

# A vérképző rendszerben ionizáló sugárzás által okozott mutációk kialakulásának numerikus modellezése

Madas Balázs Gergely

XXXIX. Sugárvédelmi Továbbképző Tanfolyam  
Hajdúszoboszló, Hunguest Hotel Béke  
2014. május 14.

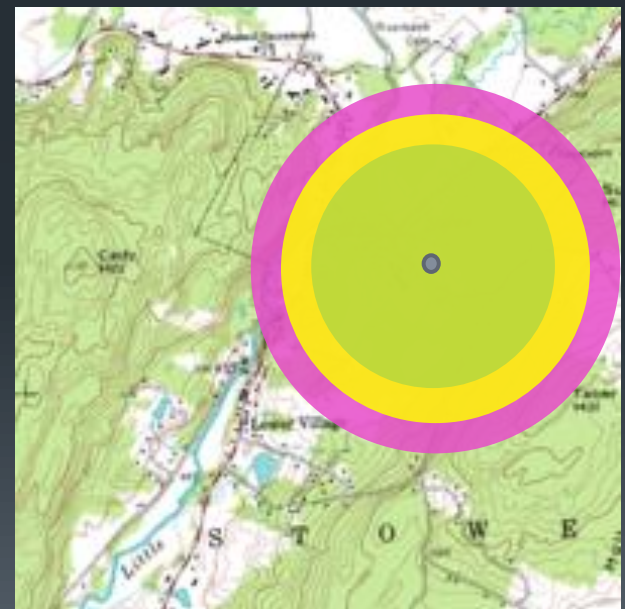
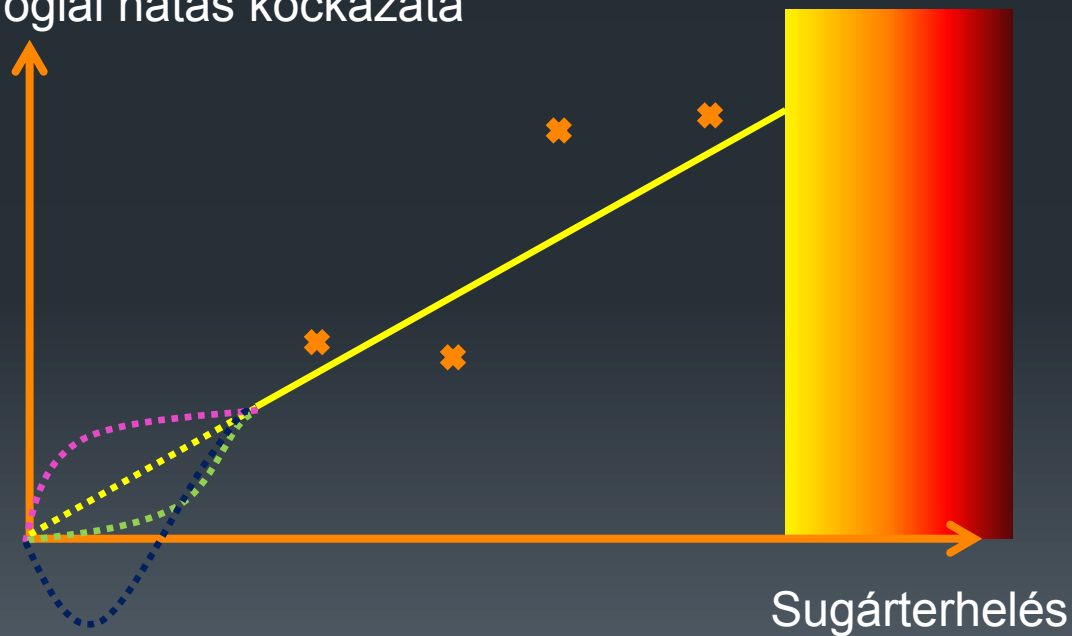


# Tartalom

- Bevezető
  - Sugárvédelem – alapkérdések és a szükséges megközelítés
  - Sugárzás és rákkeletkezés
  - Mutációk és rákkeletkezés
  - Sugárzás és mutációk
    - klasszikus magyarázat
    - egy keveset tárgyalt, de potenciálisan lényeges jelenség
- Célkitűzés – két mechanizmus szerepének összehasonlítása
- Módszerek – az alkalmazott modellek ismertetése
- Korábbi eredmények
  - a sejthalál szerepe
  - dozimetriai megfontolások

