

A radon-leányelemek sejtszintű terhelésének meghatározása és biológiai hatásának becslése numerikus hámszövetmodell alkalmazásával

Madas Balázs Gergely

Magyar Tudományos Akadémia KFKI Atomenergia Kutatóintézet
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.
mabage@aeki.kfki.hu

Abstract. Microbeam experiments proved, that cytoplasmic traversal by α -particles may be more dangerous than nuclear traversal. However, the presently available biological models take only the cell nuclei into account in case of the risk assessment of lung cancer induced by radon-progenies. The objective of this research is to determine the cellular burdens and to estimate the connected risk at different surface activity densities.

For this purpose a numerical bronchial epithelium model is needed. The depth-distribution, the average volumes and their standard deviation is known from the literature in case of six cell types. Taking into account these and the characteristics of cellular space filling, a model has been prepared, which is appropriate for calculating the distribution of cellular hits, absorbed energies and absorbed doses at different macroscopic burdens. The results can be used in a revised version of a carcinogenesis model, so such quantities can be calculated, which are proportional to the probability of neoplastic change.

The results prove, that the spatial inhomogeneity of the deposition of radioactive particles causes significant differences at the spatial distribution of cellular burdens. Application of the model also demonstrates, that the probability of cancer is much greater in certain regions of the central airways, than in other parts of it.

Keywords – radon microdosimetry, cellular burdens, risk assessment

Kivonat. Mikronyalábos kísérletek megmutatták, hogy a citoplazmát ért α -találatok legalább olyan veszélyesek lehetnek mint a sejtmagot ért α -sugárzás. Ennek ellenére az ismert biológiai modellek a radon-bomlástermékek hatására kialakuló tüdőrák kockázatának meghatározásakor csak a sejtmagot veszik figyelembe. E kutatás célja a sejtszintű terhelések meghatározása és az ezekhez tartozó kockázatok megbecslése különböző felületi aktivitássűrűségek esetén.

Ehhez szükségünk van a centrális légutak hámszövetének numerikus modelljére. Az irodalomból ismerjük hatféle sejt mélységeloszlását és átlagos térfogatait, továbbá ezek szórását. Ezeket és a térkitöltés feltételét figyelembe véve elkészült egy modell, amelynek segítségével meghatározhatjuk a sejtszintű találatszámok, elnyelt energiák és elnyelt dózisok eloszlását különböző makroszkopikus terhelések mellett. Az eredmények felhasználhatóak egy rákkeletkezési modell átdolgozott változatában; így olyan mennyiségekre adhatunk becslést, amelyek arányosak a rákos elváltozás valószínűségével.

Az eredmények jól mutatják, hogy a radioaktív részecskék kiülepedésének térbeli egyenetlensége jelentős különbségeket okoz a sejtszintű terhelések térbeli eloszlásában. E modell segítségével is láthatóvá válik, hogy sokkal nagyobb a rák valószínűsége a centrális légutak egyes régióiban, mint más részein.

Kulcsszavak – radon mikrodozimetria, sejtszintű terhelések, kockázatbecslés

BEVEZETŐ

Az ionizáló sugárzás biológiai hatásának vizsgálatában igen fontos szerepet játszanak a tanulmányozott biológiai rendszer tulajdonságai. Ezen tulajdonságok között az alkalmazott módszereket is meghatározza az, hogy milyen szerveződési szintet vizsgálunk. *In vitro* kísérleteket végezhetünk sejtalkotókkal, sejtekkel, szövetekkel. *In vivo* kísérletekkel az egyedszintű hatások is vizsgálhatóak. Végül eljutunk a „populációkhoz” és az e szinthez tartozó tudományhoz, az epidemiológiához. Az imént felsorolt szerveződési szinteken nemcsak az élő szervezet válaszai különböznek, hanem a vizsgálható paraméterek is. Emiatt kulcsfontosságú kérdés, hogy meg tudjuk-e határozni a különböző szerveződési szintekhez tartozó, biológiai vagy fizikai hatást jellemző mennyiségek közötti összefüggéseket. Ezen összefüggések meghatározásában jelentős szerepe lehet a numerikus modelleknek.

