



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΝΑΝΟΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΚΑΙ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ**



Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσική και Τεχνολογικές Εφαρμογές»

**Υπολογισμός – σύνθετων βλαβών DNA για
θεραπεία πρωτονίων με τον κώδικα
προσομοίωσης γρήγορου Monte Carlo MCDS**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του Περικλή Τσουκαλά

Επιβλέπων: Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τομέας Φυσικής,
ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ

Αθήνα

Οκτώβριος 2019

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Αλέξανδρο Γεωργακίλα ,Αναπληρωτή Καθηγητή του ΕΜΠ, για τη βοήθειά του στην περάτωση αυτής της διπλωματικής εργασίας, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και τη διάθεσή του να μοιραστεί τον πλούτο των γνώσεών του μαζί μου καθώς και να με καθοδηγήσει .Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Σπυρίδωνα Καλοσπύρο (Φυσικό,MSc) για την πολύτιμη βοήθειά του , για την αρωγή του στην εκμάθηση λογισμικών προσομοίωσης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για τα σχόλια και τις υποδείξεις του στη διεξαγωγή προσομοιώσεων και την ευρύτερη βελτίωση της εργασίας μου . Επίσης τον Δρ. Η Paganetti Καθηγητής Ογκολογίας Ακτινοβολίας, (Harvard Medical School) Για την πολύτιμη συνεισφορά με μετρήσεις, αλλά και με την τεχνογνωσία πάνω στην θεραπεία όγκων με πρωτόνια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....σελ 5

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες.....σελ 7
1.2 Αλληλεπίδραση των ιοντίζουσών Ακτινοβολιών με την Ύλη.....σελ 11
1.2.1 Αλληλεπιδράσεις φωτονιακών ακτινοβολιών με την ύλη.....σελ 11
1.2.2 Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο.....σελ 14
1.2.3 Φαινόμενο Compton.....σελ 17
1.2.4 Δίδυμη Γένεση.....σελ 18
1.2.5 Δευτερεύοντες μηχανισμοί αλληλεπίδρασης.....σελ 20
1.2.6 Απορρόφηση ακτίνων $-\gamma$σελ 20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΚΥΤΤΑΡΟ Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ DNA

2.1 Εισαγωγή στο κύτταρο.....σελ 22
2.2 Η δομή του ευκαριωτικού κυττάρου.....σελ 23
2.3 Το γενετικό υλικό.....σελ 26
2.4 Η δομή και ο ρόλος του DNA.....σελ 27
2.5 Ο κυτταρικός κύκλος.....σελ 29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 Επίδραση των Ιοντίζουσών Ακτινοβολιών στους Βιολογικούς Οργανισμούς

3.1 Εισαγωγή.....σελ 31
3.2 Μεγέθη που σχετίζονται με την ακτινοβολία.....σελ 33
A. LET Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας.....σελ 33
B. Ισοδύναμη δόση.....σελ 34
Γ. (Relative Biological Effectiveness, RBE) σχετική βιολογική αποδοτικότητα.....σελ 34
Δ. Δόση ακτινοβολίας.....σελ 35

3.3 Βιολογικά αποτελέσματα σε μοριακό επίπεδο.....σελ 36	σελ 36
A. Άμεση δράση.....σελ 36	σελ 36
B. Έμμεση δράση ή ραδιόλυση του νερού.....σελ 36	σελ 36
3.4 Καταστροφή του DNA του κυττάρου.....σελ 38	σελ 38
3.5 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA.....σελ 39	σελ 39
3.6 Βιολογικά αποτελέσματα σε κυτταρικό επίπεδο.....σελ 43	σελ 43
A. Γονιδιακές μεταλλάξεις.....σελ 43	σελ 43
B.Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....σελ 43	σελ 43
Γ. Κυτταρικός θάνατος.....σελ 44	σελ 44
3.7 Ο ρόλος του οξυγόνου	σελ 45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΡΩΤΟΝΙΑ

4.1 Εισαγωγή.....σελ 48	σελ 48
4.2 Αλληλεπίδραση πρωτονίων.....σελ 49	σελ 49
4.3 Ρυθμός απώλειας ενέργειας.....σελ 51	σελ 51
4.4 Εμβέλεια.....σελ 53	σελ 53
4.5 Πυρηνικές αλληλεπιδράσεις.....σελ 54	σελ 54
4.6 Κορυφή Bragg.....σελ 56	σελ 56
4.7 Καθορισμός θεραπευτικής απορροφημένης δόσης.....σελ 58	σελ 58
4.8 Ακτινοβολία διασποράς.....σελ 59	σελ 59
4.9 Γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο επιβίωσης.....σελ 60	σελ 60
4.10 Σχετική βιολογική αποδοτικότητα (RBE).....σελ 61	σελ 61
4.11 Πλεονεκτήματα θεραπείας πρωτονίων	σελ 62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ MONTE CARLO DAMAGE SIMULATION (MCDS)

5.1 Εισαγωγή στο MCDS.....σελ 64	σελ 64
5.2 Αρχεία εισόδου – εξόδου.....σελ 66	σελ 66
A. Αρχεία εισόδου.....σελ 66	σελ 66
B. Αρχεία εξόδου	σελ 67

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

6.1 Δέσμη πρωτονίων beam (22) ποσοστό οξυγόνου στο 10%.....σελ 73	
6.2 Δέσμη πρωτονίων beam (23) ποσοστό οξυγόνου στο 10%.....σελ 80	
6.3 Δέσμη πρωτονίων beam (21) με προσομοιώσεις για συγκέντρωση οξυγόνου 0% , 2% , 5% ,10% 20% , 100%.....σελ 87	
A. Δέσμη 21 ποσοστό οξυγόνου στο 10%.....σελ 87	
B. Σύγκριση με διαφορετικά ποσοστά O₂.....σελ 94	
6.4 Δέσμη πρωτονίων beam (31) ποσοστό οξυγόνου στο 10%.....σελ 96	
6.5 Δέσμη πρωτονίων beam (32) ποσοστό οξυγόνου στο 10%.....σελ 102	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ 109

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....σελ 119

Βιβλιογραφία.....σελ 125

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μία πολλά υποσχόμενη αντικαρκινική θεραπεία κερδίζει έδαφος διεθνώς και ήδη χρησιμοποιείται σε Ευρώπη, Αμερική και Ασία για περισσότερο από μία δεκαετία. Πρόκειται για την ακτινοθεραπεία πρωτονίων, που σε σύγκριση με την ήδη εφαρμοζόμενη ακτινοθεραπεία στην οποία χρησιμοποιούνται φωτόνια (ακτίνες Χ), έχει το αδιαμφισβήτητο πλεονέκτημα ότι «στοχεύει» τον όγκο, προφυλάσσοντας σε μεγαλύτερο βαθμό τους γύρω υγείς ιστούς, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ακτινοβολίας

Πρόκειται για μια μέθοδο ακτινοβόλησης των όγκων με πρωτόνια η οποία κατατάσσεται στις ακτινοθεραπείες υψηλής ακρίβειας (στερεοτακτική ακτινοθεραπεία). Σε θεωρητικό επίπεδο η ακτινοθεραπεία πρωτονίων μπορεί να γίνει σε κάθε καρκινικό όγκο είτε ενηλίκων είτε ακόμη και παιδιών. Σήμερα η ακτινοθεραπεία πρωτονίων εφαρμόζεται σε δημόσια και ιδιωτικά κέντρα της Ευρώπης, της Αμερικής και της Ιαπωνίας, ενώ βρίσκονται υπό κατασκευή περισσότερα από 20 νέα κέντρα διεθνώς. Πιο συγκεκριμένα στην Ευρώπη τα περισσότερα κέντρα είναι δημόσια, έχουν περιορισμένες θέσεις θεραπειάς και δέχονται ασθενείς μετά από αυστηρή επιλογή.

Η θεραπεία που προσφέρουν τα τελευταία χρόνια αφορά κυρίως σε:

- Μη μεταστατικούς ενδοκρανιακούς όγκους της βάσης του κρανίου σε παιδιά και ενηλίκους -με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης- που σε ορισμένες μορφές όγκων όπως το χαμηλής κακοήθειας χονδροσάρκωμα, αγγίζουν το 94%.
- Το μελάνωμα της ίριδας -με ποσοστό ίασης 98% - γεγονός που σημαίνει ότι διασώζεται το μάτι του ασθενούς.
- Τον καρκίνο του προστάτη με καλύτερη προστασία του ορθού (παχέος εντέρου) σε σύγκριση με τα φωτόνια

Σε αυτή τη διπλωματική εργασία μελετήσαμε μοντέλα για περιπτώσεις θεραπείας καρκίνου με πρωτόνια. Συγκεκριμένα κάναμε Monte Carlo προσομοιώσεις για τα πρωτόνια με τη χρήση του λογισμικού προσομοίωσης MCDS και υπολογίσαμε τους αριθμούς των διαφόρων τύπων ομαδοποιημένων βλαβών DNA ανά κύτταρο (DSBs, SSBs, NON-DSBs) για διαφορετικά ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου των κυττάρων του όγκου. Επίσης υπολογίσαμε τη σχετική βιολογική αποδοτικότητα (RBE) των πρωτονίων για DSB και NON-DSB βλάβες και σχεδιάσαμε το διάγραμμα του RBE συναρτήσει του βάθους του όγκου. Παρατηρήθηκε πως υπάρχει μια σχέση ανάμεσα στη ποσοστιαία συγκέντρωση του οξυγόνου και του αριθμού των βλαβών, όπως επίσης και ανάμεσα στον αριθμό των χρωμοσωμάτων και τον αριθμό των βλαβών. Παραθέσαμε διαγράμματα με τους αριθμούς των βλαβών συναρτήσει του βάθους του όγκου και της ενέργειας του σωματιδίου και για διάφορες τιμές συγκέντρωσης οξυγόνου {1}

ABSTRACT

A very promising anti-cancer therapy gains ground globally and has been already used in Europe, America and Asia for more than one decade. It's related to the radiotherapy of protons, which, in contrast with the already applied radiotherapy in which are being used photons (X-Ray), has the indisputable advantage that "targets" in tumor, preventing in larger degree the surrounding healthy tissues, which permits the administration of biggest dosage of radiation. It has to do with a method of irradiation of tumors with protons, which enlists in high accuracy radiotherapy (thigmotactic radiotherapy). At the theoretical level, the protons' radiotherapy can be applied in every cancerous tumor either in adults or in children. Nowadays the protons' radiotherapy is being applied in public and private centers of Europe, America and Japan, while there are under construction more than 20 new centers globally. In particular, in Europe most of the centers are public, have restricted therapy's posts and they accept patients after severe choice.

The therapy which is offered over the years has to do basically with:

- Non – metastatic into – skull tumors of the base of the skull in children and adults – with a percentage of quinquennial survival – and in some forms of tumor, they reach the 94%.
- The melanoma of iris – with a percentage of healing 98%, which means that the patient's eye survives.
- The prostate's cancer with better protection of the rectum (large intestine) in contrast with the photons.

In this dissertation we examined models for cases of cancer's treatment with protons. Specifically, we made Monte Carlo simulations for the protons, using the simulation's software MCDS and we calculated the numbers of multiple types of clustered malfunctions DNA per cell (DSBs, SSBs, NON-DBSs) for different rates of cells' oxygen concentration of the tumor. Also, we calculated the protons' relative biological effectiveness (RBE) for DSB and NON-DSB malfunctions and we designed the diagram of RBE as a function of the tumor's depth. It was observed that there is a relation between the percentage-concentration of oxygen and the malfunctions' number, as well as between the chromosomes' number and the malfunctions' number. We cited diagrams with the numbers of malfunctions as a function of the tumor's depth and the particle's energy and for multiple rates of oxygen's concentration

1ο Κεφάλαιο

“ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ”

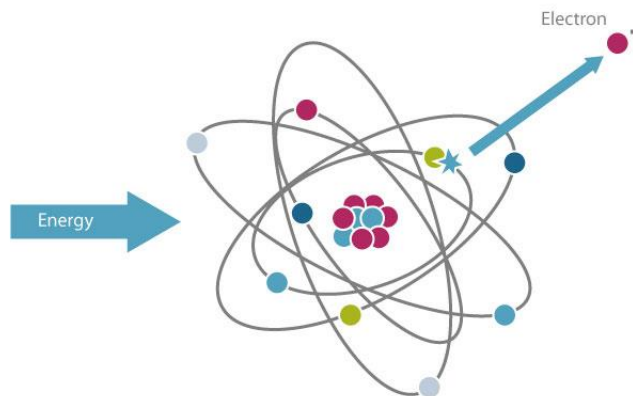
1.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες

Ιοντίζουσες είναι οι ακτινοβολίες που μεταφέρουν ενέργεια ικανή να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, να διασπάσει βίαια χημικούς δεσμούς και να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου είναι η βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στοιβάδες του, λόγω εξωτερικού αιτίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή δύο αντίθετα φορισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου. Οι γνωστότερες ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι ακτίνες X που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, καθώς και οι ακτινοβολίες α, β, και γ που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες ατόμων.

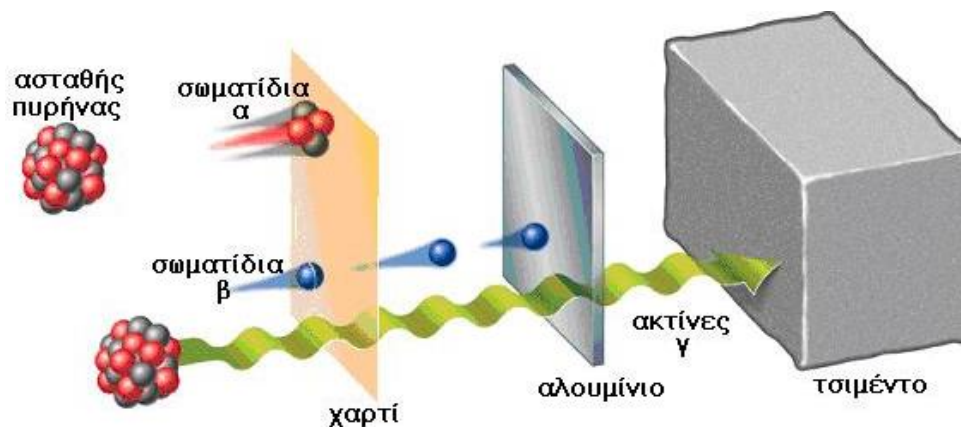
Ακτινοβολία α: Σωματιδιακή ακτινοβολία που αποτελείται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια. Έχει μικρή διεισδυτικότητα και μπορεί να αποκοπεί από ένα φύλλο χαρτί. Είναι δύσκολα ανιχνεύσιμη και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης.

Ακτινοβολία β: Σωματιδιακή ακτινοβολία που αποτελείται από αρνητικά φορισμένα ηλεκτρόνια ή θετικά φορισμένα ποζιτρόνια. Είναι πιο διεισδυτική από την ακτινοβολία α, αλλά μπορεί να αποκοπεί από φύλλα πλαστικού ή λεπτά μεταλλικά φύλλα. Αποτελεί κίνδυνο εξωτερικής έκθεσης ματιών και δέρματος και κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης. Ο βαθμός ανίχνευσης εξαρτάται από την ενέργεια των β σωματιδίων.

Ακτινοβολία X ή γ: Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ενέργειας ικανής να προκαλέσει ιοντισμό. Για θωράκιση χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί χάλυβας, μόλυβδος ή σκυρόδεμα (ή ένας συνδυασμός). Είναι πολύ πιο διεισδυτική από την β ακτινοβολία και αποτελεί κίνδυνο εξωτερικής και εσωτερικής έκθεσης. Μπορεί να ανιχνευθεί ευκολότερα από την ακτινοβολία α και β



Εικόνα 1.1.1 : Ιοντισμός ατόμου {2 }



Εικόνα 1.1.2 :Δεισδυτική ικανότητα ακτινοβολιών α, β, γ {2 }

Η έκθεσή μας σε ακτινοβολία είναι καθημερινή. Στο φυσικό περιβάλλον στο οποίο ζούμε η ακτινοβολία προέρχεται από το έδαφος και την ατμόσφαιρα. Ειδικότερα, τα πετρώματα, το νερό και ο αέρας περιλαμβάνουν φυσικά ραδιενεργά στοιχεία, όπως είναι το κάλιο, το ράδιο, το ουράνιο και το ραδόνιο. Το ραδόνιο είναι ευγενές αέριο που εκλύεται από το έδαφος και τα οικοδομικά υλικά και στο οποίο αποδίδεται το μεγαλύτερο μέρος της ετήσιας δόσης ακτινοβολίας που λαμβάνει ο οργανισμός μας. Η ακτινοβολία του εδάφους σε δεδομένη θέση εξαρτάται άμεσα από τη γεωλογική σύσταση των πετρωμάτων της περιοχής.

Η επιφάνεια της γης δέχεται συνεχώς και κοσμική ακτινοβολία, η οποία προέρχεται από το διάστημα, δηλαδή από τον ήλιο, καθώς και άλλες άγνωστες ακόμη αστρικές πηγές. Αύξηση της κοσμικής ακτινοβολίας έχουμε κατά τις εξάρσεις της ηλιακής δραστηριότητας. Η κοσμική ακτινοβολία κατά τη διέλευσή της μέσα από τα στρώματα της γήινης ατμόσφαιρας απορροφάται μερικώς και η έντασή της μειώνεται σταδιακά με αποτέλεσμα να είναι σχετικά εξασθενημένη στο επίπεδο της επιφάνειας της θάλασσας.

Η τροφική αλυσίδα αποτελεί ακόμη μια φυσική πηγή πρόσληψης ραδιενεργών στοιχείων. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του καλίου ($K-40$), ενός μετάλλου απαραίτητου σε κάθε οργανισμό.

Εκτός όμως από το φυσικό περιβάλλον, οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες παράγονται και χρησιμοποιούνται καθημερινά:

- στην ιατρική για λόγους διάγνωσης και θεραπείας. Η χρήση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας στην ιατρική είναι διαδεδομένη σε όλο τον κόσμο. Οι διαγνωστικές διαδικασίες, και ιδιαίτερα η χρήση των ακτίνων Χ, είναι η πιο κοινή εφαρμογή της ακτινοβολίας στην ιατρική. Οι διαγνωστικές εκθέσεις χαρακτηρίζονται από αρκετά χαμηλές δόσεις στους ασθενείς που είναι επαρκείς για να παρέχουν τις απαραίτητες κλινικές πληροφορίες. Αντίθετα, οι θεραπευτικές εκθέσεις που κατά

κύριο λόγο χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου είναι λιγότερο συχνές και περιλαμβάνουν πολύ υψηλότερες δόσεις.

- στη βιομηχανία: ραδιογραφίες, ακτινοβολητές για αποστείρωση υλικών, συσκευές για έλεγχο ποιοτικών παραμέτρων, κ.ά.
- στην παραγωγή ενέργειας (πυρηνικά εργοστάσια),
- στη γεωργία, στην έρευνα και στην εκπαίδευση.

Η ενέργεια των ιοντιζουσών ακτινοβολιών μετρείται σε μονάδες του (eV) , που ορίζεται ως η ενέργεια που προσλαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο όταν επιταχυνθεί μέσω μιας διαφοράς δυναμικού ενός Volt.

