

BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #10

Krzysztof Wojciech Fornalski

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska

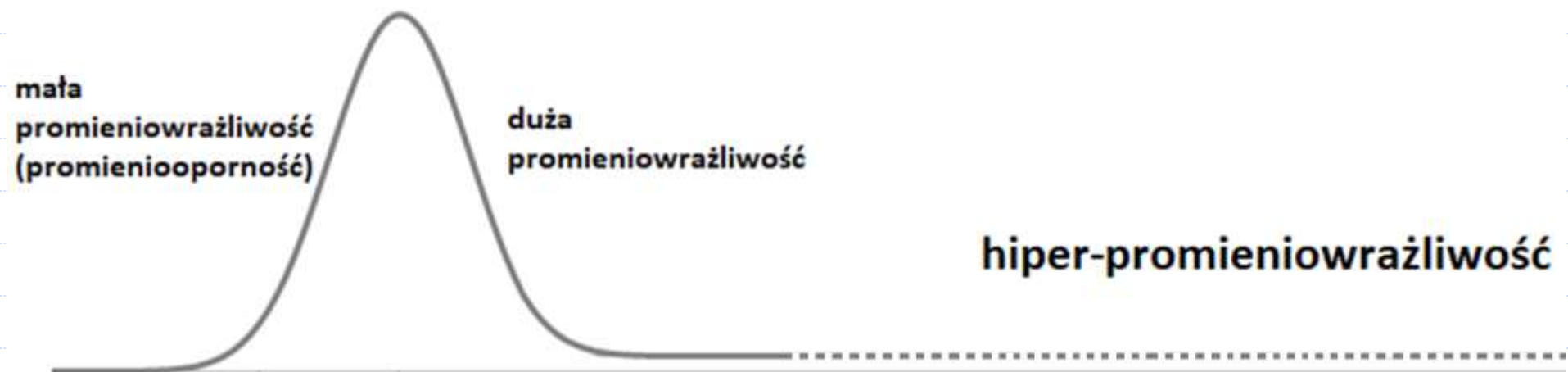


PRZYPOMNIENIE Z POPZEDNIEGO WYKŁADU

Promieniowrażliwość

- ◆ Promieniowrażliwość jest więc cechą osobniczą, czyli opisaną rozkładem Gaussa
- ◆ Hiper-promieniowrażliwość – cecha rzadka

Promieniowrażliwość

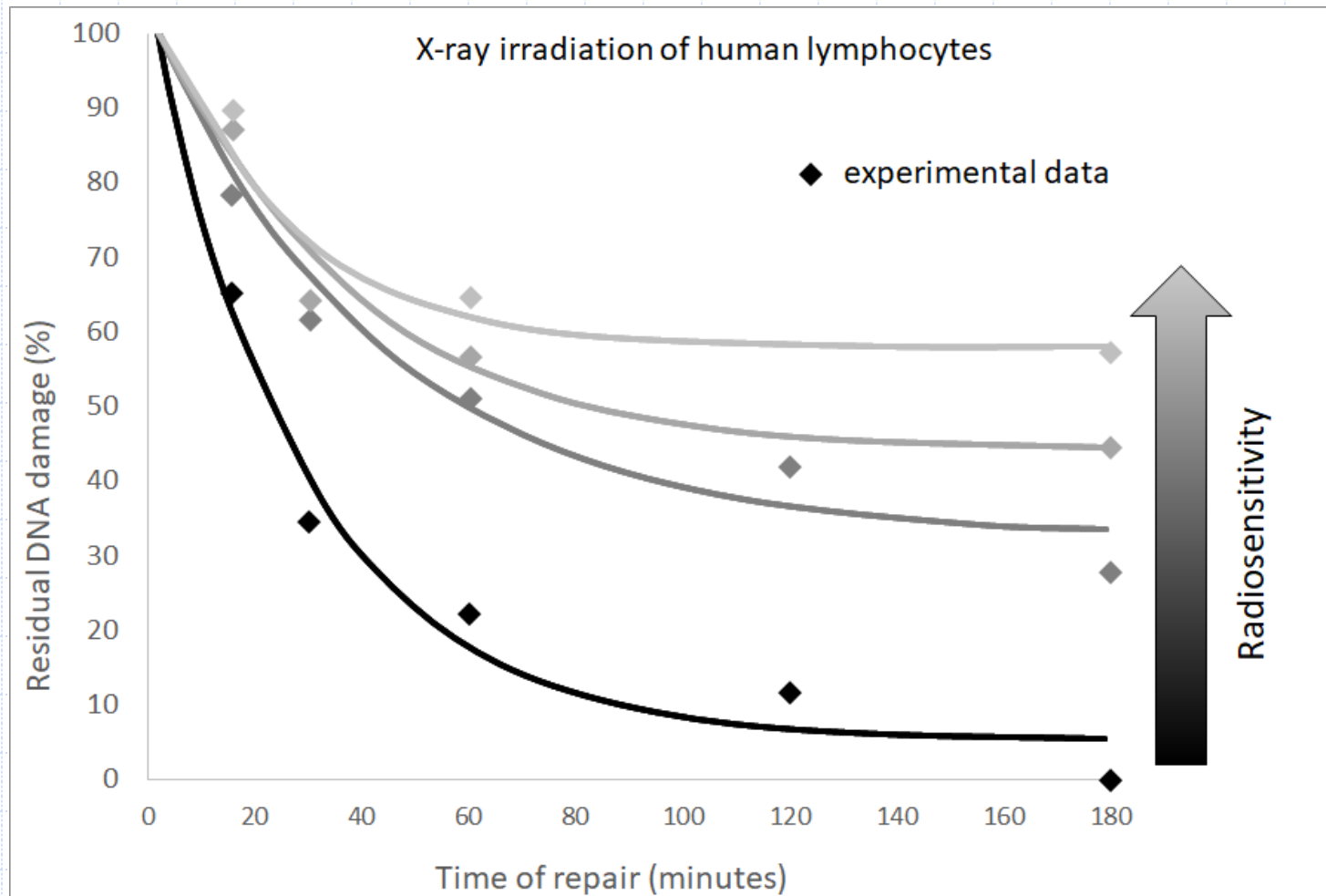


Zasada Bergonié-Tribondeau (1903)

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

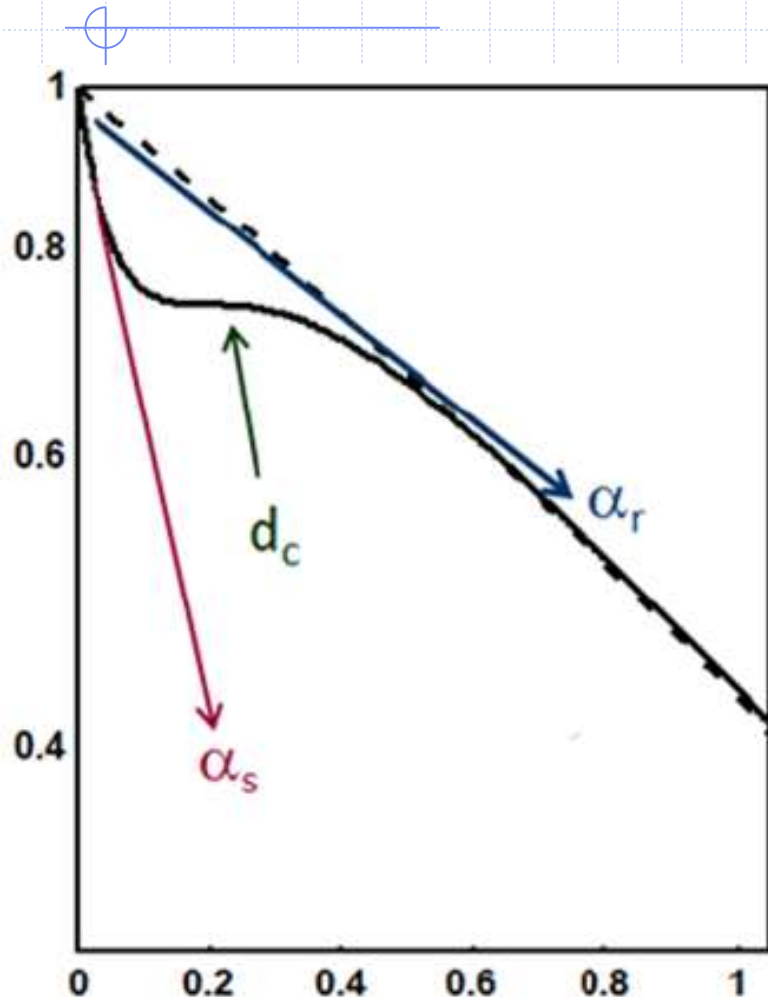
◆ Przykłady: szpik kostny, gonady, komórki nabłonkowe, komórki macierzyste

Do jakiego poziomu można naprawić uszkodzenia popromienne?



Funkcje
Bodgi'ego

Hiper-promieniowrażliwość i model Joiner'a



Okazuje się, że u niektórych osób obserwuje się mieszany efekt bardzo dużej nadwrażliwości na małe dawki promieniowania jonizującego (HRS, ang. *Low-Dose Hyper-Radiosensitivity*) z efektem zwiększonej oporności (IRR, ang. *Increased Radioresistance*) na dawki nieznacznie większe, powyżej 300 mGy. Odpowiedź ta obserwowana jest zazwyczaj u pacjentów leczonych na choroby nowotworowe, których system immunologiczny jest modulowany przez różne czynniki

modyfikacja w modelu liniowo-kwadratowym parametru alfa:

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

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

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

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



NIESTABILNOŚĆ GENOMOWA (GENOMIC INSTABILITY)

Niestabilność genomowa

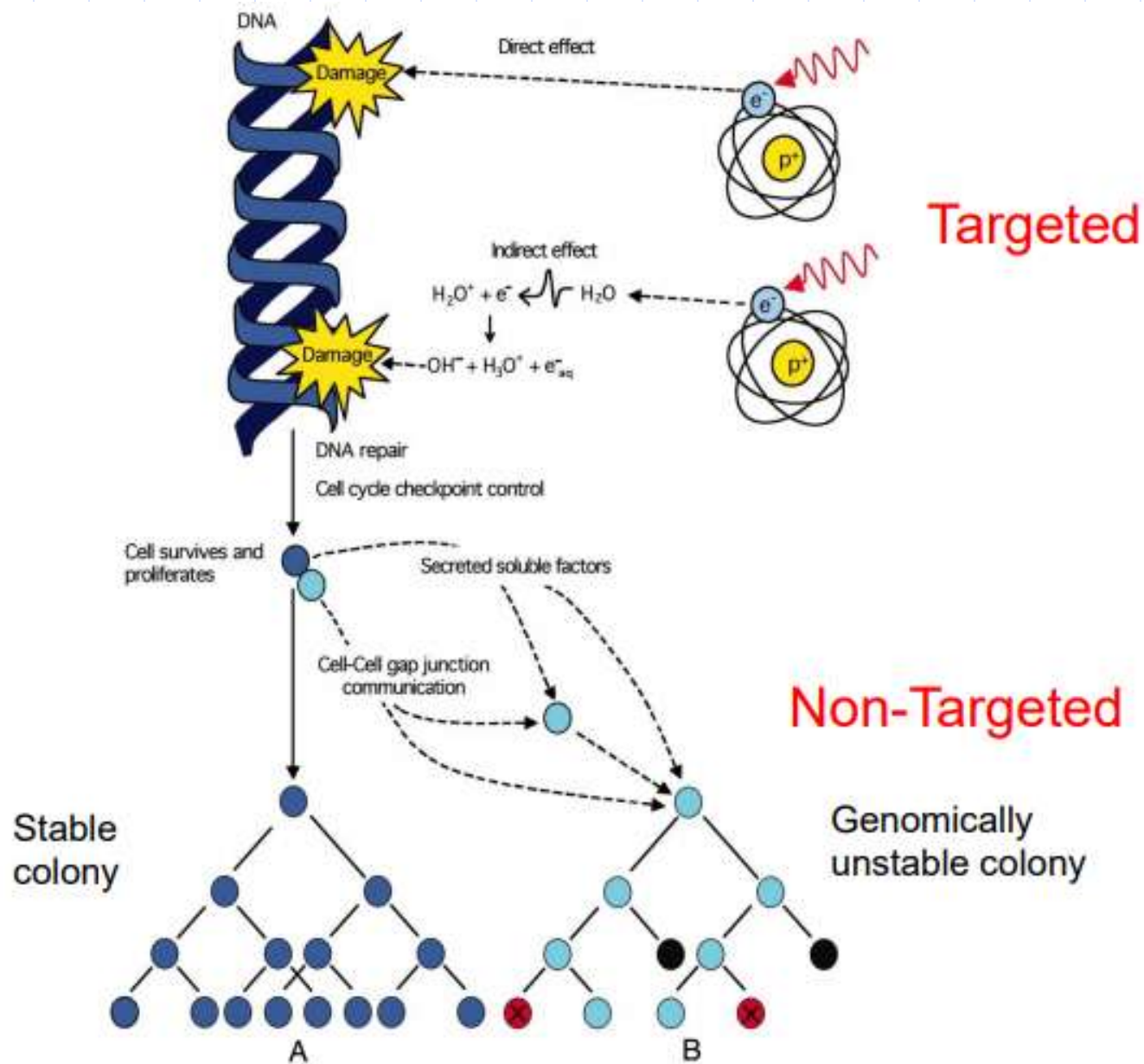
- ◆ W naszym DNA istnieje ok. 30 000 genów, z czego ok. 300 (czyli ok. 1%) to geny onkogenne, których uszkodzenie może doprowadzić do transformacji nowotworowej komórki
- ◆ Wśród nich wymienić można: protoonkogeny, geny supresorowe oraz geny mutatorowe
- ◆ **protoonkogeny** – kodują m.in. białka kontrolujące prawidłowy przebieg replikacji DNA, proliferacji i różnicowanie komórek. Do aktywacji protoonkogenów (i powstania onkogenów) dochodzi na skutek mutacji punktowych, translokacji chromosomowych lub amplifikacji. Onkogeny na poziomie komórkowym mają charakter dominujący;

Niestabilność genomowa

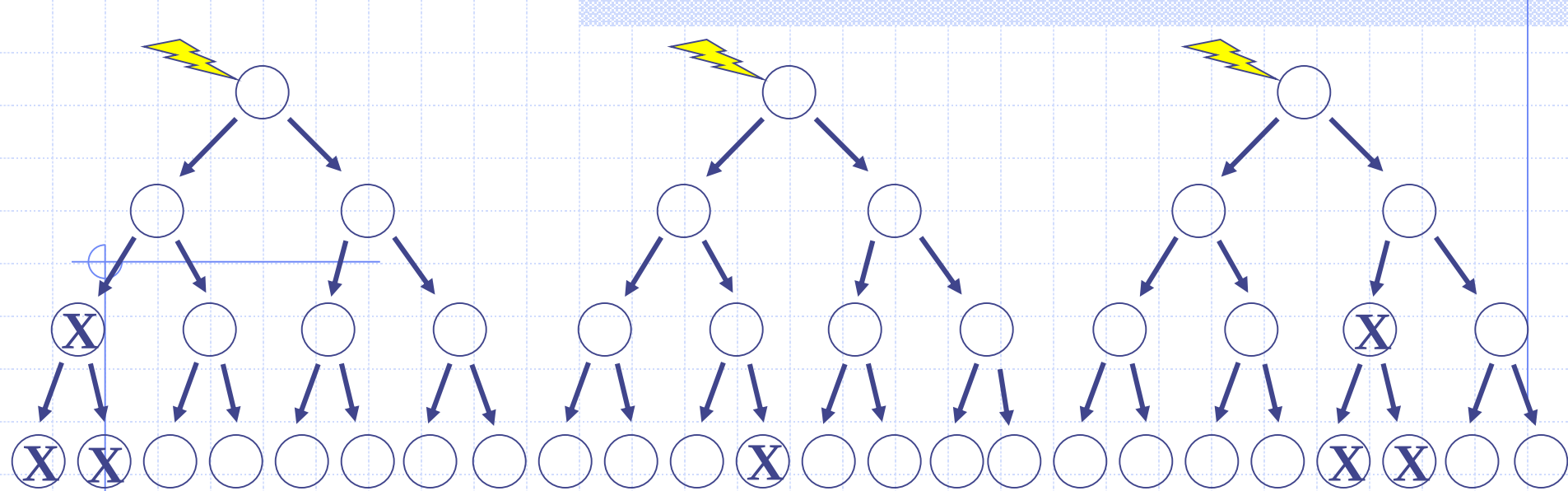
- ◆ **geny supresorowe** – zwane „strażnikami genomu” (gatekeepers). Są odpowiedzialne za kontrolę replikacji i stabilności genetycznej komórki. Kodują m.in. białka, które biorące udział w kontroli cyklu komórkowego, apoptozie;
- ◆ **geny mutatorowe** – zwane „opiekunami genomu” (caretakers). Kodują białka, które biorą udział w procesach usuwania źle sparowanych zasad, a ich inaktywacja prowadzi do niestabilności mikrosatelitarnej (Microsatellite Instability, MSI).
- ◆ Utrata funkcji pojedynczego allelu (tzw. pierwsze zdarzenie wg hipotezy Knudsona) genów supresorowych i mutatorowych może być przyczyną dziedzicznych zespołów predyspozycji do rozwoju nowotworów (allel – jedna z wersji genu)
- ◆ O hipotezie Knudsona będziemy jeszcze mówić przy okazji procesów nowotworzenia

Niestabilność genomowa

- ◆ Dotychczas zajmowaliśmy się takimi uszkodzeniami DNA, po których dochodziło do relatywnie szybkich zmian (np. SSB, DSB, aberracje chromosomowe) lub śmierci komórki (krzywe przeżywalności)
- ◆ Jednakże z niewielkim prawdopodobieństwem mogą pojawić się uszkodzenia genów supresorowych i mutatorowych, które dadzą efekt z dużym opóźnieniem, np. po kilku cyklach komórkowych, kiedy nieprawidłowo naprawiane spontaniczne uszkodzenia doprowadzą do widocznych zmian i/lub gdy zostanie zablokowana apoptoza (która w normalnej sytuacji wyeliminowałaby taką komórkę)
- ◆ Stąd nazwa niestabilność genomowa (czasem: genetyczna)



Morgan & Sowa, PNAS 102, 14127-8 (2005)



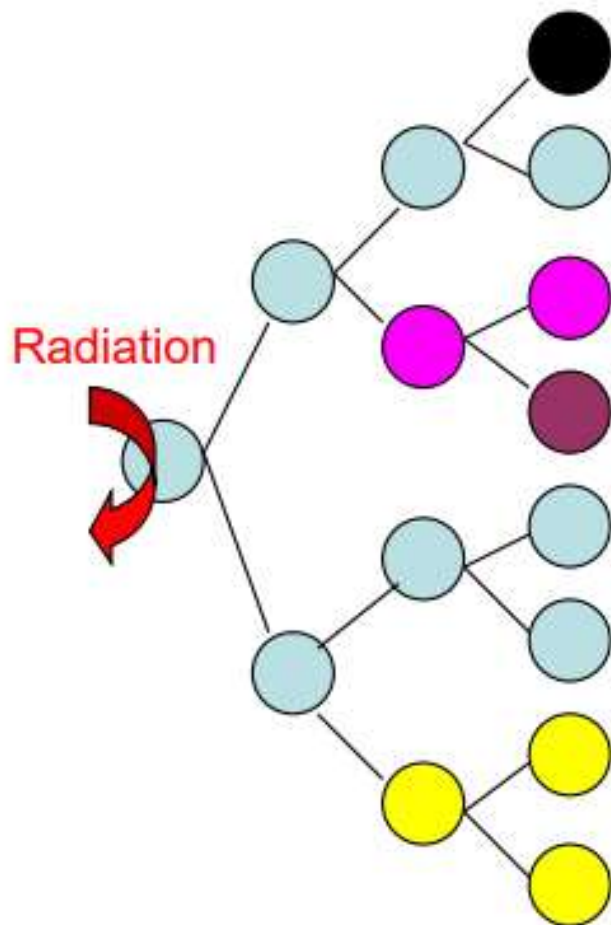
RADIATION INDUCED GENOMIC INSTABILITY

mutations arise in the descendants of irradiated cells

- high frequency event
- saturates at low doses
- ?threshold phenomenon

RADIATION-INDUCED GENOMIC INSTABILITY

Increased rate of genomic alterations in the progeny of irradiated cells

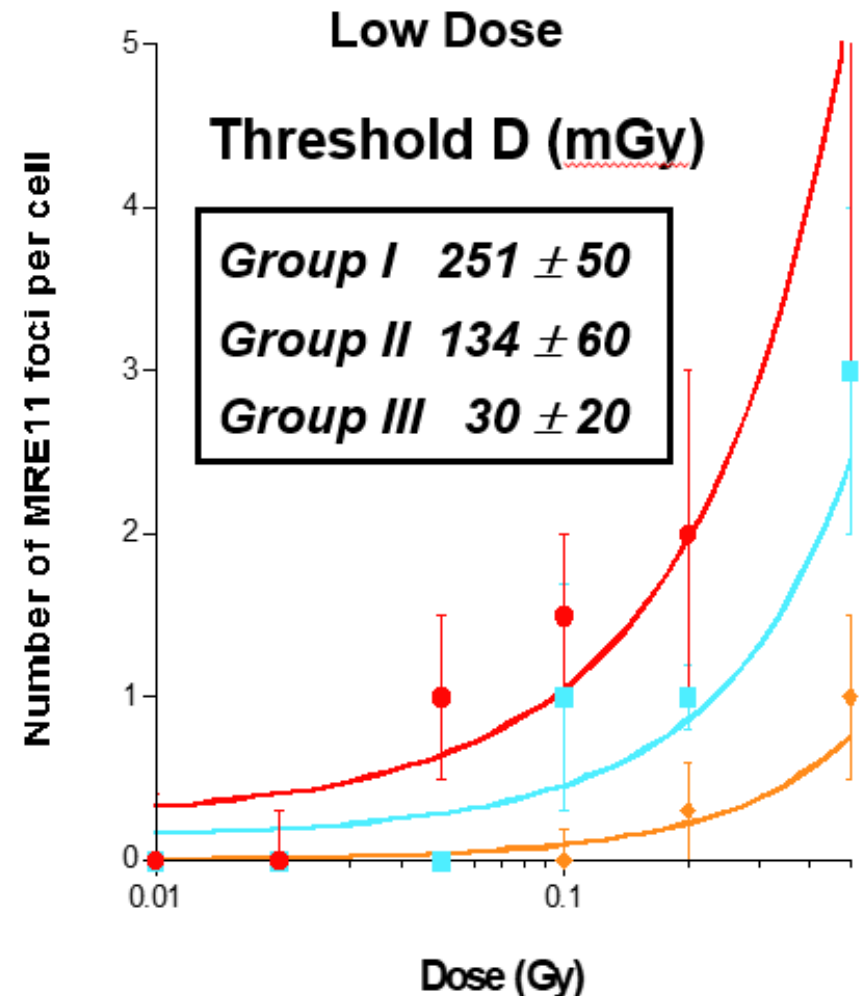
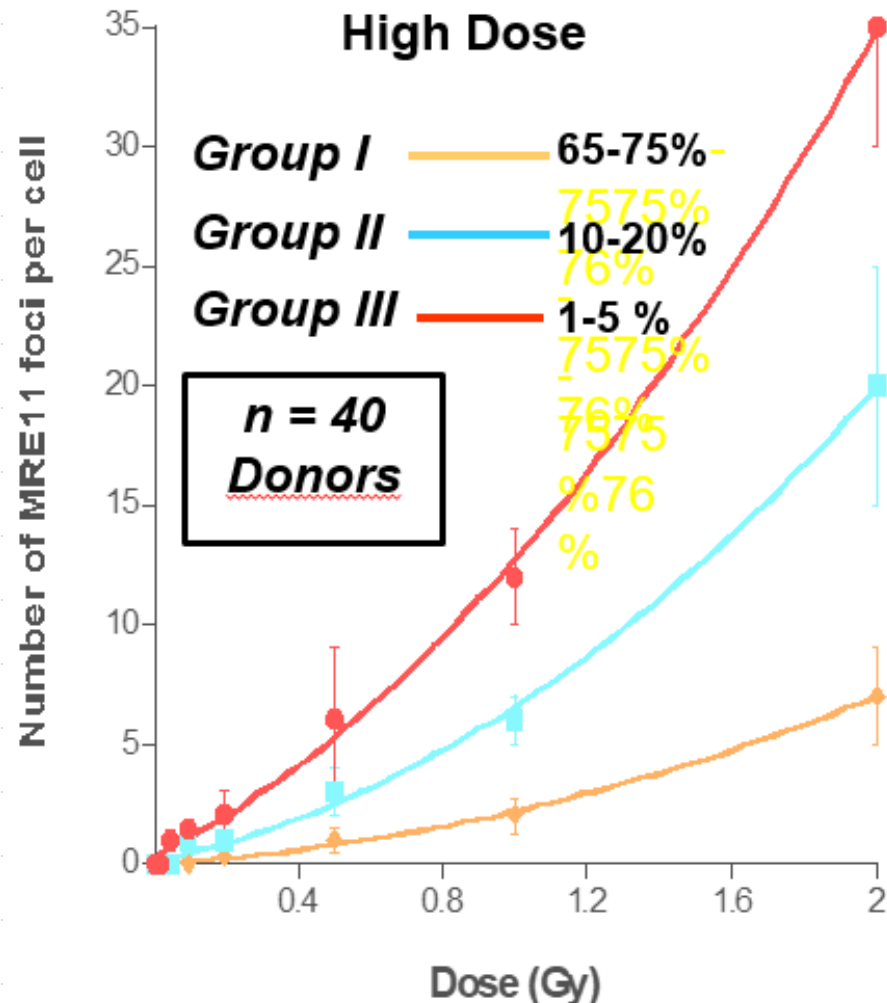


Manifests as:

- chromosomal rearrangements
- micronuclei
- aneuploidy
- delayed mutation
(spectrum different)
- gene amplification
- cell killing

Próg na pojawianie się niestabilności genetycznej?

