

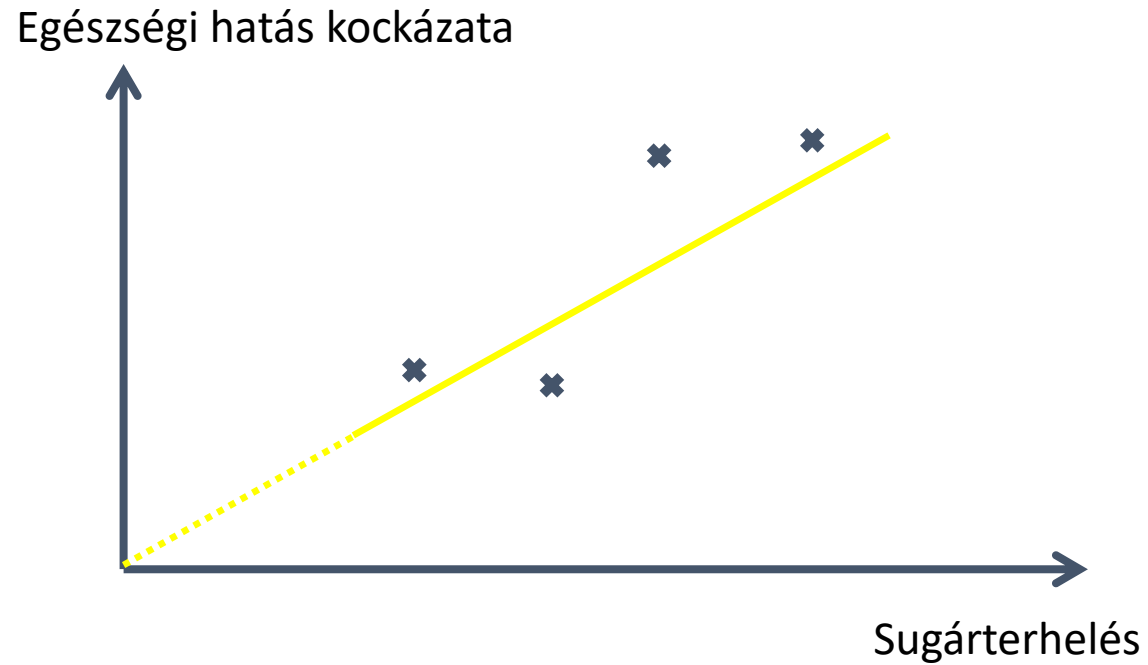


# HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont

A kis dózisoknál megfigyelt hiperszenzitivitás  
egy lehetséges magyarázata

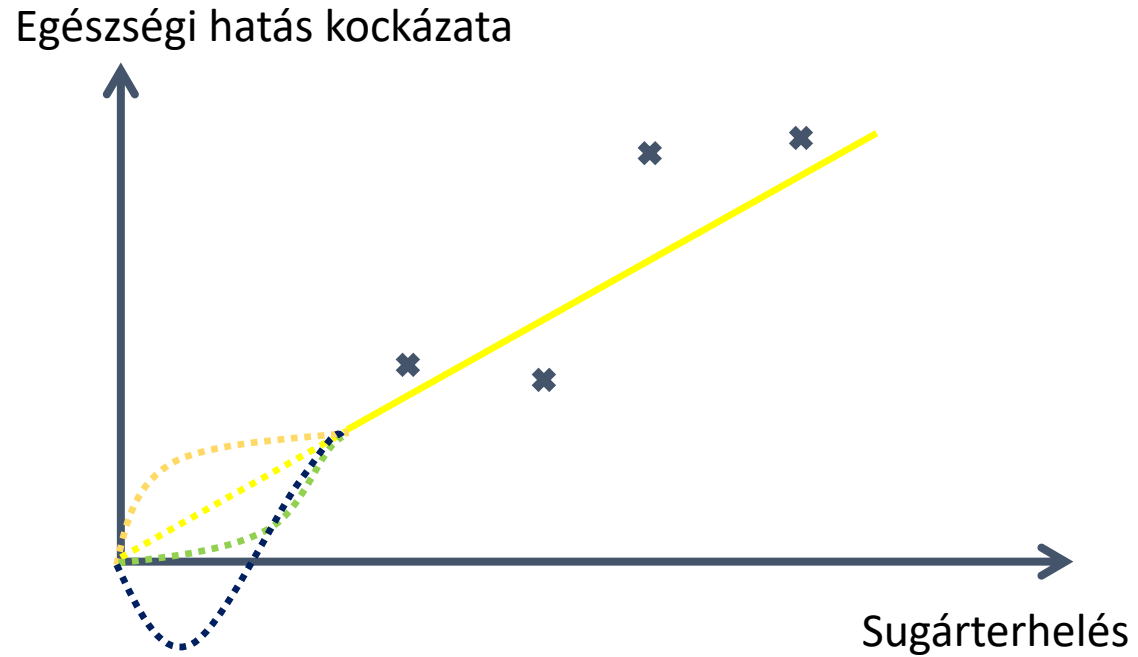
Polgár Szabolcs, Madas Balázs

# A sugárvédelem alapvető feltevése





# Egyéb jelenségek



# Honnan várhatunk válaszokat?

- Sugárepidemiológia

- kvantitatív információk emberre vonatkozóan
- megfigyeléseken alapuló tudomány
- kis dózisoknál szükségképpen pontatlan
- csak ötleteket ad a mechanizmusokra nézve

