

REPETISJON – Strålebiologi - Mekanismer (Kap 12)

Noen viktige begrep:

- Direkte strålingseffekt
- Indirekte strålingseffekt
- DNA – stråleskader (trådbrudd, baseskader, dimerer)
- Oksygeneffekt
- Reparasjonsmekanismer (Base-excision repair)
- Cellesyklus og varierende strålefølsomhet
- Hypersensitivitet
- Apoptose
- Adaptiv respons
- Celle kommunikasjon, Bystander effekt
- Dose og dose rate effekt
- Mutasjon (somatisk, genetisk)

Type of damage in DNA	Metabolism induced lesions pr cell pr day	Radiation induced lesions pr cell pr day (assuming 2 mGy/yr)	Radiation induced lesions pr cell pr Gy
Single Strand Break (ssb)	10 000 - 55 000	0.003 – 0.006	500 - 1000
Base loss	12 600	?	?
Base damage	3 200	0.006 – 0.012	1000 - 2000
Double Strand Break (dsb)	8	0.00022	40
DNA-DNA Cross links	8	0.00017	30
DNA-Protein Cross links	some	0.0008	150
Local Multiple Damage Sites *	?	?	a few ?

Biologiske effekter på cellenivå – ved eksponering for ioniserende stråling

Tidligere

- DNA-skade var det eneste viktige *target*.

Nå

- DNA-skade er ikke det eneste viktige *target*.
- Ioniserende stråling aktiverer et *cellulært nettverk av forsvars- og reparasjonsprosesser*. (bl.a. **adaptiv effekt, apoptose, bystander effect**)
- Aktiveringen av disse prosessene avhenger både av *dose* og av *dose rate*.

Apoptose

- **Programmeert celledød ("selvmord")**
- **Viktig mekanisme for å uskadeliggjøre feilreparerte gener.**
- **Cellen dør, men vevet eller organismen beskyttes.**

Adaptiv respons

- **En liten stråledose, *trigger dose*, beskytter systemet mot skader som forårsakes av større stråledoser**
- *triggerdosen*
 - **øker reparasjons prosessene i DNA** (inkludert *dobbel trådbrudd*)
 - **beskytter også mot andre skadelige "stoffer"** (kjemikalier , uv)
 - **Størrelsen på triggerdosen varierer; 1-100 mSv**
 - **Bskyttelsestiden varierer (timer-døgn)**
- **Celler responderer forskjellig - ikke alle viser adaptiv respons**

***Bystander effekt* - Celle kommunikasjon** stålingsinduserte effekter i ikke-bestrålte celler

- *Bystander effekten* observeres i ikke-bestrålte celler og organer som følge av **signallering fra bestrålte celler**.
- De ikke-bestrålte cellene oppfører seg som om de hadde blitt bestrålt.
- Bystander effekten kan være både **skadelig** og **beskyttende**. (f.eks. økt reparasjonsaktivitet, apoptose, adaptive response, kromosonforandringer, genomisk ustabilitet, celledød)
- Effekten **kan være mer avhengig av genotypen enn av stråleeksponeringen**.

Hypersensitivitet

- **Dødsraten ved lave doser er svært høy under en bestemt doseterskel;** ved doser over doseterskelen avtar dødsraten og følger til slutt "normal" overlevelseskurve.
- Dosevinduet for hypersensitivitet: fra noen få mGy til noen hundre mGy.
- Ikke alle celler er hypersensitive.
- Hypersensitivitet avhenger av dose og doserate.
- Tiden (antall cellecykluser) som cellen forblir hypersensitiv varierer mye.
- Mekanismene som er involvert er ikke kjent fullt ut; apoptose er en sannsynlig mekanisme.

Oppsummering av lav dose/dose-rate respons

- **svært lave doser** (<1mGy)
 - ingen signallering
 - den skadde cellen vil trolig dø (beskytter organismen)
- **litt høyere** (opptil noen hundre milligray)
 - signallering
 - DNA-reparasjon og apoptose konkurrerer.
 - Sluttresultatet avhenger av effektiviteten av reparasjonsapparatet og induksjonen av celledød.
- **svært lave doserater** (< 1.5 mGy/min)
 - ingen signallering
 - den skadde cellen vil trolig dø (beskytter organismen)
- **litt høyere doserater** (aktivert ved 5 mGy/min)
 - signallering
 - DNA-reparasjon og apoptose konkurrerer.
 - Sluttresultatet avhenger av effektiviteten av reparasjonsapparatet og induksjonen av celledød.