Ludzkie fibroblasty - MRE11 foci (genomic instability)



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

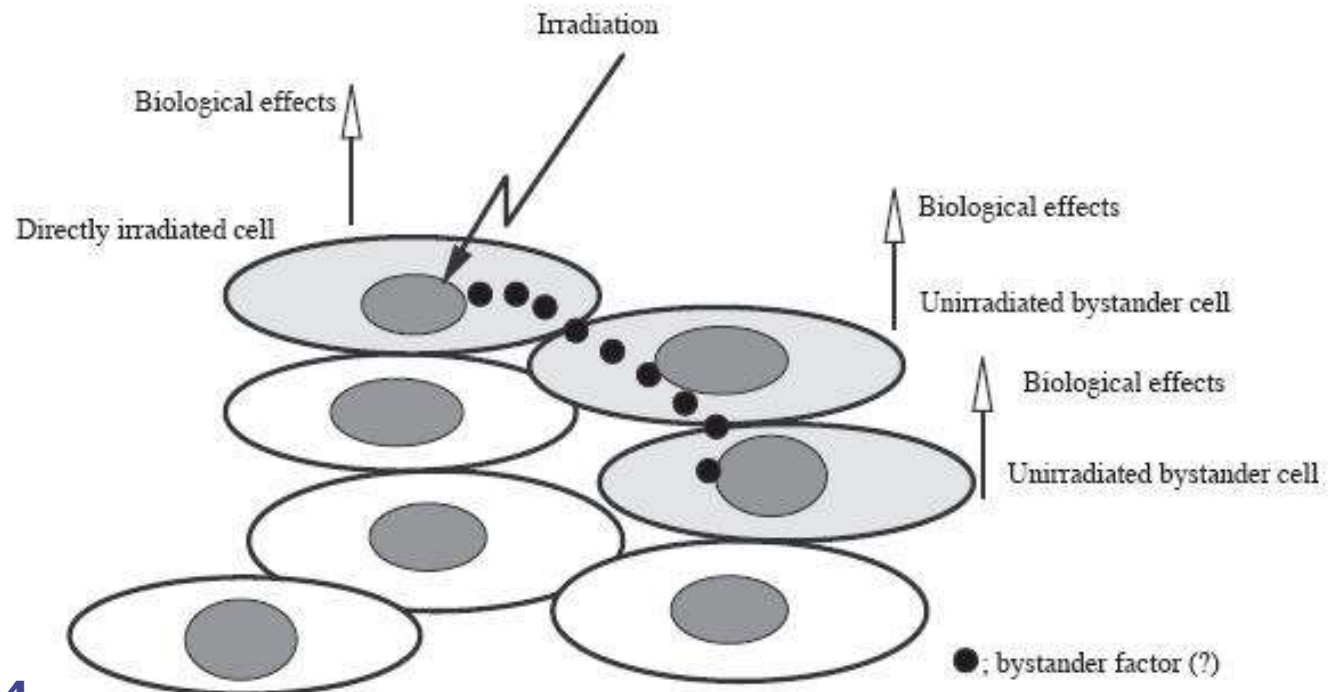
- PROMIENIOWRAŻLIWOŚĆ**
- NIESTABILNOŚĆ GENOMOWA**
- EFEKT SĄSIĘDZTWA**
- ODPOWIEDŹ ADAPTACYJNA**



EFEKT SĄSIEDZTWA (EFEKT WIDZA, BYSTANDER EFFECT)

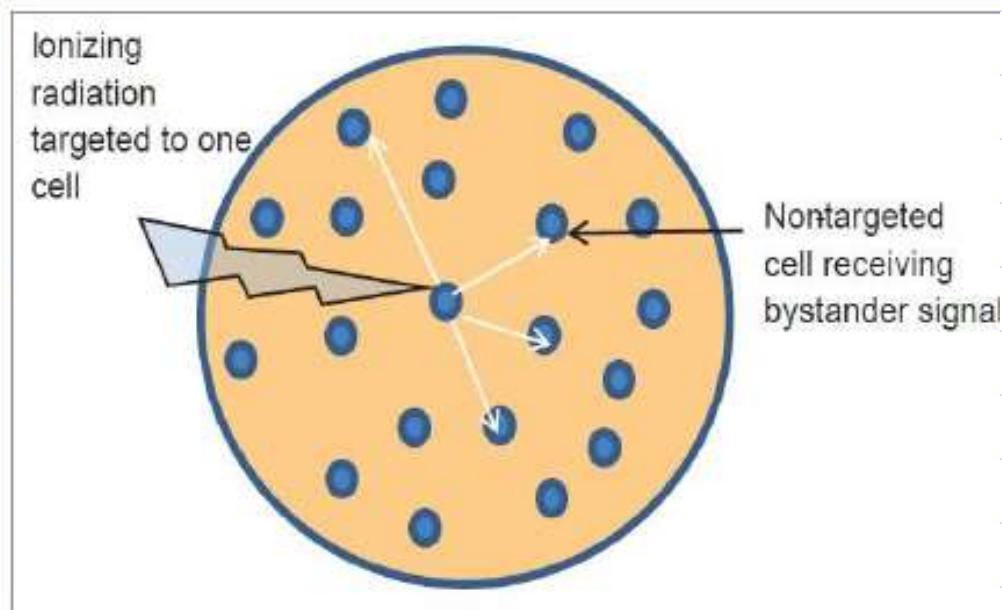
Efekt sąsiedztwa, efekt widza (*bystander effect*)

- ◆ Napromieniona komórka wysyła sygnał do sąsiadów, którzy reagują analogicznie do napromienienia
- ◆ Efekt relatywnie niedawno odkryty, ma duże znaczenie kliniczne (radioterapia i marginesy napromienienia)



Efekt sąsiedztwa (Bystander Effects)

- Efekt polegający na pojawianiu się różnego rodzaju efektów takich jak: obniżenie przeżycia, mutageneza, kancerogeneza, apoptoza, itd. W komórkach które nie są bezpośrednio napromienione.
- Dzieje się tak na skutek emitowania czynników i sygnałów przez komórki, które zostały bezpośrednio napromienione.



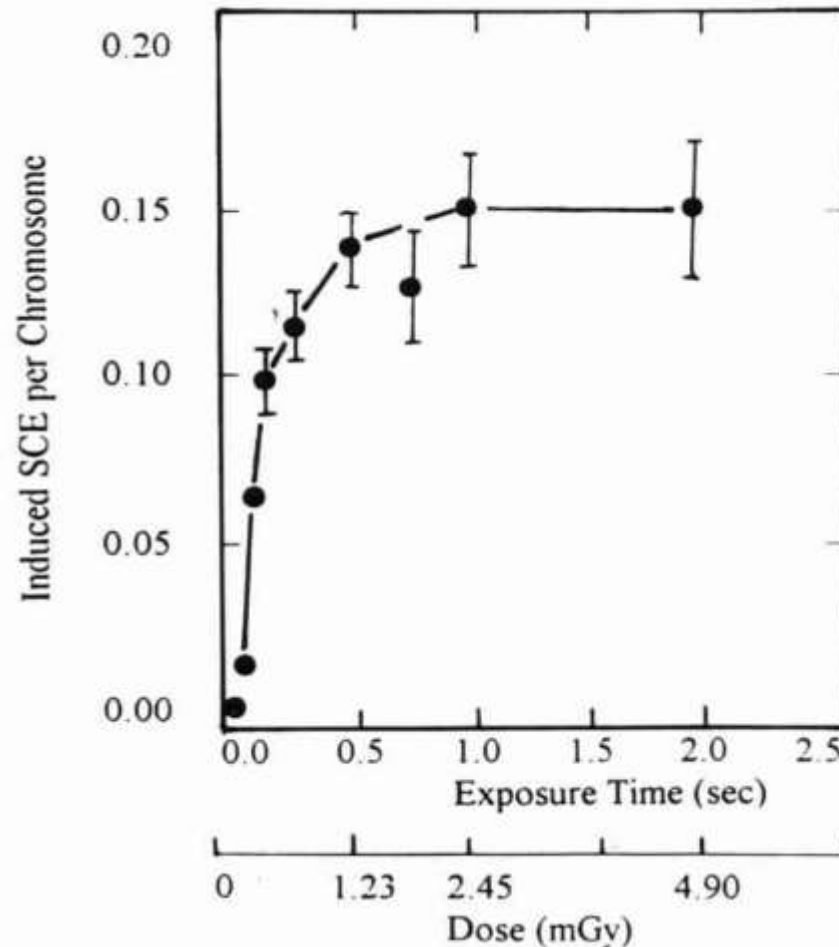
Efekt sąsiedztwa

- ◆ Molekularne czynniki sygnalizacyjne (np. wolne rodniki, histony H2AX) uwalniane przez komórki napromieniane indukują ścieżki sygnałowe w komórkach sąsiednich, powodując m.in. ich uszkodzenie
- ◆ Rozchodzenie czynników sygnalizacyjnych może zachodzić poprzez wysyłanie ich do otoczenia międzykomórkowego, bądź poprzez międzykomórkowe połączenia szczelinowe (z komórki do komórki)

Efekt sąsiedztwa historycznie

- ◆ Jeden z pierwszych eksperymentów, który potwierdził występowanie efektu sąsiedztwa (zwanego też efektem widza), odbył się na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku. Polegał on na napromienieniu 1% komórek jajnikowych chomika chińskiego niską dawką promieniowania jonizującego. W wyniku tego naświetlenia aż 30% komórek uległo uszkodzeniu. Co więcej, zwiększając dawkę od 0,3 do 2,5 mGy liczba uszkodzeń rosła, zaś dla większych dawek ich liczba pozostawała stała.

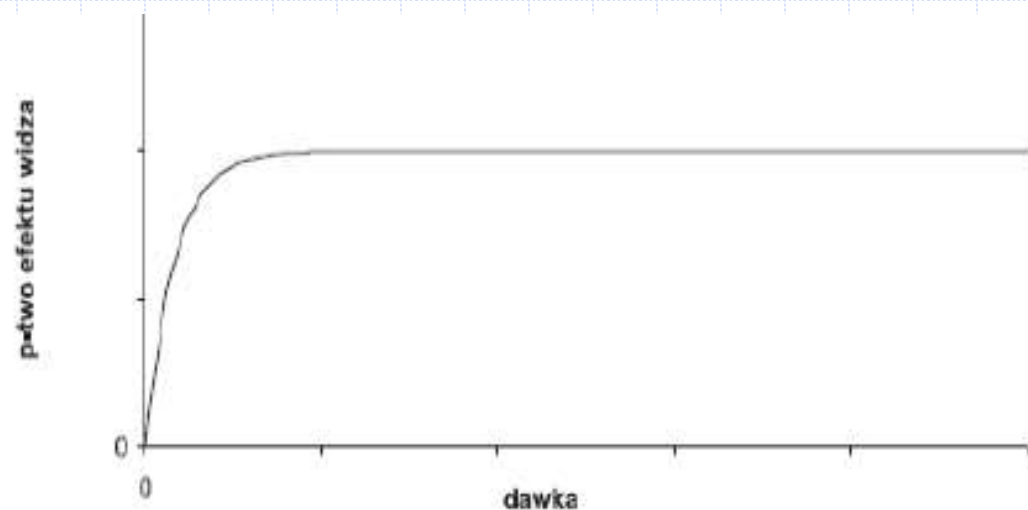
Metoda: Badania wymian odcinków chromatyd siostrzanych po oddziaływaniu niskich dawek promieniowania alfa



Efekt sąsiedztwa wysyca się wraz z dawką

- ◆ Kształt ten został niezależnie potwierdzony eksperymentalnie przez Prestona dla promieniowania gamma
- ◆ Można go więc zapisać jako:

$$P_B(D) = \beta_1(1 - \exp(-\beta_2 D))$$



Rozchodzenie się sygnału sąsiedztwa

- ◆ Sam proces rozchodzenia się sygnałów od komórki napromienionej do komórki sąsiadującej można opisać równaniem dyfuzji
- ◆ Zaś same uszkodzenia pochodzące od sygnałów sąsiedztwa mają przestrzenny rozkład Poissona od komórki bezpośrednio trafionej przez promieniowanie

Modelowanie efektu sąsiedztwa

- ◆ Powstało bardzo wiele modeli biofizycznych symulujących efekt sąsiedztwa, w różnych konfiguracjach
- ◆ W zdecydowanej większości bazują one na równaniu dyfuzji, które opisuje rozchodzenie się sygnału, oraz numerycznej zmianie statusu komórek po oddziaływaniu z sygnałem
- ◆ Jednym z najlepszych modeli jest model japoński autorstwa Hattori'ego et al.

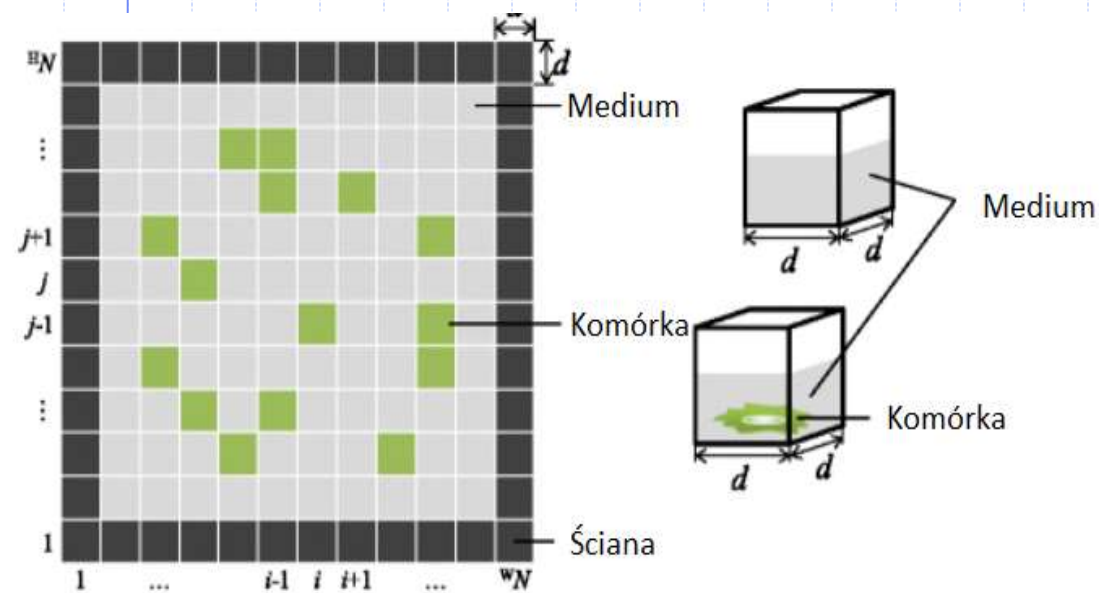
Przykład modelowania efektu sąsiedztwa: model japoński Hattori et al.*

- Symulacja opiera się na automacie komórkowym, w którym każdy element może być: medium, komórką albo ścianą;
- Cały algorytm składa się z:
 - Napromieniania komórek i generowania sygnałów rozchodzących się do sąsiadów;
 - Uszkodzenia komórek na skutek bezpośredniego napromieniania, bądź wysyłanym sygnałom.

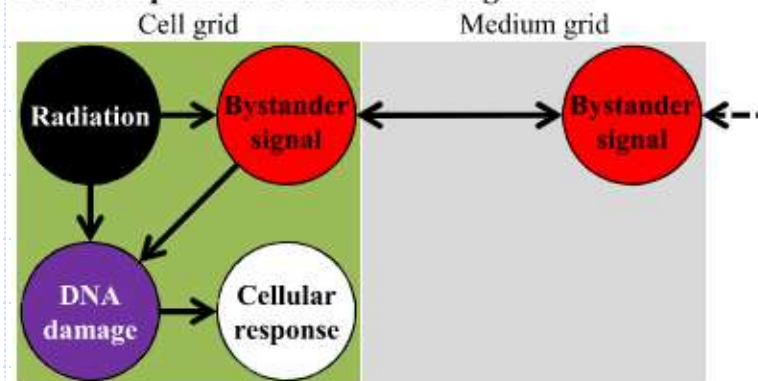
*według Yuya Hattori, Akinari Yokoya i Ritsuko Watanabe, BMC Systems Biology 2015 9:90

Model Hattori et al.

◆ Automat komórkowy (rodzaj symulacji Monte Carlo)



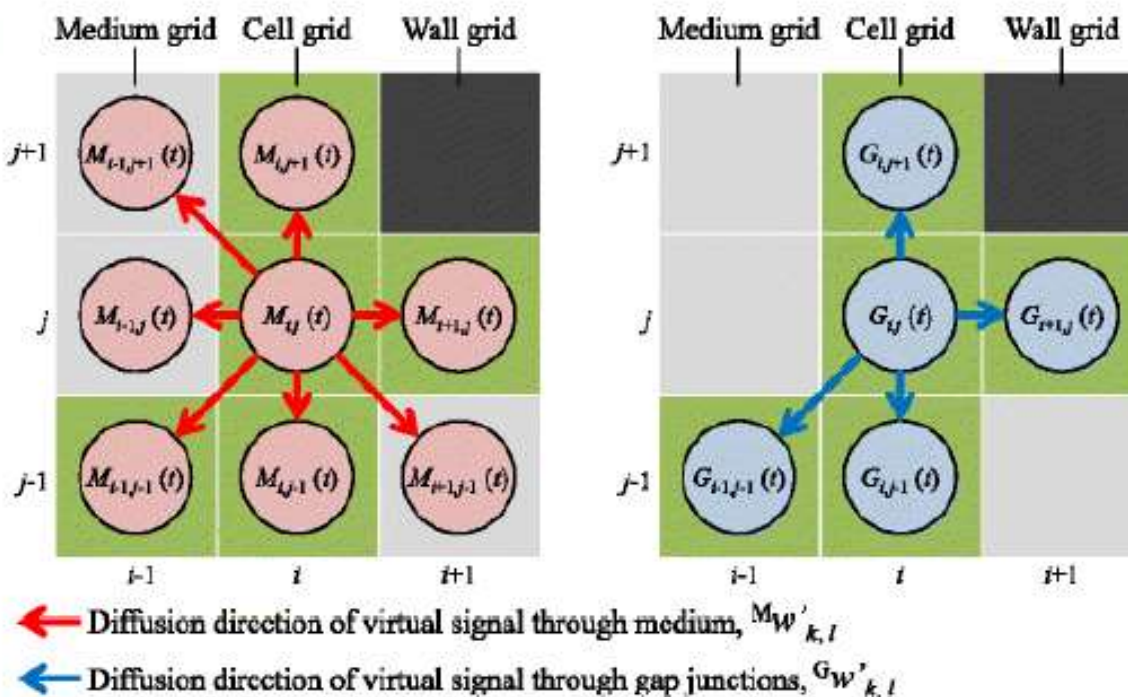
Four components of simulation algorithm



Model Hattori et al.

Efekt sąsiedztwa może zajść na dwa sposoby:

- Wysyłanie sygnałów do medium (MDP);
- Międzykomórkowe połączenia szczelinowe (GJP);



*według Yuya Hattori, Akinari Yokoya i Ritsuko Watanabe, BMC Systems Biology 2015 9:90

Model Hattori et al.

Dawka pochłonięta w komórce i, j w czasie t wynosi:

$$D_{i,j}(t) = d_{1\text{track}} K_{i,j}(t)$$

gdzie:

d - jest dawką od pojedynczej cząstki;

K – liczba torów cząstek, która jest zadana statystyką Poissona.

Wartości $d_{1\text{track}}$ są różne w zależności od typów promieniowania, np. dla komórek napromienionych ^{60}Co promieniowaniem γ wynosi $d_{1\text{track}} = 0,001 \text{ Gy}$,

Model Hattori et al.

- ◆ liczba ścieżek promieniowania jest opisana rozkładem Poissona i występuje w postaci:

$$K_{i,j}(t) \sim P_{i,j}(n) = \frac{(a)^n e^{-a}}{n!}$$

gdzie:

- $P_{i,j}(n)$ - to prawdopodobieństwo pojawienia się n ścieżek promieniowania w polu (i, j) w czasie t ;
- a - to średnia liczba ścieżek promieniowania przechodzących przez pole (i,j) w czasie t ; dla prom. gamma z Co-60: $a = 1,000$ ścieżek/min

Rozchodzenie się sygnału - MDP

$$\begin{aligned} M_{i,j}(t + \Delta t) = & {}^M\alpha D_{i,j}(t) - {}^M\beta D_{i,j}(t) + M_{i,j}(t) \\ & + \frac{\Delta t}{4a^2} \left[2 \sum {}^MW'_{k1,l1} \left(M_{k1,l1}(t) - M_{i,j}(t) \right) \right] \\ & + \left[\sum {}^MW'_{k2,l2} \left(M_{k2,l2}(t) - M_{i,j}(t) \right) \right] \end{aligned}$$

gdzie:

$M_{i,j}$ - ilość sygnałów efektu sąsiedztwa, produkowanych na drodze MDP

${}^M\alpha {}^M\beta$ - stałe dotyczą produkcję sygnału

a – szerokość komórki

${}^MW'_{k,l}$ - stała kierunku dyfuzji. MW jeśli pole k,j jest komórką albo medium. 0 jeśli jest

K_1, l_1 - komórki: $(i+1,j)$, $(i-1,j)$, $(i,j+1)$, $(i,j-1)$.

K_2, l_2 - komórki: $(i+1, j+1)$, $(i-1,j+1)$, $(i+1,j-1)$, $(i-1,j-1)$

Rozchodzenie się sygnału - GJP

$$\begin{aligned} G_{i,j}(t + \Delta t) = & {}^G\alpha D_{i,j}(t) - {}^G\beta D_{i,j}(t) + G_{i,j}(t) \\ & + \frac{\Delta t}{4a^2} \left[2 \sum {}^G W'_{k1,l1} \left(G_{k1,l1}(t) - G_{i,j}(t) \right) \right] \\ & + \left[\sum {}^G W'_{k2,l2} \left(G_{k2,l2}(t) - G_{i,j}(t) \right) \right] \end{aligned}$$

gdzie:

$G_{i,j}$ - ilość sygnałów efektu sąsiedztwa, produkowanych na drodze GJP

${}^G\alpha$ ${}^G\beta$ - stałe dotycz produkcję sygnału

a – szerokość komórki

${}^G W'_{k,l}$ - stała kierunku dyfuzji. G_w jeśli pole k,j jest komórką. 0 jeśli jest ścianą albo

K_{1,l_1} - komórki: $(i+1,j)$, $(i-1,j)$, $(i,j+1)$, $(i,j-1)$.

K_{2,l_2} - komórki: $(i+1, j+1)$, $(i-1,j+1)$, $(i+1,j-1)$, $(i-1,j-1)$

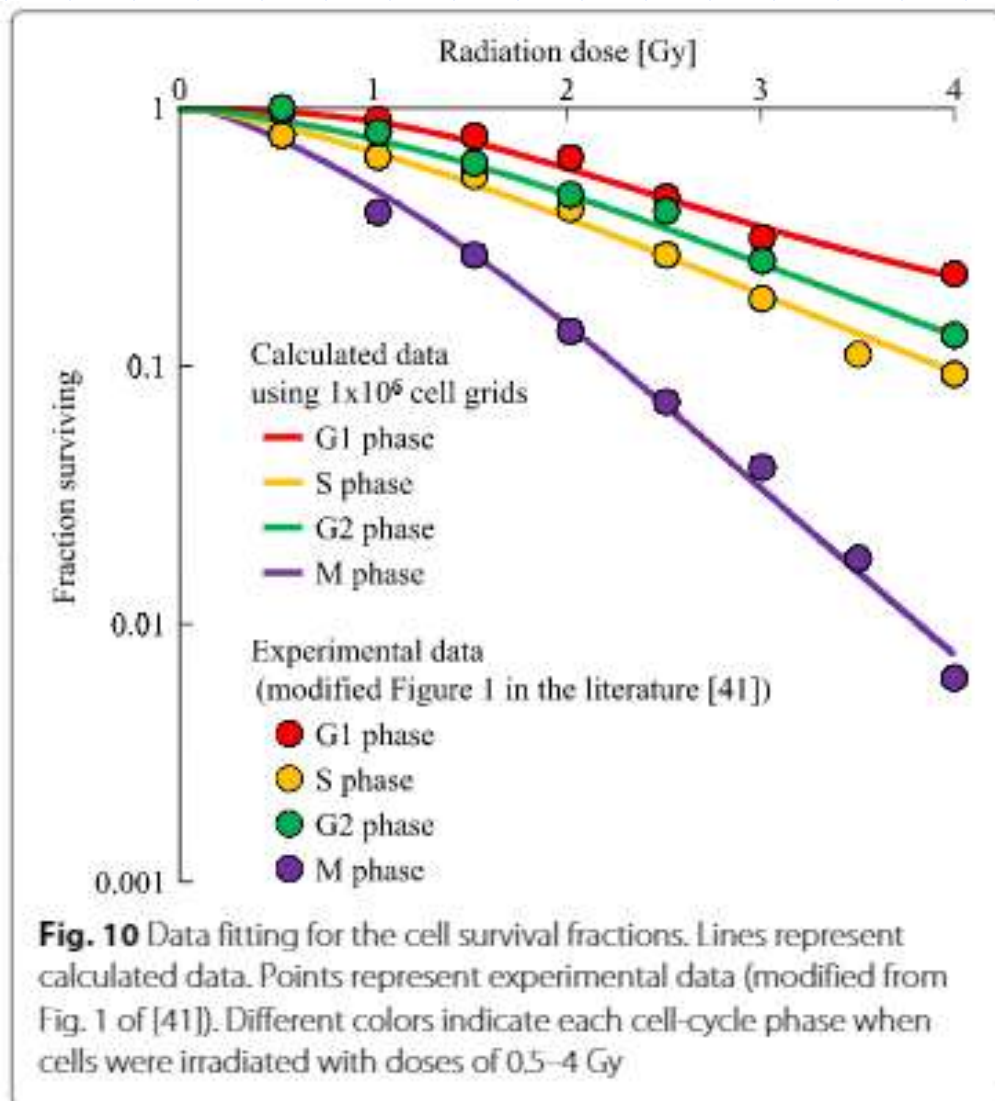
Liczba uszkodzeń

Liczba uszkodzeń jest opisana następującym wzorem:

$$Z_{i,j}(t + \Delta t) = Z_{i,j}(t) + {}^R Z_{i,j} + {}^M Z_{i,j} + {}^G Z_{i,j} + {}^B Z_{i,j} - {}^r Z_{i,j}$$

- Indeks R oznacza uszkodzenia wywołane bezpośrednim napromienianiem;
- M i G uszkodzenia wywołane sygnałami odpowiedni MDP i GJP;
- B oznacza uszkodzenia wywołane przez czynniki tła, takie jak reaktywne formy tlenu;
- r oznacza uszkodzenia, które zostały naprawione.