- Kísérletek

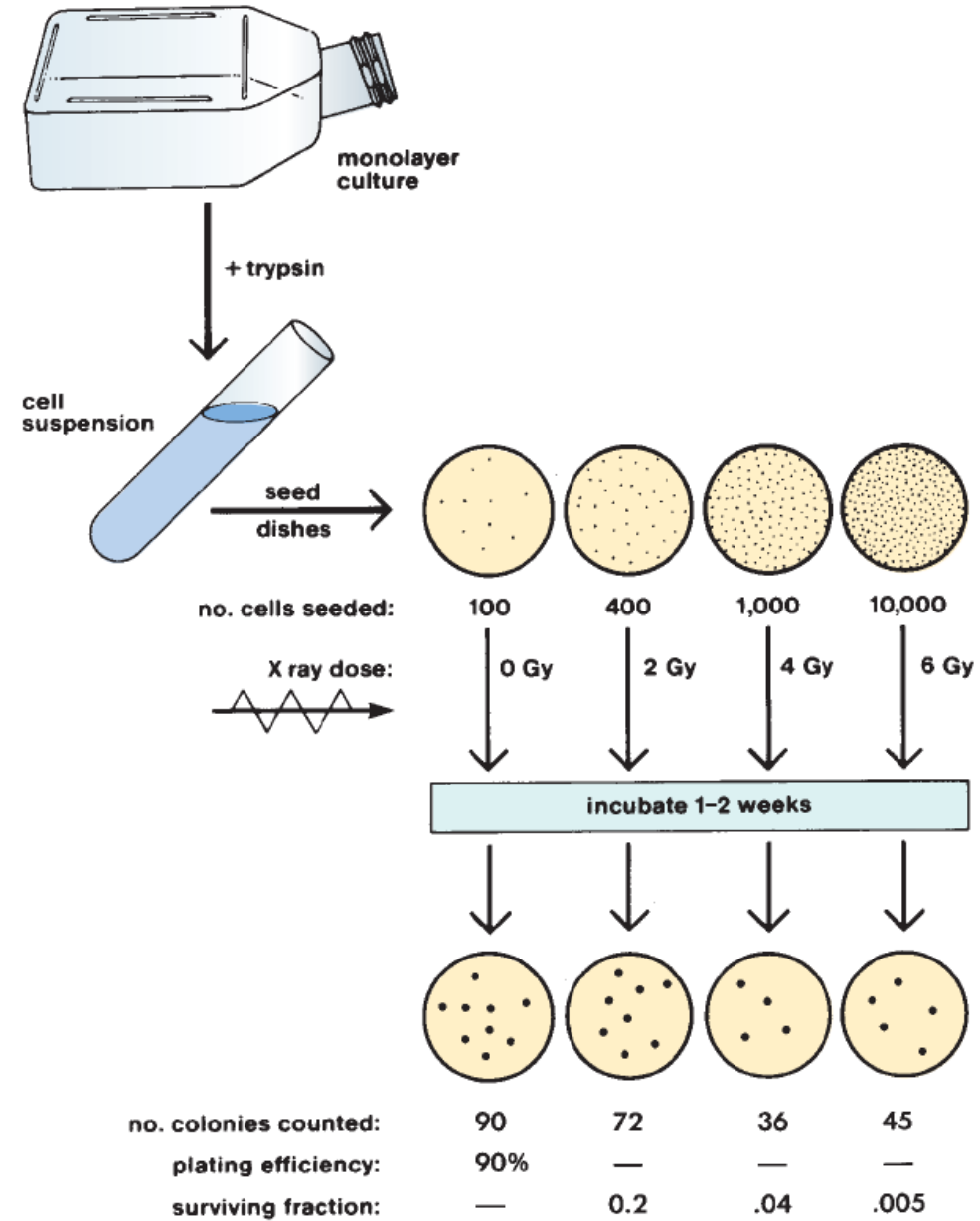
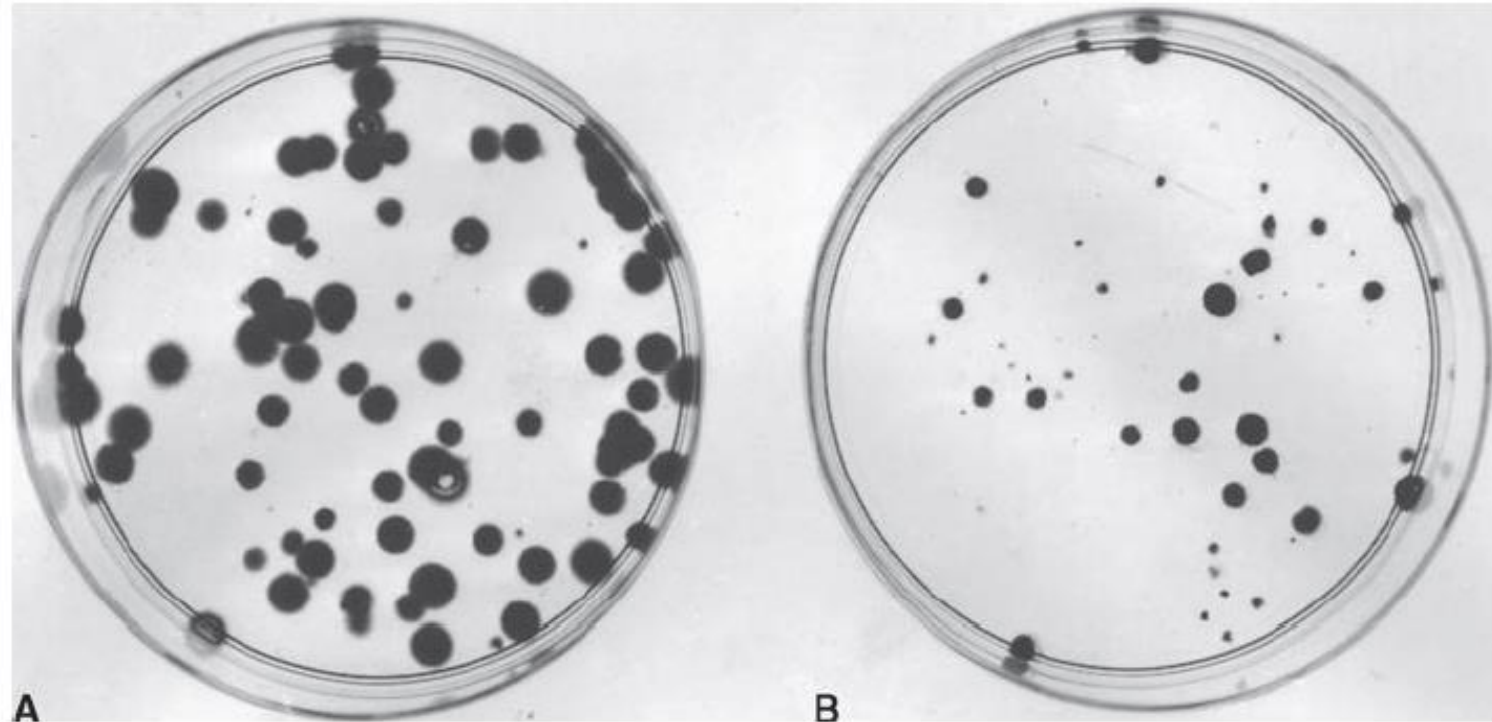
- kézben tartott paraméterek
  - információ a mechanizmusokra vonatkozóan
- sejttenyészeteken vagy állatokon
- nem triviális a kvantitatív eredmények „lefordítása”



- Numerikus modellek szerepe:

- kapcsolatteremtés
  - a különböző szerveződési szintek között.