Μονάδα μέτρησης της δόσης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι το $1\text{Gy}=1\text{ J/kg}$

Η έκθεση σε πολύ μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας μπορεί να επιφέρει άμεση καταστροφή κυττάρων, οργάνων και συστημάτων και να οδηγήσει ενίοτε στο θάνατο. Δόσεις που οδηγούν σε άμεσα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μόνο σε μεγάλα ραδιολογικά ή πυρηνικά ατυχήματα. Για σχετικά χαμηλές δόσεις, μικρότερες από αυτές που οδηγούν σε άμεσα αποτελέσματα, υπάρχει στατιστικά η πιθανότητα μελλοντικής εμφάνισης καρκίνου, της οποίας το μέτρο είναι ανάλογο της δόσης. Ιδιαίτερη σημασία έχουν οι βλάβες εκείνες που προκαλούνται στο γενετικό υλικό του κυττάρου, διότι αυτές συνδέονται τόσο με τη μεταβίβαση κληρονομικών ανωμαλιών στους απογόνους όσο και με τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Η αποκτηθείσα γνώση μας επιτρέπει με βεβαιότητα να συγκαταλέξουμε τις ακτινοβολίες στους 4000 και πλέον καταγεγραμμένους καρκινογόνους παράγοντες κατά κανόνα χημικά και φαρμακευτικά προϊόντα της σύγχρονης τεχνολογίας που υπονομεύουν καθημερινά τη ζωή μας. Στην κλίμακα επικινδυνότητας, οι ακτινοβολίες κατατάσσονται στους σχετικά ήπιους καρκινογόνους παράγοντες {2 }

Οι καρκινογόνοι παράγοντες σχηματικά διακρίνονται σε δύο ομάδες: σε εξωγενείς παράγοντες, οι οποίοι ενοχοποιούνται για περισσότερα από 90% των περιστατικών καρκίνου και σε ενδογενείς παράγοντες. Σε 5 - 10% των περιπτώσεων η πρώτη μετάλλαξη του κυττάρου που θα οδηγήσει στον διηθητικό καρκίνο κληρονομείται. Οι εξωγενείς παράγοντες συνοπτικά διακρίνονται σε χημικά καρκινογόνα, βιολογικού τύπου και φυσικά καρκινογόνα.

- Χημικά καρκινογόνα. Με άμεση δράση: αλκυλοποιητικοί παράγοντες b-rgorinolactone, 1-actelyl-imidazole me, με έμμεση προκαρκινική δράση (πρέπει να ενεργοποιηθούν μεταβολικά): Πολυκυκλικοί/ ετεροκυκλικοί υδρογονάνθρακες, αρωματικές αμίνες αφλατοξίνες, νιτροζαμίνες, χρώμιο, χλωριούχο βινύλιο, νίκελ κ.α.
- Βιολογικοί ογκογόνοι παράγοντες. Ιοί .
- Τύπου DNA: Human Papilloma-virus, Epstein-Barr, Hepatitis, HBV (αναπτύσσονται καρκίνοι γεννητικών οργάνων, ήπατος)
- Τύπου RNA: Human T-cell Leukemia virus I, Helicobacter Pylori (τείνει να σχετίζεται με καρκίνο του στομάχου)

- Φυσικοί Παράγοντες: Ακτινοβολία, υπεριώδης από τον ήλιο (ανάπτυξη καρκινωμάτων του δέρματος και μελανωμάτων) η ιονίζουσα ηλεκτρομαγνητική και σωματιδιακή (λευχαιμίες, καρκίνοι θυρεοειδούς).

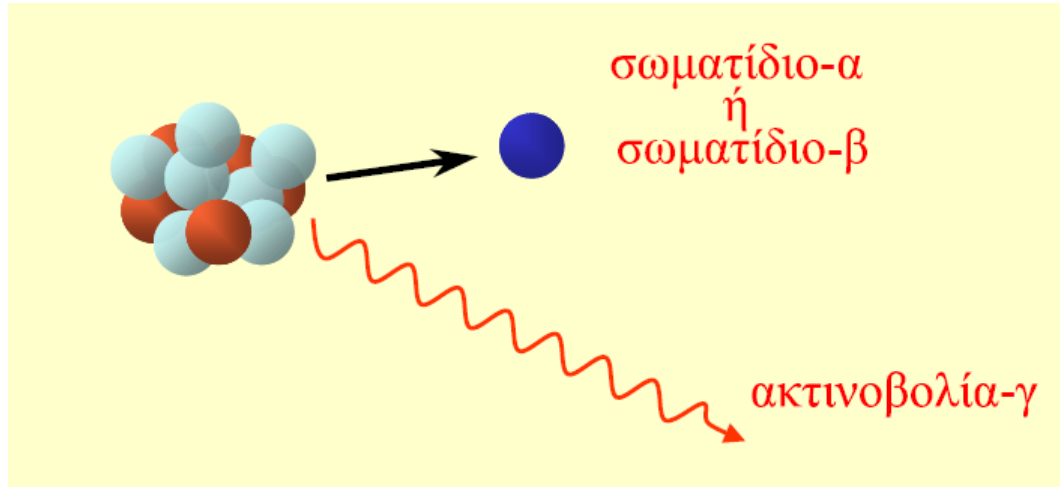
Οι καρκινογόνοι παράγοντες συνήθως δρουν σε συνδυασμό μεταξύ τους και η δράση τους εστιάζεται στον πυρήνα του κυττάρου-στόχου, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη ή/ και σε οργανίδια του κυττάρου.{42}.

Το δοσιμετρικό μέγεθος που συνδέεται με τον ενεχόμενο κίνδυνο για τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ακτινοβολίας είναι η ενεργός δόση. Η ενεργός δόση εξαρτάται από την απορροφημένη στο ανθρώπινο σώμα ενέργεια, το είδος της ακτινοβολίας και το είδος του ακτινοβολουμένου ιστού. Μονάδα μέτρησης της ενεργού δόσης είναι το Sievert (Sv) και τα υποπολλαπλάσιά του, mSv και μSv. Η μέση ενεργός δόση ενός ατόμου που οφείλεται στις τεχνητές και στις φυσικές πηγές ραδιενέργειας του γήινου περιβάλλοντος είναι 0.31 mSv και 2.4 mSv για κάθε χρόνο αντίστοιχα, ενώ η ενεργός δόση που αντιστοιχεί σε μια τυπική ακτινογραφία θώρακος είναι περίπου 0.02 mSv. {2 }

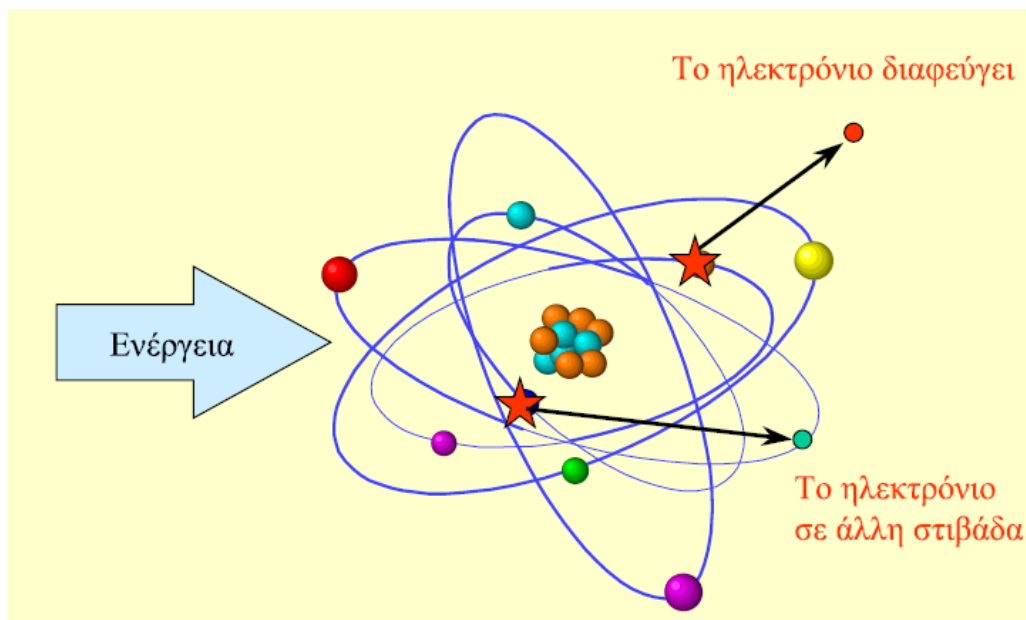
1.2 Αλληλεπίδραση των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών με την Ύλη

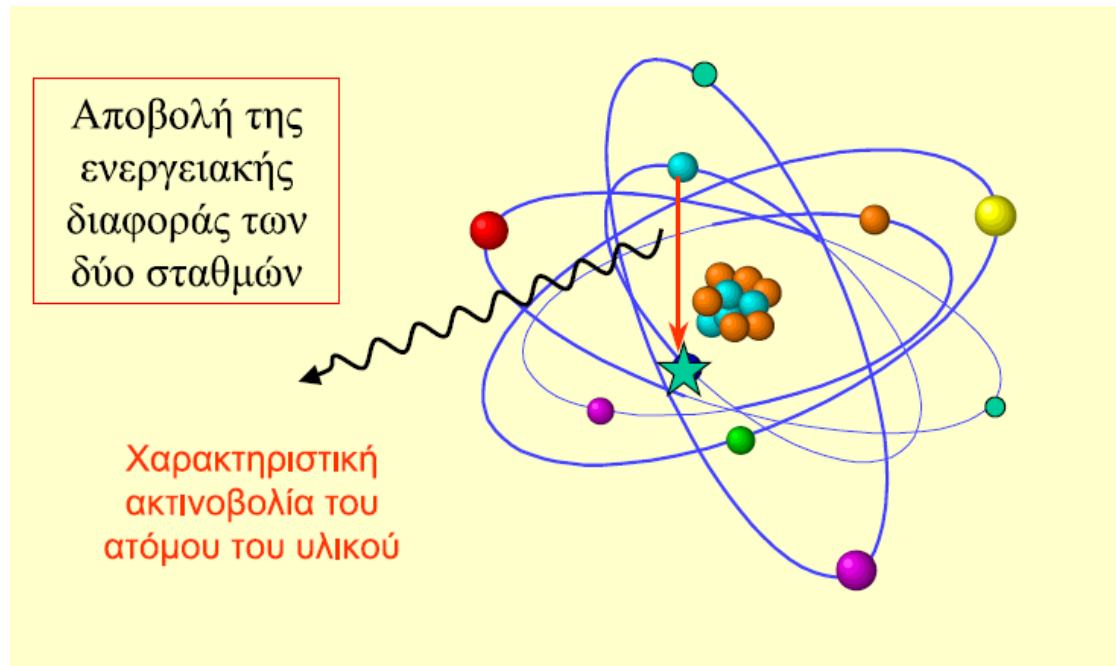
1.2.1 Αλληλεπιδράσεις φωτονικών ακτινοβολιών με την ύλη.

Οι φωτονικές ακτινοβολίες διακρίνονται σε δυο κατηγορίες. Στις ακτίνες γ που προέρχονται από την αυτοδιέγερση πυρήνων, και από το φαινόμενο της εξαΰλωσης



Οι ακτίνες χ προέρχονται από την αυτοδιέγερση ατόμων και από την επιβράδυνση ταχέων ηλεκτρονίων στο πεδίο των πυρήνων.





{3 }

Οι αλληλεπιδράσεις των φωτονίων με την ύλη είναι ανεξάρτητες από την προέλευσή τους και εξαρτώνται μόνο από την ενέργειά τους. Ένα φωτόνιο ακτινοβολίας-γ μπορεί κατά την αλληλεπίδραση να μεταφέρει ένα σημαντικό μέρος της ενέργειάς του ή και να απορροφηθεί πλήρως. Ακόμη, υπάρχει δυνατότητα το φωτόνιο να αποκλίνει της αρχικής του διεύθυνσης χωρίς να αλλάξει η ενέργειά του. Συνεπώς διακρίνονται δύο μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φωτονίων με την ύλη, εκείνος της μεταφοράς ενέργειας από την ακτινοβολία και την ύλη και ο άλλος της αλλαγής κατεύθυνσης των φωτονίων όταν εισέρχονται σε ένα άτομο και αλληλεπιδρούν με αυτό.

Δηλαδή οι μηχανισμοί των φωτονίων αλληλεπίδρασης με την ύλη διαχωρίζονται στην απορρόφηση και στη σκέδαση. Ένα προσπίπτον φωτόνιο εν μέρει απορροφάται, η ενέργειά του και η υπόλοιπη παραμένει ως ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία χαμηλής ενέργειας, όπου εν συνεχεία μπορεί να σκεδαστεί ή να μεταφέρει και άλλο μέρος της ενέργειάς του μέχρι να σταματήσει εντελώς.

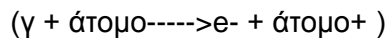
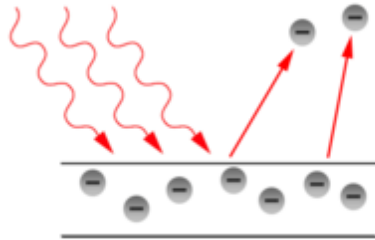
Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα είδη της αλληλεπίδρασης και τα αποτελέσματα που προκύπτουν

Είδος αλληλεπίδρασης	Αποτέλεσμα
1. Με τα περιφερειακά ηλεκτρόνια	I. Πλήρης απορρόφηση
2. Με τα νουκλεόνια των πυρήνων	II. Ελαστική Σκέδαση
3. Με το ηλεκτρικό πεδίο των πυρήνων ή των ατόμων	III. Μη Ελαστική Σκέδαση
4. Με το μεσονικό πεδίο των νουκλεονίων των πυρήνων	

Από τους 12 αυτούς συνδυασμούς θεωρούνται αρκετά σπάνιοι ,ενώ κάποιοι δεν Έχουν παρατηρηθεί ακόμα. Στην περιοχή των ενεργειών που πραγματοποιούνται συνήθως οι πυρηνικές μεταπτώσεις, από 0,01 έως 10 MeV. Όλες οι αλληλεπιδράσεις της γ με την ύλη εκτός από ένα πολύ μικρό ποσοστό, μπορούν να εξηγηθούν από το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, το φαινόμενο Compton και τη δίδυμη γένεση. Παρακάτω θα αναλυθούν αυτά τα φαινόμενα

1.2.2 Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Κατά το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, απελευθερώνονται ηλεκτρόνια από μια επιφάνεια αγωγού, όταν σε αυτή την επιφάνεια προσπέσει ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία συχνότητας τέτοιας ώστε τα ηλεκτρόνια να κατορθώσουν να υπερπηδήσουν το φράγμα δυναμικής ενέργειας που τα "εγκλωβίζει" στην επιφάνεια αυτή.



Το μέταλλο φορτίζεται μόνο όταν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία έχει συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση από μια ορισμένη τιμή. Η τιμή αυτή ονομάζεται οριακή συχνότητα ή διαφορετικά συχνότητα κατωφλίου (σύμβολο f_0). Αν η συχνότητα της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη ή ίση της συχνότητας κατωφλίου ο αριθμός των ηλεκτρονίων που εκπέμπονται είναι ανάλογος της έντασης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Η εκπομπή φωτοηλεκτρονίων από το μέταλλο γίνεται σχεδόν ταυτόχρονα με το φωτισμό της επιφάνειάς του (για την ακρίβεια ο χρόνος από το φωτισμό του μετάλλου μέχρι την εκπομπή φωτοηλεκτρονίων είναι μικρότερος του 10^{-9} s). Η μέγιστη κινητική ενέργεια με την οποία τα φωτοηλεκτρόνια εγκαταλείπουν το μέταλλο είναι ανάλογη της συχνότητας της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, και ανεξάρτητη από την έντασή της

Η Κλασική Φυσική υποστηρίζει ότι ένα σώμα απορροφά ή εκπέμπει ενέργεια κατά τρόπο συνεχή και έτσι αδυνατεί να ερμηνεύσει το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο. Σύμφωνα με την Κλασική Φυσική τα ηλεκτρόνια θα μπορούσαν να απελευθερωθούν απορροφώντας αθροιστικά την ενέργεια της ακτινοβολίας που προσπίπτει σε αυτά. Δηλαδή, ανεξάρτητα από τη συχνότητα, αν δεχθούν αρκετή ποσότητα ακτινοβολίας, θα απελευθερωθούν. Αντιθέτως, παρατηρείται η ύπαρξη συχνότητας κατωφλίου. Συνεπώς, λόγω του τρόπου απελευθέρωσης που υποδεικνύει η Κλασική Φυσική, η απελευθέρωση των ηλεκτρονίων θα απαιτούσε τον φωτισμό του μετάλλου για κάποιο χρονικό διάστημα, ωστόσο αυτή συμβαίνει σχεδόν ακαριαία. Επιπλέον, λόγω του τρόπου απελευθέρωσης, η μέγιστη κινητική ενέργεια των φωτοηλεκτρονίων θα έπρεπε να είναι ανάλογη της έντασης της ακτινοβολίας, δηλαδή της ποσότητας της ακτινοβολίας την οποία δέχεται το μέταλλο, όμως αυτή είναι ανάλογη της συχνότητας.

Η ερμηνεία του φωτοηλεκτρικού φαινομένου στο πλαίσιο της κβαντικής μηχανικής έγινε το 1905 από τον Άλμπερτ Αϊνστάιν που πήρε το βραβείο Νόμπελ για αυτή του την εργασία. Για να ερμηνεύσει το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, ο Αϊνστάιν υπέθεσε ότι η ενέργεια ενός ηλεκτρομαγνητικού κύματος δεν είναι ισοκατανεμημένη στο κυματικό μέτωπο αλλά μεταφέρεται σε διακριτές ποσότητες που ονομάζονται φωτόνια. Η διαπίστωση αυτή αποτέλεσε, μαζί με την ερμηνεία της ακτινοβολίας του μέλανος

σώματος από τον Planck και την παρατήρηση του φαινομένου **Compton** το θεμέλιο της θεωρίας για τον κυματοσωματιδιακό δυϊσμό του φωτός καθώς και της πρώιμης Κβαντικής Μηχανικής.

