



MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA **ENERGIATUDOMÁNYI KUTATÓKÖZPONT**

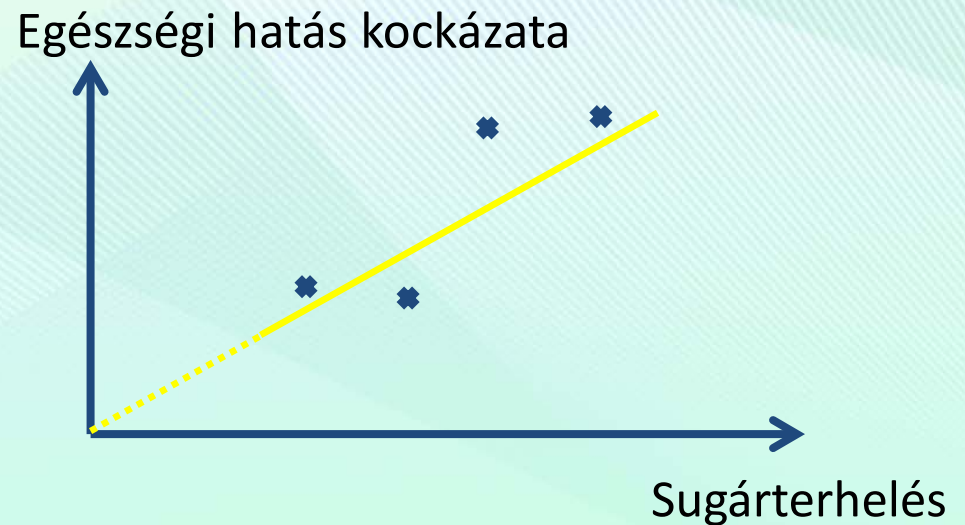
Nemlineáris sejtszintű sugárválaszok és sugárvédelmi jelentőségük

A korszerű energetika környezeti kihívásai
A Magyar Tudományos Akadémia 189. közgyűlése

MTA Székház, Nagyterem
2018. május 14.

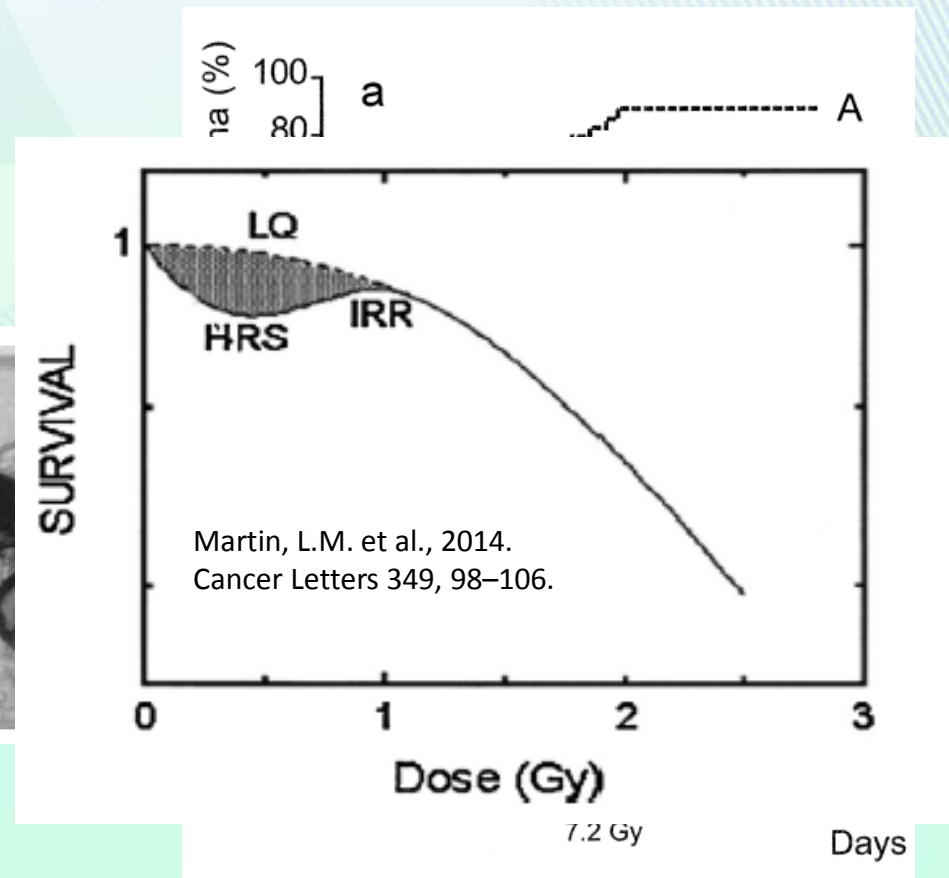
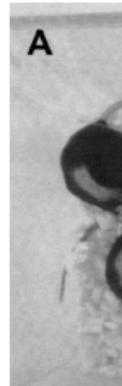
A sugárvédelem alapvető feltevése

- Extrapoláció a kis dózis tartományba
 - Besugárzás
 - DNS-sérülés
 - Mutáció
 - Rák