A szerveződési szintek szempontjából is igen érdekes a radon-bomlástermékek biológiai hatásának vizsgálata. Már a légutakban rendkívül egyenetlen a radioaktív izotópok kiülepedésseloszlása, aminek következtében a sugárterhelés meglehetősen eltérő a légutak különböző részeiben [1]. Emellett a radon bomlási sorának több tagja is α -bomló, ami miatt a sejtszintű terhelések igen egyenetlen volta is várható. Az ismert mikrodozimetriai modellek a sejtszintű terheléseket a sejtmag terhelésével, elsősorban a sejtmagokat ért találat számokkal és a sejtmagok által elnyelt dózissal jellemzik [2]. Mikronyalábos kísérletek viszont megmutatták, hogy a sejt citoplazmáját ért α -találatok legalább olyan veszélyesek lehetnek, mint a sejtmagot érő α -sugárzás [3]. Éppen ezért nem tekinthetünk el a sejt egészét érő terhelések, illetve ezek eloszlásának meghatározásától; ez az egyik célja e mostani kutatásnak.

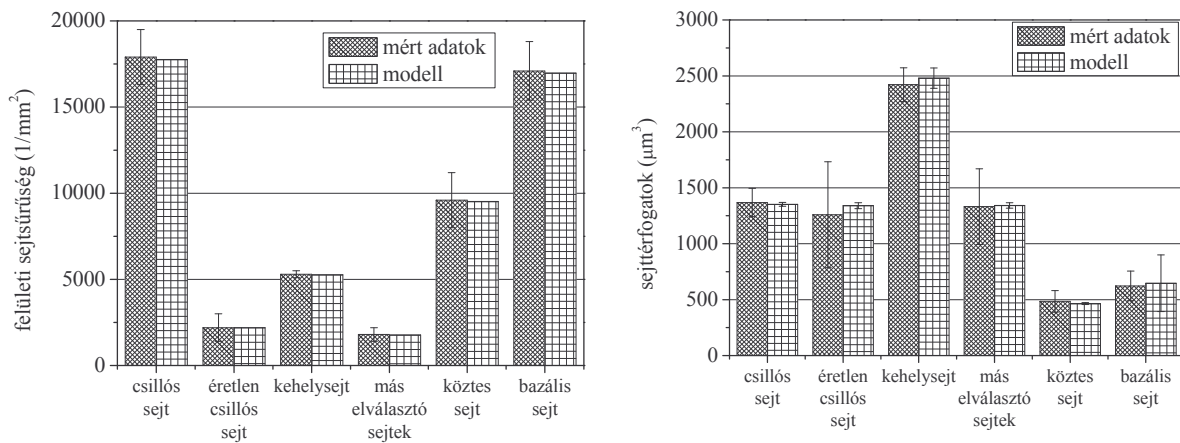
Emellett nagyon fontos kérdés, hogy a sejtszintű terhelések milyen következményekkel járnak a szövetre nézve, illetve hogy hogyan módosítják a sejtre gyakorolt hatást a környező sejtek. Éppen ezért e tanulmány másik célja az, hogy egy rákkeletkezési modell alkalmazásával megvizsgálja, hogy hogyan függ a szövetszintű kockázat a felületén bomló radioaktív izotópok számától figyelembe véve azt, hogy az egyes sejtek elpusztulása befolyásolja a többi sejt osztódási gyakoriságát. A harmadik cél az, hogy e modellel is alátámasszuk a sejtszintű terhelések és a rákkialakulás valószínűségének légutakon belüli egyenetlen voltát.

MÓDSZEREK

A sejtszintű terhelések kiszámításához elsőként egy olyan numerikus hámszövetmodellre van szükség, amely figyelembe veszi a különböző sejtfajták térfogatát, darabszamarányát és mélységeloszlását. Ezek a mennyiségek nem azonosak a különböző légúti generációkban, ezért a vizsgálódás tárgyát a centrális légutakra szűkíttem. Az ottani sejtekre jellemző kísérleti adatok a hivatkozott szakirodalomban megtalálhatóak [4], [5].

