

# FYZIOLOGICKÉ PROCESY V BUŇKÁCH A TKÁNÍCH PO OZÁŘENÍ – 4 R

4R jsou vrozené fyziologické mechanismy reakce na poškození způsobené ionizujícím zářením. Jedná se o Reparaci (na buněčné úrovni), Regeneraci, Redistribuci a Reoxygenaci (na tkáňové úrovni). Nově se v literatuře objevuje pojem 5R, přidává se ještě Radiosenzitivita.

Tyto mechanismy nastupují mezi jednotlivými frakcemi, proto je třeba frakcionaci terapie důkladně zvážit vzhledem ke komorbiditám pacienta!!!

## 1) REPARACE

- oprava poškozených buněk zdravých i nádorových po ozáření
- probíhá před checkpointem
- ozařování musí přijít v době, kdy není žádný checkpoint nablízku (každý člověk denně prodělá 100 maligních zvrátů, ale je to opraveno)
- souhrn reparačních pochodů se nazývá: Elkindův fenomén

IZ poškozuje především DNA:

### a) SSB = single strand brake

- jednořetězcový zlom (reparace DNA ligázou, která dodá báze podle předlohy)

### b) DSB = double strand brake

- dvouřetězcový zlom
- existují dva způsoby jak opravit 2řetězcový zlom:
  - I. homologní rekombinace = HR: velmi složitý proces, přesnější. Přerušená DNA musí najít odpovídající úsek v jiné části DNA a doplní, co chybí = dokonalá oprava
  - II. nehomologní END-joining - není k dispozici druhá dvoušrobovice DNA a zlom je opraven nehomologně, dle možností, které báze jsou k dispozici - „spojení dvou konců“ - *pomocí enzymu a různých předloh, které jsou zrovna k dispozici, se nějak dosyntetizuje molekula DNA, narychlo se spojí a funguje, dál, ale ovšem vypadá jinak* - jednodušší proces, ale velmi náchylný k mutacím, i když se opraví => mutace => smrt buňky - prosté napojení (vznikne celá molekula, ale neprojde kontrolním bodem)

Míra poškození DNA závisí na:

**a) radiosenzitivitě nádorů**

- na ochotě se nechat zářením zabít
- čím radiosenzitivnější, tím více DSB může napáchat nenapravitelných změn

**b) relativní biologická účinnost (RBU)**

- faktor, vyjadřující poměr biologické účinnosti jednoho záření k jinému druhu, referenční je RTG záření o energii 250 keV
- např.; stejná dávka téhož záření ve stejném objemu, ale různé tkáně nemá stejný biologický efekt
- čím vyšší RBU, tím vyšší hustota ionizace, tím větší poškození DNA

<u>druh záření</u>	<u>RBU</u>
RTG 250 keV	1
elektrony (beta záření)	1
<sup>60</sup> Co	0,8
brzdné záření 22 MeV	0,7
neutrony	5-10
protony	1-1,3
alfa záření	20

**2) REGENERACE (REPOPULACE)**

- tkáň je celkem hierarchicky uspořádána (kmenové buňky čekají na výzvu, aby zasáhly
- náhrada zničených buněk buňkami z klidové fáze buněčného cyklu (G<sub>0</sub>), které přechází do proliferujícího stadia (citlivé na záření)
- na úroveň tkáně = týká se tkáně
- každá tkáň obsahuje buňky: mateřské buňky (klonogenní) a dceřiné buňky (efektorové)

<u>K</u>	<u>E</u>
- (klonogenní) mateřské buňky - schopnost nekonečné proliferace=> produkce potomstva - zachovávají integritu tkáně - podléhají asymetrickému dělení	- (efektorové) dceřiné buňky - omezený životní cyklus => smrt - plní funkci tkáně

Za normálních (fyziolog.) podmínek:

- probíhá v buňkách asymetrické dělení. (z jedné mateřské buňky vznikne jedna mateřská a jedna dceřina buňka)
- K => E (několik dělení a pak t = cell los)  
=> K (nahradí původní K => konstantní počet)

CELL LOS = procentuální srovnání proliferace a buněčných ztrát

Zdravá tkáň: CL = 100% - pokud není ztráta... 100% oproti růstu => roste tumor

### Za ozařovacích podmínek:

- při běžné radioterapii, normofracionaci

- a) symetrické dělení: nastává při úbytku E, protože tkáň má snahu zachovat funkci zarudnutí kůže, iradiační enteritida... = při ozařování ubývá efektorových buněk = kmenové buňky dostanou podnět k dělení – dělí se symetricky na 2 efektorové buňky a tak klesá počet kmenových buněk a fce tkáně je obnovena (K => E => K)
- b) akcelerovaná repopulace: = znovu obnovení počtu kmenových buněk - na konci 3. týdne je kritický nedostatek K => produkce pouze K – ztráta funkce orgánu => potíže
- c) obnovení homeostázy – konec ozařování  
K => E  
=> K

