

ОРГАНИЗАЦИЯ СЛУЖБЫ И ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 615.849

РАДИОБИОЛОГИЯ КАК ОСНОВА ДЛЯ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ**Г. Рингерц*

Медицинский центр Стэнфордского университета, Детская больница, Стэнфорд, США

RADIOBIOLOGY AS A BASIS FOR RADIOLOGICAL PROTECTION*Hans Ringertz*

Stanford University Medical Center, Lucile Packard Children's Hospital, Stanford, USA

© Г. Рингерц, 2015 г.

Вскоре после открытия рентгеновских лучей в 1895 г. профессором Рентгеном и радиоактивности в 1896 году профессором Беккерелем было признано, что ионизирующее излучение вызывает биологические эффекты, часть которых может быть использована для лечения опухолей, тогда как другие вредны и приводят к негативным последствиям. Для анализа этих эффектов и, следовательно, возможности управлять ими необходимо было разработать дозиметрическую систему. Профессор Кристен в 1913 г. первым сформулировал понятие дозы при рентгеновском излучении: «физическая доза или «поглощенная доза» равна отношению энергии излучения, поглощенной в данном объеме, к массе вещества в этом объеме», что заложило основы дозиметрии.

На втором Международном Конгрессе по Радиологии (МКР) в Стокгольме в 1928 году была определена и утверждена в качестве «экспозиционной дозы» первая внесистемная дозиметрическая единица, рентген (R). Двадцать пять лет спустя на МКР «поглощенная доза», обозначаемая рад, была определена как соотношение 0,01 Дж/кг. Позже эквивалентная доза обозначалась как бэр, а затем в 1979 г. были введены единицы эквивалентной дозы грэй (Гр) и зиверт (Зв).

Уже в 1903 г. Heineke описал высокую радиочувствительность гематопозитической системы и особенно лимфоцитов. В 1927 г. Мюллер, наблюдая спонтанные мутации у дрозофилы после облучения, впервые показал линейную кривую доза-ответ. До сих пор огромное значение для понимания биологических эффектов после облучения имеет открытие в 1953 г. Уотсоном и Криком двойной спиральной структуры ДНК.

В 1958 г. Р. Хилл обнаружил значимые различия в радиочувствительности между двумя штаммами бактерии *E. coli* и предположил, что они обусловлены изменениями в ферментативной репарации ДНК. Эти взгляды опередили свое время, и только в последние

десятилетия доказано, что именно репаративные процессы обеспечивают стабильность структуры ДНК с содержащейся в ней генетической информацией.

В последующие десятилетия накоплено огромное количество экспериментальных, клинических, а также эпидемиологических данных, позволивших существенно продвинуться в понимании биологических последствий облучения.

Полученные знания являются биологической основой системы радиологической защиты. Нейробиологические и клинические исследования показали, что так называемые «детерминированные эффекты» (острые состояния, катаракта, пороки развития), по-видимому, происходят только после превышения пороговых доз радиации. В диапазоне малых доз ожидаемы только генетические и канцерогенные эффекты, поэтому возникновение рака является доминантным эффектом для оценки радиационного риска в диапазоне малых доз.

В последние годы были изучены биологические процессы, которые могут возникнуть как ответ на дозу облучения, особенно в диапазоне низких доз. При высоких и средних значениях доз радиации в низкодозном диапазоне был предложен линейный дозовый ответ без порога (нелинейный ответ, LNT модель), который используется для экстраполяции радиационного риска. В основу такого подхода положены экспериментальные и эпидемиологические данные, но он вызывает достаточно обоснованную критику. Так, нет никаких научных доказательств относительно дозового диапазона ниже 100 мЗв. Пределы дозы в области радиологической защиты определялись преимущественно на основе эпидемиологических исследований рака и наследственных эффектов. Такие эффекты были значимы при дозе облучения около 100 мЗв и выше. После воздействия низких доз радиационные эффекты скрыты внутри флуктуаций «спонтанных» раковых клеток.

* Программа STAR, октябрь 2014, Санкт-Петербург.

Таким образом, риск в диапазоне низких доз можно оценить только путем экстраполяции с использованием модели линейного нулевого порога (LNT). Экспериментальные исследования необходимы для оценки механизмов радиационно-индуцированных последствий для здоровья, внося вклад в понимание возможных дозозависимых эффектов в низкодозном диапазоне.

