

# Biofizyczne aspekty wpływu niskich dawek promieniowania jonizującego na ryzyko powstania nowotworu

czyli: przykładowe modele fizyczne powstawania komórek nowotworowych dla niskich dawek

**Krzysztof Wojciech Fornalski**

Narodowe Centrum Badań Jądrowych

# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ Wnioski i podsumowanie

# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ Wnioski i podsumowanie

# Czym są niskie dawki?

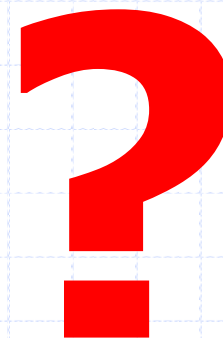
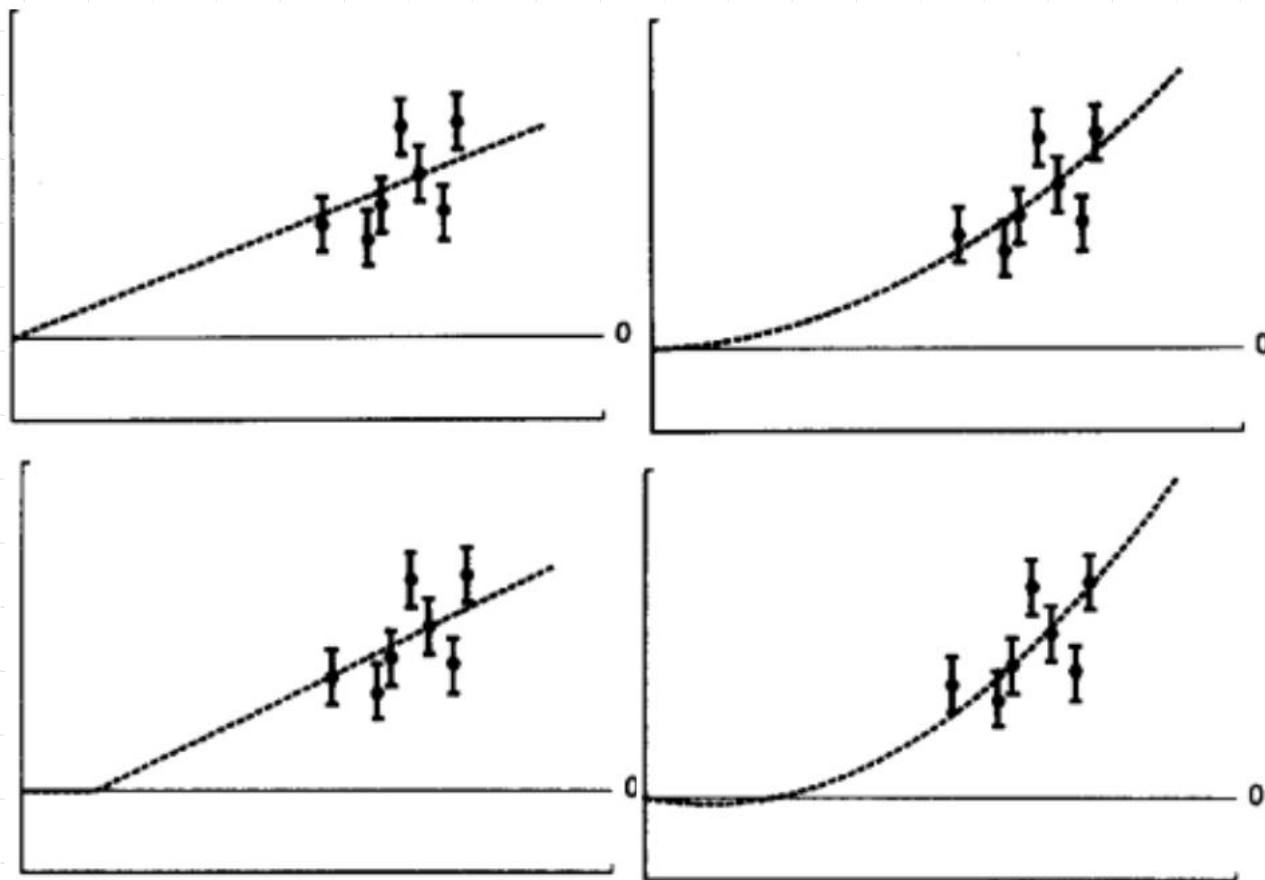
- ◆ Brak jednej ścisłej definicji
- ◆ Próba zdefiniowania w raporcie BEIR VII:  
*< 100 mSv jako dawka jednorazowa dla promieniowania o niskim LET*
- ◆ W raporcie UNSCEAR 2012:  
*< 100 mGy jako dawka jednorazowa oraz < 6 mGy/h jako moc dawki*
- ◆ Przyjmuje się także **< 200 mSv/rok**

(jako roczna dawka skuteczna)

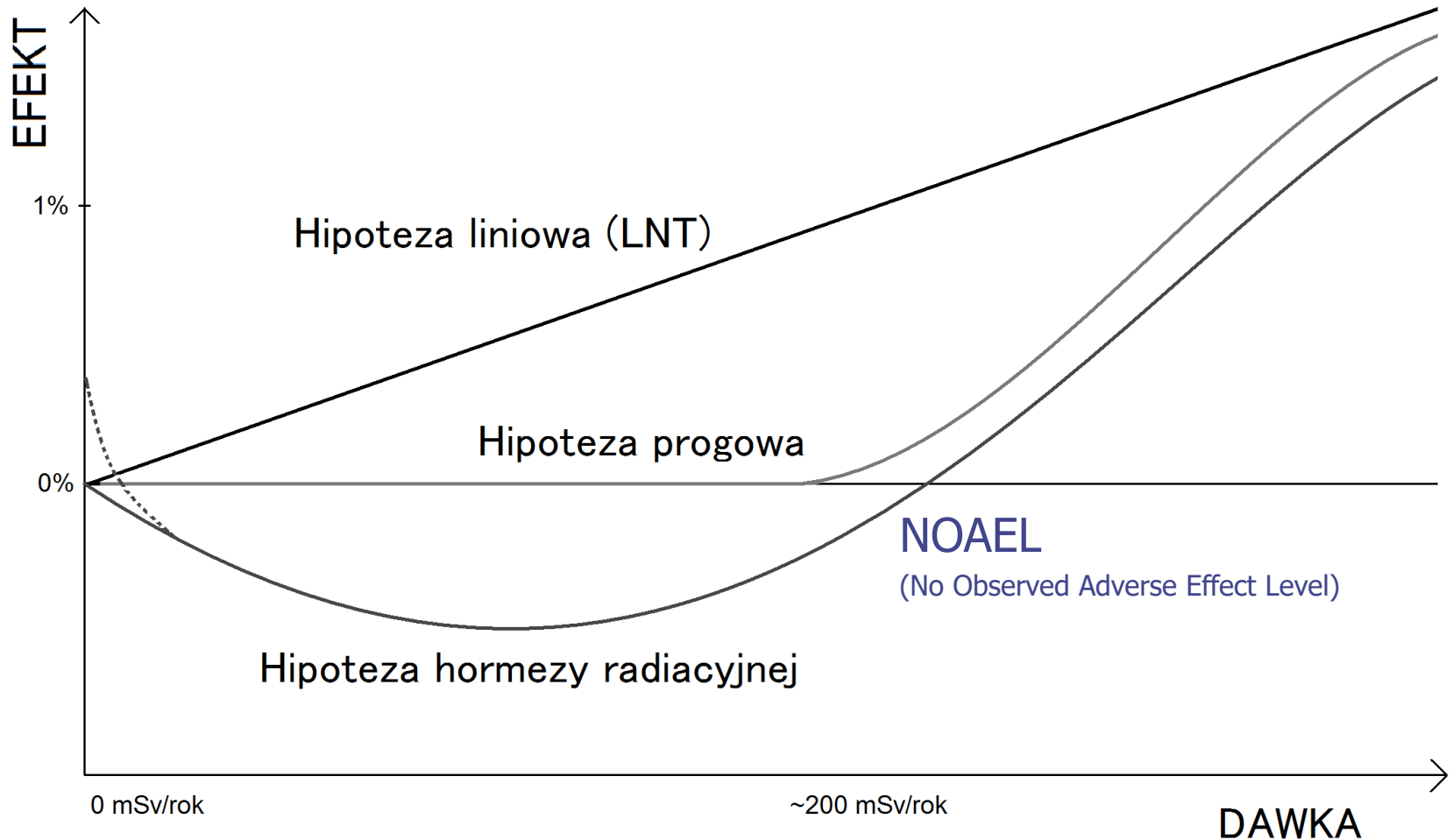
# Po co nam taka definicja?

- ◆ W obszarze dawek średnich i wysokich (tj. powyżej ok. 200 mSv/rok) – dane eksperymentalne wskazują zasadniczo liniowy wzrost ryzyka nowotworowego wraz z dawką
- ◆ Dla dawek niskich – brak tak jednoznacznych danych

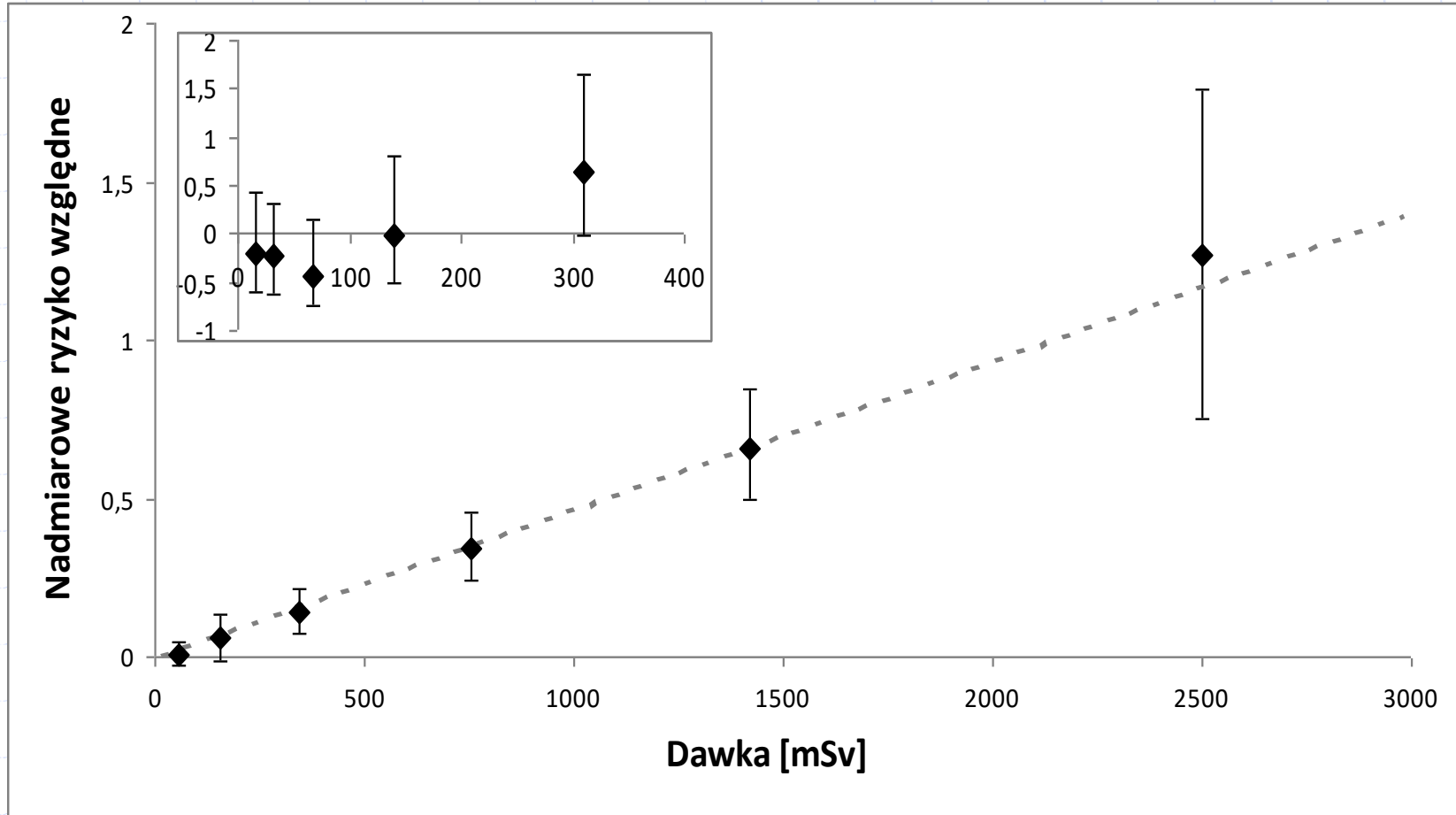
# Problem wyboru modelu



# Zależność dawka-efekt



# Skąd się wzięła hipoteza liniowa?

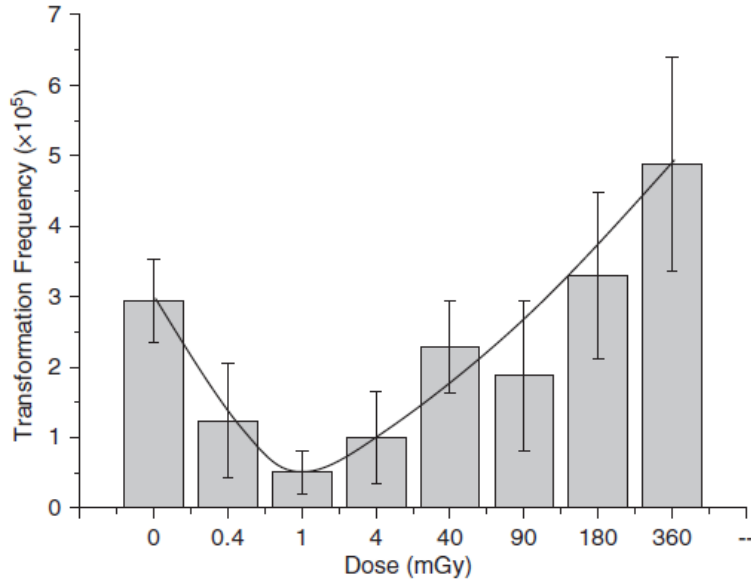


Dane Life Span Study (LSS) – ofiary bombardowań Hiroszimy i Nagasaki.