# A kísérleti elrendezés



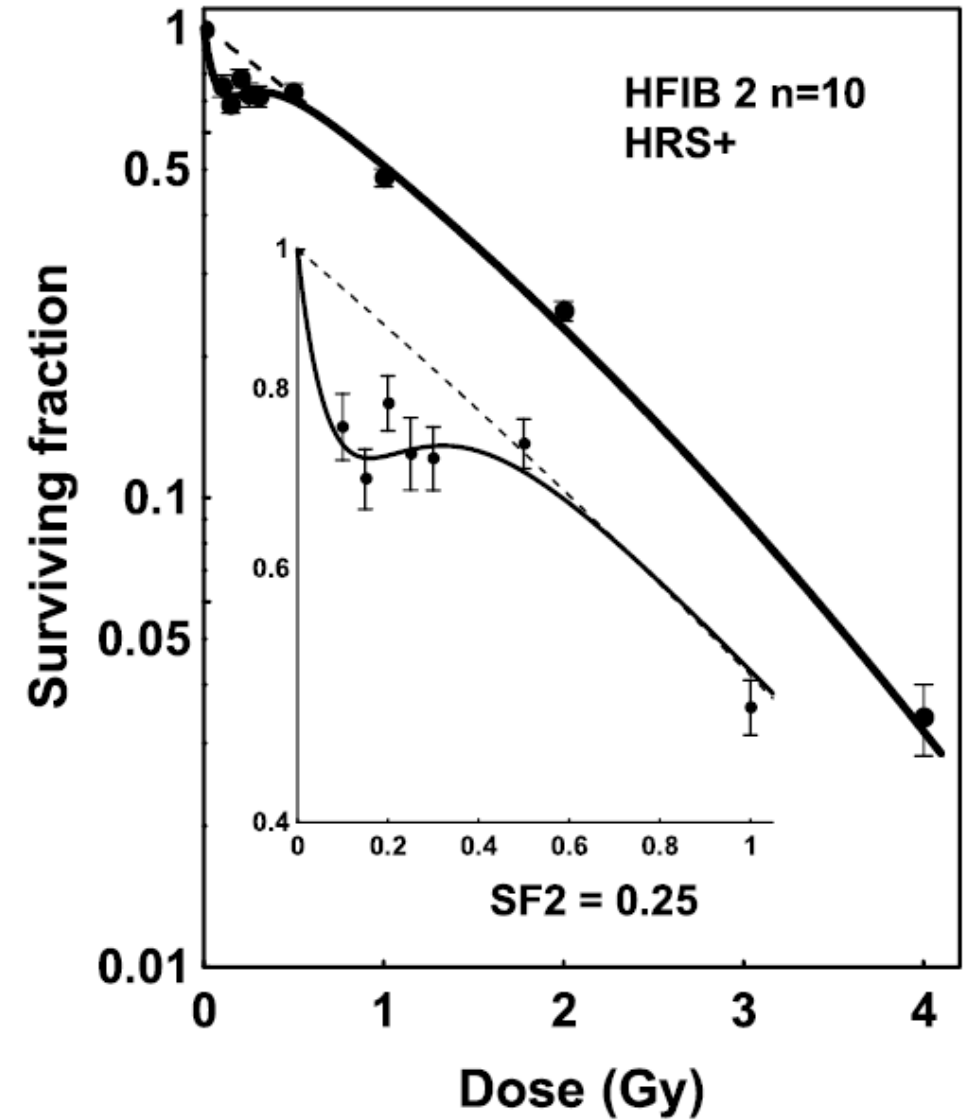
Hall, E. J. & Giaccia, A. J. *Radiobiology for the radiologist*. (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012).

# A vizsgált jelenség

- Kis dózisoknál megfigyelt hiperszenzitivitás és indukált sugárrezisztencia
- A biológiai háttér nem ismert
- A legfontosabb matematikai modell (IR modell) paraméterei nem validálhatóak független kísérletekkel

$$SF = e^{-\alpha_r \left( 1 + \left( \frac{\alpha_s}{\alpha_r} - 1 \right) e^{-\frac{D}{D_c}} \right) D - \beta D^2}$$

- A magyarázatnak gyakorlati jelentősége lehet mind a sugárterápiára, mind a sugárvédelemre nézve

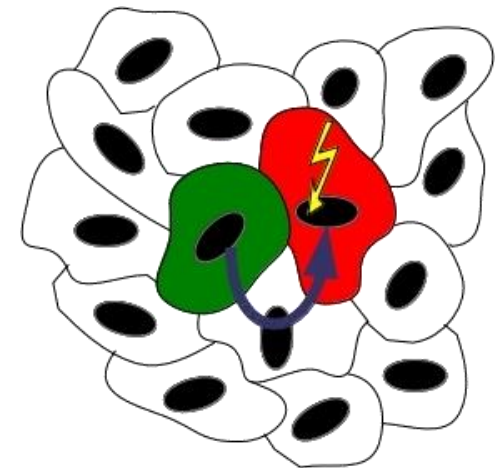
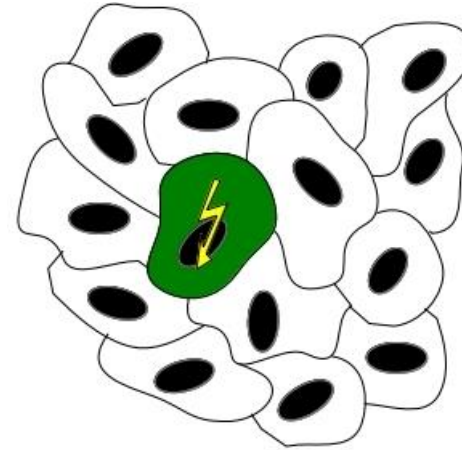


# A mutációk számának minimalizálása

...the consensus is that the relative increase in cell kill observed is derived from a protective mechanism that has evolved to prevent genomic instability by removing those cells at risk of mutation...

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

Marples, B. & Collis, S. J. (2008) *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* **70**, 1310–1318.