Przykładowe wyniki modelu: krzywe przeżywalności

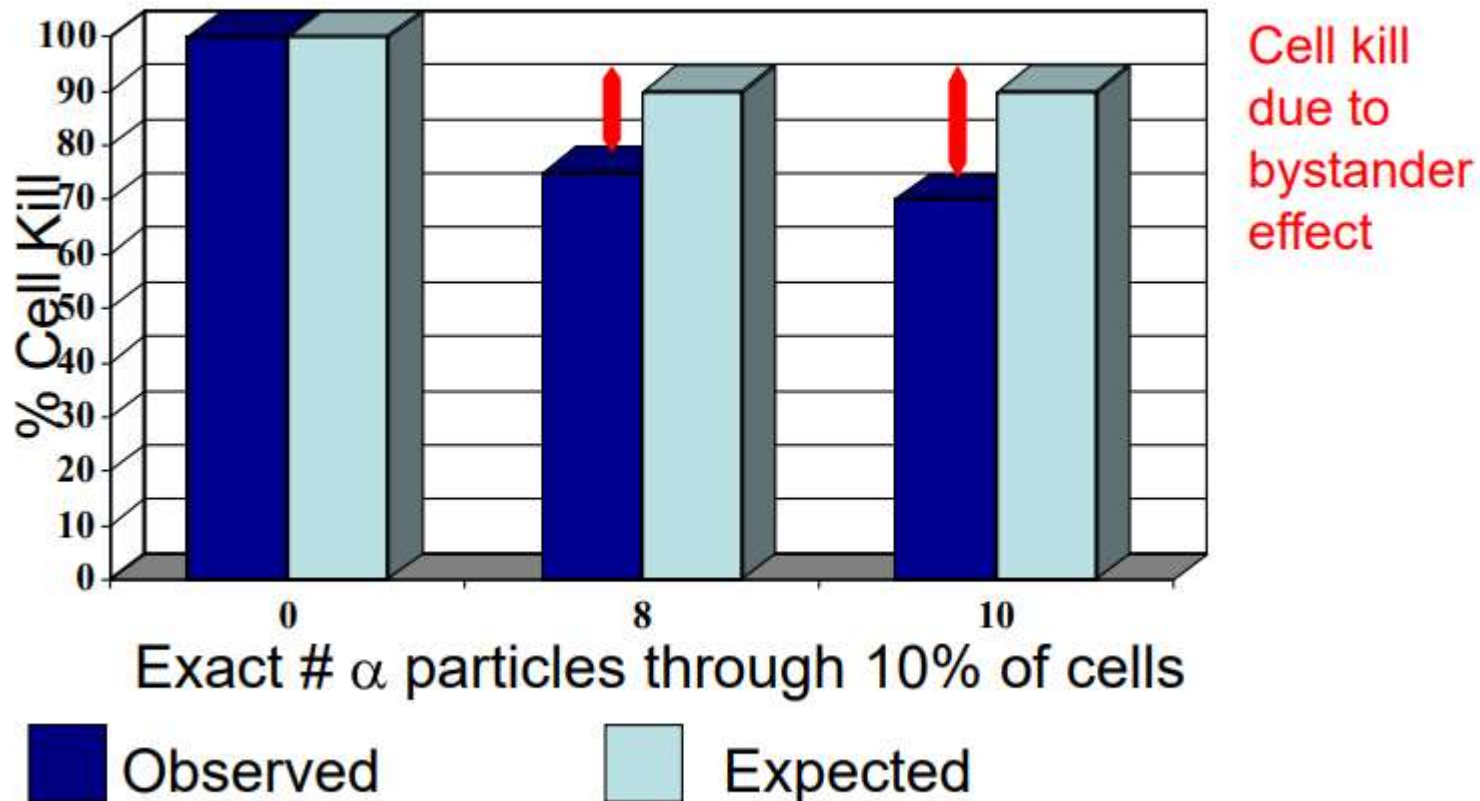


Wykorzystanie efektu sąsiedztwa

- ◆ Efekt sąsiedztwa musi być brany pod uwagę przy radioterapii:
 - Planowanie marginesów naświetlenia
 - Obliczenia dla wiązki przy terapii protonowej
- ◆ Dozymetria:
 - Korekcja dozymetr-tkanka
 - Mikrodozymetria

Efekt sąsiedztwa może modyfikować odsetek zabitych komórek

Bystander effect for cell survival

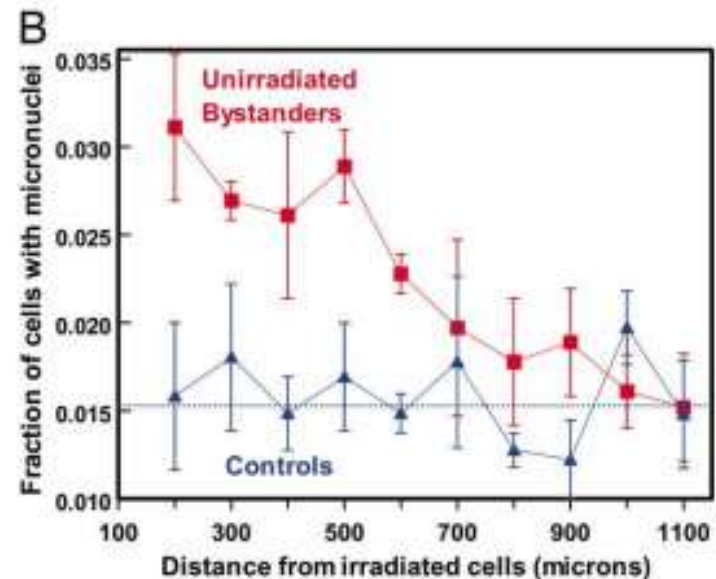
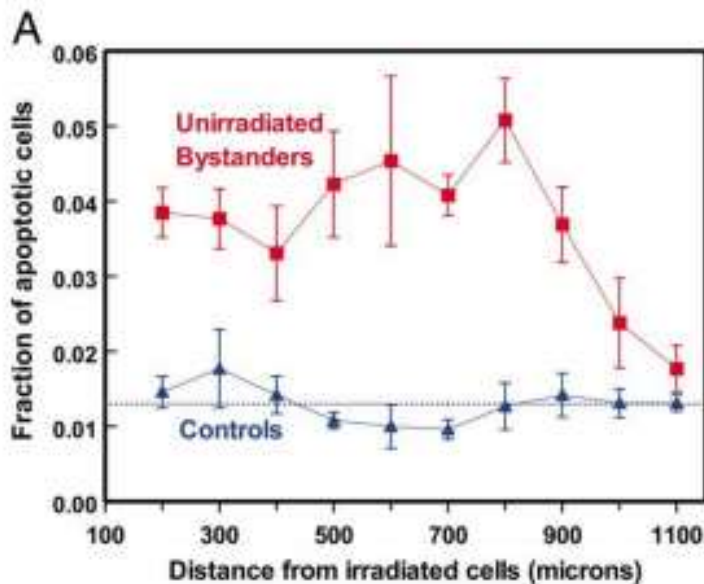
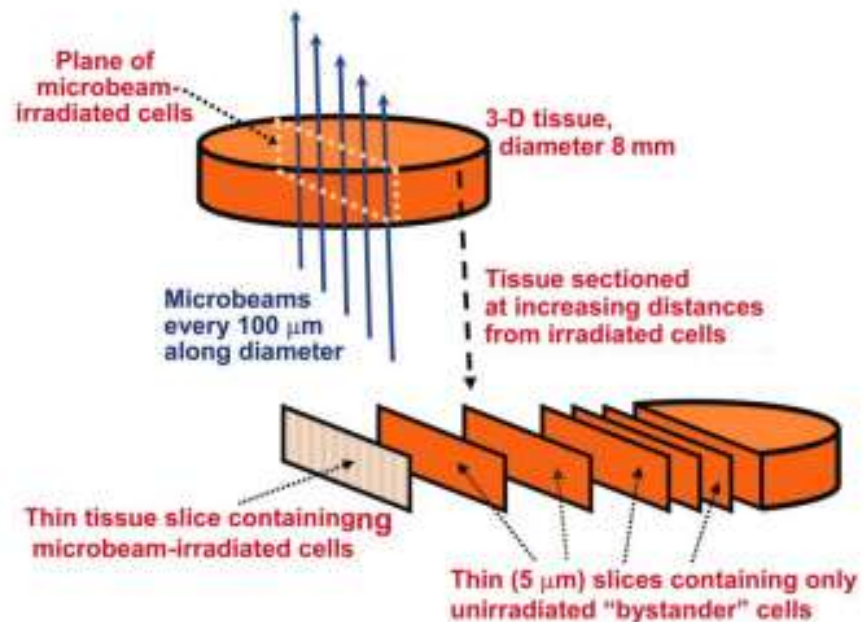


Czy jest to efekt pozytywny czy negatywny?

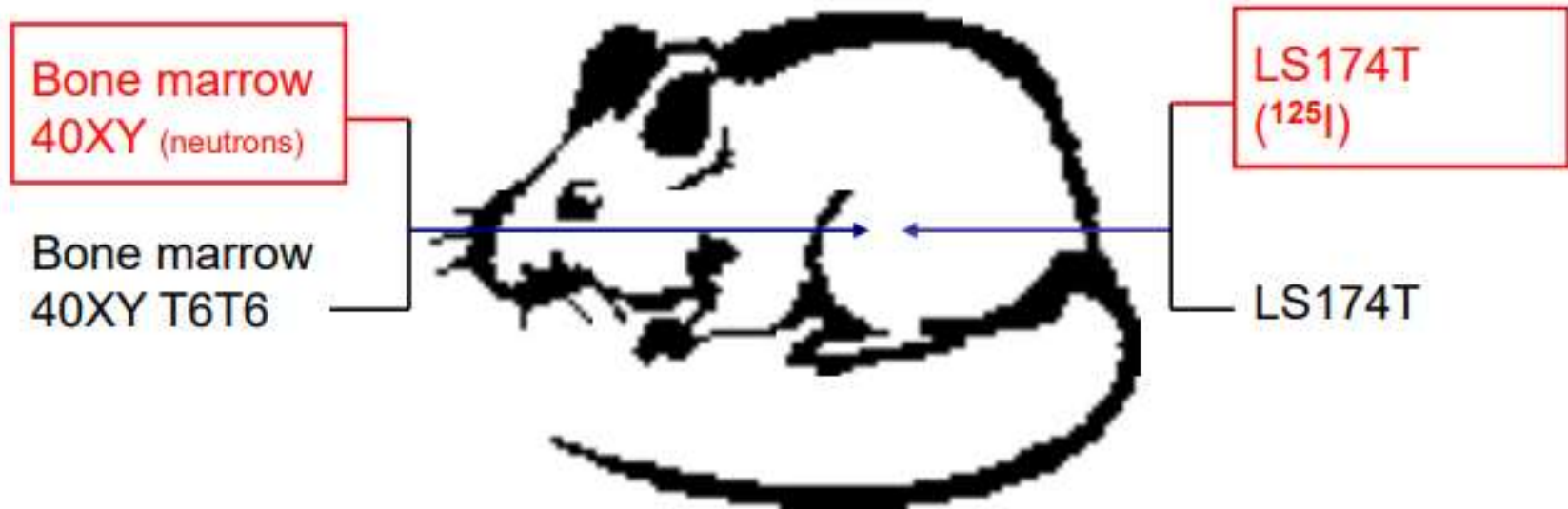
- ◆ Wbrew pozorom nie jest to oczywiste 😊
- ◆ Efekt sąsiedztwa może zabijać zarówno komórki zdrowe jak i nowotworowe
- ◆ Może być więc sprzymierzeńcem radioterapii lub generować dodatkowe skutki uboczne
- ◆ Efekt sąsiedztwa jest uważany za główną przyczynę tzw. nowotworów wtórnych (secondary cancers), czyli nowotworów wyindukowanych w trakcie terapii nowotworu pierwotnego, które pojawiają się wiele lat po napromienieniu
- ◆ Ale efekt sąsiedztwa może też wywoływać odpowiedź adaptacyjną, która jest skutkiem pozytywnym

Bystander effects in an *in vivo* human skin model (3D).

Belyakov et al. PNAS 102, 14203-7 (2005)



Bystander effects *in vivo*



Chromosomal
instability in progeny
of non-irradiated
hemopoietic stem cells
Watson et al., Cancer Res.
60, 5608 - 5611 (2000)

Hamowanie wzrostu komórek nowotworowych

Inhibitory effect on tumor
growth

Xue et al., PNAS 99, 13765-70 (2002)

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

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



RADIACYJNA ODPOWIEDŹ ADAPTACYJNA, RADIOADAPTACJA (RADIATION ADAPTIVE RESPONSE, RADIOADAPTATION)

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna

- ◆ W wyniku stymulacji komórek/organizmu niską dawką / dawkami / mocą dawki oraz powstałymi w ten sposób niewielkimi uszkodzeniami, zazwyczaj wytwarzane są w większej ilości enzymy naprawcze DNA
- ◆ Dzięki większemu stężeniu enzymów naprawczych, ich zwiększonej sprawności, może dojść do większej liczby prawidłowych napraw DNA, także napraw uszkodzeń pozaradiacyjnych
- ◆ A także skutki ewentualnej dawki dużej lub dawki chronicznej są zdecydowanie mniejsze
- ◆ Mamy więc mniej mutacji onkogennych
- ◆ Efekt: zmniejszone ryzyko transformacji nowotworowej

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna

- ◆ Odpowiedź adaptacyjna jest efektem bardzo złożonym, występuje przynajmniej na dwóch poziomach:
 - wzmocnienie mechanizmów naprawy uszkodzeń, co skutkuje zmniejszeniem częstości występowania mutacji
 - zmniejszeniem ryzyka transformacji nowotworowej już zmutowanych komórek
- ◆ Odpowiedź adaptacyjna jest ściśle związana z promieniowrażliwością (patrz: funkcje Bodgi'ego)
- ◆ Jest również związana z tzw. problemem niskich dawek promieniowania (będzie omówione na innym wykładzie)
- ◆ **Ale odpowiedź adaptacyjna nie zawsze zachodzi!**

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna

- ◆ Odpowiedź adaptacyjna jest uznawana za podstawowy mechanizm zajścia tzw. hormezy radiacyjnej
- ◆ **Hormeza radiacyjna** – postulowane prozdrowotne oddziaływanie niskich dawek promieniowania
- ◆ Jednakże hormeza jest odrzucana przez znaczną część radiobiologów oraz ekspertów ds. ochrony radiologicznej pomimo, iż istnieje wiele danych eksperymentalnych ją wspierających
- ◆ Ale istnieje także wiele danych jej nie pokazujących, stąd kontrowersyjność z tym związana
- ◆ Temat hormezy radiacyjnej w kontekście tzw. problemu niskich dawek promieniowania będzie omówiony później

Trochę historii...

- ◆ Po odkryciu promieniotwórczości panowała euforia w możliwości jej zastosowania – substancje promieniotwórcze były dodawane do żywności, kosmetyków a nawet zabawek; efekty były niejednokrotnie tragiczne
- ◆ Rozpoczęto wówczas szerokie badania nad negatywnymi skutkami oddziaływania promieniowania z organizmem
- ◆ Zauważono jednak, że negatywne skutki nie występują zawsze
- ◆ Badania wykazały, że kluczowe w odpowiedzi organizmu na promieniowanie ma wielkość dawki oraz czas jej podania

PROCEEDINGS
OF THE
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES

Volume 25

May 15, 1939

Number 5

Copyright 1939 by The National Academy of Sciences

*THE TIME FACTOR IN X-RAY PRODUCTION OF CHROMOSOME
ABERRATIONS*

BY KARL SAX

ARNOLD ARBORETUM, HARVARD UNIVERSITY

Read before the Academy, April 24, 1939

Cells exposed to x-rays are affected in various ways. The first apparent response is a temporary inhibition of nuclear division. The cells already in the process of division continue to divide, but the chromosomes are clumped and appear to be sticky. Changes in the permeability of the protoplasmic membranes may occur, and the viscosity of the cytoplasm may be altered. Recent evidence indicates that the activity of enzymes and hormones may be inhibited. At low concentrations of irradiation these effects appear to be temporary and the cell recovers. The more permanent effects involve the changes induced in the chromosomes. These changes are of two types, structural alterations in the chromosomes and gene mutations. Either type of chromosome change may lead to variation in the organism, or may be lethal at some point in the cell lineage.

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – próby szczegółowego wyjaśnienia

- ◆ Pierwsze próby naukowego wyjaśnienia radioadaptacji podjął dr John Raper w 1946 r. (Projekt Manhattan), który naświetlał myszy, szczury i króliki różnymi dawkami
- ◆ Efekt ten nazwał „Recovery from radiation damage”
- ◆ Kilka lat później efekt był powtórzony przez inny zespół badawczy Cronkite’a i współpracowników

Effects of Total Surface Beta Irradiation¹

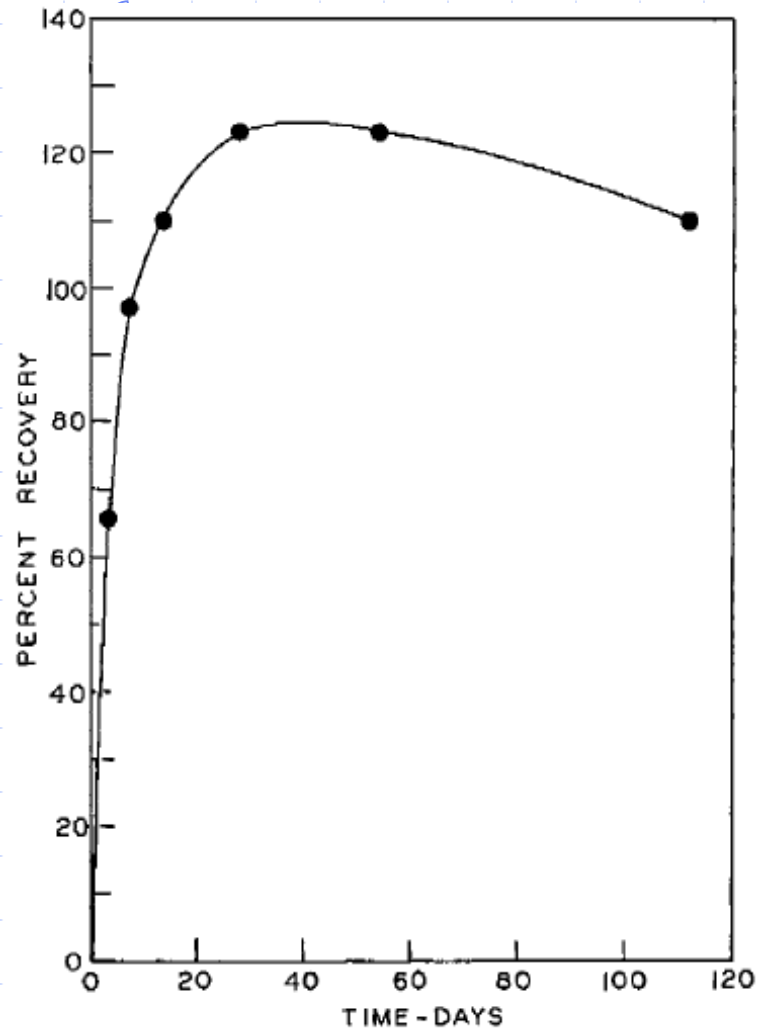
JOHN R. RAPER, Ph.D.,

University of Chicago

PRIOR TO THE development of the uranium chain reaction and the possibility of obtaining large quantities of artificially produced radioactive isotopes as a direct

phorus³² sources were used for the irradiation of laboratory animals. The exposure chambers consisted of plastic boxes lined with panels of phosphorus Bakelite which

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – próby szczegółowego wyjaśnienia



- ◆ John Raper zaobserwował specyficzny kształt krzywej obrazującej możliwości radioadaptacyjne w zależności od dawki – krzywa gwałtownie rośnie, osiąga maksimum, po czym powoli asymptotycznie spada
- ◆ Jednak Raper nie umiał wytłumaczyć mechanizmu zaobserwowanego efektu (nie odkryto jeszcze napraw DNA!)

Fig. 10. Recovery from radiation damage in mice following exposure to beta rays as measured by the lethal effect.

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – próby szczegółowego wyjaśnienia

- ◆ Również zespół badawczy Cronkite'a nie umiał wyjaśnić zaobserwowanego efektu
- ◆ Prace nad tym zjawiskiem zarzucono na kilka dekad
- ◆ Dopiero na przełomie lat `70 i `80 powrócono do tego tematu i wówczas pojawiło się określenie „odpowiedź adaptacyjna”
- ◆ Temat spopularyzował w 1980 roku prof. T.D. Luckey

ROK 1950:

Increased Tolerance of Mice to Lethal X-Radiation as a Result of Previous Sublethal Exposures.* (17619)

EUGENE P. CRONKITE, CLYDE R. SIPE, DEAN C. ELTZHOLTZ, WILLIAM H. CHAPMAN,
AND F. W. CHAMBERS, JR.

From the Naval Medical Research Institute, National Naval Medical Center, Bethesda, Md.

It is concluded that no adequate explanation for this phenomenon of increased tolerance to x-ray radiation is available at the present time.

Received December 19, 1949. P.S.E.B.M., 1950, v73.

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – próby szczegółowego wyjaśnienia

RADIATION RESEARCH 80, 61–81 (1979)

The Dose–Effect Relationship of Chromosome Aberrations to α and γ Irradiation in a Population Subjected to an Increased Burden of Natural Radioactivity

J. POHL-RÜLING

*Research Institute Gastein of the Austrian Academy of Science,
A-5020 Salzburg, Akademiestrasse 26, Austria*

AND

P. FISCHER

Institute of Cancer Research, University of Vienna, A-1090 Vienna, Borschkegasse 8, Austria

Rok 1979 –
niskie dawki
promieniowania
indukują
enzymy
naprawcze DNA



It is suggested that the shape of the dose–response curve at these very low levels of radiation may result from the induction of repair enzymes.

The implications of these findings are that protective mechanisms within the organism are capable of controlling the degree of radiation damage up to a certain point beyond which the effect again becomes dose-dependent.

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – próby szczegółowego wyjaśnienia

Adaptive Response of Human Lymphocytes to Low Concentrations of Radioactive Thymidine

Abstract. *When human lymphocytes were cultured with [^3H]thymidine, which acts as a source of low-level chronic radiation, and then exposed to 150 rad of x-rays at 5, 7, 9, or 11 hours before fixation, the yield of chromatid aberrations was less than the sum of the yields of aberrations induced by [^3H]thymidine and x-rays separately. Often fewer aberrations were found after exposure to radiation from both sources than were found after exposure to x-rays alone. At the same fixation times, nonradioactive thymidine did not affect the yield of x-ray-induced aberrations. The same phenomenon occurred at earlier fixation times, after exposure to 30 or 40 rad of x-rays and [^3H]thymidine. This response is analogous to the adaptive response to alkylating agents whereby prior treatment with small doses for a long period reduces the damage occurring from large doses of similar agents given for a short time.*

However, whether the induction of this enzyme is related to the adaptive response observed in the present experiments is unknown.