Duży wykres: całkowita śmiertelność nowotworowa, mały wykres: śmiertelność z powodu białaczek

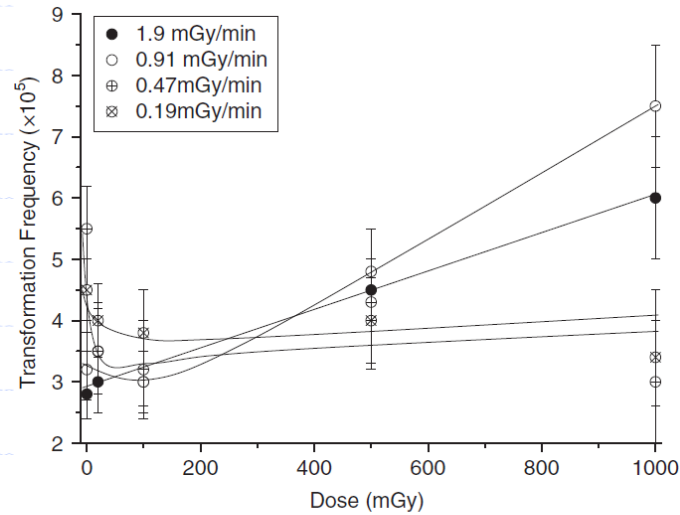


# Istnieją też dane pokazujące zależność hormetyczną

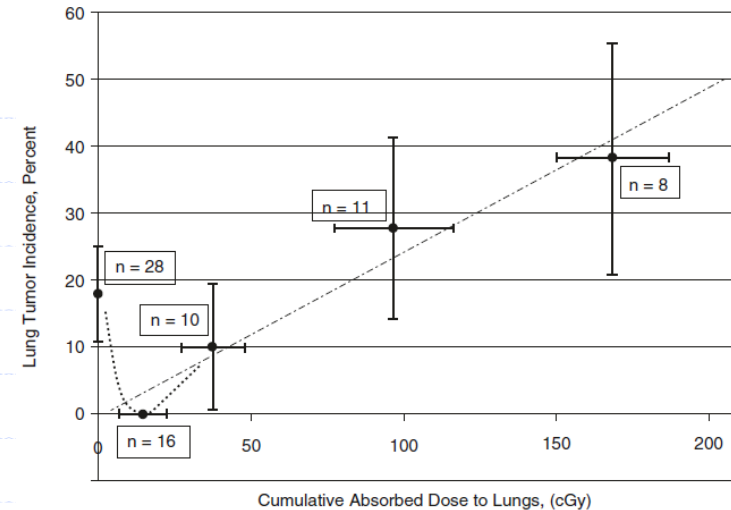


**Fig. 2.9** Neoplastic transformation of HeLa x skin fibroblast hybrid cells treated with 60kvp X-rays [93]

- 93. Redpath JL (2006) Suppression of neoplastic transformation in vitro by low doses of low let radiation. Dose Response 4:302–308
- 88. Elmore E, Lao X-Y, Kapadia R et al (2006) The effect of dose rate on radiation-induced neoplastic transformation in vitro by low doses of low-LET radiation. Radiat Res 166: 832–838
- 39. Fisher DR, Weller RE (2010) Carcinogenesis from inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  in beagle dogs: evidence for radiation homeostasis at low doses? Health Phys 99:357–362



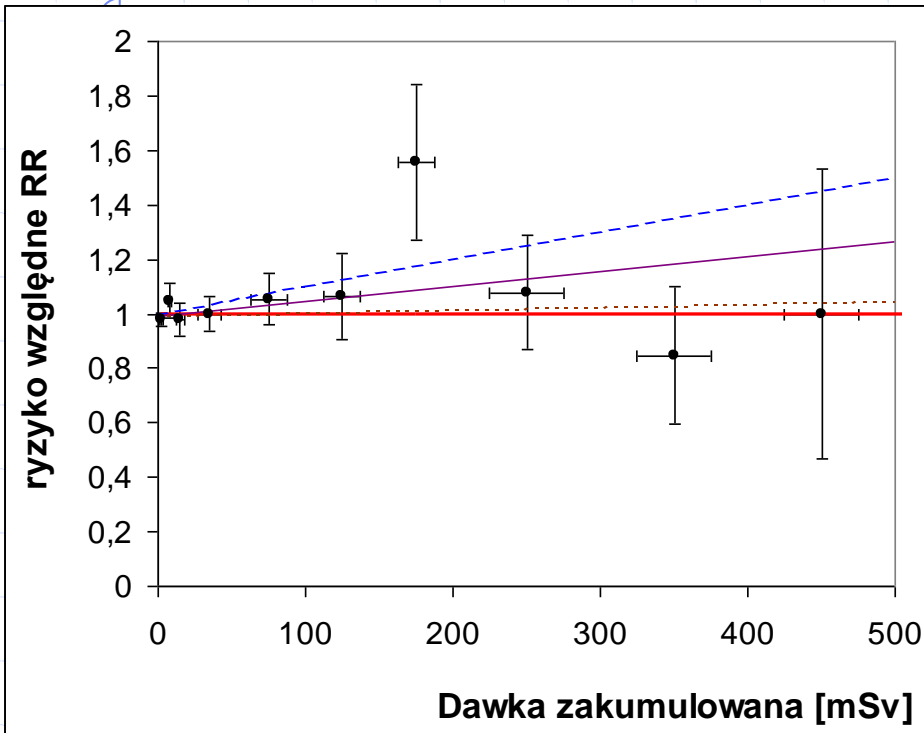
**Fig. 2.10** Influence of dose rate (30 keV  $^{125}\text{I}$ ) on neoplastic transformation [88]



**Fig. 5.5** Lung tumors in beagle dogs from inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  as a function of lung dose (Adapted from Fisher DR and RE Weller. Carcinogenesis from inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  in beagle dogs: Evidence for radiation homeostasis at low doses? Health Physics, © 2010 [39])

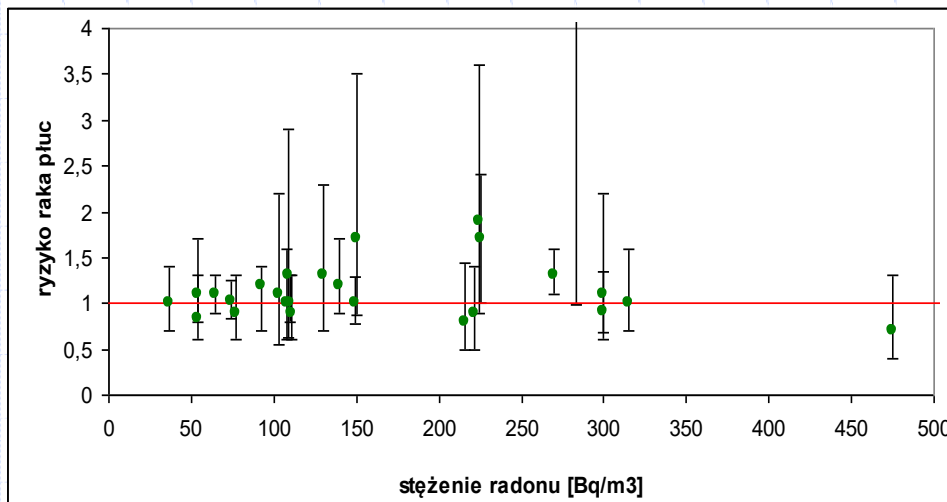
# Wiele wyników jest niejednoznacznych

← względne ryzyko nowotworowe dla pracowników przemysłu jądrowego z 15 krajów



Cardis, E., et al. (2007) 'The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks', *Rad. Res.*, Vol. 167, pp.396-416.

Lubin JH, Boice JD. Lung Cancer Risk From Residential Radon: Meta-analysis of Eight Epidemiologic Studies. *J Natl Cancer Inst* 89:49-57; 1997.



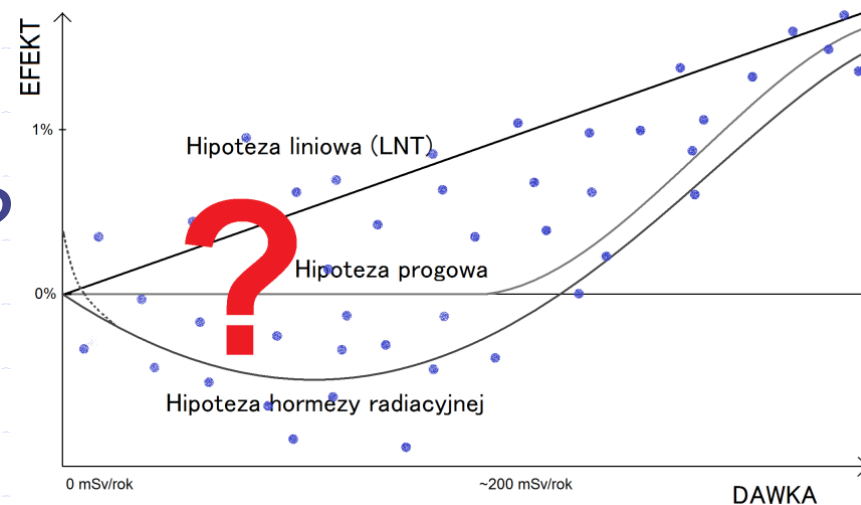
łączona analiza względnego ryzyka raka płuc od wdychanego radonu dla 8 krajów →

# Nasze własne badania

- ◆ Analiza wpływu radonu na ryzyko wystąpienia nowotworów płuc → najbardziej prawdopodobny model progowy
- ◆ Analiza wpływu podwyższonego tła promieniowania na ryzyko nowotworowe → brak wzrostu
- ◆ Analiza umieralności nowotworowej wśród pracowników ośrodka jądrowego w Świerku → nieznaczący spadek

# Naturalne ograniczenia takich analiz

- ◆ Im niższa dawka tym trudniej
- ◆ Dane nie wskazują na jednoznaczną słuszność którejkolwiek hipotezy
- ◆ Jedyny kompromis:  
przyjęcie podejścia konserwatywnego lub uśrednienie?
- ◆ Albo też:
  - uniwersalny model?
  - symulacje?



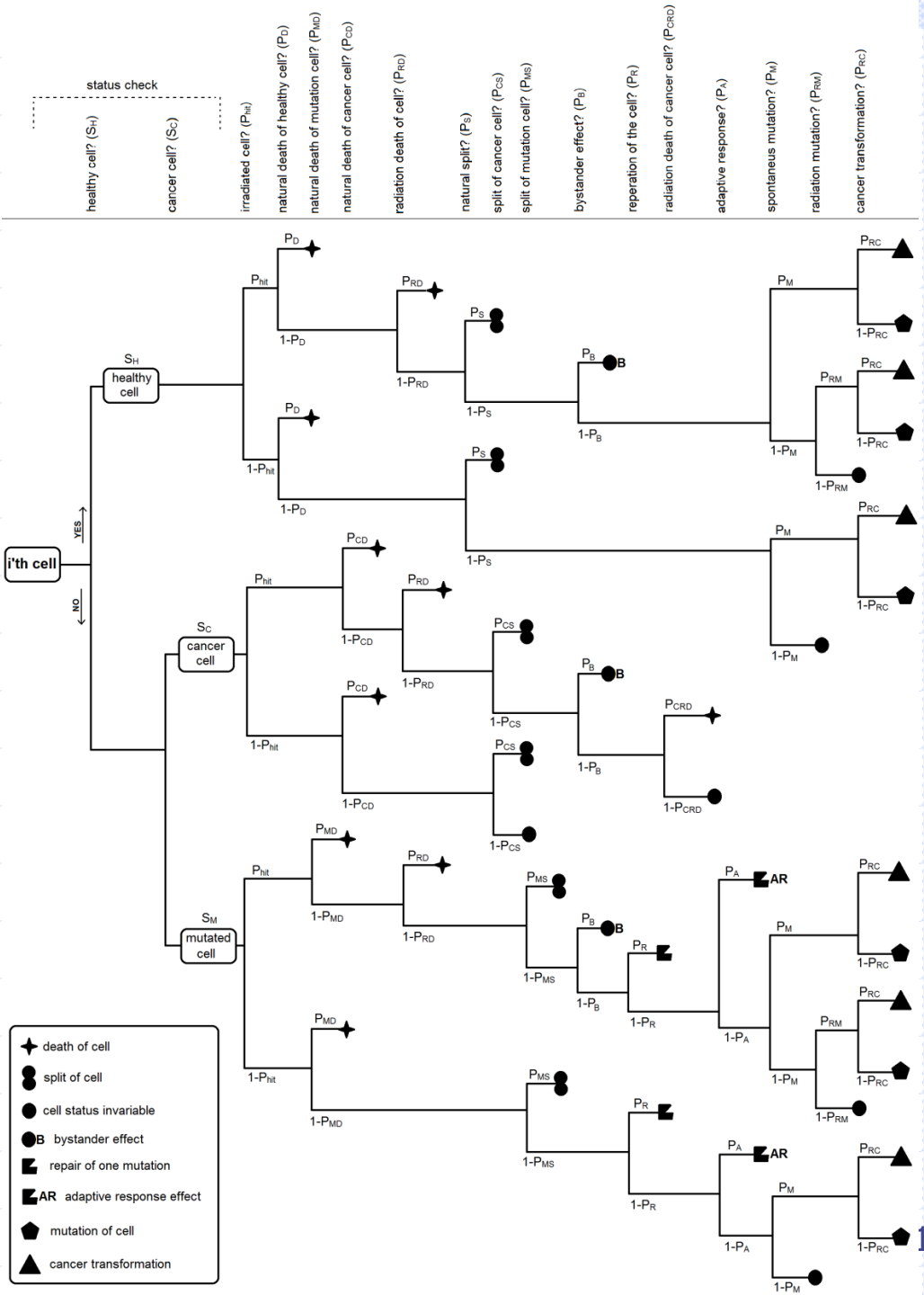
# Modelowanie

- ◆ Jedną z alternatyw dla badań epidemiologicznych jest modelowanie, czyli próba znalezienia mechanizmów dawka-efekt na bardziej podstawowym poziomie
- ◆ Istnieje wiele metod modelowania
- ◆ W dalszej części zostaną przedstawione wybrane modele skupiające się na procesach nowotworzenia na poziomie komórkowym

# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ **Modelowanie Monte Carlo**
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ Wnioski i podsumowanie

# Modelowanie Monte Carlo odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie

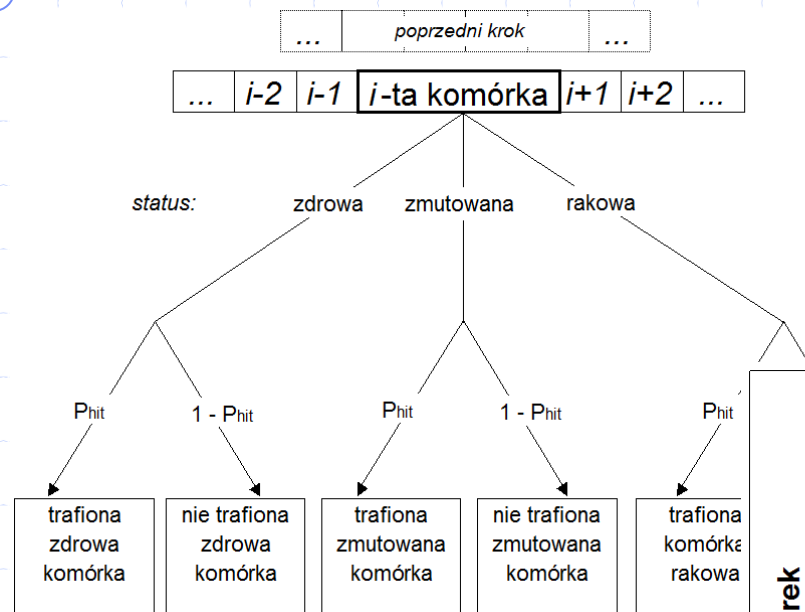


Fornalski K.W., Dobrzyński L., Janiak M.K. 'A Stochastic Markov Model of Cellular Response to Radiation'. Dose-Response, vol. 9, no. 4, 2011, pp. 477-496.

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.

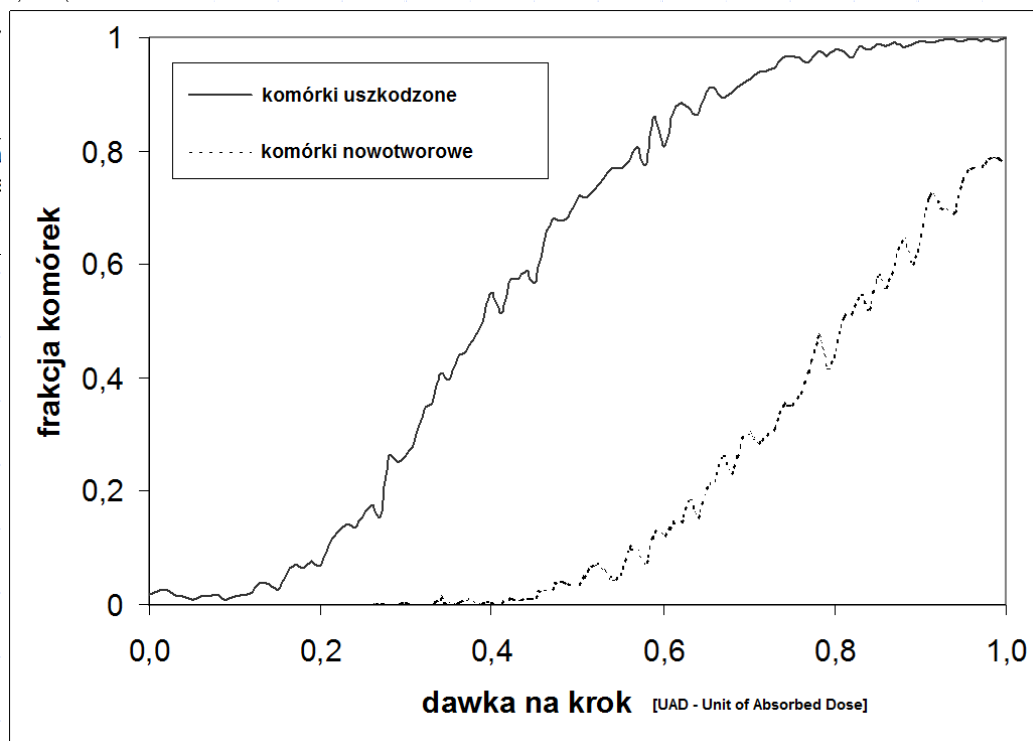
Fornalski K.W., Dobrzyński L., Reszczyńska J.M. 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. Extended Abstracts Fall 2015, series: Trends in Mathematics, Vol. 7, subseries: Research Perspectives CRM Barcelona (Springer) 2017

# Grupa komórek jako fizyczny układ złożony



Układ daje wyraźną nieliniową odpowiedź

**Sigmoida** jako uogólniona odpowiedź na promieniowanie jonizujące (!) →





# Uwzględnione efekty biofizyczne

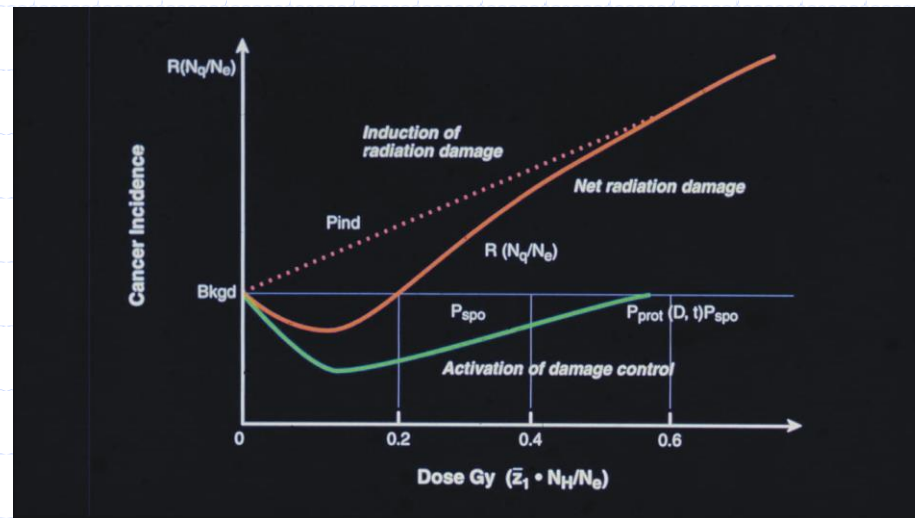
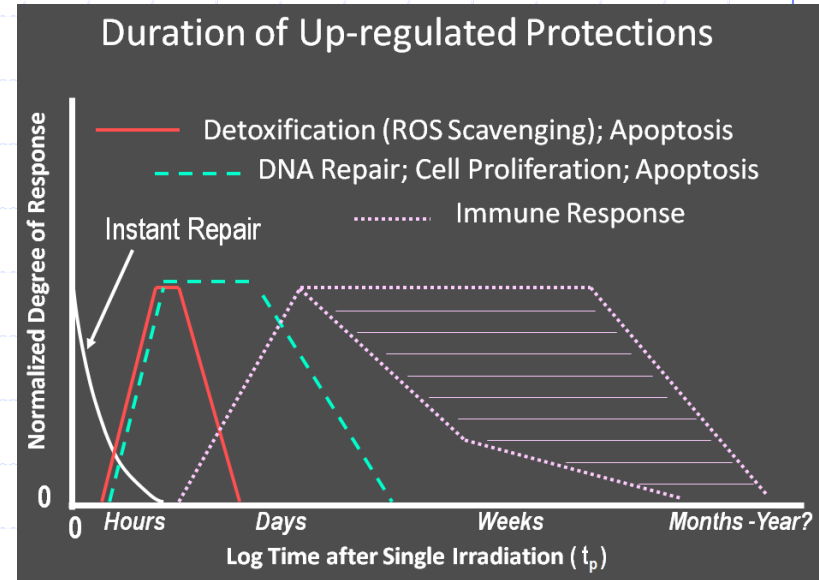
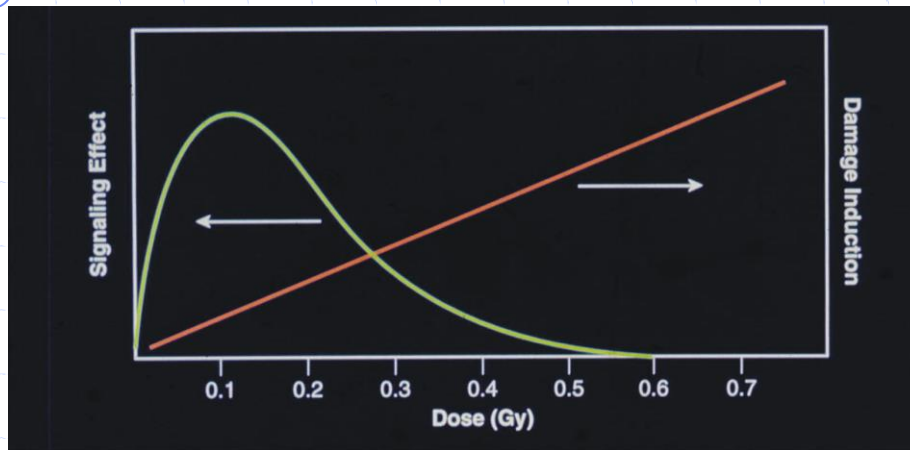
- ◆ Wszystkie standardowe efekty, takie jak śmierć, podział, uszkodzenie czy naprawa komórek (jako rozkłady prawdopodobieństw)
- ◆ Efekty niebezpośrednie: efekt sąsiedztwa (*bystander effect*)
- ◆ Efekty radiacyjne, jak prawdopodobieństwo uszkodzenia czy zajścia efektu odpowiedzi adaptacyjnej

# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ Wnioski i podsumowanie

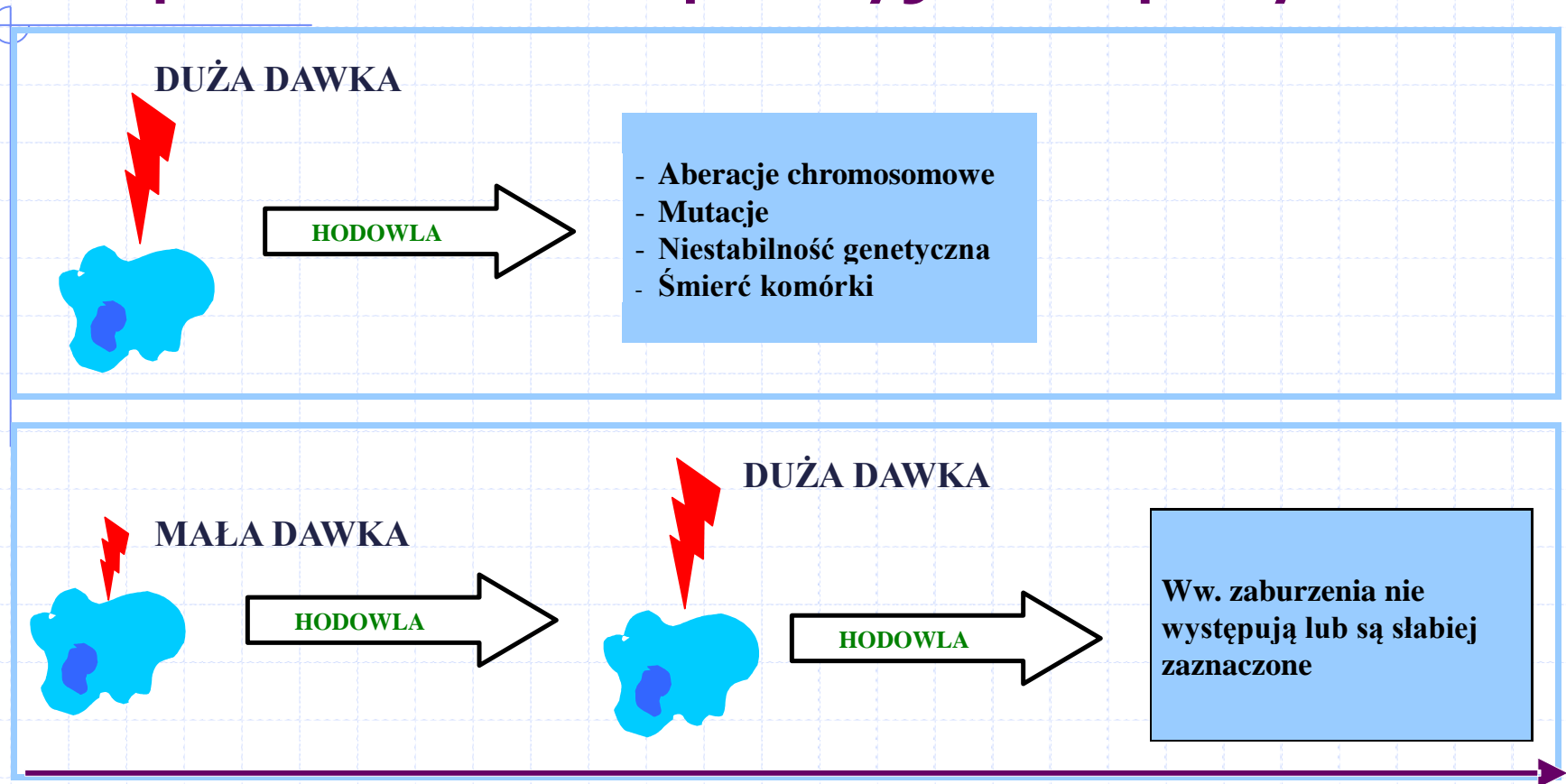
# Dual Response Action

- Prof. L. Feinendegen



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

# Odpowiedź adaptacyjna - przykład



(z prezentacji prof. M. Janiaka, WIHE, 2008)