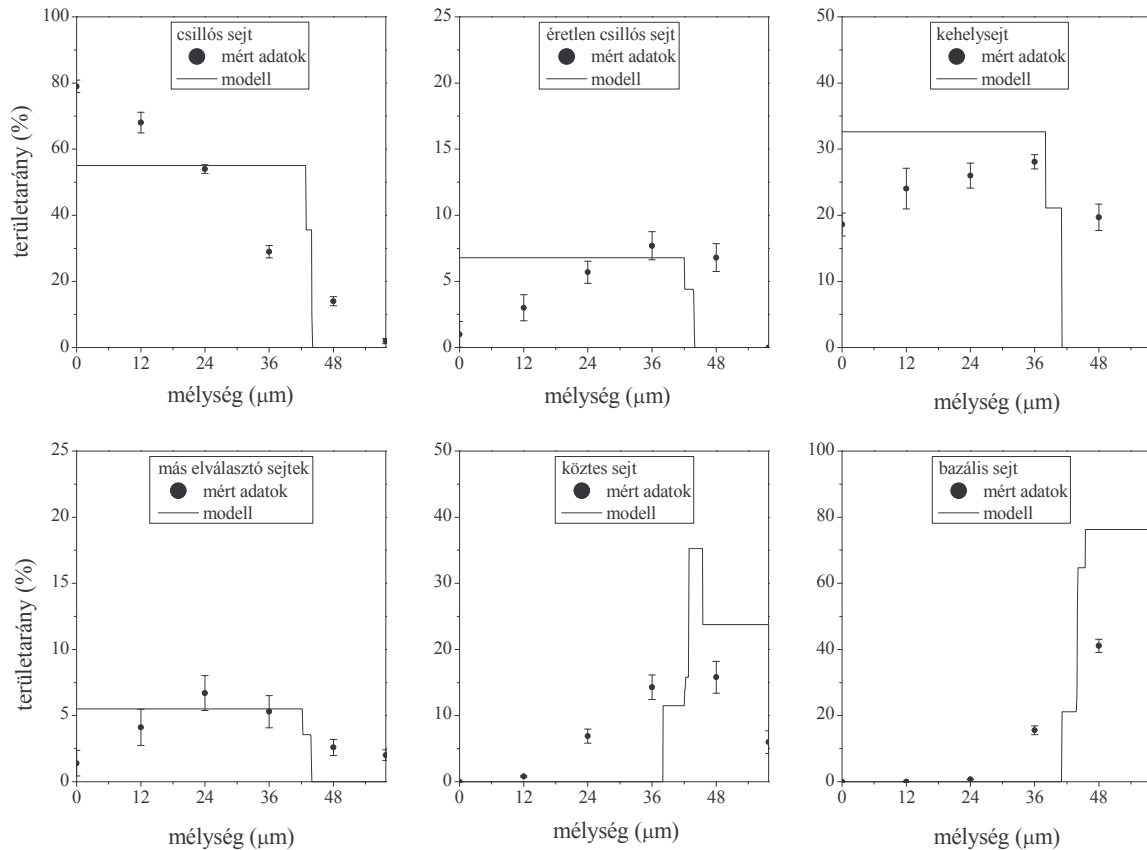
A kialakított numerikus hámszövetmodell sejtjei téglalatest alakúak és szorosan illeszkednek egymáshoz. A numerikus modell szerkezete a kísérleti mélységeloszlás adatok miatt három sejtrétegből áll. A felső rétegben találhatóak a különböző érettségű csillós sejtek és az elválasztó sejtek, köztük a kehelysejttel. A középső réteg, melyet csak köztes sejtek alkotnak, nem mindig van jelen. Az alsó rétegben bazális sejtek és köztes sejtek találhatóak.

