

## VEDLEJŠÍ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ IV: JEJICH TEORETICKÝ A PRAKTICKÝ VÝZNAM

<sup>1</sup>Jan ÖSTERREICHER, <sup>2</sup>Jürgen VOGT, <sup>2</sup>Tilman BUTZ, <sup>3</sup>Leoš NAVRÁTIL, <sup>1</sup>Aleš MACELA

<sup>1</sup>Ústav radiační a biologické ochrany Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

<sup>2</sup>Abteilung für Nukleare Festkörperphysik, Fakultät für Physik und Geowissenschaften, Universität Leipzig, SRN

<sup>3</sup>Katedra radiologie Zdravotně sociální fakulty, Jihočeská univerzita, České Budějovice

### Souhrn

*V poslední části cyklu o vedlejších účincích ionizujícího záření je uveden teoretický a praktický význam tohoto typu poškození. V teoretické oblasti výsledky studia vedlejších účinků dokládají zejména neplatnost lineárně-kvadratického modelu vzniku stochastických účinků. V praxi může výzkum vedlejších účinků ovlivnit současně principy a praxi radiační ochrany. Výsledky výzkumu dokládají, že četnost radiačně indukovaných nádorových onemocnění a mutací DNA je vyšší, než jaká vyplývá z lineárně-kvadratického modelu.*

**Klíčová slova:** Ionizující záření; Vedlejší účinky; Význam.

### Bystander Effects of Ionizing Radiation IV: The Impact on Theory and Practise

#### Summary

*This study summarizes the theoretical impact of bystander effect research on radiation biology and describes the results of bystander effect aimed studies on practice. It follows from bystander effect research that the frequency of radiation-induced stochastic effects as carcinomas and DNA mutations is higher than recent values derived from the invalid linear-quadratic model.*

**Key words:** Ionizing radiation; Bystander effects; Impact.

#### Teoretický a praktický význam vedlejších účinků

Z výše uvedeného se můžeme domnívat, že vedlejší účinky ionizujícího záření lze vyvolat jen v případech funkční buněčné signalizace a mezibuněčné komunikace. Vedlejší účinky mají největší důležitost u velmi nízkých dávek ionizujícího záření, což znamená do 0,2 Gy. V tomto dávkovém rozmezí je četnost vedlejších účinků vhodným odůvodněním pro vyšší frekvenci stochastických účinků, než jaká vyplývá z lineárně-kvadratického modelu (1, 5).

Tedy, teoretickým dopadem studia vedlejších účinků ionizujícího záření je zjištění, že lineárně-kvadratický model četnosti stochastických účinků neodpovídá skutečnosti u velmi nízkých a nízkých dávek ionizujícího záření, tj. v lineární části křivky (1). Další následné experimenty pak potvrdily chybnost lineárně-kvadratického modelu v dávkovém rozmezí kolem 1 Gy, kdy byla pozorována frekvence stochastických účinků cca 2–4krát vyšší, než jaká byla odvozena z lineárně-kvadratického modelu (4).

#### Radiační ochrana

V této oblasti lze očekávat největší změny. Principy, kterými se problematika radiační ochrany řídí, jsou odůvodněnost ochrany, adekvátní ochrana a princip osobních limitů efektivních dávek. Všechny tři principy se dosud řídí prokazatelně neplatným lineárně-kvadratickým modelem.

Revizí lineárně-kvadratického modelu bude nejvíce ovlivněn princip limitu efektivních dávek. Pokud z experimentálních studií vyplývá, že četnost stochastických účinků je v oblasti nízkých a velmi nízkých dávek záření asi 2–4krát vyšší (1, 4), než jaká vyplývá z dosud používaného modelu, znamenalo by to snížení současně platných limitů efektivní dávky u pracovníků v riziku i u civilního obyvatelstva.

Avšak snížení limitu efektivních dávek není levnou záležitostí. Princip adekvátní ochrany je založen na rovnováze. Na jedné straně nákladů je ochrana pracovníků v rizikových režimech i civilního obyvatelstva před významnými zdroji ionizujícího záření a na druhé straně hodnota odvrácené efektiv-

ní dávky, která je finančně odvozena od hodnoty života (což je sice „nelidské“, ale jde o jedinou prakticky realizovatelnou cestu). Budeme-li podle revidovaného lineárně-kvadratického modelu zvyšovat ochranu všech významnějších zdrojů ionizujícího záření tak, aby byla dodržena dnes předpokládaná úroveň četnosti stochastických účinků ionizujícího záření v populaci odvozená od lineárně-kvadratického modelu, pak tato cesta bude nesmírně finančně nákladná. Naopak, zachováme-li současné nominální hodnoty limitu efektivních dávek, pak je nutné předpokládat, že četnost radiačně indukovaných karcinomů a mutací DNA v populaci pracovníků v rizikových režimech i u civilního obyvatelstva je vyšší, než se předpokládalo. Ale ani tato cesta není bez finančního zatížení, zejména vezme-li v úvahu forenzní hledisko, kdy stát bude soudně napadán při jakémkoli výskytu nádorového bujení a výskytu mutace u obyvatelstva žijícího v blízkosti významných zdrojů ionizujícího záření.

