

Matematikai modell a radon leányelemeinek centrális légutakban kialakult daganatok növekedésére gyakorolt hatásának vizsgálatára

Dávid Nikola, Madas Balázs Gergely*
MTA Energiatudományi Kutatóközpont,
1121 Budapest, Konkoly-Thege Miklós út 29-33.
*madas.balazs@energia.mta.hu

Title – A mathematical model to study the effects of radon progeny on tumour growth in the central airways.

Abstract – The aim of this study is to develop a mathematical model which can be used to estimate the effect of radon exposure on tumour growth as the function of dose rate. In the applied model, cancer stem cells and non-stem cancer cells are distinguished. The assumptions of the model lead to the surprising result that residential radon exposure results in the annihilation of tumours in the most exposed parts of the central airways. Since it contradicts to the results of epidemiological studies, we analysed which assumptions of the model can be responsible for the discrepancy and which conclusions can be drawn from it concerning the effects of radon exposure on tumour growth.

Keywords- bronchial epithelium, cancer stem cells, carcinogenesis, mathematical modelling, radon

Kivonat – E munka célja egy olyan matematikai modell létrehozása, amellyel becsülhető a radonterhelés daganatnövekedésre gyakorolt hatása a dózisteljesítmény függvényében. Az alkalmazott modellben megkülönböztetünk rákos őssejteket és egyéb tumorsejteket. A modell feltevései arra a meglepő eredményre vezetnek, hogy a lakossági radonterhelés a tumorok megsemmisülését eredményezi a centrális légutak sugárterhelésnek leginkább kitett részein. Miután ez szemben áll az epidemiológiai felmérések eredményeivel, megvizsgáltuk, hogy a modell mely feltevései magyarázhatják ezt az ellentmondást, és ebből milyen következtetéseket vonhatunk le a radon leányelemek tumornövekedésre gyakorolt hatására vonatkozóan.

Kulcsszavak – hörgők hámszövete, matematikai modellezés, radon, rákkeletkezés, rákos őssejt

BEVEZETÉS

A radon a dohányzás után a második legjelentősebb tüdőrák okozó tényező (1). Epidemiológiai felmérések alapján az lakossági radonterhelés az európai rákos halálozások 2%-áért lehet felelős (2). E hatását általában a leányelemeiből származó ionizáló sugárzás mutagén voltával (például 3), vagy a preneoplasztikus sérülések növekedésére gyakorolt hatásával magyarázzák (például 4,5). Újabb kutatások alapján azonban az ionizáló sugárzás a daganatok növekedését is befolyásolhatja (6). E munka célja egy matematikai modell létrehozása, amellyel becsülhető a radonterhelés daganatnövekedésre gyakorolt hatása a dózisteljesítmény függvényében.

MÓDSZEREK

Egy olyan matematikai modellt készítettünk, melynek alapját az Enderling és munkatársai által kidolgozott modell jelentette (6,7). Ezen típusú modellek jellemzője, hogy a sejteket önálló egységeknek tekintik, melyeket közvetlen környezetük speciális szabályokkal befolyásol. A sejtek véletlenszerű viselkedését Monte Carlo módszerrel szimuláltuk.

A sejtpopuláció növekedésének folyamata

A populációban kétféle sejtípust különböztetünk meg: „rákos őssejteket” és „tumorsejteket”. A rákos őssejtek önmegújuló tulajdonsággal rendelkeznek, így végtelen sokszor képesek osztódni ($\rho=\infty$). Ezek kétféle utódot hozhatnak létre: $p_s=0,01$ valószínűséggel szimmetrikus osztódással még egy rákos őssejtet, vagy aszimmetrikus osztódással egy rákos sejtet és egy tumorsejtet. A tumorsejtek nem regenerálódnak, azaz véges $\rho=\rho_{\max}$ osztódási kapacitással rendelkeznek. Amikor egy ilyen sejt osztódik, eggyel csökken az osztódási kapacitása. Ezt az új értéket örökli az utód is. Ha kimerül a sejt osztódási kapacitása, a sejt elpusztul.

