

**Sugárbiológia ismeretek jelentősége a
diagnosztikában és terápiában.**

**Az ionizáló sugárzás típusai, sugár-
fizikai és sugárkémiai alapismeretek.**

- A sugárbiológia az ionizáló sugárzás élő szervezetre gyakorolt hatásait tanulmányozza
- A sugárbiológiai ismeretek nélkülözhetetlenek a
 - Sugárterápia
 - Radiológia
 - Nukleáris medicina
 - Sugárvédelem

Történeti áttekintés

- 1895 rtg felfedezése
- 1896 első publikált diagnosztika
- 1896 első terápiás alkalmazás

- 1896 természetes radioaktivitás
- 1898 radioaktív elemek izolálása

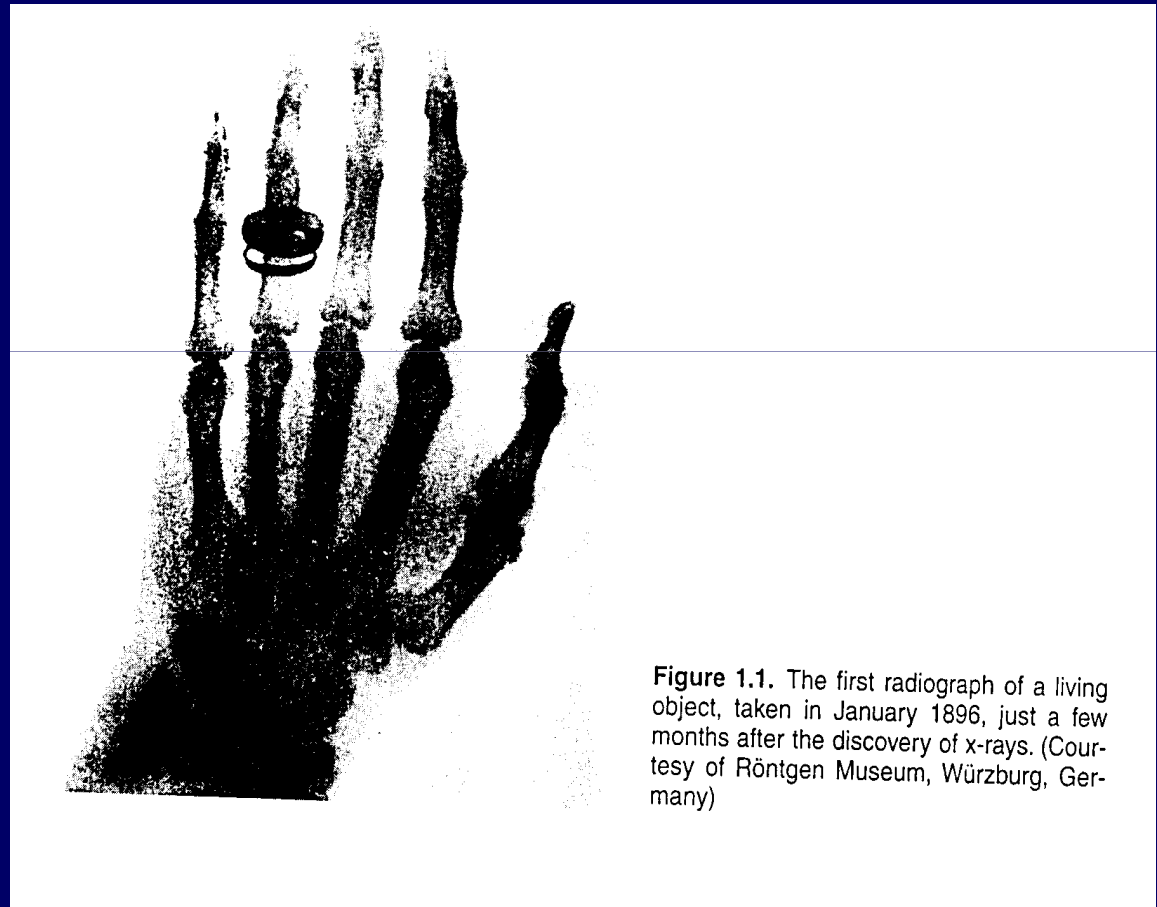


Figure 1.1. The first radiograph of a living object, taken in January 1896, just a few months after the discovery of x-rays. (Courtesy of Röntgen Museum, Würzburg, Germany)

-1901 Első biológiai kísérlet

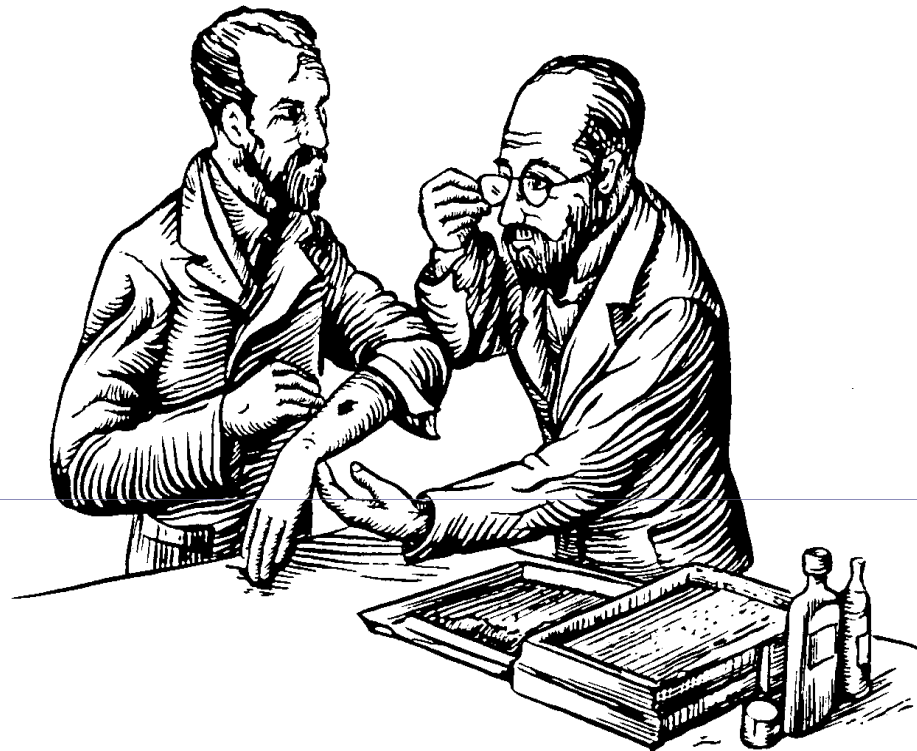


Figure 1.2. The first radiobiology experiment. Pierre Curie is said to have used a radium tube to produce a radiation ulcer on his arm. He charted its appearance and subsequent healing.

Az ionizáló sugárzások jellemzői

Az ionizáló sugárzás

- **Kölcsönhatásba lép az anyaggal**, ezáltal energiát ad át (~30 eV), amely elegendő ahhoz, hogy gerjesztett állapotba hozzon, vagy ionizáljon egy atomot (~ 15 eV) és így megváltoztasson egy biológiai molekulát;

C = C kötés energiája 4,9 eV

Az ionizáló sugárzás fajtái

- Elektromágneses sugárzás = foton (rtg vagy γ)
- Részecske sugárzás (elektron, pozitron, proton, neutron, α -sugárzás, nehéz ion)

Elektromágneses sugárzások

– Rtg sugárzás extranukleáris eredetű

– γ - sugárzás nukleáris eredetű

➤ Hullámszerű terjedés, fénysebességgel (300000 km/s) $c = \lambda \nu$

➤ Fotonszerű energia csomag $E = h\nu$

➤ 0,1A rtg ~ 124 keV

➤ A különbség az ionizáló és nem-ionizáló sugárzások között az energiacsomag nagysága

Elektromágneses sugárzások

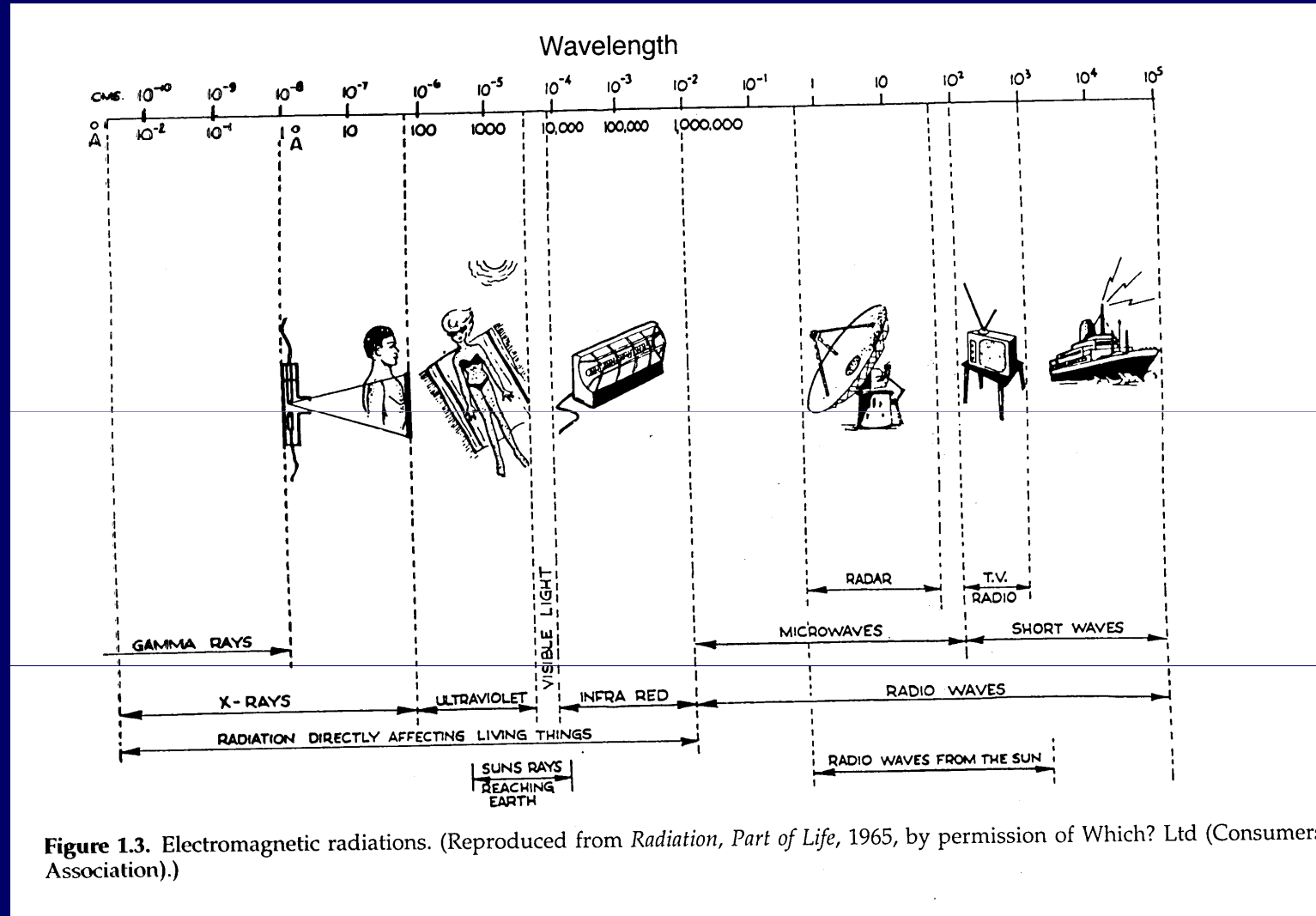


Figure 1.3. Electromagnetic radiations. (Reproduced from *Radiation, Part of Life*, 1965, by permission of Which? Ltd (Consumer Association).)

–LD50/60 emberben ~ 4Gy

– ~ 67 cal

– 0,002 C

– Egy korty forró kávé

Részecske sugárzás

- elektron
- pozitron
- proton
- neutron
- α -sugárzás
- nehéz ion

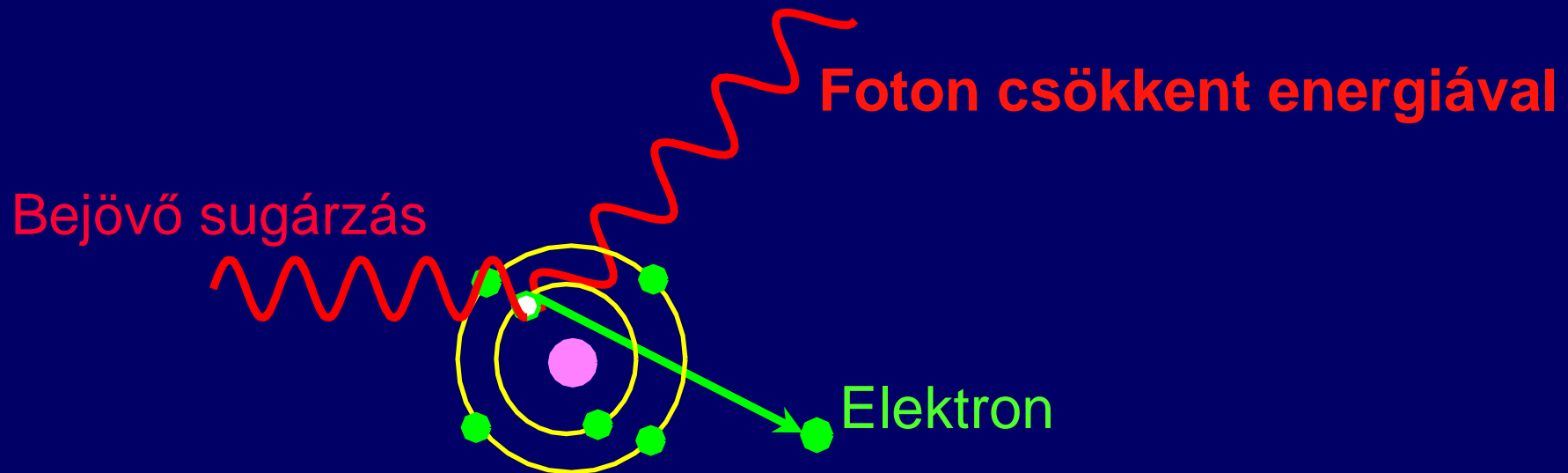
Közvetlenül ionizáló sugárzások: a töltéssel rendelkező részecske sugárzások elegendő kinetikus energiával rendelkeznek ahhoz, hogy közvetlenül ionizációt okozzanak.