# Priming dose effect

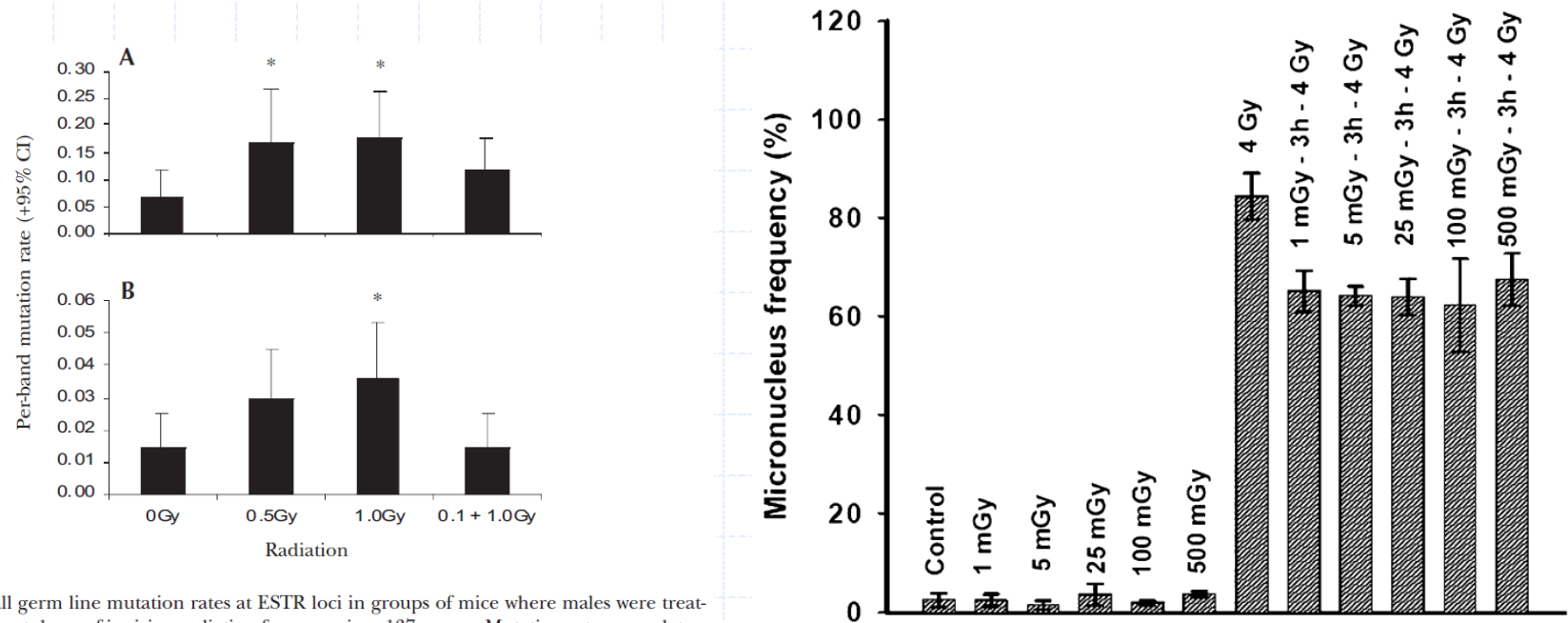


FIGURE 1. Overall germ line mutation rates at ESTR loci in groups of mice where males were treated with four different doses of ionizing radiation from a cesium-137 source. Mutation rates were determined using (a) single locus markers Ms6-hm and Hm-2 pooled, and (b) multilocus probe MMS10. Asterisks indicate a significant difference from the control group after Bonferroni correction.

D.R. Boreham, J.-A. Dolling, C. Somers, J. Quinn, R.E.J. Mitchel. The Adaptive Response and Protection against Heritable Mutations and Fetal Malformation. Dose Response. 2006; 4(4): 317-326.

Low doses enhance the repair of broken chromosomes in human cells.

Adaption induced by exposure to various doses of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  radiation at 37°C, as measured by micronucleus frequency within binucleate cells. All cells were incubated for 3 h at 37°C after exposure to the adapting dose, and prior to irradiation with the 4-Gy (or sham) challenge dose. Control, unadapted cells were exposed to the 4-Gy challenge dose alone. Cells exposed to any of the adapting doses prior to the 4-Gy challenge dose were significantly different from the cells exposed to the 4-Gy challenge alone,  $P < 0.05$ . Mean results are reported  $\pm$  standard deviation,  $n = 3$ .

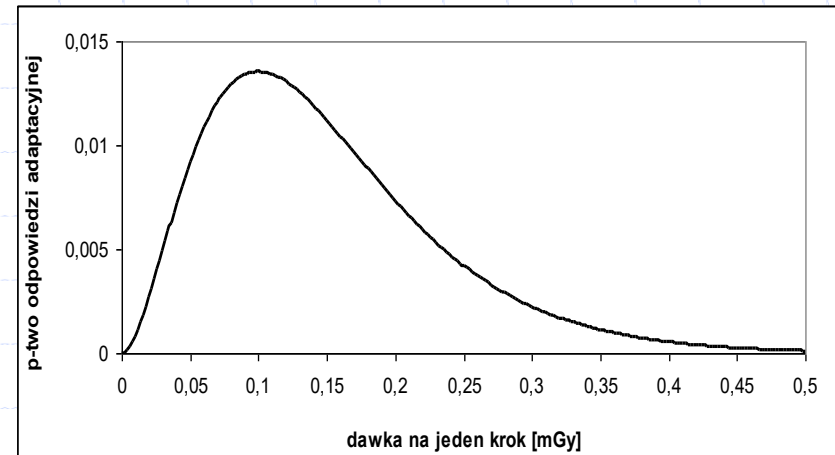
E.J. BROOME, D.L. BROWN and R.E.J. MITCHEL "Dose Responses for Adaption to Low Doses of  $^{60}\text{Co}$ - and  $^3\text{H}$ - Radiation in Normal Human Fibroblasts" Radiat. Res. 158 181 (2002).

# Odpowiedź adaptacyjna (AR) oczami fizyka

- ◆ Zazwyczaj funkcja prawdopodobieństwa zajścia AR 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:

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

# Odpowiedź adaptacyjna

## - zależność od dawki i czasu

### ◆ Funkcja p-twa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej:

- $P(D,t) = cD^2t^2e^{-\alpha_1D-\alpha_2t}$

dla jednorazowego naświetlenia; t=czas po naświetleniu

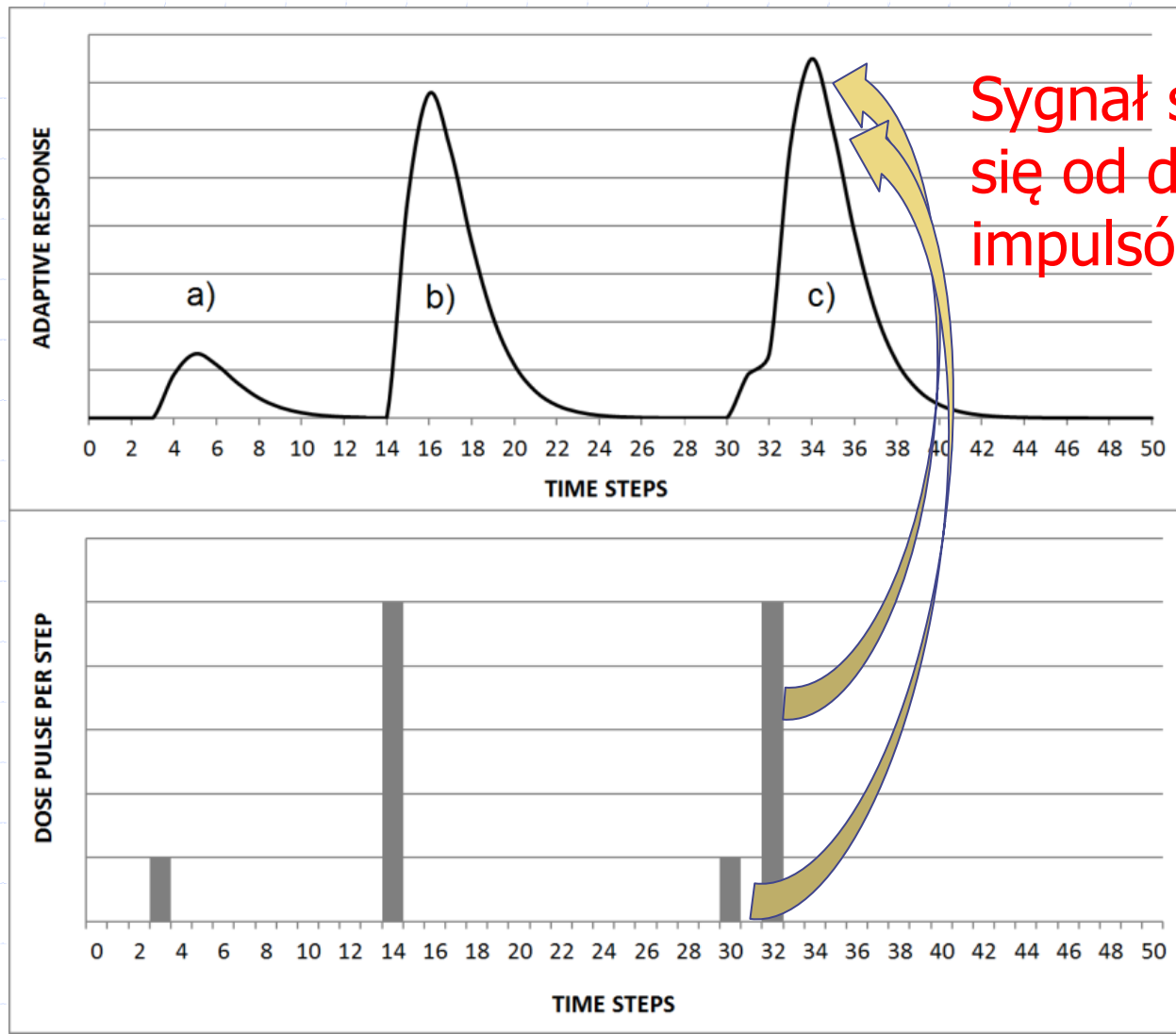
- $P(D,K) = c \sum_{k=0}^K D_k^2 (K - k)^2 e^{-\alpha_1 D_k - \alpha_2 (K - k)}$

dla wielokrotnego naświetlenia; K=krok czasowy

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

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

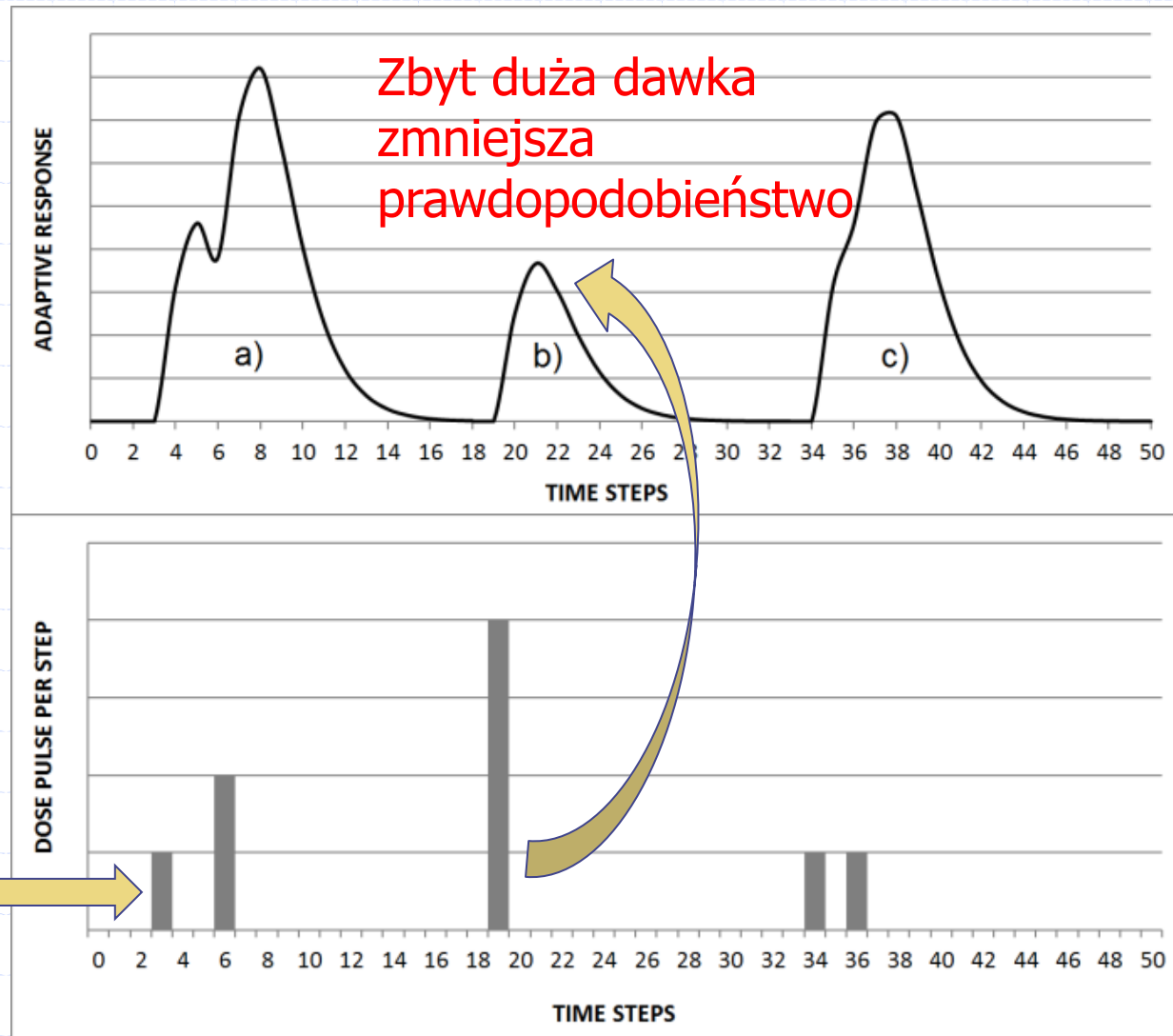
# Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