Jelenségek, amelyek nem illenek a képbe

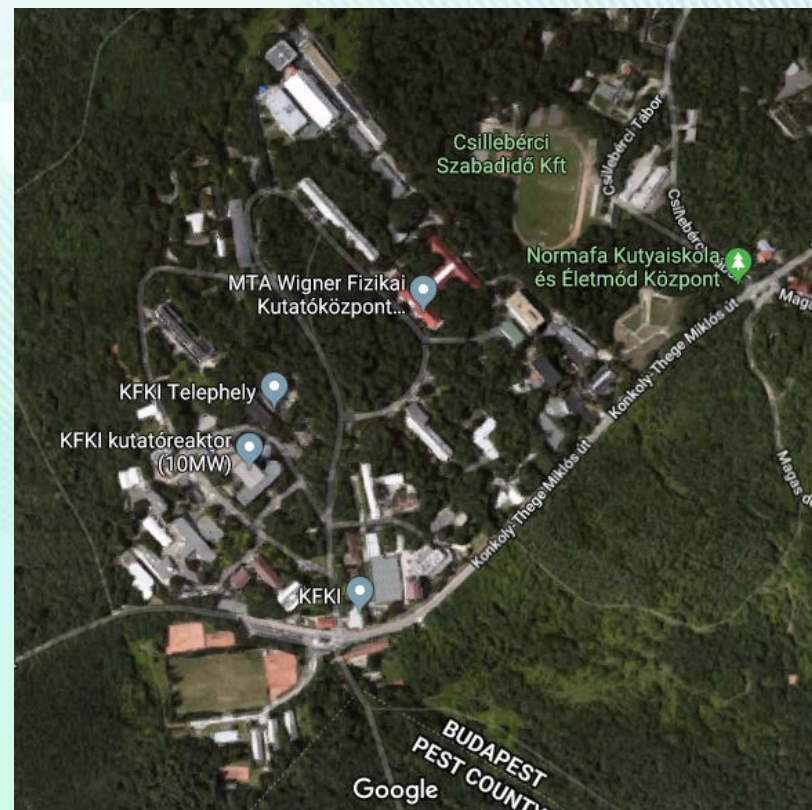
- Többről van szó, mint a DNS-sel való kölcsönhatásról
 - Szomszédhatás
 - Genomikai instabilitás
 - Hiperszenzitivitás
 - Adaptív válasz
 - Hormézis.



Ina, Yasuhiro, Hiroshi Tanooka, Takeshi Yamada, and Kazuo Sakai. Radiat Res 163, 2 (2005): 153–58.

Kis dózisok egészségi hatásai

Egészségi hatás kockázata



Mi történik a sejtszintű válaszokkal?



- Sugárepidemiológia
 - kvantitatív információk emberre vonatkozóan
 - megfigyeléseken alapuló tudomány
 - kis dózisoknál szükségképpen pontatlan
 - csak ötleteket ad a mechanizmusokra nézve
 - Kísérletek
 - kézben tartott paraméterek
 - információ a mechanizmusokra vonatkozóan
 - Sejtenyészetekeken végzett kísérletek vagy állatkísérletek
 - nem triviális a kvantitatív eredmények „lefordítása”
- **Numerikus modellek szerepe: kapcsolatteremtés a különböző fajok vagy a különböző szerveződési szintek között.**

A radonterhelés jellemzői

- A természetes sugárterhelés nagyjából fele a radontól származik
- Igen egyenetlen dóziseloszlás jellemzi a légutakat.
- Mi történik az elágazások csúcsaiban?



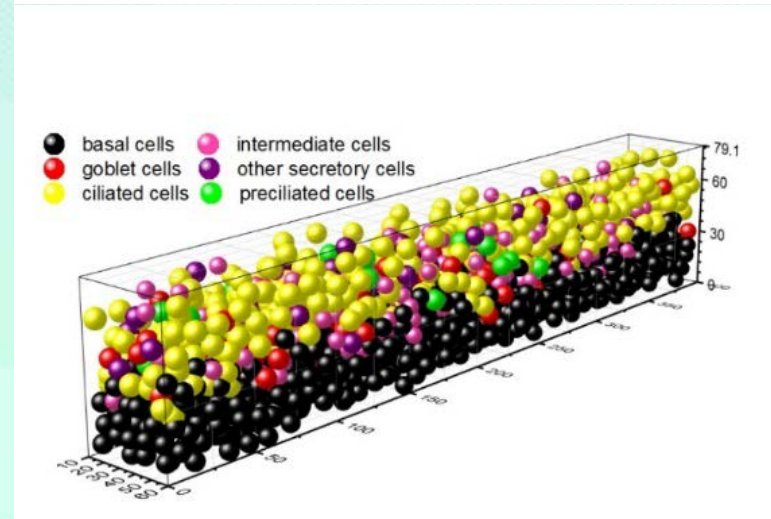
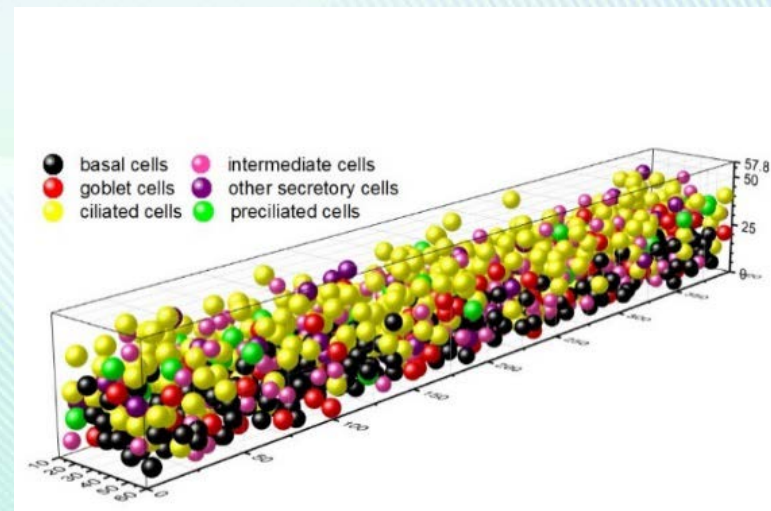
Madas BG, Balásházy I, Farkas Á, Szőke
I. Radiat Prot Dosimetry 143:253–25

Mi várható az elágazások csúcsaiban?