# Az ionizáló sugárzás biológiai hatásai

Biológiai hatás kockázata



# Kis dózisok biológiai hatása – Honnan várhatunk válaszokat?

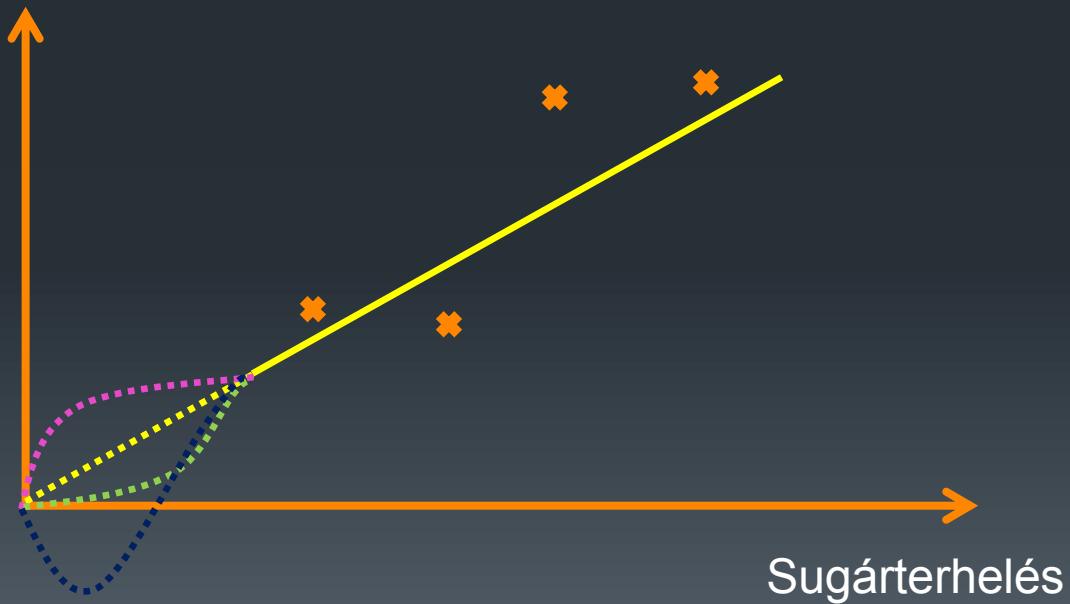
- Sugárepidemiológia
  - kvantitatív információk emberre vonatkozóan
  - megfigyeléseken alapuló tudomány
  - kis dózisoknál szükségképpen pontatlan
  - csak ötleteket ad a mechanizmusokra nézve
- Kísérletek
  - kézben tartott paraméterek
    - információ a mechanizmusokra vonatkozóan
  - sejttenyészeteken végzett kísérletek
  - állatkísérletek
  - nem triviális a kvantitatív eredmények „lefordítása”



- Numerikus modellek szerepe:
  - kapcsolatteremtés
    - a különböző fajok vagy
    - a különböző szerveződési szintek között.

# Sugárzás és rákkeletkezés

Rákkockázat





# Mutációk és rákkeletkezés

- rosszindulatú elváltozások – sok mutáció
- rosszindulatú elváltozások – jellemző mutációk (p53)
- rákkeletkezés folyamatában köztes állapotok bizonyos mutációkkal – kéz a kézben
- vagy ok-okozati összefüggés (klasszikus elgondolás) vagy közös ok (epigenetika)



# Sugárzás és mutációk

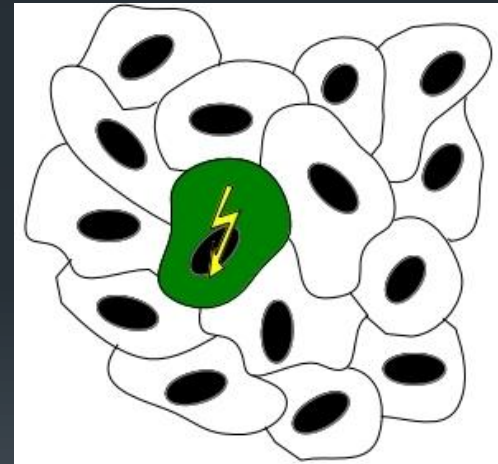
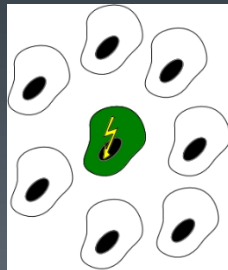
- Az ionizáló sugárzás mutációkat okoz.