Ο Αϊνστάιν θεώρησε ότι κάθε φωτόνιο, όταν δίνει την ενέργειά του, τη δίνει ολόκληρη και μόνο σε ένα ηλεκτρόνιο κάθε φορά. Αν αυτή είναι αρκετή για να αντισταθμίσει την έλξη που δέχεται το ηλεκτρόνιο από τον πυρήνα, το ηλεκτρόνιο απελευθερώνεται. Διαφορετικά, εκπέμπει την ακτινοβολία που απορροφήθηκε στο περιβάλλον. Το τελευταίο εξηγεί το γιατί αν η ακτινοβολία έχει συχνότητα μικρότερη της συχνότητας κατωφλίου, το μέταλλο δεν φορτίζεται, όσο και αν το φωτίσουμε. Έτσι, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που δέχεται το σώμα αποτελείται από δέσμες φωτονίων. Η ενέργεια του κάθε φωτονίου είναι ανάλογη της συχνότητάς του και είναι

$$E_{\phi} = \hbar f \quad (1)$$

όπου \hbar σταθερά του Πλανκ. Όταν η συχνότητα της ακτινοβολίας είναι υψηλότερη από τη συχνότητα κατωφλίου, η μέγιστη κινητική ενέργεια ενός φωτοηλεκτρονίου είναι

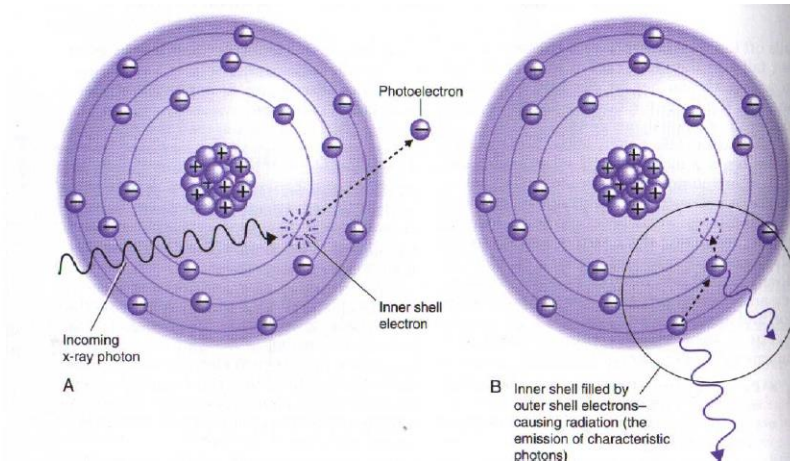
$$E_{K \max} = \hbar f - b \quad (2)$$

όπου b το έργο εξαγωγής. Η συχνότητα κατωφλίου f_0 συνδέεται με το έργο εξαγωγής με την εξής εξίσωση: {4 }

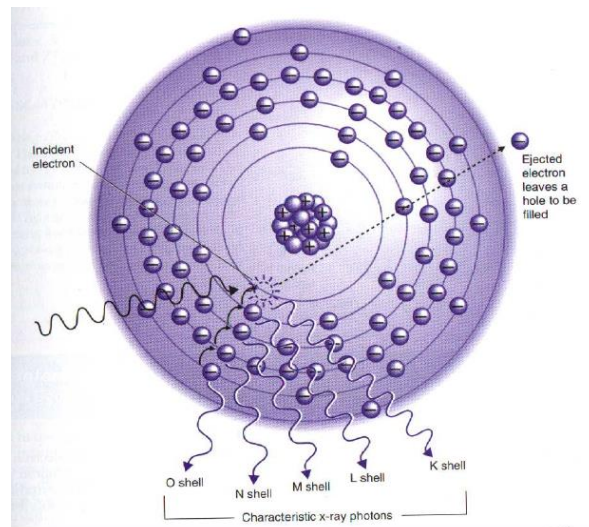
$$f_0 = \frac{b}{\hbar} \quad (3)$$

Το κενό που δημιουργείται μετά την εκπομπή του φωτοηλεκτρονίου καλύπτεται από ένα άλλο ηλεκτρόνιο που προέρχεται από κάποιο ανώτερο ατομικό φλοιό οδηγώντας σε δυο εναλλασσόμενους μηχανισμούς :

A) Φθορισμό ακτίνων - X: Κατά το φθορισμό των ακτινών-X παράγονται δευτερεύοντες ακτίνες-X ενέργειας Φ_j - Φ_i και το φορτίο του εναπομείναντος ιόντος παραμένει αμετάβλητο



B) Φαινόμενο Auger : Το φωτόνιο που έχει εκπεμφθεί από την αντικατάσταση του κενού που είχε δημιουργηθεί από το φωτοηλεκτρονικό φαινόμενο μπορεί να απορροφηθεί από κάποιο άλλο ηλεκτρόνιο του ίδιου ατόμου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός νέου φωτοηλεκτρονίου αφήνοντας ένα νέο κενό. Το νέο αυτό φωτοηλεκτρόνιο ονομάζεται ηλεκτρόνιο Auger. Το αρχικό κενό αντικαθίσταται από δύο κενά. Τα νέα κενά καλύπτονται από μεταπτώσεις ηλεκτρονίων από μεγαλύτερους φλοιούς μέχρι το ιονισμένο άτομο βρεθεί στην κατάσταση όπου δεν μπορούν να συμβούν άλλες μεταπτώσεις.



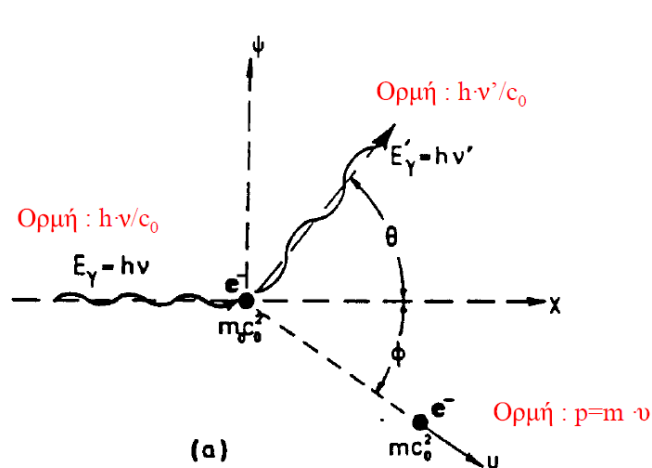
{3 }

1.2.3 Φαινόμενο Compton

Το 1923 ο Αμερικανός Arthur Compton ερμήνευσε τη σκέδαση των ακτίνων-Χ (φωτονίων μικρού μήκους κύματος) από ηλεκτρόνια, θεωρώντας ότι τα φωτόνια έχουν ενέργεια και ορμή σύμφωνα με το συμπέρασμα του Einstein. Ήδη από το 1922 ο Compton είχε δείξει ότι η Κλασική Φυσική δεν επαρκούσε να ερμηνεύσει τη σκέδαση των ακτίνων-Χ. Σύμφωνα με την Κλασική Θεωρία, όταν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία συχνότητας f_0 (σε μορφή κύματος όπως δέχεται η κλασική θεωρία) προσπίπτει σε ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο, τότε αυτό θα ταλαντωθεί με την ίδια συχνότητα f_0 του ηλεκτρικού πεδίου της Η/Μ ακτινοβολίας. Γνωρίζουμε όμως ότι ένα φορτίο που ταλαντώνεται αρμονικά εκπέμπει ακτινοβολία συχνότητας f_0 , ίσης με την συχνότητα ταλάντωσης του ηλεκτρονίου. Έτσι η δευτερογενής ακτινοβολία που θα προέκυπτε κατά τη πρόσπτωση μιας ακτινοβολίας σε ελεύθερα ηλεκτρόνια, θα έπρεπε να είχε την ίδια συχνότητα f_0 με την πρωτογενή. Τέλος το μήκος κύματος της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας θα εξαρτιόταν από τον χρόνο έκθεσης του δείγματος στην προσπίπτουσα ακτινοβολία και από την έντασή της.

Αυτή όμως η εικόνα της Κλασικής Φυσικής δεν ανταποκρινόταν στην εικόνα που παρατηρούσε ο Compton. Στα πειράματα του όταν ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα συχνότητας f_0 κτυπάει ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο, τότε η δευτερογενής ακτινοβολία είχε συχνότητα $f < f_0$. Επίσης οι πειραματικές μετρήσεις του Compton έδειχναν ότι η μεταβολή του μήκους κύματος $\Delta\lambda$ των σκεδαζόμενων κατά μία ορισμένη γωνία ακτίνων, εξαρτιόταν μόνον από τη γωνία σκέδασης Θ .

Η εξήγηση του φαινομένου δόθηκε στα πλαίσια της Κβαντικής Θεωρίας αλλά και της Ειδικής Σχετικότητας αφού οι ταχύτητες των ηλεκτρονίων πλησίαζαν τη ταχύτητα του φωτός. Σύμφωνα με την κβαντική θεωρία, συγκρούστηκε ένα σωματίδιο (φωτόνιο) με ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο {5 }



Διατήρηση της ορμής

$$\frac{h\nu}{C_0} = \frac{h\nu'}{C_0} \cos \theta + p \cos \theta \quad (4)$$

$$0 = \frac{h\nu'}{C_0} \sin \theta + p \sin \theta \quad (5)$$

Διατήρηση της ενέργειας

$$h\nu + m_0 C_0^2 = h\nu' + m C_0^2 \quad (6)$$

Μετατόπιση μήκους κύματος

$$\Delta\lambda = \lambda' - \lambda = \frac{h}{m_0 C_0} (1 - \cos \theta) \quad (7)$$

Μετατόπιση μήκους Compton

$$\Lambda_c = \frac{h}{m_0 c_0} = 0.02426 \text{ \AA} \quad (8)$$

Ενέργεια σκεδασμένου φωτονίου

$$E'_\gamma = h\nu' = \frac{E_\gamma}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)} \quad (9) \quad \alpha = \frac{h\nu}{m_0 c_0^2} \quad (10)$$

Κινητική ενέργεια σκεδασμένου φωτονίου

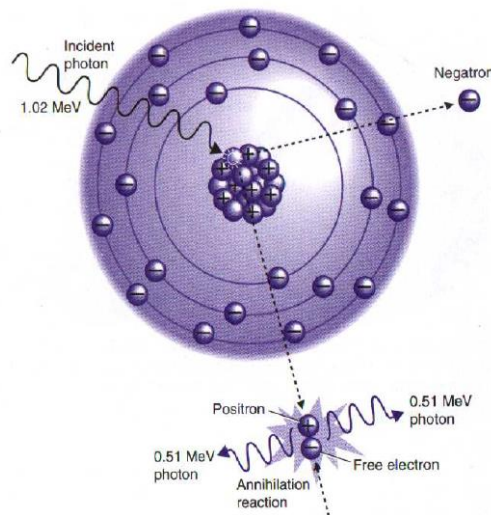
$$T = E_\gamma \frac{\alpha(1 - \cos \theta)}{1 + \alpha(1 - \cos \theta)} \quad (11)$$

Σχέση μεταξύ γωνιών θ και φ

$$\cot \varphi \frac{(1 - \cos \theta)(1 + \alpha)}{\sin \theta} = (1 + \alpha) \tan \frac{\theta}{2} \quad (12) \quad \cot \varphi = (\tan \varphi)^{-1} \quad (13)$$

1.2.4 Δίδυμη Γένεση

Αν η ενέργεια των φωτονίων υπερβαίνει κάποια συγκεκριμένη τιμή είναι πιθανόν να εμφανιστούν και άλλες διαδικασίες εκτός από αυτές που περιγράψαμε προηγουμένως. Για τιμές των φωτονίων που υπερβαίνουν την τιμή $2m_0c^2 = 1.022\text{MeV}$, όπου m_0 η μάζα ηρεμίας του ηλεκτρονίου, μπορεί, κατ' αρχάς, να δημιουργηθεί ένα ζεύγος ηλεκτρονίου-ποζιτρονίου, όπου το καθένα σωματίδιο κατέχει ένα πλεόνασμα ενέργειας υπό μορφή κινητικής ενέργειας.



Η ορμή του φωτονίου διαμοιράζεται μεταξύ του ηλεκτρονίου και του ποζιτρονίου σε οποιοδήποτε ποσοστό μεταξύ τους, με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ισομερισμού της ορμής, διότι έτσι μεγιστοποιείται η διαθέσιμη ορμή που παίρνει ο πυρήνας. Ωστόσο για τη διατήρηση της ορμής των δύο φορτισμένων σωματιδίων χρειάζεται η παρουσία ενός πρόσθετου σώματος, του πυρήνα, ο οποίος απορροφά τη διαφορά ορμής μέσω αλληλεπίδρασης του πεδίου Coulomb που διαθέτει. Εξ' αιτίας αυτού η ενεργός διατομή της διαδικασίας της δίδυμης γένεσης περιμένουμε να αυξάνει με τον ατομικό αριθμό.

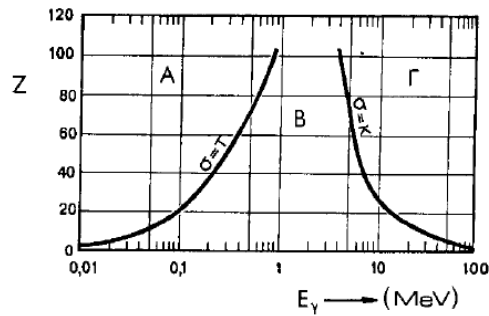
Η ενεργός διατομή της δίδυμης γένεσης έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι είναι ανάλογη του Z^2 και αυξάνεται με την αύξηση της ενέργειας E_γ των φωτονίων και γίνεται ιδιαίτερα σημαντική για βαρέα στοιχεία. Επίσης η δίδυμη γένεση είναι σημαντική για μεγάλες ενέργειες των ακτίνων- γ και αυξάνει ακόμη περισσότερο με την αύξηση του ατομικού αριθμού. Όταν η ενέργεια του φωτονίου είναι $E_\gamma > 1,02 \text{ MeV}$ τότε έχουμε αλληλεπίδραση με το πεδίο του πυρήνα, το φωτόνιο εξαφανίζεται και στην θέση του εμφανίζεται ένα ηλεκτρόνιο e^- , και ένα ποζιτρόνιο e^+

Η ενέργεια του φωτονίου κατανέμεται ως εξής

$$E_\gamma = (m_0c_0^2 + T_+) + (m_0c_0^2 + T_-) \quad (14)$$

Η σχετική συνεισφορά των τριών διαδικασιών που είδαμε για τα διάφορα υλικά απορροφητών και της ενέργειες των ακτίνων- γ φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Η

γραμμή στα αριστερά αντιπροσωπεύει την ενέργεια στην οποία η φωτοηλεκτρική απορρόφηση και σκέδαση Compton είναι εξίσου πιθανές ως παράγοντας του ατομικού αριθμού του απορροφητή. Η γραμμή στο δεξιά αντιπροσωπεύει την ενέργεια στην οποία η σκέδαση Compton και η παραγωγή ζεύγους είναι εξίσου πιθανές, καθορίζοντας έτσι τρεις περιοχές μέσα στις οποίες ο κάθε μηχανισμός υπερισχύει αντίστοιχα



Κύριος παράγοντας εξασθενήσεως:
 Περιοχή Α: Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο
 Περιοχή Β: Σκέδαση Compton
 Περιοχή Γ: Δίδυμη Γένεση.

{3 }

1.2.5 Δευτερεύοντες μηχανισμοί αλληλεπίδρασης

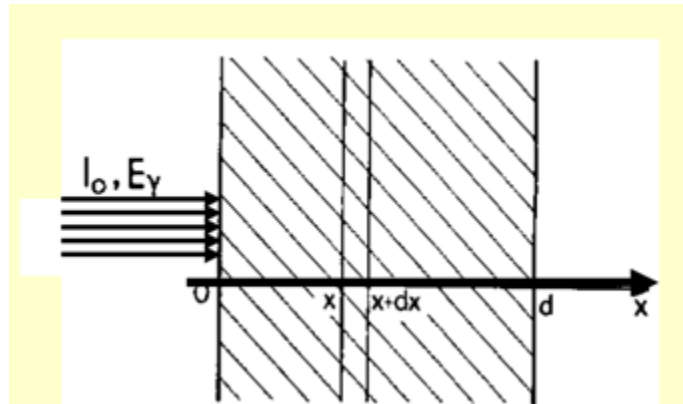
- Η σκέδαση Rayleigh (αλ/ση με ατομικά ηλεκτρόνια, ελαστική σκέδαση) για φωτόνια 0,1MeV και πάνω
- Η σκέδαση Thomson (ελαστική σκέδαση) για νουκλεόνια
- Η ελαστική σκέδαση πυρηνικού δυναμικού (αλ/ση με το ηλεκτρικό πεδίο που περιβάλλει τα ηλεκτρόνια ή τα νουκλεόνια, ελαστική σκέδαση) εξαιτίας του σχηματισμού εικονικού ζεύγους ηλεκτρονίων στο πεδίο του πυρήνα
- Η σκέδαση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (αλληλεπίδραση με το νουκλεόνια, ανελαστική σκέδαση) εξαιτίας της πυρηνικής διέγερσης από το προσπίπτον φωτόνιο
- Η παραγωγή μεσονίων(αλληλεπίδραση με το πεδίο μεσονίων που περιβάλλει τα νουκλεόνια, πλήρης απορρόφηση) που χρειάζεται ενέργειες ακτινών-γ > 150 MeV
- Η φωτοδιάσπαση του πυρήνα (αλ/ση με νουκλεόνια, πλήρης απορρόφηση)

1.2.6 Απορρόφηση ακτίνων –γ

Στη φυσική των ακτινοβολιών και των εφαρμογών της μας προβληματίζει ο υπολογισμός του ποσού ενέργειας που απομακρύνεται από το πεδίο της ακτινοβολίας και το ποσοστό της απορροφούμενης ενέργειας από τον απορροφητή, το οποίο είναι περισσότερο σημαντικό από το ποσοστό των φωτονίων που απομακρύνονται. Τα συγκεκριμένα ποσοστά απορρόφησης εξαρτώνται από τα είδη των αλληλεπιδράσεων των ακτίνων-γ και από το ποιο είδος υπερισχύει.

Ο νόμος εξασθένισης σε σχέση με τον απορροφητή πάχους x

$$-dI(x) = \mu I(x) dx \Rightarrow I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (15)$$



$$\mu = \xi + \sigma + \kappa$$

Η ποσότητα μ ονομάζεται ολικός γραμμικός συντελεστής απορρόφησης και εκφράζει τη πιθανότητα ανά μονάδα μήκους να απομακρυνθεί ένα φωτόνιο από την δέσμη, δηλαδή είναι το άθροισμα των επιμέρους πιθανοτήτων απορρόφησης ή σκέδασης, όπου: ξ , σ και κ οι μερικοί συντελεστές απορρόφησης λόγω φωτοηλεκτρικού φαινομένου, φαινομένου Compton και δίδυμης γένεσης, αντίστοιχα

Όπως είδαμε, τόσο στο φωτοηλεκτρικό φαινόμενο όσο και στη δίδυμη γένεση, όλη η ενέργεια E_γ της ακτίνας γ απορροφάται, ενώ στο φαινόμενο Compton τμήμα μόνο της ενέργειας απορροφάται από το ηλεκτρόνιο Compton και η υπόλοιπη ενέργεια απάγεται από τη σκεδαζόμενη ακτίνα γ . Για το συγκεκριμένο λόγο, και λόγω του ότι μερικές φορές είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε το ποσό της ενέργειας που απάγεται από τη σκεδαζόμενη ακτίνα γ και το ποσό της ενέργειας που απορροφάται από το ηλεκτρόνιο Compton, γράφουμε το συντελεστή σ σαν άθροισμα δύο συντελεστών:

$$\sigma = \sigma_\alpha + \sigma_\sigma \quad (17)$$

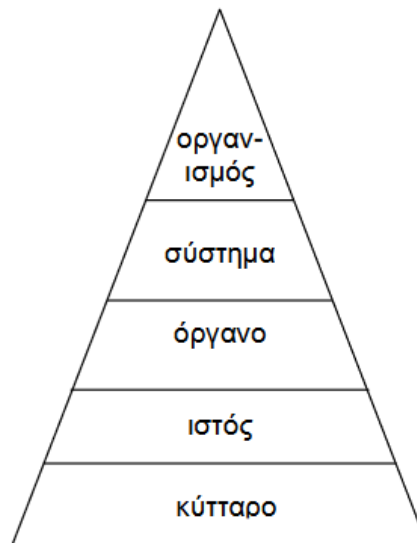
Ο συντελεστής σ_α αντιστοιχεί στην απορρόφηση και ο συντελεστής σ_σ στη σκέδαση της Έτσι ο ολικός γραμμικός συντελεστής απορρόφησης αντί της (16) θα δίνεται από τη σχέση:

$$\mu = \xi + \sigma_\alpha + \kappa \quad (18)$$

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΚΥΤΤΑΡΟ Η ΔΟΜΗ ΤΟΥ DNA

2.1 Εισαγωγή στο κύτταρο

Το κύτταρο είναι η δομική και λειτουργική μονάδα της ζωής εφόσον αποτελεί τη βάση της δομικής και λειτουργικής οργάνωσης ενός οργανισμού. Συγκεκριμένα, όμοια κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους για να σχηματίσουν ιστό, διαφορετικοί ιστοί συνδυάζονται για να σχηματίσουν ένα όργανο, διαφορετικά όργανα συνεργάζονται για να αποτελέσουν ένα σύστημα που επιτελεί μια συγκεκριμένη λειτουργία του οργανισμού, και τέλος όλα τα συστήματα μαζί δημιουργούν έναν οργανισμό.