Sygnał sumuje się od dwóch impulsów dawki

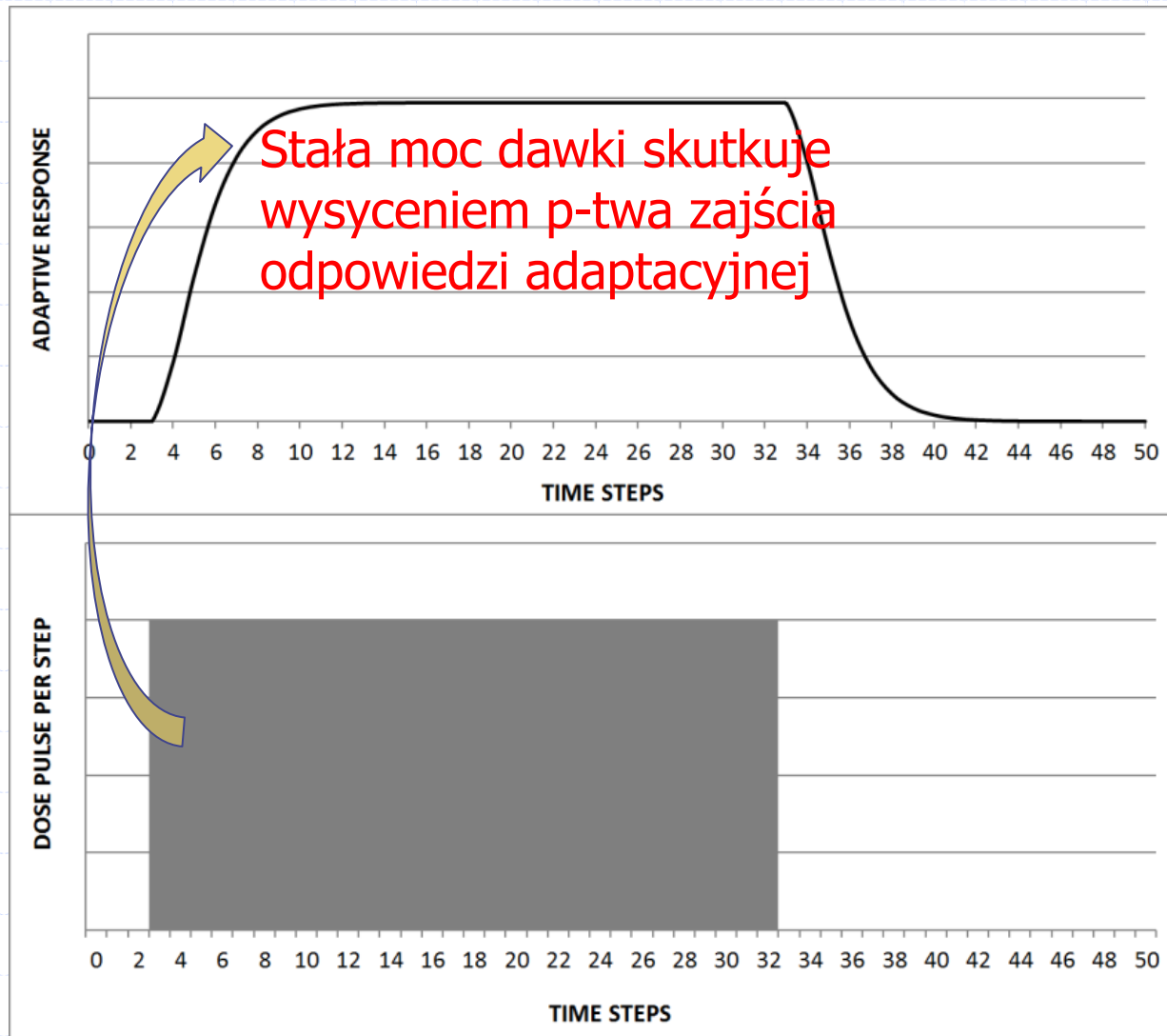


# Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej

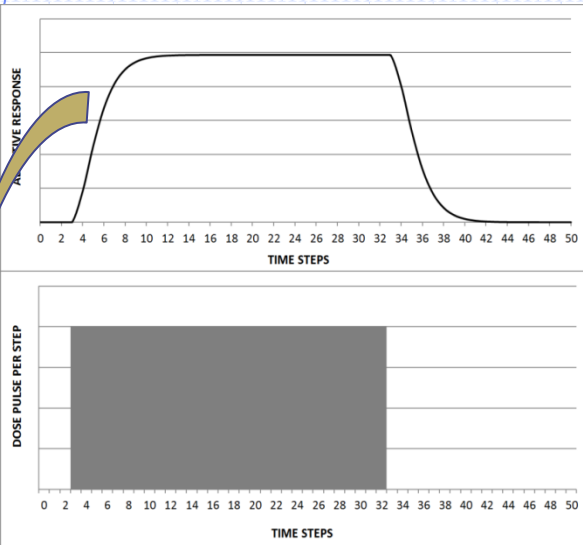


Ten impuls jest tożsamy z najwyższym impulsem z poprzedniego slajdu

# Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



# Stała moc dawki

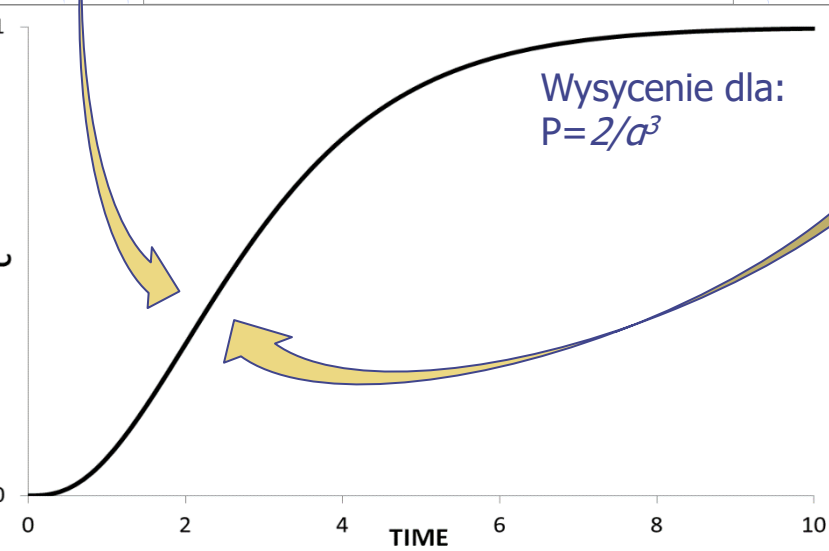


Ten sam efekt otrzymamy analitycznie z ciągłego rozkładu prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej:

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

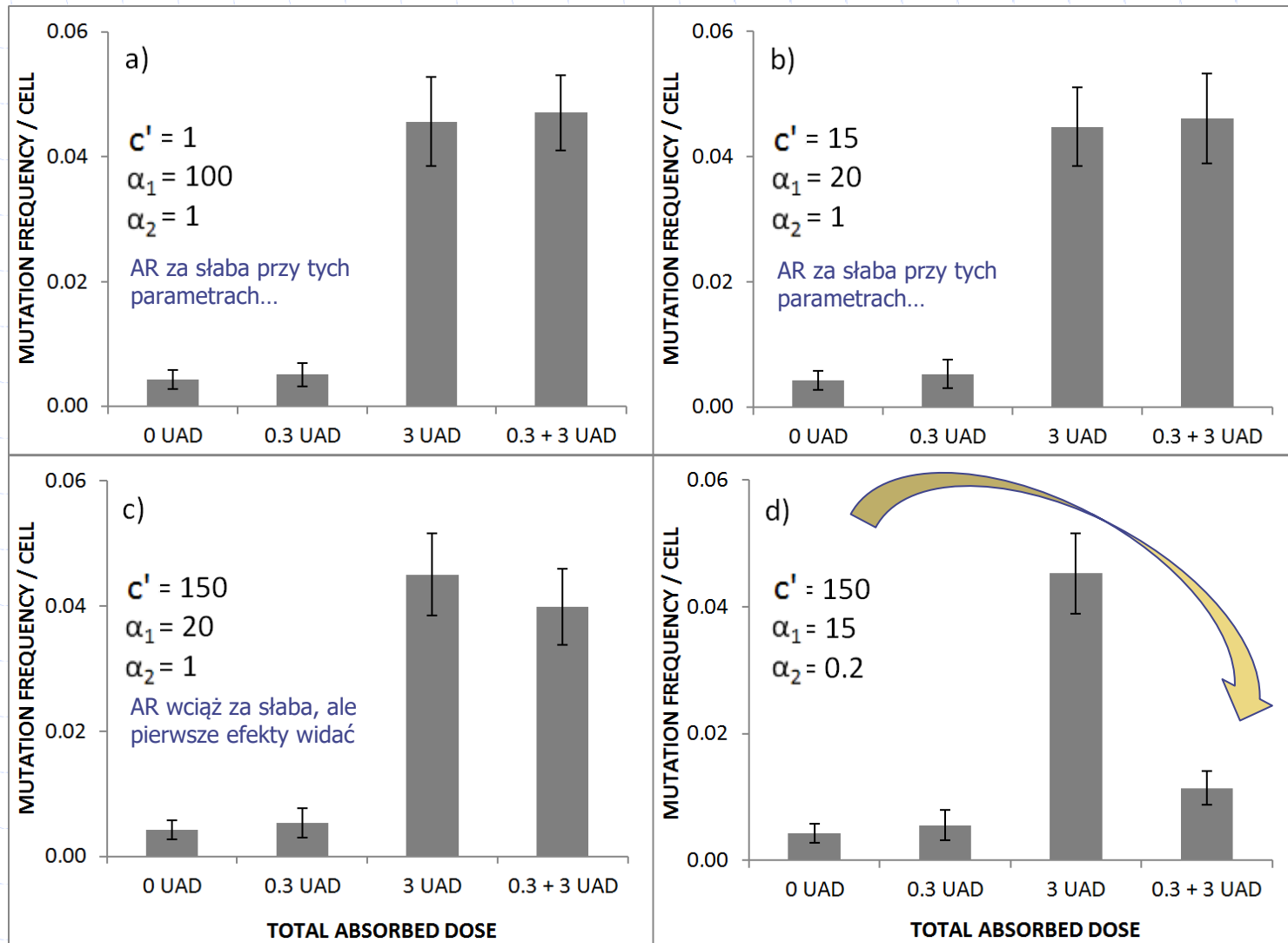
W efekcie otrzymujemy wysycającą się zależność jedynie od czasu:

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



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*

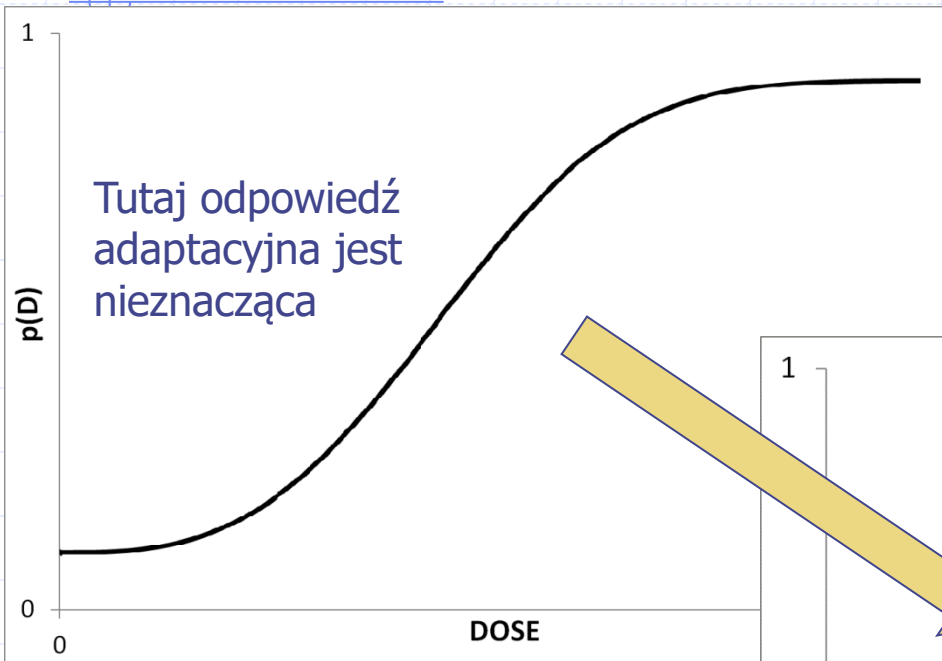
# Modelowanie *priming dose effect*



UAD =  
Unit of  
Absorbed  
Dose

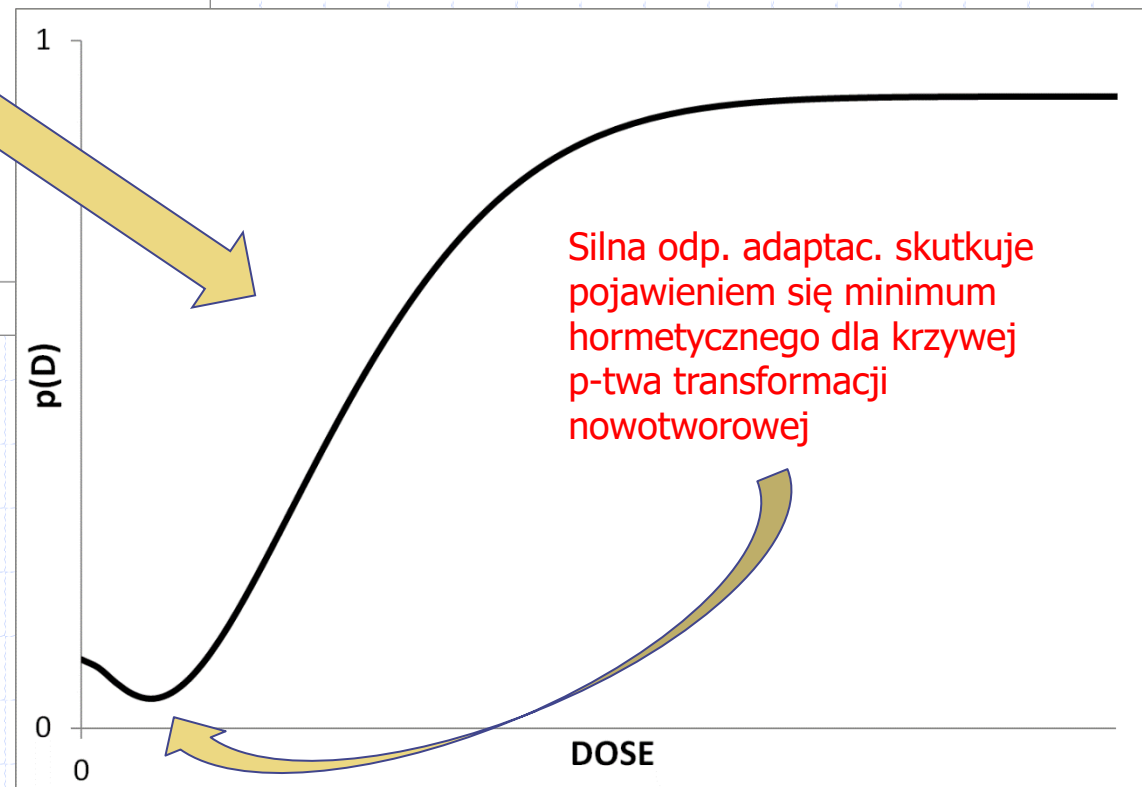
Znaczący wkład odp. adaptac. skutkuje pojawieniem się *priming dose effect*

# Prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej

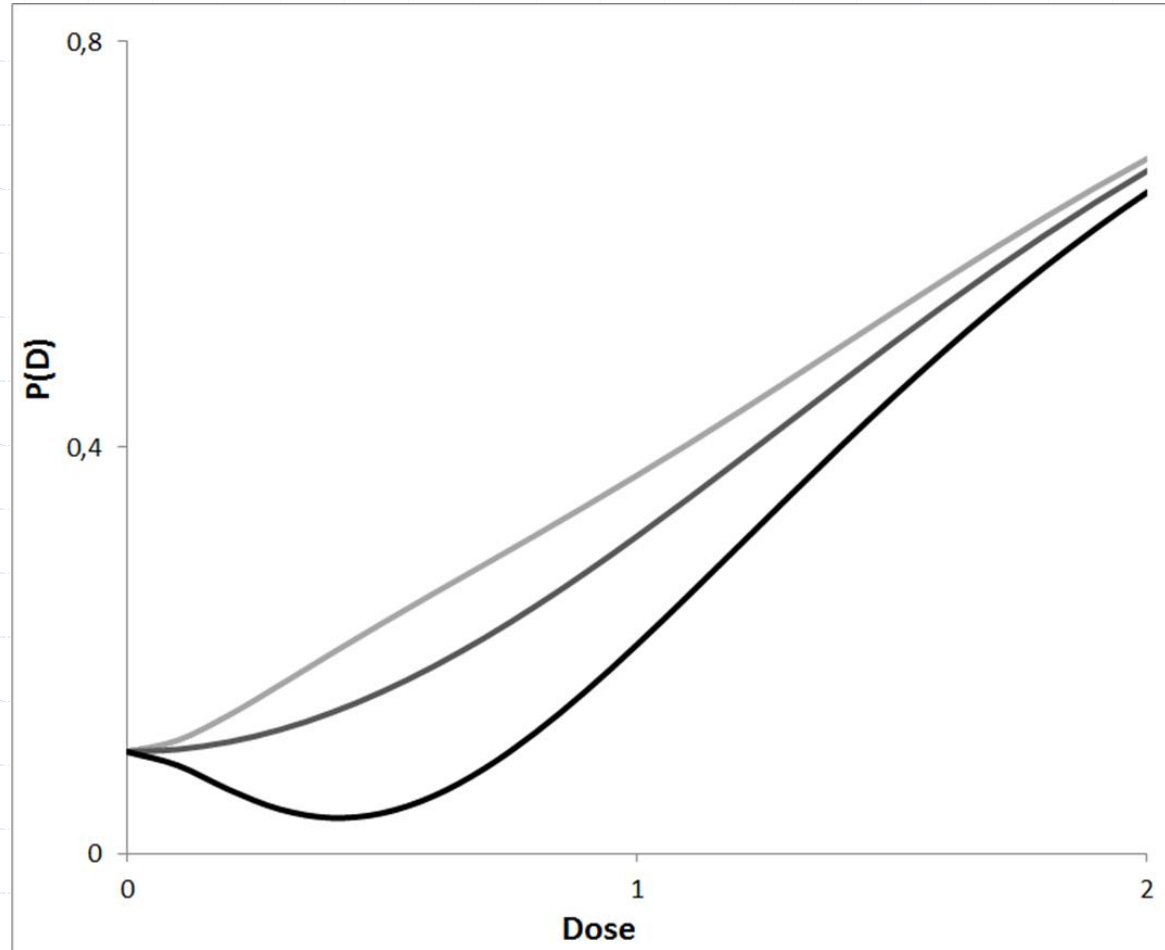


Sigmoida - krzywa ryzyka transformacji nowotworowej dla pojedynczej komórki

Krzywa sigmoidalna się zmienia, gdy odpowiedź adaptacyjna jest silna



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



# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ Wnioski i podsumowanie

# Od fotonu do nowotworu

- ◆ Wychodzimy od szczególnego przypadku modelu Monte Carlo – ścieżka od indukcji uszkodzenia do transformacji nowotworowej
- ◆ Szczegółowo uwzględnia podstawowe mechanizmy
  - Przekrój czynny na oddziaływanie promieniowania z materią
  - Prawdopodobieństwo uszkodzenia DNA
  - Prawdopodobieństwo powstania mutacji
  - ...



# *Random Coincidence Model - Radiation Adapted (RCM-RA)*

Fleck C.M., Schöllnberger H., Kottbauer M.M., Dockal T., Prufert U. 1999. Modeling radioprotective mechanisms in the dose effect relation at low doses rates of ionizing radiation. Math. Biosciences 155, 13-44

- ◆ Uwzględnienie modelu RCM-RA do wyznaczenia prawdopodobieństwa powstawania określonej liczby komórek z mutacjami onkogennymi
- ◆ Wzięte pod uwagę podwójnoniciowe uszkodzenia DNA (+ podejście Moolgavkar'a) i mechanizmy naprawy

# Co daje takie podejście?

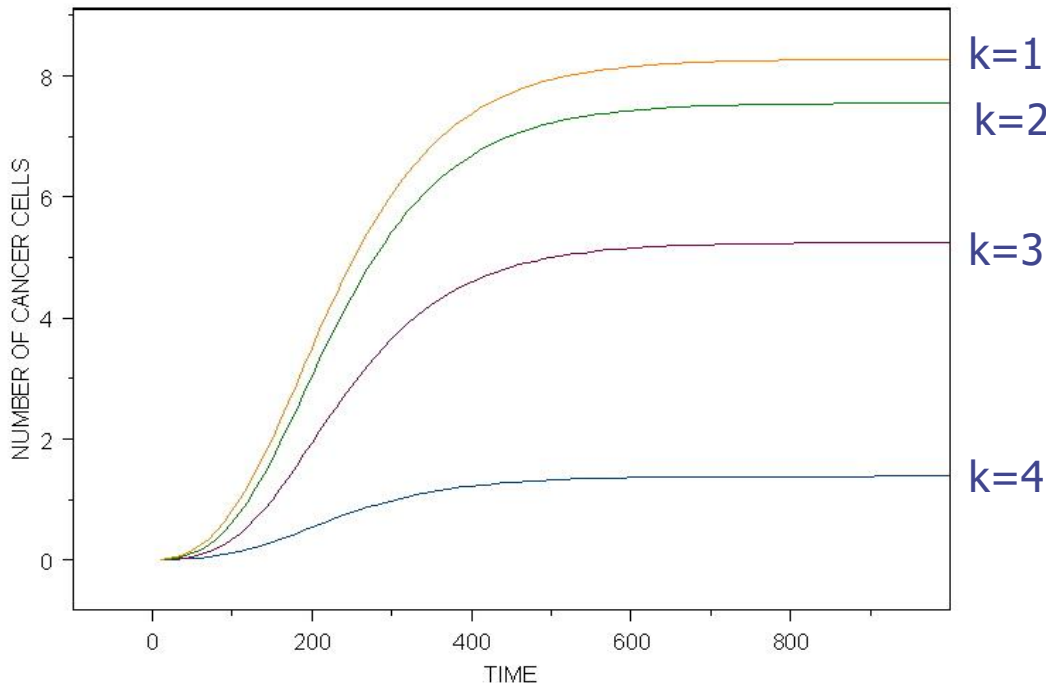
- ◆ Uwzględniono najważniejsze mechanizmy biofizyczne, od oddziaływania promieniowania z łańcuchem DNA, przez transformację nowotworową zmutowanej komórki (krzywa Avramiego), po namnażanie się komórek nowotworowych
- ◆ Uwzględniono model RCM-RA jako generator komórek zawierających mutacje onkogenne

# Powstawanie i rozwój komórek nowotworowych w czasie

$$N_{cancer}(t) = \sum_m M_0 (1 - e^{-BP_{mut}t})^m (1 - e^{-cm^k})$$

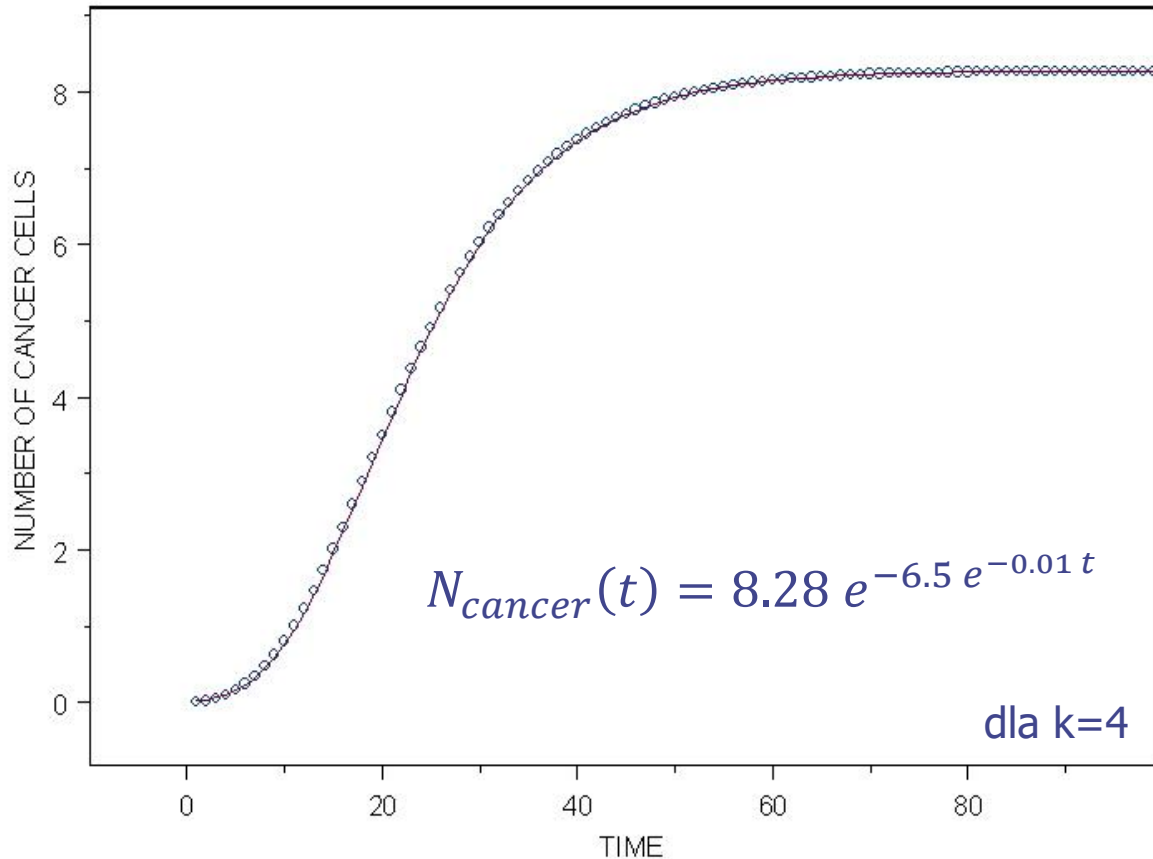
gdzie  $B$  charakteryzuje DNA zaś  $P_{mut}$  to rozkład prawdopodobieństwa powstania mutacji:

$$P_{mut} = P_L(\sigma) \cdot p_{ab} \cdot (S_t - P_R)$$



Dobrzyński L., Fornalski K.W., Reszczyńska J., Janiak M.K. Modelling cell reactions to ionizing radiation – from a lesion to a cancer. 2018. Dose-Response (in press)