# Miért okoz a sugárzás mutációkat?

- Az ionizáló sugárzás DNS-sérüléseket okoz.



- A mutációk keletkezési gyakorisága megnövekszik.
- *A mechanizmus sejtszinten is vizsgálható.*





# Miért okoz a sugárzás mutációkat?

- Sűrűn ionizáló sugárzás hatékonyan pusztítja el a sejteket.

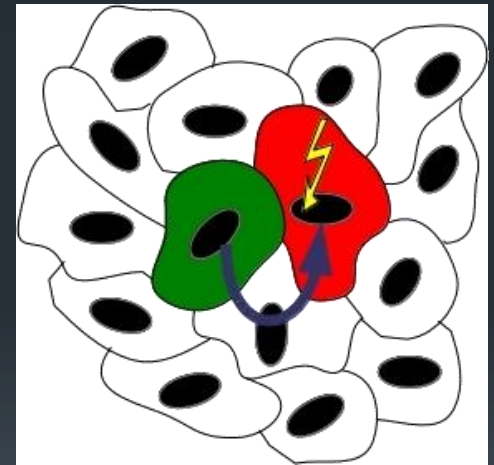


- A szomszédos sejtek emiatt kénytelenek gyakrabban osztódni.



- A mutációk keletkezési gyakorisága megnövekszik.