Mint az 1. ábrán látható az egységnyi felületre jutó sejtdarabszámok és a sejtek átlagos térfogata igen jól közelíti a kísérleti adatokat. A mélységeloszlás-adatokban néhol jelentős a különbség (2. ábra), ami a sejtek alakjával, illetve a numerikus modell szerkezetével magyarázható.



1. ábra: A kísérleti adatok és a numerikus modell paramétereinek összehasonlítása. A bal oldalon az egyes sejtfajták egységnyi felületre eső darabszámait, a jobb oldalon pedig az átlagos térfogatokat látjuk.

A terhelések meghatározáshoz egy olyan programot is el kell készíteni, amely előállítja az α -részecskék pályáját és meghatározza, hogy mely sejtekkel került kölcsönhatásba, illetve mekkora energiát adott le bennük. A bomló radon-leányelemek térbeli helyét a program véletlenszerűen, egyenletes eloszlással sorsolja a hámszövet felszínétől 5 μm távolságban elhelyezkedő síkban. Ezzel a légutakat borító nyák szerepét modellezem. A nyák vastagsága nem állandó még a centrális légutakon belül sem, ennek változását e munkában nem vizsgáltam. Az α -részecskék mozgásának irányát szintén egyenletes eloszlással sorsolom az egyszerűség kedvéért csak 2π térszögben, mert a légutak belseje felé induló részecskék túldoldali hatásával nem számolok. Emiatt a tényleges bomlások száma kétszerese a modellezetteknek, de ezt az eredményeknél figyelembe veszem. A bomló izotópok arányát irodalmi adatok alapján számoltam [6]. Az α -bomlások 22%-át a polónium 218-as tömegszámú izotópjából, a maradék 78%-ot pedig a 214-es tömegszámú izotópból származónak tekintetem, ebből adódik az induló α -részecskék energiaeloszlása. A részecskék pályáját egyenesnek tekintetem. Az energiaátadáshoz egy ingyenes programot használtam [7], amely megadja, hogy adott közeg esetén, hogyan függ a behatolási mélység a részecske energiájától. Ennek segítségével meghatározható, hogy az ionizáló részecske mekkora energiával lép be a sejtbe, illetve mekkora energiával hagyja el azt. Így a sejtek találattszáma, az elnyelt energia és az elnyelt dózis is kiszámítható.



2. ábra: A kísérleti adatok és a numerikus modell mélységeloszlás-adatainak összehasonlítása.

A fizikai mennyiségeket felhasználó biológiai modell az iniciáció-promóció rákkeletkezési modellen alapul [8]. A modell feltételezi, hogy a rákhoz két lépés vezet. Az első lépés (iniciáció) valószínűsége egyenesen arányos az elszennvedett dózissal. Az arányossági tényezőt α -val jelöljük és értékéről feltételezzük, hogy lényegesen kisebb egynél. A második lépés (promóció) egy iniciált sejt osztódását jelenti, így valószínűsége az osztódási gyakorisággal arányos, amit befolyásol az elpusztult sejtek száma. A modell szerint az osztódásra képes sejtek általában harminc naponként osztódnak ($\lambda_1=1/30 \text{ nap}^{-1}$) [9], de egy sejt elpusztulása egy osztódásra képes sejtet egy napon belül osztódásra készítet ($\lambda_2=1 \text{ nap}^{-1}$). Annak a valószínűsége, hogy egy sejt túléli az α -részecskével való kölcsönhatást, exponenciálisan csökken a dózissal. Az arányossági tényező az átalakított modellben Miller és társainak kísérlete alapján $\gamma=1,67 \text{ Gy}^{-1}$ [10]. Egy bizonyos idő után a sejt képes kijavítani a kölcsönhatás káros következményeit, ezért e modellben feltesszük, hogy ha egy nap alatt nem következett be a promóció, akkor az iniciált sejt, már nem lesz iniciált. Emiatt az alábbi kifejezések (1-4) mind egy napra vonatkoznak, azaz ($t=1 \text{ nap}$). Meg kell jegyezni, hogy a két lépés csak akkor vezet rosszindulatú elváltozáshoz, ha a sejt túléli az ionizáló sugárzással való kölcsönhatást. Ezek szerint annak a valószínűsége (p_i), hogy az i . sejtől rákos sejt lesz, egyenlő az (1) egyenlet jobb oldalával.