GREGORIO OLIVIERI
JUDY BODYCOTE
SHELDON WOLFF

Laboratory of Radiobiology and
Environmental Health, University of
California, San Francisco 94143

Rok 1984 –
utrwała się
określenie
„odpowiedź
adaptacyjna”
(adaptive
response)

Przełom lat `80
i `90 to wysyp
publikacji
dotyczących
efektu
odpowiedzi
adaptacyjnej

Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – próby szczegółowego wyjaśnienia

- ◆ Pierwszy całościowy fenomenologiczny opis biofizyczny został stworzony przez prof. Ludwiga Feinendegena w latach `90, czyli kilka dekad lat po eksperymentach Rapera
- ◆ Model ten dobrze opisuje mechanizmy indukowanej naprawy popromiennej DNA bazując na traktowaniu odpowiedzi adaptacyjnej jako tzw. garbatej funkcji rozkładu prawdopodobieństwa zajścia efektu naprawy
- ◆ Model Feinendegena opisuje również odpowiedź hormetyczną organizmu, której podstawą jest właśnie odpowiedź adaptacyjna
- ◆ Obecnie modeli jest dużo, większość bazuje na Feinendegenie
- ◆ W szczególności model Bobbiego Scotta ma zastosowanie kliniczne i laboratoryjne (USA)

Konferencja LOWRAD 2008, Lizbona, od lewej stoją: dr Tosuka(?), K. Fornalski, prof. Feinendegen, prof. Tanooka



Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna – aktualny stan wiedzy

- ◆ Aktualna wiedza tłumaczy odpowiedź adaptacyjną jako złożoną odpowiedź komórki / organizmu na stresor, jakim jest promieniowanie jonizujące. Odpowiedź ta przebiega na kilku płaszczyznach uruchamiając wiele różnych mechanizmów, m.in.:
 - mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA (p53, ATM)
 - odpowiedź antyoksydacyjna
 - odpowiedź immunologiczna / przeciwzapalna
 - regulacja apoptozy
 - regulacja cyklu komórkowego
 - zmiany w produkcji białek
- ◆ **Jednak efekty te są bardzo subtelne, nie zawsze występują i są trudne do przewidzenia**

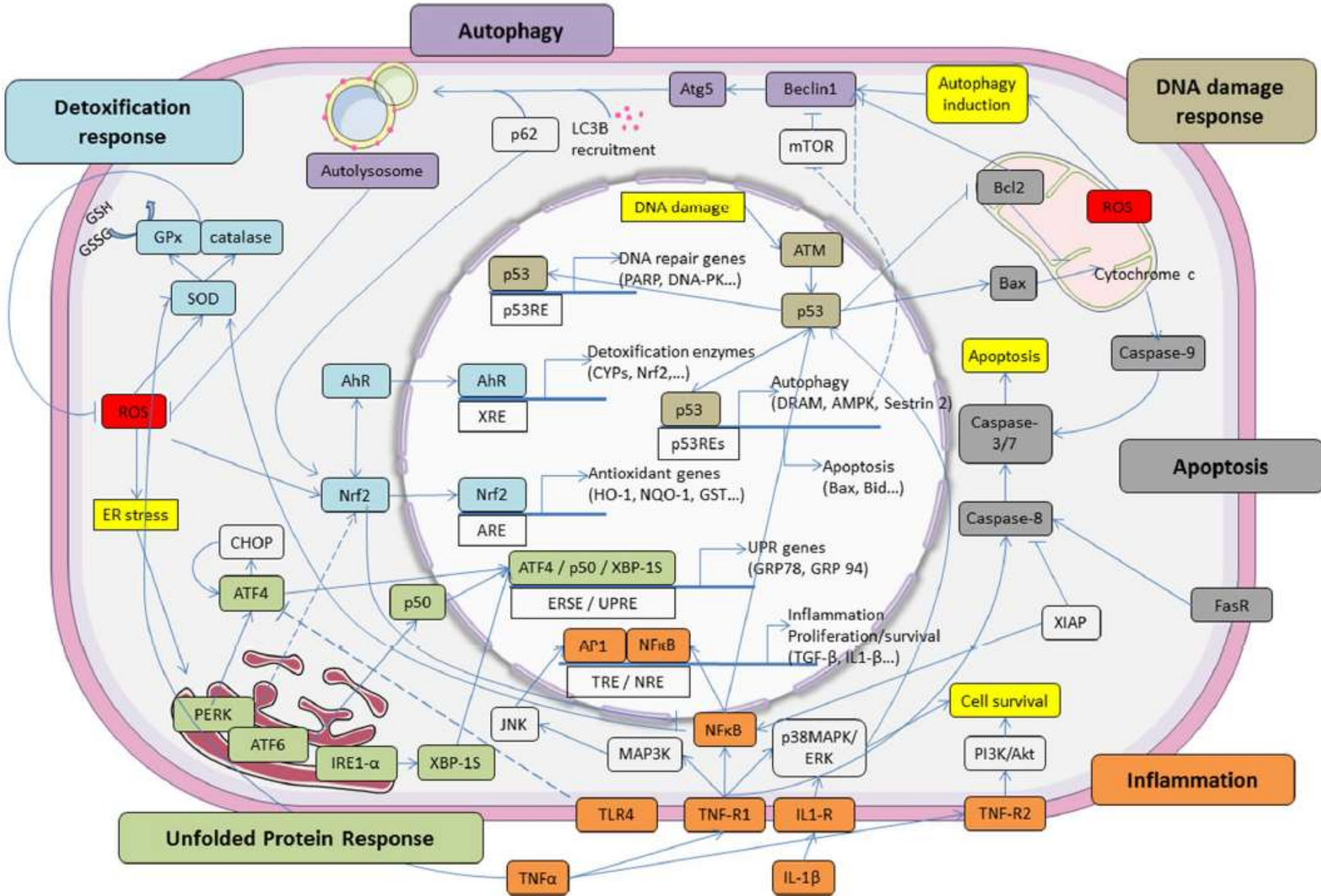
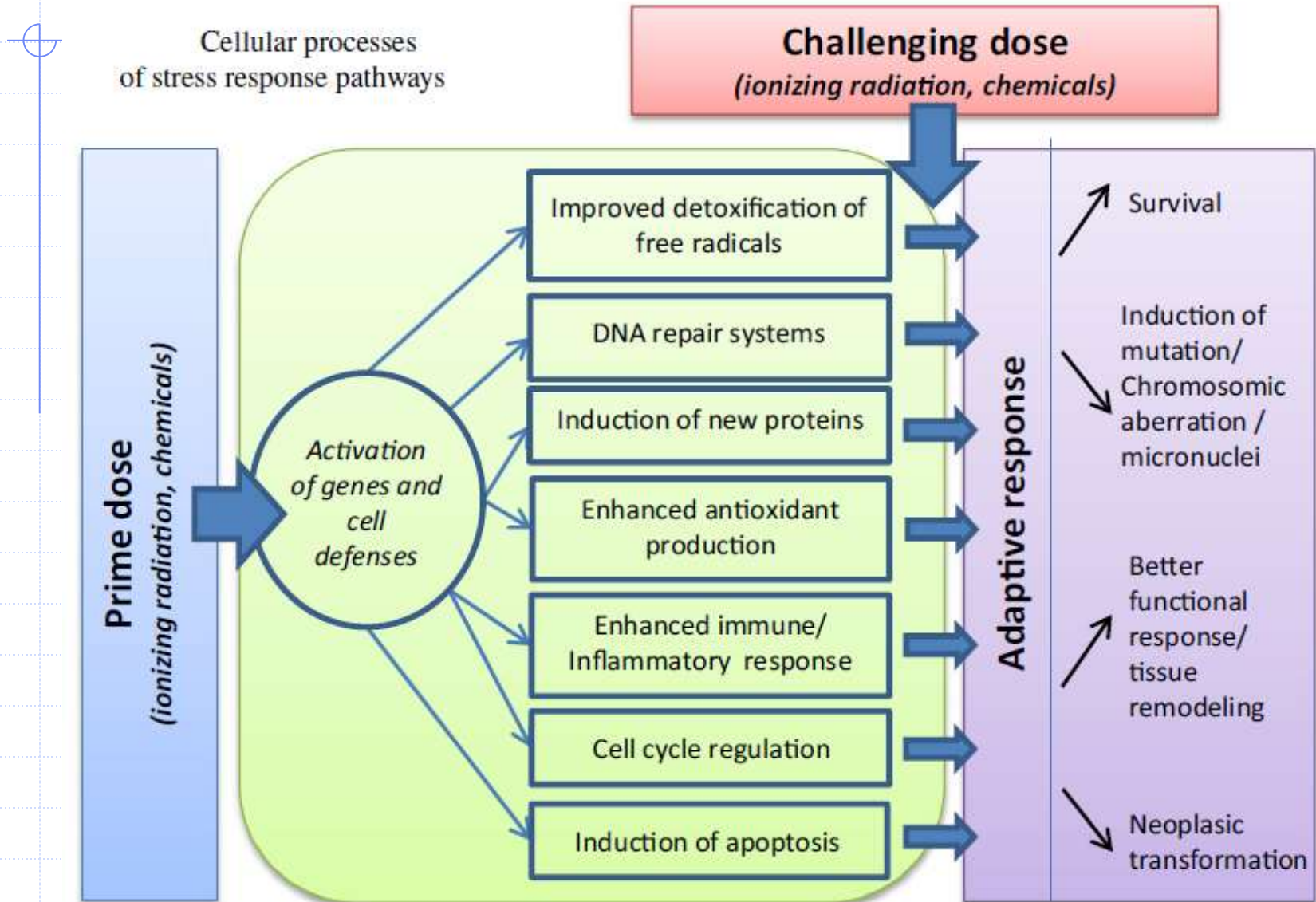


Fig.2 Crosstalk of signaling pathways between intracellular molecules involved in the adaptive response. The figure highlights the different pathways and main factors involved in autophagy, apoptosis, inflammation, antioxidant, DNA damage, UPR and detoxification response.

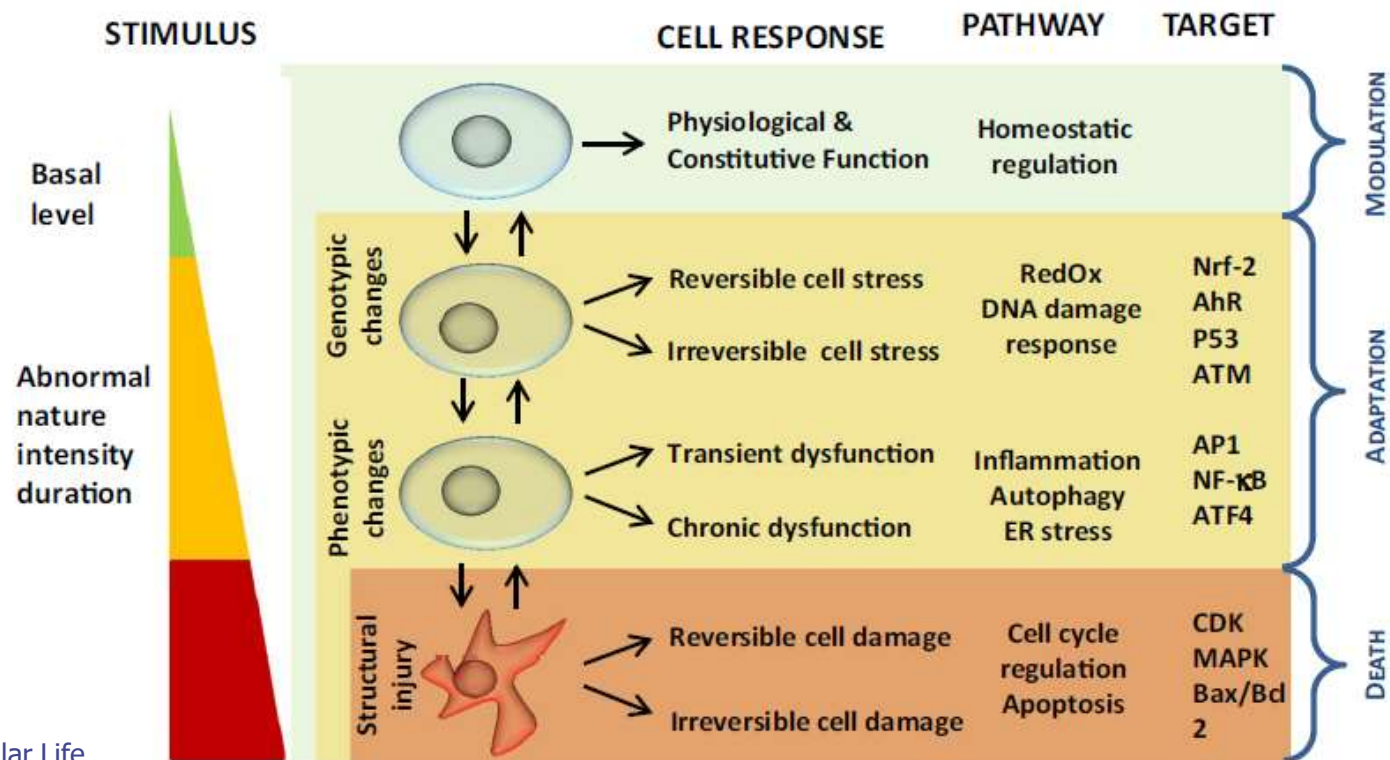
Wyjaśnienie zajścia odpowiedzi adaptacyjnej dla schematu priming dose (Yonezawy)



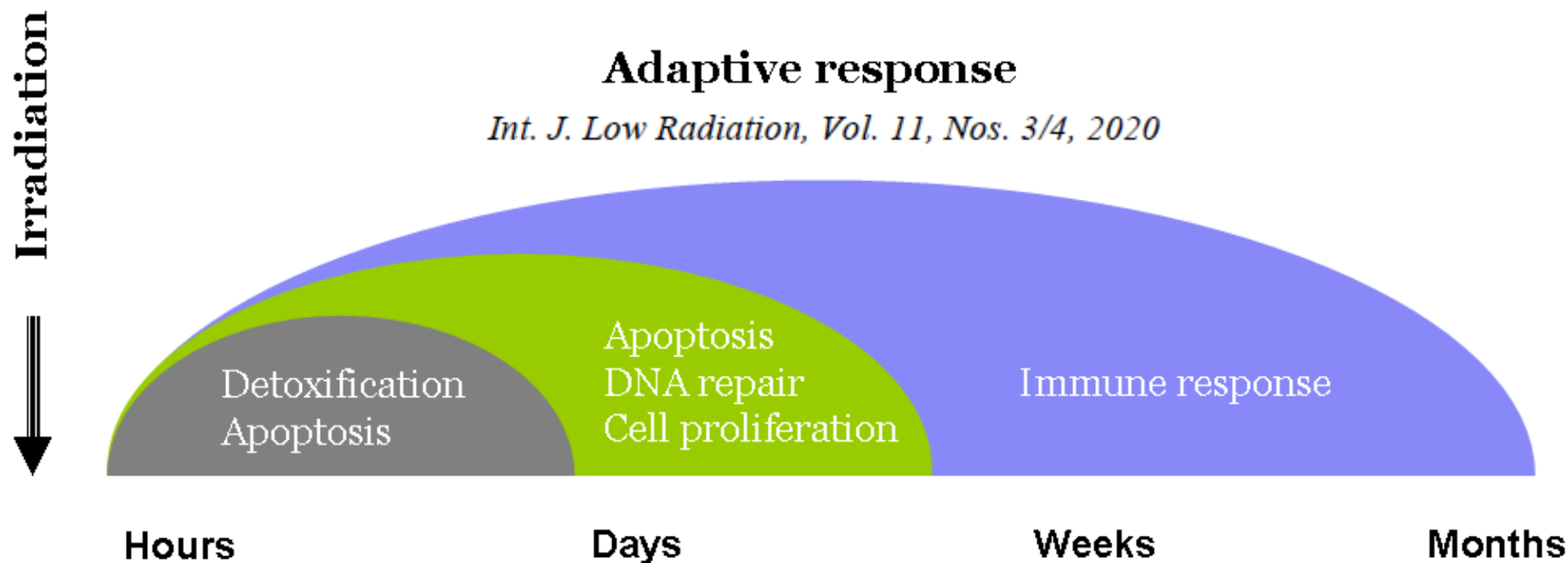
Różne dawki indukują różne mechanizmy obronne

Schematic representation of the hierarchical cell stress model in response to chemical or physical stress (adapted from [16, 80]). *AhR* aryl hydrocarbon receptor, *ATM* ataxia-telangiectasia mutated, *ATF* activating transcription factor, *Bax* Bcl-2-associated X, *Bcl2* B-cell lymphoma 2, *MAPK* mitogen-activated protein kinases, *NF-κB* nuclear factor-kappa B, *Nrf-2* nuclear factor erythroid 2 (NFE2)-related factor 2

Gueguen et al., in: Cellular and Molecular Life Sciences (2019) 76:1255–1273



Skala czasowa, różne mechanizmy

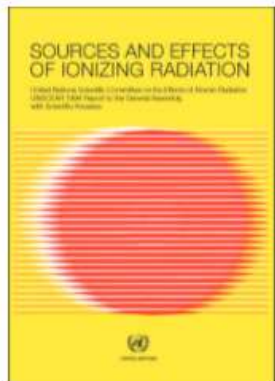


Adaptive response is the only radioprotective mechanism that has been formally recognized by international organizations and agencies, for example, International Atomic Energy Agency and World Health Organization (Leonard 2007).

Oficjalny raport UNSCEAR z 1994 roku

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation)

UNSCEAR 1994 REPORT: "SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION"



The **UNSCEAR 1994 Report** is comprised of the main text of the 1994 report to the **General Assembly** (A/49/46) and two scientific annexes.

Annex A: **Epidemiological studies of radiation carcinogenesis**

Annex B: **Adaptive responses to radiation in cells and organisms**

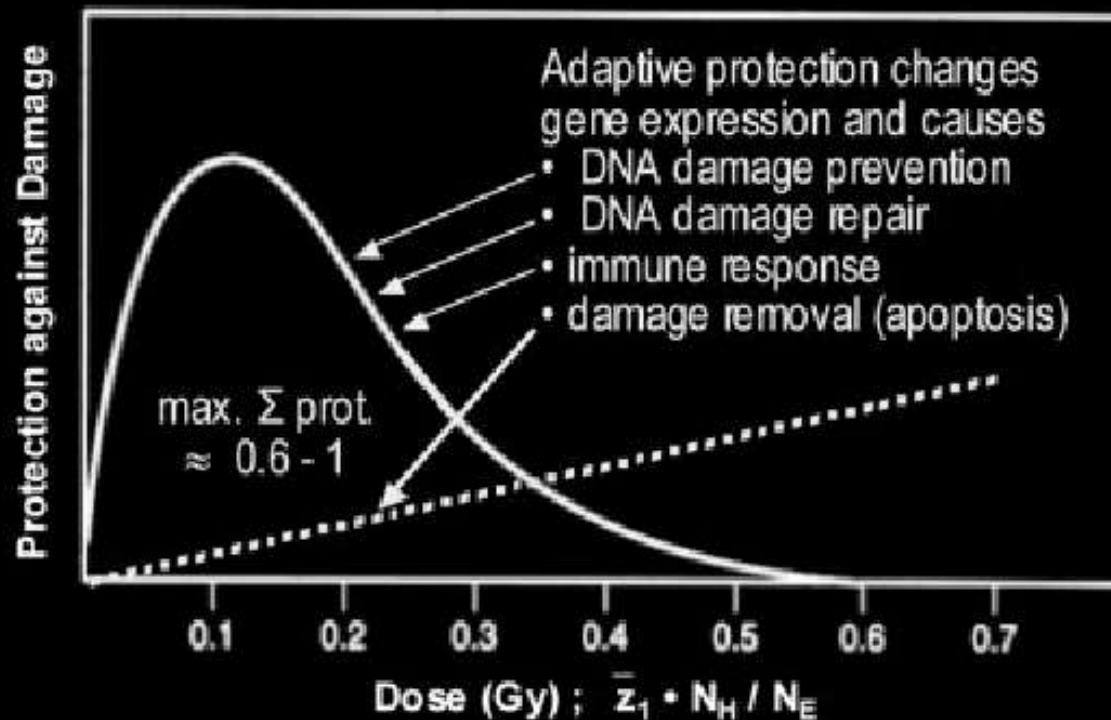
[More information](#)



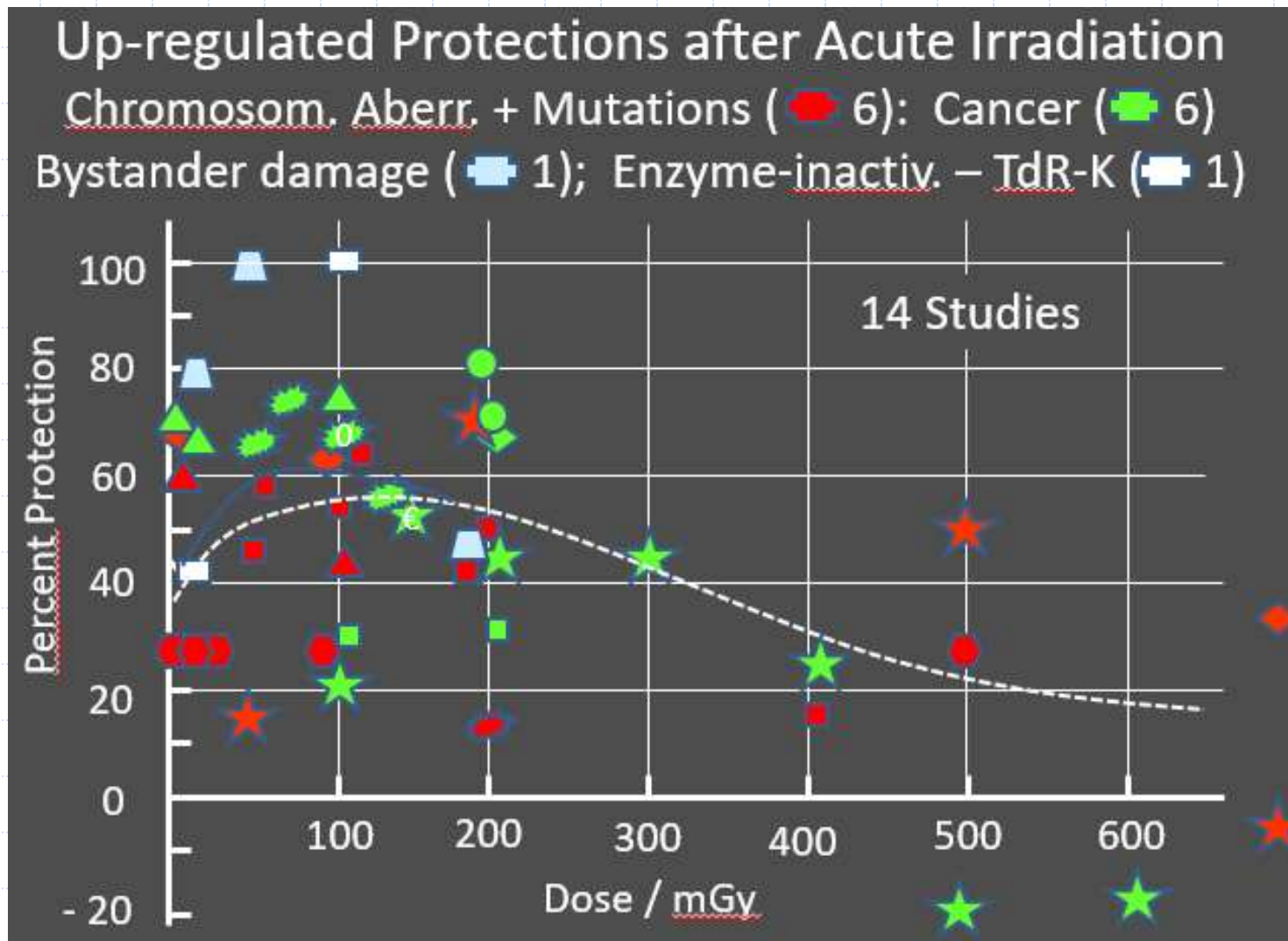
BIOFIZYCZNE MODELE ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ – PODEJŚCIE FEINENDEGENA