Közvetve ionizáló sugárzások: a fotonok és a töltéssel nem rendelkező partikulumok másodlagos töltött részecskéket szabadítanak fel.

Foton-sugárzás kölcsönhatása az anyaggal

- A **Compton szórás** jelentős közepes és nagy energiájú sugárzásnál (γ -sugárzás, lineáris gyorsítók, nagy energiájú diagnosztikus rtg); A tömeg abszorpciós együttható független az atomszámtól;
- **Fotoelektromos hatás** alacsony energiánál jellemző; A tömeg abszorpciós együttható az atomszám köb-ével nő;

Compton szórás



Compton szórás: az elektron kilökődik, a foton csökkent energiával, megváltozott irányban megy tovább; a Compton hatás a sugárterápiában használt közepes, illetve nagy energiájú rtg-re jellemző.

Fotoelektromos hatás

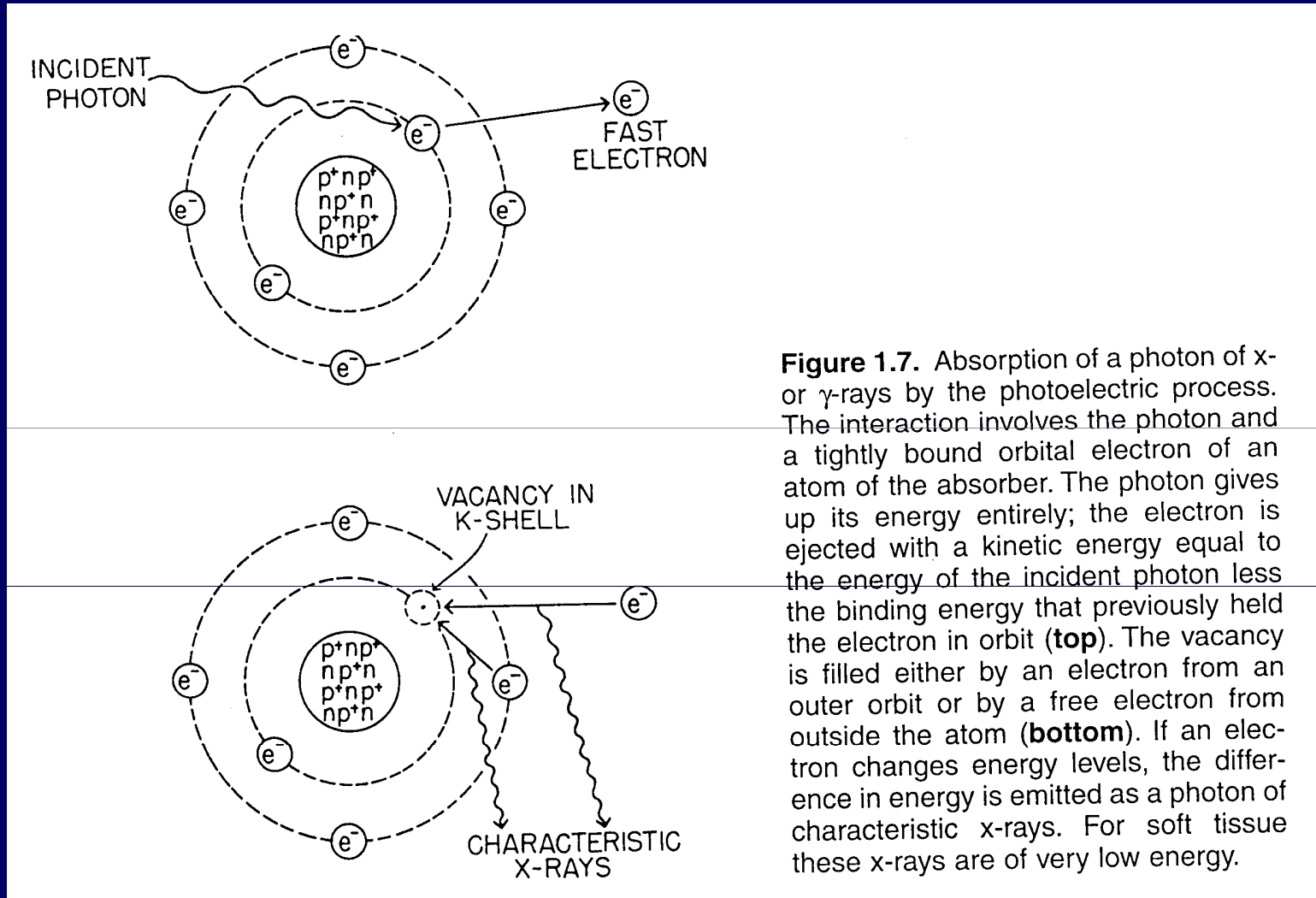


Figure 1.7. Absorption of a photon of x- or γ -rays by the photoelectric process. The interaction involves the photon and a tightly bound orbital electron of an atom of the absorber. The photon gives up its energy entirely; the electron is ejected with a kinetic energy equal to the energy of the incident photon less the binding energy that previously held the electron in orbit (**top**). The vacancy is filled either by an electron from an outer orbit or by a free electron from outside the atom (**bottom**). If an electron changes energy levels, the difference in energy is emitted as a photon of characteristic x-rays. For soft tissue these x-rays are of very low energy.

Diagnosztikus rtg-re jellemző

Neutronok kölcsönhatása az anyaggal I

Szövetekben a legjelentősebb:

Elasztikus szórás a neutron egy protonba ütközik (hidrogén atommag), azt kilöki és csökkent energiával halad tovább; minden energiánál előfordul.

Rugalmatlan szórás a neutron egy szén, vagy oxigén atommagba ütközik és 3 v. 4 alfa részecske keletkezik. Nagy energiánál jellemző.

Rugalmas szórás

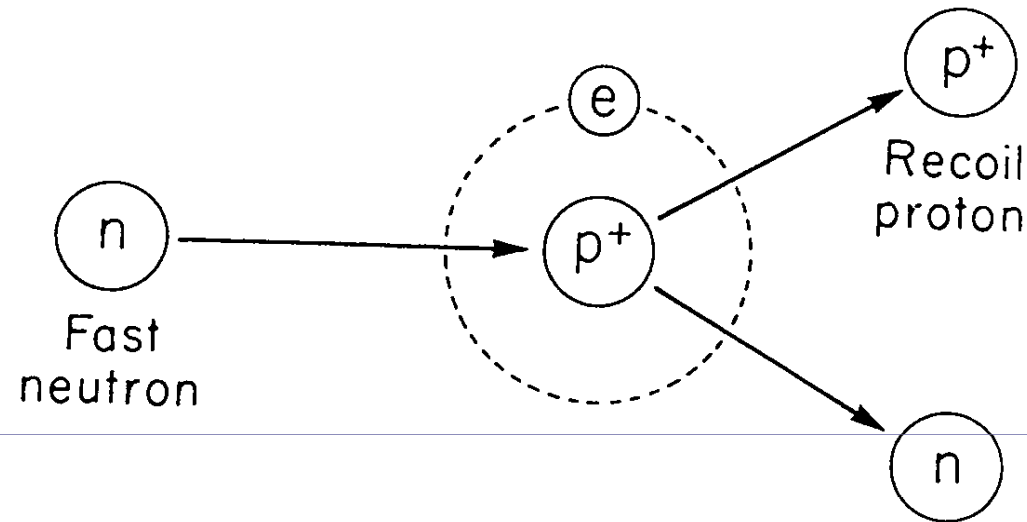


Figure 1.9. Interaction of a fast neutron with the nucleus of a hydrogen atom of the absorbing material. Part of the energy of the neutron is given to the proton as kinetic energy. The neutron, deflected from its original direction, proceeds with reduced energy.

Rugalmatlan szórás

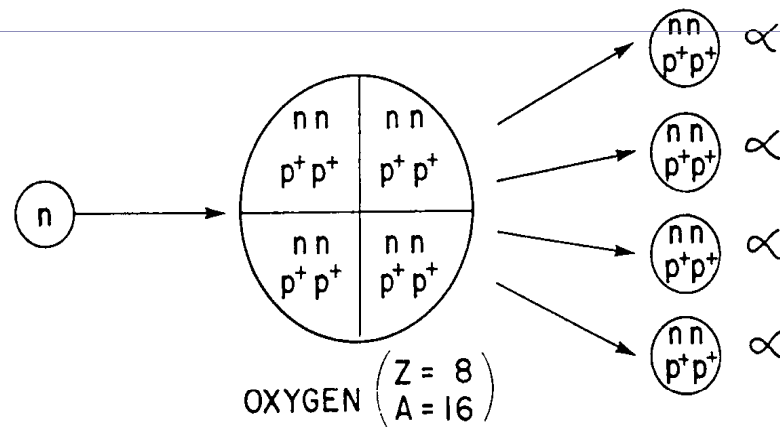
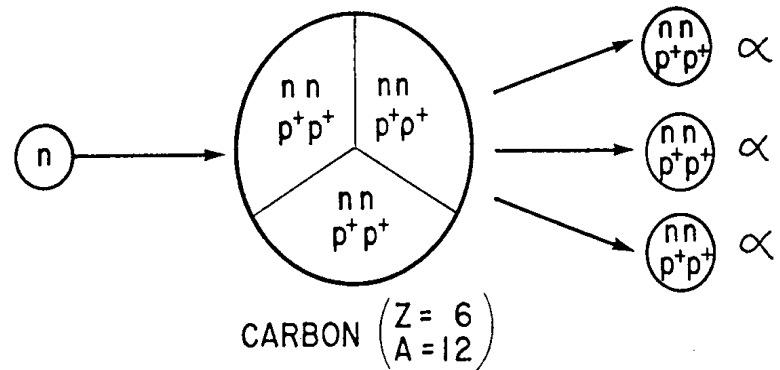
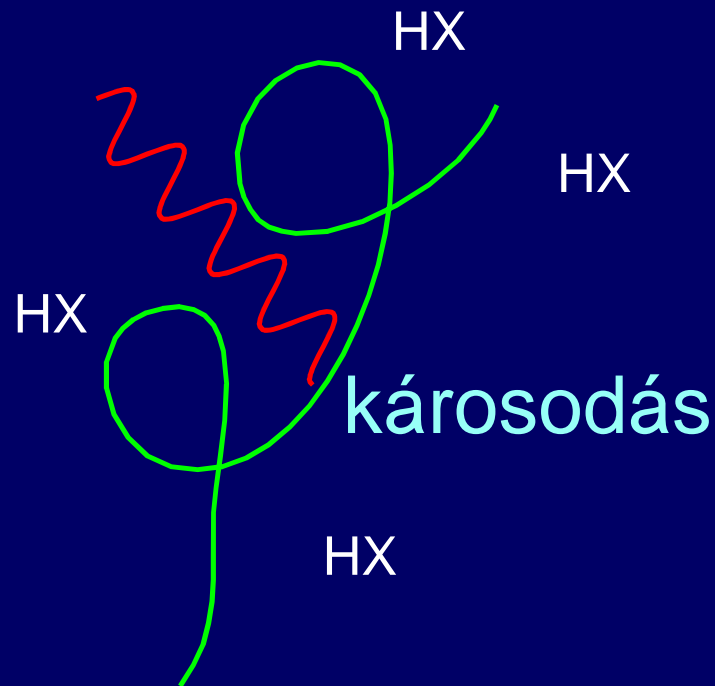


Figure 1.10. The production of spallation products. As the neutron energy rises, the probability increases of a neutron interacting with a carbon or oxygen nucleus to produce three or four α -particles, respectively. Z , atomic number; A , mass number.

