

- ▶ Definicja
- ▶ Opis matematyczny
- ▶ Publikacje i badania
- ▶ Obecny stan wiedzy



Cytogenetic characterization of low-dose hyper-radiosensitivity in Cobalt-60 irradiated human lymphoblastoid cells

Granada S. Joshi^a, Michael C. Joiner^b, James D. Tucker^{a,*}

^aDepartment of Biological Sciences, Wayne State University, Detroit, MI 48202, United States
^bDepartment of Radiation Oncology, Wayne State University, Detroit, MI 48202, United States

DNA Repair 39 (2016) 41–45



An association between low-dose hyper-radiosensitivity and the early G2-phase checkpoint in normal fibroblasts of cancer patients

Dorota Skonina^{a,*}, Anna Gasińska^a, Beata Biesaga^a, Anna Janecka^a, Damian Kabat^b

^aDepartment of Applied Radiobiology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology Chłocza Branch, 71 Gonczarska Street, Chłocza 31-115, Poland
^bDepartment of Medical Physics, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology Chłocza Branch, 12 Gonczarska Street, Chłocza 31-115, Poland

Biology Contribution

Cytogenetic Low-Dose Hyperradiosensitivity Is Observed in Human Peripheral Blood Lymphocytes

Isheetta Seth, PhD,^{*} Michael C. Joiner, PhD,[†] and James D. Tucker, PhD^{*}

Departments of ^{*}Biological Sciences and [†]Radiation Oncology, Wayne State University, Detroit, Michigan

Received Jun 18, 2014, and in revised form Sep 11, 2014; Accepted for publication Sep 13, 2014.

HRS – Definicja

HRS/IRR – wzrost wrażliwości (śmiertelności) komórek napromienianych małymi dawkami promieniowania poprzedzający efekt zwiększonej oporności na promieniowanie (radiooporności).

Efekt występuje po jednorazowym napromienianiu – w przedziałach dawek:

HRS: 0–300 mGy

IRR: 300–600 mGy

SSB



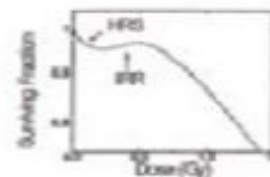
DSB



zatrzymanie cyklu
komórkowego

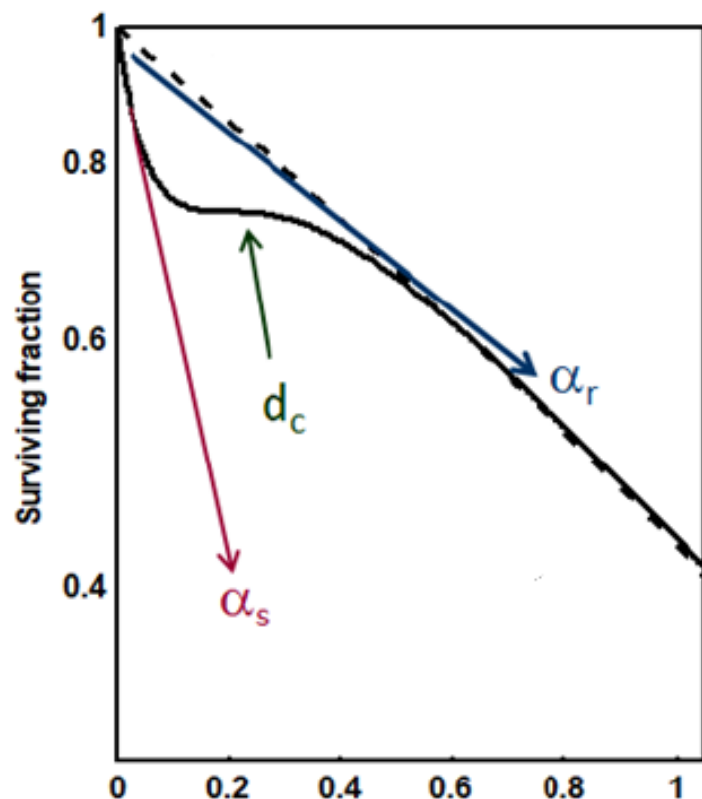


HRS



Wyjaśnienie efektu jest oparte o próg dawki na aktywację procesów naprawczych.