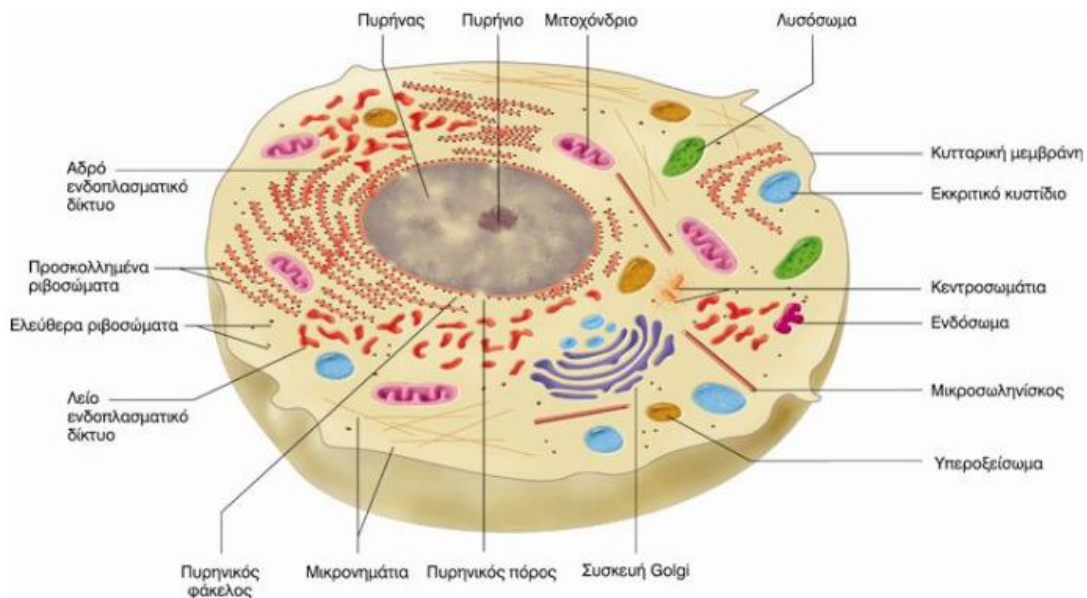


Το κύτταρο ως η δομική και λειτουργική μονάδα της ζωής.

{7}

2.2 Η δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου

Ως ευκαρυωτικά χαρακτηρίζονται τα κύτταρα τα οποία έχουν οργανίδια που περιβάλλονται από διπλές μεμβράνες ή φακέλους. Το πιο εμφανές οργανίδιο είναι ο πυρήνας ενώ συνήθως υπάρχουν και άλλα οργανίδια. Ευκαρυωτικοί είναι οι οργανισμοί που αποτελούνται από ευκαρυωτικά κύτταρα και μπορούν να είναι είτε μικροσκοπικοί μονοκύτταροι, όπως τα πρωτίστα, είτε πολύ πολύπλοκοι πολυκύτταροι οργανισμοί όπως ο άνθρωπος { 8 }



Κάθε ευκαρυωτικό κύτταρο περιβάλλεται από την πλασματική μεμβράνη, η οποία δομείται από λιπίδια και πρωτεΐνες. Η πλασματική μεμβράνη διαχωρίζει και εξασφαλίζει το κύτταρο από το περιβάλλον του. Ο ρόλος της όμως δεν περιορίζεται στο να είναι ένα απλό σύνορο. Επιπλέον ελέγχει ποιές ουσίες εισέρχονται ή εξέρχονται από το κύτταρο εξυπηρετώντας την επικοινωνία του με το περιβάλλον. Ο πυρήνας έχει, συνήθως, σχήμα σφαιρικό ή ωοειδές και αποτελεί το «κέντρο ελέγχου» του κυττάρου. Εκεί βρίσκεται το γενετικό υλικό (DNA) στο οποίο είναι καταγεγραμμένες οι πληροφορίες για όλα τα χαρακτηριστικά του κυττάρου (δομικά και λειτουργικά). Περιβάλλεται από διπλή μεμβράνη (πυρηνική) με ανοίγματα (πόρους), μέσω των οποίων γίνεται ανταλλαγή μορίων μεταξύ του πυρήνα και του υπόλοιπου κυττάρου. Τον χώρο ανάμεσα στην πλασματική μεμβράνη και στον πυρήνα καταλαμβάνει το κυτταρόπλασμα. Στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν διάφορα οργανίδια, τα οποία επιτελούν τις διάφορες λειτουργίες του κυττάρου

Ενδοπλασματικό δίκτυο: Είναι ένα σύστημα μεμβρανών που συνδέονται με την πλασματική και την πυρηνική μεμβράνη. Αποτελεί ένα ενιαίο δίκτυο αγωγών και κύστεων, μέσω των οποίων εξασφαλίζεται η μεταφορά ουσιών σε όλα τα μέρη του κυττάρου. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διακρίνουμε δύο μορφές ενδοπλασματικού

δικτύου, το αδρό και το λείο. Στην επιφάνεια του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου υπάρχουν μικροί σχηματισμοί, τα ριβοσώματα, που του δίνουν όψη αδρή (τραχιά). Τα ριβοσώματα αποτελούνται από πρωτεΐνες και RNA. Σε αυτά γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Ριβοσώματα υπάρχουν επίσης ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα. Συνέχεια του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου αποτελεί το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, στο οποίο δεν υπάρχουν ριβοσώματα. Η λειτουργία του έχει σχέση με τη σύνθεση λιπιδίων και την αποθήκευση διάφορων πρωτεϊνών.

Σύμπλεγμα Golgi: Το σύμπλεγμα αυτό αποτελείται από ένα σύνολο παράλληλων πεπλατυσμένων σάκων στους οποίους οι πρωτεΐνες, μετά τη σύνθεσή τους, τροποποιούνται και παίρνουν την τελική τους μορφή.

Λυσοσώματα: Έχουν σφαιρικό σχήμα και περιέχουν δραστικά ένζυμα, τα οποία συντελούν στη διάσπαση ουσιών, π.χ. πρωτεϊνών, αλλά και μικροοργανισμών, όπως είναι, για παράδειγμα, τα διάφορα μικρόβια που μολύνουν τον οργανισμό μας.

Κενοτόπια: Είναι κυστίδια που περιέχουν ένα υδατώδες υγρό. Χαρακτηριστικά κενοτόπια είναι τα πεπτικά, τα οποία συναντάμε στα ζωικά κύτταρα, και τα χυμοτόπια, τα οποία συναντάμε στα φυτικά κύτταρα. Τα πεπτικά κενοτόπια σχηματίζονται όταν εισέρχονται στο ζωικό κύτταρο τροφικά σωματίδια ή μικροοργανισμοί που, στη συνέχεια, θα χρησιμοποιηθούν ή θα καταστραφούν. Τα χυμοτόπια αποτελούν αποθήκες θρεπτικών ουσιών για το φυτικό κύτταρο και καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του.

Μιτοχόνδρια: Έχουν σχήμα επίμηκες, σφαιρικό ή ωσειδές. Ο ρόλος τους είναι να εξασφαλίζουν ενέργεια, που είναι απαραίτητη για τις λειτουργίες του κυττάρου. Αποτελούν δε τις κύριες πηγές ATP (μέσω του μηχανισμού της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης). Για τον σκοπό αυτό τα μιτοχόνδρια είναι πάντα παρόντα στα ευκαρυωτικά κύτταρα και ο αριθμός τους ποικίλλει ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Έτσι, τα μυϊκά κύτταρα του ανθρώπου διαθέτουν πολλά μιτοχόνδρια, ενώ άλλα κύτταρα έχουν λιγότερα. Η απαραίτητη ενέργεια απελευθερώνεται από τη διάσπαση χημικών ενώσεων που συμβαίνει κατά την κυτταρική αναπνοή. Η διαδικασία αυτή γίνεται με τη βοήθεια ειδικών ενζύμων που υπάρχουν στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων.

Χλωροπλάστες: Έχουν σχήμα φακοειδές. Στα οργανίδια αυτά γίνεται η φωτοσύνθεση, κατά την οποία απλά ανόργανα μόρια (π.χ. διοξείδιο του άνθρακα και νερό) μετατρέπονται με τη βοήθεια της ηλιακής ενέργειας σε οργανικά (π.χ. γλυκόζη). Ταυτόχρονα απελευθερώνεται οξυγόνο. Οι χλωροπλάστες περιέχουν ειδικά ένζυμα και άλλα μόρια, όπως χλωροφύλλη, που είναι απαραίτητα για τη φωτοσύνθεση. Παρ' ότι οι χλωροπλάστες βρίσκονται μόνο στα φωτοσυνθετικά κύτταρα, τα οργανικά μόρια και το οξυγόνο που παράγουν είναι απαραίτητα για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και τη διατήρηση της ζωής όλων των οργανισμών της Γης. 7)

Κυτταρικό τοίχωμα: Το τοίχωμα αυτό περιβάλλει την πλασματική μεμβράνη των φυτικών κυττάρων. Έχει κυρίως στηρικτικό ρόλο. Είναι συμπαγές, ανθεκτικό και αποτελείται από πολυσακχαρίτες, κυριότερος από τους οποίους είναι η κυτταρίνη.

Κυτταρικά Οργανίδια		
Κυτταρικό Οργανίδιο	Περιγραφή	Ρόλος
Το ενδοπλασματικό δίκτυο	Σύστημα από σωληνοειδείς και επίπεδες μεμβρανώδεις κύστες. Ανάλογα με το αν υπάρχουν ή όχι ριβοσώματα προσκολλημένα στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης του διακρίνεται σε αδρό και λείο ² αντίστοιχα.	Αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο: Εδώ λόγω της παρουσίας ριβοσωμάτων παράγονται πρωτεΐνες. Λείο ενδοπλασματικό δίκτυο: Χρησιμοποιεί για διάφορες ενζυμικές αντιδράσεις, για τη βιοσύνθεση λιπιδίων και ως χώρος αποθήκευσης ασβεστίου στα μυϊκά κύτταρα.
Τα ριβοσώματα	Αποτελούνται από ριβονουκλεϊνικό οξύ (RNA). Είναι είτε προσκολλημένα στο ενδοπλασματικό δίκτυο είτε ελεύθερα μέσα στο κυτταρόπλασμα.	Είναι ο τόπος της πρωτεϊνοσύνθεσης.
Η συσκευή Golgi	Σύστημα από πεπλατυσμένες κοίλες μεμβρανώδεις κύστες.	Λειτουργεί σε συνδυασμό με το ενδοπλασματικό δίκτυο. Οι μακρομοριακές ουσίες (δηλαδή οι πρωτεΐνες) που προέρχονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο εισέρχονται στη συσκευή Golgi όπου υφίστανται τροποποίηση , «πακετάρονται» και μεταφέρονται προς την κυτταρική μεμβράνη. Παράλληλα η συσκευή Golgi συνθέτει ορισμένους υδατάνθρακες ³ .
Μιτοχόνδρια	Έχουν σχήμα αλλαντοειδές. Περιβάλλονται από διπλή μεμβράνη: εσωτερική και εξωτερική. Η εσωτερική φέρνει πολλές πτυχώσεις. Έχουν δικό τους γενετικό υλικό (DNA) και άρα είναι ημιαυτονομα ⁴ . Ποικίλουν σε αριθμό από κύτταρο σε κύτταρο ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου.	Είναι τα «ενεργειακά εργοστάσια» του κυττάρου ⁵ .
Λιμοσώματα	Μεμβρανώδεις σάκκοι που περιέχουν υδρολυτικά ένζυμα.	Πέπτουν ξένα σώματα και φθαρμένα τμήματα κυττάρων. Αποτελούν το ενδοκυττάριο πεπτικό σύστημα .
Μικροϊνίδια, Ενδιάμεσα Ινίδια, Μικροσωληνίσκοι	Ινίδια πρωτεΐνης που διαφέρουν ως προς τη διάμετρό τους: τα μικροϊνίδια είναι τα μικρότερα και οι μικροσωληνίσκοι τα μεγαλύτερα.	Αποτελούν τον κυτταρικό σκελετό που στηρίζει το κύτταρο.
Κεντροσωμάτιο	Βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου (κοντά στον πυρήνα) και έχει την μορφή ενός ή δύο κοκκίων.	Οργανώνει τους μικροσωληνίσκους για να σχηματίσουν την μιτωτική άτρακτο.
Πυρήνας	Περιβάλλεται από την πυρηνική μεμβράνη και περιέχει: τον πυρηνίσκο (ή πυρήνιο), το πυρηνόπλασμα και το γενετικό υλικό (DNA). Το γενετικό υλικό του κυττάρου γίνεται ορατό μονάχα κατά την κυτταρική διαίρεση που συμπυκνώνεται σε χρωμοσώματα .	Είναι το κέντρο ελέγχου του κυττάρου. Ελέγχει τις χημικές αντιδράσεις του κυττάρου και την αναπαραγωγή του.
Σημειώσεις:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο είναι επίσης γνωστό ως κοκκόδως ή τραχύ. Τα ριβοσώματα φαίνονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ως κοκκία. 2. Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι επίσης γνωστό ως άκοκκο ή ομαλό. 3. Θυμηθείτε το παράδειγμα των γλυκοπρωτεϊνών της της κυτταρικής μεμβράνης: Πρωτεΐνες παράγονται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο πηγαίνουν στο σύστημα Golgi όπου ενώνονται με υδατάνθρακες (σάκχαρα) και γίνονται γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες στη συνέχεια «πακετάρονται» στα εκκριτικά κυστίδια και μεταφέρονται στην κυτταρική μεμβράνη. 4. Αυτό σημαίνει ότι τα μιτοχόνδρια έχουν τη δυνατότητα να παράγουν κάποιες από τις πρωτεΐνες τους, ωστόσο δεν αναπαράγονται ανεξάρτητα από το υπόλοιπο κύτταρο! 5. Η ενέργεια που υπάρχει στις θρεπτικές ουσίες (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη) μετατρέπεται με μια σειρά από πολύπλοκες χημικές αντιδράσεις (γλυκόλυση, κύκλος του Krebs και οξειδωτική φωσφορυλίωση) σε ενέργεια σχηματισμού του μορίου ATP (αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ). Η γλυκόλυση αποδίδει λίγη ενέργεια και πραγματοποιείται στο κυτταροδιάλυμα. Ο κύκλος του Krebs και η οξειδωτική φωσφορυλίωση που αποδίδουν την περισσότερη ενέργεια πραγματοποιούνται στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων. Οι μιτοχονδροπάθειες είναι μια κατηγορία ασθενειών οι οποίες οφείλονται στη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων που συνεπάγεται τη μειωμένη σύνθεση ATP. Το αποτέλεσμα είναι η εξασθένηση των μυών και η ανικανότητα για άσκηση. 		

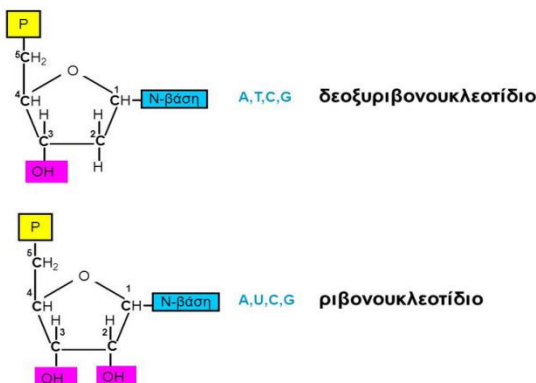
2.3 Το γενετικό υλικό

Το σύνολο των μορίων DNA που υπάρχουν σε ένα κύτταρο αποτελούν το γενετικό υλικό του. Το DNA είναι ο φορέας των γενετικών πληροφοριών του κυττάρου, όχι μόνον με την έννοια της μεταβίβασης χαρακτηριστικών, αναλλοίωτων και όχι από γενεά σε γενεά, αλλά και της ρύθμισης της φυσιολογικής εξειδίκευσης κάθε κυττάρου για την επιτέλεση των ιδιαίτερων λειτουργιών του. Τέλος, το DNA επιτρέπει τη δημιουργία γενετικής ποικιλότητας, υφιστάμενο τις αποκαλούμενες μεταλλάξεις.

Τα πυρηνικά οξέα, δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ(DNA) και ριβονουκλεϊκό οξύ(RNA) αποτελούν τα πληροφορικά μόρια όλης της έμβιας ύλης. Σκοπός τους είναι η αποθήκευση και η μεταφορά πληροφοριών .Το RNA ωστόσο έχει και δομικό ρόλο κατά τον σχηματισμό των ριβοσωμάτων (RNA, rRNA). Αυτά τα δύο οξέα είναι μακριά πολυμερή , τα οποία σχηματίζονται από επαναλαμβανόμενες υπομονάδες, τα νουκλεοτίδια. Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων δημιουργεί έναν κώδικα με τον οποίο αποθηκεύονται και μεταβιβάζονται οι κατάλληλες οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Τέλος τα νουκλεοτίδια παίζουν σημαντικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες και έχουν και άλλους βιολογικούς ρόλους εκτός από τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Το νουκλεοτίδιο αποτελείται από τρία μέρη :

1) Μια αζωτούχο βάση. Αυτές οι βάσεις , που είναι δακτυλιοειδή μόρια που περιέχουν άτομα άνθρακα και αζώτου, ονομάζονται πυριμιδίνες και πουρίνες. Οι πυριμιδίνες (ουρακίλη(U),θυμίνη (T) και κυτοσίνη (C)) έχουν ένα δακτύλιο , ενώ οι πουρίνες (αδενίνη (A) και γουανίνη (G)) έχουν δύο.

2) έναν πεντασακχαρίτη(ριβόζη ή δεσοξυριβόζη) και 3) μία ή περισσότερες φωσφορικές ομάδες Στην αλυσίδα του DNA υπάρχουν η δεσοξυριβόζη και οι βάσεις αδενίνη θυμίνη, γουανίνη και κυτοσίνη. Στο RNA βρίσκονται η ριβόζη και οι βάσεις αδενίνη, ουρακίλη, γουανίνη και κυτοσίνη. Το DNA βρίσκεται στα κύτταρα με τη μορφή δύοπολυνουκλεοτιδικών αλυσίδων με αντιπαράλληλη κατεύθυνση, που συγκρατούνται από δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στις βάσεις τους και λειτουργεί ως μακροπρόθεσμη «αποθήκη» κληρονομικών πληροφοριών. Το RNA το συναντάμε με τη μορφή μιας πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας και είναι συνήθως εφήμερος φορέας μοριακών οδηγιών.



2.4 Η δομή και ο ρόλος του DNA

Το 1953 οι (**J. Watson**), και (**F. Crick**), δύο Βρετανοί ερευνητές που εργάζονταν στο Πανεπιστήμιο του Καίμπριτζ παρουσίασαν ένα "μοντέλο" της δομής του DNA, που ονομάστηκε "**μοντέλο της διπλής έλικας**". Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό το μόριο του DNA παρουσιάζεται με τα ακόλουθα τρία βασικά χαρακτηριστικά:

1. Αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες σε μορφή δύο αντιπαράλληλων κλώνων που σχηματίζουν δεξιόστροφη διπλή έλικα.
2. Οι αζωτούχες βάσεις (ή πρωτεϊνικές) κάθε κλώνου είναι κάθετες ως προς τον άξονα του μορίου και προεξέχουν προς το εσωτερικό της συστροφής.
3. Οι δύο δημιουργούμενοι κλώνοι συγκρατούνται μεταξύ τους με δεσμούς υδρογόνου. Τα δε ζευγάρια των αζωτούχων βάσεων όπου αναπτύσσονται μεταξύ τους δεσμοί υδρογόνου είναι καθορισμένα: η αδενίνη με τη θυμίνη και η γουανίνη με την κυτοσίνη.