$$p_i = \alpha \cdot D_i \cdot e^{-\gamma D_i} \cdot \left(\lambda_1 + \lambda_2 \cdot \frac{N_{\text{elpusztult sejtek}}}{N_{\text{osztódó sejtek}}} \right) \cdot t, \quad (1)$$

ahol D_i az i . sejt által elnyelt dózist jelöli.

A különböző sejtek rosszindulatú elváltozását független eseményeknek tekintjük, így annak a valószínűsége (R), hogy a szövetdarabon rák alakul ki, a (2) egyenlettel írható fel.

$$R = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - p_i), \quad (2)$$

ahol n az osztódásra képes sejtek számát jelöli, ami a kehelysejtek és a bazális sejtek számának összegét jelenti [11]. Feltételezhetjük, hogy az α együttható mellett általában p_i is lényegesen kisebb egynél, ezért a (2) egyenletben a szorzatot összeggő alakíthatjuk:

$$R = \sum_{i=1}^n p_i \quad (3)$$

Az (1) és a (3) egyenlet alapján a (4) összefüggést írhatjuk fel a szövetszintű kockázatra.

$$R \propto \sum_{i=1}^n D_i \cdot e^{-\gamma D_i} \cdot \left(\lambda_1 + \lambda_2 \cdot \frac{N_{\text{elpusztul tsejtek}}}{N_{\text{osztódó sejtek}}} \right) \cdot t \quad (4)$$

A fenti kifejezés nem azonos az iniciáció-promóció modell kockázatkifejezésével. A numerikus hámszövetmodell ugyanis lehetőséget ad az egyes sejtek által elszenvedett dózisok, találatszámok kiszámítására, miközben az eredeti modell feltételezi, hogy a találatszámok Poisson-eloszlásúak és az elnyelt dózis és az elszenvedett találatszám hányadosa állandó.

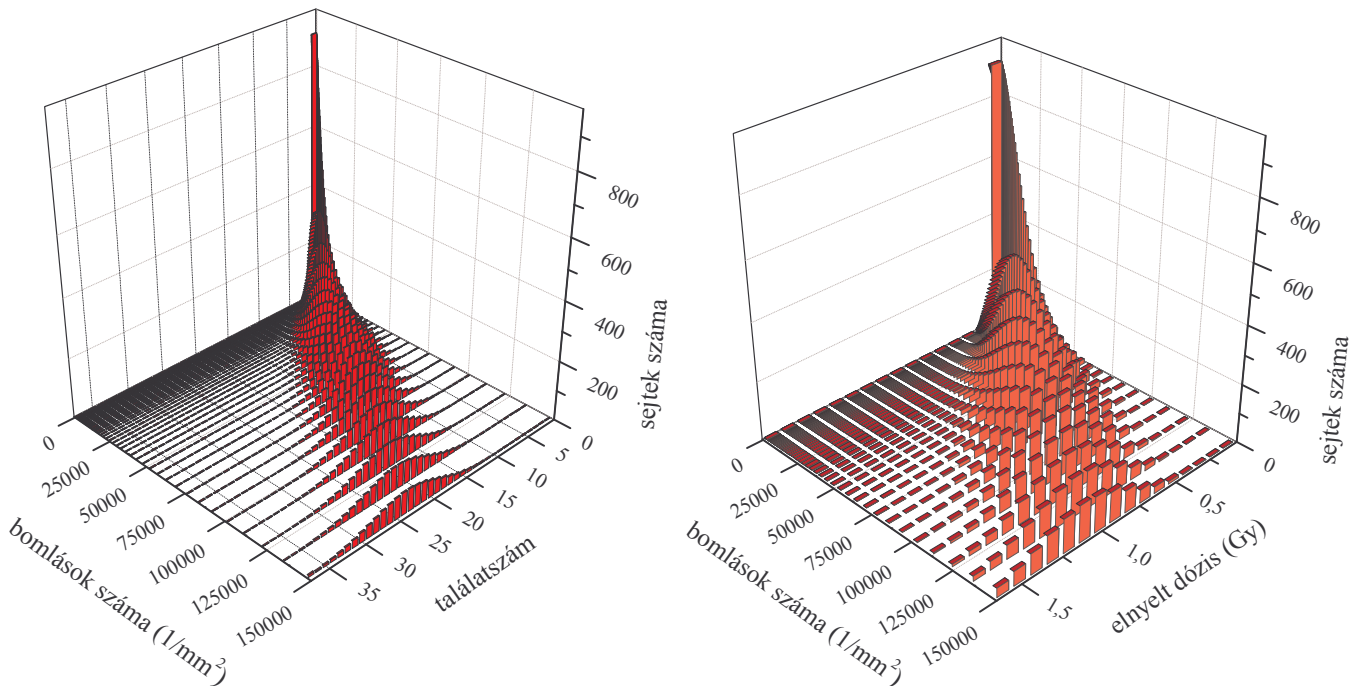
Az elkészített program a fenti összefüggéseket alkalmazza. A felhasznált numerikus hámszövetmodell 412 μm x 412 μm alapterületű. A kapott eredmények empirikus szórásának meghatározásához minden felületi bomlásszám érték mellett ezer számolást végeztem.