HRS-model matematyczny



Łączna odpowiedź jest opisywana matematycznie za pomocą modelu indukowanej naprawy (Joiner 1998).

α_r - nachylenie - duże dawki

α_s - nachylenie - małe dawki

d - dawka

d_c - próg dla efektu

Parametry modelu

- $\alpha_s/\alpha_r > 1$

- $d_c > 0$

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

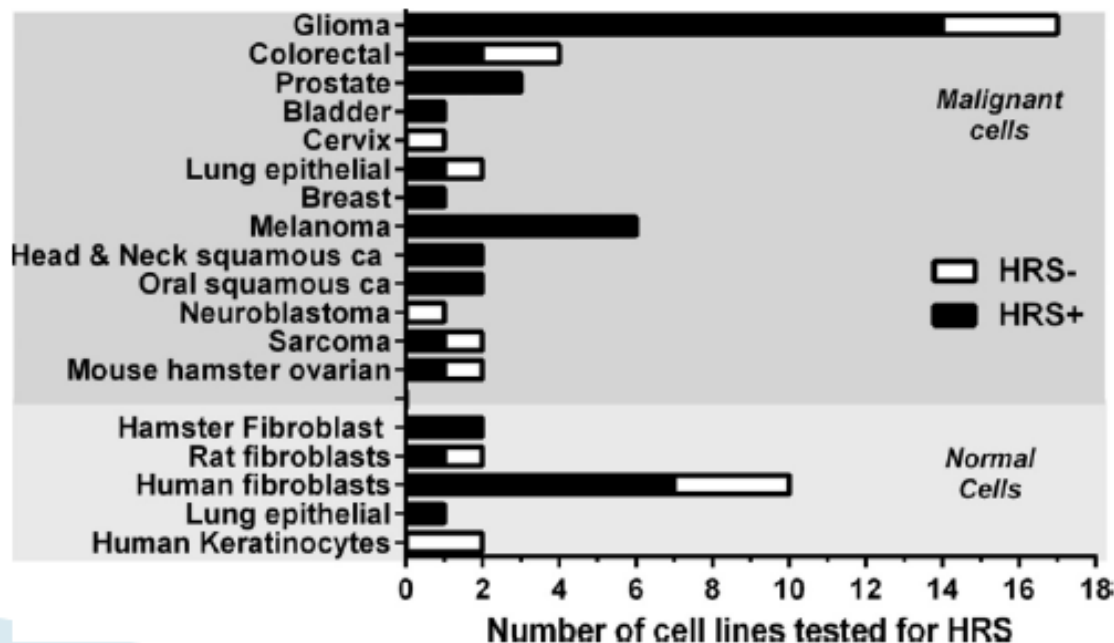
$$\alpha(D, D_c) = \alpha_r + (\alpha_s - \alpha_r) \exp(-\frac{D}{D_c})$$

$$S(D) = e^{-\alpha_r D + (\alpha_s - \alpha_r) e^{\frac{D}{D_c}} \times D + \beta D^2}$$

Joiner and Johns. *Radiat Res* (1988) 114, 385-398

HRS – obecny stan wiedzy

- ▶ Istnieje szereg publikacji sugerujących występowanie HRS(Joiner 2001, Marples 2008, Krueger 2010, Słonina 2016).
- ▶ W badaniach in vitro HRS wykazano na około 75% z 50 linii komórkowych (głównie komórek nowotworowych)
- ▶ U zdrowych dawców efekt występuje głównie w komórkach skóry (Martin 2014).



Martin et al. Cancer Letters (2014) 349, 98–106

HRS – zależność od fazy cyklu komórkowego



- ▶ Punkty kontrolne cyklu komórkowego są mechanizmami nadzoru.
- ▶ Zatrzymanie zostaje zwolnione dopiero po zakończeniu naprawy.
- ▶ Jeżeli naprawa nie jest możliwa, uszkodzone komórki są usuwane przez zaprogramowaną śmierć komórki.

- wczesny punkt kontrolny G2/M zatrzymuje progresję komórek napromieniowanych G2, późny G2/M – które były napromieniane we wcześniejszych fazach cyklu komórkowego
- niepowodzenie aktywacji wczesnego punktu kontrolnego G2/M koreluje z nadwrażliwością na promieniowanie o niskiej dawce.

APOPTOSIS
Know the signs.