- *A folyamat csak szövetszinten figyelhető meg.*



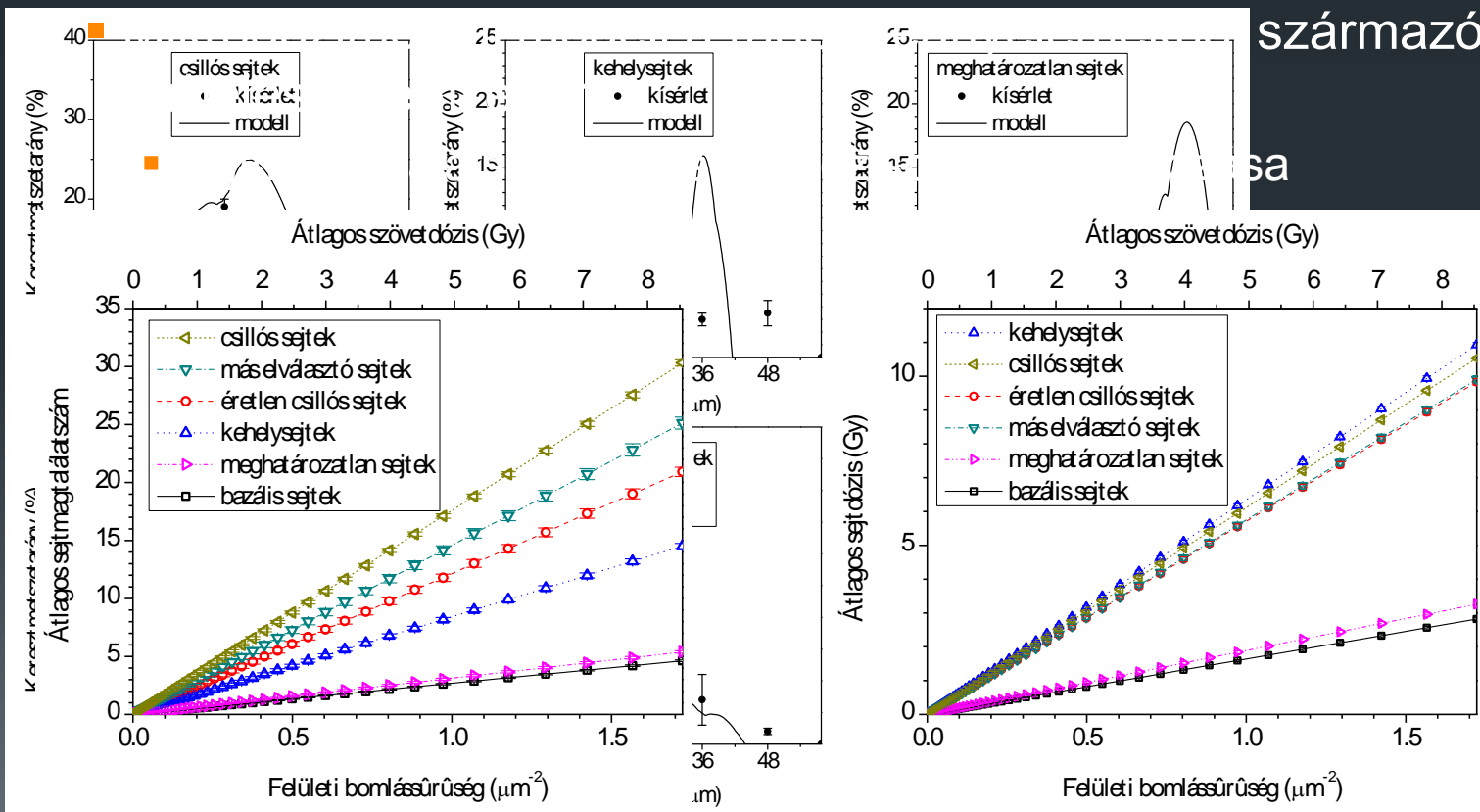


# Célkitűzés

- E két mechanizmus szerepének kvantifikálása
  - nemcsak a nagy hörgők hámszövege esetén,
  - hanem a vérképző rendszer esetén is.

# Módszerek – szövetmodell és mikrodozimetriai modell

- A hörgők hámszövetének matematikai modellje
  - hat sejtípust megkülönböztetve, melyek közül kettő osztódik
  - a sejtgyakoriságra, sejt- és sejtmagtérfogatra és mélységi eloszlásra vonatkozó kísérleti adatok alapján



# Módszerek – mutációk kialakulását leíró modell

- Feltevések:

- a sugárzás által okozott DNS-sérülések száma egyenesen arányos a sejt dózissal,  $P_r^i = \beta \cdot D_i$

- a sejtosztódási gyakoriság megegyezik a sejtpusztulási gyakorisággal,

$$N_{ia} = \frac{N_p^S}{T}$$

- a túlélési valószínűség exponenciálisan csökken a sejtmaggal kölcsönhatásba lépett  $\alpha$ -részecskék számával,

$$p_s^i = \exp(-b \cdot n)$$

- a DNS-sérülések javítása az időnek hiperbolikus függvénye,

$$p_{nr}(t) = \frac{1}{1 + t/\tau}$$

- az újonnan keletkezett mutációk száma megegyezik az osztódás pillanatában nem kijavított DNS-sérülések számával.

$$m = \frac{\sum_i \exp(-b \cdot n_i) \cdot \frac{1}{T} \cdot \left(0.045 \cdot \log\left(1 + \frac{T}{\tau}\right) + 5.99 + \beta \cdot D_i \cdot \left(0.0375d \cdot \log\left(1 + \frac{T}{\tau}\right) + 0.0818d\right)\right)}{\sum_i \exp(-b \cdot n_i)}$$

# Módszerek – a két mechanizmus szerepének összehasonlítása

- A numerikus modellben a két mechanizmus hatása ki és bekapcsolható, ebből négy eset adódik:
  - Mindkét mechanizmust figyelembe vesszük – valós eset

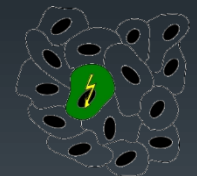
$$m = \frac{\sum_i \exp(-b \cdot n_i) \cdot \frac{1}{T} \cdot (0.045 \cdot \log(1 + T/\tau) + 5.99 + \beta \cdot D_i \cdot (0.0375d \cdot \log(1 + T/\tau) + 0.0818d))}{\sum_i \exp(-b \cdot n_i)}$$



- Csak a sejtosztódási gyakoriság növekedését vesszük figyelembe.