Oppsummering lav dose/doserate respons *forts.*

- **Den fysiske responsen er den samme** for høye og lave doser og doserater.
- **Den celleulære responen er IKKE den samme** for høye og svært lave doser og doserater.
- Store individuelle forskjeller i signalleringen. Kan variere m.h.p. celletype, vevstype, organ og individ.
- Effektene kan være både **skadelige** og **beskyttende**.
- Effektene kan være mer avhengig av individets **genotype** enn av selve strålingen.
- Induksjon av **stråleskade** er **lineær med dose**.
- **Cellulær respons på stråling er IKKE lineær med dose**.

REPETISJON – Store Doser (Kap 10)

Noen viktige begrep:

- Store doser: doser større enn 1-2 Gy
- Midlere stråledoser: doser i området 200 mGy - 1 Gy
- LD₅₀ –doser
- Akutte skader (kort tid etter eksponering, store doser, terskelverdi)
- Stokastiske skader (langtidseffekter, f.eks kreft, sannsynligheten kan øke etter store doser)

Eksempler på bruk/forekomst av store doser:

- Industri (sterilisering, vannrensing, matvarebestråling)
- Stråleterapi (lokale og helkroppsdoser, ekstern og intern bestråling)
- Ulykker
- Atombombesprengninger

Akutte skader

- **Strålefølsomhet varierer for ulike celletyper**
 - **Hurtigdelende, ikke-differensierte celler, er mest følsomme** (beinmarg, eggstokker, testikler, epitelvev)
- **Beinmarg-syndromet**
 - Ødelegger stamcellene og gir reduksjon i blodlegemene (*granulu-, trombo- og erythrocytter*)
 - Anemi, blødninger, infeksjoner
 - Dominerende dødsårsak ved doser **2-10 Gy**
- **Mage/tarm syndromet**
 - Skader på epitelvev i tarm gir alvorlige infeksjoner fra tarmfloraen
 - Mage- og tarmsmerter, oppkast, diaré, væsketap, infeksjoner
 - Dominerende dødsårsak ved doser **10-100 Gy**
- **Sentralnerve-syndromet**
 - Skader på hjernens nerveceller og blodårer gir økt trykk i hjernen. (*Respirasjonssenteret muligens spesifikt utsatt*)
 - "Epileptiske" anfall, slapphet, oppkast, diaré, skjelvinger, koma, respirasjonsproblemer
 - Dominerende dødsårsak ved doser **over 100 Gy**

REPETISJON – Små Doser (Kap 11)

Noen viktige punkt:

- Små doser: helkropps doser under ca 100-200 mGy
- Stokastiske skader
- Kreft
- Genetisk endringer
- Latenstid
- Doseterskel
- Dosehastighet (doserate)
- Reparasjonsmekanismer
- Epidemiologi (muligheter; begrensninger; usikkerhetsfaktorer i dose-estimat, diagnose og kontrollgruppe; potensielle problem med *kollektiv dose*)
- Risiko (relativ risiko, absolutt risiko, excess risiko, statistisk signifikans)
- Japan-studiene (resultater og konklusjoner basert på studiene av overlevende etter Hiroshima og Nagasaki bombene)
- Doseeffektkurver (LNT, terskel, hormese)
- Beregning av Risikofaktorer (kombinasjon av observasjoner og modeller)

Relativ risiko

RR= Kreft i observasjonsgruppe / Kreft i kontrollgruppe

RR=1 INGEN risiko, RR>1 Økning i skade, RR<1 Reduksjon i skade

Excess Relativ Risiko

ERR = RR – 1 (ERR=0 INGEN risiko)

Absolutt Risiko

AR = Kreft i observasjonsgruppe - Kreft i kontrollgruppe

Angir absolutt antall

Mange problemer knytta til Epidemiologiske studier:

- I hvilken grad er Observasjons- og Kontrollgruppene like?
- Hvor nøyaktig er tallsettingen av "faktorene" som studeres? (dosebestemmelsen, diagnosen)
- Hvor stor er kreftendringen i forhold til den naturlige kreftforekomsten?
- Kan resultatene generaliseres mhp nasjonalitet, bosted, kjønn, alder, rase, etc, etc ?

Konklusjon – så langt fra mange hundre studier av helseeffekter på mennesker som følge av både lave og høye stråledoser

- **Effekter avhenger av dosestørrelsen!**
- Svært høye akutte helkropps doser ($\approx 2-3$ Sv og større): fare for akutte effekter
- Midlere akutte helkropps doser ($> 0,5$ Sv): liten økning i risiko for langtidseffekter
- Små helkropps doser ($< 100-200$ mSv): liten eller ingen risiko for helseeffekt
- **Ikke påvist negative langtidseffekter ved akutte helkropps doser under 100-200 mSv.**
- **Ikke påvist negative helseeffekter knyttet til høy bakgrunnstråling.**
- Ikke påvist arvede (genetiske) effekter som følge av stråling hos mennesker uansett dosestørrelse.