# Numerikus modell

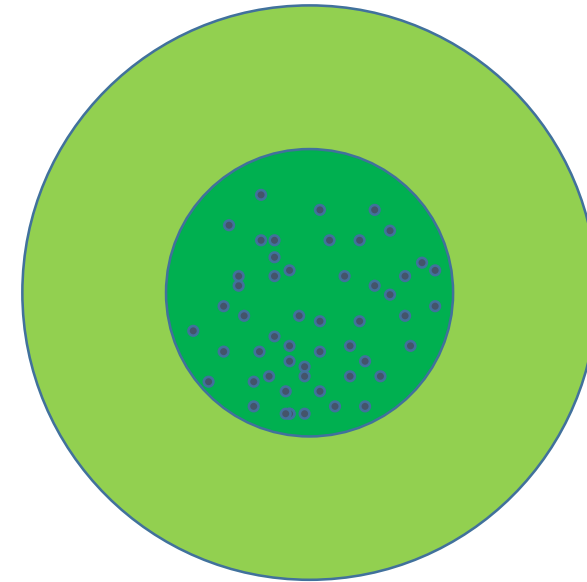
- A sejteket egy körlapon helyezük el.
- A mutagén sérülések száma Poisson-eloszlást követ, melynek várható értéke arányos a dózissal:  $\bar{m}_i = \mu \cdot D$
- A sejtek közötti kommunikációs jel erőssége arányos a mutagén sérülések számával, és a távolságtól Gauss-függvény szerint függ
- A sejtek összehasonlítják a saját mutagén sérüléseik számát a környezetükből származó jelerősséggel

$$C(\mathbf{r}_j) = \sum_i m_i \times e^{-\frac{d_{i,j}^2}{2 \cdot \sigma^2}}$$



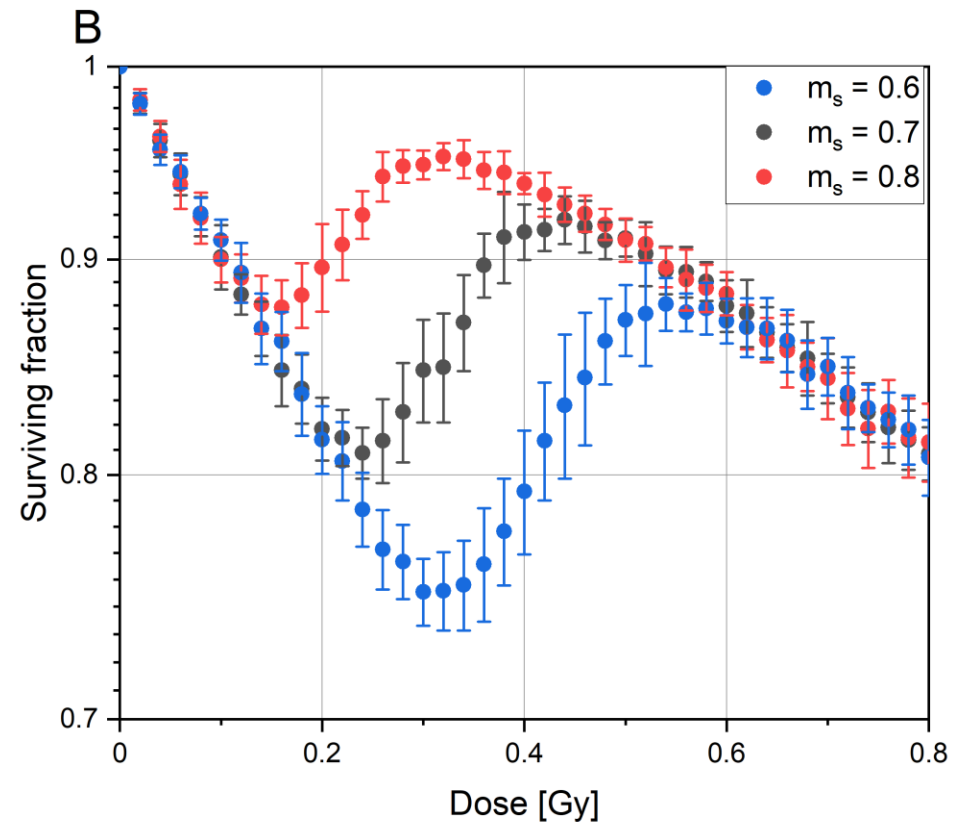
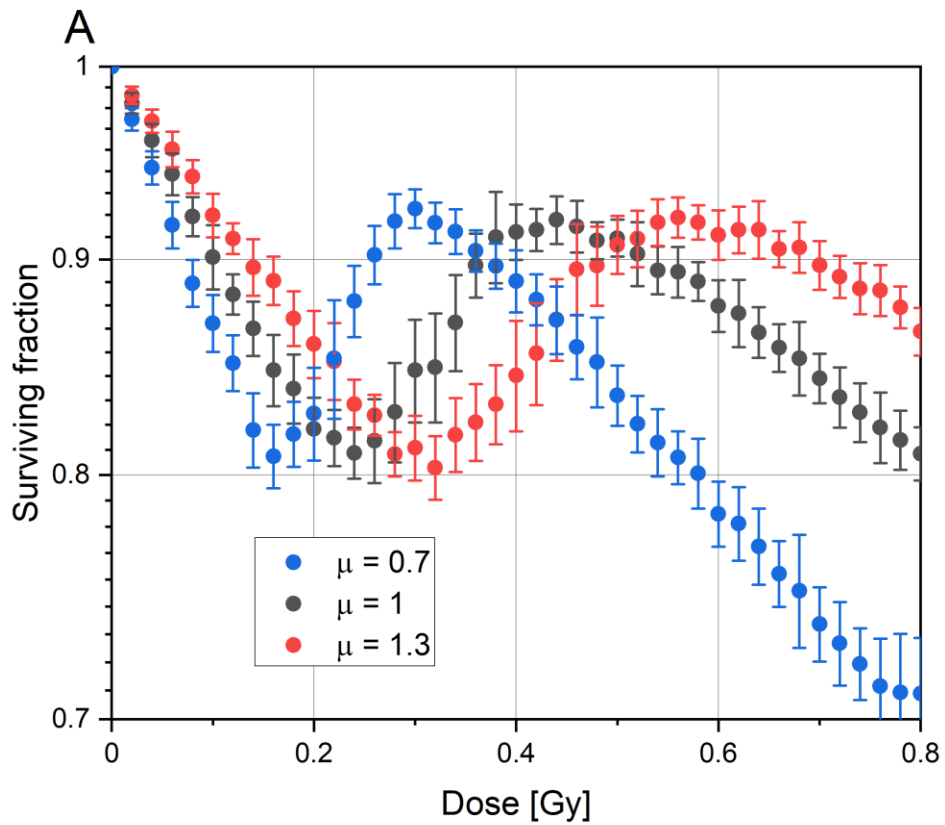
# Jellemzők