$$m = \frac{\sum_i \exp(-b \cdot n_i) \cdot \frac{1}{T} \cdot (0.045 \cdot \log(1 + T/\tau) + 5.99 + \beta \cdot \mathbf{X} \cdot (0.0375d \cdot \log(1 + T/\tau) + 0.0818d))}{\sum_i \exp(-b \cdot n_i)}$$

0



- Csak a sugárzás által okozott DNS-sérüléseket vesszük figyelembe.

$$m = \frac{\sum_i \exp(-b \cdot n_i) \cdot \frac{1}{\mathbf{X}} \cdot (0.045 \cdot \log(1 + \mathbf{X}/\tau) + 5.99 + \beta \cdot D_i \cdot (0.0375d \cdot \log(1 + \mathbf{X}/\tau) + 0.0818d))}{\sum_i \exp(-b \cdot n_i)}$$

T<sub>0</sub>      T<sub>0</sub>

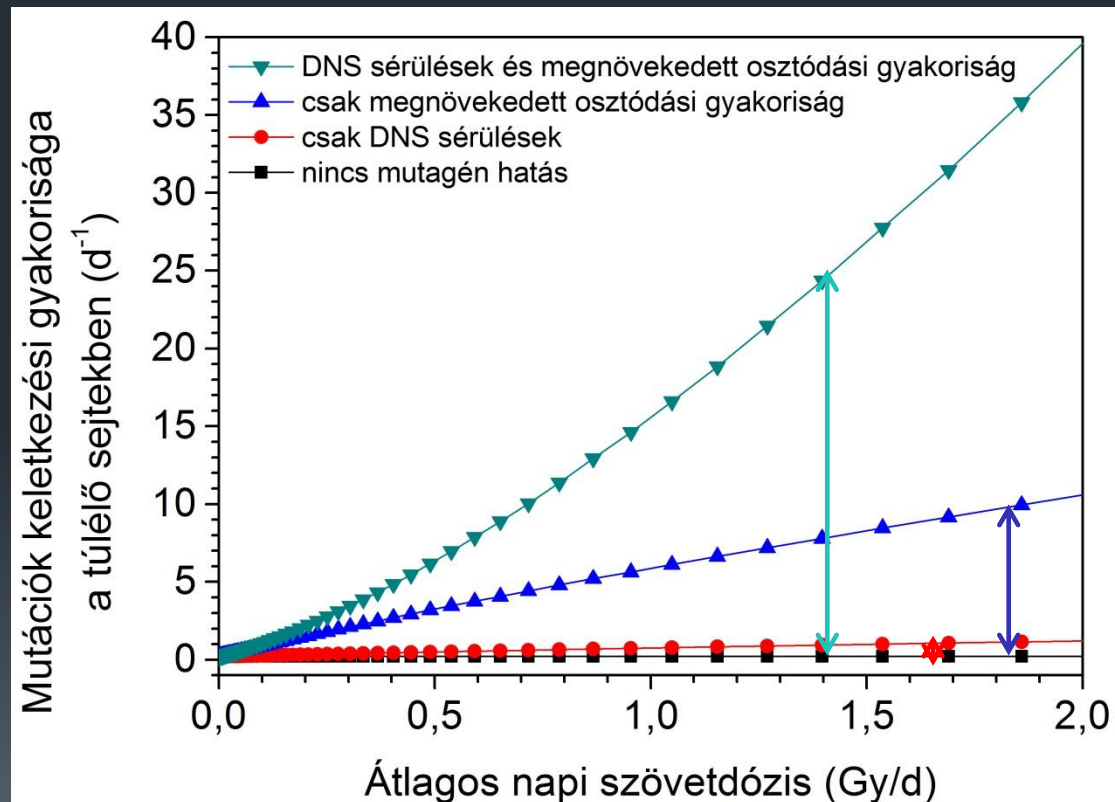
- Mindkét mechanizmust figyelmen kívül hagyjuk – spontán mutációs gyakoriság.

$$m = \frac{\sum_i \exp(-b \cdot n_i) \cdot \frac{1}{\mathbf{X}} \cdot (0.045 \cdot \log(1 + \mathbf{X}/\tau) + 5.99 + \beta \cdot \mathbf{X} \cdot (0.0375d \cdot \log(1 + \mathbf{X}/\tau) + 0.0818d))}{\sum_i \exp(-b \cdot n_i)}$$