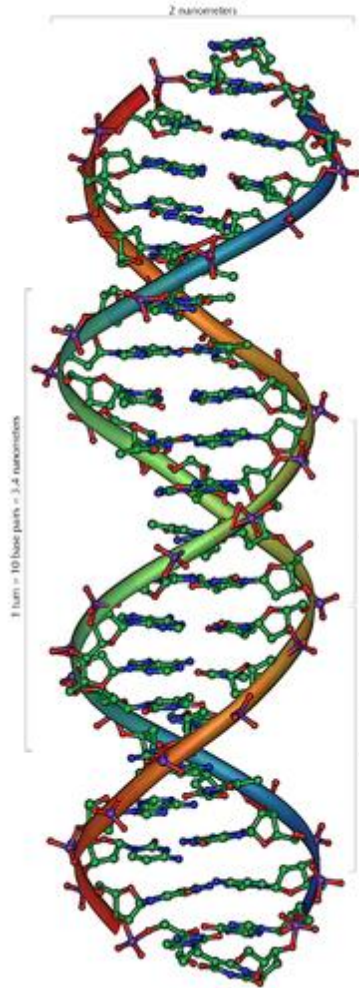
Η ιστορία της έρευνας γύρω από το DNA

Η ανακάλυψη ότι το DNA είναι ο φορέας της γενετικής πληροφορίας είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς επιστημονικών ερευνών που διήρκεσε πολλά χρόνια. Ενώ η ύπαρξη του στον πυρήνα των κυττάρων πιστοποιήθηκε ήδη από το 1869, ήταν στα μέσα του 20ου αιώνα που οι ερευνητές ξεκίνησαν να υποθέτουν ότι μπορεί να αποθηκεύει γενετική πληροφορία. Τα νουκλεϊκά οξέα ανακαλύφθηκαν το 1869 από τον F. Miesche. Ο F. Miesche ανακάλυψε μέσα σε πυρήνες κυττάρων την ύπαρξη μιας ουσίας με συγκεκριμένη όξινη αντίδραση. Την ουσία αυτή ονόμασε νουκλεΐνη (από το λατινικό *nucleus* που σημαίνει *πυρήνας*). Λίγο αργότερα απομόνωσε από το σπέρμα σολομού δείγμα της ουσίας που σήμερα αποκαλούμε DNA και το 1889 ο μαθητής του Richard *Altmann* την ονόμασε νουκλεϊκό οξύ.

Σημαντικό ρόλο στην ανακάλυψη του γενετικού ρόλου του DNA είχε το βακτήριο του πνευμονιόκοκκου. Το 1928 ο Frederick Griffith χρησιμοποίησε δύο στελέχη του συγκεκριμένου βακτηρίου (*Diplococcus pneumoniae*), τα οποία ξεχωρίζουν μορφολογικά όταν καλλιεργηθούν σε θρεπτικό υλικό. Πιο συγκεκριμένα, συνηθίζεται να αναφερόμαστε:

- στο λείο βακτήριο (συμβολίζεται με **S** από το λατινικό *smooth* = λείος) επειδή δημιουργεί λείες αποικίες ενώ ταυτόχρονα είναι παθογόνο, και
- στο αδρό βακτήριο (συμβολίζεται με **R** από το λατινικό *rough* = αδρός) επειδή δημιουργεί αδρές αποικίες και δεν είναι παθογόνο.

Ο Griffith ανακάλυψε ότι το μη παθογόνο βακτήριο (R) μπορεί να μετατραπεί σε παθογόνο (S), χορηγώντας σε ένα ποντίκι ένα μείγμα βακτηρίων από ζωντανά αδρά βακτήρια και νεκρά λεία βακτήρια. Το μείγμα αποδείχτηκε παθογόνο, ενώ καθένα από τα συστατικά του από μόνο του δεν ήταν. Τόσο τα ζωντανά αδρά βακτήρια όσο και τα νεκρά λεία βακτήρια από μόνα τους δεν ήταν παθογόνα. Ο Griffith συμπέρανε ότι με κάποιον τρόπο μερικά αδρά βακτήρια 'μετασχηματίστηκαν' σε λεία παθογόνα, χωρίς όμως να δώσει ικανοποιητική εξήγηση για τον τρόπο που γίνεται κάτι τέτοιο.



Τρισδιάστατη απεικόνιση του μοντέλου ελικοειδούς δομής ενός τμήματος DNA

Η απάντηση δόθηκε το 1944, όταν οι Avery, Κόλιν McLeod και McArthur επανέλαβαν τα πειράματα του Griffith σε δοκιμαστικό σωλήνα εργαστηρίου (*in vitro*). Ο Avery, και οι συνεργάτες του διαχώρισαν τα διάφορα συστατικά των νεκρών λείων βακτηρίων σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, RNA, DNA κ.α. και ερεύνησαν ποιο από αυτά μπορούσε να μετασχηματιστεί. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι το συστατικό που προκαλούσε το μετασχηματισμό των αδρών βακτηρίων σε λεία ήταν το DNA. Ένα τέτοιο εύρημα ήταν μία πολύ καλή ένδειξη ότι το DNA αποτελεί το γενετικό υλικό και αποτέλεσε την αρχή μιας επαναστατικής περιόδου για τις βιολογικές επιστήμες.

Ο Erwin Chargaff είχε παρατηρήσει το εξής χαρακτηριστικό: σε οποιοδήποτε δείγμα DNA, το ποσοστό των νουκλεοτιδίων που έχουν ως αζωτούχο βάση την αδενίνη είναι ίσο με το ποσοστό των νουκλεοτιδίων που έχουν ως αζωτούχο βάση την θυμίνη, ενώ το ποσοστό των νουκλεοτιδίων που έχουν ως αζωτούχο βάση την γουανίνη είναι ίσο με το ποσοστό των νουκλεοτιδίων που έχουν ως αζωτούχο βάση την κυτοσίνη.

Οι James D. Watson και Francis Crick βασίστηκαν ιδιαίτερα στην έρευνα της Rosalind Elsie Franklin Συγκεκριμένα, στηρίχθηκαν στα εξής:

1. Η φωτογραφία του DNA που ο Wilkins είχε πάρει από το γραφείο της Φράνκλιν και την έδειξε στον Γουάτσον. Εκείνος αναγνώρισε τη διπλή έλικα, κάτι που τον στήριξε στη συνέχιση των ερευνών του.
2. Οι μετρήσεις της Φράνκλιν στο κυτταρικό DNA όπως παρουσιάζονταν σε μια μη δημόσια έκθεση που είδε ο Crick . Έτσι αντιλήφθηκε ότι οι δύο έλικες του DNA κινούνται σε αντίθετες κατευθύνσεις (είναι αντιπαράλληλες).

2.5 Ο κυτταρικός κύκλος

Η ικανότητα πολλαπλασιασμού των ζωντανών οργανισμών εξαρτάται από διεργασίες που γίνονται στο κυτταρικό επίπεδο και οι οποίες διακρίνονται σε τρεις φάσεις :

- 1) τη μεσόφαση (που χωρίζεται σε τρεις επιμέρους φάσεις G1,S,G2)
- 2) την πυρηνοδιαίρεση (M) και
- 3) την κυτταροδιαίρεση (D).

Η διαδοχή G1->S->G2->M->D ονομάζεται κυτταρικός κύκλος ή κύκλος ζωής του κυττάρου. Στη μεσόφαση το κύτταρο βρίσκεται σε περίοδο «ηρεμίας» διότι φαινομενικά δεν παρατηρείται καμιά δράση στον πυρήνα. Όμως στην πραγματικότητα στη φάση αυτή έχουμε τη μεγαλύτερη κυτταρική δράση και τις κυριότερες κυτταρικές διεργασίες που προετοιμάζουν το κύτταρο για την κυτταρική διαίρεση.

Η πρώτη επιμέρους φάση της, η G1 , είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ του τέλους της μίτωσης και της αρχής της σύνθεσης του DNA. Η δεύτερη φάση S είναι η περίοδος σύνθεσης του DNA και η τρίτη φάση G2 είναι το διάστημα ανάμεσα στο τέλος της σύνθεσης του DNA και της αρχής της μίτωσης. Με το πέρας της μεσόφασης , το κύτταρο αρχίζει τη διαίρεση του. Η μίτωση αντιπροσωπεύει ένα μικρό μόνο τμήμα του κύκλου ζωής ενός κυττάρου. Η μετάβαση από μια φάση του κυτταρικού κύκλου σε μια άλλη καθορίζεται από μια μεγάλη ποικιλία γενετικών και βιοχημικών παραγόντων. Η έρευνα των τελευταίων ετών έχει εστιαστεί στην ανακάλυψη των μοριακών διακοπών που οδηγούν τα κύτταρα από την κυτταροπλασματική αύξηση στην κυτταρική διαίρεση. Η λάθος ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου οδηγεί σε μη ελεγχόμενη αύξηση, χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρκινικών κυττάρων. Ο τελικός έλεγχος της κυτταρικής διαίρεσης είναι γενετικός. Η μελέτη των ογκογονιδίων, δηλαδή των γονιδίων που προκαλούν καρκίνο, μας έχει προσφέρει μια πληθώρα γνώσεων για την κυτταρική διαίρεση στα κανονικά κύτταρα. Κάθε ογκογονίδιο αντιστοιχεί σ` ένα πρώτο-ογκογονίδιο, το οποίο είναι ένα κανονικό γονίδιο.

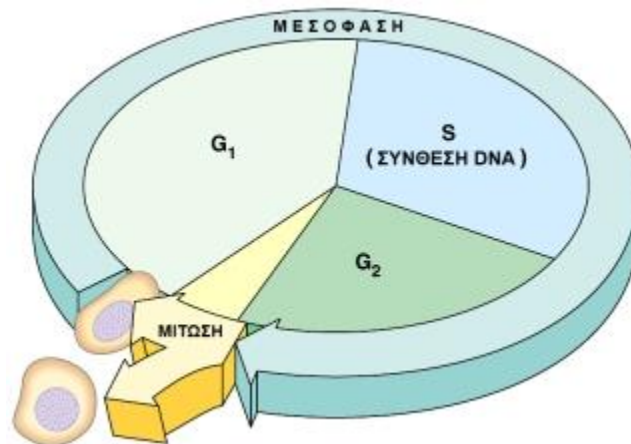
Κατά τον κυτταρικό κύκλο, αρκετά βιολογικά μεγαλομόρια υφίστανται περιοδικές μεταβολές οι οποίες έχουν μεγάλη λειτουργική σημασία για την πορεία της κυτταρικής διαίρεσης. Οι χρωμοσωμικές πρωτεΐνες (ιστόνες και μη ιστονικές πρωτεΐνες) δέχονται περιοδική τροποποίηση(φωσφορυλίωση) κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Θεωρείται πως οι φωσφορυλιώσεις αυτές έχουν σχέση με τη συμπίκνωση των χρωμοσωμάτων ή / και με τη γενική αναστολή της μεταγραφής που γίνεται κατά τη μίτωση.

Ο κυτταρικός κύκλος επαναλαμβάνεται δισεκατομμύρια φορές κατά την αύξηση, την ανάπτυξη και τη διατήρηση της δομής των πολυκύτταρων οργανισμών. Ο μηχανισμός της κυτταρικής διαίρεσης είναι σχεδόν τέλειος και η τάξη και η απόλυτη ακρίβεια του εξαρτάται από τη δράση συγκεκριμένων γονιδίων τα οποία ενεργοποιούνται

τον κατάλληλο χρόνο και στη σωστή φάση, πριν και κατά την κυτταρική διαίρεση. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει ένα σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, το οποίο ρυθμίζει τη δράση κάθε συγκεκριμένου γονιδίου.

Οι πρωτεΐνες του θεωρείται ότι εμφανίστηκαν πριν από εκατομμύρια χρόνια και έχουν διατηρηθεί εξελικτικά. Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι μια κυκλική βιοχημική μηχανή, η οποία έχει κατασκευαστεί από ένα σύνολο πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μ' ένα συγκεκριμένο και συντονισμένο τρόπο, με αποτέλεσμα να ρυθμίζουν τον αναδιπλασιασμό του κυττάρου και την τέλεια διαίρεση του. Ο κυτταρικός κύκλος είναι ικανός να τροποποιηθεί από μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι για την κυτταρική διαίρεση και βρίσκονται σε μικρές ποσότητες μέσα στα κύτταρα. Συνεπώς, σ' ένα πολυκύτταρο οργανισμό υπάρχει ανταγωνισμός για τους αυξητικούς παράγοντες, γεγονός που οδηγεί στον περιορισμό της πυκνότητας των κυτταρικών πληθυσμών. Οι αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με τη βοήθεια των μεμβρανικών υποδοχέων και μέσα από ένα πολύπλοκο δίκτυο ενδοκυτταρικών σημάτων, επηρεάζουν τελικά τη γονιδιακή δράση των απαραίτητων για την κυτταρική διαίρεση γονιδίων.

Ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου μέσω των μεμβρανικών υποδοχέων είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τους πολυκύτταρους οργανισμούς, γιατί αποτελεί τον κυρίαρχο τρόπο συντονισμού των κυτταρικών διαιρέσεων κατά την ανάπτυξη και τη διατήρηση των οργανικών συστημάτων. Κάποιοι άλλοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν ή ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο περιλαμβάνουν μεταβολές στη μεταφορά των ιόντων δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης, στο pH, στους ιστόνες και στις μη ιστονικές πρωτεΐνες και στη συγκέντρωση πολυαμινών (ομάδα μικρών βασικών μορίων). {9}



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Επίδραση των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών στους Βιολογικούς Οργανισμούς

3.1 Εισαγωγή

Το κεφάλαιο αυτό αποτελεί μια εισαγωγή στα είδη και τις αντίστοιχες πιθανότητες εμφάνισης, των βιολογικών αποτελεσμάτων της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε οποιοδήποτε είδος βιολογικού αποτελέσματος εκκινεί με την απορρόφηση ενέργειας κατά την αλληλεπίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με τα άτομα της ύλης. Ανεξάρτητα του είδους της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η αλληλεπίδρασή της με την ύλη οδηγεί σε απορρόφηση ενέργειας μέσω ιονισμών και διεγέρσεων ατόμων και μορίων. Το ποσοστό της ενέργειας που θα απορροφηθεί μέσω ιονισμών μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία χημικών μεταβολών. Πέραν της διάσπασης χημικών δεσμών και της παραγωγής άτυπων μορίων, ο ιονισμός ενός μορίου (είτε αυτό είναι ένα βιολογικό μακρομόριο είτε πιθανότερα ένα μόριο νερού, μιας και το νερό απαντάται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% στο κυτταρόπλασμα) μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό δραστικών ελευθέρων ριζών (radicals). Η οξειδωτική δράση των ελευθέρων ριζών προκαλεί περαιτέρω χημικές μεταβολές σε βιολογικά μακρομόρια (με σημαντικότερες αυτές στο DNA).

Αν και σε κυτταρικό επίπεδο διατίθενται αποδοτικοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης διαφόρων βλαβών, οι σπάνιες περιπτώσεις βλαβών που δεν θα επιδιορθωθούν ορθά, μπορούν να οδηγήσουν σε μια ποικιλία βιολογικών αποτελεσμάτων σε κυτταρικό επίπεδο, δηλαδή από γονιδιακές μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές ανωμαλίες έως καθυστέρηση της διαίρεσης, μεταβολικές διαταραχές και κυτταρικό θάνατο. Η θανάτωση σημαντικού αριθμού κυττάρων, ιδιαίτερα βλαστικών, οδηγεί στα λεγόμενα άμεσα βιολογικά αποτελέσματα από εβδομάδες έως μήνες μετά την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Η τροποποίηση του γενετικού υλικού των κυττάρων όμως, μπορεί να οδηγήσει σε απώτερα βιολογικά αποτελέσματα που θα εκδηλωθούν έτη μετά την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία όπως κληρονομήσιμες βλάβες προκειμένου για αναπαραγωγικά κύτταρα ή καρκινογένεση.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η βιολογική επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορεί να διακριθεί σε διάφορα στάδια: φυσικό, φυσικό-χημικό, χημικό, βιο-χημικό, κυτταρικό και συστηματικό. Οι διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα σε κάθε στάδιο καθώς και η χρονική κλίμακα αυτών συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Τα στάδια της βιολογικής δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας {10 }

Στάδιο	Χρονική κλίμακα σε sec	Γεγονότα και διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα
Φυσικό	10 ⁻¹⁸ –10 ⁻¹⁵ (as – fs)	απορρόφηση ενέργειας, διεγέρσεις και ιονισμοί
Φυσικό-χημικό	10 ⁻¹⁵ –10 ⁻⁸ (fs– ns)	αναδιάταξη διεγερμένων και ιονισμένων μορίων, σχηματισμός δραστικών ελευθέρων ριζών κυρίως από τη ραδιόλυση του νερού
Χημικό	10 ⁻⁸ –10 ⁻³ (ns – ms)	παραγωγή άτυπων μορίων, σχηματισμός βιολογικών δραστικών ελευθέρων ριζών, βλάβες βιολογικών μακρομορίων
Βιο-χημικό	10 ⁻³ –10 ⁴ (ms – h)	ενζυμικές αντιδράσεις, αναγνώριση και επιδιόρθωση βλαβών
Κυτταρικό	10 ⁴ –10 ⁷ (h – months)	κυτταρικός θάνατος, μεταλλάξεις, μεταβολή της κινητικής της κυτταρικής διαίρεσης, βλάβες ιστών, αποκατάσταση βλαβών ιστών
Συστηματικό	10 ⁸ –3x10 ⁹ (years)	ορμονικά αποτελέσματα, ανοσολογικές αντιδράσεις, βλάβες αγγείων, λειτουργικές βλάβες, καρκινογένεση

3.2 Μεγέθη που σχετίζονται με την ακτινοβολία

A. LET Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας

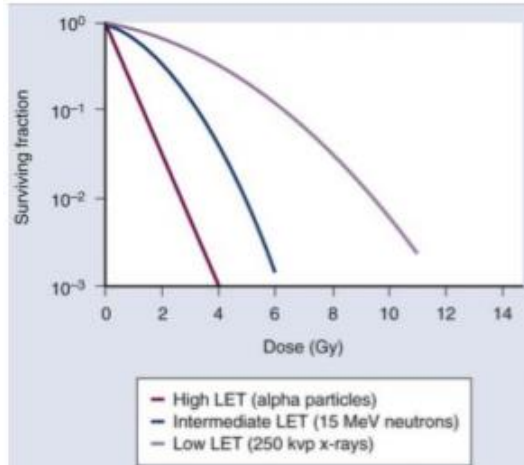
Η Γραμμική Μεταφορά Ενέργειας, γνωστή ως LET (Linear Energy Transfer) είναι ιδιαίτερης σημασίας. Με σκοπό την βέλτιστη προσέγγιση της απορροφούμενης δόσης οι Zirkle και Tobias εισήγαγαν τον όρο της γραμμικής εναπόθεσης ενέργειας (Linear Energy Transfer, LET), μια μακροσκοπική παράμετρος που ορίζεται ως το πηλίκο της εναποτιθέμενης ενέργειας από το φορτισμένο σωματίδιο κατά μήκος της διαδρομής του μέσα στο υλικό ως προς το μήκος της διαδρομής αυτής. Μονάδες μέτρησης (keV/μm). {38}.

$$LET = \frac{dE}{dX} \quad (19)$$

Εξαρτάται από το είδος της ακτινοβολίας και από τη φύση του υλικού που θα διασχίσει. Τα σωματίδια-α έχουν μεγάλο LET και γι' αυτό είναι αρκετά επιζήμια, όπως επίσης μεγάλο LET εμφανίζουν και τα πρωτόνια. Τα σωματίδια-β έχουν μικρότερο LET, με αποτέλεσμα να εναποθέτουν το ίδιο ποσό ενέργειας σε μεγαλύτερο μήκος διαδρομής μέσα στον ιστό, προκαλώντας μικρότερη βλάβη από τα σωματίδια-α. Η ακτινοβολία γ έχει ακόμα μικρότερο LET και επομένως πολύ μεγαλύτερη διεισδυτικότητα, άρα θα εναποθέσει μέρος της ενέργειας της στο μεγάλο μήκος διαδρομής που θα διασχίσει μέσα στον ιστό, προκαλώντας τοπικά ακόμα μικρότερη τοπικά βλάβη.