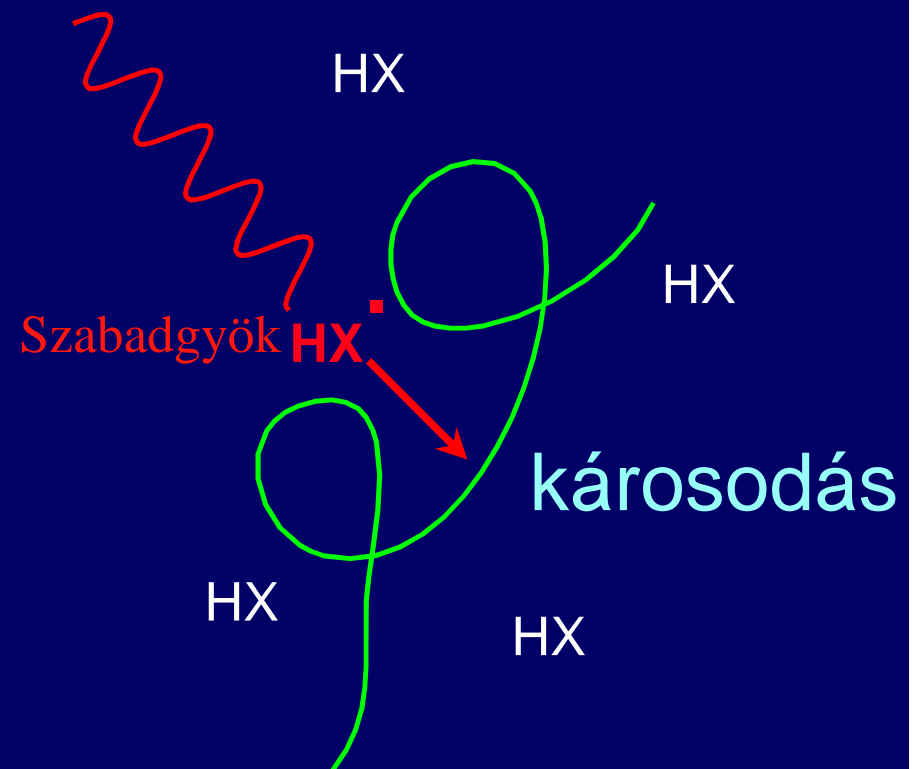
Az Ionizáló Sugárzás Direkt és Indirekt Hatásai

foton sugárzások

Direkt hatás

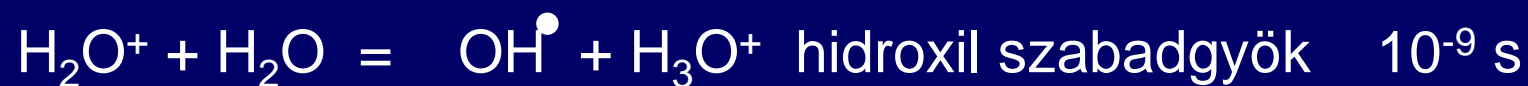
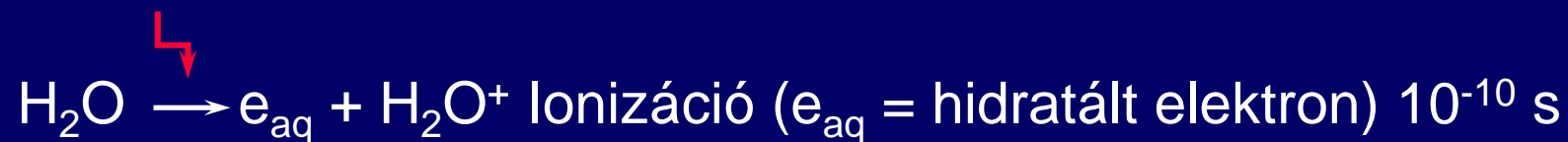


Indirekt hatás



A szabadgyökök olyan atomok, vagy molekulák, amelyek a külső elektronhéjon egy nem párosított orbitális elektront tartalmaznak.

A víz radiokémiája



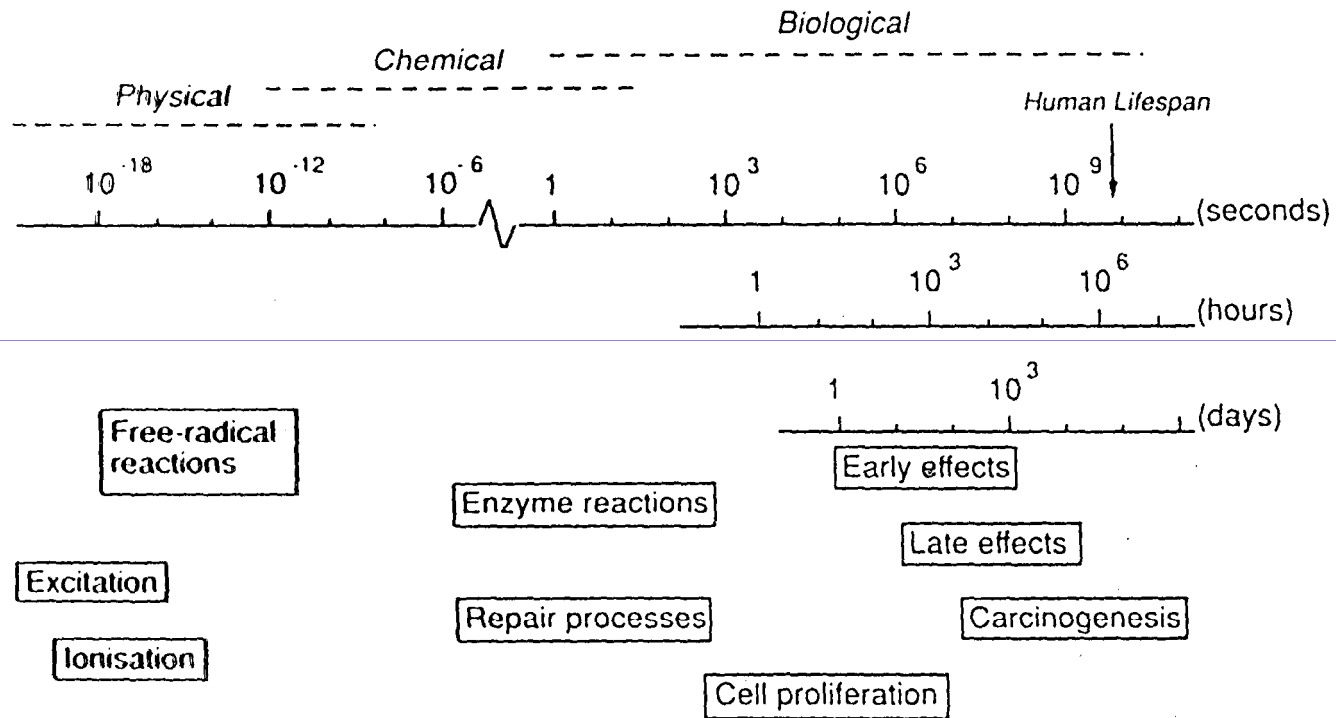
Mindkét termék visszaalakulhat H₂O-vá,
Szekunder reakciók következtében H₂, és oxigén jelenlétében
pedig, H₂O₂ keletkezhet.

Lelassult szabad elektronok hidratálódnak (e_{aq}). Egyéb
jelentős reakciók:



OH[°], H₂O₂ oxidáló, e_{aq}, H és H₂[°] pedig redukáló hatásúak

THE TIME-SCALE OF RADIATION EFFECTS



Részecske sugárzások biológiai hatása

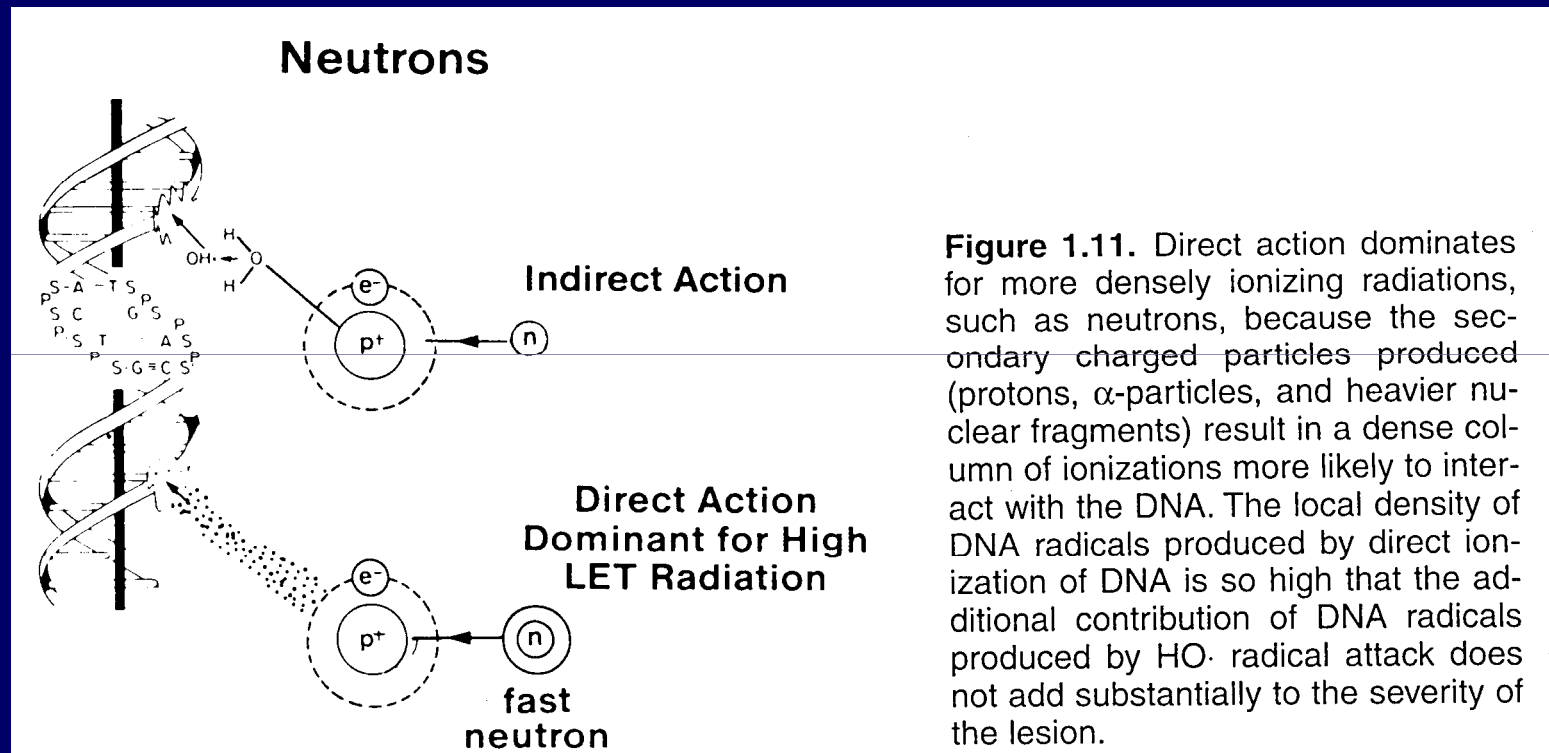


Figure 1.11. Direct action dominates for more densely ionizing radiations, such as neutrons, because the secondary charged particles produced (protons, α -particles, and heavier nuclear fragments) result in a dense column of ionizations more likely to interact with the DNA. The local density of DNA radicals produced by direct ionization of DNA is so high that the additional contribution of DNA radicals produced by $\text{HO}\cdot$ radical attack does not add substantially to the severity of the lesion.

Az Ionizáló Sugárzás Direkt és Indirekt Hatásai

II

A sugárzás a biológiai molekulákat károsíthatja:

- **Közvetlenül:** Az energia a biológiai célpontban nyelődik el. A találat valószínűsége a célpont nagyságától és gyakoriságától függ.
- **Indirekt módon:** a reaktív anyagok (szabadgyök, hidratált elektron) a környező molekulákban képződnek (víz) és diffúzióval jutnak el a biológiai célponthoz. A megváltoztatott molekulák száma független a koncentrációtól. Szabadgyök-fogók (glutátion) csökkentik a károsodást.