A sejtek életciklusuk során osztódhatnak és vándorolhatnak feltéve, hogy van körülöttük szabad hely. Ha egy sejt körül minden hely foglalt, akkor „nyugvó” állapotba kerül, míg újra fel nem szabadul egy szomszédos hely. A sejtek osztódás után bizonyos ideig nem képesek egy újabb osztódásra, így ezek is nyugvó sejteknek tekinthetők, míg meg nem érnek az osztódásra. A sejtek legfeljebb egyszer osztódnak naponta. A sejtek vándorlását egy μ sebesség jellemzi; naponta ennyi cellányi utat tehetnek meg maximálisan. A sejt mozgása során mindig véletlenszerűen választ a szomszédos szabad cellák és az aktuális helye között egyenletes eloszlással egy új helyet, melyet elfoglal. Mindezt μ -szór ismétli naponta mindig az aktuális helye körül.

A tüdő szövetét egy kétdimenziós négyzetráccsal közelítjük, melynek minden cellájában bármely időpontban legfeljebb egy sejt tartózkodhat. A szimulációt egy 350x350 sejt méretű tartományon végeztük. A szimuláció kezdetén egyetlen rákos őssejt helyezkedik el a vizsgált tartomány közepén, és körülötte nincsen más sejt.

A rákos őssejtek és a tumorsejtek sugárzás hatására történő pusztulása

A radonleányelemek tumornövekedésre gyakorolt hatását úgy modelleztük, hogy figyelembe vettük az α -részecskék sejtpusztító hatását. A sejtek túlélési valószínűségeinek dóziszfüggését csoportunk korábbi mikrodozimetriai és szövetmodelljeinek alkalmazásával határoztuk meg (8,9).

$$p_{sv} = e^{-\beta \cdot D}, \quad (1)$$

ahol p_{sv} annak a valószínűsége, hogy az adott sejt túléli az adott napi sugárterhelést, D a napi szövetdózis, β pedig a modelltől adódó arányossági tényező, melynek értéke $0,355 \text{ Gy}^{-1}$. Miután a sejtek osztódáskor érzékenyebbek a sugárzással szemben, mint nyugvó állapotban, egyes szimulációkban az előbbi összefüggést kiegészítettük egy olyan ξ paraméterrel (6), ami a nyugvó sejtek ellenállóbb voltának figyelembe vételét teszi lehetővé (ξ értéke nyugvó sejtekre 0,33, osztódó sejtekre pedig 1):

$$p_{sv} = e^{-\xi \beta \cdot D}. \quad (2)$$

A radonkoncentráció és a napi szövetdózis közti összefüggés meghatározásánál a hörgők hámszövetének azt a részét vettük figyelembe, amely a leginkább ki van téve az ionizáló sugárzásnak. A szövet ezen részein, kicsiny területeken 1 WLM radonterhelés akár 13,1 Gy szövetdózist is eredményezhet (8). Ez a számolás azonban bányára vonatkozik; lakásban a sugárterhelés kevésbé egyenetlen. Ezért csoportunk korábbi munkája alapján (10) 9,78 Gy/WLM konverziós tényezőt használtunk. Feltételezve, hogy lakásban az egyensúlyi tényező 0,4, lakója pedig ideje 70%-át tölti otthon, 1 WLM-et rendeltünk egy 250 Bq/m^3 radonkoncentrációval jellemezhető lakásban 1 évig való tartózkodáshoz.