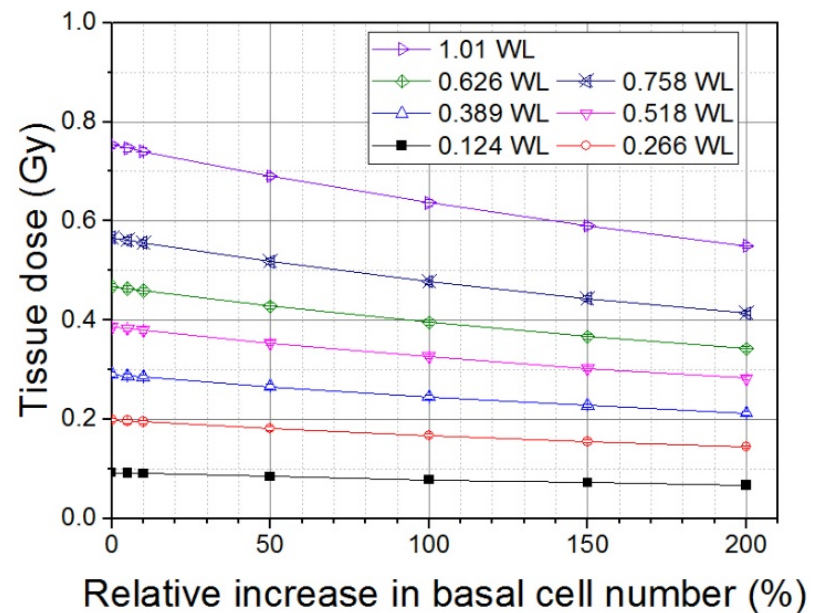
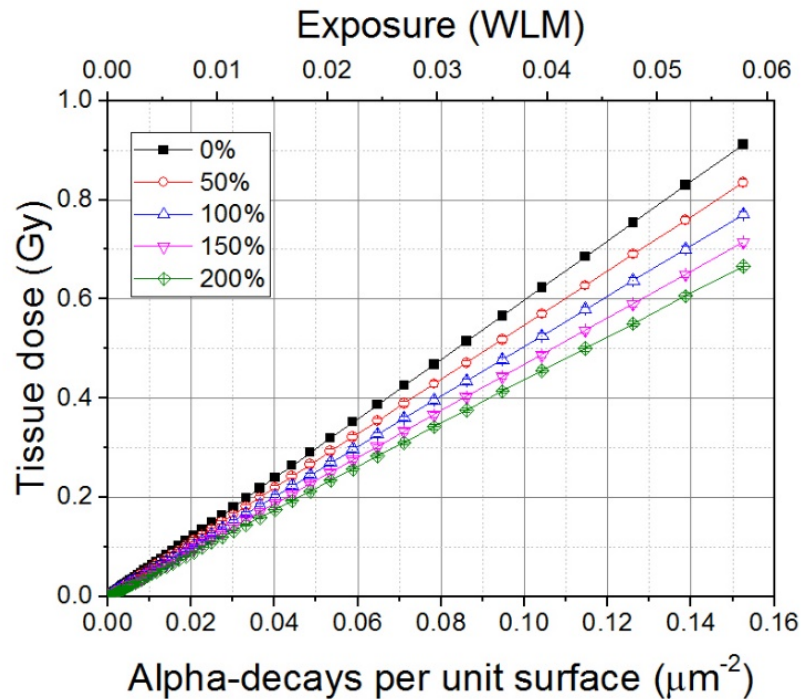
- Egyetlen alfa-részecske is jelentős valószínűséggel pusztít el egy sejtet.
- Ha egy sejtet több alfa-részecske ér, a túlélés valószínűsége exponenciálisan csökken.
- Az elpusztult sejteket pótolni kell a szöveti feladatok ellátásához,
- azaz nőnie kell a sejtosztódások számának: $\Delta N_{cells} = \alpha \cdot N_{dc}$
 - Nőhet az egyes sejtek osztódási gyakorisága, és nőhet az osztódó sejtek száma.
- A második lényegesen hatékonyabb: egy lehetséges válasz: az osztódásra képes sejtek számának növekedése (azaz a hyperplasia egy formája)
- Szövettani vizsgálatok is alátámasztják, hogy különböző (inaktív) gyógyszerek és egyéb anyagok hatására kialakul hyperplasia.

Hogyan modellezzük a hyperplasia hatását?

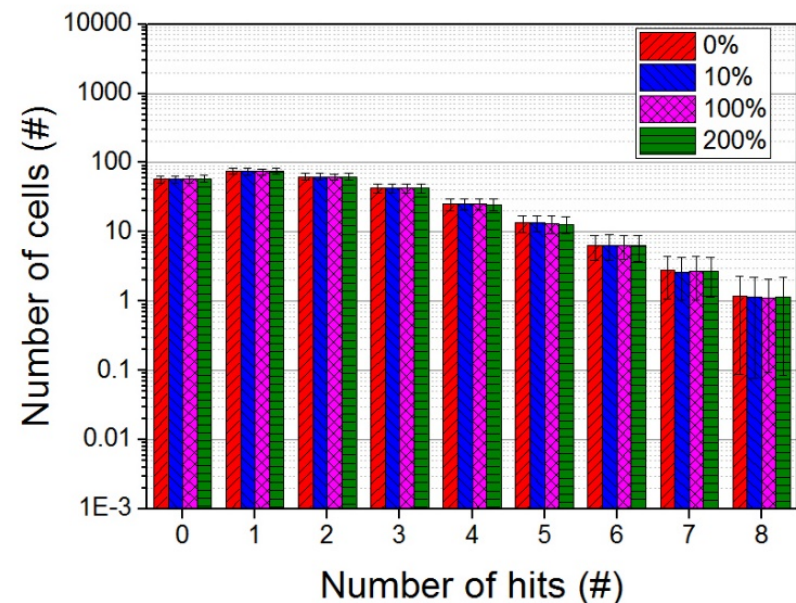
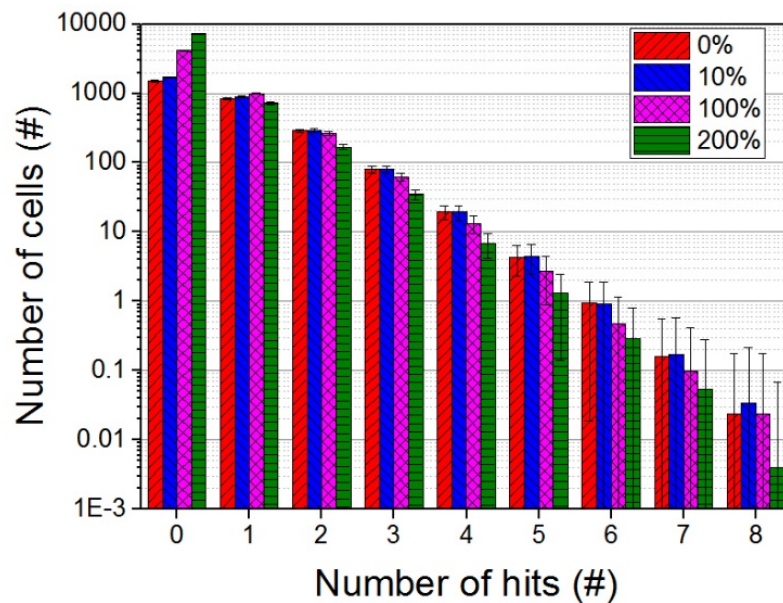
- Numerikus hámszövetmodellek
 - különböző számú sejttel,
 - és különböző vastagsággal.
- Mikrodozimetriai modell
 - az alfa-részecskéket veszi figyelembe,
 - a bomlások a nyákban mennek végbe,
 - az elnyelt energia számolható a lineáris energiaátadási tényezőtől.
- Meg lehet határozni a találatszám és dóziseloszlást.