- Négy paraméter:
  - $\sigma$  – skálázható a rendszermérettel
    - a rendszer széleiből eredő hatás kiküszöbölendő
  - $\bar{C}$  – átlagos jelerősség, ha minden sejtben egy mutagen sérülés van
  - $m_s$  – osztódásonként keletkező mutagen sérülések száma
  - $\mu - 1$  Gy besugárzás során keletkező új mutagén sérülések száma



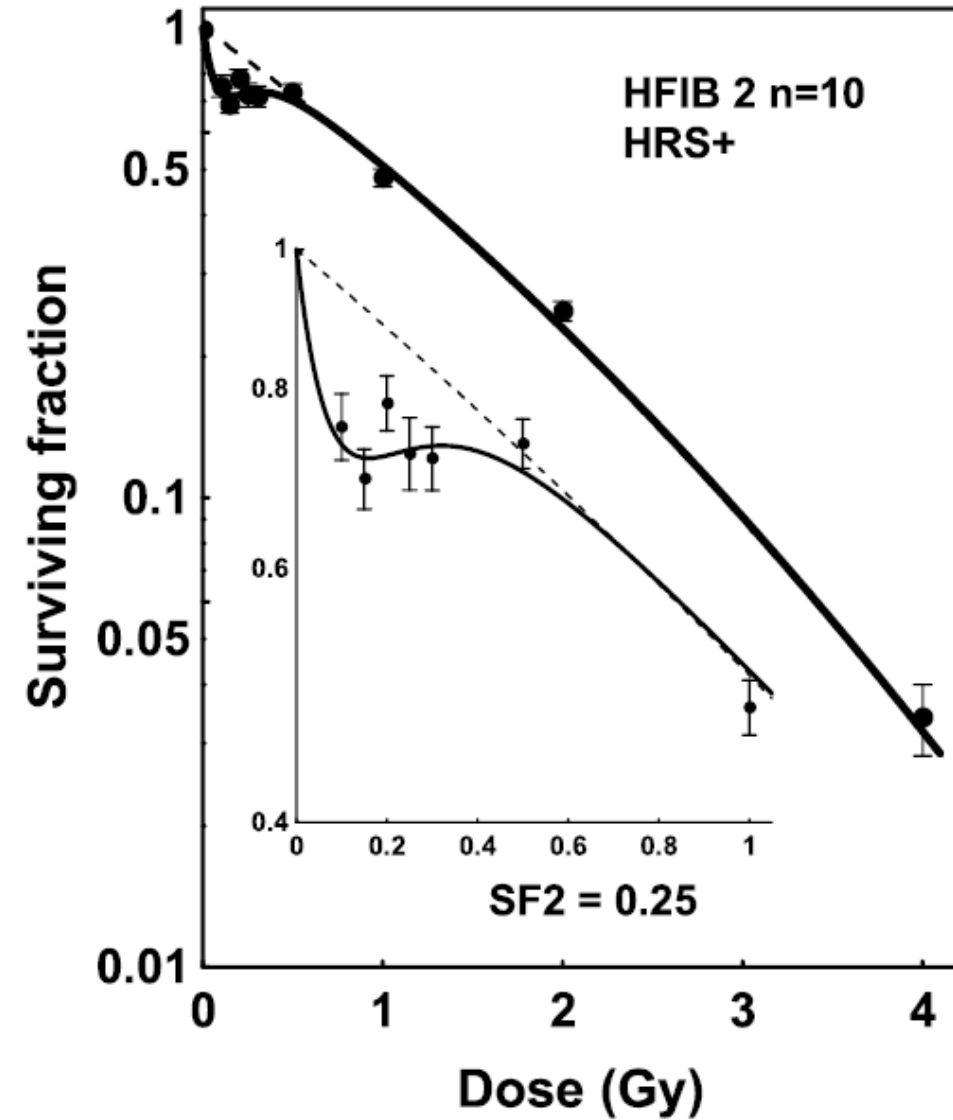
$$m_j > \frac{c(r_j)}{\bar{C}} + m_s$$

# Jellemzők



# Kísérleti adatok

- Túlélési hányadok a dózis függvényében
- Jellemzően csak ábrázolják az adatokat, numerikusan nincsenek közölve.
- A kontrollhoz tartozó sejtek kolóniaképző képessége nem derül ki a közleményekből.
- A *valóban* nyers adatok nem elérhetőek.





# Kísérleti adatok ismételt előállítás

- Viszonylag nagy adatbázis
  - hiperszenzitivitást mutató kísérleti adatokkal az elmúlt 25 évből,
  - Microsoft Excel állomány 46 közleményből 101 adatsorral
- A nyers adatok mellett modellek paramétereit is rögzítettük:
  - LQ modell 27 esetben, IR modell 59 esetben.