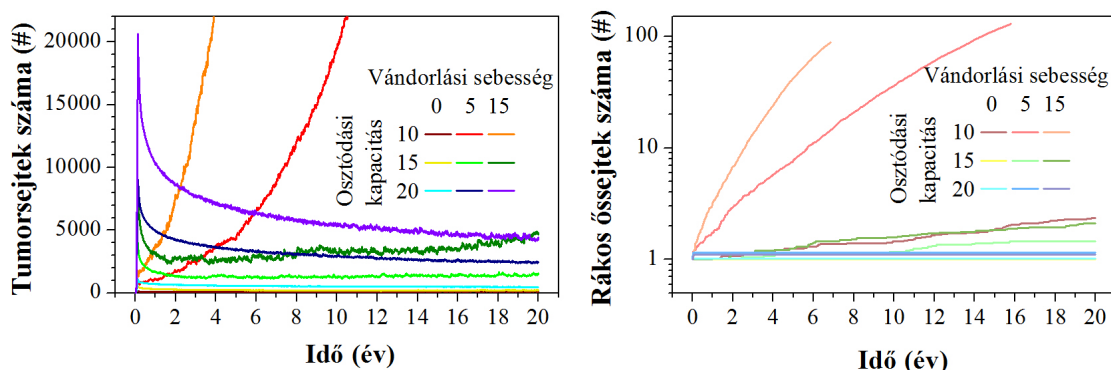
EREDMÉNYEK

A szimulációt 7300 ciklusra futtattuk le, ami 20 évnek felel meg kivéve, ha a sejtek száma korábban 100000 fölé növekedett. A kísérletsorozatban a tumorsejtek osztódási kapacitása

10, 15 vagy 20, míg a sejtek vándorlási sebessége 0, 5 vagy 15 cella/nap volt. Minden beállított paraméter mellett 40 szimulációt végeztünk.

A tumor növekedése sejtpusztulás nélkül

A daganatok népességének időbeli változása látható a 1. ábrán. A daganat jelentős növekedése csak akkor következik be, ha az osztódási kapacitás minimális ($\rho=10$), és a vándorlási sebesség nullától különbözik ($\mu=5, 15$ cella/nap). $\mu=5$ cella/nap esetén közel 19 év, míg $\mu=15$ cella/nap esetén közel 9 év alatt éri el a sejtek száma a 100000-t. Jól látható, hogy a daganat jelentős növekedésének feltétele a rákos őssejt elszaporodása. Ennek hiányában egy kezdeti gyors növekedést követően egy közel állandó daganatméret alakul ki. Ez azzal magyarázható, hogy a rákos őssejt hosszú ideig marad nyugvó állapotban, mivel körülötte magas osztódási kapacitású, azaz sokáig élő és/vagy vándorlásra nem képes tumorsejtek helyezkednek el, ez pedig gátolja a szimmetrikus osztódásokat. A növekedés addig tart, amíg a szélső sejtek osztódási kapacitása kimerül, és elpusztulnak. Ezeket a belső sejtek pótolják. Eközben azonban csökken a belső sejtek osztódási kapacitása, ami miatt a daganat kevésbé képes szétterjedni.

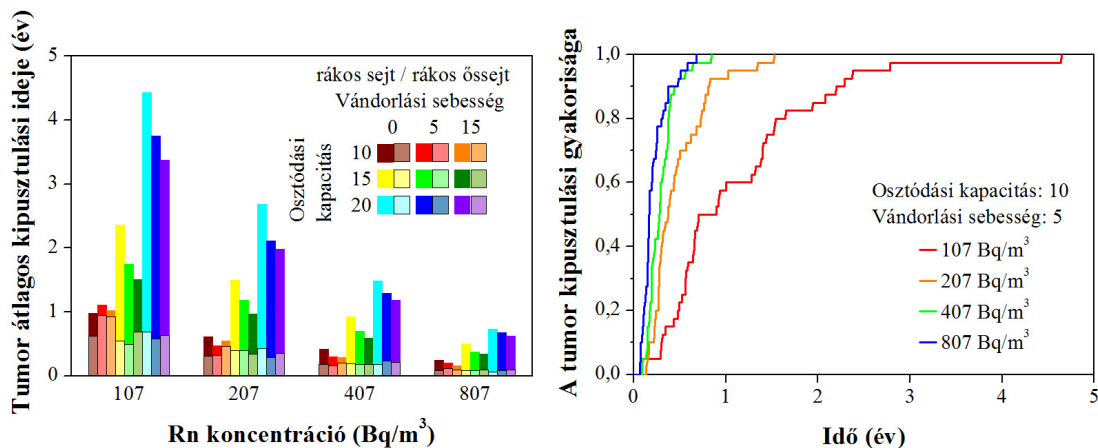


1. ábra: A rákos őssejt és tumorsejt (bal panel), illetve a rákos őssejt (jobb panel) száma az idő függvényében $\rho=10, 15$, és 20 osztódási kapacitás és $\mu=0, 5$, és 15 cella/nap vándorlási sebesség esetén.