Δηλαδή όσο μεγαλύτερο LET έχει μια ακτινοβολία τόσες περισσότερες βλάβες (άρα καρκινικό θάνατο) προκαλεί στους βιολογικούς οργανισμούς, γι' αυτό και είναι μια σημαντική παράμετρος για την επιλογή του σωματιδίου που θα χρησιμοποιήσουμε στην εκάστοτε θεραπεία καρκίνου.

Ακτινοβολία	LET (keV μm ⁻¹)
250kVp X-rays	<1
γ-rays	<1
protons	1-50
neutrons	1-50
α-particles	100-200
heavy ions	500-1000+



Η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων (το κλάσμα των κυττάρων που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ακεραιότητα συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης της ακτινοβολίας) για σωματίδια με διαφορετικά LET {11}

B. Ισοδύναμη δόση

Η ισοδύναμη δόση είναι το μέγεθος που σχετίζεται με τη βλάβη που μπορεί να προκαλέσει σε έναν ιστό η απορροφημένη δόση ενός συγκεκριμένου είδους ακτινοβολίας και μετρείται σε Sievert(Sv). Η μέση δόση ενός ατόμου στη διάρκεια ενός χρόνου από τεχνητές πηγές είναι 0.31 mSv, ενώ από φυσικές πηγές είναι 2.4 mSv.

Γ. (Relative Biological Effectiveness RBE) σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα

Για να συγκρίνουμε το αποτέλεσμα διαφορετικών ειδών ακτινοβολίας έχει οριστεί η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα(Relative Biological Effectiveness RBE) ως ο λόγος της δόσης μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως δέσμης ακτινών –Χ 250 keV) προς τη δόση ακτινοβολίας υπό δοκιμή, η οποία θα οδηγήσει στο ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα .

$$RBE = \frac{D \text{ (απορροφούμενης δόσης για μια ενέργεια αναφοράς, κυρίως χαμηλού LET)}}{D \text{ (απορροφώμενη δόση της υπό εξέταση ακτινοβολίας)}} \quad (20)$$

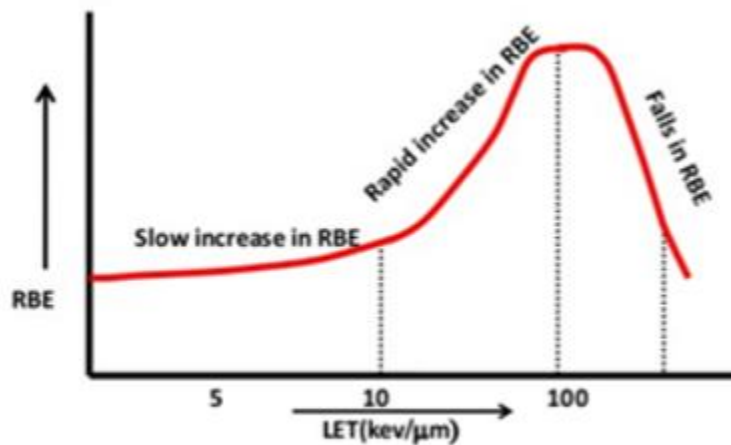
Όσο μεγαλύτερο το RBE για μια ακτινοβολία είναι, τόσο περισσότερο καταστροφικός είναι ο τύπος της ακτινοβολίας , ανά μονάδα ενέργειας που εναποτίθεται στους βιολογικούς ιστούς. Διαφορετικοί τύποι ακτινοβολίας έχουν

διαφορετικό RBE επειδή μεταφέρουν την ενέργεια τους στον ιστό με διαφορετικούς τρόπους.

Όσον αφορά την εξάρτηση του από το LET καθώς το LET αυξάνεται το RBE αυξάνεται αργά στην αρχή και μετά πιο γρήγορα όταν το LET αυξάνεται μετά τα 10 keV/μm. Φτάνει μια μέγιστη τιμή όταν το LET γίνει 100keV/μm και μετά από αυτή την τιμή αρχίζει να πέφτει σε χαμηλότερες τιμές (λόγω του overkill φαινομένου). Στη μέγιστη τιμή, ο μέσος διαχωρισμός στα γεγονότα ιονισμού είναι ισοδύναμος με τη διάμετρο της διπλής έλικας του DNA, ο οποίος προκαλεί σημαντικές διπλόκλωνες θραύσεις. {11}

Η RBE εξαρτάται :

- a. Ποιότητα ακτινοβολίας
- b. Ενέργεια θεραπευτικής δέσμης
- c. Τύπο ακτινοβοληθέντος κυττάρου-ιστού
- d. Δόση ακτινοβολίας ανά συνεδρία (κλασματοποίηση δόσης)
- e. Φάση κυτταρικού κύκλου
- f. Βιολογικό αποτέλεσμα {38} {39} {40} {41}



Το RBE συναρτῆσει του LET

{11}

Δ. Δόση ακτινοβολίας

Η ποσότητα της ενέργειας που μεταφέρεται από την ακτινοβολία στην ύλη ανά χιλιόγραμμο μάζας ονομάζεται δόση ακτινοβολίας. Η απορροφημένη δόση μετριέται σε Gray(Gy) που σε μονάδες του SI αντιστοιχεί σε 1 Joule/Kg. Συνήθως χρησιμοποιούνται υποπολλαπλάσιά του, καθώς το ένα Gy είναι πολύ μεγάλη δόση, όταν αναφερόμαστε σε τυχαίες εκθέσεις. {6}

3.3 Βιολογικά αποτελέσματα σε μοριακό επίπεδο

A. Άμεση δράση

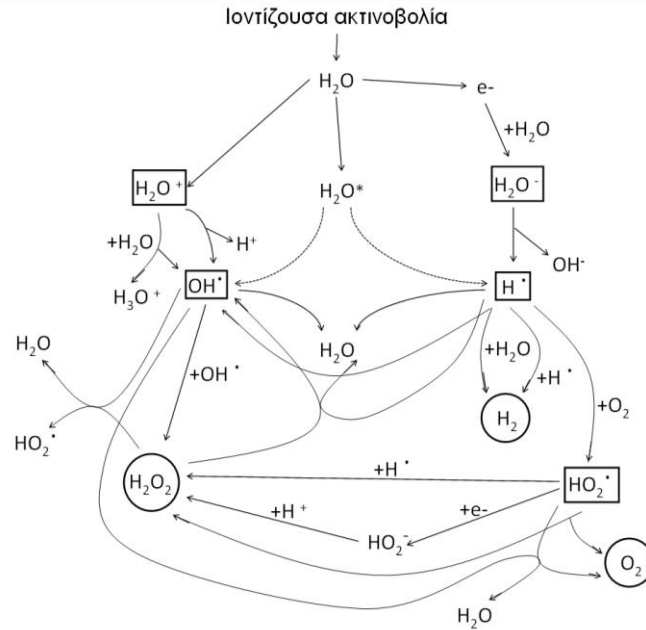
Ο όρος άμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας αναφέρεται σε αλληλεπιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με άτομα σημαντικών οργανικών πολυμερών μορίων του κυττάρου, όπως ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, το RNA και κυρίως το DNA.

Η άμεση δράση επί των οργανικών μορίων προκαλεί θραύση χημικών δεσμών. Η απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου ή ενός μεθυλίου (-CH₃) έχει ως αποτέλεσμα ή την παραγωγή ελεύθερων οργανικών ριζών που μπορεί κατά τη διάχυσή τους να συνδεθούν μεταξύ τους, ή τη διάσπαση του οργανικού μορίου σε δύο μικρότερα σταθερά μόρια. Σε κάθε περίπτωση τα νέα μόρια που θα δημιουργηθούν θα έχουν διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες από τα αντίστοιχα αρχικά. Διαφορετικές ιδιότητες πιθανώς θα έχουν επίσης τα μόρια που θα προκύψουν από τη θραύση ενός δευτερεύοντος δεσμού (δεσμού υδρογόνου, δισουλφιδικού δεσμού S-S, κ.τ.λ.) η οποία θα μεταβάλλει τη δευτερογενή, τριτογενή ή τεταρτογενή δομή των πρωτεϊνών ή θα οδηγήσει σε σύναψη νέων ενδο-μοριακών ή δια-μοριακών δεσμών

B. Έμμεση δράση η ραδιόλυση του νερού

Το βασικό συστατικό των κυττάρων είναι το νερό. Όταν ένα ραδιενεργό σωματίδιο εισέρχεται στο κύτταρο αυτό που συμβαίνει κυρίως είναι ο ιοντισμός του νερού, κατά τον οποίο σχηματίζονται αρκετές ουσίες και αυτές που μας απασχολούν κυρίως είναι οι ρίζες υδροξυλίου OH⁻ και το υπεροξειδίο του υδρογόνου H₂O₂. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι πολύ τοξικό για τα βιολογικά μόρια και σταθερό μέσα στο κύτταρο. Υπάρχει πιθανότητα το ραδιενεργό σωματίδιο ή ακτινοβολία να χτυπήσει ένα μόριο DNA, η οποία όμως είναι πολύ μικρότερη από την πιθανότητα της έμμεσης καταστροφής εξαιτίας του υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Με τον όρο έμμεση δράση της ακτινοβολίας αναφερόμαστε στην πρόκληση βιολογικής βλάβης λόγω της χημικής αντίδρασης σημαντικών οργανικών μορίων του κυττάρου με δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού, την αλληλεπίδραση δηλαδή της ακτινοβολίας με άτομα των μορίων του νερού που αφθονεί στα βιολογικά συστήματα.



Υπερισχύει ο οξειδωτικός χαρακτήρας και το αποτέλεσμα της ραδιόλυσης του νερού από την έκθεση του κυτταροπλάσματος σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι η οξείδωση διαφόρων μικρομορίων και μακρομορίων. Οι οξειδώσεις ανόργανων ουσιών που βρίσκονται διαλυμένες υπό μορφή ιόντων στο κυτταρόπλασμα είναι άνευ βιολογικής σημασίας. Η οξείδωση όμως οργανικών ενώσεων είναι σημαντική καθώς, κατ' αντιστοιχία με την άμεση δράση της ακτινοβολίας, οδηγεί σε πολυμερισμούς ή απο-πολυμερισμούς που συνοδεύονται από μεταβολή των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων. {10} {43} {45}

Η ανάπλαση των μορίων του νερού και των υπολοίπων συστατικών στοιχείων μετά την ακτινοβόληση γίνεται με τρεις μηχανισμούς :

Ανασύζευξη συμβαίνει στα πρώτα στάδια μετά την ακτινοβόληση, όσο τα προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού είναι ακόμα ενωμένα, δηλαδή το χρονικό διάστημα μικρότερο από 10^{-11} sec. Ορίζεται ως η ένωση των ζευγών των ιόντων ή των ζευγών των ριζών και άρα η δημιουργία του μορίου από το οποίο προήλθαν. Όσο η διάχυση αυξάνει την αρχική διαχωριστική απόσταση των διαφόρων ειδών των ριζών που παρήχθησαν στο ίχνος της δέσμης η ανασύζευξη όλο και ελαττώνεται.

Αποκατάσταση αυτή αποτελεί τη χημική ανάπλαση των τροποποιημένων μορίων ξανά στην αρχική τους κατάσταση χωρίς την παρεμβολή ενζυματικών ή άλλων βιοκαταλυτικών ουσιών. Η διαδικασία αυτή συναντάται σε χρόνους της τάξης 10^{-3} sec. ή και μικρότερους.

Ενζυματική επανόρθωση Ύστερα από αρκετό χρόνο μπορεί να συμβεί ενζυματική επανόρθωση της καταστροφής.

3.4 Καταστροφή του DNA του κυττάρου

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες προκαλούν εκτός από τη ραδιόλυση του νερού ,το «σπάσιμο» σημαντικών βιολογικών μορίων. Οι συνέπειες της ακτινοβόλησης είναι ο ιοντισμός και η διέγερση ατόμων και η αποκοπή ριζών από μόρια. Οι ρίζες αυτές συμπεριφέρονται παρόμοια με τα προϊόντα της ραδιόλυσης και μπορούν δευτερογενώς να επιδράσουν με αυτά. Ο βασικός στόχος των ιοντιζουσών ακτινοβολιών είναι το μόριο του DNA, το οποίο περιέχει τη γενετική πληροφορία που χρειάζεται για την αυτοαντιγραφή , τη βιοχημική ανανέωση στο κύτταρο και την κυτταρική διαίρεση.

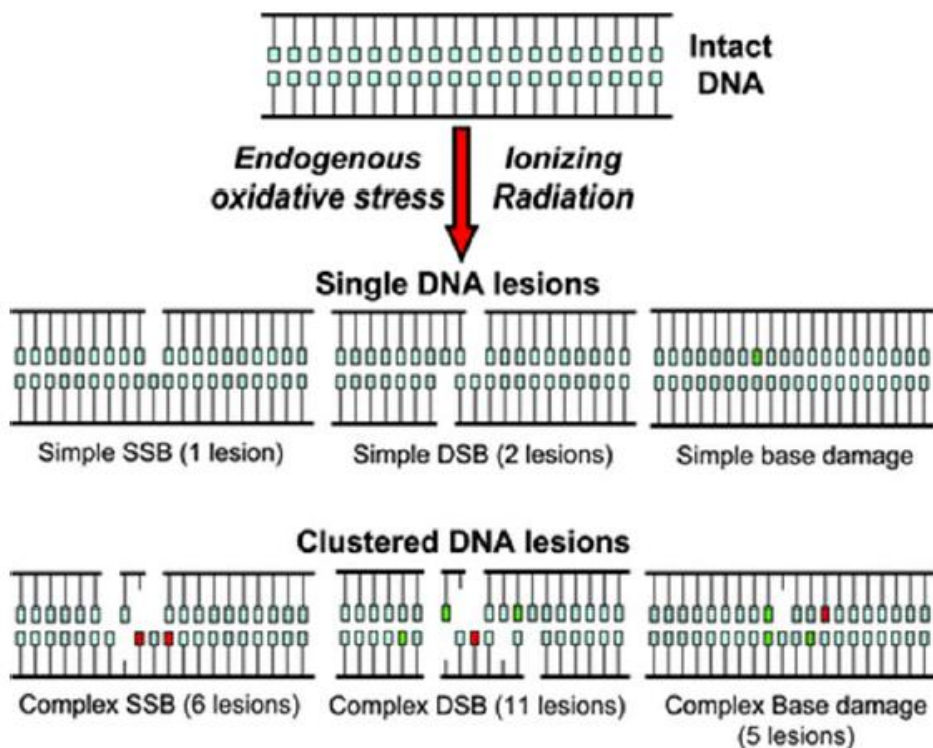
Οι βλάβες του DNA διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις ενδογενείς και τις εξωγενείς. Οι ενδογενείς δημιουργούνται κατά τη διάρκεια κυτταρικών διαδικασιών όπως η αντιγραφή του DNA και οι εξωγενείς δημιουργούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως τοξίνες, κάπνισμα, χημικές ουσίες, κλπ. Οι βλάβες του DNA δε μοιάζουν με τις μεταλλάξεις, διότι στις μεταλλάξεις έχουμε συνήθως αλλαγή βάσεων και στις δύο αλυσίδες του DNA..Οι τύποι βλαβών που προκαλούν στο μόριο του DNA οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι εξής:

- Ρήξη στην περιοχή σύνδεσης μεταξύ σακχάρου- φωσφορικής ρίζας της μίας πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας του DNA (**μονή διάσπαση, SSB**)
- Απλή ρήξη(SSB) και στις δύο αλυσίδες DNA σε γειτονικές ή σχεδόν γειτονικές περιοχές σύνδεσης μεταξύ σακχάρου- φωσφορικής ρίζας (**διπλό σπάσιμο, DSB**)
- Ενδομοριακή και διαμοριακή σύνδεση μεταξύ DNA ή μεταξύ DNA- πρωτεΐνης
- Αλλοίωση των οργανικών βάσεων (οξειδώσεις, μεθυλιώσεις, αποπουρινώσεις, απαμινώσεις)
- Απώλεια μιας βάσης(αβασικά σημεία, AP-sites)
- Διάσπαση των δεσμών υδρογόνου που προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση της

δομής του DNA

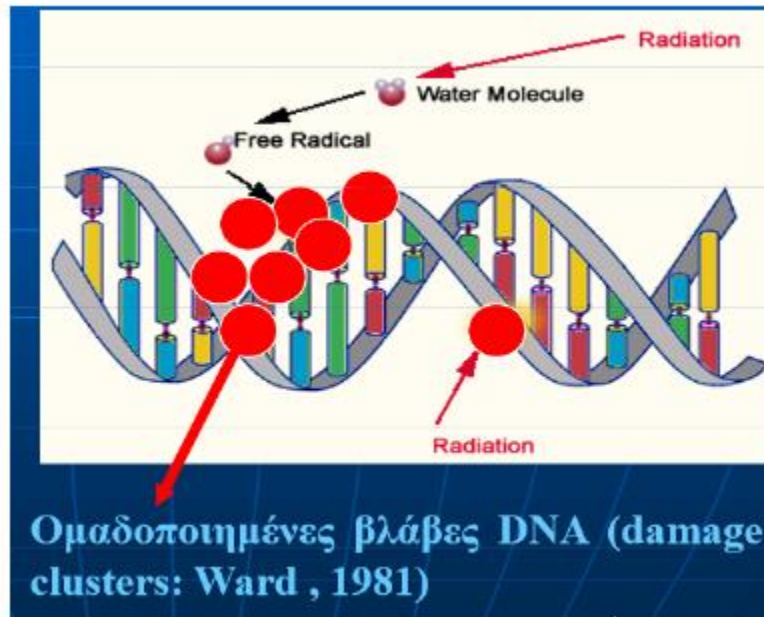
- «Τυπογραφικά» λάθη της πολυμεράσης κατά την αντιγραφή του DNA {12 }

Υψηλές δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας προκαλούν κυρίως θραύσεις των κλώνων του DNA(SSB ή/και DSB) , ενώ χαμηλές προκαλούν αλλοιώσεις των κλώνων(nicks), όπως αλλοίωση ή απώλεια βάσης ή σακχάρους και αλκαλικά ευαίσθητα ή και θερμικά ευαίσθητα σημεία. Επίσης όσο αυξάνεται το LET της ακτινοβολίας, τόσες περισσότερες DSB, SSB και NON-DSB βλάβες επάγονται στον ακτινοβολούμενο ιστό εξαιτίας της μεγαλύτερης εναπόθεσης ενέργειας που οδηγεί σε περισσότερους ιοντισμούς και διεγέρσεις. Μία κατηγορία DNA βλαβών είναι τα DNA clusters (ομαδοποιημένες βλάβες DNA), οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες DSB, αρκετές SSB και βλάβες βάσεων. Οι DNA ομαδοποιημένες βλάβες χωρίζονται στις DSBs και στις NON DSBs(οποιοσδήποτε συνδυασμός δύο ή περισσότερων οξειδωμένων βάσεων, θραύσεων κλώνων ή άλλη DNA βλάβη που δεν σχηματίζει DSB).