Model Feinendegena

Low-Dose (low-LET) Induced Adaptive Protection

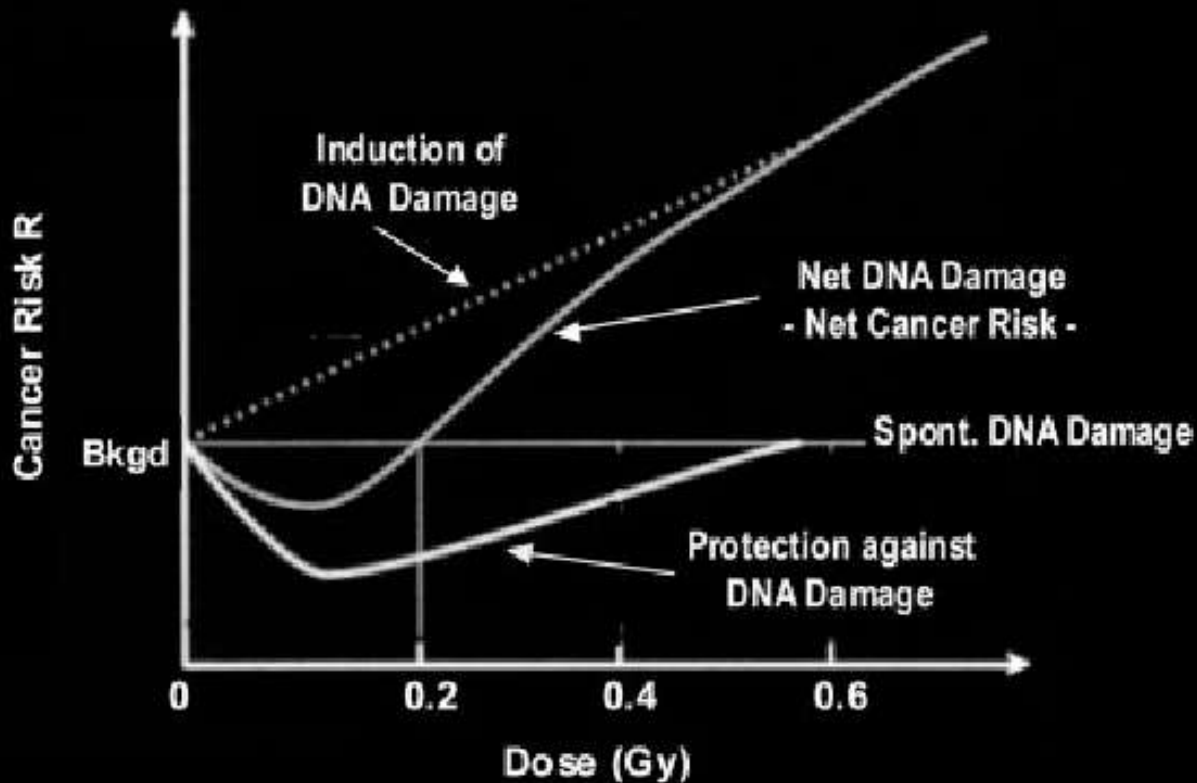


Krzywa garbata – rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej



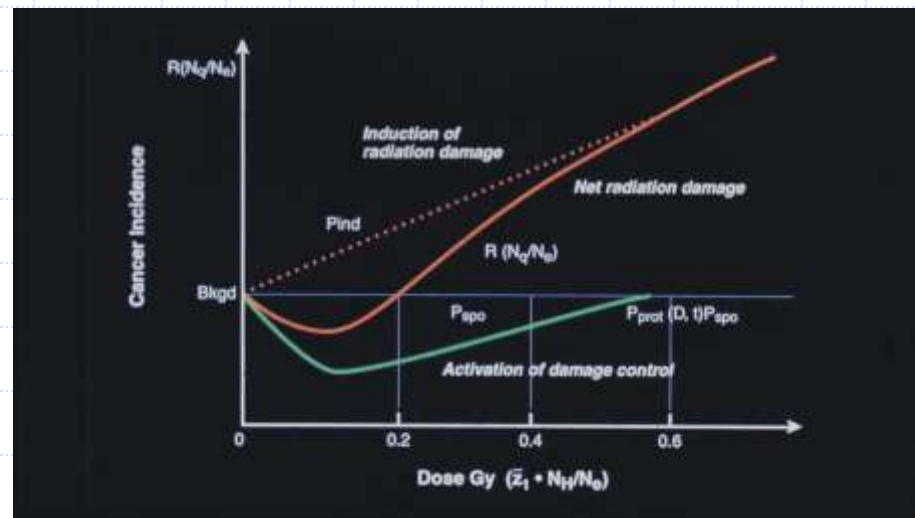
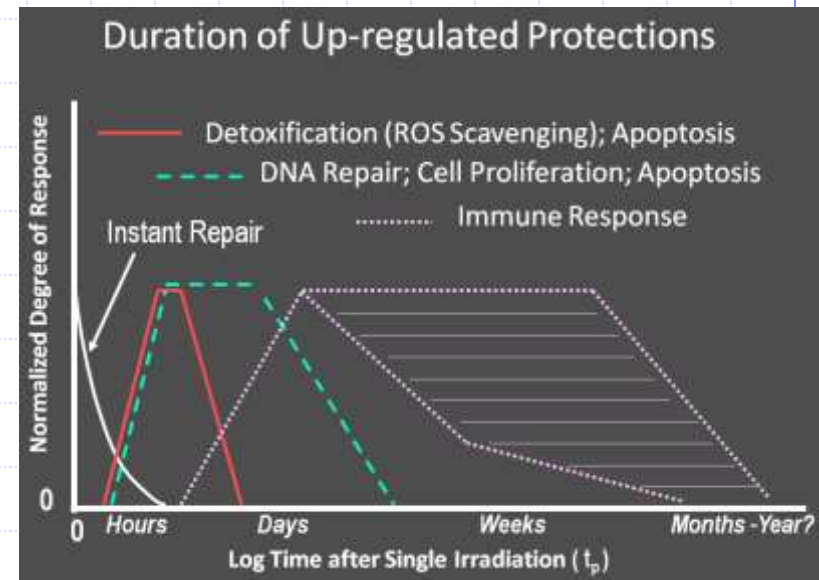
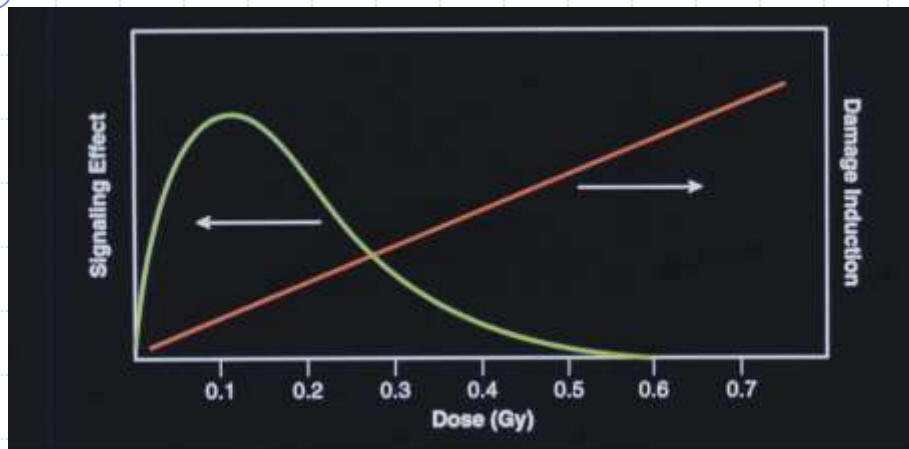
Model Feinendegena – sumowanie efektów: uszkodzenia vs. naprawa

Dual Effect of Low Dose Ionizing Radiation



Dual Response Action

- Prof. L. Feinendegen i jego model

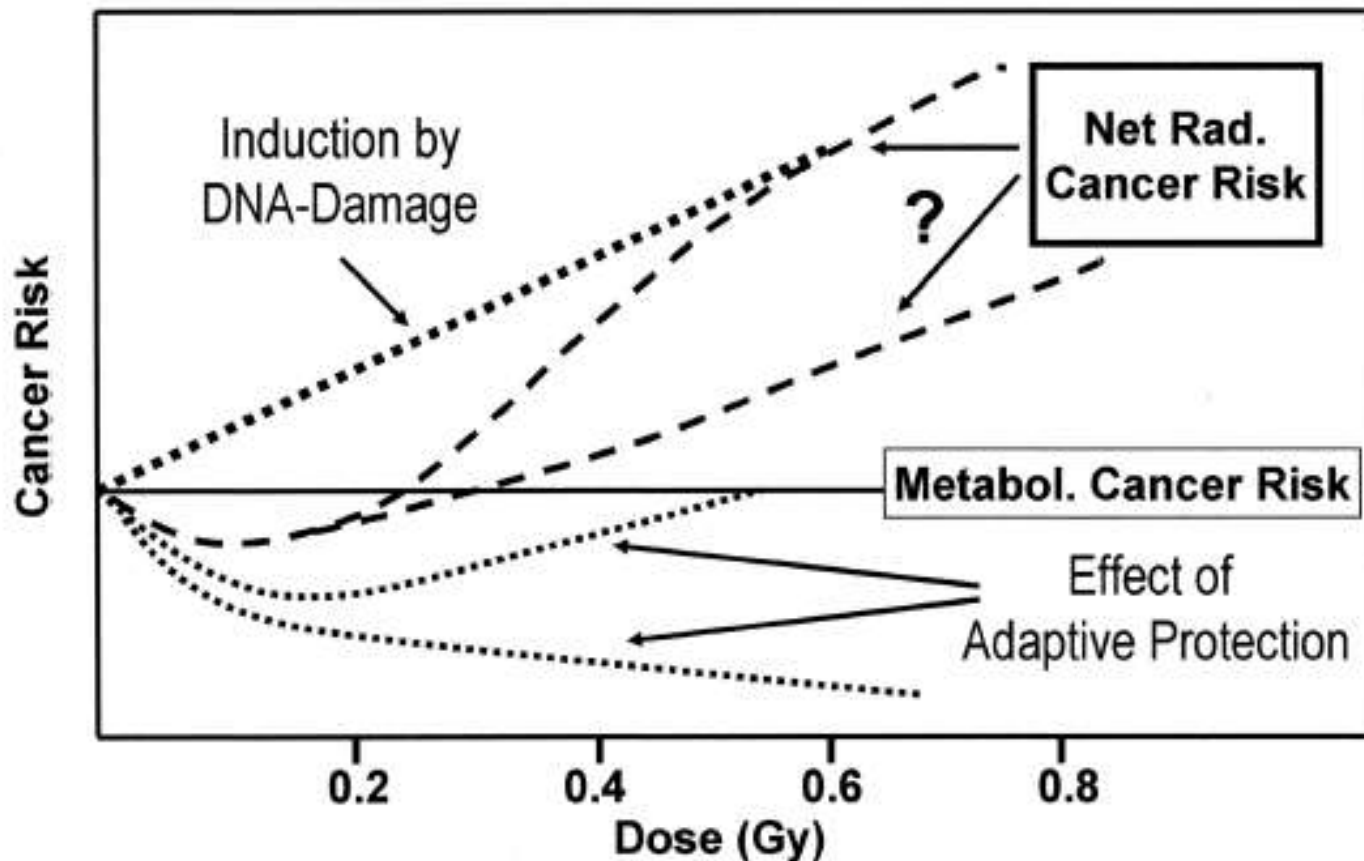


Zależność
odpowiedzi
adaptacyjnej
od dawki i
od czasu

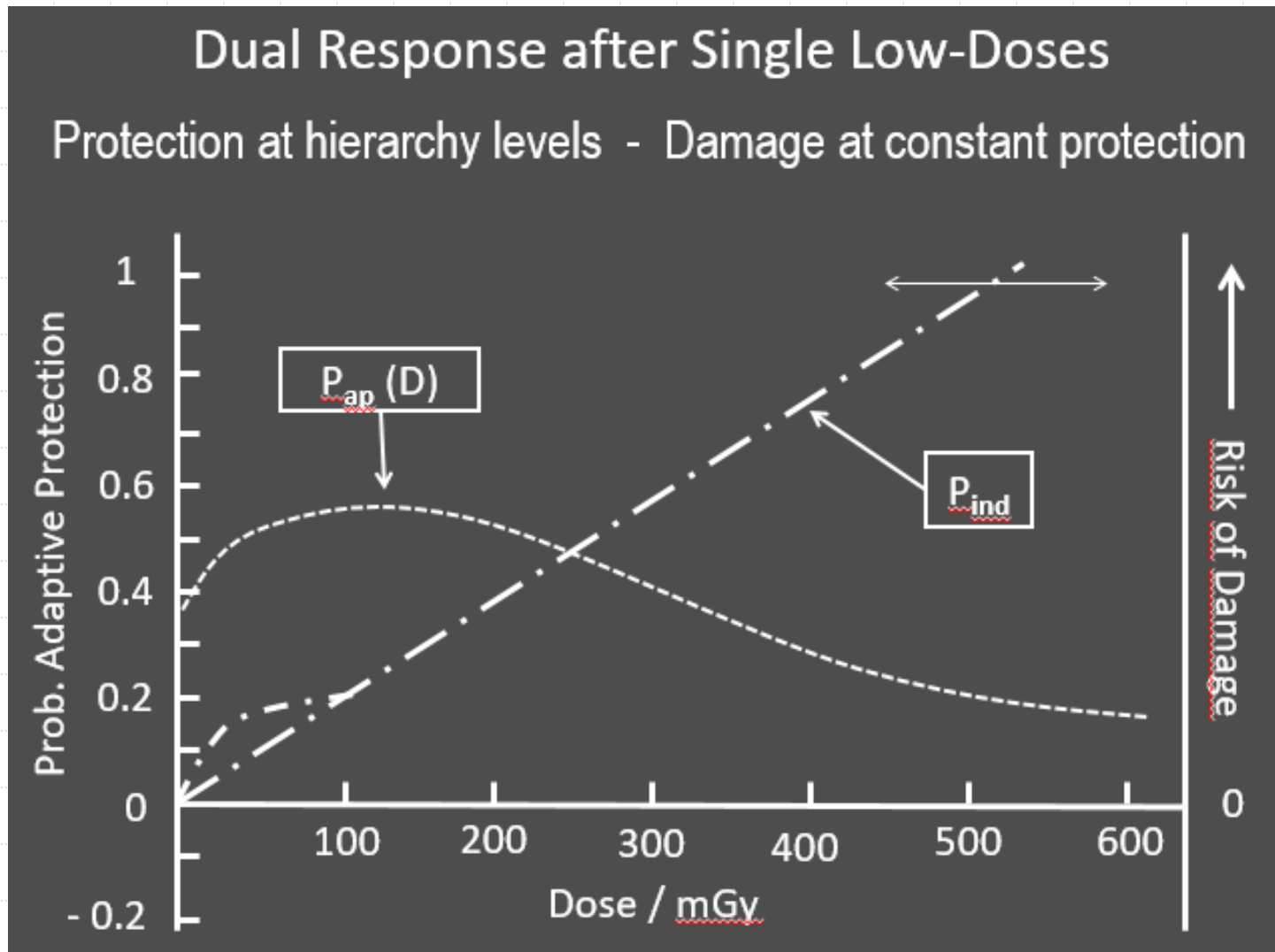
L.E. Feinendegen, M. Pollycove, R.D. Neumann.
Whole-body responses to low-level radiation
exposure: New concepts in mammalian
radiobiology. *Experimental Hematology* 35
(2007) 37-46

Model Feinendegena – dwie wersje dla odp. adaptacyjnej

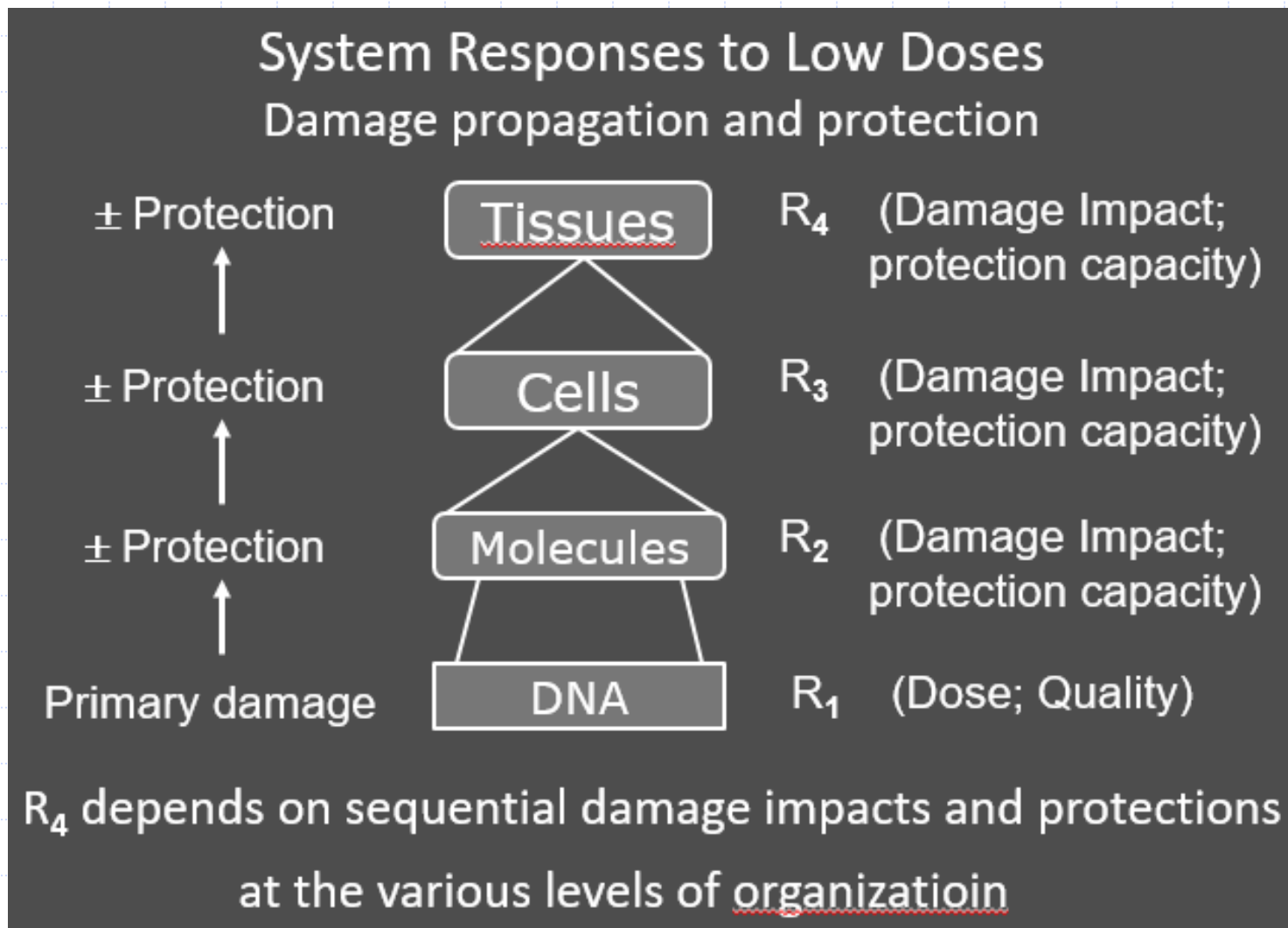
Dual Effect of Low-Dose (Low-LET) Radiation
simplified scheme



Model Feinendegena – uwzględnienie hiper-promieniowrażliwości



3 poziomy ochrony



Model Feinendegena

Cancer Risk (R) by Dual Response Probability Model

Following single dose D

P_{ind} D = Radiation induced lethal cancer
at constant defenses in the system at D

P_{ap} (D; t_p) = Adaptive protection of the system
as function of D and t_p

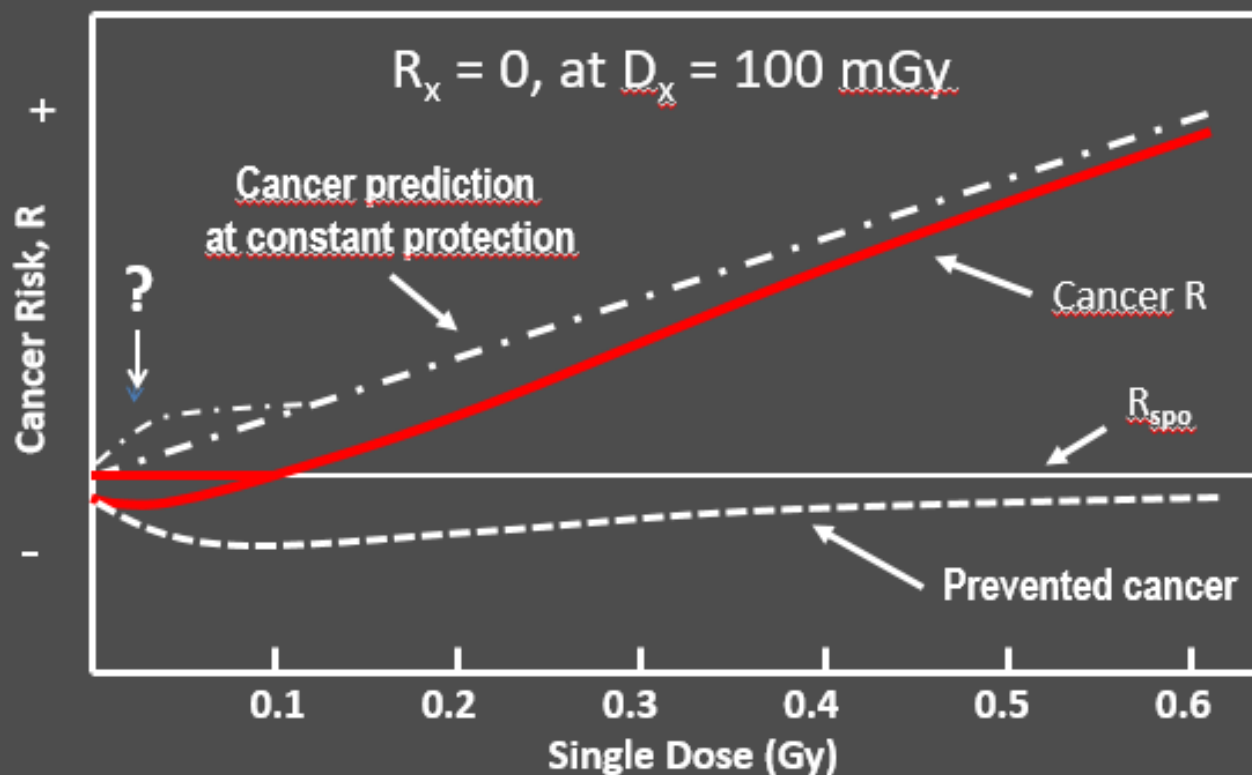
R_{spo} = “Spontaneous” life time cancer risk
of the exposed individual

$$R = \text{ P_{ind} } D - P_{ap} (D; \text{ t_p }) (\text{ R_{spo} } + \text{ P_{ind} } D)$$

Model Feinendegen

“Dual Response Probability Model” Scheme

$$R = P_{ind} D - P_{ap}(D; t_p) (R_{spo} + P_{ind} D)$$



Adapted from Feinendegen LE et al., 2007

Model Feinendegena

Cancer Risk (R) Following Single Dose D

Based on published data per adult person

$P_{ind} = 6 \cdot 10^{-5}$ Induced cancer / person / mGy,
from atom bomb data with LNT-model

$R_{spo} = 2.5 \cdot 10^{-1}$ Spont. cancer risk / person life time
in industrialized countries

P_{ind} is negligibly small vs. R_{spo}

thus: $R = P_{ind} D - P_{ap}(D; t_p) R_{spo}$

Model Feinendegena – przykładowe wyniki

The Value of $P_{ap}(D; t_p)$ in Oncogenesis

With $R_x = 0$ at $D_x = 100$ mGy

Since

$$R = P_{ind} D - P_{ap}(D; t_p) R_{spo}$$

$$P_{ap}(D; t_p) = (P_{ind} D - R) / R_{spo}$$

$$P_{ap}(D_x; t_p) = (6 \cdot 10^{-5} D_x - R_x) / 2.5 \cdot 10^{-1}$$

$$P_{ap}(D_x; t_p) = 2.4 \cdot 10^{-2}$$

Assume: A life-time risk of spontaneous cancer means an annual risk of 2 – 3 % of the total risk.

Then, adaptive protection would need to operate over a period of about one year to protect against ~ 2.4 % of life-time cancer risk.

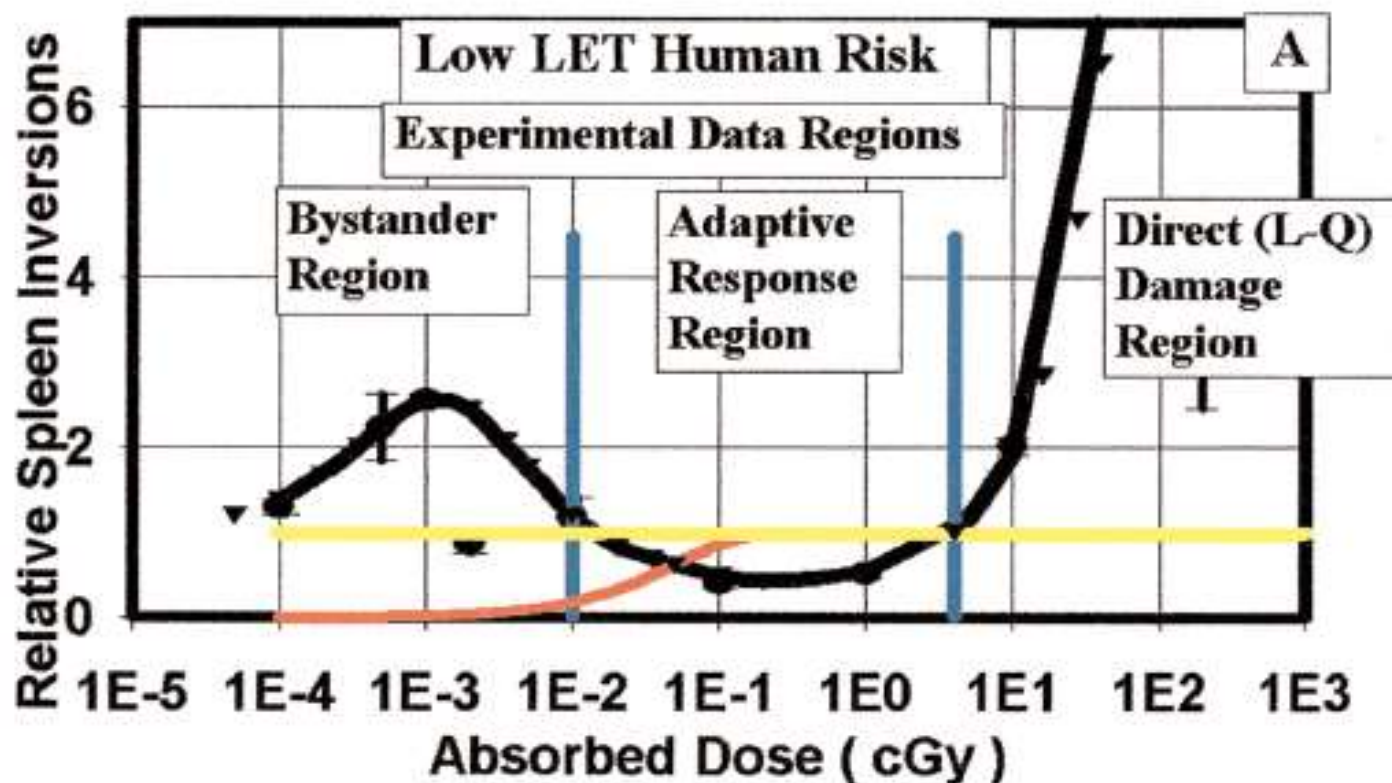
Low-dose-induced immune responses may provide the most effective protection.