T<sub>0</sub>      0      T<sub>0</sub>

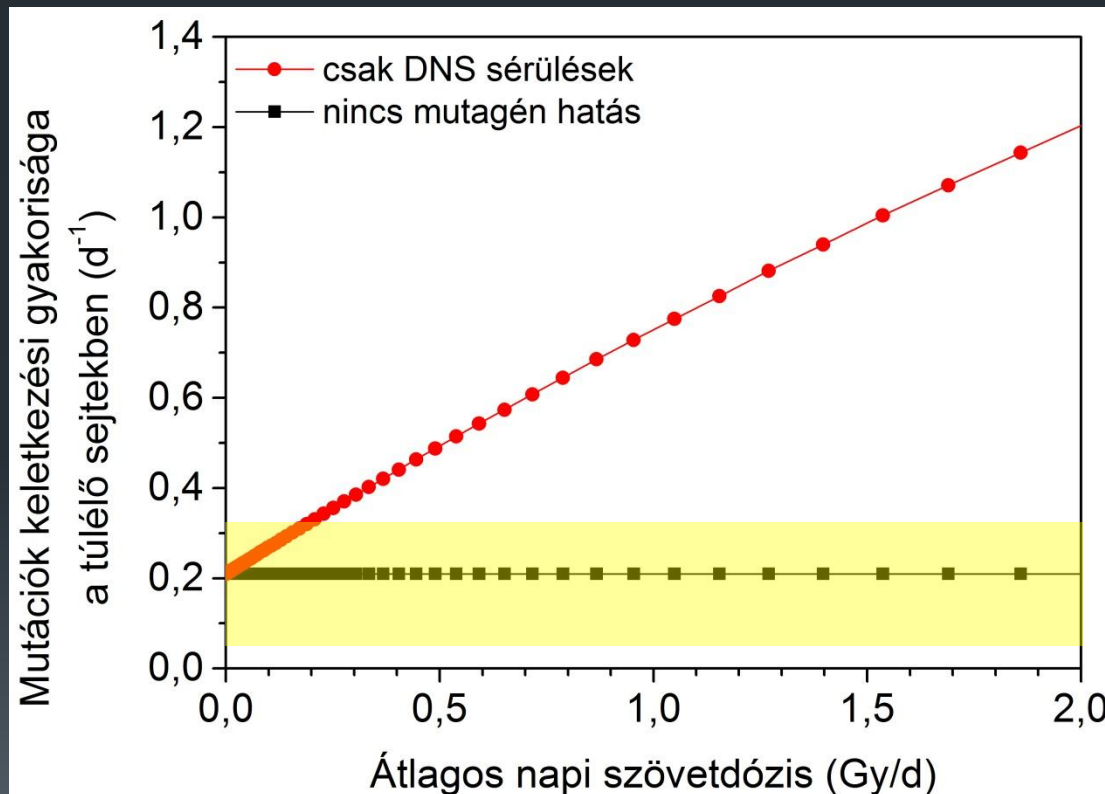
# Eredmények – a sejtpusztulás jelentősége

- A sejtpusztulás miatt megnövekedett osztódási gyakoriság a domináns folyamat.
  - A nem érzékeny sejtek terhelését is figyelembe kell venni.
- A sejt pusztulását nem eredményező DNS sérülések szerepe kicsi.
- A két mechanizmus hatása nem additív.



# Eredmények – kísérleti adatokkal való összehasonlítás I.

- Spontán mutációs gyakoriság
    - szimulációk –  $0.210 \text{ d}^{-1}$
- ∈
- kísérletek –  $0.058$ – $0.314 \text{ d}^{-1}$  (Lynch 2010 Proc Natl Acad Sci 107:961-968 alapján)