Ανά 1 Gy απορροφούμενης δόσης ακτινοβολίας χαμηλού LET προκαλούνται κατά μέσο όρο περίπου 10^5 ιοντισμοί ανά κύτταρο(διαμέτρου 10 μ m) οι οποίες μέσω της άμεσης ή έμμεσης δράσης οδηγούν σε περίπου 500-1000 SSB ,20-30 DSB και 1000-2000 βλάβες βάσεων DNA(διαμέτρου 2,3 nm), κατά μέσο όρο. Στην περίπτωση που η δόση είναι χαμηλότερη του 1 Gy, η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να δημιουργήσει τις βλάβες που προαναφέραμε , είτε μεμονωμένες είτε σε μορφή ομαδοποιημένων βλαβών. Καθημερινά παρατηρούνται 50-100000 βλάβες στο DNA των κυττάρων των θηλαστικών, αυθόρμητα ή λόγω της επίδρασης εξωγενών και ενδογενών παραγόντων.

Η σημαντικότερη βλάβη που αφορά τις βιολογικές επιπτώσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας είναι οι δίκλωνες θραύσεις του DNA(DSBs). Επίσης ακόμα και για ακτινοβολίες χαμηλού LET , η αύξηση της απώλειας ενέργειας των δευτερογενών φορτισμένων ηλεκτρονίων στο τέλος της τροχιάς τους μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετες ή αλλιώς ομαδοποιημένες βλάβες του DNA(clustered DNA damage), οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες δίκλωνες θραύσεις , όπως ακόμη και αρκετές μονόκλωνες και βλάβες βάσεων. Οι συγκεκριμένες εστίες σύνθεσης βλαβών αποτελούν το 50% έως και το 90% της συνολικής βλάβης του DNA κατά την ακτινοβόληση με χαμηλού και υψηλού LET ακτινοβολία αντίστοιχα και είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν σε σχέση με μία μεμονωμένη βλάβη. Αυτό μας υποδεικνύει επίσης μια πιθανώς σημαντική διαφορά μεταξύ της βλάβης από ιοντίζουσα ακτινοβολία και από άλλους παράγοντες (αυθόρμητες μεταλλάξεις, χημικοί και βιολογικοί παράγοντες) , καθώς η πρώτη μοιάζει να είναι κυρίως σύνθετη και εστιασμένη, ενώ η δεύτερη τυχαία κατανομημένη και σχετικά απλή.

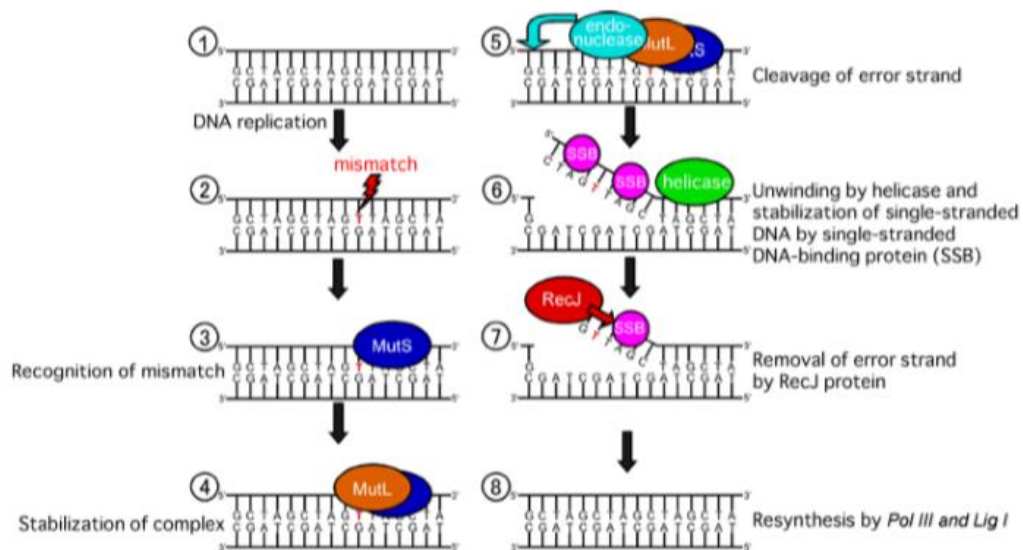


3.5 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA

Το κύτταρο διαθέτει επιδιορθωτικούς μηχανισμούς με τους οποίους επιδιορθώνει τα διάφορα είδη μεμονωμένων βλαβών που εμφανίζονται. Σε κάθε μηχανισμό συμμετέχουν συγκεκριμένα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν τις ομώνυμες πρωτεΐνες, που είναι τα εργαλεία και τα υλικά του κάθε μηχανισμού. Η επιδιόρθωση ξεκινά αμέσως μετά την εμφάνιση μια από της παραπάνω βλάβης που αναφέραμε. Τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας οφείλονται κυρίως στο εξαιρετικά μικρό ποσοστό μη επιδιορθωμένων ή ανεπιτυχώς επιδιορθωμένων βλαβών.

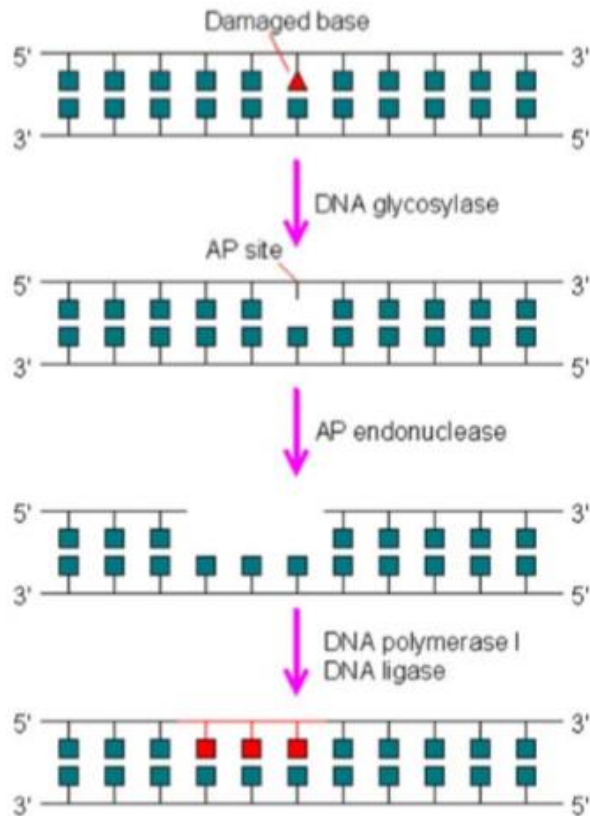
- Mismatch Repair (MMR)- μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων

Ο MMR διορθώνει τα λάθη τοποθέτησης ενός νουκλεοτιδίου ή «τυπογραφικά λάθη» που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή του DNA (προσθήκη 1-4 βάσεων/ απάλειψη 1-4 βάσεων/ μη εισδοχή μη συμπληρωματικής βάσης).



{13} Base excision Repair (BER)- μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής βάσης

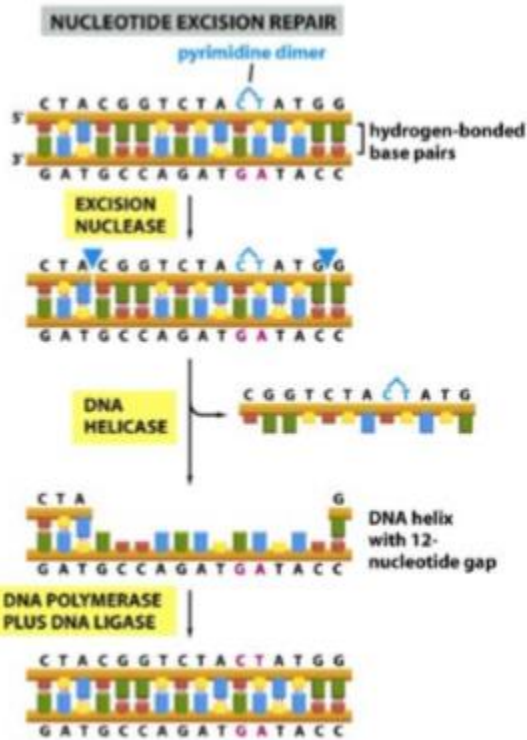
Ο BER διορθώνει κυρίως αλλοιώσεις μιας μόνο βάσης νουκλεοτιδίου (οξειδωση, μεθυλίωση, αποπουρίνωση ή και απαμίνωση) και μονόκλωνες θραύσεις (SSBs). Αποτελεί κύριο μηχανισμό για ιοντίζουσες ακτινοβολίες και ειδικά χαμηλές δόσεις (<1Gy).



{14}

- Nucleotide Excision Repair (NER)-μηχανισμός επιδιόρθωσης εκτομής νουκλεοτιδίου

Ο μηχανισμός NER διορθώνει βλάβες, οι οποίες παραμορφώνουν (bulk lesion) το σχήμα της διπλής έλικας του DNA, όπως σχηματισμός διμερών πυριμιδινών (pyrimidine dimers) και ομοιοπολική πρόσδεση ογκωδών χημικών ομάδων (συμμετοχή των XP proteins). Τέτοιες βλάβες προκαλούνται από χημικά καρκινογόνα και την υπεριώδη ακτινοβολία



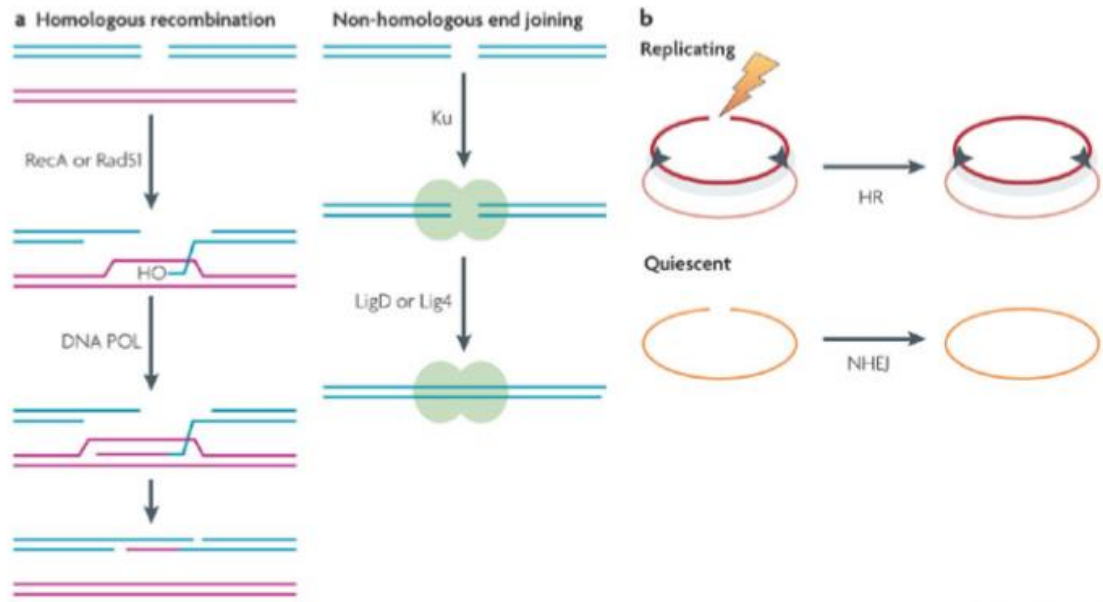
{15}

- Homologous Recombination (HR)- ομόλογος ανασυνδυασμός

Οι βλάβες των βάσεων και οι SSBs επιδιορθώνονται από τους μηχανισμούς BER και NER, ενώ οι DSBs επιδιορθώνονται από τους μηχανισμούς HR και NHEJ. Ο HR αποτελεί μια αργή υψηλής ποιότητας επιδιορθωτική διαδικασία, όπου περιοχές από ομόλογο DNA (συνήθως η αδελφή χρωματίδη) χρησιμοποιούνται ως «καλούπτι» για την επιδιόρθωση.

- Non-Homologous End Joining (NHEJ)-μη ομόλογη σύνδεση άκρων

Ο NHEJ αποτελεί μια γρήγορη επιρρεπής σε σφάλματα διαδικασία όπου η επιδιόρθωση των δίκλωνων θραύσεων γίνεται με επανένωση των άκρων του DNA, αφού πρώτα έχει αφαιρεθεί περιορισμένος αριθμός ζευγών βάσεων



Nature Reviews | Microbiology

{16}

Η επιδιόρθωση των βλαβών με τον χρόνο ακολουθεί την παρακάτω σχέση που έχει εκθετική μορφή :

$$I = I_0 E^{-at} \quad (21)$$

όπου a η χρονική σταθερά , που εξαρτάται από τον τύπο της βλάβης και από τον τύπο του κυττάρου {11}

3.6 Βιολογικά αποτελέσματα σε κυτταρικό επίπεδο

A. Γονιδιακές μεταλλάξεις

Οι βλάβες βάσεων και οι SSB επιδιορθώνονται στο μεγαλύτερο ποσοστό τους. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιόρθωσης όμως μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγή στην αλληλουχία των βάσεων του γενετικού υλικού και συνεπώς μετάλλαξη (λόγω αντικατάστασης, ελλείμματος ή ένθεσης βάσεων).

Οι DSB (ή οι σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA που να περιλαμβάνουν μια ή περισσότερες DSB) επιδιορθώνονται δυσκολότερα. Μη επιδιορθωμένες DSB, εκτός από χρωμοσωματικές ανωμαλίες που συζητούνται στην επόμενη παράγραφο, μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε μετάλλαξη λόγω ελλείμματος βάσεων, εάν τμήμα του DNA δεν επανασυνδεθεί και παραμένει ελεύθερο.

Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων ως γνωστόν ποικίλει και μπορεί να οδηγήσει στην έκφραση μιας τροποποιημένης πρωτεΐνης και την αύξηση ή μείωση των επιπέδων μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης.. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταλλάξεων αυξάνει με τη δόση ακτινοβολίας αν και σε μεγάλες δόσεις κυριαρχεί ο κυτταρικός θάνατος οπότε ο αριθμός των μεταλλαγμένων κυττάρων μειώνεται. Σημειώνεται ότι ο ανθρώπινος μεταβολισμός οδηγεί σε 240.000 μεταλλάξεις σε κάθε ανθρώπινο κύτταρο καθημερινά, και η απορρόφηση δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας προσθέτει σε αυτές μόλις 2000 μεταλλάξεις ανά Gy.

B.Χρωμοσωματικές ανωμαλίες

Πέραν των μεταλλάξεων, μη επιτυχώς επιδιορθωμένες DSB λόγω της έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία (η πιθανότερα σύνθετες συστοιχίες βλάβης του DNA που να περιλαμβάνουν μια ή περισσότερες DSB) μπορεί να οδηγήσουν σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες που θα καταστούν εμφανείς στην επόμενη διαίρεση του κυττάρου, στη φάση της μετάφασης.

Οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν μια ποικιλία ανταλλαγών των θραυσμάτων του DNA μεταξύ διαφορετικών χρωμοσωμάτων, μεταξύ των χρωματιδίων του ίδιου χρωμοσώματος ή ακόμα και μεταξύ περιοχών της ίδιας χρωματίδας. Διακρίνονται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες και χρωματιδικές ανωμαλίες ανάλογα με το εάν η βλάβη συνέβη κατά τη G1 φάση ή τη G2 φάση, αντίστοιχα (βλάβη κατά την S φάση ή τη μίτωση μπορεί να οδηγήσει και στα δύο είδη).

Η εμφάνιση άτυπων χρωμοσωμάτων σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται μπορεί να οδηγήσει στον κυτταρικό θάνατο.

Γ. Κυτταρικός θάνατος

Η έκταση της βλάβης των χρωμοσωμάτων που θα εκδηλωθεί κατά την πρώτη μίτωση μετά την ακτινοβόληση είναι ο παράγοντας που συσχετίζεται καλύτερα από κάθε άλλο με τον κυτταρικό θάνατο.

Μετά από την εφάπαξ απορρόφηση σημαντικής δόσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας που θα προκαλέσει εκτεταμένη βλάβη στο DNA (καθώς και σε πρωτεΐνες, ένζυμα και την κυτταρική μεμβράνη) προκαλείται άμεση νέκρωση του κυττάρου (μη ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που δεν συνοδεύεται από βιοχημικούς δείκτες και χαρακτηρίζεται από αύξηση του όγκου του κυττάρου και τελικώς ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης).

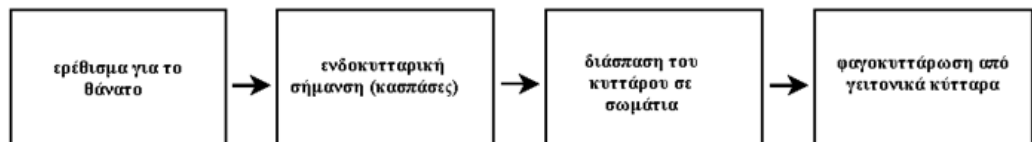
Χαμηλότερες τιμές δόσης που θα οδηγήσουν σε σχετικά μικρότερη, αλλά μη επιδιορθώσιμη βλάβη του DNA, θα προκαλέσουν άμεση απόπτωση.

Η απόπτωση είναι σημαντικός ελεγχόμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου. Η κυτταρική σηματοδότηση της απόπτωσης συντελείται είτε με έλλειψη σημάτων επιβίωσης (αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες), είτε με παρουσία σημάτων θανάτου (ακτινοβόληση, χημειοθεραπευτικά φάρμακα, συνδέτες, όπως Fas-L και υποδοχέας Fas, TNF και TNF-R) {58}

Νέκρωση: παθητικός κυτταρικός θάνατος αναφέρεται σε ομάδα κυττάρων



Απόπτωση: ενεργητική αυτοκαταστροφή αναφέρεται σε μονήρη κύτταρα



Οι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην απόπτωση είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες και κασπάσες (πρωτεΐνες εκτελεστές της απόπτωσης)

Στο μιτοχόνδριο κατά την απόπτωση παρατηρείται κατάρρευση του μηχανισμού μεταφοράς e⁻ (πώση επιπέδων ATP), απελευθέρωση ενεργοποιητών πρωτεϊνικής φύσεως (CYTO-C / AIF) και απελευθέρωση ROS (reactive oxygen species). Στο μιτοχόνδριο γίνεται προσπάθεια αναστολής της απόπτωσης από πρωτεΐνες της BCL-2 πρωτεϊνικής οικογένειας (Bcl-2 / Bcl-xl). {58}

Εάν η δόση της ακτινοβολίας είναι μικρή και οδηγήσει σε περιορισμένη αρχική βλάβη του DNA, δραστηριοποιούνται μηχανισμοί προαγωγής της κυτταρικής επιβίωσης που περιλαμβάνουν ανακοπή του κυτταρικού κύκλου για την αποτελεσματικότερη δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών. Σε περίπτωση επιτυχούς επιδιορθωσης της βλάβης, τα κύτταρα συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Σε περίπτωση ανεπιτυχούς επιδιορθωσης τα κύτταρα μπορεί να συνεχίσουν να πολλαπλασιάζονται ωστόσο επέλθει μιτωτική καταστροφή (όρος που περιλαμβάνει κυτταρικούς θανάτους που εκδηλώνονται κατά τη φάση της μίτωσης είτε οφείλονται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες, είτε όχι) που επιτελείται με καθυστερημένη νέκρωση ή καθυστερημένη απόπτωση {10 }

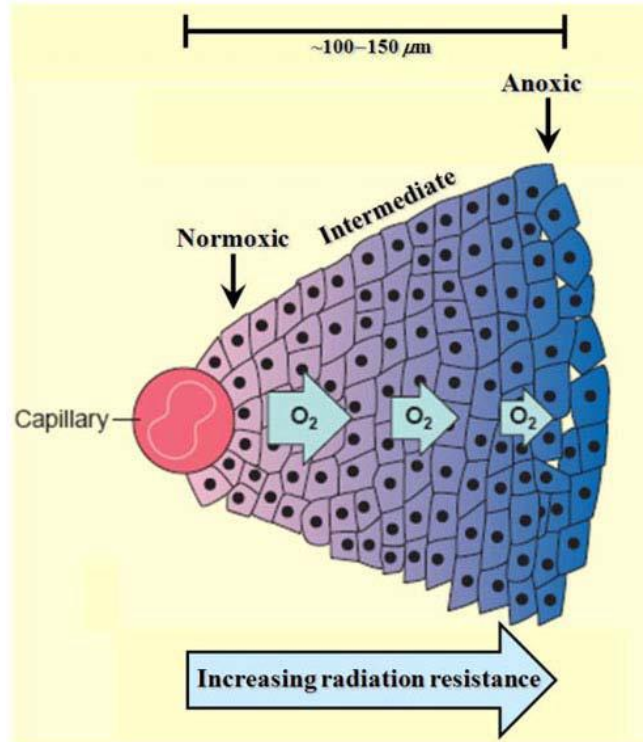
3.7 Ο ρόλος του οξυγόνου

Τα καρκινικά κύτταρα συνήθως παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου. Η συγκέντρωση οξυγόνου στους φυσιολογικούς ιστούς κυμαίνεται από 10-89 mm Hg , ενώ στις περιοχές των όγκων είναι μικρότερη από 10 mm Hg (ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου 0% ,1%, 2%, 5%, 21%). Υποξικά κύτταρα (χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου) συνήθως εμφανίζονται κοντά στα αγγεία του αίματος, προφανώς λόγω της διακύμανσης της ροής του αίματος σε μεμονωμένα αγγεία.