## scientific **data**

OPEN  
DATA DESCRIPTOR

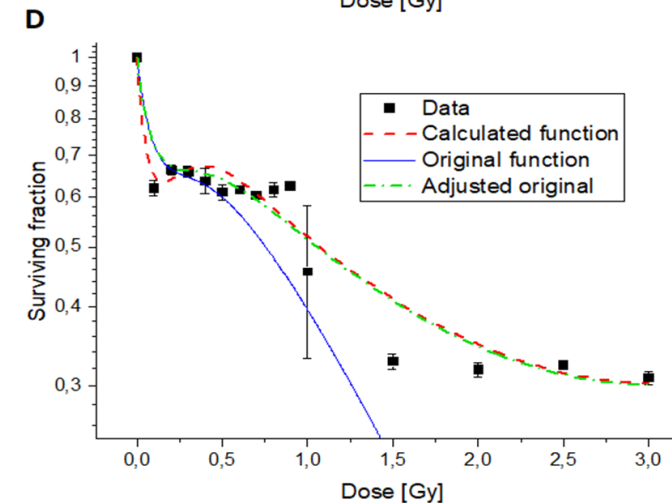
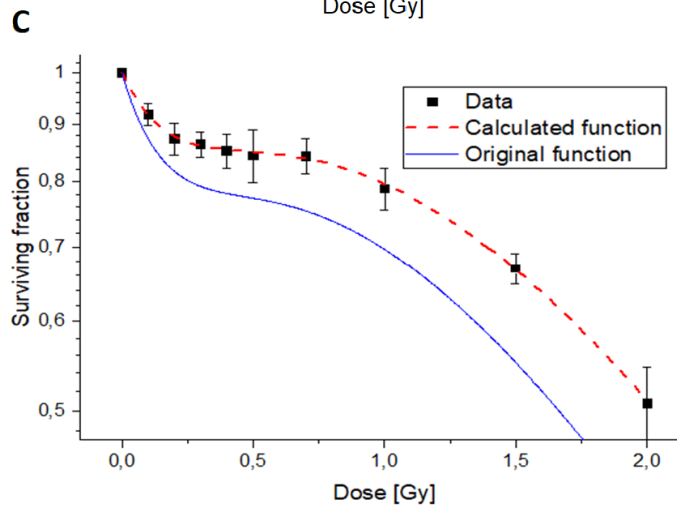
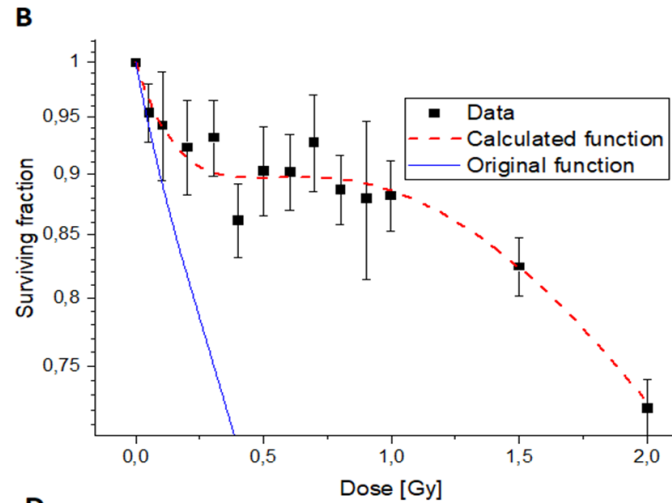
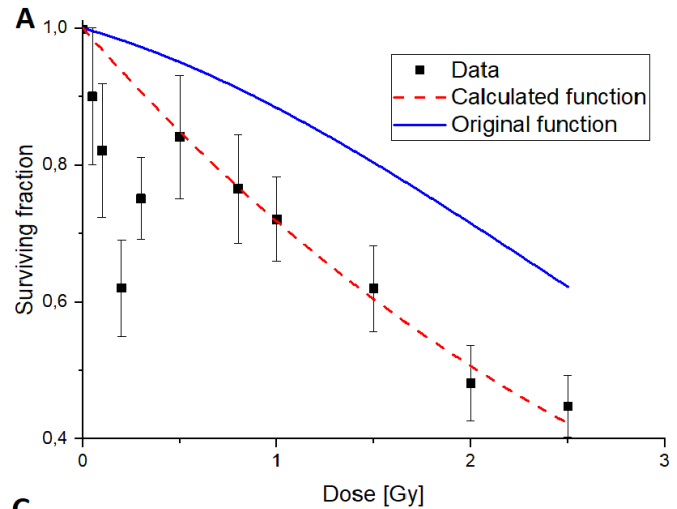
**Datasets of *in vitro* clonogenic assays showing low dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance**

Szabolcs Polgár<sup>1,2</sup>, Paul N. Schofield<sup>3</sup> & Balázs G. Madas<sup>2,4</sup>  

 Check for updates



# Kitérő: Érdekes tanulságok



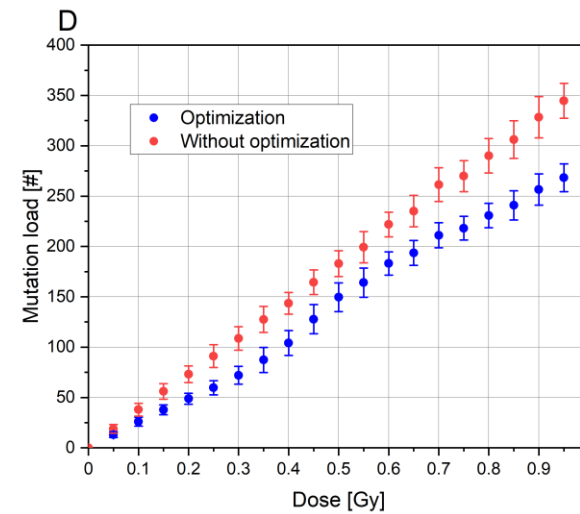
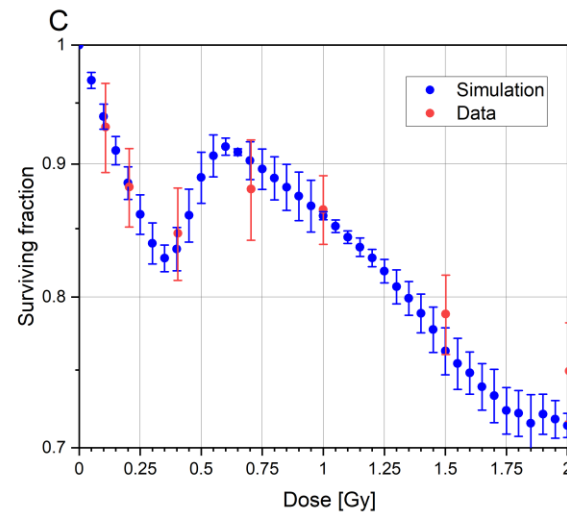
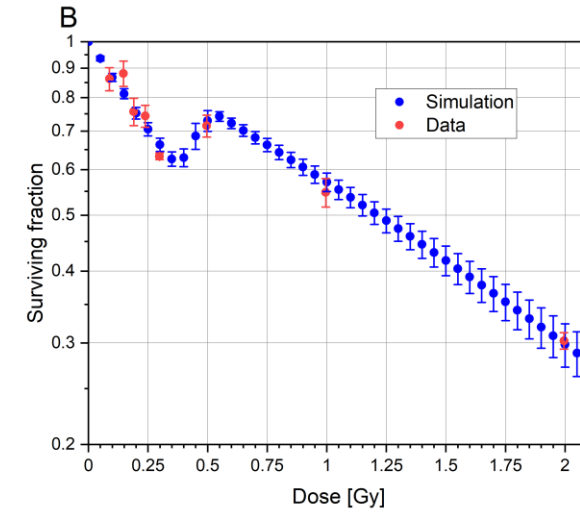
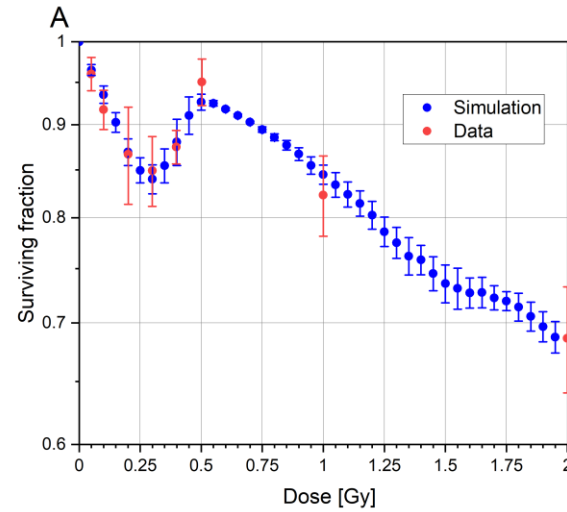
**A)** Xue, J. *et al.* Low-dose hyper-radiosensitivity in human hepatocellular HepG2 cells is associated with Cdc25C-mediated G2/M cell cycle checkpoint control. *Int. J. Radiat. Biol.* **92**, 543–547 (2016).