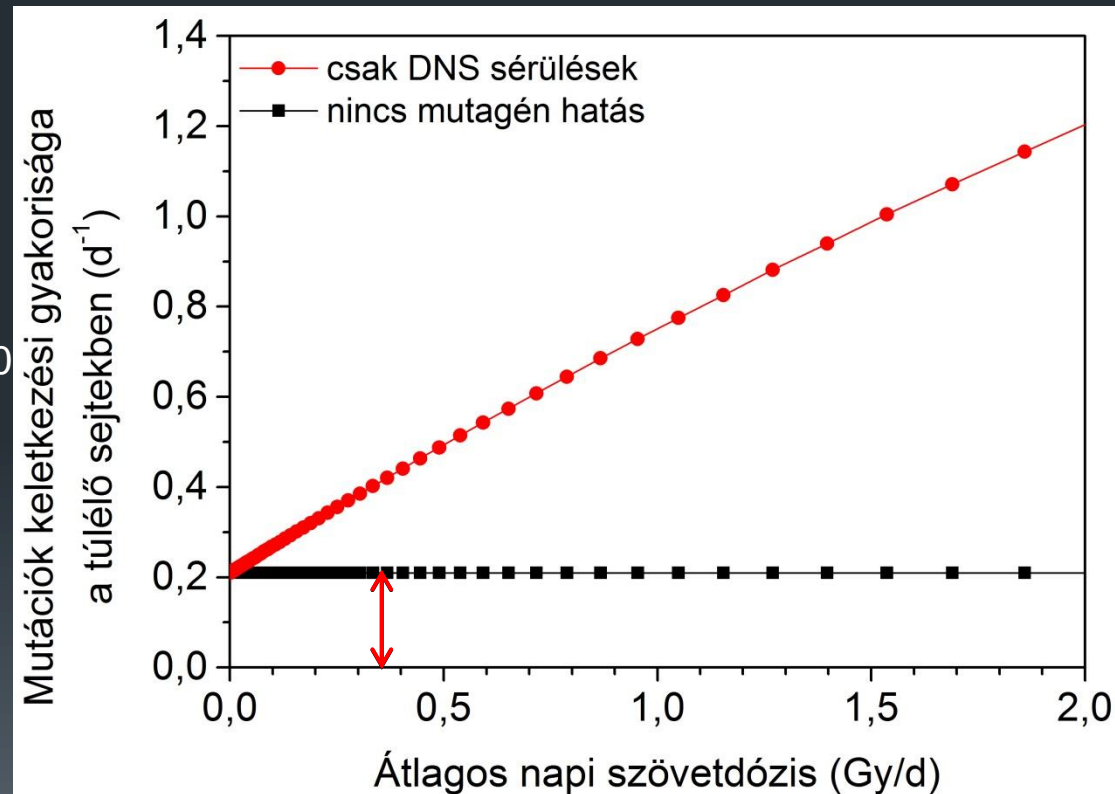


# Eredmények – kísérleti adatokkal való összehasonlítás II.

- Kétszerező dózis
  - 366 mGy szövetdózis



- 203 mGy átlagos sejtdózis az osztódásra képes sejtekben
- in vitro kísérleti adatok - 200 mGy (Albertini et al. 1997 Radiat Res 148:S76-S86)
- Többsejtű élőlényekben a mutációk keletkezési gyakoriságát a sugárzás sokkal nagyobb mértékben növelheti, mint ami az *in vitro* kísérletekből adódik.








# Miért a vérképző rendszer?

- Rosszindulatú elváltozások korai megjelenése – mutációkra gyakorolt hatás jelentősége nagyobb lehet.
- Térben egymástól távoli sejtek.
  - Térbeli elhelyezkedés a biológiai választ feltételezhetően kevésbé módosítja.
  - Differenciált sejtek szelektív besugárzása megvalósítható.
- Maximális szöveti súlyfaktor.



# Dozimetriai (és egyéb) megfontolások

- Hogyan tekintünk a sejtpusztulásra?
- Mely sejteket kell figyelembe venni a dozimetriában?
- Szöveti súlyfaktorok meghatározása?
- Milyenek a mutációk és miért ilyenek?



# Köszönet illeti

- Balásházy Imrét, mint témavezetőt.
- Magyarországot és az Európai Uniót, ugyanis a kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlik. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg (A2-EPFK-13-0160).



## Bővebben...

- Madas, B.G., Balásházy, I., 2011. Mutation induction by inhaled radon progeny modeled at the tissue level. *Radiat Environ Biophys* 50(4):553–570.
- Madas, B. G., 2012. A hörgők hámszövetében  $\alpha$ -részecskék hatására keletkezett mutációk kialakulásának numerikus modellje. *Sugárvédelem* 5(1):1–11.
- <http://mutaciok-a-szomszedban.blogspot.com/>