EREDMÉNYEK

A találatszám- és dóziseloszlás eredmények alapvetően hasonlóak a különböző sejtajták esetén, ezért itt csak a kehelysejtekre jellemző eloszlásokat vizsgáljuk. Az eredmények a 3. ábrán láthatóak.

Megfigyelhető, hogy a terhelés növekedésével lineárisan nő az egyes sejtek által elszenvedett találatszámok és dózisok várható értéke. Emellett az is észrevehető, hogy nagyobb terhelések esetén nagyobb a sejt szintű terhelést jellemző mennyiségek szórása is. Fontos megjegyezni, hogy a többi sejt fajta esetén azonos terhelés mellett kisebb találatszámok adódnak, mint a kehelysejteknél, hiszen ezek a legnagyobb sejtek és a numerikus hámszövetmodell felső rétegében helyezkednek el.

A biológiai hatás elemzésekor célszerű a kockázat terhelésfüggésével párhuzamosan vizsgálni a sejtek túlélési arányát is. A 4. ábra bal oldalának két panelje igen jelentős terheléseket mutat, amit leginkább a felső réteg sejtjeinek 80%-os pusztulása mutat. A túlélési arányban megjelenik az exponenciális csökkenés, ami természetesen lényegesen nagyobb a csillós és elválasztó sejtek esetében, hiszen lényegesen közelebb vannak a forráshoz, mint az alsó réteg köztes és bazális sejtjei. A bal felső panel szerint a kockázat terhelésfüggése csak abban a tartományban lineáris, ahol a bomlások száma már igen nagy, továbbá a lineáris tartomány egyenese nem az origóban metszi a vízszintes tengelyt, hanem a nullánál nagyobb terheléseknél. Fontos azonban megjegyezni, hogy a számolásoknál végig feltételeztük p_i -k kicsiny voltát, ami nagy terheléseknél nem feltétlenül igaz: a közelítés alkalmazhatóságának határát vagy α értékének kísérleti meghatározásával vagy a kockázat epidemiológiai adatokhoz való illesztésével ellenőrizni kell. Az azonban nyilvánvaló, hogy a modell szerint az alacsonyabb bomlásszámoknál a kockázat nem lineárisan függ a terheléstől, amint az a jobb felső panelen is látszik, ahol a besugárzás kisebb mint 1%-os sejtpusztulást eredményez.