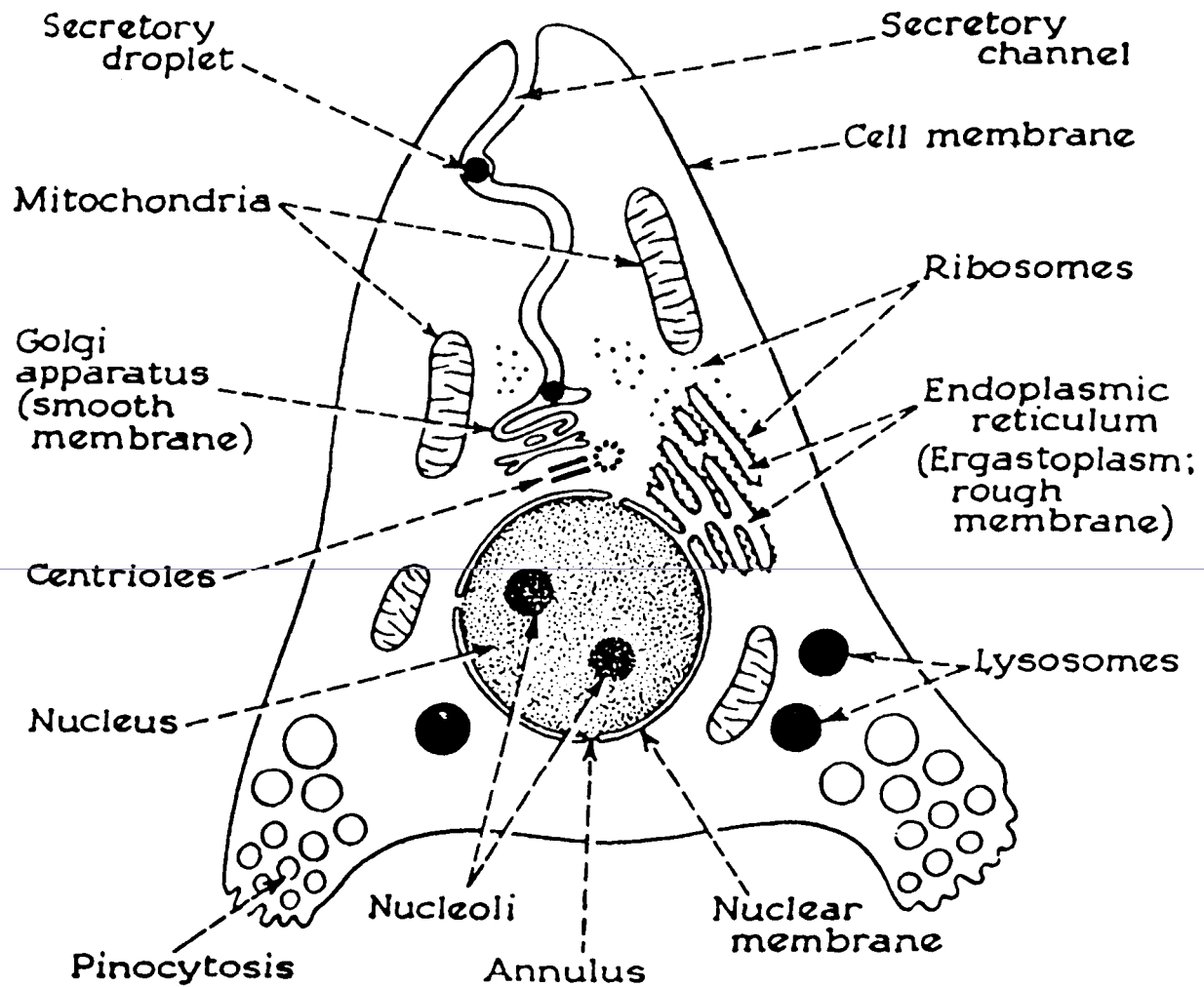


Figure 2.1. Schematic diagram of a mammalian cell. (Reproduced from Paul, 1975, by permission of Churchill Livingstone.)

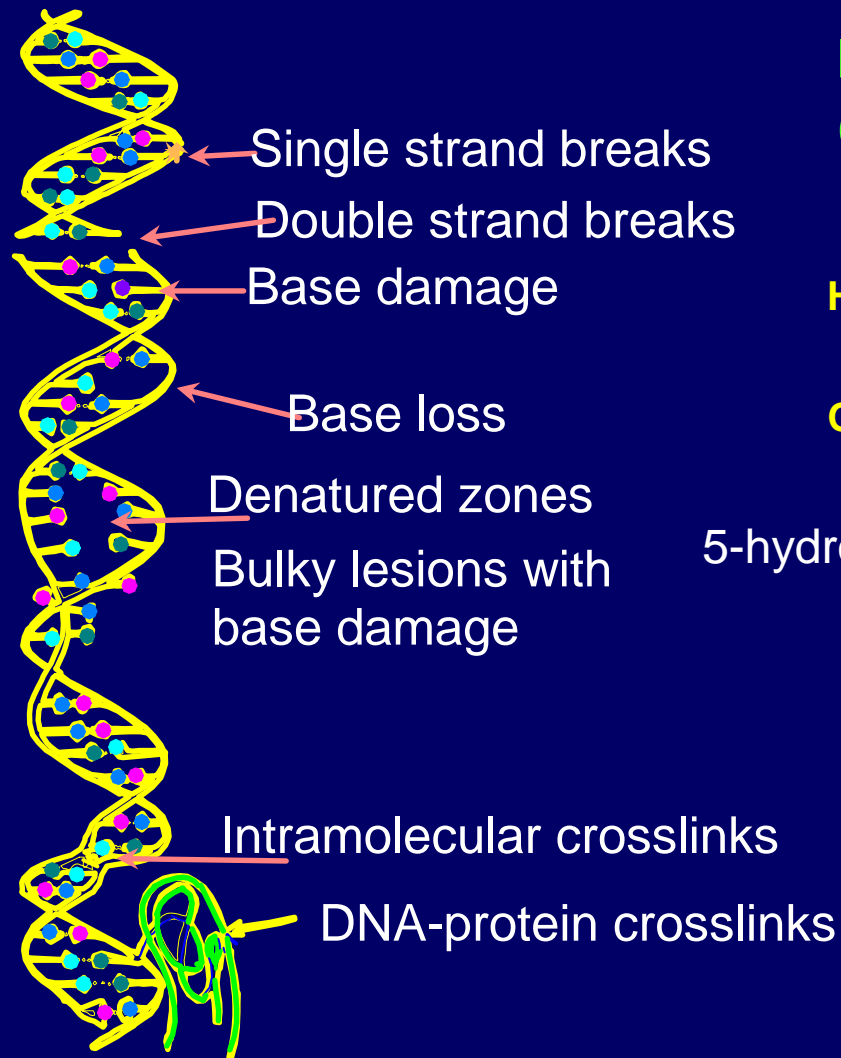
Az elsődleges sejten belüli célpont a DNS

Table 8.1 Toxicity of radioisotopes depends upon their subcellular distribution

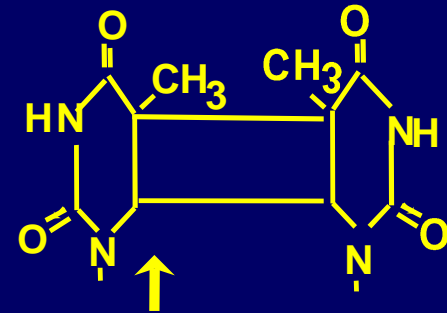
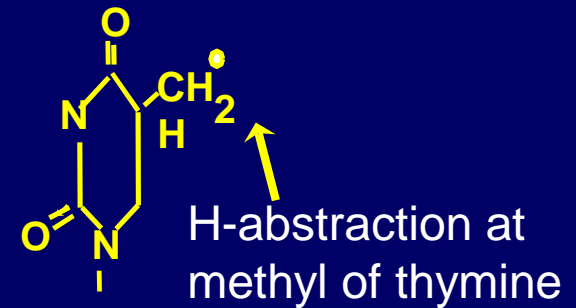
	Radiation dose to part of the cell* (Gy)		
	to nucleus	to cytoplasm	to membranes
x-Ray	3.3	3.3	3.3
[³ H]Thymidine	3.8	0.27	0.01
[¹²⁵ I]Concanavalin	4.1	24.7	516.7

* For each of these three treatments a dose has been chosen that gives 50% cell killing in CHO cells. The absorbed radiation doses to the nucleus, cytoplasm or membranes have then been calculated. [³H]Thymidine is bound to DNA, [¹²⁵I]concanavalin to cell membranes. It is the *nuclear* dose that is constant and thus correlates with cell killing, not the cytoplasmic or membrane doses. From Warters *et al.* (1977).

A DNS károsodások típusai



Báziskárosodások típusai (timin)



DNS Károsodások

<u>Ágens</u>	<u>Lézió</u>	<u>LD37-re számított léziók száma</u>
Ionizáló sugárzás	Egyláncú-törés	1000
	Kétláncú-törés	40
	Bázis károsodás	1000
	Lokális többes lézió	440
	DNS-protein kötés	150
Bleomycin	Egyláncú-törés	150
	Kétláncú-törés	30
UV light	Thymin dimerek	400 000
	Egyláncú-törés	100

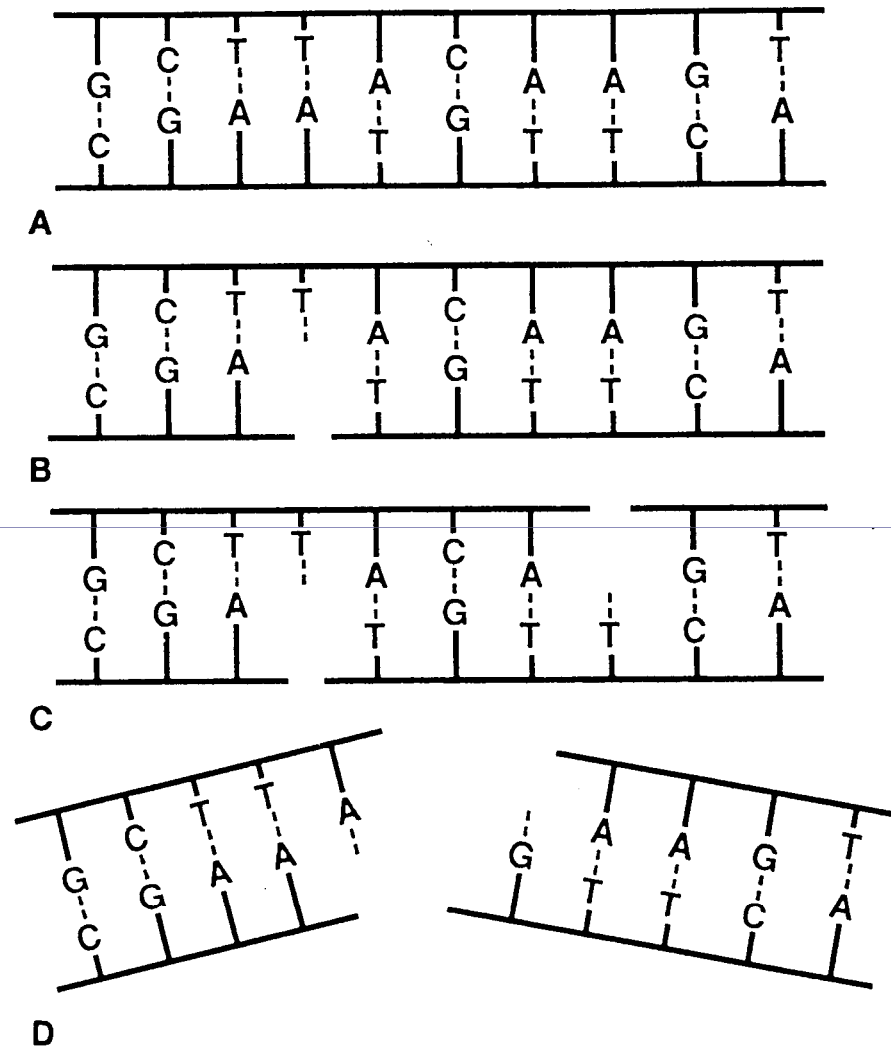


Figure 2.2. Diagrams of single- and double-strand DNA breaks caused by radiation. **A:** Two-dimensional representation of the normal DNA helix. The base pairs carrying the genetic code are complementary (*i.e.*, adenine pairs with thymine, guanine pairs with cytosine). **B:** A break in one strand is of little significance because it is repaired readily, using the opposite strand as a template. **C:** Breaks in both strands, if well separated, are repaired as independent breaks. **D:** If breaks occur in both strands and are directly opposite or separated by only a few base pairs, this may lead to a double-strand break in which the chromatin snaps into two pieces. (Courtesy of Dr. John Ward.)