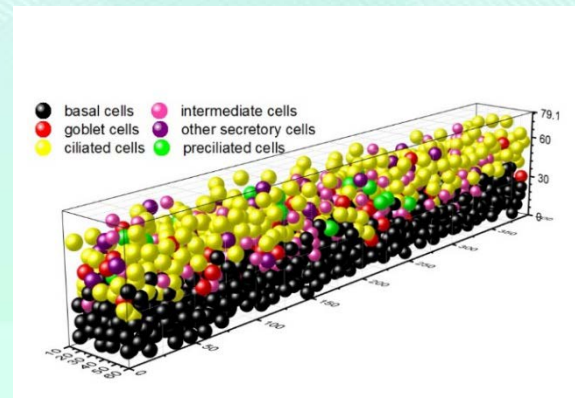
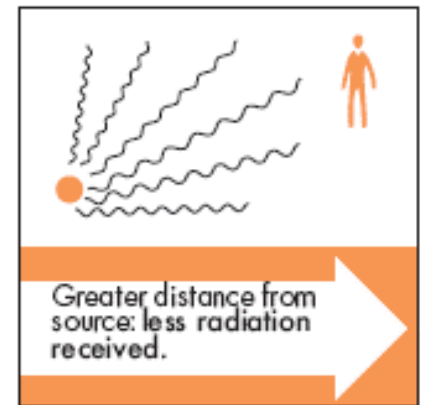
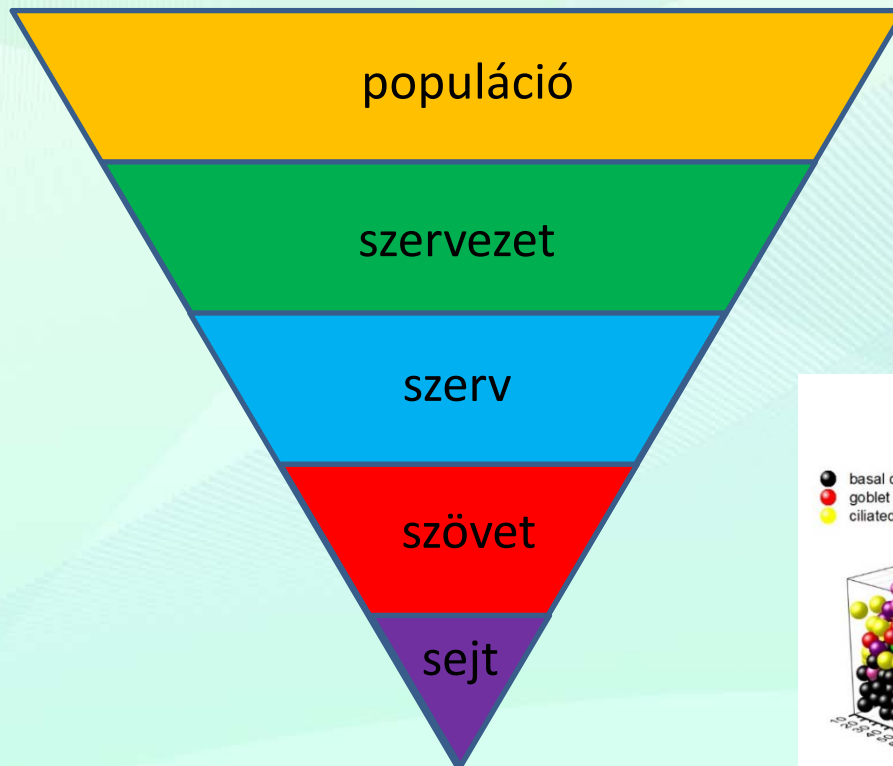
Átlagos szövets dózis a légutak elágazásainak csúcsaiban



Találatszámeloszlás a forró területeken

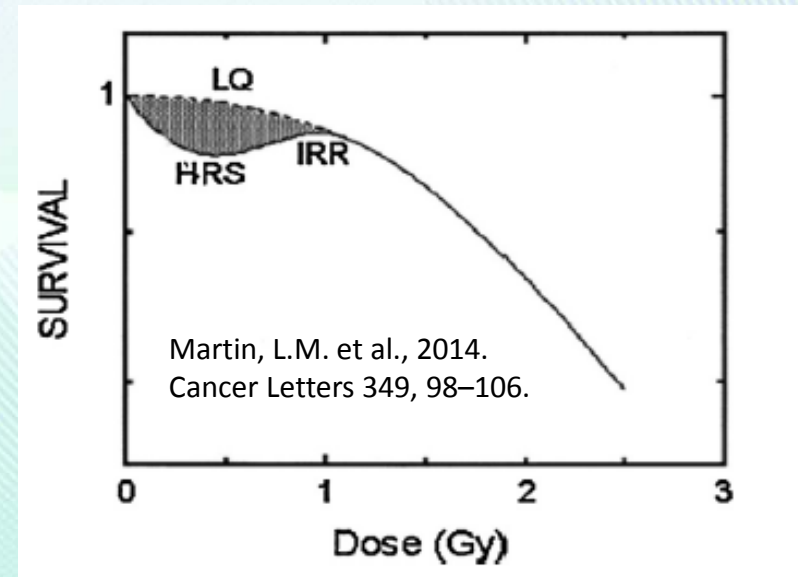


Alkalmazkodás különböző szerveződési szinteken



Hiperszenzitivitás kis dózisoknál

- lineáris-kvadratikus összefüggés „messziről”
- hiperszenzitivitás
 - intenzív apoptózis
 - kevésbé kis dózisoknál intenzív DNS-javítás
- jelentőség
 - sugárvédelem
 - terápia