BIOFIZYCZNE MODELE ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ – MODEL LEONARDA

Model Leonarda

- ◆ Kompleksowy model bazujący na mikrodozymetrii i wykorzystujący fenomenologiczne podejście Feinendegena
- ◆ Uwzględnia również efekt sąsiedztwa dzieląc krzywą dawka-efekt na zakresy (utożsamia go z hiper-promieniowrażliwością)



*B.E. Leonard,
Dose-Response,
6:113–183,
2008*



BIOFIZYCZNE MODELE ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ – MODEL DEVIC'A-FORAY'A

Model Devic'a-Foray'a

- ◆ Jest to nowsze podejście zaproponowane przez zespół prof. Foraya z Francji
- ◆ Bazuje na feinendegenowskiej addytywności efektów
- ◆ Odpowiedź adaptacyjna w modelu jest wyzwalana przez impuls niewielkiej dawki (tzw. priming dose effect, zwany efektem Yonezawy – będzie mowa na kolejnym wykładzie)
- ◆ Uwzględnia hiper-promieniowrażliwość, lecz odwrotnie jak w modelu Leonarda umiejscawia go powyżej obszaru hormetycznego

Model Devic'a-Foray'a

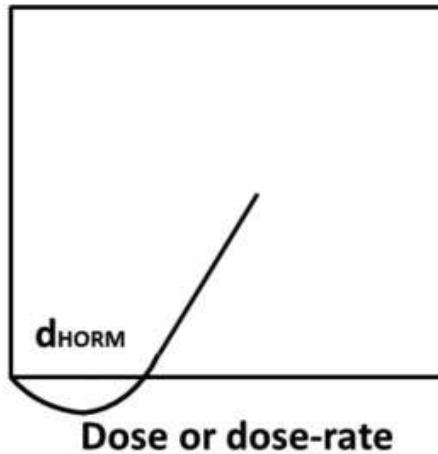
A

HORMESIS

Deleterious

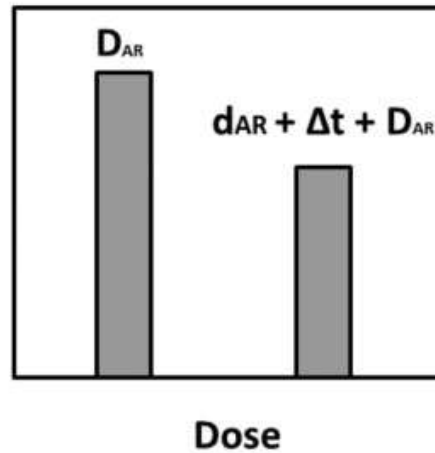
Biological effect

Beneficial



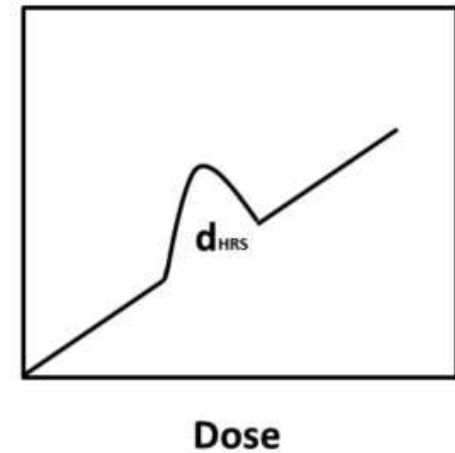
B

ADAPTIVE RESPONSE

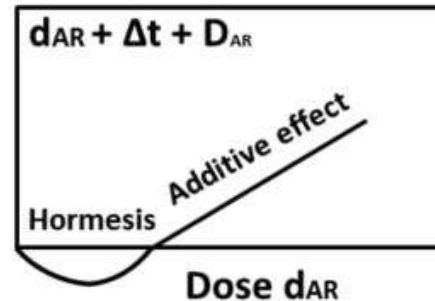


C

HYPERSENSITIVITY TO LOW DOSE



Biological effect



$d_{AR} + \Delta t + D_{AR}$

DEFINITIONS

A J-shaped function of dose or dose-rate with beneficial effect

An inverse U-shaped function of dose with deleterious effect

Model Devic'a-Foray'a

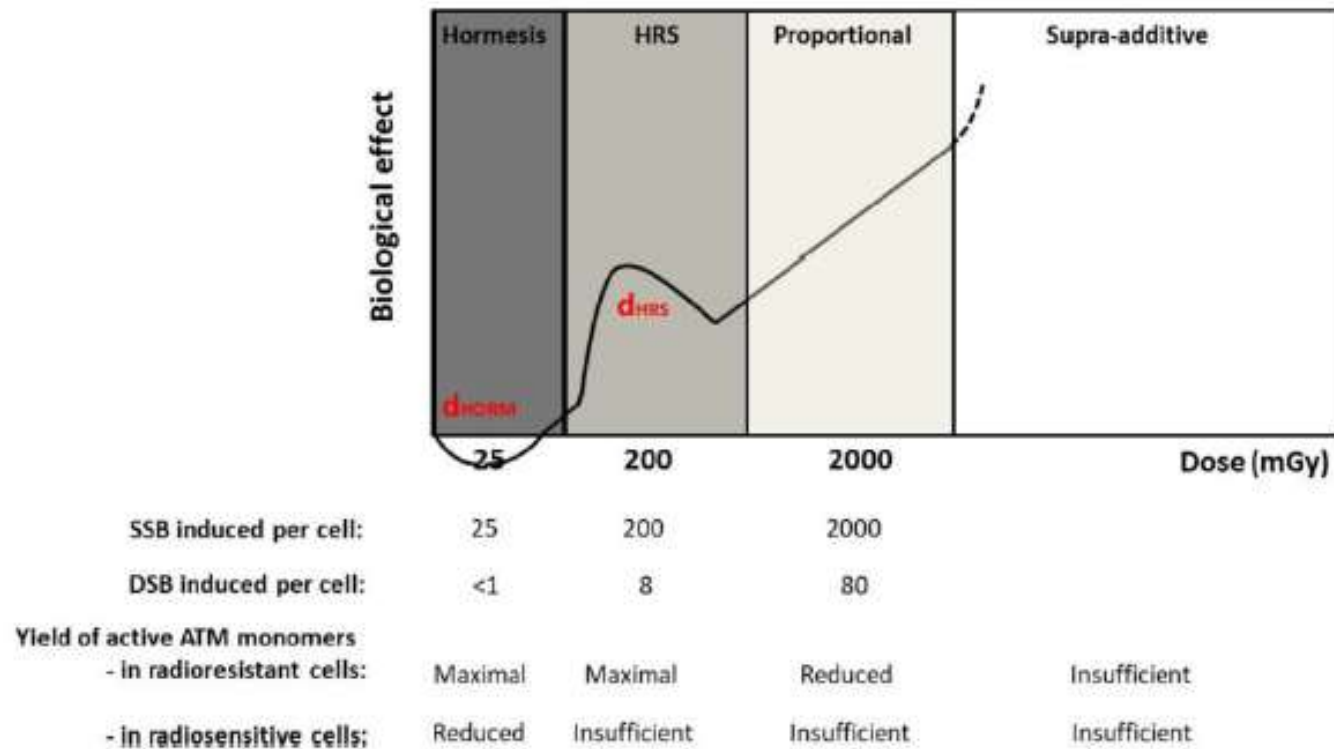
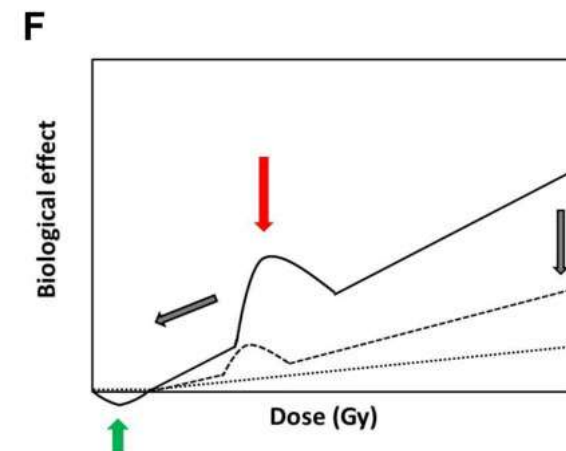
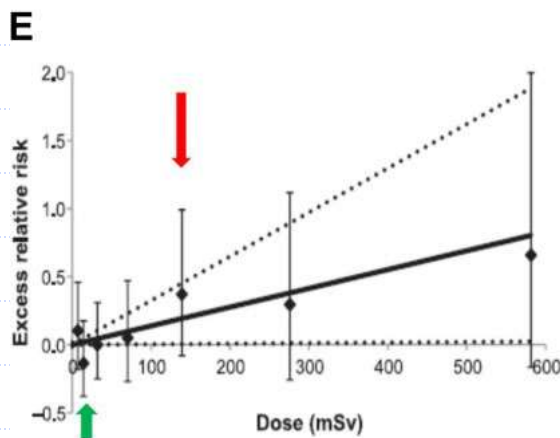
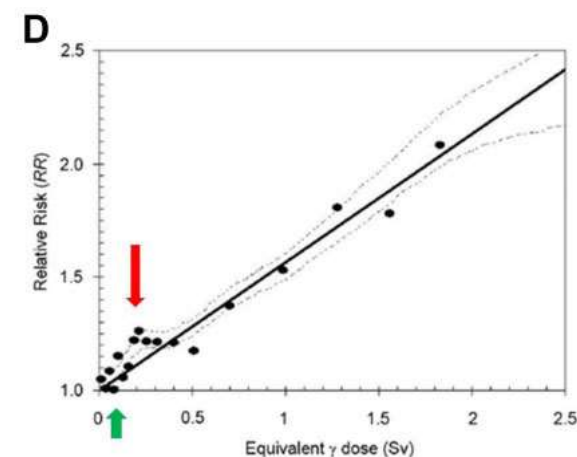
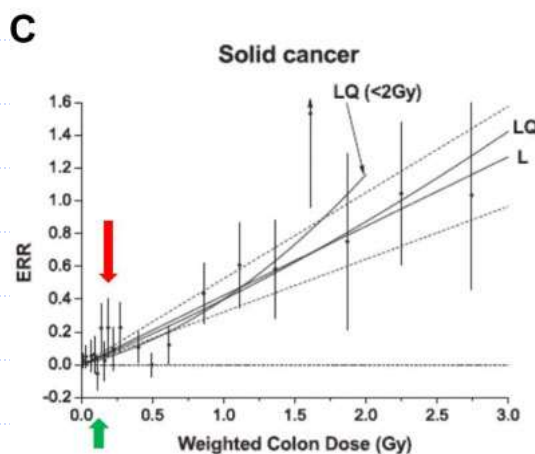
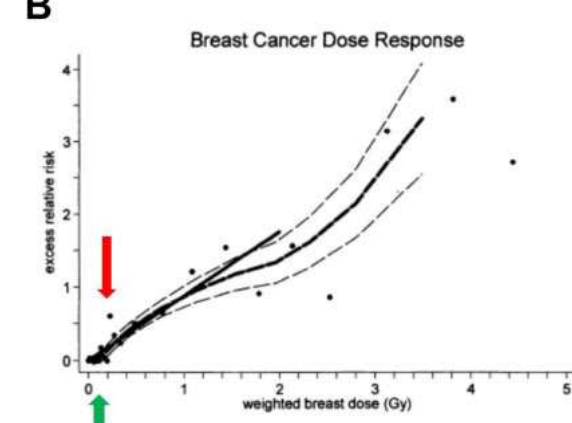
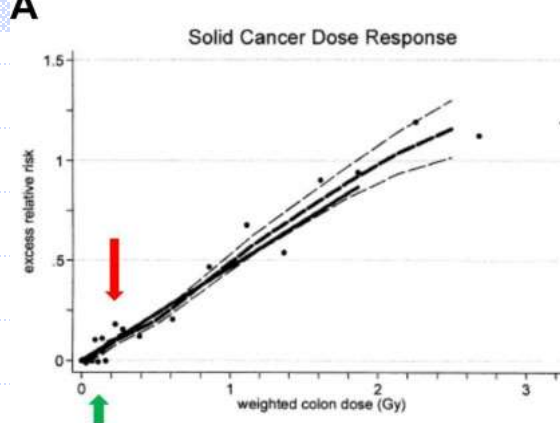
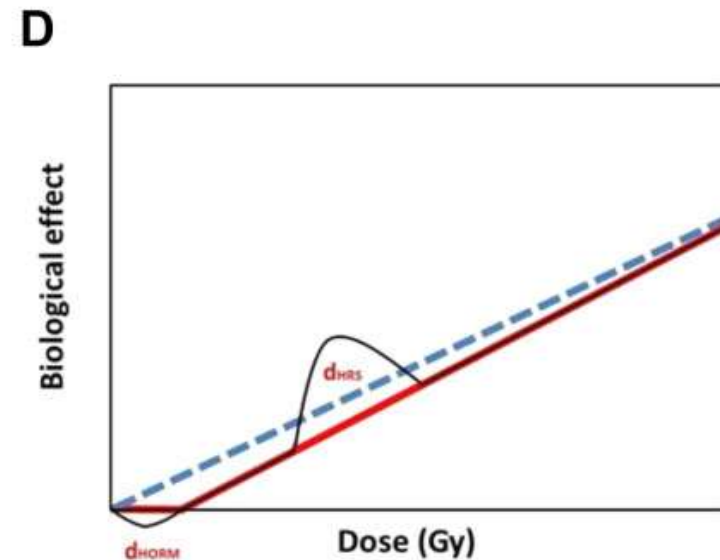
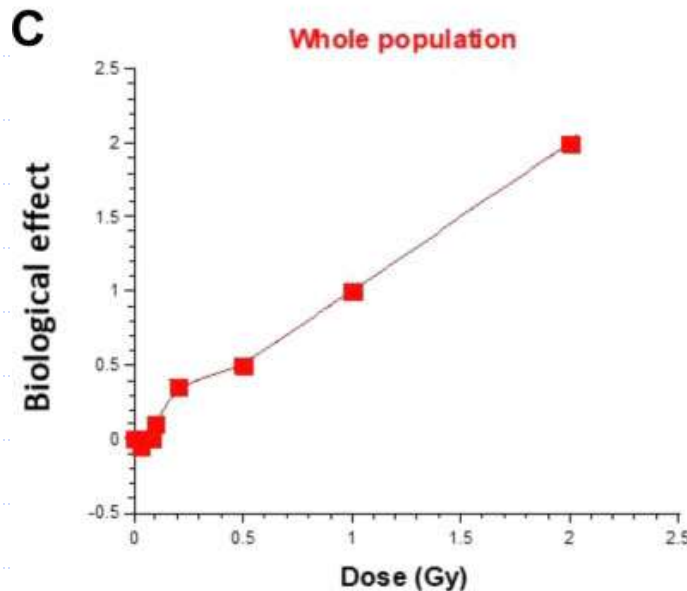
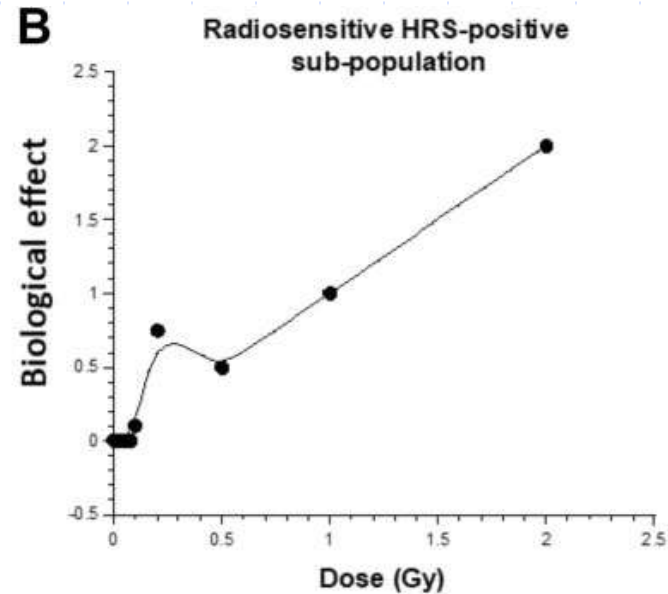
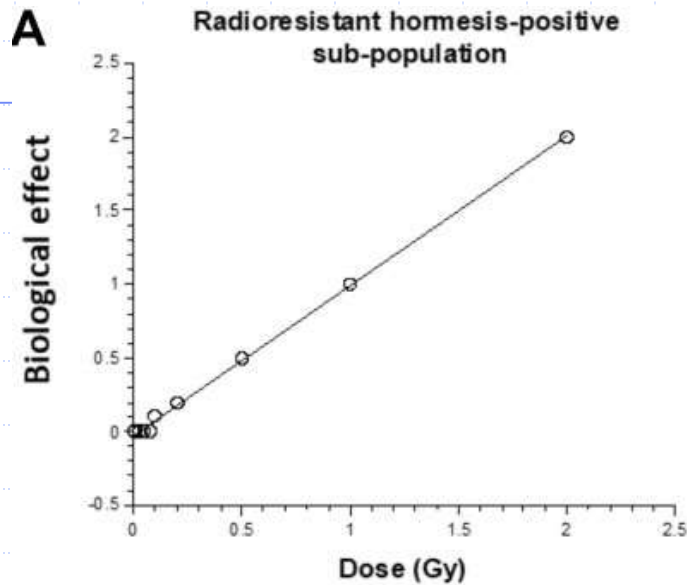


Figure 4. Schematic illustration of the HRS and hormesis phenomena as a function of dose. When biological effect is plotted against dose, the HRS and hormesis phenomena are revealed by a J- and a Λ -shaped curves, respectively. These 2 low-dose phenomena reach their maximal extent at different doses, d_{HORM} and d_{HRS} . HRS indicates hypersensitivity to low doses.

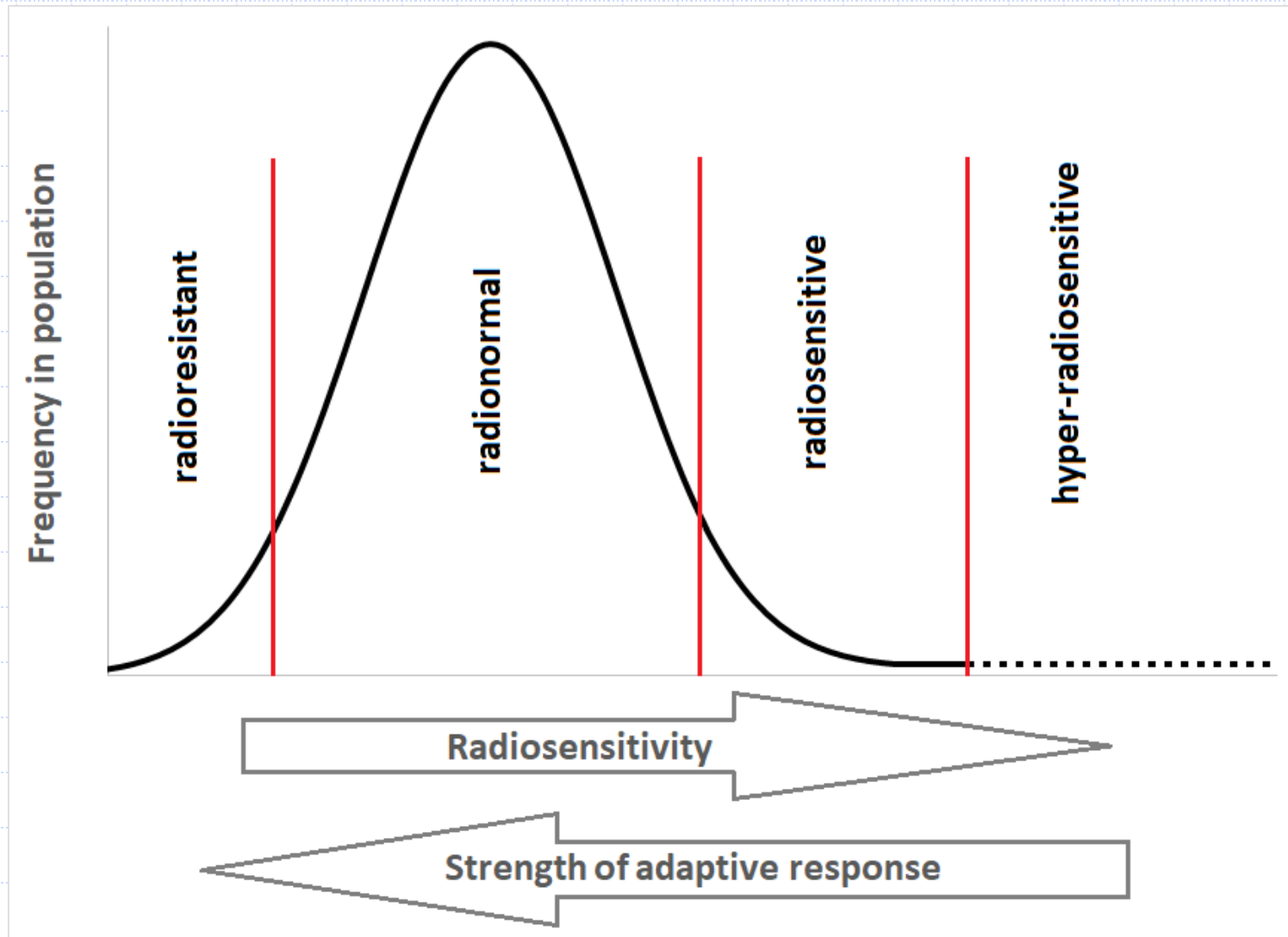
Na poparcie
swojej teorii
autorzy
zestawili szereg
zależności
dawka-efekt –
jednakże ich
wiarygodność
statystyczna
jest słaba



A co z promieniowrażliwością?