A sugárterhelés tumornövekedésre gyakorolt hatása a nyugvó és az osztódó sejtek sugárérzékenységének megkülönböztetése nélkül

Ezek után megvizsgáltuk a radonterhelés hatását az előbbi paraméterek mellett; először úgy, hogy a nyugvó és osztódó sejtek sugárérzékenységét azonosnak tekintettük. A szimulációkat $107, 207, 407$ és 807 Bq/m^3 -es radonkoncentrációra végeztük el a hörgők hámszövetének azon részeire vonatkozóan, amely a legnagyobb sugárterhelést szenved el. Így a napi szövetdózis rendre $11,4, 22,2, 43,6$ és $86,4 \text{ mGy}$. Ilyen sugárterhelések mellett a daganat minden esetben 5 éven belül kipusztult, azaz azokban az esetekben is, amikor sugárterhelés nélkül tartósan növekedett volna.

Az átlagos kipusztulási idő, illetve a kipusztulási gyakoriság az idő függvényében a 2. ábrán látható. A daganat és az őssejt átlagos kipusztulási ideje a sugárterhelés növelésével csökkent. Mivel a tumorsejt csak véges sok osztódásra képesek, a rákos őssejt pusztulása a tumor eltűnését is maga után vonja. Az utolsó rákos őssejt kipusztulását követően a teljes kipusztulásig eltelt idő az osztódási kapacitás növekedésével nő, míg a vándorlási sebesség növekedésével csökken. Utóbbi azzal magyarázható, hogy a sejtek osztódási kapacitása a gyakoribb osztódások miatt gyorsabban csökken.

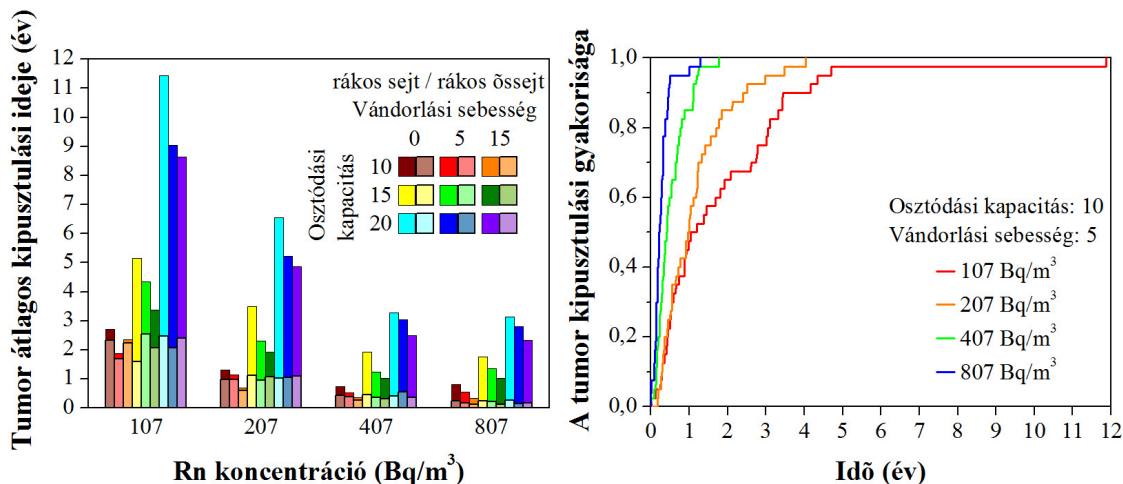


2. ábra: A tumorsejtek és a rákos őssejtek kipusztulásának átlagos ideje (bal panel) és a kipusztult tumorok aránya az idő függvényében $\rho=10$ osztódási kapacitás és $\mu=5$ cella/nap vándorlási sebesség esetén (jobb panel) különböző radonkoncentrációk mellett feltéve, hogy a nyugvó és osztódásra képes sejtek sugárérzékenysége azonos.