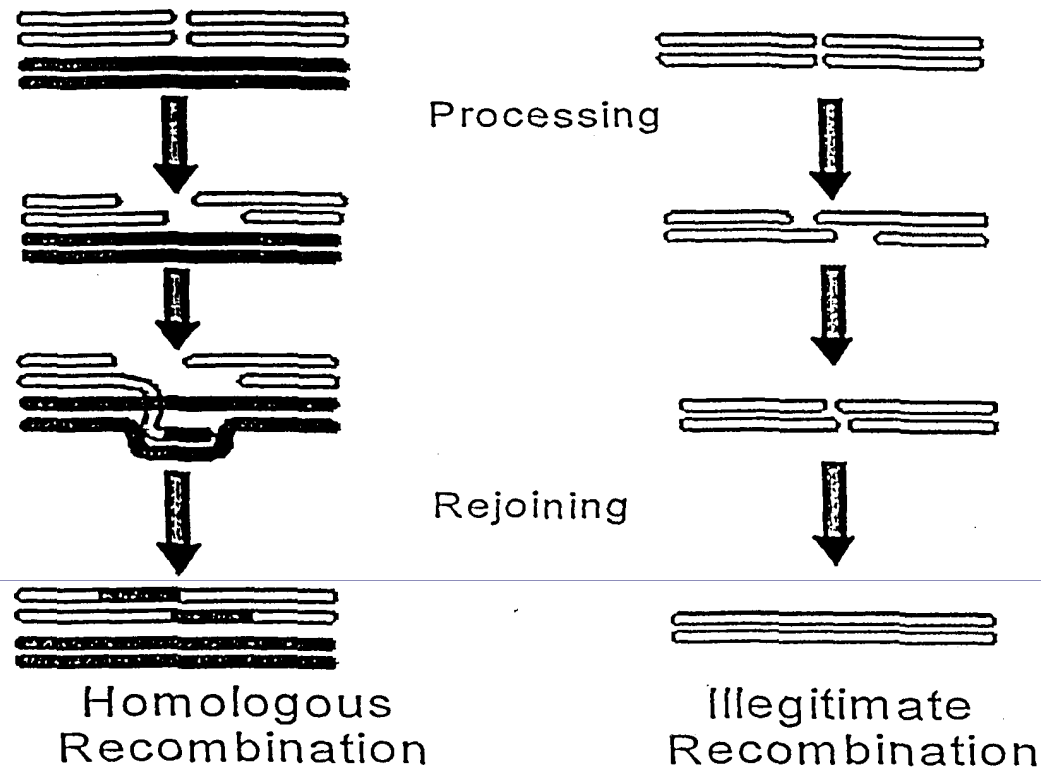
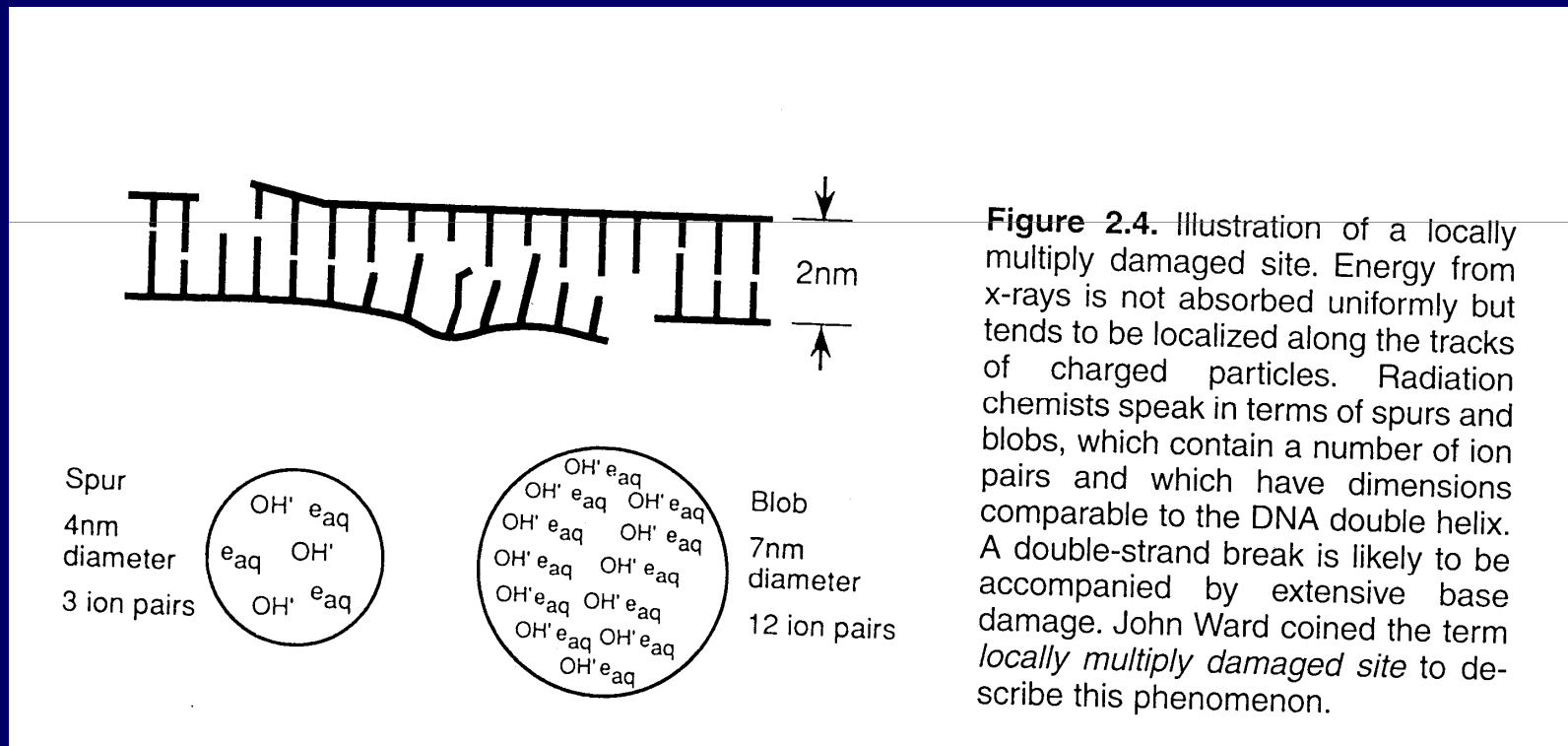


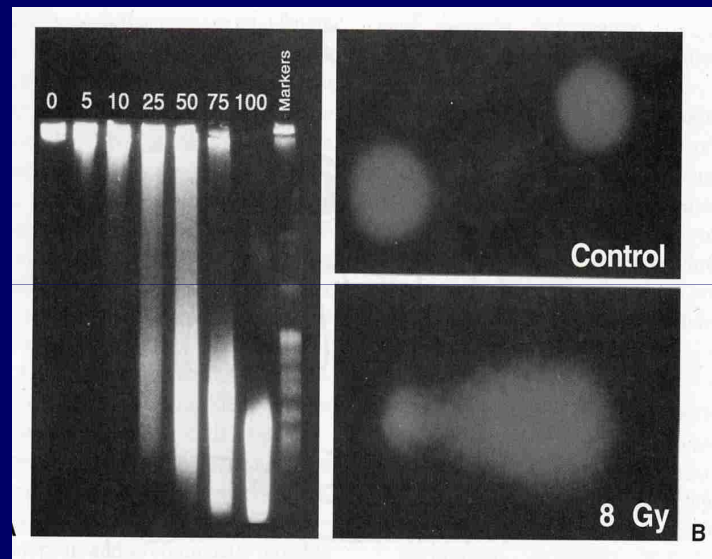
Figure 2.3. Double-strand break repair *via* homologous and nonhomologous (illegitimate) recombination. The lefthand side of the figure shows a double-strand break that has occurred after replication, so that identical sister chromatids are available. In homologous recombination the exposed 3' end invades the homologous duplex, so that the complementary strand acts as a template for gap filling. The breakage of the other strand and subsequent exchanges are not shown. The righthand side of the figures also shows a double-strand break, but in this case no template exists to guide gap filling. Consequently, errors can occur and for this reason it is called illegitimate recombination. (Adapted from Petrini JHJ, Bressan DA, Yao MS: The rad52 epistasis group in mammalian double strand break repair. *Semin Immunol* 9:181–188, 1997, with permission.)

Összetett helyi károsodások



nyúlvány csöpp

DNS károsodások kimutatása



–Pulzáló gél-elektroforézis

–Komet assay

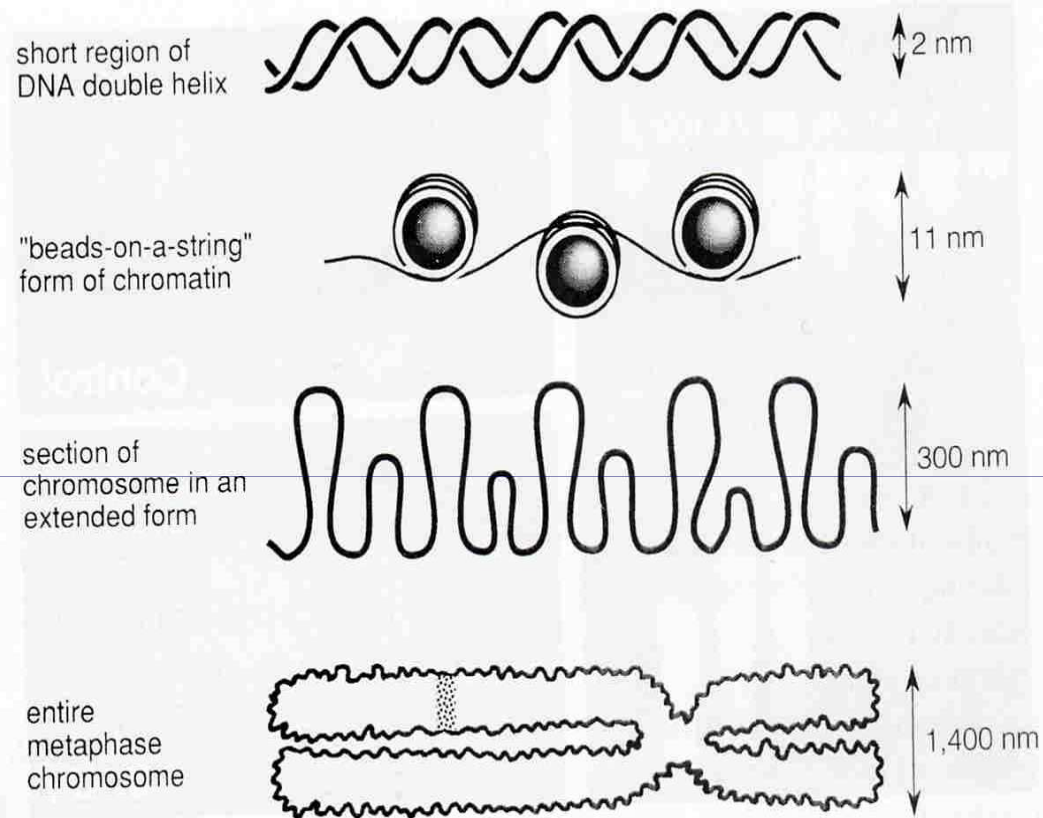
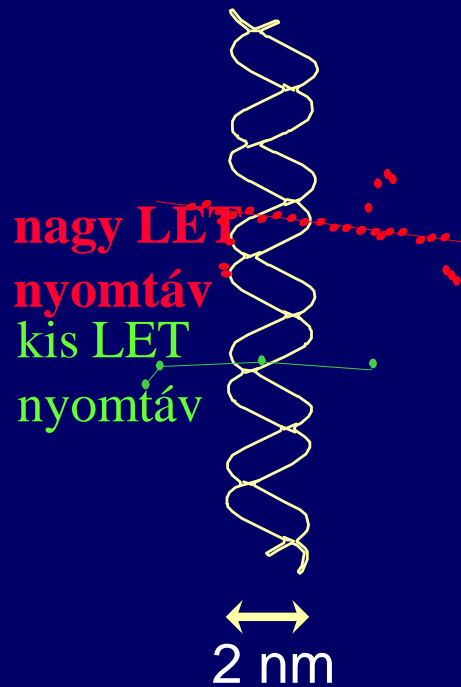


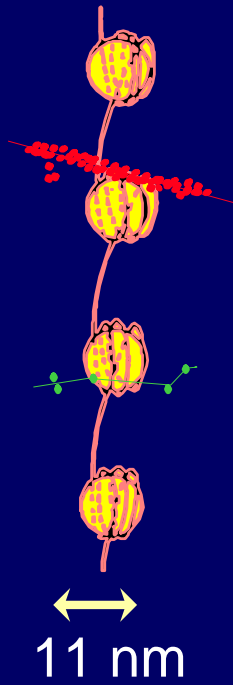
FIGURE 2.5 ● Illustration of the relative sizes of the DNA helix, the various stages of folding and packing of the DNA, and an entire chromosome condensed at metaphase.

A DNS magasabbrendű szerveződése

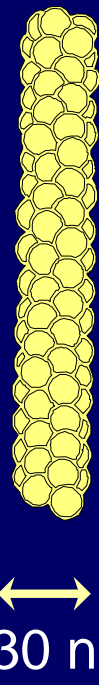
kétláncú DNS



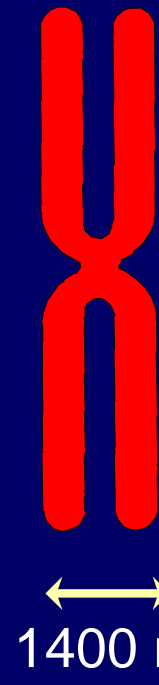
kromatin gyöngyfűzér



becsomagolt Kromoszóma nukleoszómák szekció



kromoszóma



A **nagy LET sugárzás (α sugárzás)** majdnem mindig több abszorpciós eseményt okoz ugyanazon DNS molekulán; a **kis LET sugárzás (elektron)** ritkán. A nagy LET értékű sugárzás okozta károsodások súlyosak, nehezen javíthatók.