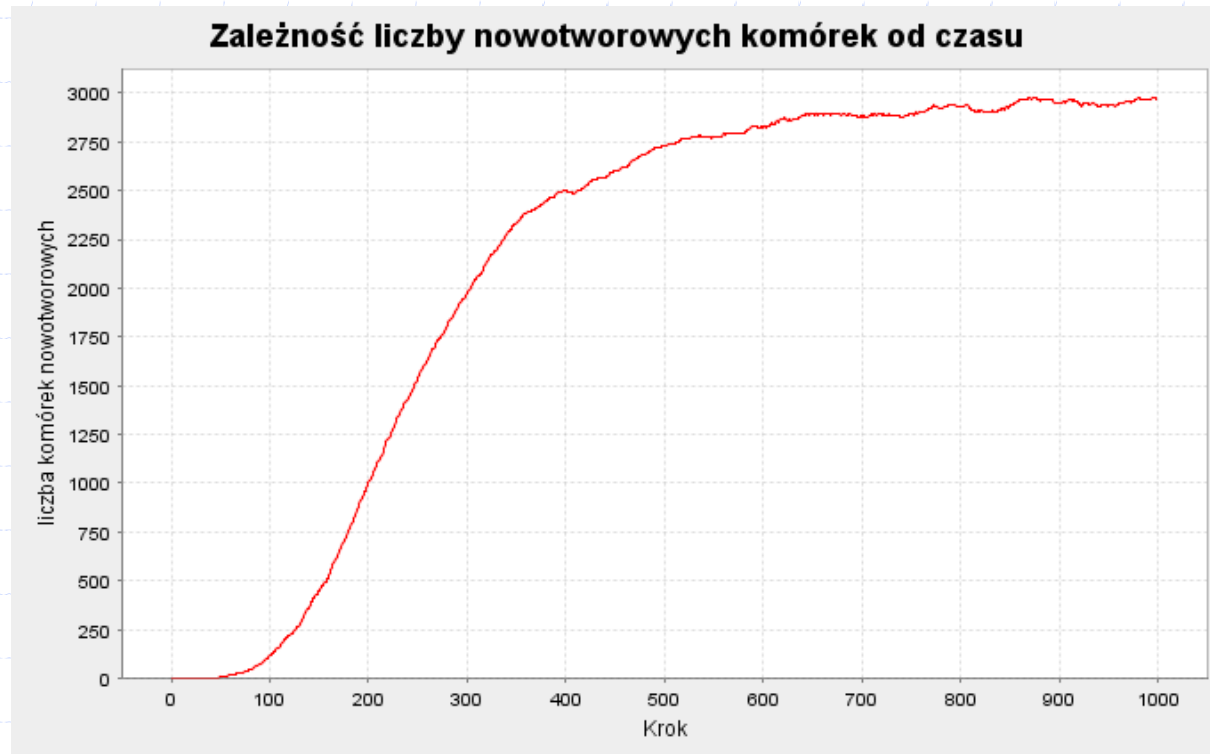
# Otrzymujemy analitycznie krzywą Gompertza



Dobrzyński L., Fornalski K.W., Reszczyńska J., Janiak M.K. Modelling cell reactions to ionizing radiation – from a lesion to a cancer. 2018. Dose-Response (in press)

# Krzywa Gompertza

- ◆ Pierwszy raz udowodniona analitycznie
- ◆ Krzywą Gompertza można uzyskać także za pomocą modelowania Monte Carlo

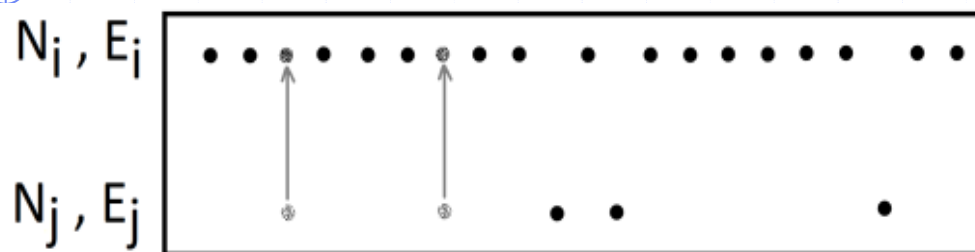


# Plan prezentacji

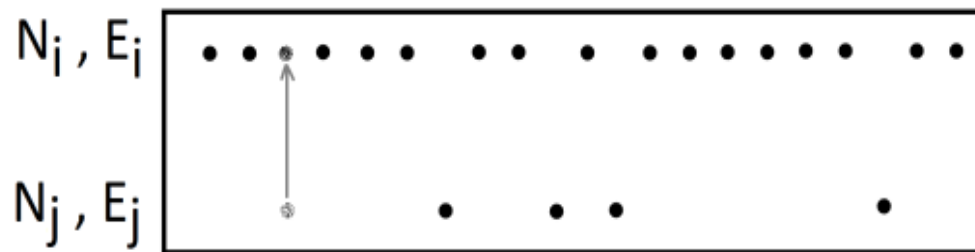
- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ **Model termodynamiczny**
- ◆ Wnioski i podsumowanie

# Model termodynamiczny

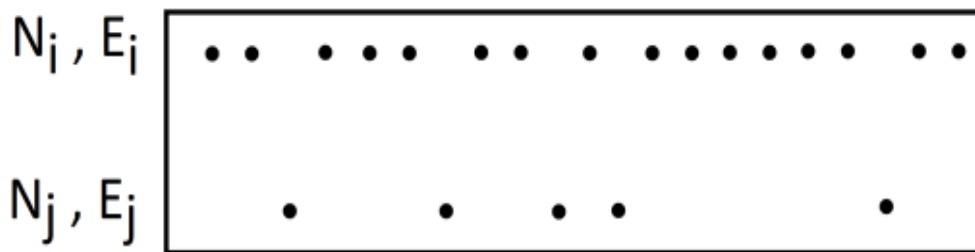
a)



b)



c)



- ◆ Przyjmijmy, że DNA jest opisane łańcuchem  $N$  cząstek w stanie  $i$  (nieuszkodzone) oraz stanie  $j$  (uszkodzone)
- ◆ Pomiędzy nimi bariera potencjału  $E_R$
- ◆ a) dobra naprawa, b) średnia naprawa, c) brak naprawy – mogą odnosić się do krzywych dawka-efekt

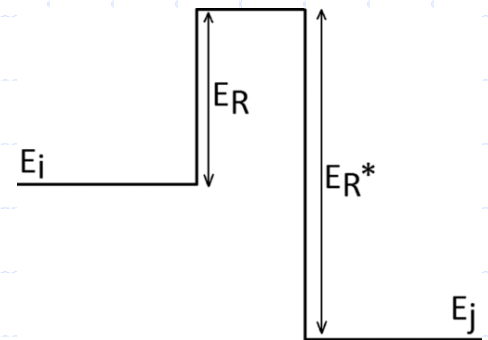
# Model termodynamiczny

◆ Wykorzystując formalizm fizyki statystycznej można określić prawdopodobieństwa zajścia naprawy w każdym z tych 3 przypadków:

$$a) p_{2j \rightarrow 2i} = p_0 e^{-2\beta(E_R^* - E_j)} = p_0 e^{-2\beta E_j(\theta - 1)}$$

$$b) p_{j \rightarrow i} = p_0 e^{-\beta E_j(\theta - 1)}$$

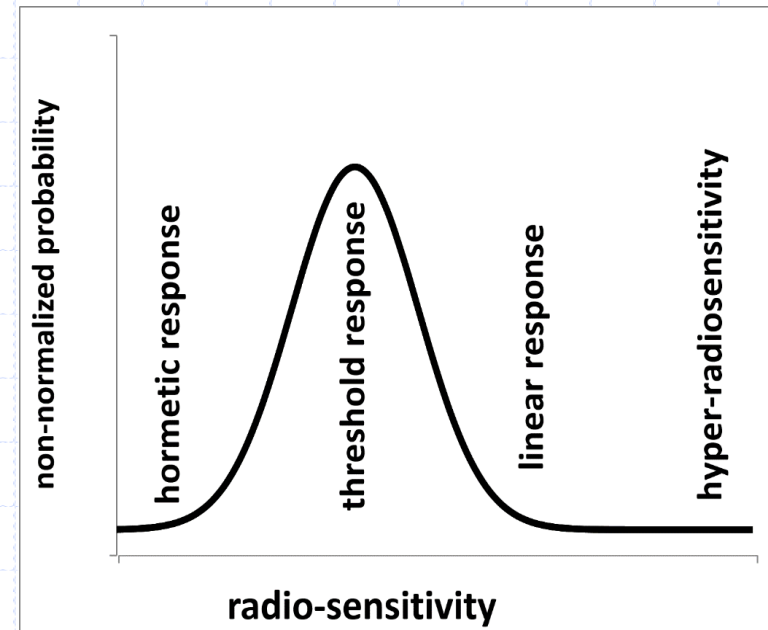
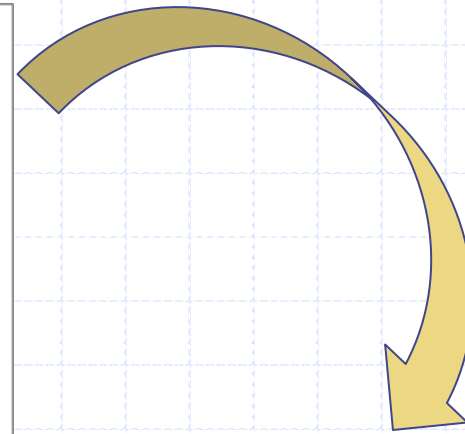
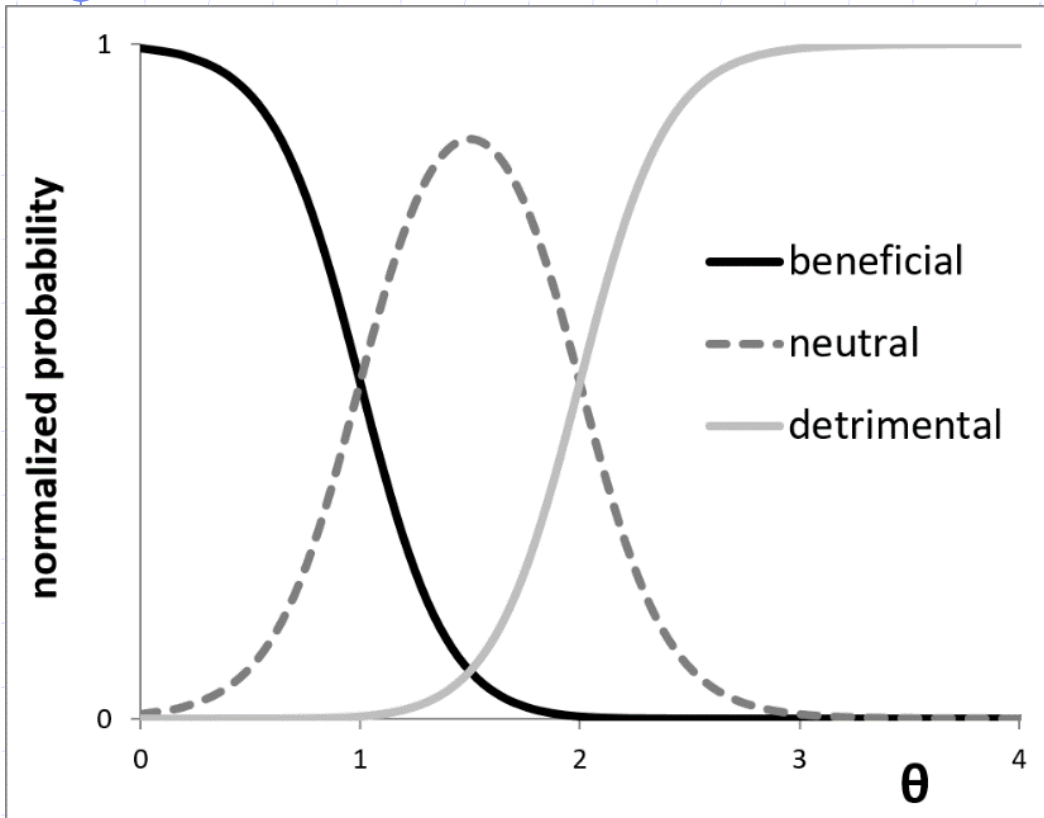
$$c) p_{j \rightarrow j} = p_0 e^{-\beta E_j}$$



uwzględniając parametr  $\theta$  jako określenie wpływu bariery potencjału  $\rightarrow$  promieniowrażliwość