**B)** Krueger, S. A., Joiner, M. C., Weinfeld, M., Piasentin, E. & Marples, B. Role of Apoptosis in Low-Dose Hyper-Radiosensitivity. *Radiat. Res.* **167**, 260–267 (2007).

**C)** Zhao, Y. *et al.* Cell division cycle 25 homolog c effects on low-dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance at elevated dosage in A549 cells. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* **53**, 686–694 (2012).

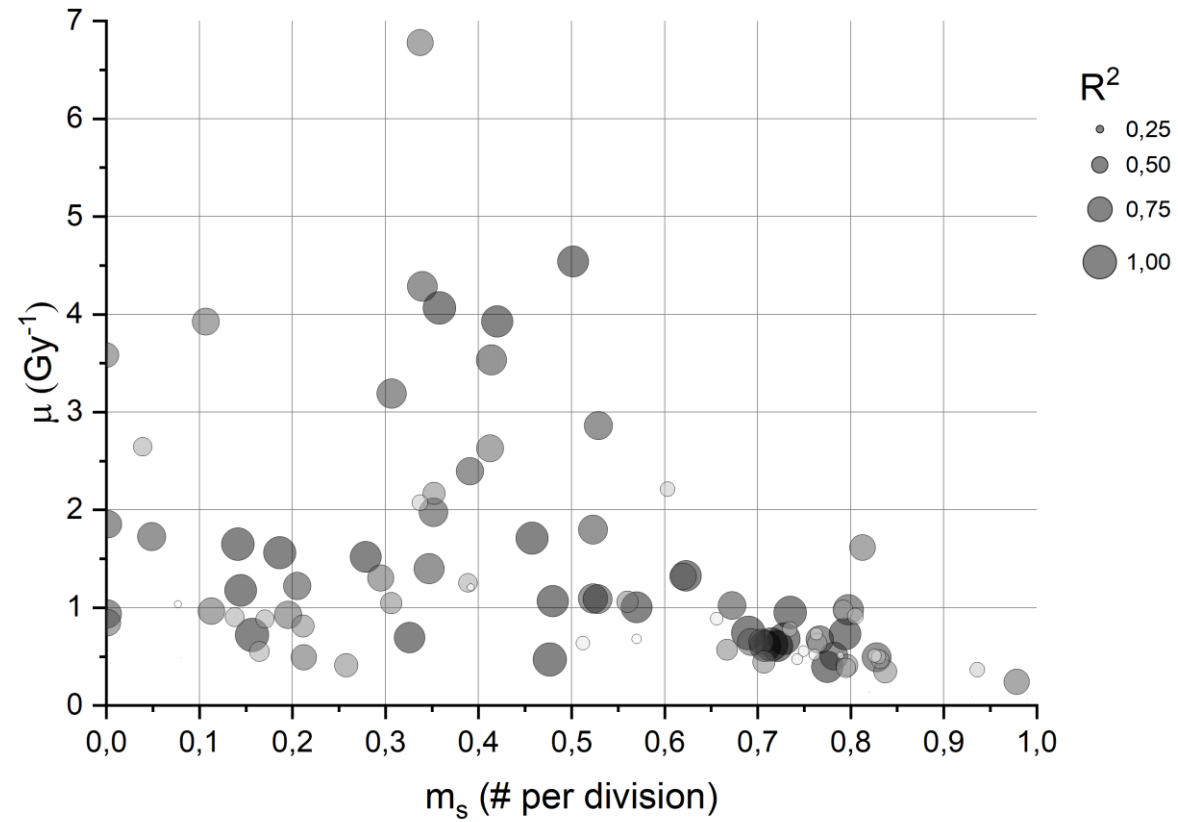
**D)** Krueger, S. A., Wilson, G. D., Piasentin, E., Joiner, M. C. & Marples, B. The Effects of G2-Phase Enrichment and Checkpoint Abrogation on Low-Dose Hyper-Radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol.* **77**, 1509–1517 (2010).