Az aberrációk típusai

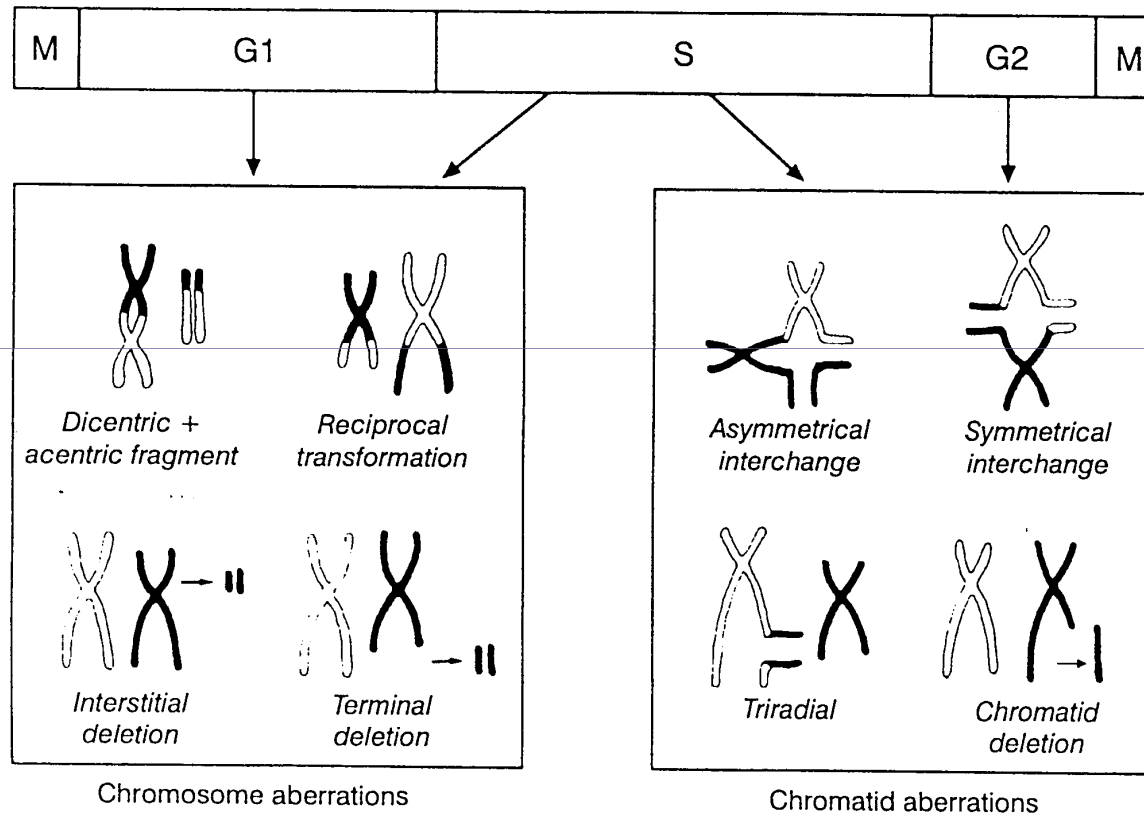


Figure 8.4 Significant types of radiation-induced chromosome aberration. The cartoons show some of the products of damage to a chromosome, or interaction between two chromosomes (one shown black, the other white). Redrawn from Bedford (1991), with permission.

Letális kromoszóma aberrációk

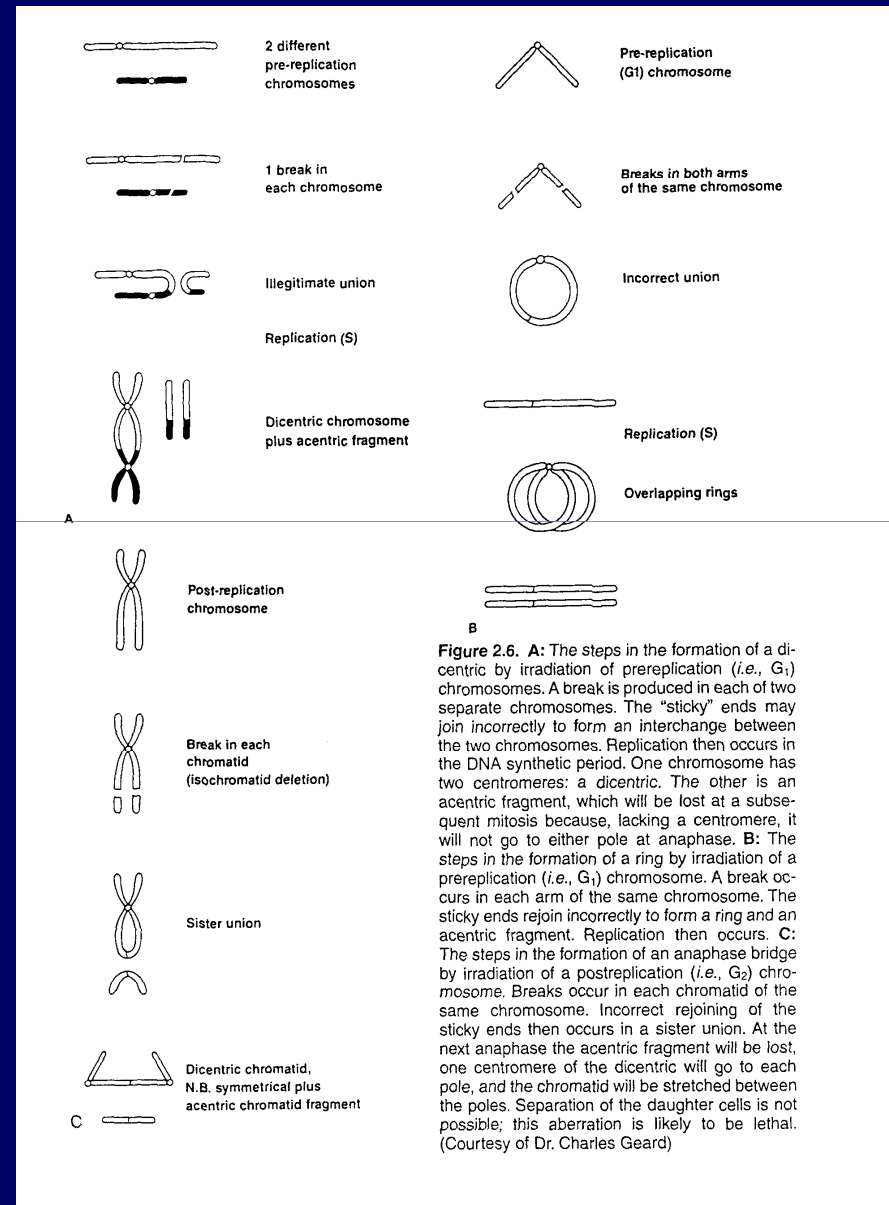
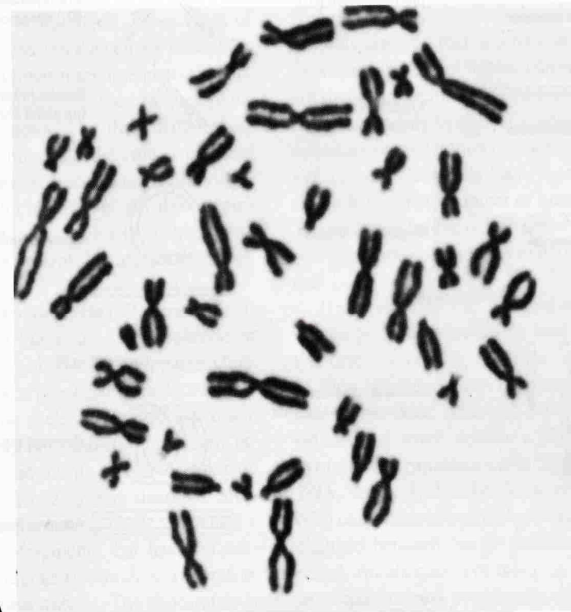


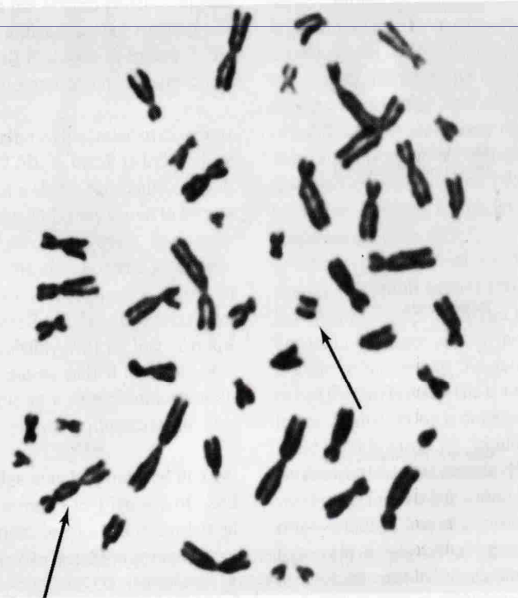
Figure 2.6. A: The steps in the formation of a dicentric by irradiation of prereplication (*i.e.*, G_1) chromosomes. A break is produced in each of two separate chromosomes. The "sticky" ends may join *incorrectly* to form an interchange between the two chromosomes. Replication then occurs in the DNA synthetic period. One chromosome has two centromeres: a dicentric. The other is an acentric fragment, which will be lost at a subsequent mitosis because, lacking a centromere, it will not go to either pole at anaphase. **B:** The steps in the formation of a ring by irradiation of a prereplication (*i.e.*, G_1) chromosome. A break occurs in each arm of the same chromosome. The sticky ends rejoin *incorrectly* to form a ring and an acentric fragment. Replication then occurs. **C:** The steps in the formation of an anaphase bridge by irradiation of a postreplication (*i.e.*, G_2) chromosome. Breaks occur in each chromatid of the same chromosome. Incorrect rejoining of the sticky ends then occurs in a sister union. At the next anaphase the acentric fragment will be lost, one centromere of the dicentric will go to each pole, and the chromatid will be stretched between the poles. Separation of the daughter cells is not possible; this aberration is likely to be lethal. (Courtesy of Dr. Charles Geard)

–Bicentrikus kromoszóma

–Acentrikus fragmentum



A



B

FIGURE 2.7 ● Radiation-induced chromosome aberrations in human leukocytes viewed at metaphase. **A:** Normal metaphase. **B:** Dicentric and fragment (arrows). (Continued)

Gyűrű alakú kromoszóma

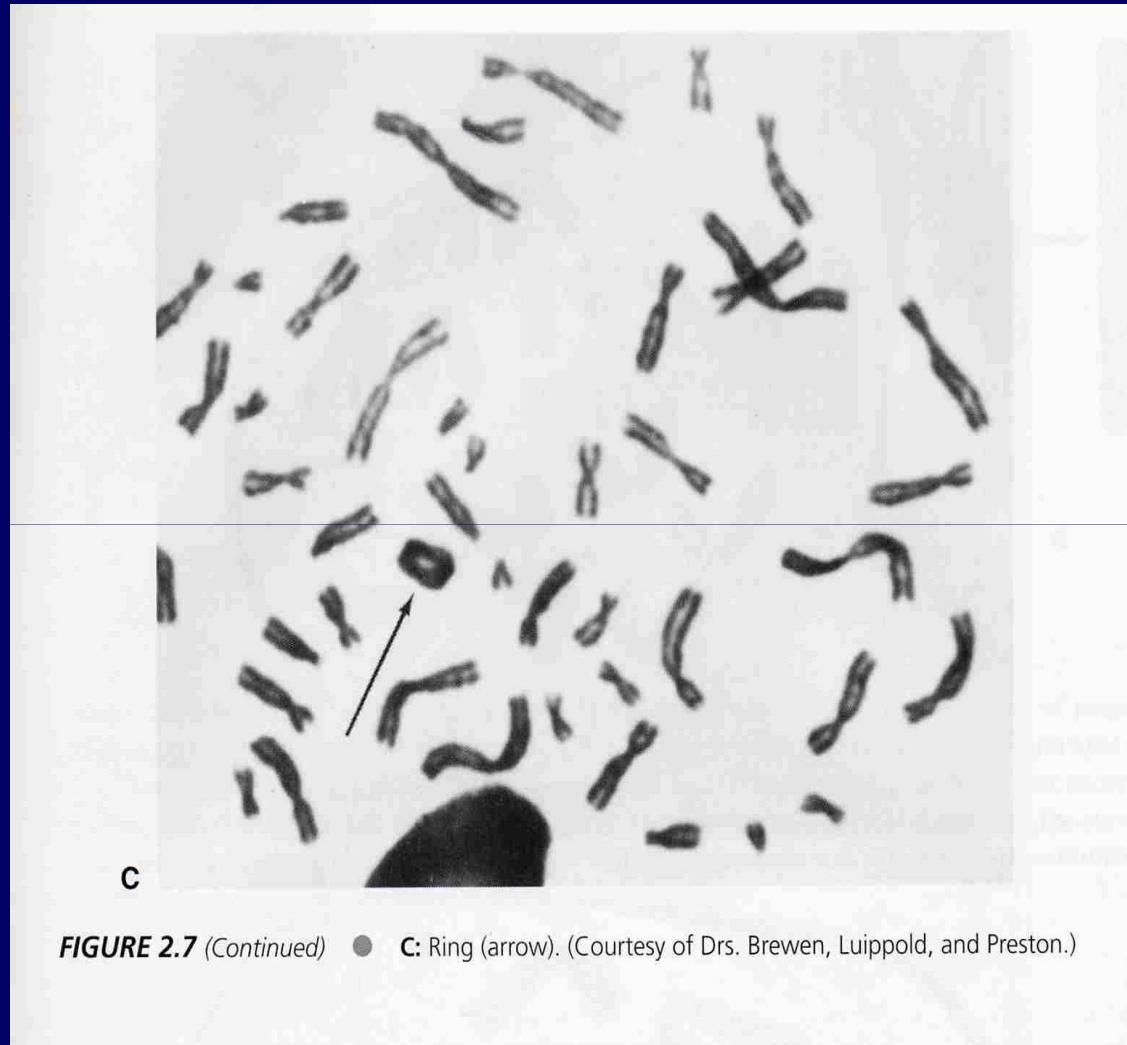
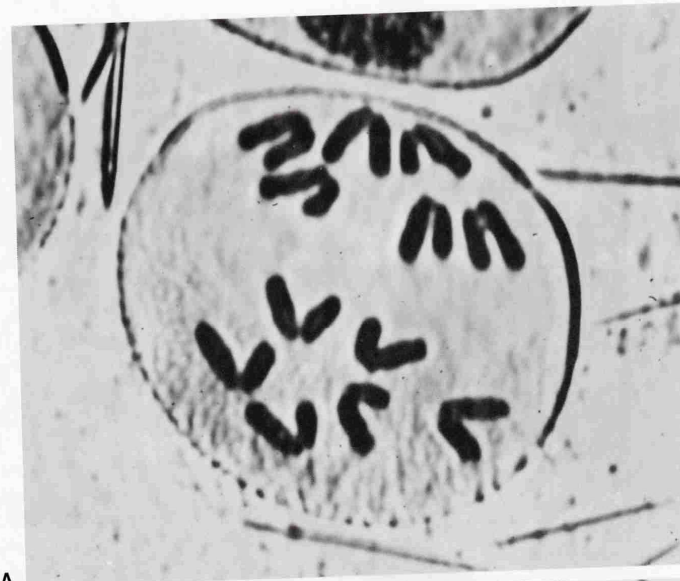


FIGURE 2.7 (Continued) ● C: Ring (arrow). (Courtesy of Drs. Brewen, Luippold, and Preston.)