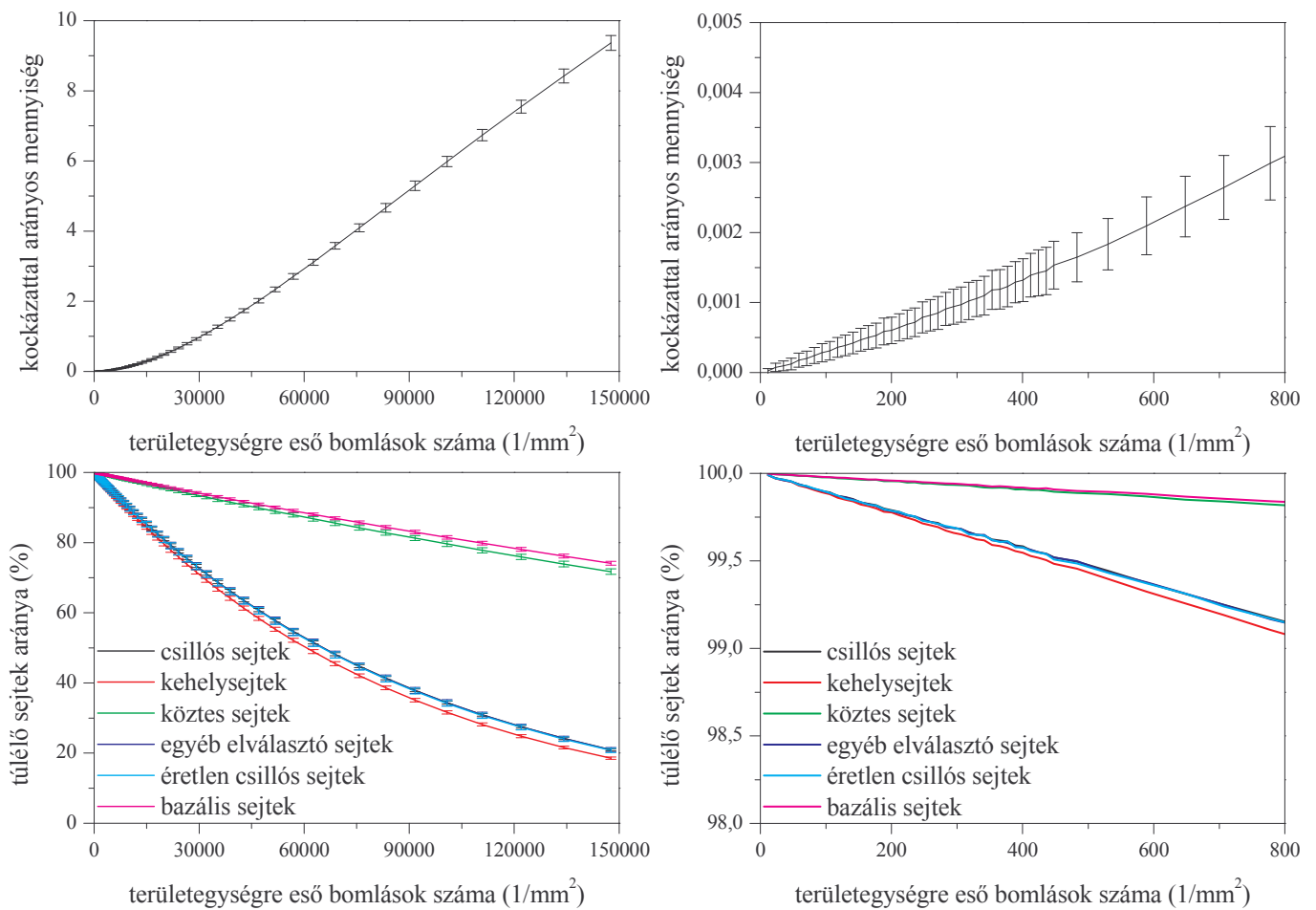


3. ábra: A kehelysejtek találatszám-eloszlása az egységnyi felületre jutó bomlások számának függvényében. A függőleges tengelyen azt mutatja, hogy adott terhelés mellett hány sejtet ér adott találatszám (bal panel), illetve dózis (jobb panel). Az ábrán a jobb átláthatóság érdekében a szórások nincsenek feltüntetve.