### 3) REDISTRIBUCE

Při ozáření dochází k poškození nádorových buněk v radiosenzitivních fázích (S nebo M fáze). To má za následek určitou synchronizaci v buněčné populaci a v optimálním případě posun nádorových buněk směrem k M fázi buněčného cyklu.

- přeskupení, nemá klinický význam
- při ozařování jsou buňky v různých fázích buněčného cyklu => vlivem ozařování => SYNCHRONIZACE – buňka v citlivé fázi => smrt, zůstanou pouze rezistentní

### 4) REOXYGENACE

- redukci nádorových buněk se zlepšuje zásobení kyslíkem, čímž se zvýrazňuje efekt záření na buňky (tzv. kyslíkový efekt), které jsou citlivější na ozáření.
- záření působí kyslíkové radikály, které jsou toxické pro molekulu DNA => záření je závislé na O<sub>2</sub>

### OER = kyslíkový efekt (Oxygen Effect Ration)

- přítomnost kyslíků ve tkáni podporuje vznik radikálů a brání reparativním pochodům v buňce
- je schopnost molekulárního kyslíků, přítomného v ozařovaném prostředí během ozáření, zvyšovat rozsah a závažnost radiačních efektů
- poměr počtu přežívajících buněk v anoxickém prostředí k počtu buněk přežívajících v prostředí saturovaném kyslíkem
- (záření o vysokém L většinou poškozuje buňky přímo letálně, takže nepotřebuje přítomnost O<sub>2</sub>)
- nádory jsou špatně zásobeny kyslíkem, neboť rostou chaoticky, přes sebe, nekoordinovaně a stejně chaoticky si vytvářejí cévní zásobení => NADORY JSOU VELMI HYPOXICKÉ
- platí, že: čím agresivnější nádor, tím hypoxičtější a naopak
- málo kyslíku => málo kyslíkových radikálů => zeslabují účinky IZ (výrazně špatný vliv na radioterapii)

- při ozařování nejprve zmírají dobře oxygenované buňky
- redukcí tumorových buněk dojde ke snížení tlaku uvnitř, lepší oxygenace => zničení buněk
- některé tumory jsou hypoxické již původně (genetická vlastnost), souvisí se stupněm agresivity tumoru. Málo diferenciované tumory jsou extrémně hypoxické (adenokarcinom, melanom, glioblastom) – extrémně radiorezistentní, reoxygenace nehraje v radioterapeutické léčbě roli

Reoxygenace druhotně vede k tomu, že buňky jsou radiosenzitivnější, neboť jsou více okysličené a můžeme je více poškodit.

Jsou 2 typy tkání:

1. **H – typ = hierarchický** – je zodpovědný za akutní nežádoucí účinky (závisí na počtu frakcí a celkové dávce)
2. **F – typ = flexibilní** – v oblasti nízkých dávek dochází k tzv. kolénku – jsou radiorezistentní
  - tyto tkáně jsou zodpovědné za pozdní radiační účinky (vřed)
  - v oblasti nízkých dávek nedochází k výraznému poškození jako v oblasti vysokých dávek

#### **Shrnutí:**

**Reparace:** oprava poškozených buněk zdravých i nádorových. Na reparačních procesech se podílejí různé enzymatické systémy, jejich souhrn se nazývá Elkindův fenomén. Reparační procesy nastupují již během ozáření a pokračují několik dalších hodin.

**Repopulace:** náhrada zničených buněk buňkami z klidové fáze buněčného cyklu (G0), které přecházejí do proliferačního stádia a stávají se citlivé na záření.

**Redistribuce:** při ozáření dochází k poškození nádorových buněk v radiosenzitivních fázích cyklu. To má za následek určitou synchronizaci v buněčné populaci a v optimálním případě posun všech nádorových buněk současně směrem k M fázi – v praxi nikdy nepotvrzeno!!!

**Reoxygenace:** redukcí nádorových buněk se zlepšuje zásobení kyslíkem, čímž se zvyšuje efekt záření na buňky, které jsou na ozáření citlivější – kyslíkový efekt.