Akrocentrikus híd



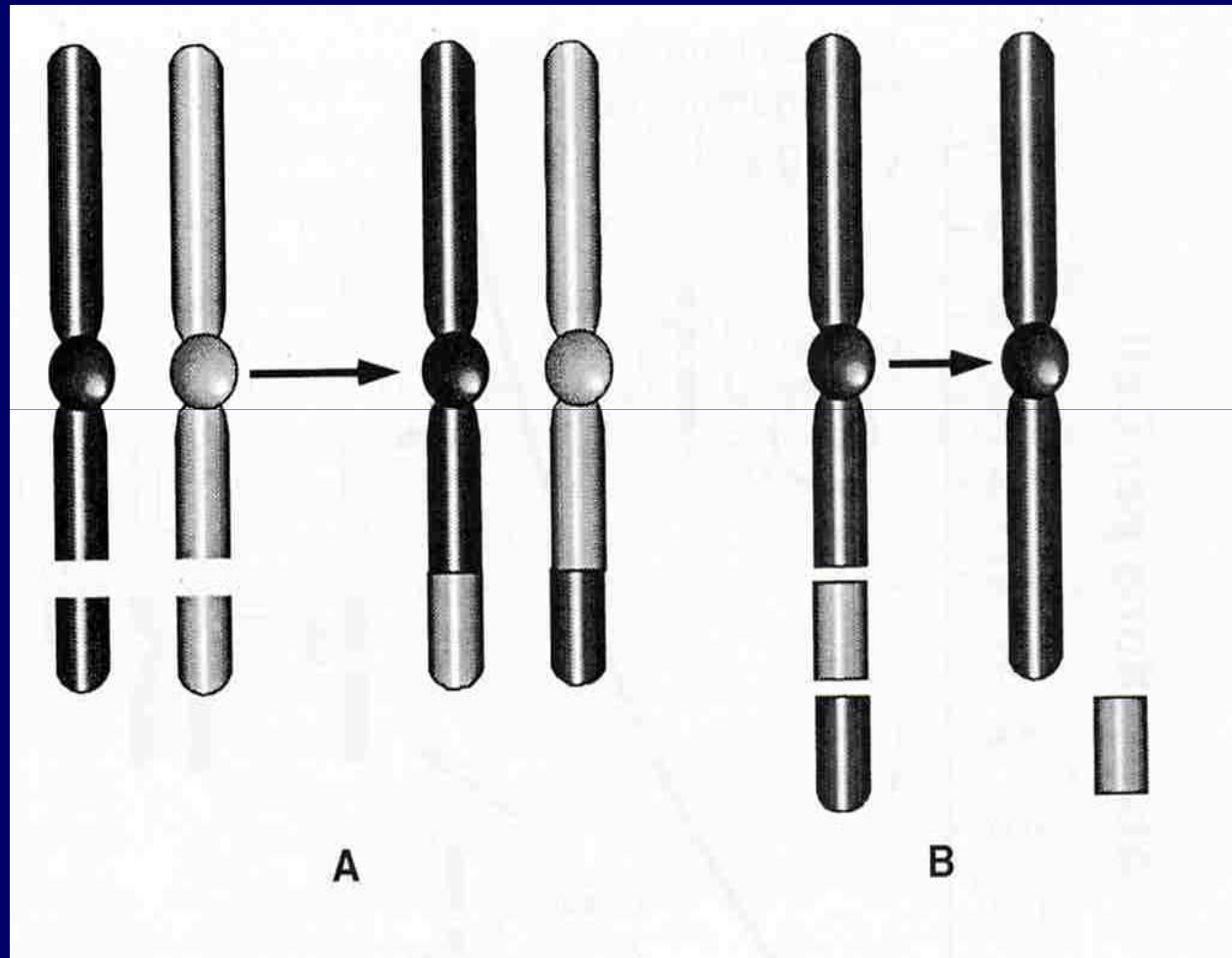
A



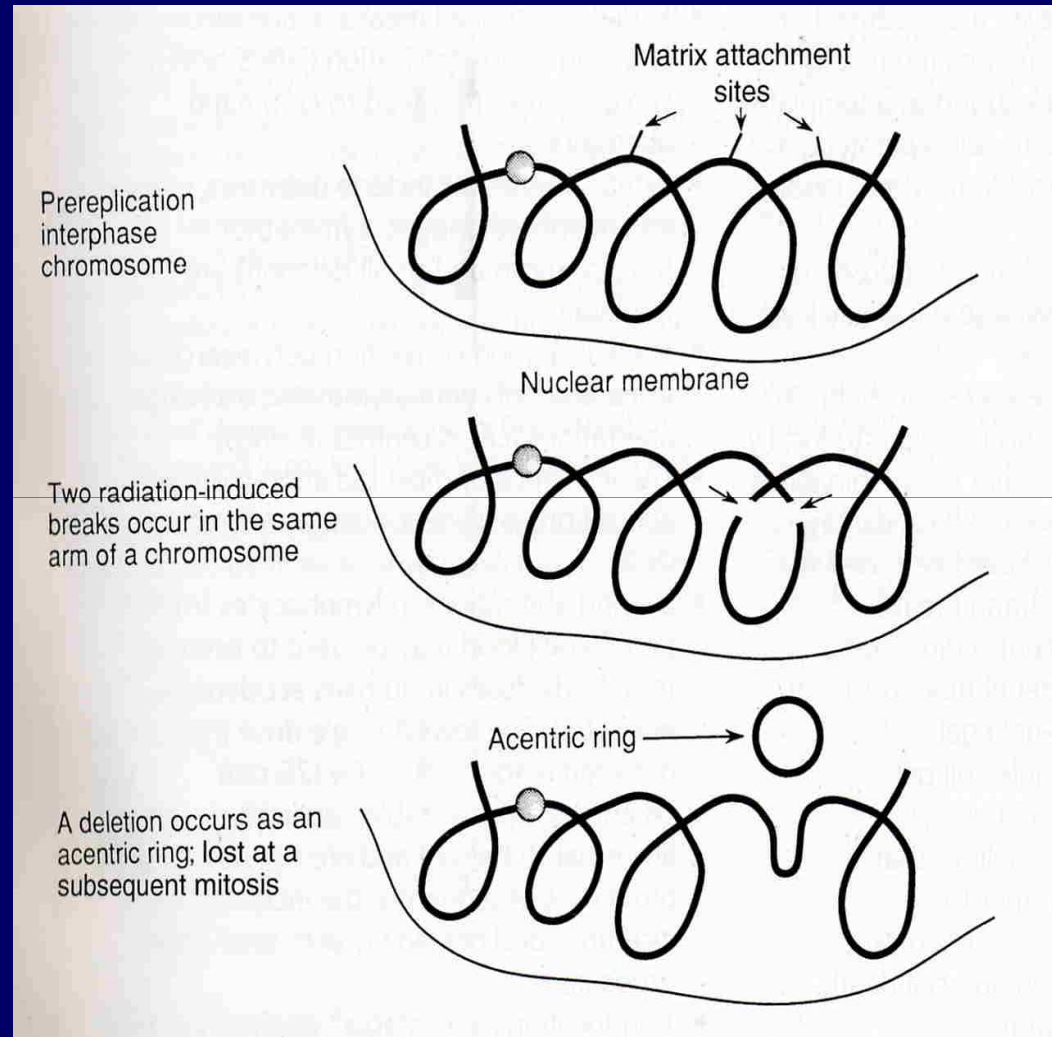
B

FIGURE 2.8 ● Anaphase chromosome preparation of *Tradescantia paludosa*. **A:** Normal anaphase. **B:** Bridge and fragment resulting from radiation (arrow). (Courtesy of Drs. Brewen, Luippold, and Preston.)

Átrendeződések, deléciók

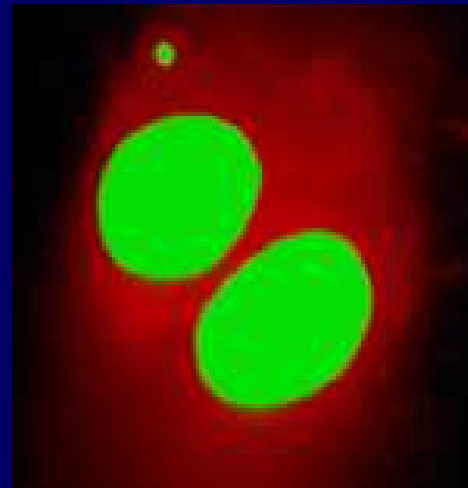


Deléció kialakulása az interfázisban



Mikronukleuszok

Mikronukleuszok kialakulás limfocitákban



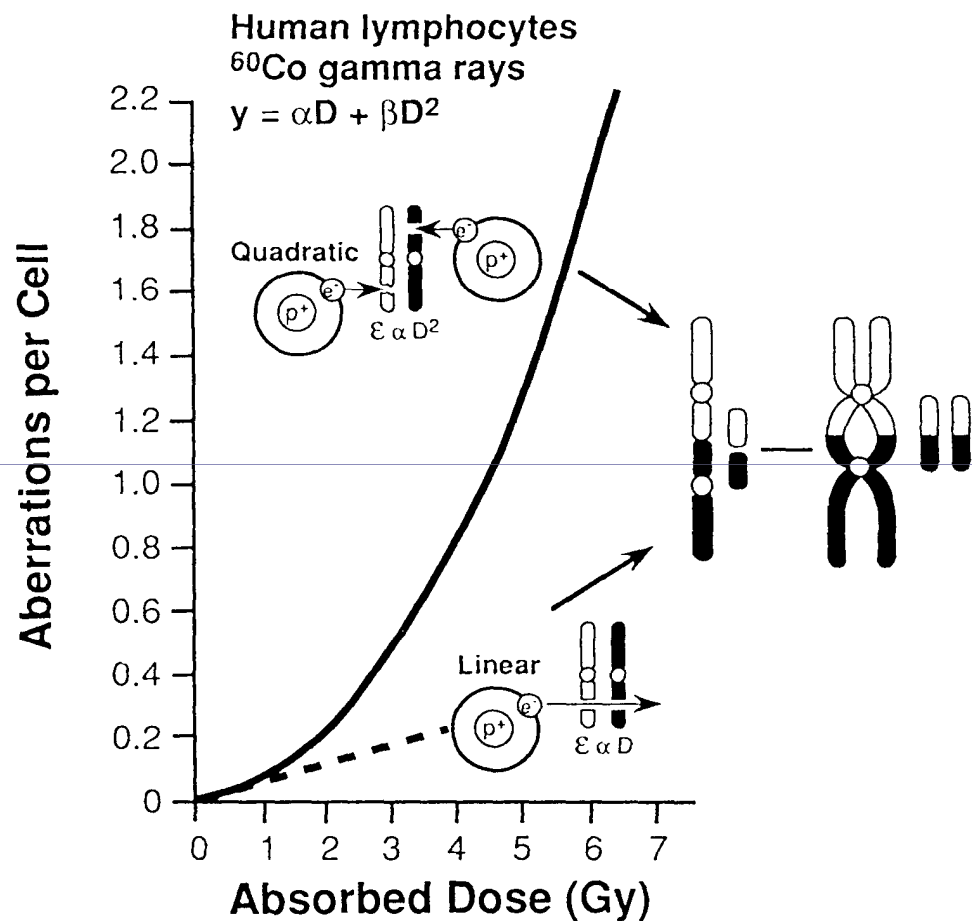


Figure 2.11. The frequency of chromosomal aberrations (dicentrics and rings) is a linear-quadratic function of dose because the aberrations are the consequence of the interaction of two separate breaks. At low doses, both breaks may be caused by the same electron; the probability of an exchange aberration is proportional to dose (D). At higher doses, the two breaks are more likely to be caused by separate electrons. The probability of an exchange aberration is proportional to the square of the dose (D^2).