Обширные радиобиологические исследования были выполнены на поврежденной ДНК с целью оценки ее возможной репарации, а также на таких явлениях, как адаптивный ответ, апоптоз, эффект свидетеля, геномная нестабильность и генетическая предрасположенность. Эти исследования свиде-


тельствуют об весомых последствиях в сложных биологических процессах, происходящих после облучения, и в их возможном вкладе в развитии последствий для здоровья. Взаимодействие этих процессов очень важно. Некоторые из радиационно-индуцированных биологических последствий возникают уже после воздействия доз ниже 100 мЗв. По этой причине, вследствие индивидуальности радиочувствительности, даже небольшие дозы следует учитывать. В последние годы широко обсуждаются особенности радиационной защиты в зависимости от ЛПЭ (линейной передачи энергии) ионизирующего излучения и генетической предрасположенности облученного организма.

International Organizations in the Field of Radioprotection

- Scientific organisations
Scientific societies
- Organisations publishing policy recommendations, technical & scientific data
- Organisations publishing recommendations & legally binding documents

UNSCEAR
ICRP
WHO
NRPB
IAEA
NEA of OECD
EU

SUMC LPCH Department of Radiology



INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

- Main Commission
- Committees:
 - 1. Radiation effects
 - 2. Doses from radiation exposure
 - 3. Protection in Medicine
 - 4. Application of the Commission's Recommendations
 - 5. Protection of the environment

SUMC LPCH Department of Radiology

Radiobiology

- As Radiologists we often argue (especially in "turf"-battles)
 - Radiologists have the knowledge about ionizing radiation; protection, and effects.
 - Thus other specialists should not perform examinations with ionizing radiation
- My personal experience is that we do not have that knowledge about
 - Radiobiology, cellular defence etc.

SUMC LPCH Department of Radiology

Radiobiology

- When Diagnostic Radiology and Radiation Therapy were one specialty - and where this is still the case - it was different.
- There was knowledge about the effects
 - of Diagnostic Radiology
 - of Radiotherapy (selective cell killing)
 - of Radiosurgery (general cell killing)
- On the cellular and genetic level

SUMC LPCH Department of Radiology

Radiobiology & Radioprotection

- Epidemiological findings and limitations
- DNA damage
- DNA repair
- Dose modifying phenomena
 - Adaptive response to radiation
 - Apoptosis etc.
- Conclusions

SUMC LPCH Department of Radiology

Epidemiological Findings and their Limitations (1)

- Analysed up to 2003 published 2012
 - Hiroshima and Nagasaki
 - 120321 survivors in this material
 - Dose from distance to bomb epicenter
 - 42 % still alive (0 to 50 years of age 1945)
 - 3.3 million person year observation
 - Cancer mortality 24 % (male 26, female 22 %)

Ozasa et al. Radiation Research 177:229, 2012

SUMC LPCH Department of Radiology

Epidemiological Findings and their Limitations (2)

- Up to radiation doses of 2 Sv the data can be described by a linear dose response curve without a threshold.
- A statistically significant increase of all solid cancers is observed after radiation doses > 120 mSv
- The excess relative risk per Sv (Gy) in this material is 0.42 at the age of 70 after exposure at 30 years of age average for both sexes
- Risk increase by 29 % per 10 years of age decrease of age at exposure.

SUMC LPCH Department of Radiology

Epidemiological Findings and their Limitations (3)

- It is assumed in the literature that the doses are cumulative
- This means that one big single dose gives the same risk increase as many small
- However, at least for big doses this is not the case

5, 10, 15, etc Sievert
 SUMC LPCH Department of Radiology

Epidemiological Findings and their Limitations (4)

- Women are more radiosensitive by a factor of about 1.7.
- Children and adolescents are generally more radiosensitive than adults
- Strong differences exists with respect to the radiosensitivity between different organs and tissues

SUMC LPCH Department of Radiology

Epidemiological Findings and their Limitations (5)

SUMC LPCH Department of Radiology

Epidemiological Findings and their Limitations (6)

Yearly US cancer mortality variation compared with radiation risks.

Diagnostic Radiology effects are thus within the noise of "spontaneous" cancers.