# Jó illesztések

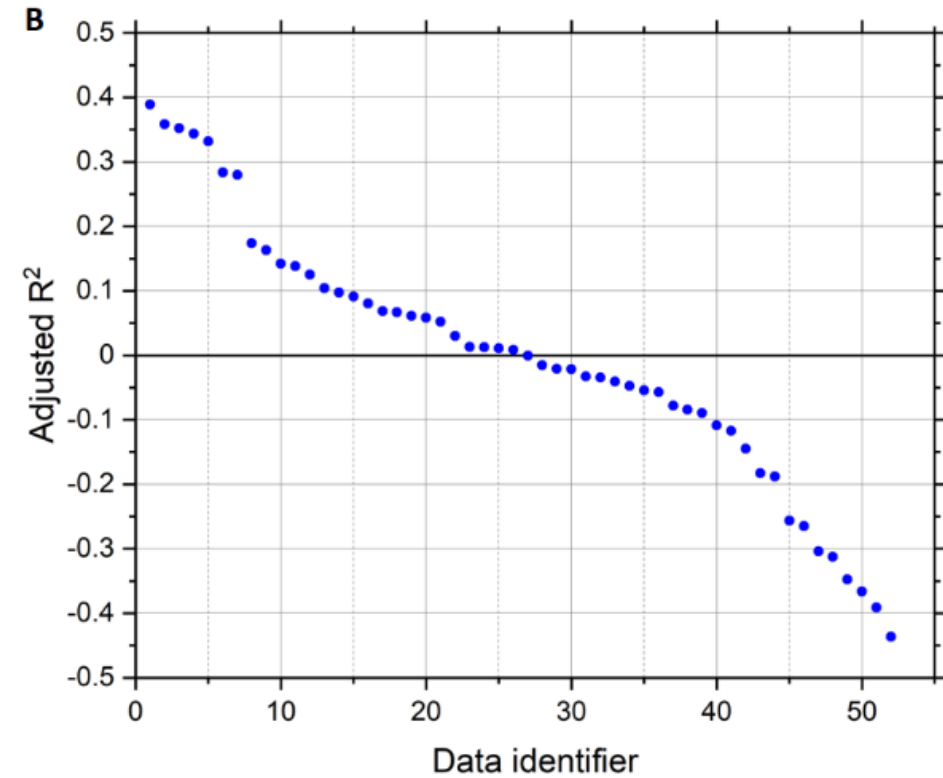
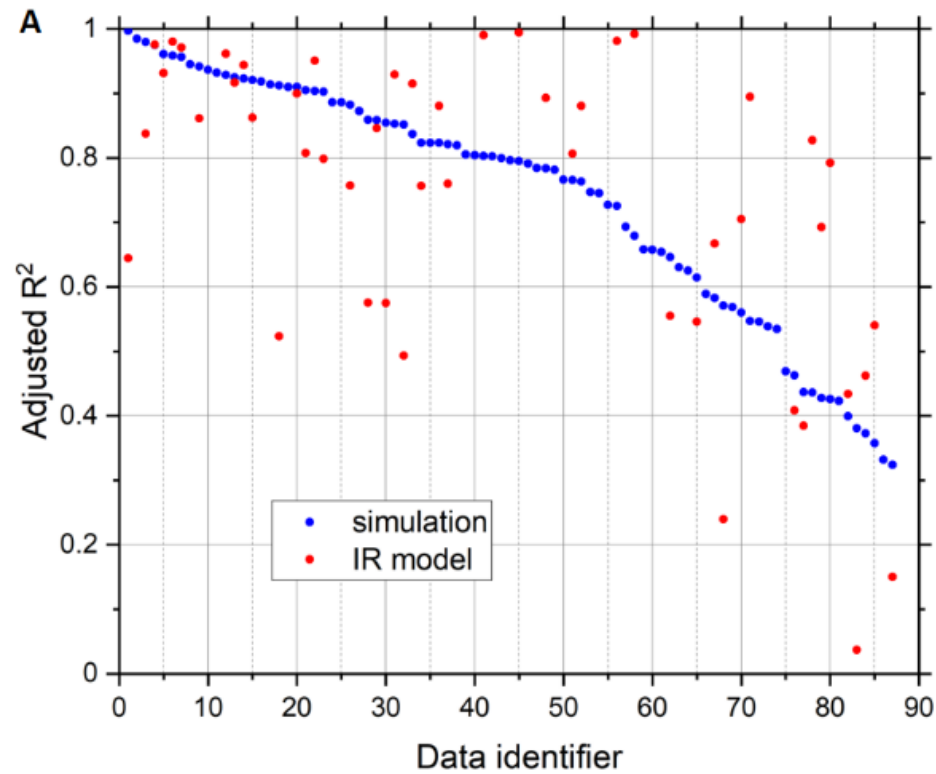




# Paraméterek



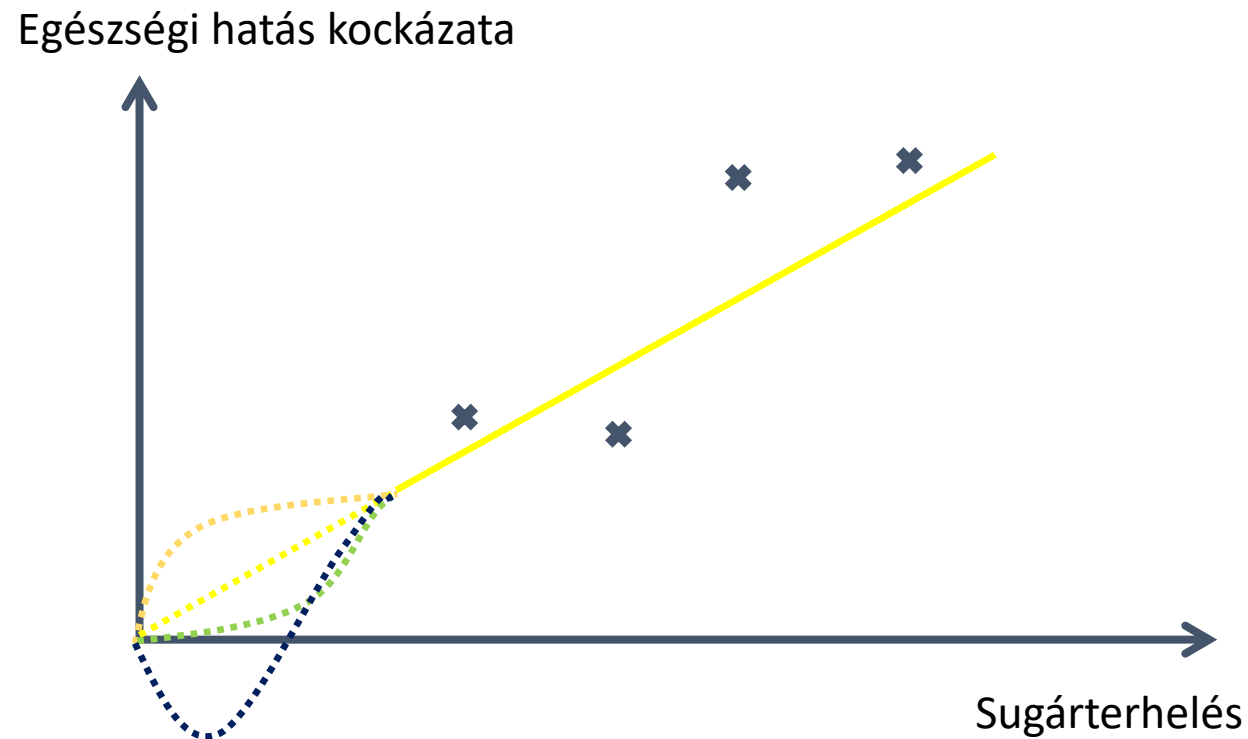
# Összevetés a fenomenologikus modellel





# Sugárvédelmi vonatkozások

- A kis dózisoknál megfigyelt lineárisnál nagyobb hatás sejtszinten egy szövetszintű optimalizáció következménye lehet.



# Összefoglaló

- Matematikai modell, amely a mutációk minimalizálásának elvével magyarázza a hiperszenzitivitás jelenségét.
- Adatbázis kísérleti adatokkal.
- A modell hasonlóan jól írja le a kísérleti adatokat, mint a fenomenologikus modell, de a paramétereinek e kísérletektől független biológiai jelentése van.