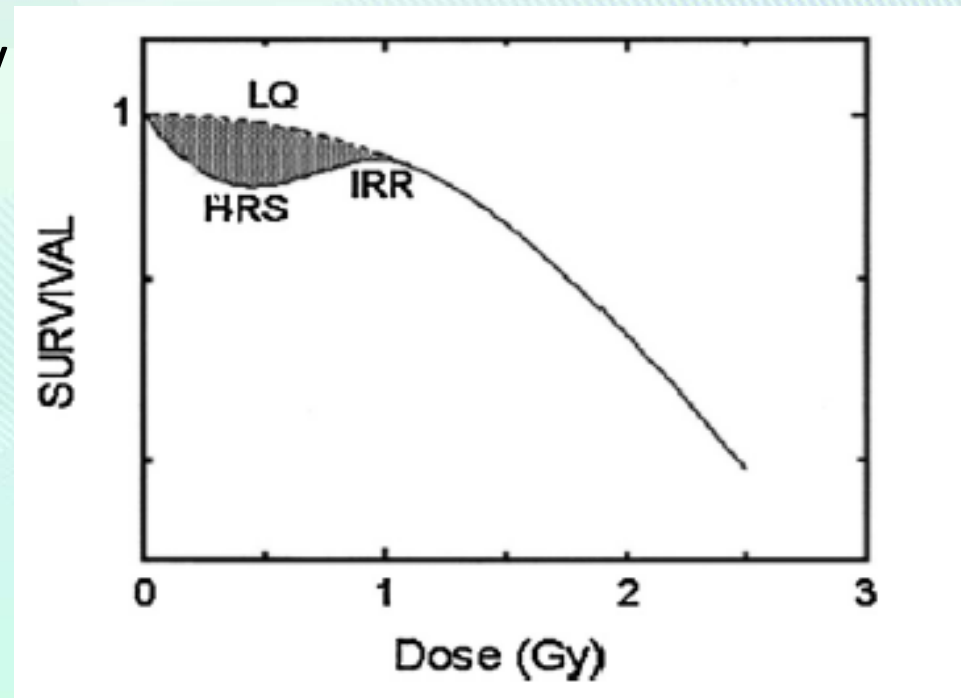


Egészségi hatás kockázata



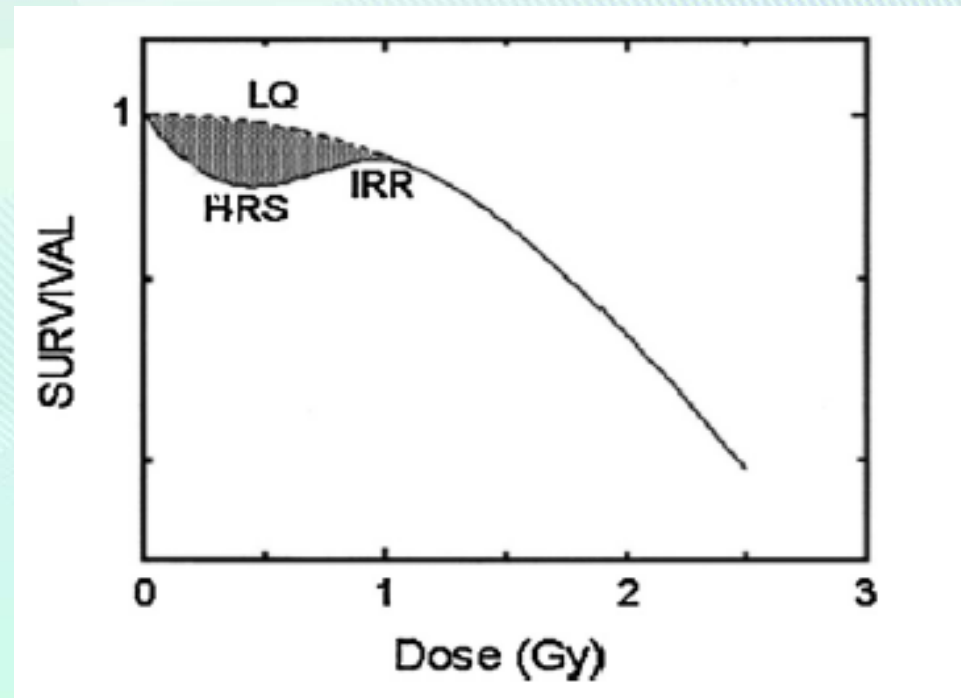
Első feltevés

- Van egy szabályozott és egy szabályozatlan tartomány.
- Nagy dózisoknál a fizika a meghatározó.
- Kis dózisoknál az élő beavatkozik a folyamatokba.



Második feltevés – a mutációk szerepe

- A biológiai rendszer úgy szabályozza a sejtek túlélését, hogy a mutációk száma minimális legyen.

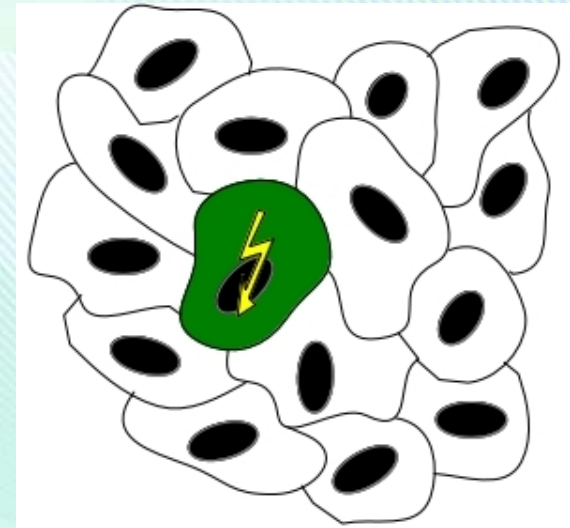


Miért okoz az ionizáló sugárzás mutációkat?

- Az ionizáló sugárzás DNS-sérüléseket okoz.