SUMC LPCH Department of Radiology

DNA Damage

- A million individual molecular lesions per cell per day by different causes!!!
- Structural DNA damage can
 - alter or eliminate the cell's ability to transcribe the gene that the affected DNA encodes
 - induce potentially harmful mutations in the cell's genome, which affect the survival of its daughter cells after cell division

SUMC LPCH Department of Radiology

DNA Damage Types

(+Double Stranded RNA e.g. in RNA silencing)

- Clustered damage
- Single Strand Break (SSB)
- Double Strand Break (DSB)
- Base Loss Damage (BLD)

Streffler C: Stralenschutz PRAXIS 2/2009

SUMC LPCH Department of Radiology

DNA Damage Types

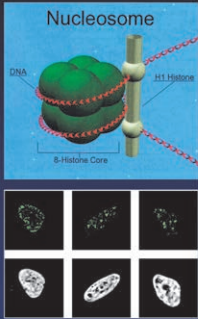
(+Double Stranded RNA)

- The different types of damage varies
 - In severity
 - With the energy of ionizing radiation
- Clustered DNA-damage is unique for ionizing radiation.
 - They do not occur with other toxic agents in the "low dose range".
 - Repair of clustered damage is more complex
- DSB can result in misrepair

SUMC LPCH Department of Radiology

Assessing DSB microscopically

- Epi-genetic material:
 - Chromatine = DNA + Proteins + Histones
- DNA damage results in local histone phosphorylation.
- This can be imaged with antibodies and the number of e.g. DSB can be counted.



Department of Radiology

DNA Damage from Ionizing Radiation of Different Energy

UNSCEAR: UN 2000.	DNA Damage in %	
	100 keV Electrons	2MeV α -particle
Base Loss Damage	81.8	53.3
Single Strand Break	16.9	23.1
Clustered SSB	0.71	8.70
Double Strand Break	0.47	4.01
Clustered DSB	0.12	11.0
SSB/DSB	30	2

Streffer C: Stralenschutz PRAXIS 2/2009

Department of Radiology

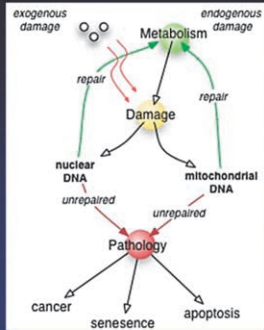
DNA Repair (1)

- DNA repair processes are constantly active
- The rate of DNA repair is dependent on cell type, the age of the cell, etc.
- If the DNA can not be repaired any more the cell can enter
 - An irreversible state of dormancy, or senescence
 - Start apoptosis or programmed cell death
 - Go into unregulated cell division, which can lead to malignant development

Department of Radiology

DNA Repair (2)

- Different types of damage
 - exogenous damage
 - endogenous damage (Metabolism)
- Up to 500,000 DNA repair events per cell per day.
- Healthy cell:
 - Rate of DNA damage = rate of repair
- Diseased cell:
 - Rate of DNA damage > rate of repair



Department of Radiology

DNA Repair (3)

- DNA repair is independent of the reason for the damage.
- An enzymatic process involving different enzymes for different types of damage as well as various repair molecules.
- In simple cases the intact DNA strand acts as a template for the repair.
- Often if both phosphodiester backbones are damaged the cell will die in the next mitosis.

Department of Radiology

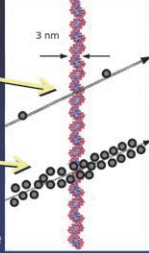
DNA Repair (4)

- This enzymatic process is one of the mechanisms suggested for the so called "hormesis" or positive protective effect of ionizing radiation.
- The amount of enzymes available for repair depend on the amount of injury.
- More ionizing radiation should lead an increased amount of repair enzymes and thus a real increase of repair activity.

Department of Radiology

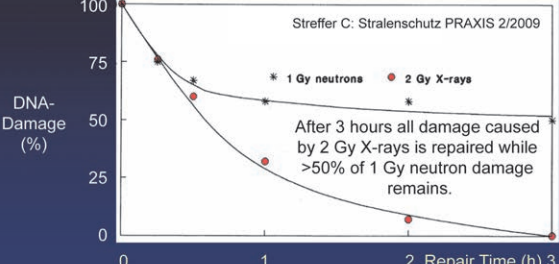
DNA-repair capacity and different types of radiation

- Linear Energy Transfer (LET)
 - Low LET (e.g. X-rays)
 - Causes less ionization per unit distance
 - Even if absorbed dose is high!
 - High LET (e.g. neutrons)
 - Stops in shorter distance
 - Transfers more energy per unit distance
 - Causes more ionization per unit distance