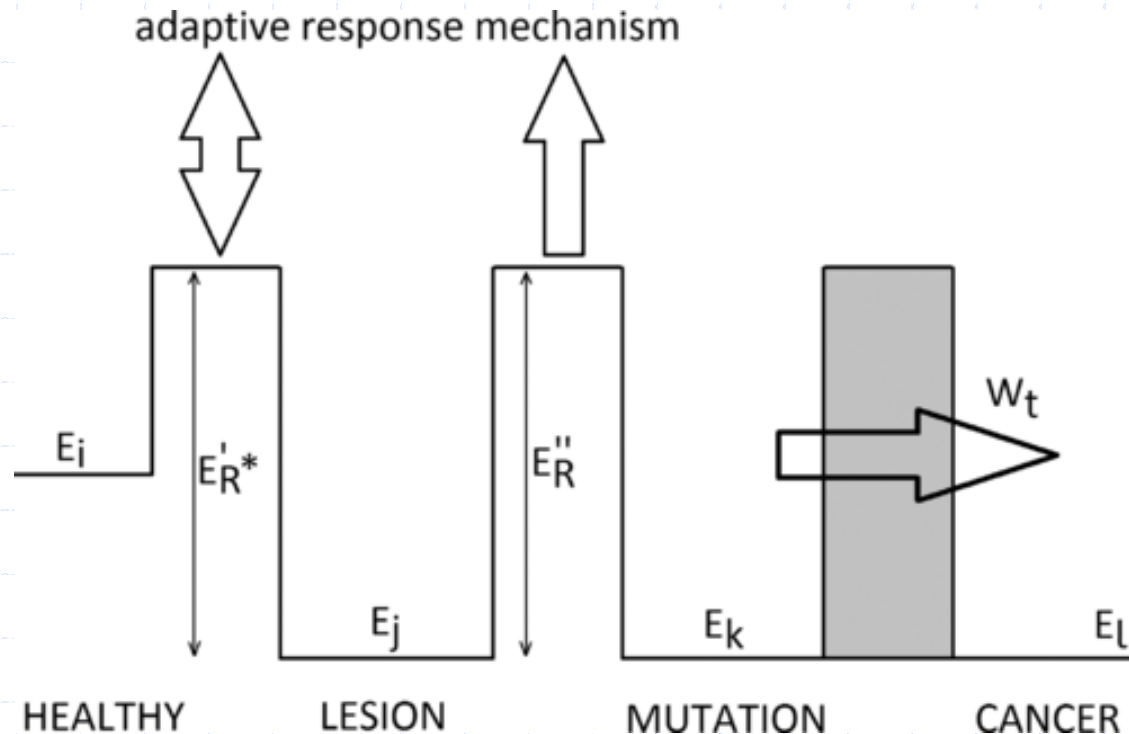


# Promieniowrażliwość a prawdopodobieństwo zajścia danego efektu



# Nowotworzenie a fizyka statystyczna

- ◆ Patrząc na drogę komórki od uszkodzenia do nowotworu → cząstka DNA w różnych stanach
- ◆ Uwzględniony mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej wpływa na wysokość barier potencjału

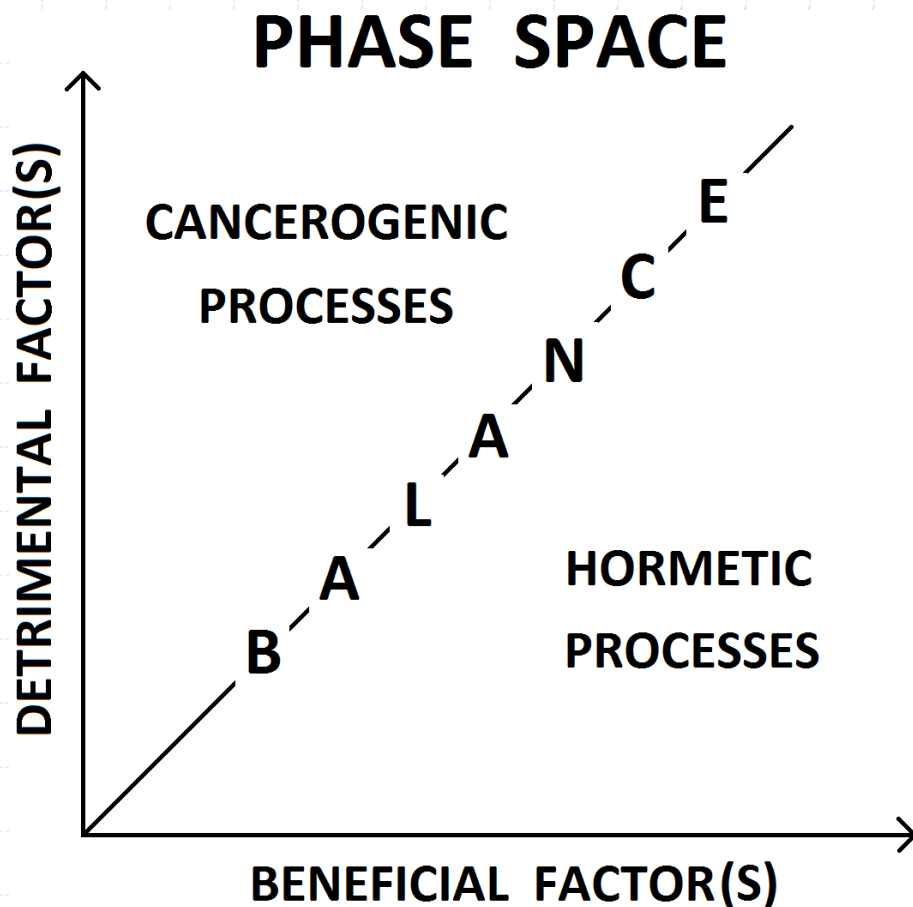


# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ **Wnioski i podsumowanie**

# Jak patrzeć na to szerzej?

## ◆ Uogólnienie podejścia Feinendegena

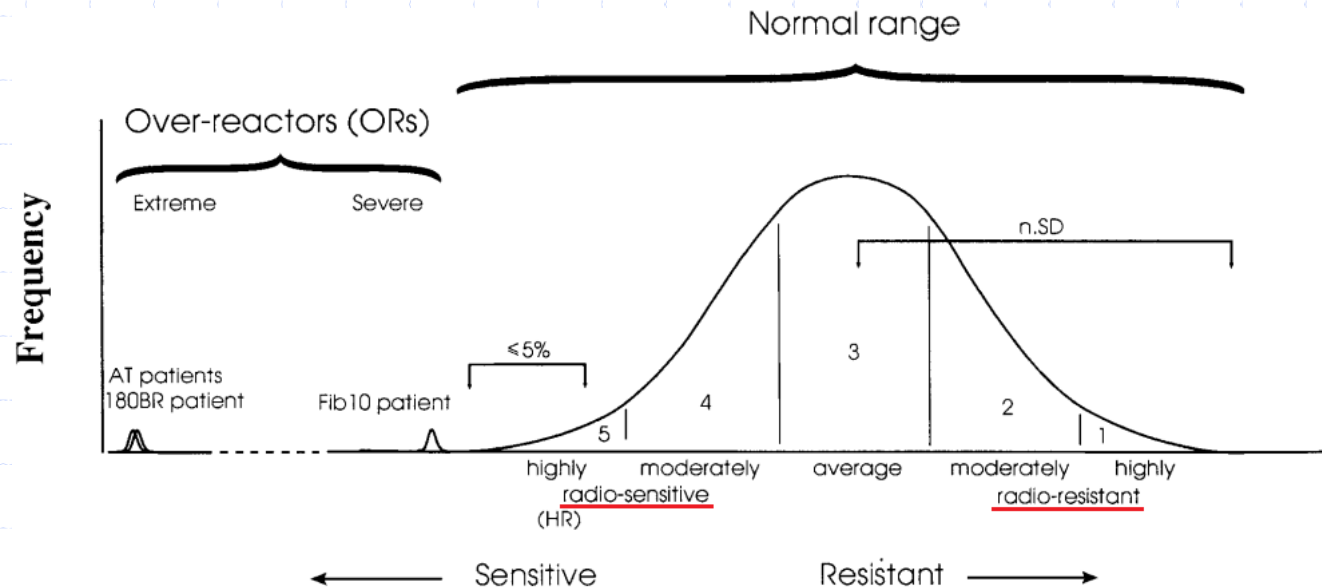


Stan odpowiedzi organizmu w przestrzeni fazowej zależy od wzajemnej relacji czynników pozytywnych i negatywnych, a w szczególnym przypadku stan normalny (stabilny) uzyskiwany jest dzięki równowadze tych czynników.

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

# Co z danymi epidemiologicznymi?

- ◆ Kluczowe jest zrozumienie od czego zależy to, czy mamy odpowiedź pozytywną czy negatywną
- ◆ Cecha zwana promieniowrażliwością wydaje się tu najistotniejsza

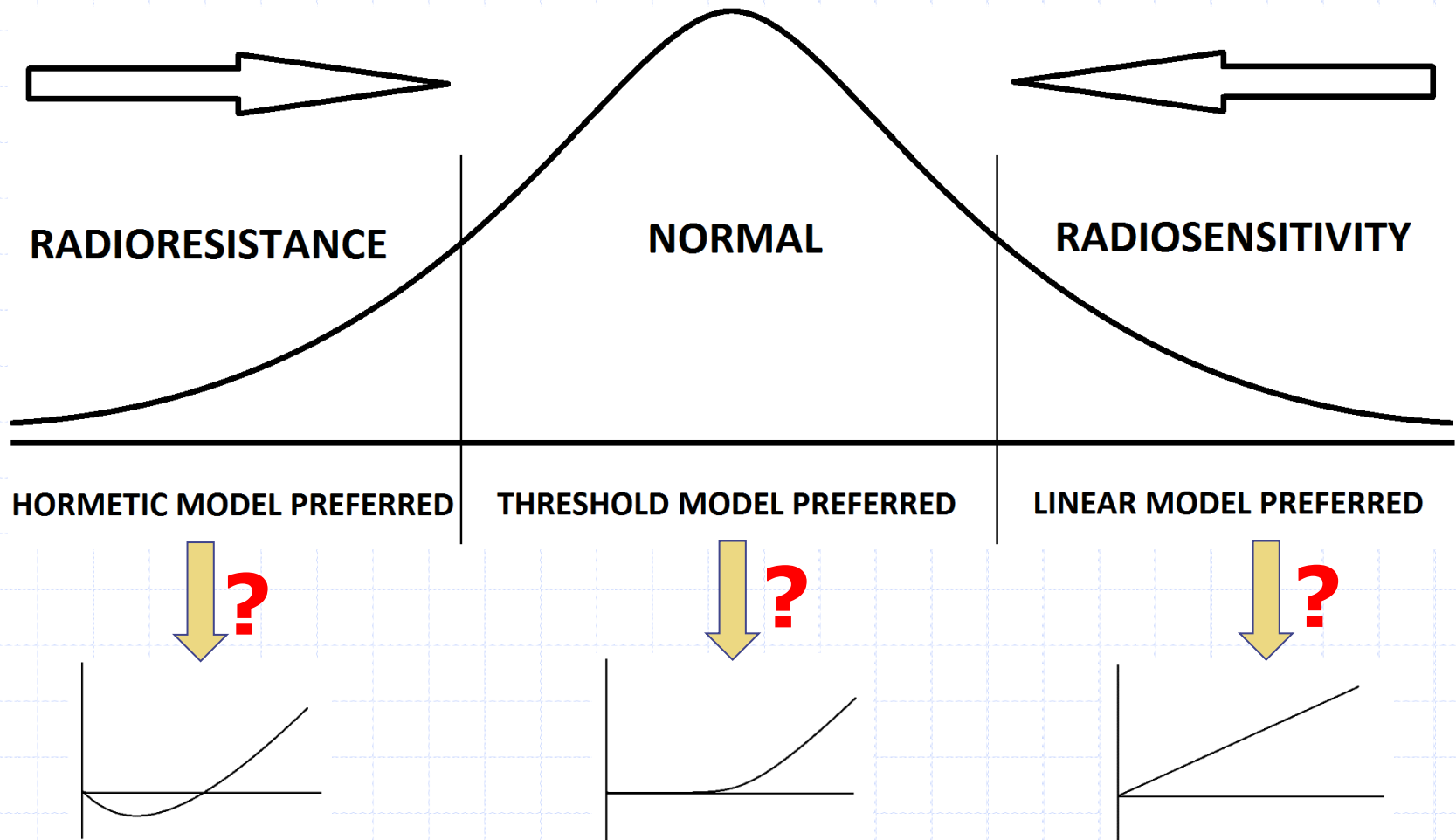


**Idealised normal tissue response - relative scale**

**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.

Uwaga:  
dystrybucją  
rozkładu Gaussa  
jest krzywa  
sigmoidalna (!)

# Czy promieniowrażliwość ma wpływ na przebieg zależności dawka-efekt dla danej osoby?



# Plan prezentacji

- ◆ Problem niskich dawek promieniowania
- ◆ Modelowanie Monte Carlo
- ◆ Mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej i modelowanie deterministyczne
- ◆ Model analityczny „od fotonu do nowotworu” – krzywa Gompertza
- ◆ Model termodynamiczny
- ◆ Wnioski i **podsumowanie**

# Gdzie tak naprawdę jesteśmy?

- ◆ Standardy ochrony radiologicznej i szacowanie ryzyka powstania nowotworu bazują na hipotezie liniowego wzrostu ryzyka nowotworowego (LNT) bazując na:
  - danych LSS (Hiroszima i Nagasaki)
  - zaleceniach międzynarodowych organizacji
  - tzw. zasadzie pesymizacji
- ◆ Jednak coraz więcej danych jednoznacznie pokazuje, iż postulowana liniowość w obszarze niskich dawek nie zawsze jest prawdziwa



# Co mówią dane?

- ◆ Olbrzymia liczba danych i wyniki wielu analiz nie są jednak spójne
- ◆ Większość posiada zbyt niską wiarygodność statystyczną w obszarze niskich dawek, więc ciężko coś jednoznacznie stwierdzić
- ◆ Spora część danych wskazuje na efekt progowy lub hormetyczny
- ◆ Wniosek: nie można jednoznacznie stwierdzić słuszności jednego modelu

# Dwa główne rozwiązania

◆ #1 Traktujemy wszystkie dane jednakowo → meta-analiza → model progowy jako najbardziej prawdopodobny

**LUB**

◆ #2 Tworzymy model, w którym każda zależność dawka-efekt ma sens, ale zależy ona od cech danego organizmu

# Co dalej?

- ◆ Prowadzone w dalszym ciągu badania epidemiologiczne raczej nie przyniosą przełomu, aczkolwiek zwiększą statystykę
- ◆ Rozsądnym krokiem naprzód wydaje się stworzenie właściwego modelu opisującego zachowanie się organizmu w całej swej złożoności, aby móc dokładnie szacować **ryzyko nowotworowe**
- ◆ Jest to praca wspólna fizyków, biologów, lekarzy i statystyków

# DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

Bardzo dziękuję moim Współpracownikom:

- **Prof. L. Dobrzyński (NCBJ)**
- **mgr J. Reszczyńska (NCBJ)**
- Prof. M. Janiak (WIHE)
- inż. A. Powojaska (WF PW)
- inż. P. Wysocki (WF PW)

a także Koleżankom i Kolegom z IChTJ oraz WIHE