KÖVETKEZTETÉSEK

A radon leányelemek centrális légutakban való kiülepedéseloszlásának egyenetlensége (az aktivitássűrűség néhol az átlagosnak több százszorosa [1]) a találatszám- és dózis eloszlásokban, továbbá a sejtpusztulás mértékében is igen jelentős különbségeket okoz. Ezen túlmenően, mivel a modell eredményei szerint a kockázatfüggvény sehol sem halad az érintője alatt, az is megállapítható, hogy a rosszindulatú elváltozás valószínűsége az ilyen nagy aktivitássűrűségű területeken szintén több százszorosa az átlagosnak.

Az eredmények jól szemléltetik, hogy a sejtszinten lineáris dózisfüggésű iniciáció-gyakoriság és exponenciális csökkenésű túlélési valószínűség szövetszinten nemlineáris folyamatokat eredményezhet, ha figyelembe vesszük hogy a sejtek pusztulása szükségessé teszi az osztódási gyakoriság növekedését. Fontos megjegyezni, hogy ez még szövetszinten sem jelent nemlineáris dózis-hatás összefüggést, hiszen számtalan ismert nem célzott hatást nem vettünk figyelembe, de arra ez a munka is felhívja a figyelmet, hogy az egyik szerveződési szinten megmutatkozó hatások terhelésfüggése más összefüggéshez vezet egy másik szerveződési szinten.



4. ábra: Biológiai hatás szövetszinten. Felül egy a szövetszintű rákkockázattal (R) arányos mennyiség, alul pedig az egyes sejtfajták túlélési aránya látható a felületen lezajló bomlások számának függvényében. A jobb oldali panelek nagyítva mutatják a bal oldalon lévő bal felső sarkát. A jobb alsó panelen a jobb átláthatóság érdekében a szórások nincsenek feltüntetve.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Balásházy I, Hofmann W, Farkas Á, Szőke I (2002): Modelling carcinogenic effects of low doses of inhaled radon progenies, *Journal of Radiological Protection* **22** A89-39
- [2] Szőke I, Farkas Á, Balásházy I, Hofmann W (2009): Stochastic aspects of primary cellular consequences of radon inhalation, *Radiation Research* **171** 96-106
- [3] Li-Jun Wu, Randers-Pehrson G, An Xu, Waldren Ch A, Geard Ch R, Zeng Liang Yu, Tom K Hei (1999): Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America* **96** 4959-64
- [4] Mercer R R, Russell M L, Crapo J D (1991): Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs, *Health Physics* **6** 117-30
- [5] Mercer R R, Russell M L, Roggli V L, Crapo J D (1994): Cell number and distribution in human and rat lungs, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* **10** 613-24
- [6] Szőke I, Farkas Á, Balásházy I, Hofmann W (2008): Modelling of cell deaths and cell transformations of inhaled radon in homes and mines based on a biophysical and microdosimetric model, *International Journal of Radiation Biology* **84** 127-38
- [7] Ziegler J (2008): The stopping and range of ions in matter, www.srim.org
- [8] Truta Popa L A, Hofmann W, Fakir H, Cosma C (2009): Biology based lung cancer model for chronic low radon exposures, *AIP Conference Proceedings* 78-85
- [9] National Research Council (1999): Health effects of exposure to radon, National Academy Press, Washington DC
- [10] Miller R C, Marino S, Brenner D J, Martin S, Richards M, Randers-Pehrson G, Hall E J (1995): The biological effectiveness of radon progeny alpha-particles II. Oncogenic transformation as a function of linear energy transfer, *Radiation Research* **142** 54-60
- [11] International Commission on Radiological Protection (1994): Human respiratory tract model for radiological protection, ICRP Publication 66, *Annals of the ICRP*, Pergamon, London

A pályamű a SOMOS Alapítvány támogatásával készült