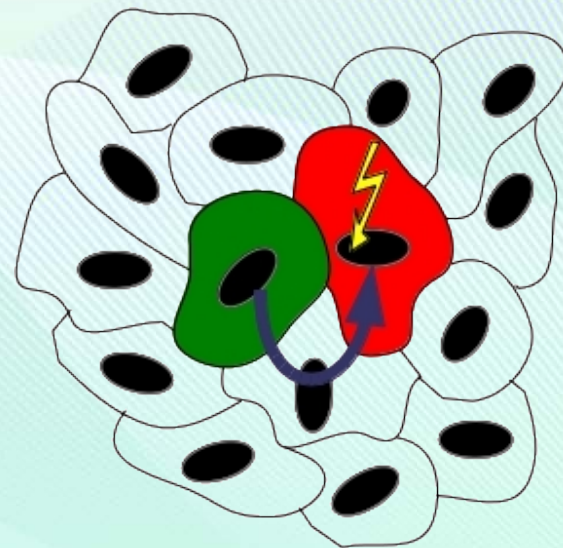


- A mutációk keletkezési gyakorisága megnövekszik.



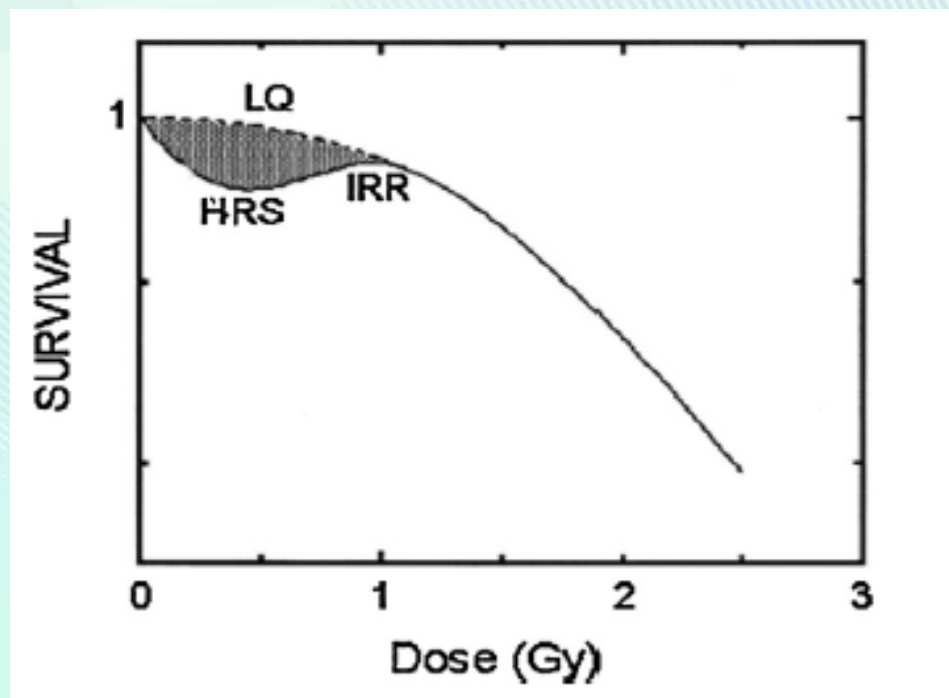
Miért okoz az ionizáló sugárzás mutációkat?

- Sűrűn ionizáló sugárzás hatékonyan pusztítja el a sejteket.
↓
- A szomszédos sejtek emiatt kénytelenek gyakrabban osztódni.
↓
- A mutációk keletkezési gyakorisága megnövekszik.



Második feltevés – a mutációk szerepe

- A biológiai rendszer úgy szabályozza a sejtek túlélését, hogy a mutációk száma minimális legyen.
- Ha kevés sejt sérül, akkor azok inkább elpusztulnak, az épek majd pótolják őket. Ha soknak kellene elpusztulnia, akkor többet veszítünk a sejtpusztulással, mint amennyit nyerünk.



Matematikai modell



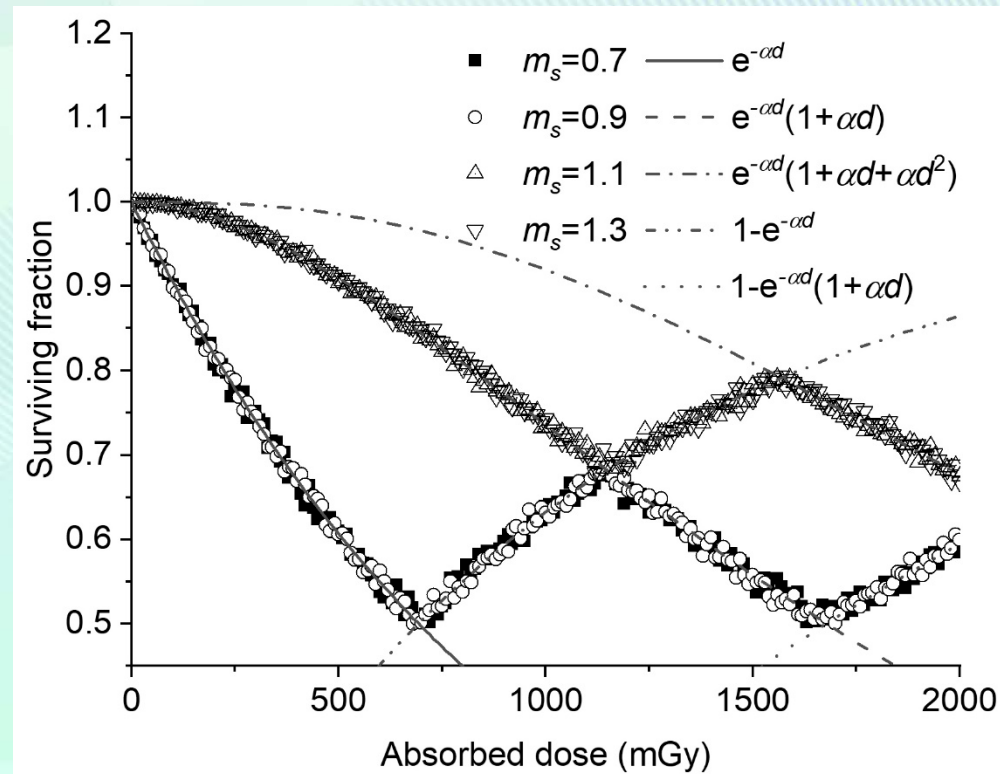
- Feltételezzük, hogy a sugárzás a sejtekben valamilyen “mutagén sérüléseket” okoz, melyek átlagos száma a dózissal arányos (α).
- Ezeknek a száma a sejtekben Poisson-eloszlást követ.
- Mutációk száma az osztódó és a túlélő sejtekben megmaradó “mutagén sérülések” számának és az elpusztuló sejtek miatt bekövetkező többletosztódások révén keletkező spontán mutációk számának a függvénye.
- A keletkező mutációk száma:

$$M = \sum_{i \in D} 2 \times m_i + \sum_{i \in R} m_i + \sum_{i \in A} m_s = \sum_{i \in D} 2 \times m_i + \sum_{i \in R} m_i + n_A \times m_s$$