A genetikai károsodások típusai

pont mutáció



gén megkettződés



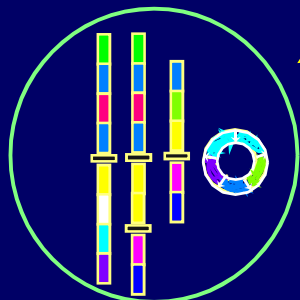
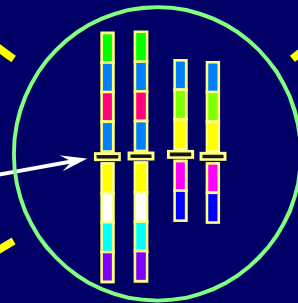
inverzió



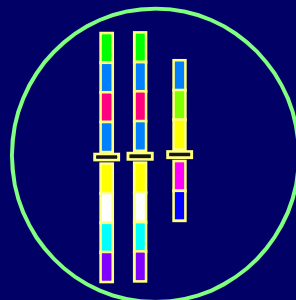
deléció



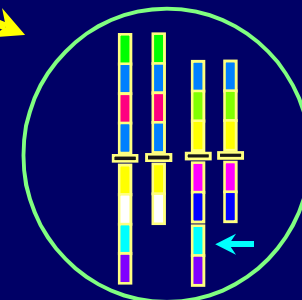
Centromer



dicentrikus
gyűrű



kromoszóma vesztés

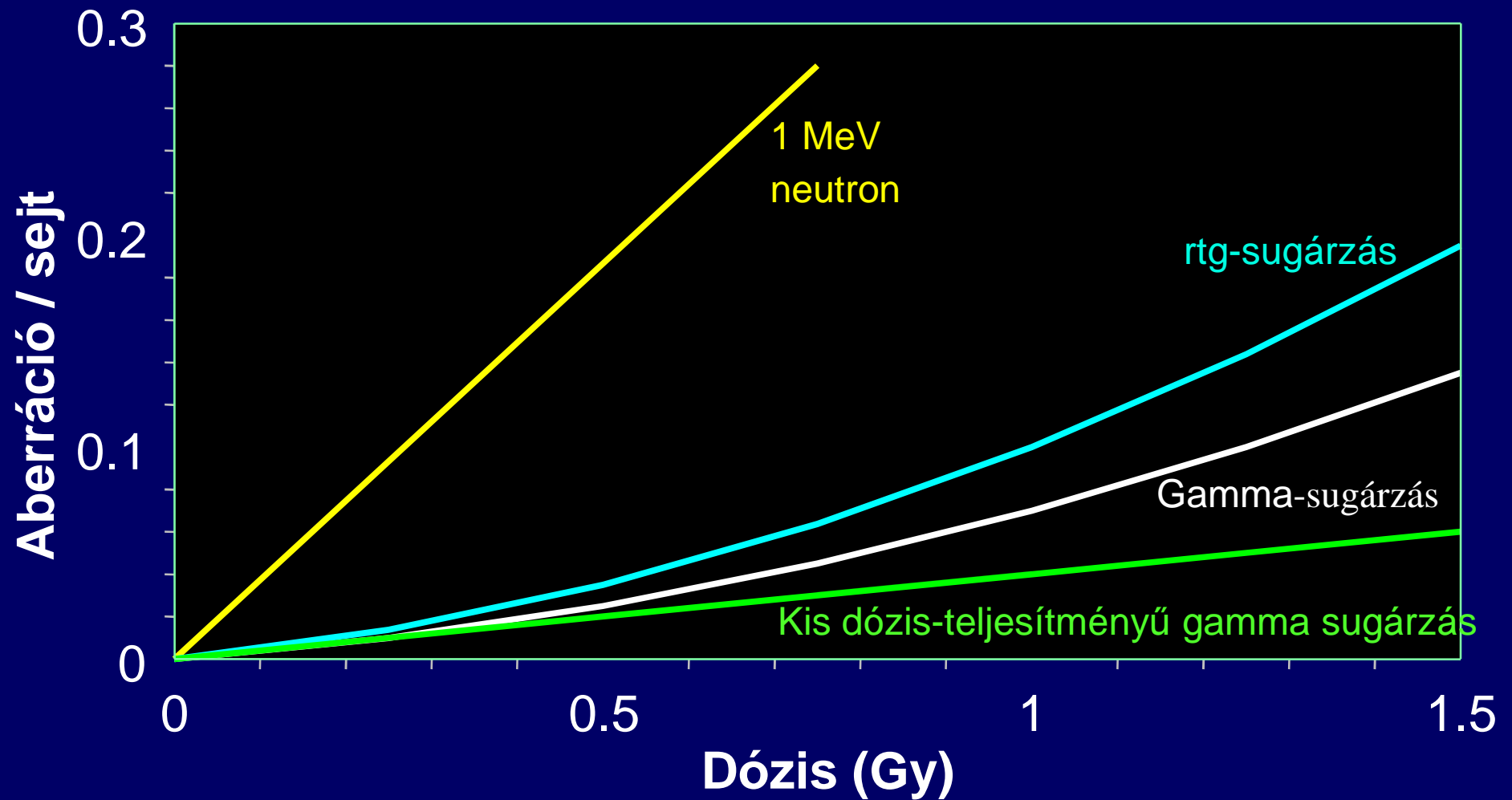


transzlokáció

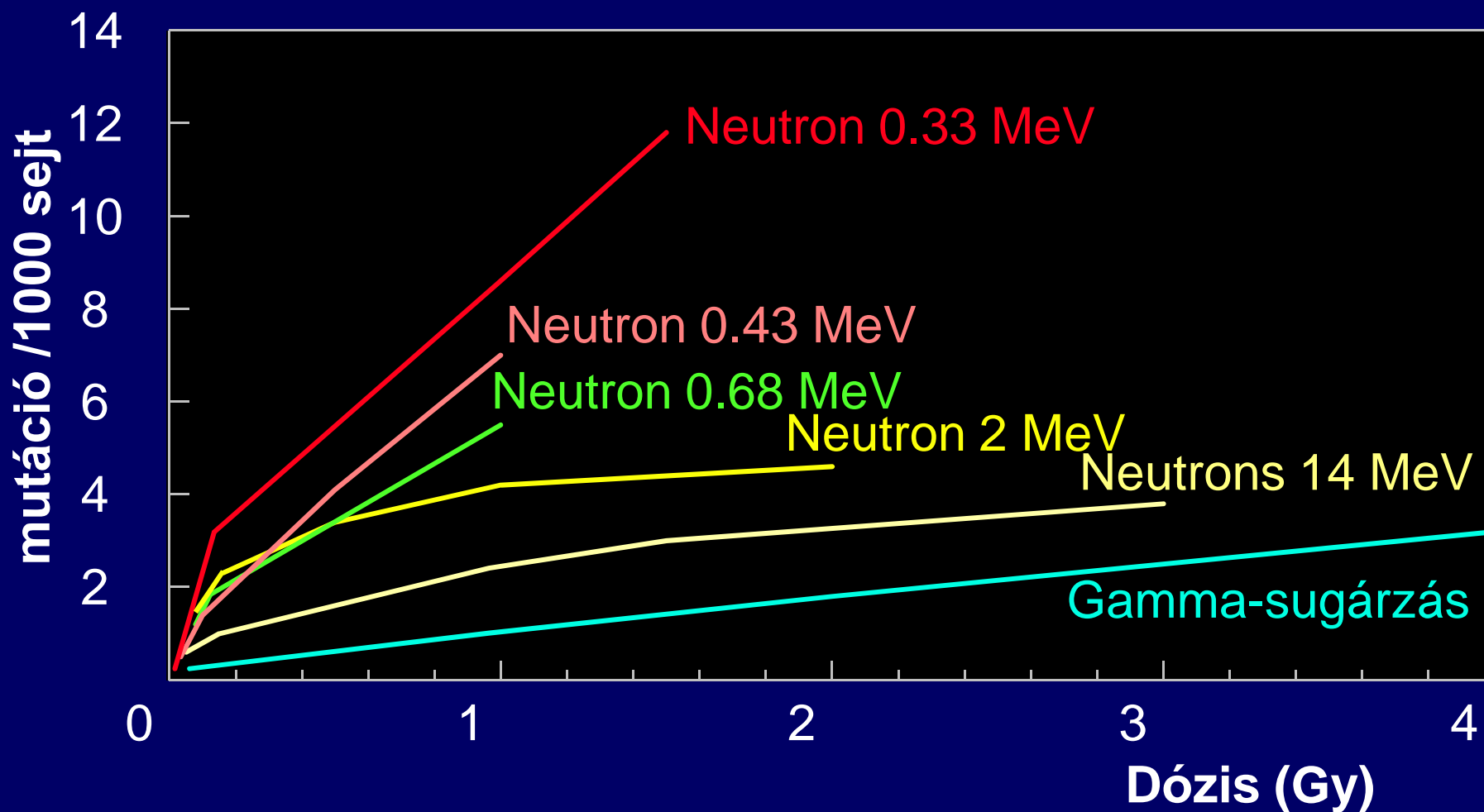
Biológiai dozimetria

- Kromoszóma aberrációk
- Mikronukleusz assay

Kromoszomóma aberrációk limfocitákban



Pont mutációk gyakorisága sejtekben



Sugárvédelmi alapfogalmak

17.6 A sugárvédelemben szereplő SI-egységek (Köteles György)

A sugárvédelemben szereplő SI-egységeket az 59. táblázat összesíti. Megjegyzendő, hogy az „expozíció” nem sugárvédelmi egység, de megszokásból még több helyen használják.

59. táblázat. A sugárvédelemben használatos SI-egységek

Expozíció	Röntgen (R), röntgen- vagy gamma-sugarak által a levegőben keletkezett töltés SI-egység: coulomb/kg/C·kg ⁻¹ 1 R = 2,58 · 10 ⁻⁴ C·kg ⁻¹ 1 C·kg ⁻¹ = 3,876 R
Kerma	Az anyagban felszabaduló kinetikai energia SI-egység: gray (Gy) 1 gray (Gy) = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy
Elyelt dózis	SI-egység: gray (Gy) 1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy
Egyenérték dózis	SI-egység: sievert (Sv) 1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv
Radioaktivitás	SI-egység: becquerel (Bq) 1 Bq = 1 radioaktív bomlás percenként 1 Bq = 2,7 · 10 ⁻¹¹ curie (Ci) 1 Ci = 3,7 · 10 ¹⁰ Bq 1 Ci = 37 GBq
További hasznos átszámítások	1 μCi = 37 kBq 1 mCi = 37 MBq 1 Bq = 27 pCi 370 MBq = 10 mCi 1 μSv = 0,1 mrem
SI-egységek előtagjai	10 ⁻³ milli m 10 ³ kilo k 10 ⁻⁶ mikro μ 10 ⁶ mega M 10 ⁻⁹ nano n 10 ⁹ giga G 10 ⁻¹² piko p 10 ¹² tera T

30. táblázat. Sugárvédelmi dóziskorlátok

Munkavállalókra

szemlencsére	évi 20 mSv effektív dózis 5 évre átlagolva (ICRP), azaz 100 mSv/5 év, de 1 évben nem több, mint 50 mSv
bőrre	150 mSv egyenérték dózis
végtagokra	500 mSv 1 cm ² területre átlagolva 500 mSv

Tanulók, gyakornokok 16–18 év között

szemlencsére	évi 6 mSv effektív dózis
bőrre	50 mSv egyenérték dózis
végtagokra	150 mSv 1 cm ² -re átlagolva 150 mSv

A lakosság tagjaira

szemlencsére	évi 1 mSv effektív dózis
bőrre	15 mSv egyenérték dózis 50 mSv 1 cm ² -re átlagolva

Konklúziók

- Rtg és γ -sugárzás közvetetten ionizál, először gyors visszalökődött (recoil) elektronok keletkeznek
- Neutron sugárzás közvetetten ionizál, először gyors visszalökődő protonok, stb. keletkeznek
- Az rtg sugárzás biológiai hatásai közvetlenül és közvetetten is kialakulhatnak
- Az rtg biológiai hatásának 2/3 részéért a közvetett hatás felel, ezt sugárérzékenyítő vagy sugárvédő szerek módosíthatják
- Nagy LET értékű sugárzások nagyszámú DNS szabadgyököt eredményeznek, ezt nem tudjuk befolyásolni
- A fizikai folyamatok a másodperc törtrésze alatt lezajlanak, a biológiai következmények kialakulása évtizedekig tarthat.
- Az egyláncú DNS törések könnyen kijavítódnak.
- A kétláncú DNS törések a fontosak a biológiai végpontok kialakulása szempontjából
- Helyileg komplex károsodások alakulhatnak ki a „nyúlványok” (spurs) és a cseppek (blobs) létrejötte miatt.

- A kétláncú DNS törések következményeként kromoszóma és kromatid aberrációk alakulhatnak ki.
- A letális aberrációk (gyűrű, bicentrikus kromoszóma) a sejt halálához vezetnek.
- A dózis és a kromoszóma aberrációk viszonya lineáris-quadratikus
- Biológiai dozimetriával kimutatható dózis >100-200 mGy
- A transzlokációk akár 40 évvel a sugárexpozíció után is kimutathatók.