A sugárterhelés tumornövekedésre gyakorolt hatása a nyugvó és az osztódó sejtek sugárérzékenységének megkülönböztetésével

Kíváncsiak voltunk arra, hogy hogyan változnak a tumornövekedés jellemzői, ha figyelembe vesszük, hogy a nyugvó sejtek kisebb sugárérzékenységűek. Ezért az előbbi szimulációinkat megismételtük úgy, hogy a nyugvó sejtek és az osztódó sejtek sugárérzékenységének különbözőnek tekintettük, amit a (2) egyenletben szereplő ζ tényezővel vettünk figyelembe (6), melynek értéke nyugalomban lévő sejtekre 0,33, osztódó sejtekre pedig 1.

Ebben az esetben is azt tapasztaltuk, hogy a daganat minden esetben kipusztul, azonban már előfordulnak olyan szimulációk, melyeknél 20 év után is maradnak tumorsejtek, a rákos őssejtek azonban elfogynak. Ez persze ebben az esetben is maga után vonja a tumor hosszabb távú megsemmisülését. Eredményeink azt mutatják, hogy a nyugvó sejtek és az osztódó sejtek sugárérzékenységének megkülönböztetése az átlagos kipusztulási időt körülbelül háromszorosára növeli (3. ábra). Azokban az esetekben, amikor sugárterhelés nélkül a daganat tartósan növekszik, a kipusztulási idő igen rövid. Ennek az az oka, hogy ha az őssejtek elpusztulnak, akkor a körülöttük lévő kisebb osztódási kapacitású tumorsejtek hamarabb elfogynak, mint nagyobb osztódási kapacitású társaik.



3. ábra: A tumorsejtek és a rákos őssejtek kipusztulásának átlagos ideje (bal panel) és a kipusztult tumorok aránya az idő függvényében $\rho=10$ osztódási kapacitás és $\mu=5$ cella/nap vándorlási sebesség esetén (jobb panel) különböző radonkoncentrációk mellett feltéve, hogy a nyugvó és osztódásra képes sejtek sugárérzékenysége különböző.

KÖVETKEZTETÉSEK

A szimulációk azt mutatják, hogy lakásokban előforduló radonkoncentrációk mellett is (107-807 Bq/m³) az egyetlen rákos őssejtől kialakuló tumorok a részecske-kiülepedés által leginkább érintett területen előbb-utóbb elpusztulnak. Bár elvileg lehetséges lenne, hogy a radonleányelemek miatt kialakuló mutációk révén gyorsabb ütemben keletkeznek újonnan rákos őssejtek, mint amilyen ütemben ezek a sugárzás miatt elpusztulnak, a mutációs gyakoriságok és a modell alapján számolt kipusztulási gyakoriságok ezt a lehetőséget kizárják. Így tehát megállapítható, hogy eredményeink nem összeegyeztethetőek azokkal az epidemiológia felmérésekkel, amelyek szerint a lakásokra jellemző radonkoncentrációk is jelentősen növelik a tüdőrák kockázatát (2). Kétségtelen, hogy ezeknek az epidemiológiai felméréseknek is nagy a bizonytalansága. Mégis a kérdés számunkra az, hogy a modellünk mely feltevése eredményezheti ezt az ellentmondást.

A radonkoncentrációkból származó dózisek a centrális légutak sugárterhelésnek leginkább kitett karina régióra vonatkoznak. Ezekben a részeken gyakrabban figyelhetőek meg olyan szöveti elváltozások, mint a sejtsorok számának növekedése, a csillók hiánya, vagy atipikus sejtek megjelenése (11). Emiatt feltételezhető, hogy a hörgőknek ez az a része, ahol a daganatok kialakulásának első lépései bekövetkeznek. A hörgők más részein, ahol kisebbek a szövettartományok, kisebb a daganatok kipusztulásának valószínűsége is. Miután azonban a vizsgált tartománynál lényegesen nagyobb radonkoncentrációk is növelik a tüdőrák kockázatát, várhatóan nem ez eredményezi az ellentmondást. Ettől függetlenül érdekes kérdés, hogy maga a térbeli egyenetlenség hogyan befolyásolja a daganatok növekedését.