Department of Radiology

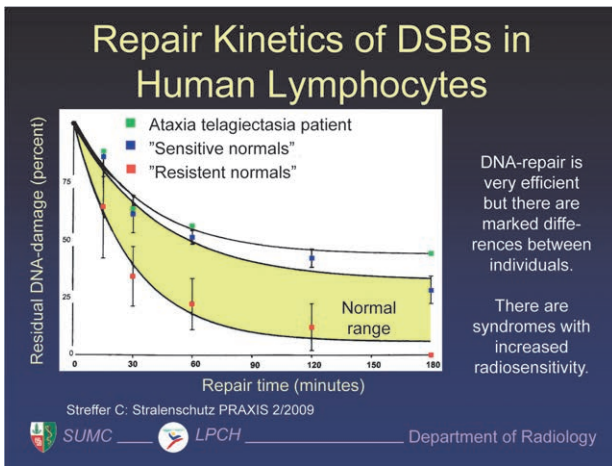
DNA-repair capacity after neutron and X-irradiation



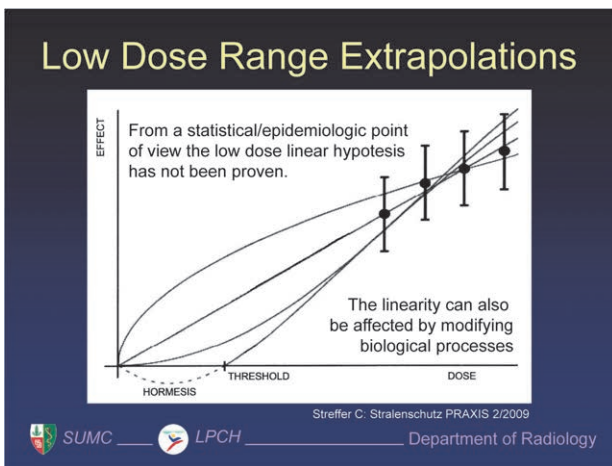
Streffer C: Stralenschutz PRAXIS 2/2009

After 3 hours all damage caused by 2 Gy X-rays is repaired while >50% of 1 Gy neutron damage remains.

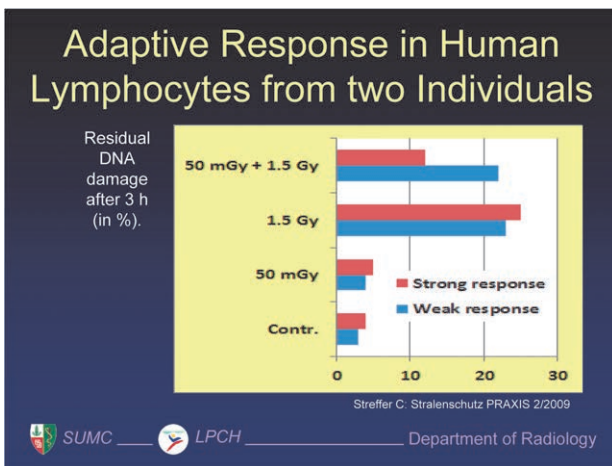
Department of Radiology



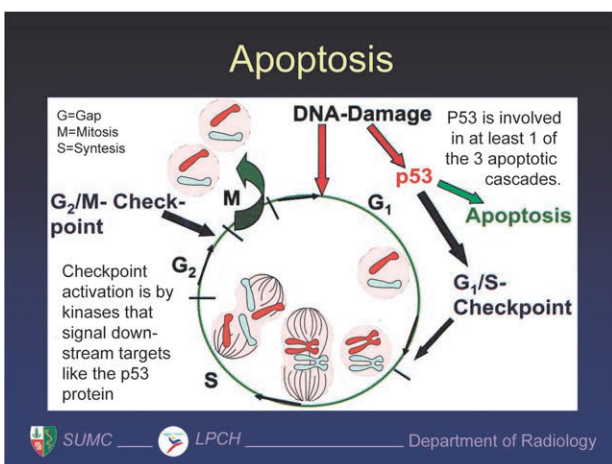
- ### Radiobiology & Radioprotection
- Epidemiological findings and limitations
 - DNA damage
 - DNA repair
 - Dose modifying phenomena
 - Adaptive response to radiation
 - Apoptosis etc.
 - Conclusions
- SUMC LPCH Department of Radiology