Odwrotna korelacja odpowiedzi adaptacyjnej i promieniowrażliwości

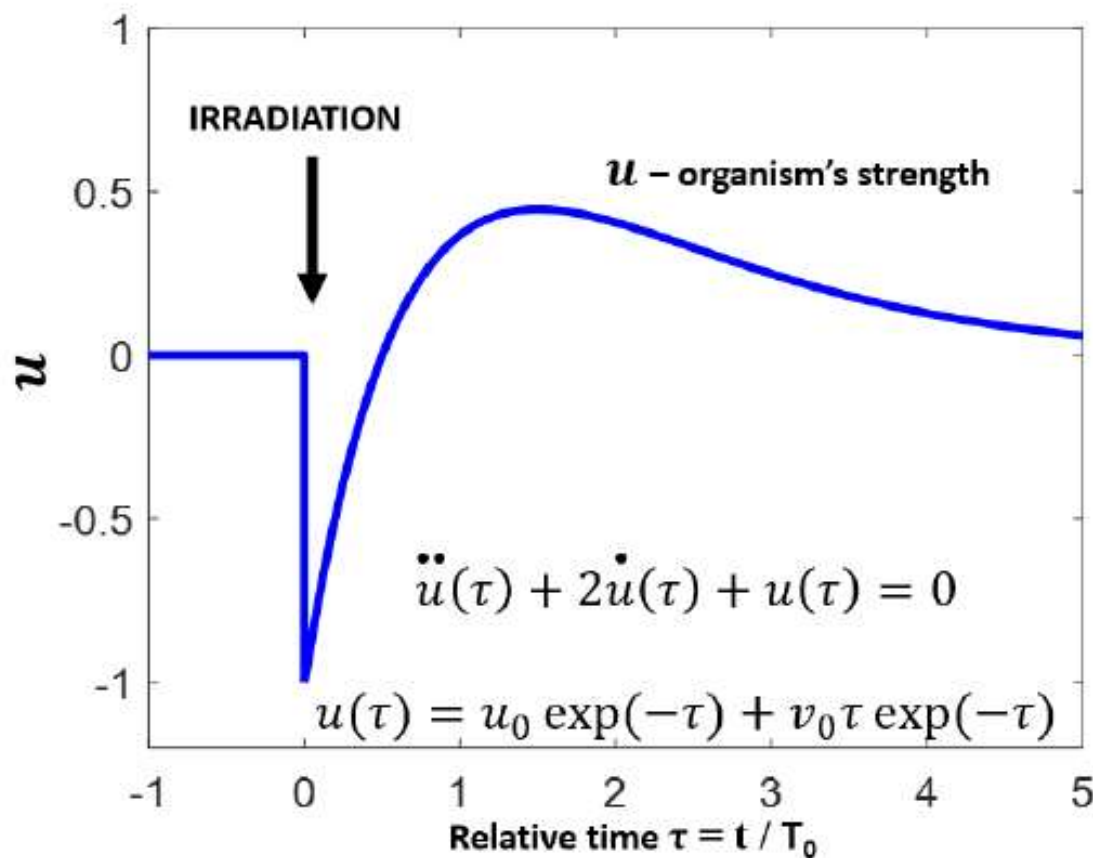




BIOFIZYCZNE MODELE ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ – MODEL TŁUMIONEGO OSCYLATORA HARMONICZNEGO (MODEL SOCOLA)

Model oscylatora harmonicznego

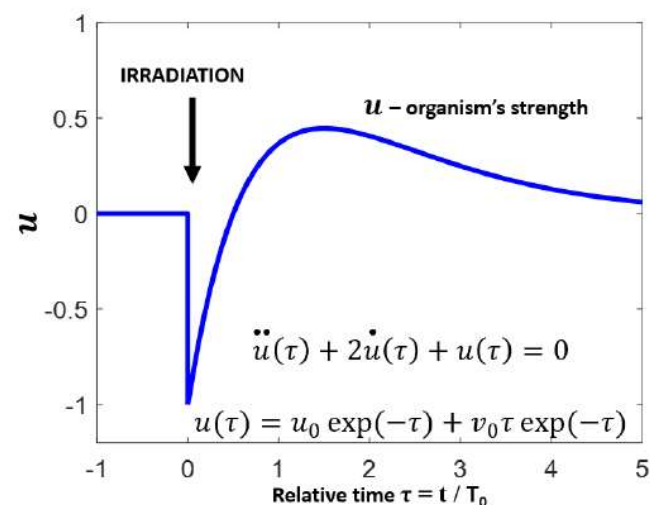
Y.Socol, Y.Shaki, L.Dobrzyński, Int.J.Low Rad. 11 (2020) 186



Left: critical damping of an oscillator. Right: mechanical example of damped oscillator

Model oscylatora harmonicznego

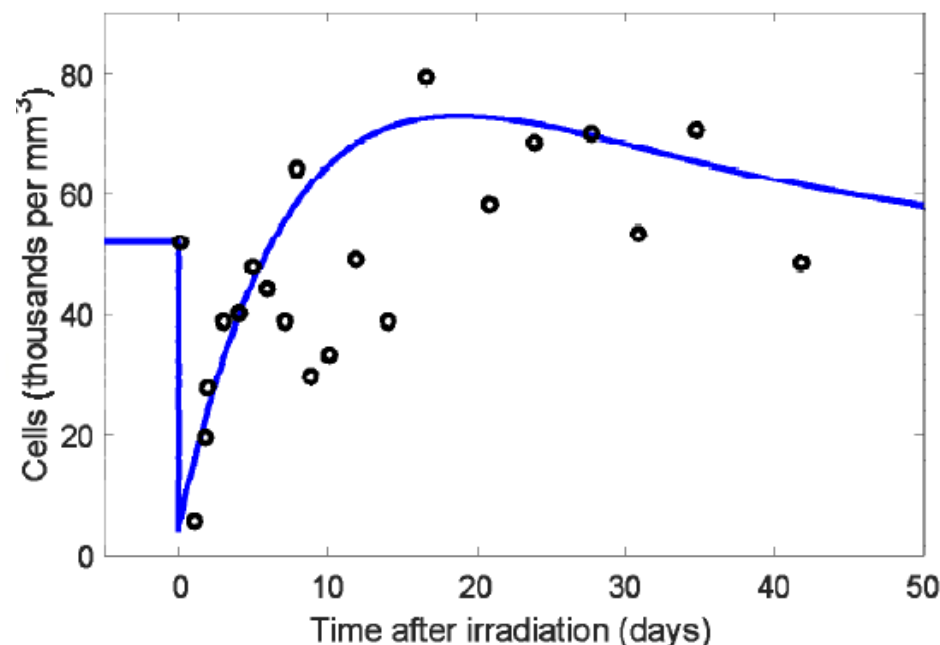
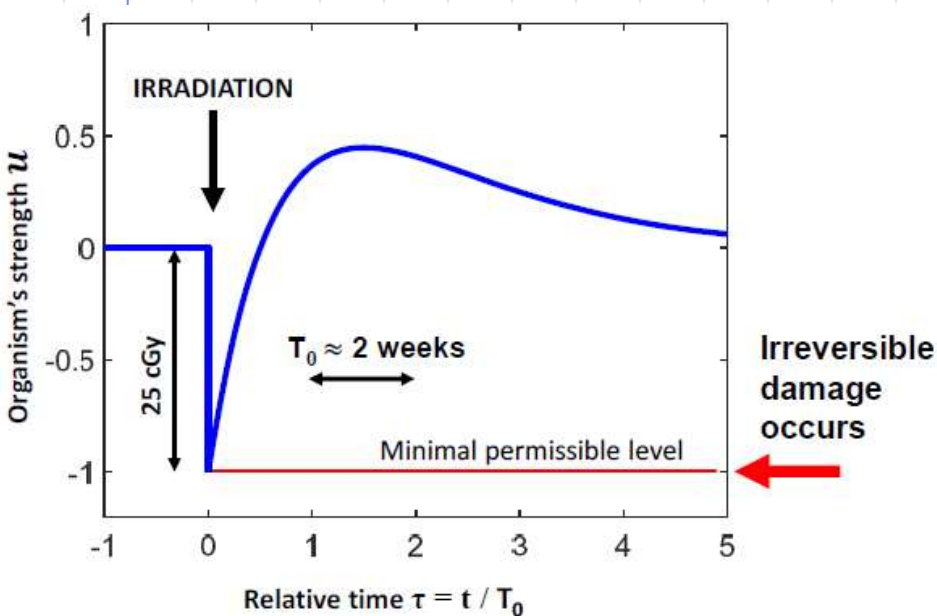
- ◆ Model ten zakłada, że warunki równowagi organizmu (homeostaza) mogą być osiągnięte po pewnym czasie od odchylenia od tej równowagi, podobnie jak wahania oscylatora harmonicznego tłumionego



- Koncepcja zbliżona do krzywej garbatej

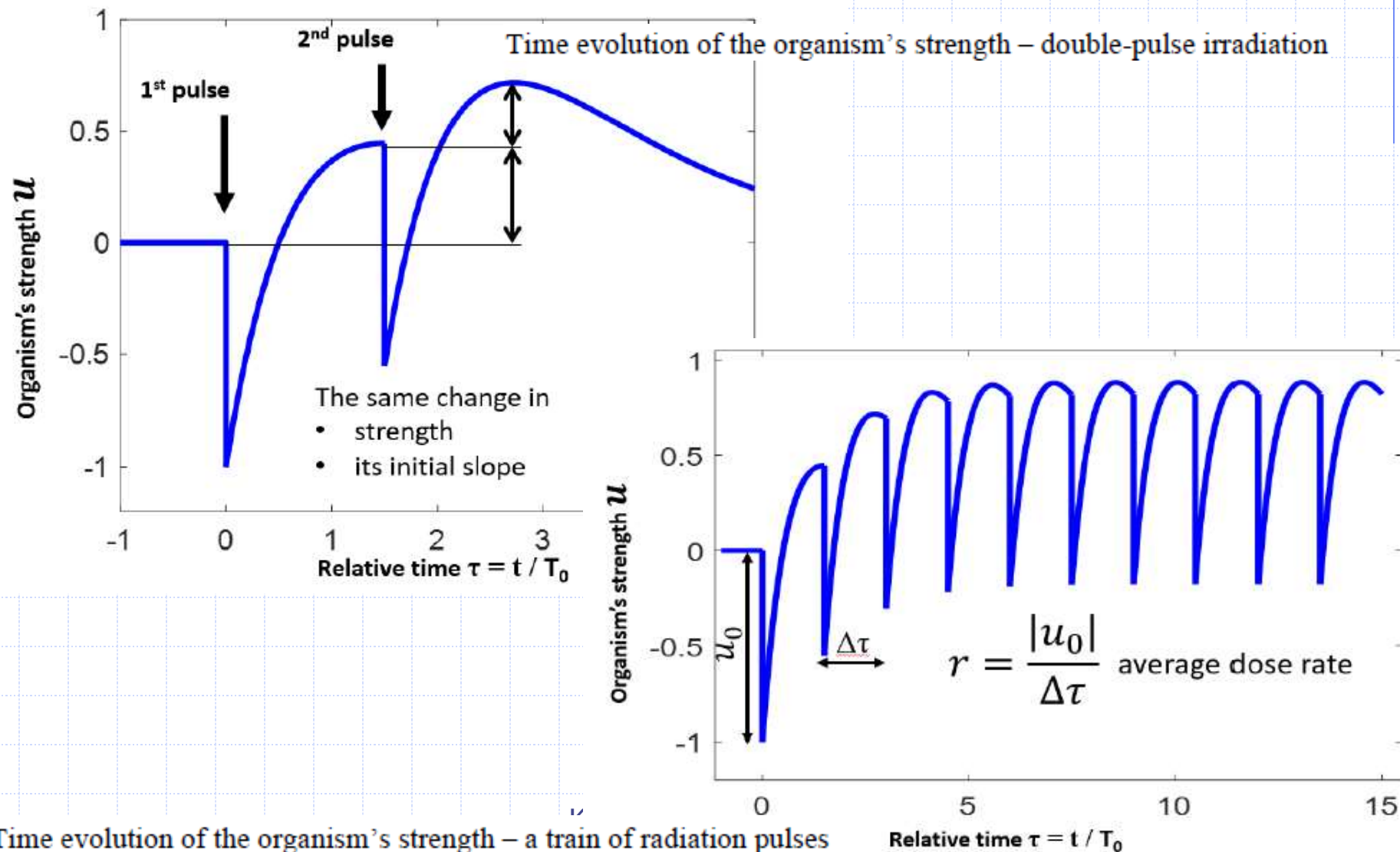
Model oscylatora harmonicznego

- ◆ Kalibracja modelu w oparciu o dane eksperymentalne (radioterapia): dla dawki wyzwalającej równej 250 mGy odpowiedź adaptacyjna utrzymuje się ok. 40 dni



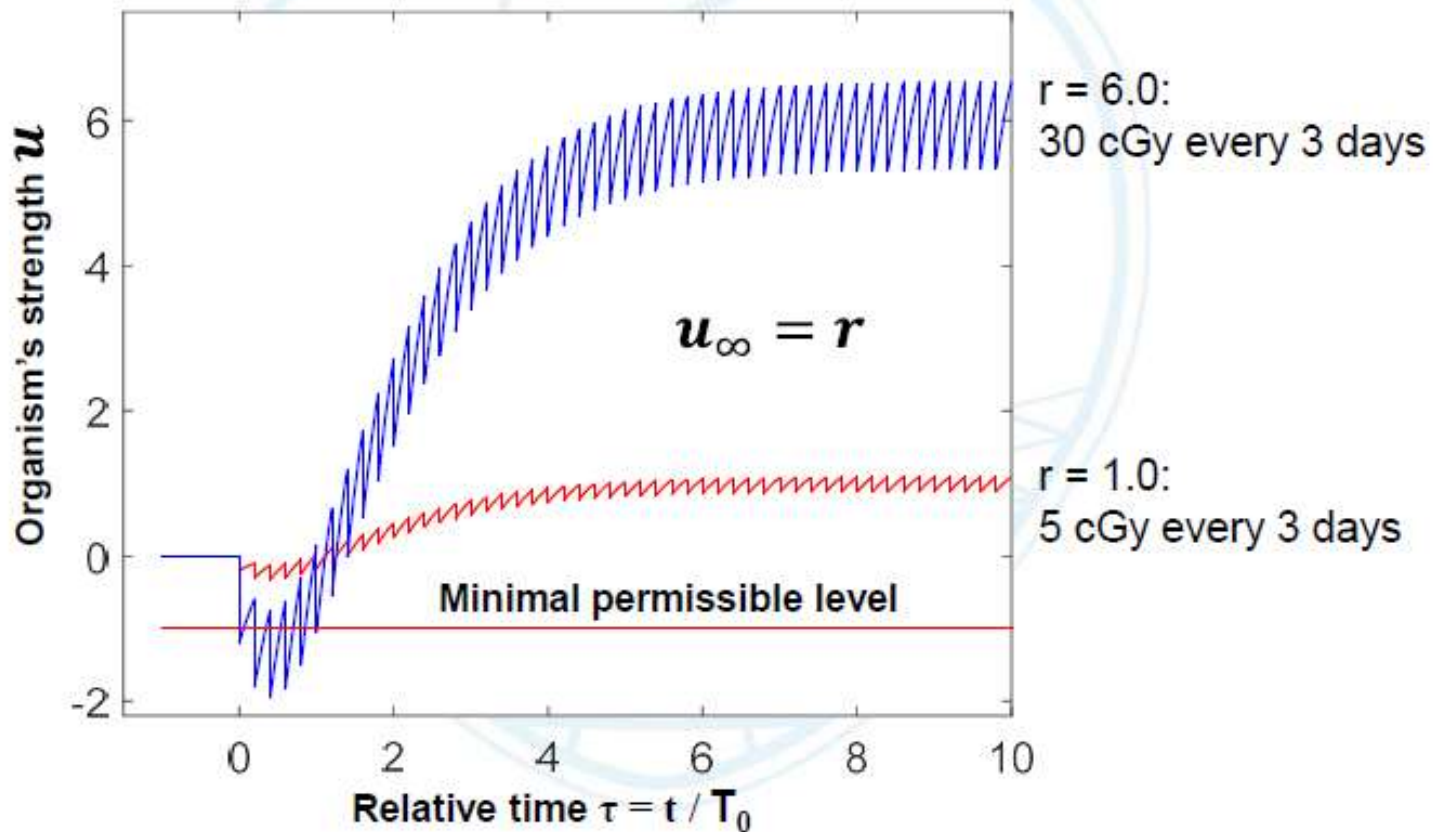
Numbers of early normoblasts ($\circ$) in the marrow of rats according to Hulse (1963) and the theoretical curve. Acute irradiation dose of 200 roentgen (1 roentgen approximately

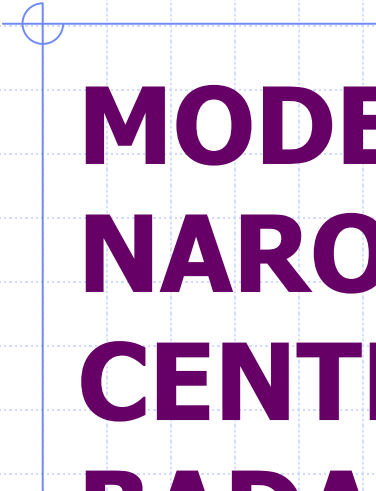
Dla dawki frakcjonowanej



Wiele frakcji niskodawkowych (tzw. radiation training)

Effect of dose rate hypothesized doses and times





MODEL POLSKI – NARODOWE CENTRUM BADAŃ JĄDROWYCH

Model NCBJ

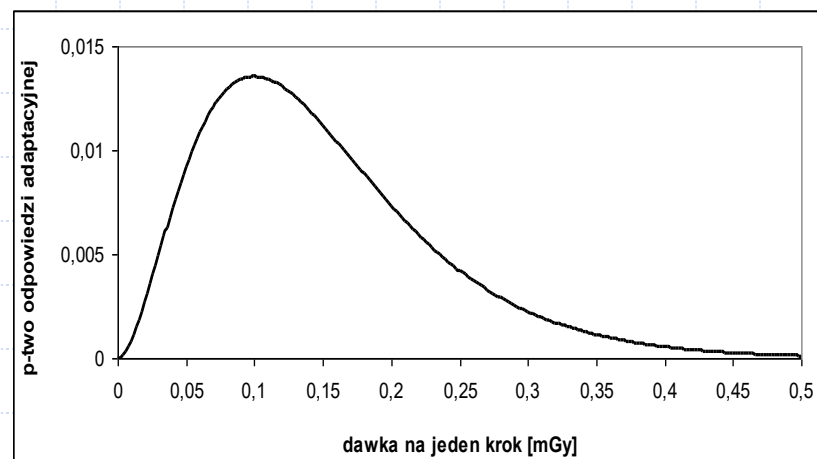
- ◆ Model odpowiedzi adaptacyjnej jest rozwijany również w rodzimym Narodowym Centrum Badań Jądrowych (NCBJ) pod Warszawą
- ◆ Model ten bazuje na podstawach modelu Feinendegena i przyjmuje krzywą garbatą jako funkcję prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej, która zależy zarówno od dawki jak i od czasu

Model odpowiedzi adaptacyjnej

◆ Zazwyczaj funkcja prawdopodobieństwa zajścia OA jest podawana w zależności od dawki lub od czasu:

- $p(D) = \beta_1 D^\nu e^{-\alpha_1 D}$

- $p(t) = \beta_2 t^\delta e^{-\alpha_2 t}$



◆ Funkcja zależności od dawki oraz od czasu:

- $p(D,t) = \alpha_0 D^\nu t^\delta e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t}$

Odpowiedź adaptacyjna

- zależność od dawki i czasu

◆ Funkcja p-twa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej:

- $P(D,t) = \alpha_0 D^2 t^2 e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t}$

dla jednorazowego naświetlenia; t=czas po naświetleniu

- $P(D, K) = \alpha_0 \sum_{k=0}^K D_k^2 (K - k)^2 e^{-\alpha_1 D_k - \alpha_2 (K - k)}$

dla wielokrotnego naświetlenia; K=krok czasowy

- $P(D, T) = \alpha_0 \int_{t=0}^T \dot{D}^2(T) (T - t)^2 e^{-\alpha_1 \dot{D}(T) - \alpha_2 (T - t)} dT$

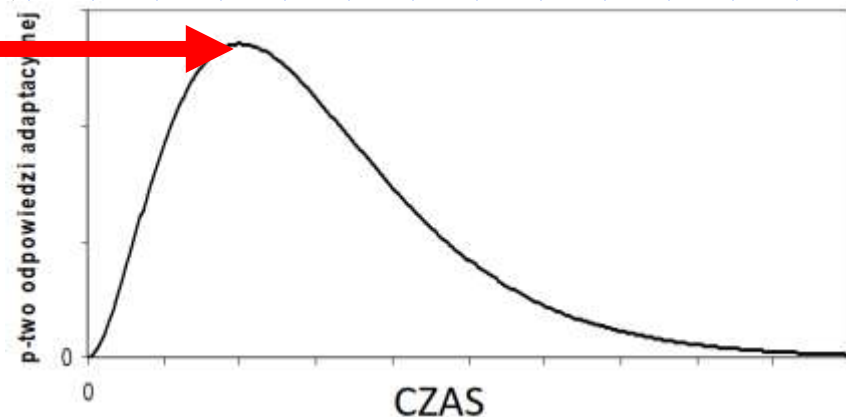
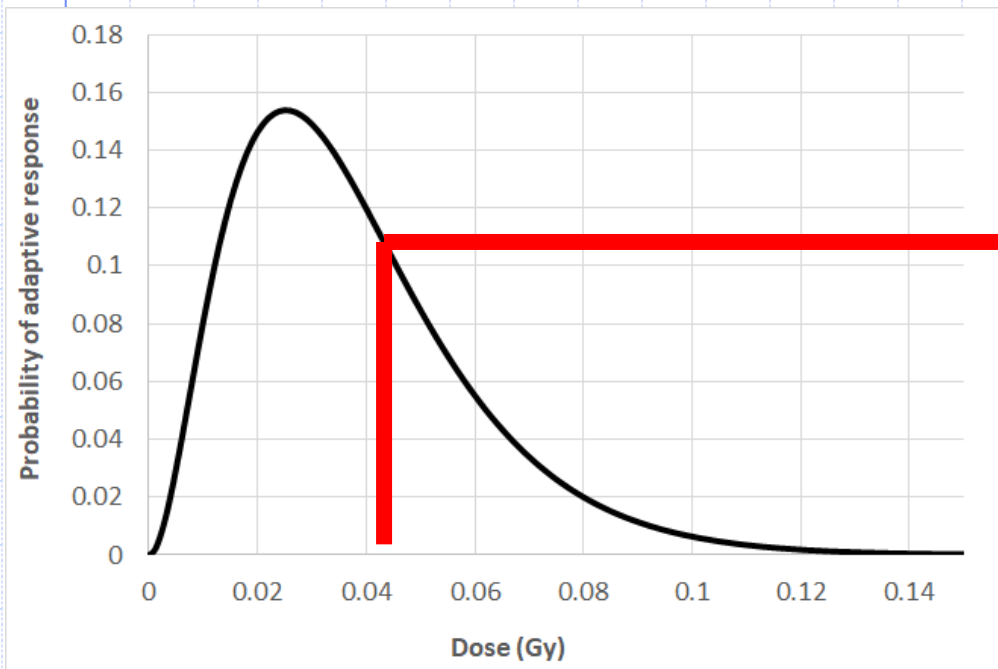
w wersji ciągłej, dla mocy dawki; T=czas (wiek)

Odpowiedź adaptacyjna

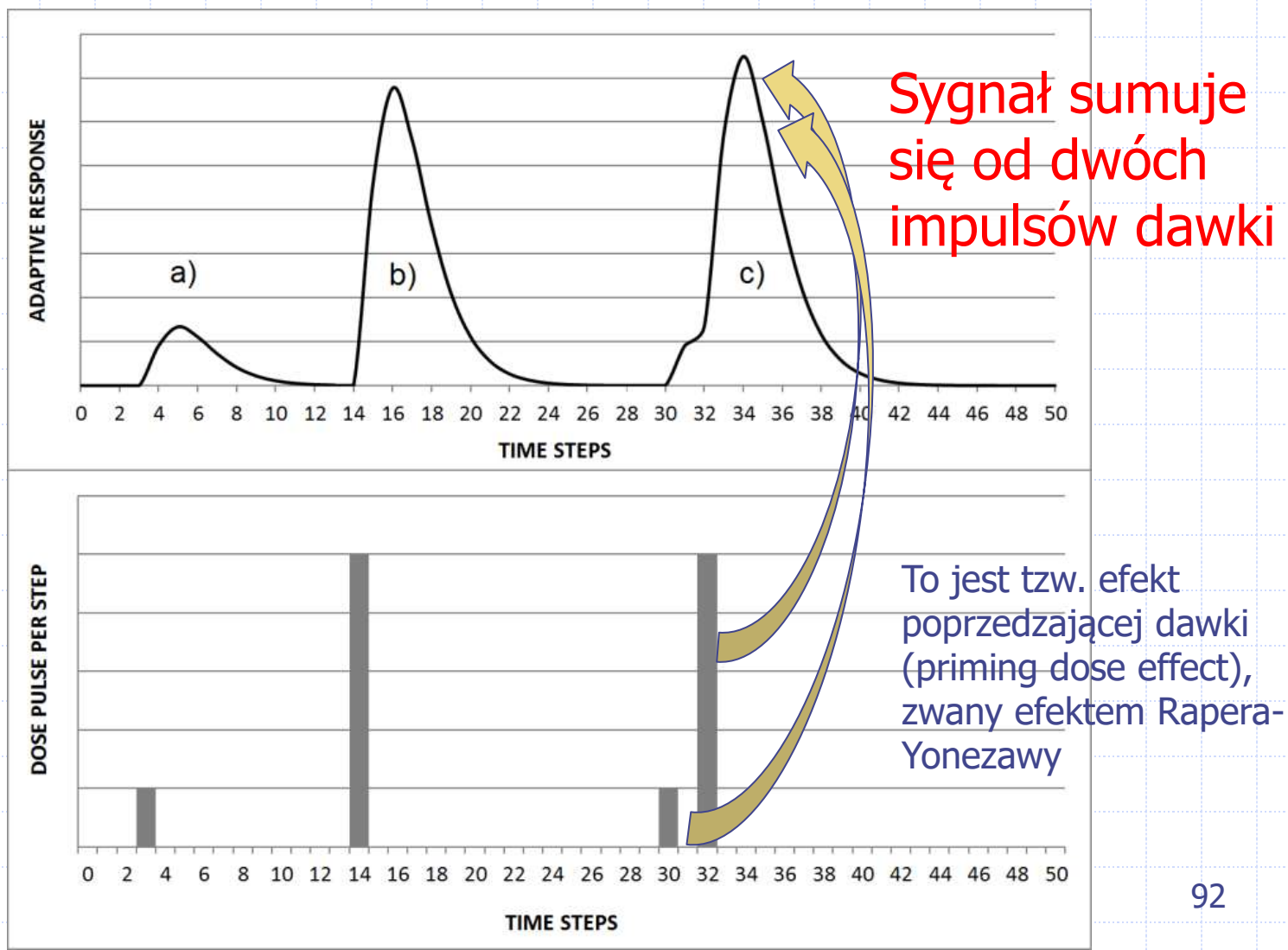
- zależność od dawki i czasu

$$P_{AR} = \alpha_0 D^2 t^2 e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t}$$