A modellszámításaink fontos jellemzője az is, hogy a sejtek túlélési valószínűségénél hallgatólagosan feltételeztük, hogy minden sejtmag ugyanolyan mélyen helyezkedik el a hámszövetben, és emiatt ugyanolyan valószínűséggel lép kölcsönhatásba α -részecskékkel. A valóságban a sejtmagok szövetfelszíntől való távolsága nem állandó, azaz a mélyebben elhelyezkedő sejtek kisebb valószínűséggel pusztulnak el. Ez azt jelenti, hogy az α -részecskék „válogatnak” a sejtek közül, ami magyarázatot adhat arra, hogy a jelentős radonterheléseknek kitett uránbányászok között egy adott típusú tüdőrák miatt figyelhető meg gyakrabban a többi fajtánál. Ugyanakkor a meglepő végeredmény e lehetséges oka arra is rámutat, hogy a szövet

fizikai jellemzőinek megváltozása (a szövet és a szövetet borító nyák vastagsága) kulcsszerepet játszhat a radonhoz köthető tumorok növekedésében.

Végül két paramétert érdemes még megemlíteni, amelyek bizonytalansága fontos lehet. A szimulációk során a szimmetrikus osztódások valószínűsége $p_s=0,01$ volt. A választást az indokolta, hogy a modell alapjául szolgáló közleményben is ezt az értéket használták (7). Elképzelhető azonban, hogy a tüdőben ennél nagyobb érték jellemzi a rákos őssejteket. Emellett miután nem találtunk meggyőző bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a rákos őssejtek körülményeiktől függetlenül ellenállóbbak lennének a sugárzással szemben, mint a nem-őssejtek (12), nem tettünk különbséget a rákos őssejtek és a tumorsejtek sugárérzékenysége között. Újabb kutatások ennek jogosságát megkérdőjelezhetik.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A publikáció a SOMOS Alapítvány támogatásával készült. Madas Balázs Gergely publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP 4.2.4.A/ 2-11-1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott (A2-EPFK-13-0160). A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

IRODALOMJEGYZÉK

1. United States Environmental Protection Agency (US EPA). Assessment of risks from radon in homes. 2003. Report No.: EPA Publications 402-R-03-003.
2. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):223.
3. Van Dillen T, Dekkers F, Bijwaard H, Kreuzer M, Grosche B. Lung cancer from radon: A two-stage model analysis of the WISMUT cohort, 1955–1998. *Radiat Res*. 2011;175(1):119–30.
4. Heidenreich WE, Paretzke HG. Promotion of initiated cells by radiation-induced cell inactivation. *Radiat Res*. 2008;170:613–7.
5. Eidemüller M, Jacob P, Lane RSD, Frost SE, Zablotska LB. Lung cancer mortality (1950–1999) among Eldorado uranium workers: A comparison of models of carcinogenesis and empirical excess risk models. McCormick DL, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e41431.
6. Enderling H, Park D, Hlatky L, Hahnfeldt P. The Importance of Spatial Distribution of Stemness and Proliferation State in Determining Tumor Radioresponse. *Math Model Nat Phenom*. 2009;4(3):117–33.
7. Enderling H, Hlatky L, Hahnfeldt P. Migration rules: tumours are conglomerates of self-metastases. *Br J Cancer*. 2009;100(12):1917–25.
8. Madas BG, Balásházy I. Mutation induction by inhaled radon progeny modeled at the tissue level. *Radiat Environ Biophys*. 2011;50(4):553–70.
9. Madas BG, Varga K. Biophysical modelling of the effects of inhaled radon progeny on the bronchial epithelium for the estimation of the relationships applied in the two-stage clonal expansion model of carcinogenesis. *Radiat Prot Dosim*. doi: 10.1093/rpd/ncu125
10. Balásházy I, Farkas Á, Madas BG, Hofmann W. Non-linear relationship of cell hit and transformation probabilities in a low dose of inhaled radon progenies. *J Radiol Prot*. 2009;29:147–62.
11. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med*. 1961;265:253–67.

12. Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. Nat Rev Cancer. 2008;8(7):545–54.

A pályamű a Somos Alapítvány támogatásával készült