- Ennek keressük a minimumát a túlélési hányad függvényében.

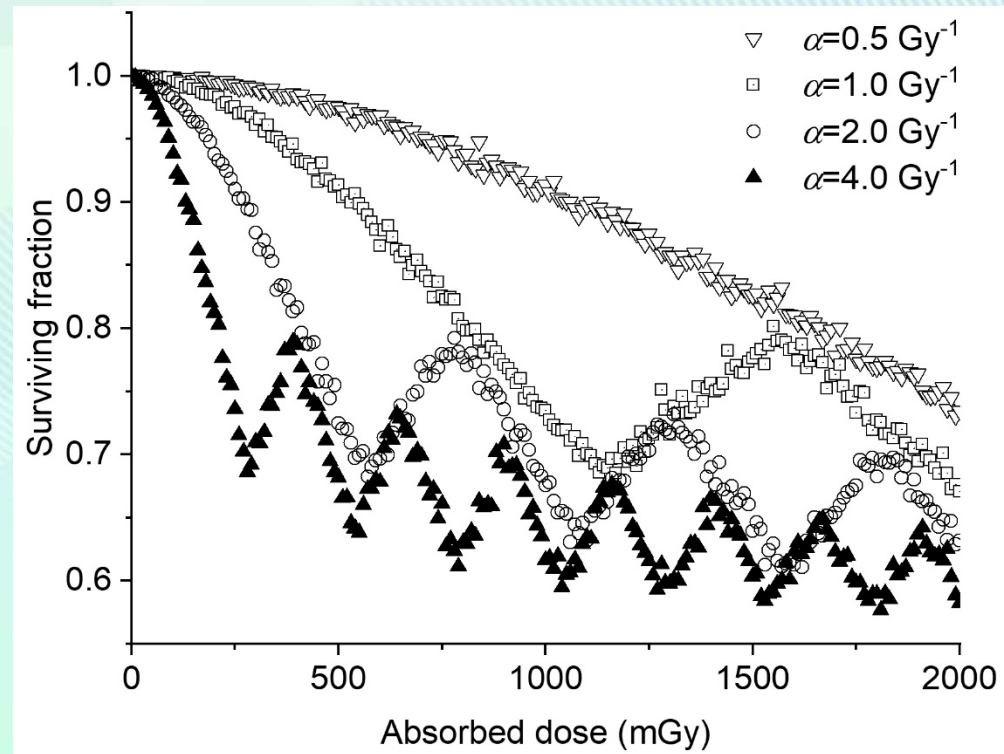
A spontán mutációk száma

- Van hiperszenzitív válasz: paraméterfüggő, hogy hol.
- Kritikus érték az $m_s=1$.
- $0 < m_s < 1$ esetén azonos dózisfüggés.
- $1 < m_s < 2$ esetén egy másik, de ismét azonos dózisfüggés
- Sokat feltételezünk a sejtekről.



A sugárzás által indukált mutációk száma

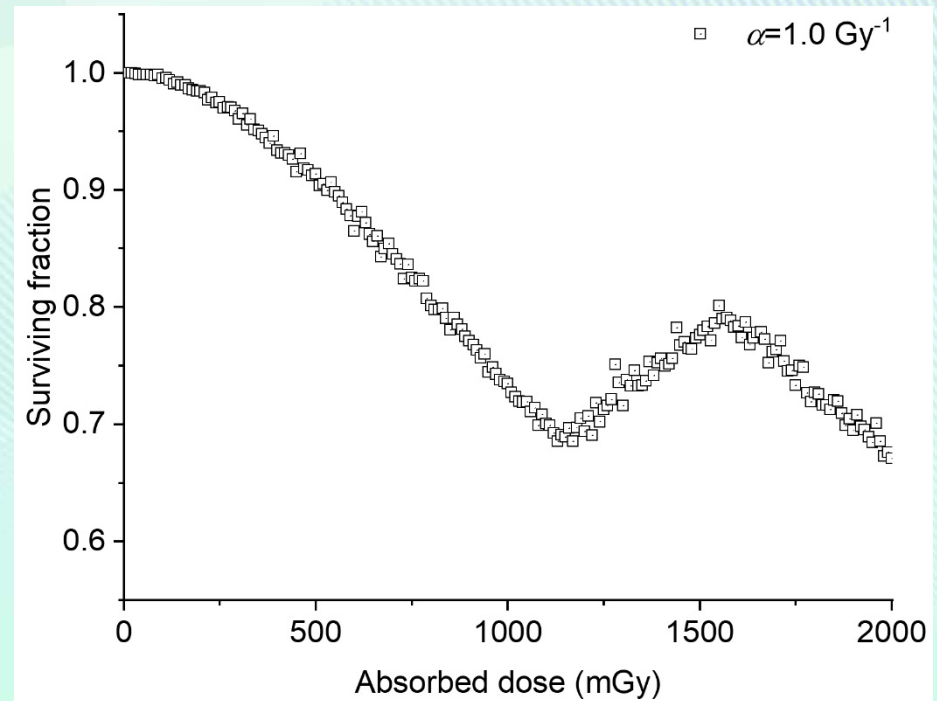
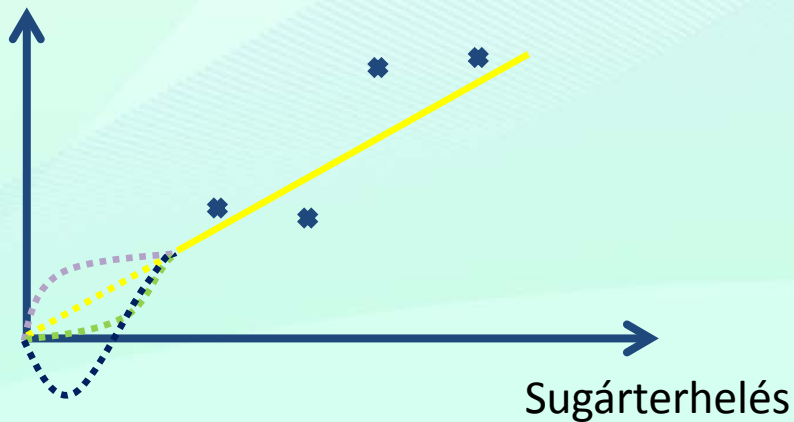
- Ha nő az egységnyi dózis által indukált mutagén sérülések száma, akkor a hiperszenzitív válasz egyre jellemzőbb.
- Kapcsolatban állhat azzal, hogy miért jellemző tumorsejtekre.