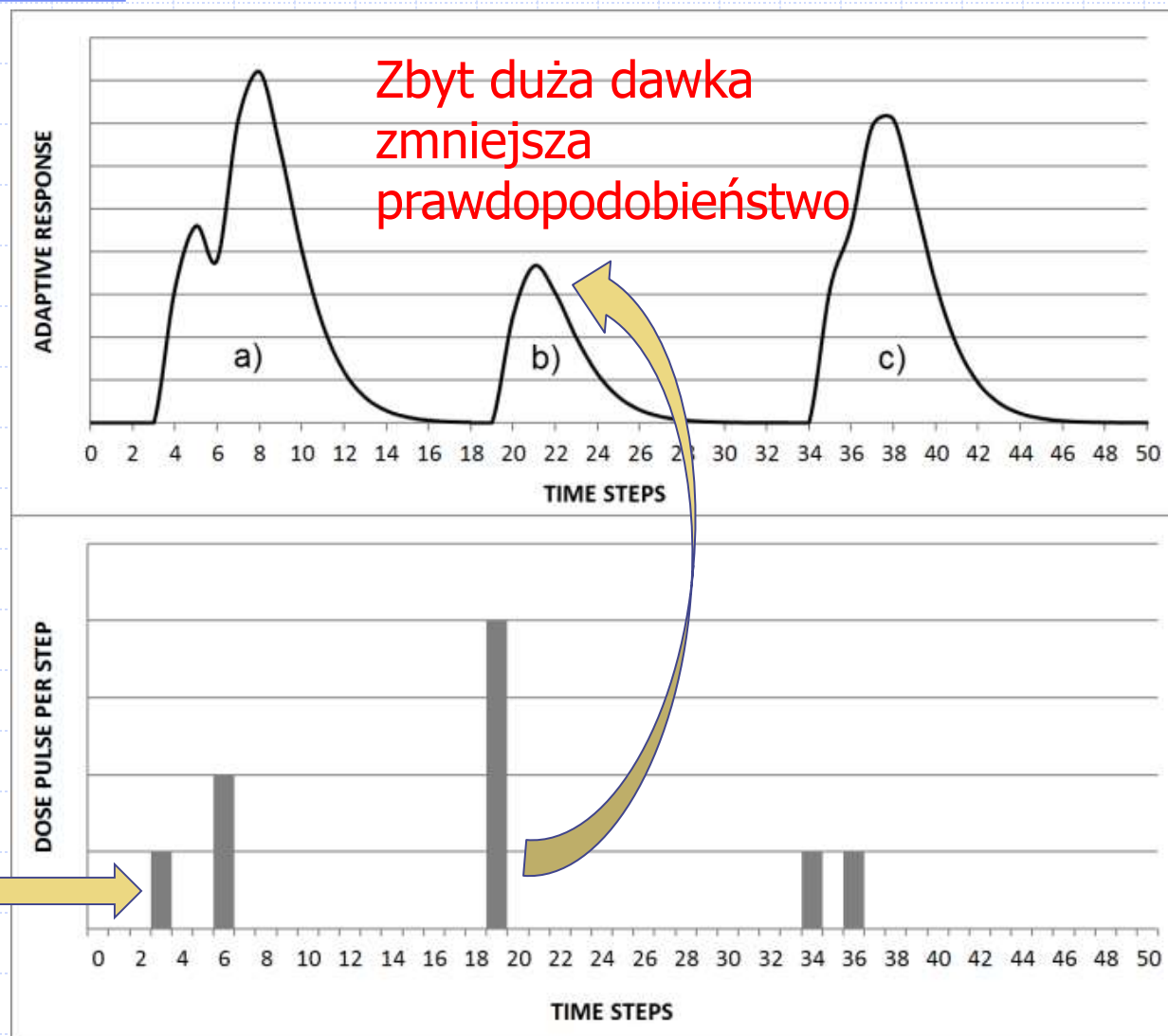
- ◆ Rozkład od dawki definiuje nam maksimum rozkładu od czasu:



Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej

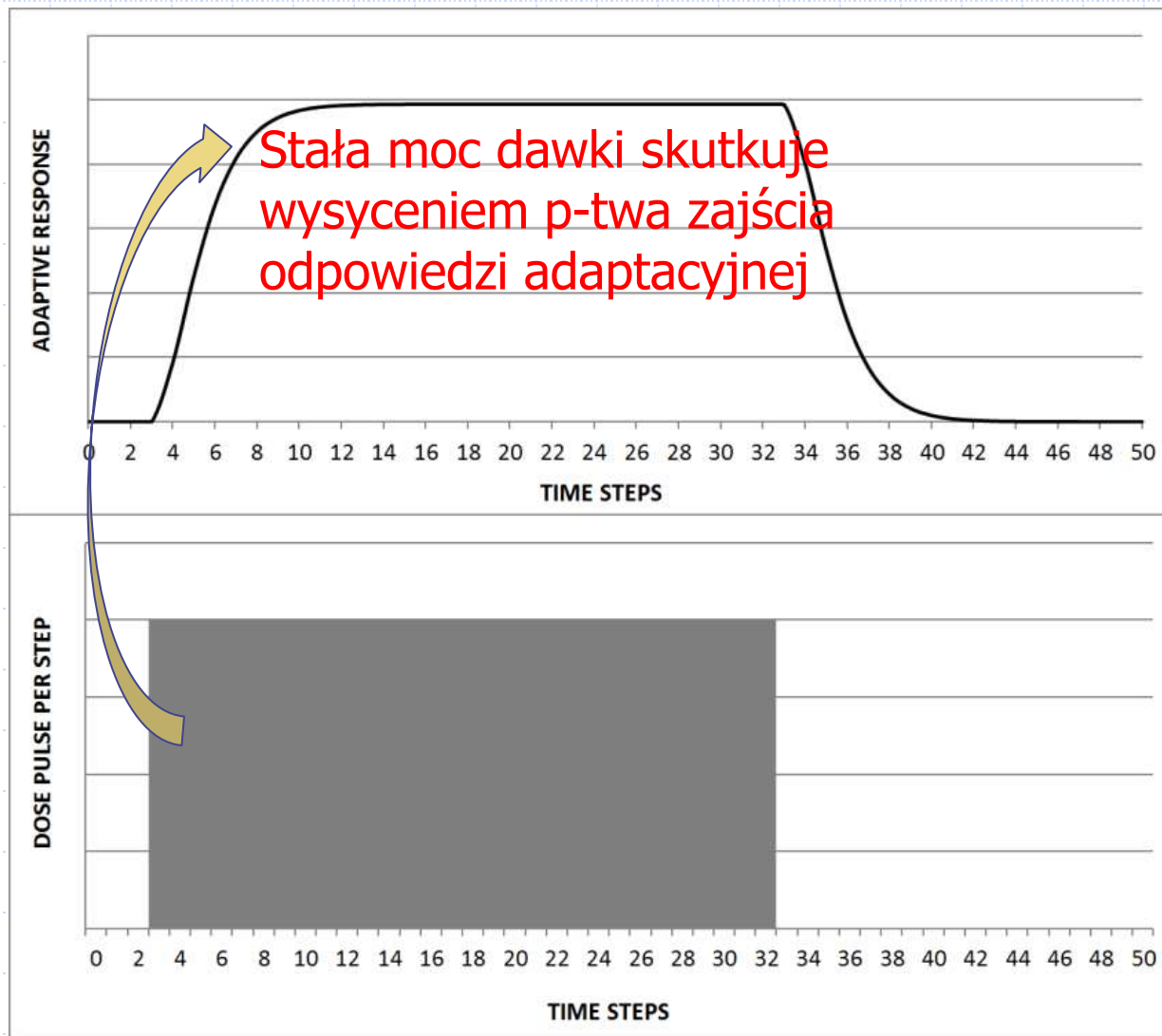


Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej

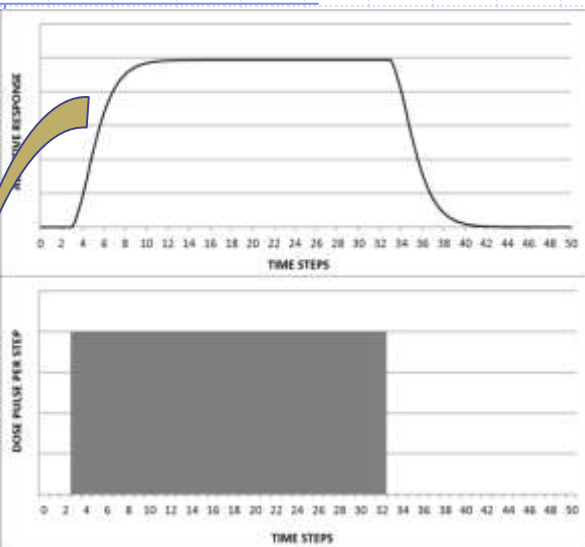


Fornalski K.W.
'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. International Journal of Low Radiation, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.

Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



Stała moc dawki



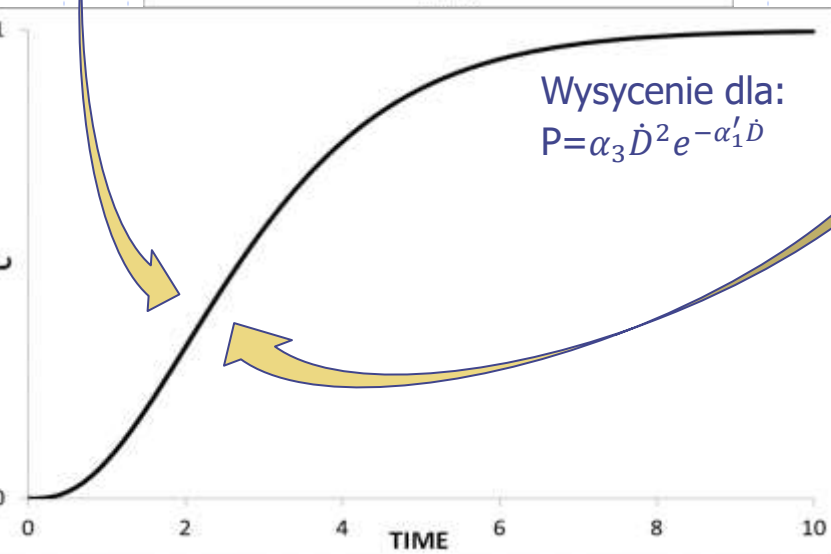
Ten sam efekt otrzymamy analitycznie z ciągłego rozkładu prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej:

$$P(D, T) = \tilde{c} \int_{t=0}^T (T - t)^2 e^{-\alpha(T-t)} dT$$

W efekcie otrzymujemy wysycającą się zależność jedynie od czasu:

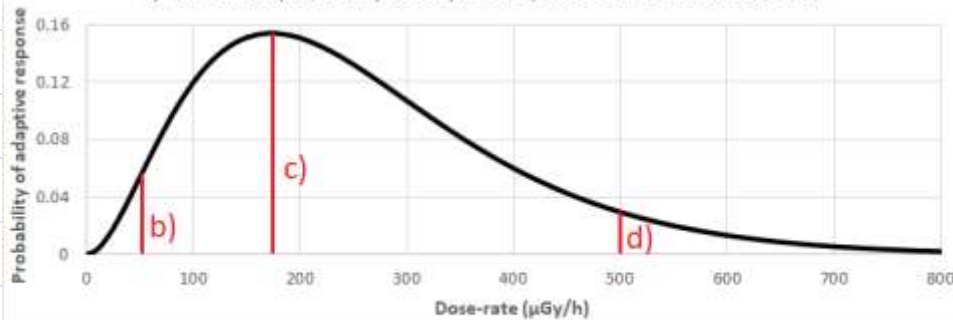
$$P(T) = \tilde{c} \frac{2}{\alpha^3} [1 - e^{-\alpha T} - (0.5\alpha^2 T^2 + \alpha T)e^{-\alpha T}]$$

Wysycenie dla:
 $P = \alpha_3 \dot{D}^2 e^{-\alpha_1 \dot{D}}$

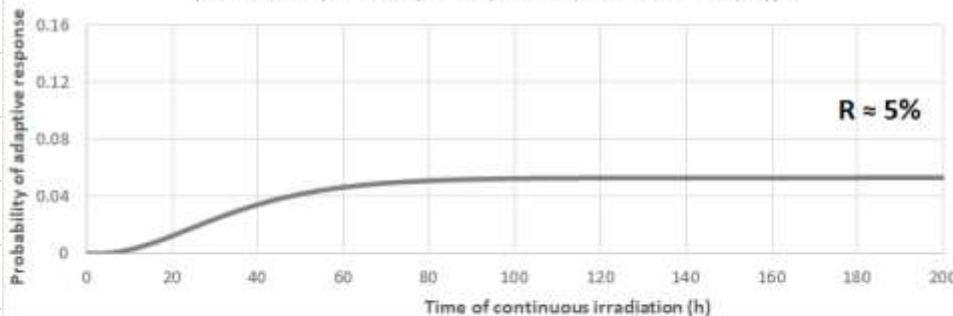


patrz: Dobrzyński L., Fornalski K.W., Socol Y., Reszczyńska J.M. 'Modeling of irradiated cell transformation: dose- and time-dependent effects'. *Radiation Research*, Vol. 186, 2016

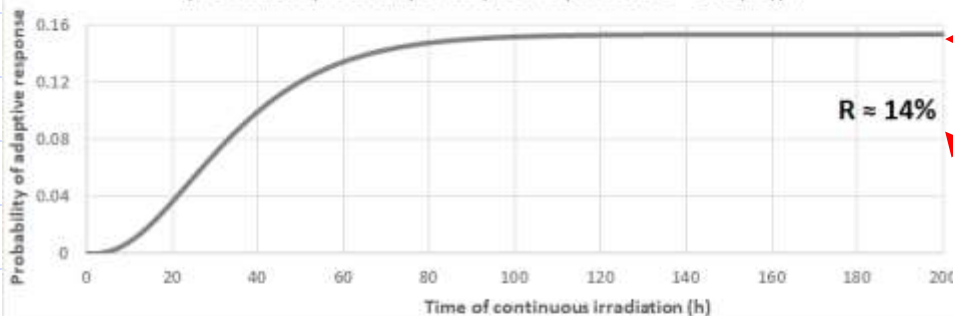
a) normalized probability of adaptive response related to the dose-rate



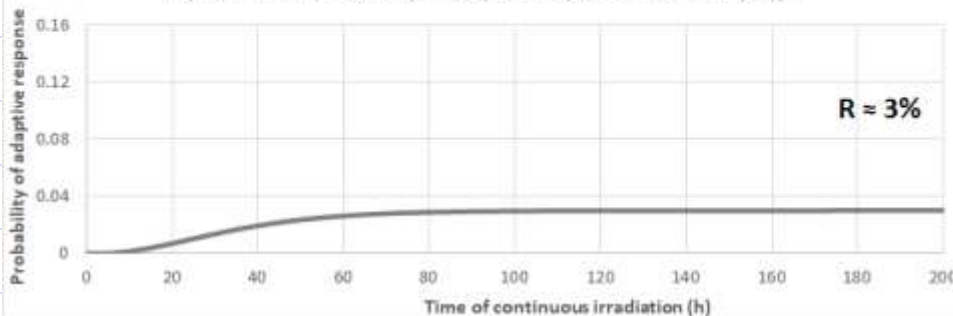
b) normalized probability of adaptive response for $\dot{D} = 50 \mu\text{Gy/h}$



c) normalized probability of adaptive response for $\dot{D} = 170 \mu\text{Gy/h}$



d) normalized probability of adaptive response for $\dot{D} = 500 \mu\text{Gy/h}$



Stała moc dawki a
odpowiedź adaptacyjna –
przykład: obszary o
podwyższonym tle
promieniowania (HBRA –
High Background Radiation
Areas) lub lot kosmiczny

$$P_c = \alpha_3 \dot{D}^2 e^{-\alpha'_1 \dot{D}}$$

Wysyczone prawdopodobieństwo
odpowiedzi adaptacyjnej (const)

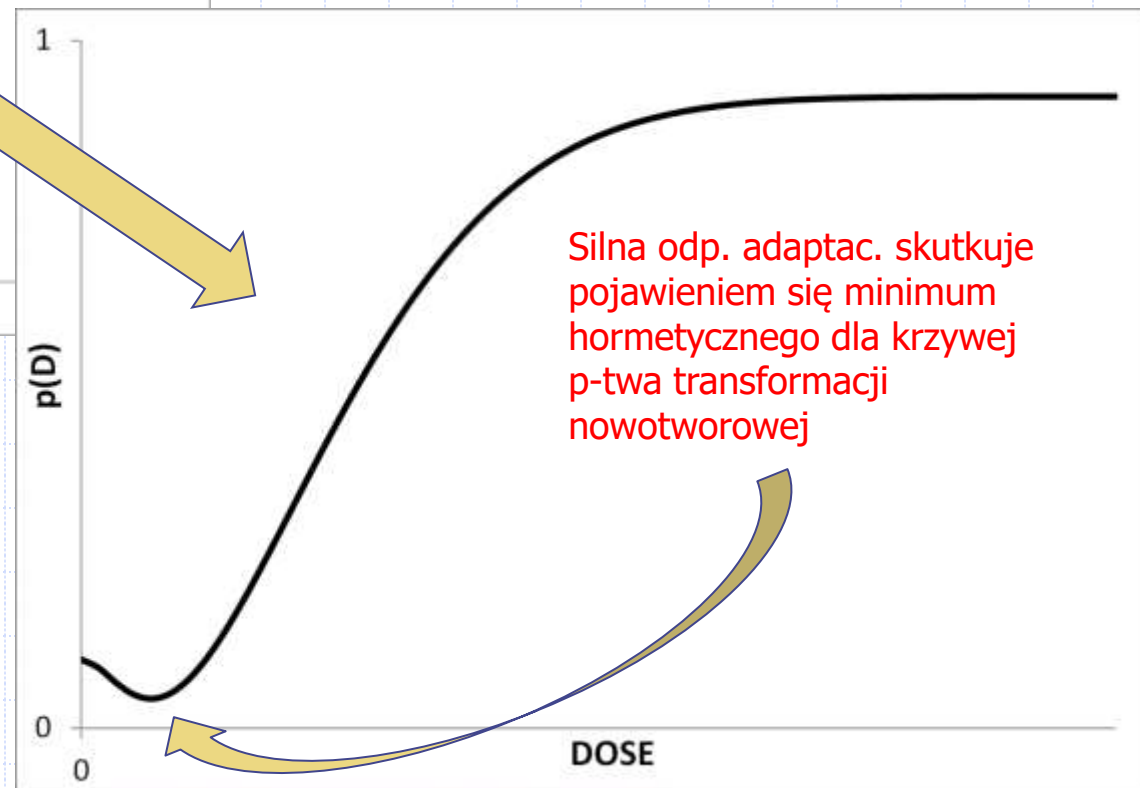
$$R = 1 - e^{-P_c}$$

Efektywność naprawy

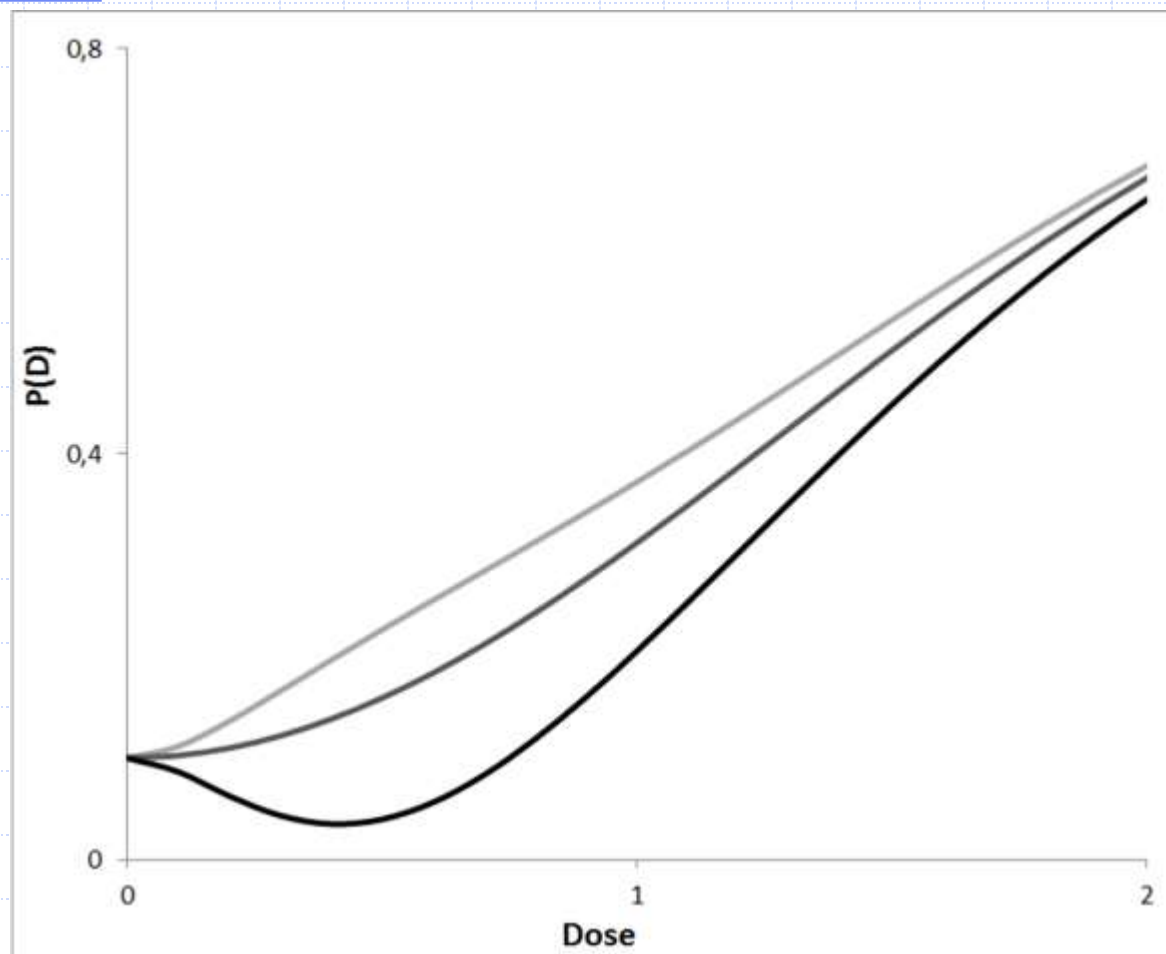
Prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej



Krzywa sigmoidalna się zmienia, gdy odpowiedź adaptacyjna jest silna



Z zaprezentowanego modelu wynika, iż silny mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej skutkuje pojawieniem się efektu hormetycznego



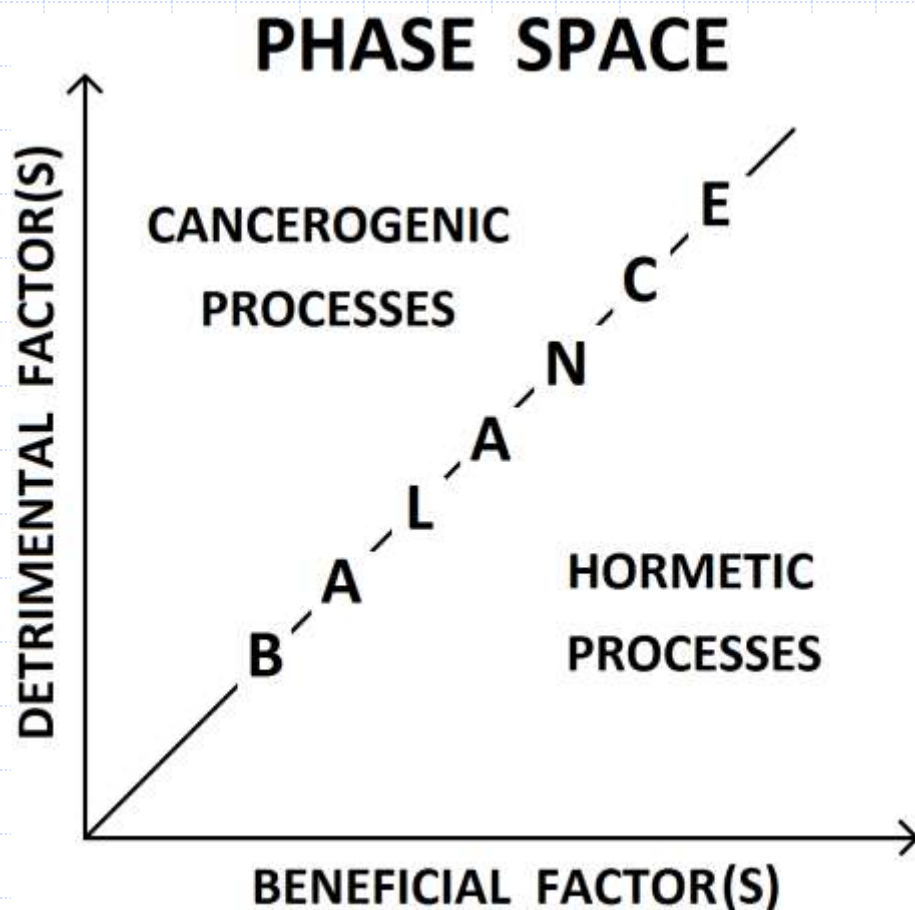
Efekt hormetyczny –
pozytywny wpływ
promieniowania na
zdrowie (ryzyko
pojawienia się
transformacji
nowotworowej)

A gdy w modelu hipotetycznie założymy ujemną odpowiedź adaptacyjną, wówczas otrzymujemy hiper-promieniowrażliwość



Jak patrzeć na to szerzej?

◆ Uogólnienie podejścia Feinendegena



Stan odpowiedzi organizmu w przestrzeni fazowej zależy od wzajemnej relacji czynników pozytywnych i negatywnych, a w szczególnym przypadku stan normalny (stabilny) uzyskiwany jest dzięki równowadze tych czynników.

Jeśli równanie balansu jest zaburzone, to mamy odpowiedź ujemną (procesy hormetyczne) lub dodatnią (procesy kancerogenne) na daną dawkę w danej chwili czasu

Odpowiedź adaptacyjna

- ◆ Podsumowując: radiacyjna odpowiedź adaptacyjna jest zjawiskiem odpowiedzialnym za złamanie liniowości relacji dawka-efekt dla skutków późniejszych niż natychmiastowe (uszkodzenia)
- ◆ Odpowiedź adaptacyjna przejawia się w różnych aspektach, spośród których dwa są najczęściej obserwowalne eksperymentalnie:
 - stała podwyższona moc dawki, $\dot{D} = \text{const}$
 - impuls dawki niskiej, tzw. efekt poprzedzającej dawki