Zvýšeným nákladům vyplývajícím z uvažované revize lineárně-kvadratického modelu neujde ani vojenská zdravotnická služba. Jelikož v současnosti se za spodní hranici dispenzarizace vojáků považuje hranice 0,5 Gy, je pravděpodobné, že nová hranice (posunutá například na hodnoty 0,1–0,2 Gy) finančně zatíží rozpočet vojenské zdravotnické služby za opakované lékařské prohlídky u těch složek armády, jejichž příslušníci se budou podílet na misích i v oblastech s nízkým dávkovým příkonem. Tento fakt a forenzní hledisko samotné mohou navodit změny v plánování vojenských operací v takovýchto oblastech.

### **Abskopální účinky u pacientů po radioterapii**

Lepší porozumění vedlejším účinkům ionizujícího záření může být novým impulsem pro studium abskopálních (vzdálených) účinků záření. Abskopální účinky u pacientů ozářených z nejrůznějších příčin, jako jsou např. bolesti hlavy či kloubů, jsou v literatuře dlouho známé a dobře popsány, ačkoli přesná příčina těchto stavů nebyla nalezena.

Můžeme uvést dva příklady potvrzených abskopálních účinků. Jedním z nich je zánětlivá odpověď v horní části plic, které byly při ozáření báze plicní odstíněny (2). Druhým případem jsou klinické remise časných stadií non-hodgkinových lymfomů po jednorázovém ozáření dávkou 0,2 Gy (6).

Podobnost mechanismu vedlejších účinků ionizujícího záření a fenoménu abskopálních účinků

dává vzniknout představě, že abskopální účinky záření jsou jen klinicky manifestovanými následky vedlejších účinků záření. Nicméně, i zde je nutné provést řadu experimentálních a klinických studií.

### **Výhledy do budoucnosti**

Úkolem budoucího studia vedlejších účinků bude nejdříve identifikace všech mechanismů a látek schopných indukovat vedlejší účinky. K tomu přistupuje nutnost lepšího poznání mechanismů signální transdukce a jejich ovlivnění. Dále je také nutné objasnit pravděpodobnostní poškození jednotlivých genů a popsat změněnou skladbu aktivovaných genů včetně nalezení cest na funkční normalizaci genu v buňkách reagující na látky indukující vedlejší účinky. K tomu přistupuje přesné zjištění četnosti vedlejších účinků na typu, energii a dávce záření u ozářené populace. Významnou pomocí v této oblasti bude využití a další rozvoj mikroozářovacích technologií. Po poznání všech jednotlivých mechanismů vedoucích k vedlejším účinkům bude možné přistoupit k jejich efektivnímu utlumení. Podání látek inhibujících dané mechanismy však bude možné jen před ozářením samotným.

V neposlední řadě výsledky studia vedlejších účinků budou využity i při uvažované revizi lineárně-kvadratického modelu četnosti stochastických účinků ionizujícího záření, jenž významně ovlivní problematiku praxe radiační ochrany.

### **Závěr**

Ačkoli existence vedlejších účinků byla známa po desetiletí, v klasických učebnicích radiobiologie o této problematice nenajdeme mnoho zmínek. Zejména pak v českém a slovenském písemnictví jsou ojedinělé. Výjimku tvoří práce profesora Kuny a jeho spolupracovníků (3) z druhé poloviny 80. let. Proto je nyní nezbytné doplnit vyučovaná schémata účinků ionizujícího záření.

K přímému poškození buněk při ozáření dochází v důsledku poškození DNA prolétajícími fotony a částicemi. K nepřímému poškození DNA s následným ovlivněním všech buněčných pochodů pak dochází prostřednictvím radiolýzy vody a tvorby zejména kyslíkových radikálů. K těmto dvěma typům poškození je možné přiřadit třetí. Jsou jimi vedlejší účinky záření, které jsou definovány poškozením DNA v sousední neozářené tkáni vznikající

jako následek nefyziologické komunikace ozářených buněk s jejich okolím.

Možnosti ovlivnění vedlejších účinků ionizujícího záření jsou definovány schopností regulovat poškozené signální cesty a inhibovat všechny mechanismy vedoucí k nefyziologickým signálům.

Vzhledem k intenzitě projevu vedlejších účinků a nutnosti případné intervence v řádu minut po ozáření je tato oblast předmětem zájmu vědních a klinických disciplín, které se zabývají účinkem velmi nízkých dávek ionizujícího záření.

#### Literatura

1. BRENNER, DJ. – LITTLE, JB. – SACHS, RK. The bystander effect in radiation oncogenesis II. A quantitative model. *Radiat. Res.*, 2001, vol. 155, p. 402–408.
2. KHAN, MA. – HILL, RP. – VAN DYK, J. Partial volume rat lung irradiation: an evaluation of early DNA damage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, vol. 40, p. 467–476.
3. KUNA, P. Modifikace abscopálních účinků gama ozáření hlavy myši cystaminem. *Čs. Radiol.*, 1986, vol. 40, p. 345–352.
4. MARPLES, B. – JOINER, MC. The response of Chinese hamster V79 cells to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population. *Radiat. Res.*, 1993, vol. 133, p. 41–51.
5. SAWANT, SG. – RANDERS-PEHRSON, G. – GEARD, CR., et al. The bystander effect in radiation oncogenesis I: Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbours of irradiated cells. *Radiat. Res.*, 2001, vol. 155, p. 397–401.
6. REES, GJ. Abscopal regression in lymphoma: a mechanism in common with total body irradiation? *Clin. Radiol.*, 1981, vol. 32, p. 475–480.

Korespondence: Mjr. doc. MUDr. Jan Österreicher, Ph.D.  
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně  
Třebešská 1575  
500 01 Hradec Králové  
e-mail: osterreicher@pmfhk.cz

Do redakce došlo 17. 6. 2002

---