Következtetések

- Egy dózistartományban az élő gondoskodik a kockázatkezelésről.
 - Ez itt nem sejtszinten valósul meg.

Egészségi hatás kockázata

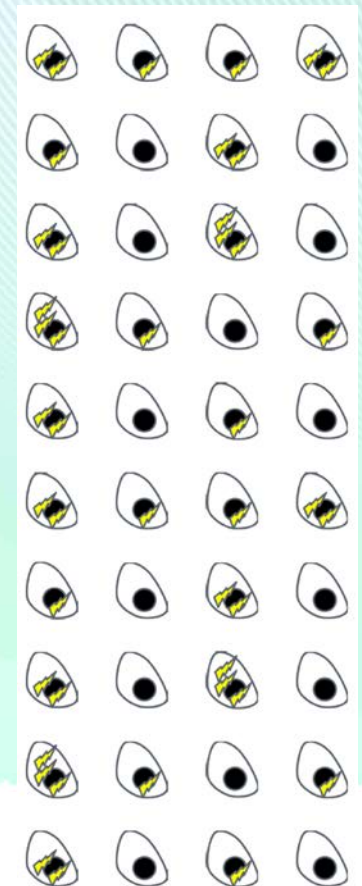


Összefoglaló

- A sugárválaszok dóziszfüggése sejtszinten egészen más lehet, mint a magasabb szerveződési szinteken.
 - Sejtszintű kísérletekből sugárvédelemre vonatkozó következtetéseket nem lehet levonni.
- A numerikus modellek hasznos eszközök abban, hogy megértsük a különböző szerveződési szintekre jellemző sugárválaszok közötti összefüggéseket.
- Az élő rendszerek alapvető jellemzője, hogy képesek alkalmazkodni a környezetükhöz, ami különböző szerveződési szinteken valósulhat meg.
 - Az adott szerveződési szinten való ártalom egy magasabb szerveződési szintre vonatkozó adaptáció megvalósulása lehet.
- A nemlineáris sugárválaszok megértése különösen fontos térben és időben egyenetlen eloszlású sugárterhelések esetén.

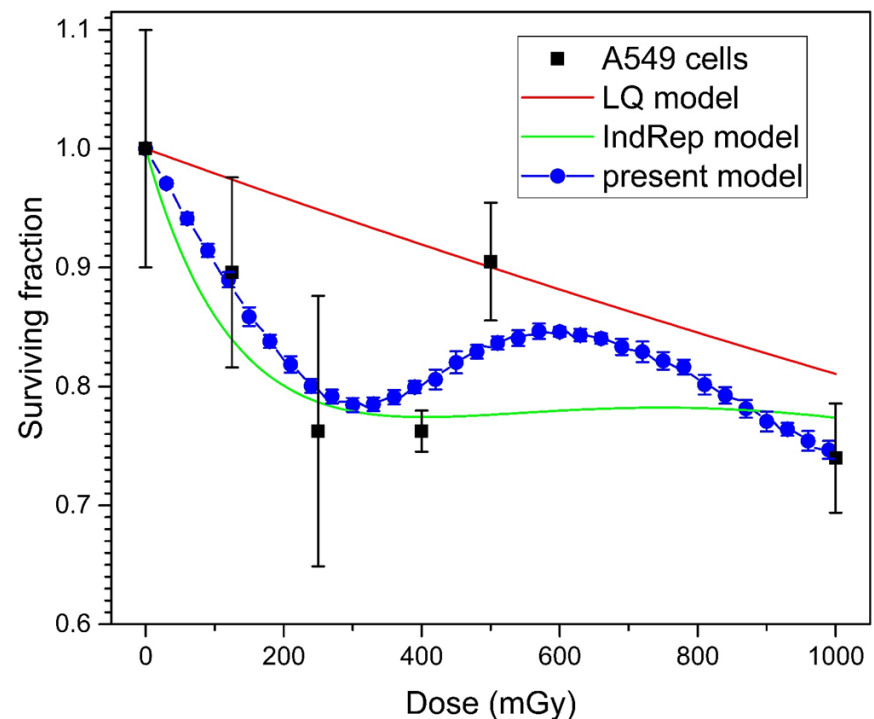
Local model with less smart cells (model 2)

- Cells are placed on a rectangular lattice. The number of pro-mutagenic damages ($N_{PMD}(i, j)$) follows Poisson distribution over the cells ($\lambda = \varphi + \omega \cdot D$).
- Cells detect the average number of pro-mutagenic lesions in their neighbourhood.
- Cells stop dividing if they have more damages than the average damage number in their neighbourhood plus a given threshold (equal to the average number of mutations occurring during cell division (τ)):
 - If $N_{PMD}(i, j) > \tau + \sum_{k, l=-d}^d N_{PMD}(i + k, j + l)$, cell (i,j) stops dividing.



Comparison with experimental data

- The local model (with the LQ model) can provide similarly good fits as the induced repair model.
- The supposed mechanism is biologically plausible.



A biológiai hatás visszahat a dozimetriára is