- ### Adaptive Response
- From bacteria to human lymphocytes.
 - First adapting dose (5 – 200 mGy).
 - 4 – 24 hours later:
 - Challenging dose (1 – several Gy)
 - Adapting + challenging dose: < or << chromosome aberration compared to only the challenging dose.
 - Very different effect between individuals.
- SUMC LPCH Department of Radiology



- ### Apoptosis
- Extensive cell proliferation: 6×10^{11} cells formed per day per individual
 - Apoptosis is a mechanism to eliminate
 - No longer needed cells (e.g. fetal)
 - Damaged cells
 - Increases after small radiation doses
 - Can start at cellcycle checkpoints
 - If damage is found the next cellcycle step will be delayed
- SUMC LPCH Department of Radiology



Mitotic chromosomal aberrations

After irradiation of the egg: Developmental stage at assessment	Chromosomal aberrations per 100 cell divisions	
	No radiation	With radiation
1-cell → 2-cells	2.3	20.1
2-cells → 4-cells	4.2	16.3
4-cells → 8-cells	7.7	18.6

Weissenborn: Int J Radiat Biol 1989

SUMC LPCH Department of Radiology

After irradiation at the 1-cell stage

- A "normal" fetus has developed.
- Studies of fibroblasts just after birth:
- Number of chromosomal aberrations observed
 - After 1 Grey:
 - 12.0 – 21.7 %
 - In control group without irradiation
 - 2.8 – 7.3 %
- Thus radiation damage can occur many cell divisions later even after normal development
- This is termed: Instability of the genome

SUMC LPCH Department of Radiology

Genomic instability versus directly induced mutation

When all cells in a part of the body are mutated a observable mutation is present.

When there are only some mutated cells in each volume no mutation develops.

Streffler C. Stralenschutz PRAXIS 2/2009

SUMC LPCH Department of Radiology

Bystander effect

- After irradiation of single cells, increased mitotic aberrations are seen in neighbouring cells that have not been irradiated.
- This effect enhances the radiation effects even in the low dose range.
- The mechanisms for this effect and the increased genomic instability are not known.
- The most probable explanation is that these effects are epigenetic.

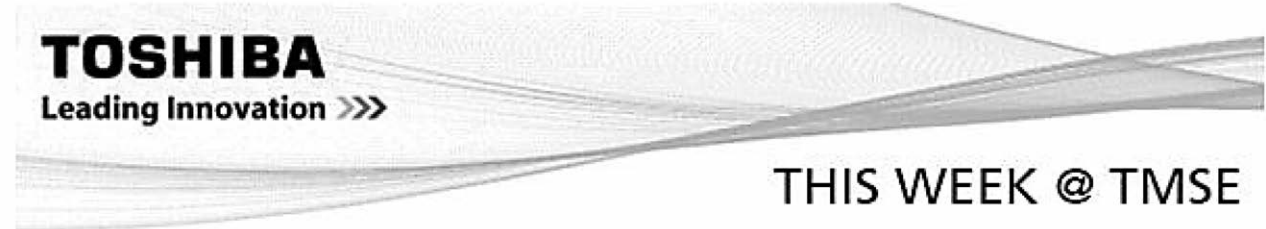
SUMC LPCH Department of Radiology

Conclusions

- Diagnostic radiologists need more knowledge about Radiobiology
- The contribution of Radiology to the staggering number of needed genetic repair on cellular level is small and can only be studied statistically
- There are very strong mechanisms to handle DNA damage especially
 - Multiple repair enzymes influenced by local need
 - Different types of repair molecules
 - Cellcycle checkpoint control
 - Three different cascades leading to apoptosis

SUMC LPCH Department of Radiology

Поступила в редакцию: 20.05.2014 г.
 Контакт: Г. Пунгерц, 291 Campus Drive, Stanford, CA 94305, USA



AQUILION PRIME AND INFINIX GET TOP MARKS IN 2014 BEST IN KLAS AWARDS

In the 2014 Best in KLAS report for Medical Equipment & Infrastructure, Toshiba received top scores in both CT and cardiovascular X-ray. The Aquilion PRIME won Best in KLAS for CT 64-slice plus with a score of 93.5. The system received high marks in key performance categories, including functionality and upgrades, implementation and training, and sales and contracting.

Additionally, the Infinix was named category leader for cardiovascular X-ray, with a score of 90.8 against the competition. Overall, Toshiba ranked second in the report against the competition, with a score of 88.7, just 0.2 of a point short of the number one spot.

TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS EUROPE
 Product Marketing Group