Η οξεία και χρόνια υποξία μπορεί να συνυπάρχει στον ίδιο όγκο και οι υποξικές περιοχές στους όγκους είναι συχνά διάχυτα κατανεμημένες μέσα σε όλο τον όγκο και σπάνια συγκεντρωμένες μόνο γύρω από ένα κεντρικό πυρήνα νέκρωσης. Η υποξία μπορεί να παίξει ένα σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα της θεραπείας εξαιτίας του γεγονότος ότι η έλλειψη οξυγόνου έχει σαν αποτέλεσμα τα κύτταρα να είναι πιο ανθεκτικά στην ακτινοβολία και λόγω του ότι η υποξία μπορεί να επιδράσει στην μεταστατική ικανότητα κάποιων κυττάρων του όγκου.

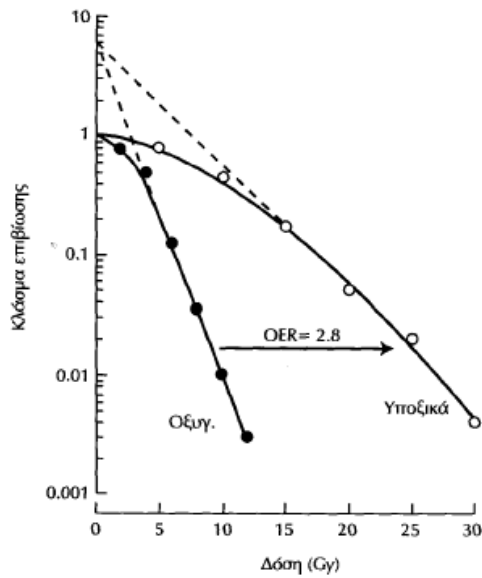
Ως λόγος επαυξήσεως οξυγόνου (OER= Oxygen Enhancement Ratio) ορίζεται ο λόγος της δόσης που απαιτείται για κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό υποξικές συνθήκες(μειωμένη συγκέντρωση οξυγόνου), προς τη δόση που απαιτείται για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα, υπό συνθήκες επαρκούς οξυγονώσεως.

Εξ' ορισμού OER=1 σε συνθήκες ανοξίας (μηδενική συγκέντρωση οξυγόνου, αποξία). Όταν η μερική συγκέντρωση του οξυγόνου αυξάνεται, παρατηρείται οξεία αύξηση της ακτινοευαισθησίας(δηλ. μειωμένο ποσοστό επιβίωσης), άρα και της τιμής του OER. Το OER μειώνεται επίσης με την αύξηση του LET. {51 ,54, 55}



Μείωση του οξυγόνου συνεπάγεται αύξηση της αντίστασης στην ακτινοβολία {13}

Ο αριθμός βλαβών που προκαλούνται στα κύτταρα από τις διάφορες μορφές ακτινοβολίας εξαρτάται την συγκέντρωση του οξυγόνου στη συγκεκριμένη περιοχή του κυττάρου. Η επίδραση του οξυγόνου μπορεί να εξηγηθεί κυρίως από τη χημική επιδιόρθωση ή από την σταθεροποίηση του οξυγόνου των πρωτογενών DNA βλαβών, τα οποία εμφανίζονται σε μετέπειτα στάδια της αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας-ύλης που εξαρτάται από τη συγκέντρωση οξυγόνου. Στην περίπτωση υποξικών συνθηκών, η βλάβη που επάγεται από δευτερεύοντα σωματίδια μπορεί να επιδιορθωθεί χημικά μέσω της μείωσης των DNA ριζών, επομένως η μείωση του αριθμού των μεμονωμένων και των ομαδοποιημένων DNA βλαβών διεκπεραιώνεται από τους μηχανισμούς ενζυματικής επιδιόρθωσης. Η μείωση της συγκέντρωσης οξυγόνου κάτω από υποξία έχει σαν αποτέλεσμα μείωση στον ρυθμό σχηματισμού των ελευθέρων ριζών που συνεπάγεται μείωση στην αποδοτικότητα των ελευθέρων ριζών να παράγουν DNA βλάβες. {11,46, 51,52}



Η καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων (το κλάσμα των κυττάρων που διατηρούν την αναπαραγωγική τους ακεραιότητα συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης της ακτινοβολίας) για οξυγονωμένα και υποξικά κύτταρα {11}

Σημειώνουμε ότι οι επιδράσεις της συγκέντρωσης O₂ στην επαγωγή των βλαβών DSBs είναι αμελητέα πέραν της τιμής ~ 8%. Αποδεικνύεται πως τα μειωμένα επίπεδα του οξυγόνου κατά τη χρονική στιγμή της ακτινοβόλησης των κυττάρων μειώνουν τη συνθετότητα των συμπλεγμάτων βλαβών (τον αριθμό των βλαβών του DNA ανά σύμπλεγμα) και ελαττώνει τη γενικότερη παραγωγή συμπλεγμάτων βλαβών ανά κύτταρο και ανά μονάδα δόσης της ακτινοβολίας. Συνεπώς ο ρυθμός και η απόδοση της επιδιόρθωσης του εκάστοτε συμπλέγματος βλαβών αυξάνεται με τη μείωση της συνθετότητας του συμπλέγματος. Αυτή η αποκατάσταση των συμπλεγμάτων βλαβών αυξάνει εν τέλει και την επιβίωση του κυττάρου {37,51,52}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΡΩΤΟΝΙΑ

4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιστορία της θεραπείας πρωτονίων ξεκίνησε το 1946, όταν ο Robert Wilson δημοσίευσε ένα άρθρο, στο οποίο πρότεινε να χρησιμοποιήσουν δέσμες πρωτονίων από επιταχυντές, για να θεραπεύσουν βαθιά εντοπισμένους όγκους. Το 1954 έγινε η πρώτη θεραπεία πρωτονίων σε άνθρωπο στο Lawrence Berkeley Laboratory. Το 1962, ξεκίνησαν θεραπείες πρωτονίων ακτινοχειρουργικής στο Harvard Cyclotron Laboratory και στα μέσα των '70s συνεχίστηκαν οι θεραπείες για τον καρκίνο του ματιού και μεγάλους όγκους. Οι φυσικοί στο Harvard συνεργάστηκαν με κλινικούς συναδέλφους τους στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, το Massachusetts Eye and Ear Infirmary και άλλα πανεπιστήμια και ανέπτυξαν αρκετά την φυσική και την τεχνολογία που χρειαζόταν για την ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία ασθενών με δέσμες πρωτονίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έρευνα και το πρόγραμμα στο Harvard συνεχίστηκε για περισσότερο από 40 χρόνια.

Η ευρεία υιοθέτηση της θεραπείας πρωτονίων ήταν αργή σε σχέση με άλλες π.χ τη θεραπεία διαμορφούμενης έντασης φωτονίων. Ανάμεσα στις αιτίες αυτού του γεγονότος ήταν η τεχνική δυσκολία και το ευρύτερο κόστος. Τα εμπορικά συστήματα διάδοσης δεσμών πρωτονίων είχαν εξεταστεί αρκετές δεκαετίες, πριν τελικά εμφανιστούν το 2001. Το κόστος του εξοπλισμού της θεραπείας πρωτονίων παραμένει υψηλό σε σύγκριση με αυτό του εξοπλισμού της συμβατής θεραπείας με φωτόνια. Ακόμη και σε περιόδους σχετικής ευημερίας, η παροχή ελάχιστων πόρων για θεραπεία πρωτονίων είναι περιορισμένη, λόγω της ελάχιστης απόδειξης της αποδοτικότητας της σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος.

Ωστόσο παρά τα προαναφερθέντα εμπόδια, έχει παρατηρηθεί αρκετή εξέλιξη. Σήμερα υπάρχουν 16 κέντρα θεραπείας πρωτονίων στις Ηνωμένες Πολιτείες και 46 κέντρα σε όλο τον κόσμο. Το Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) ανέφερε ότι είχαν θεραπευθεί τουλάχιστον 105743 ασθενείς παγκοσμίως μέχρι το τέλος του 2013. Η κοινότητα της θεραπείας πρωτονίων κάνει προσπάθειες για να εξάγει κλινικές δοκιμές, οι οποίες να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της θεραπείας πρωτονίων με άλλες εξελιγμένες τεχνολογικά ακτινοθεραπείες.

Το πιο σημαντικό στη θεραπεία πρωτονίων είναι η εξαιρετική χωρική κατανομή της δόσης στον ασθενή. Τα τελευταία χρόνια, το πλεονέκτημα των πρωτονίων έναντι των φωτονίων στο να παρέχει μια υψηλά ομοιόμορφη δόση στον όγκο, δεν είναι πλέον τόσο σπουδαίο όσο παλιότερα, λόγω των εξελίξεων στις θεραπείες φωτονίων. Παρόλα αυτά το συγκριτικό πλεονέκτημα της θεραπείας πρωτονίων στο να μην προκαλεί βλάβες στους υγιείς ιστούς, ποτέ δεν ήταν τόσο εμφανές και σημαντικό. Στις ΗΠΑ περίπου 65%

των ενηλίκων και 80% των παιδιών που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία πρωτονίων είναι υγιείς 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Περίπου οι μισοί καρκινοπαθείς λαμβάνουν ακτινοθεραπεία σαν μέρος της θεραπείας τους. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι οι επιπτώσεις, οι οποίες σχετίζονται με τη νοσηρότητα της ασθένειας, περιλαμβάνουν δευτερογενείς καρκίνους, καρδιαγγειακές παθήσεις, επιπλοκές γονιμότητας και άλλες παρενέργειες. Προς το παρόν, περίπου 3% του πληθυσμού της Αμερικής, που αντιστοιχεί σε 11 εκατομμύρια ανθρώπους, έχουν θεραπευθεί από τον καρκίνο και έχει σχεδιασθεί ο αριθμός αυτός να αυξηθεί στα 18 εκατομμύρια μέχρι το 2022. Για αυτούς τους λόγους, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον αξιοποίησης της δυνατότητας της θεραπείας πρωτονίων να μην προκαλεί βλάβες στους υγιείς ιστούς, έτσι ώστε να μειωθεί το βάρος των επιπλοκών της θεραπείας στους ασθενείς και στο σύστημα υγείας. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παρατηρούμε στη βιβλιογραφία της τελευταίας δεκαετίας ότι πως η φυσική και η βιολογία των παρενεργειών από την θεραπεία πρωτονίων έχουν αρχίσει να κατανοούνται. {17} {18}

4.2 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΩΤΩΝΙΩΝ

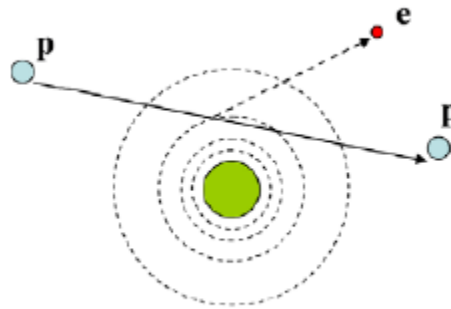
Σε αυτό το κεφάλαιο, θα αναλύσουμε περιληπτικά τους τρόπους αλληλεπίδρασης των πρωτονίων με την ύλη και τη σημασία τους. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι οι αλληλεπιδράσεις Coulomb με ατομικά ηλεκτρόνια, οι αλληλεπιδράσεις Coulomb με τον πυρήνα του ατόμου, οι πυρηνικές αντιδράσεις και το Bremsstrahlung.

Αρχικά, τα πρωτόνια συνεχώς χάνουν κινητική ενέργεια μέσω των συχνών ανελαστικών αλληλεπιδράσεων Coulomb με τα ατομικά ηλεκτρόνια. Τα περισσότερα πρωτόνια έχουν σχεδόν ευθεία τροχιά, επειδή η μάζα ηρεμίας τους είναι 1832 φορές μεγαλύτερη από αυτή του ηλεκτρονίου.

Όταν ένα πρωτόνιο περνάει κοντά σ' ένα ατομικό πυρήνα, υφίσταται απωστική ελαστική αλληλεπίδραση Coulomb. Αυτή η αλληλεπίδραση, η οποία οφείλεται στη μεγάλη μάζα του πυρήνα, εκτρέπει το πρωτόνιο από την αρχική ευθύγραμμη τροχιά του. Οι μη ελαστικές πυρηνικές αντιδράσεις μεταξύ των πρωτονίων και του ατομικού πυρήνα είναι λιγότερο συχνές. Σε μια πυρηνική αντίδραση, το πρωτόνιο εισάγεται στον πυρήνα. Τότε ο πυρήνας μπορεί να εκπέμψει ένα πρωτόνιο, ένα δευτέριο, ένα τρίτιο ή ένα βαρύτερο ιόν ή ένα ή περισσότερα νετρόνια.

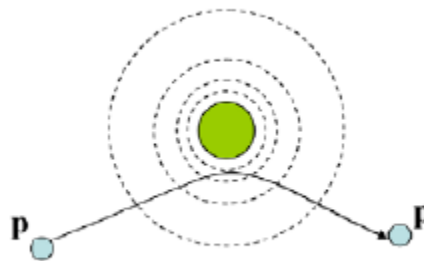
Στα παρακάτω σχήματα υπάρχει η αναπαράσταση των μηχανισμών αλληλεπίδρασης του πρωτονίου:

(α) απώλεια ενέργειας μέσω ανελαστικών αλληλεπιδράσεων Coulomb



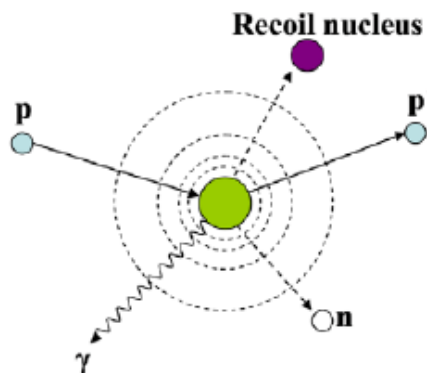
(α)

(β) απόκλιση της τροχιάς του πρωτονίου από αποκρουστική ελαστική σκέδαση Coulomb με τον πυρήνα



(β)

(γ) απομάκρυνση του πρωταρχικού πρωτονίου και δημιουργία δευτερευόντων σωματιδίων μέσω της μη-ελαστικής πυρηνικής αλληλεπίδρασης



(γ)

{17} {18}

4.3 ΡΥΘΜΟΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Ρυθμός απώλειας ενέργειας των ιόντων ή η γραμμική ανασχετική ισχύς(linear stopping power) ορίζεται ως το πηλίκο του dE και του dx , όπου E είναι η μέση απώλεια ενέργειας και x είναι η απόσταση. Συχνά εκφράζουμε τον ρυθμό απώλειας ενέργειας με έναν τρόπο ανεξάρτητο της πυκνότητας μάζας δηλαδή ως ανασχετική ισχύς της μάζας ως

$$\frac{S}{\rho} = \frac{dE}{\rho dx} \quad (22)$$

ρ η πυκνότητα μάζας του αναρροφούμενου υλικού

Ο ρυθμός απώλειας ενέργειας μπορεί να περιγραφεί από πολλούς μαθηματικούς τύπους. Ο πιο απλός και ακριβής βασίζεται στον νόμο του Bragg-Kleeman, ο οποίος αρχικά προοριζόταν για τα α σωματίδια και είναι ο εξής

$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} \approx \frac{E^{1-p}}{\rho \alpha p} \quad (23)$$

ρ είναι η πυκνότητα μάζας του υλικού ,

α είναι η σταθερά του υλικού ,

E είναι η ενέργεια της δέσμης του πρωτονίου

p είναι μια σταθερά η οποία λαμβάνει υπ' όψιν την εξάρτηση της ενέργειας ή της ταχύτητας του πρωτονίου .

Τις τιμές του α και του p μπορούμε να τις πάρουμε σχεδιάζοντας είτε τα δεδομένα της εμβέλειας είτε της ανασχετικής ισχύος από μετρήσεις ή τη θεωρία

Μια κβαντομηχανική προσέγγιση είναι ο τύπος των Bethe Bloch

$$\frac{S}{\rho} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z Z^2}{A \beta^2} \left[\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (24)$$

$$\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2} \quad (25)$$

N_A είναι ο αριθμός Avogadro

r_e είναι η ακτίνα ηλεκτρονίου
 m_e είναι η μάζα ενός ηλεκτρονίου
 z είναι το φορτίο του σωματιδίου
 Z ατομικός αριθμός του απορροφητικού υλικού
 A είναι το ατομικό βάρος του απορροφητικού υλικού
 c η ταχύτητα του φωτός
 $\beta = v/c$, όπου v είναι η ταχύτητα του σωματιδίου
 I είναι το μέσο δυναμικό διέγερσης του απορροφητικού υλικού
 δ είναι οι διορθώσεις της πυκνότητας που προκύπτουν από τη θωράκιση των απομακρυσμένων ηλεκτρονίων από κοντινά ηλεκτρόνια και θα έχουν σαν αποτέλεσμα μία μείωση της απώλειας ενέργειας σε υψηλές ενέργειες
 C είναι ένας όρος διόρθωσης, ο οποίος είναι σημαντικός μόνο για χαμηλές ενέργειες όπου η ταχύτητα του σωματιδίου είναι κοντά στην ταχύτητα των ατομικών ηλεκτρονίων

Οι δύο όροι διόρθωσης στην εξίσωση Bethe-Bloch περιλαμβάνουν τη θεωρία της σχετικότητας και κβαντομηχανικής και χρειάζεται να ληφθούν υπόψη όταν πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές ενέργειες χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς.

Από την εξίσωση Bethe-Bloch μπορούμε να παρατηρήσουμε τα παρακάτω

- Η απώλεια ενέργειας είναι ανάλογη με το αντίστροφο τετράγωνο της ταχύτητας του και το τετράγωνο του φορτίου του ιόντος ($z=1$ για πρωτόνια) και δεν υπάρχει εξάρτηση από τη μάζα του σωματιδίου
- το απορροφητικό υλικό μπορεί επίσης να επηρεάσει έντονα το ρυθμό απώλειας ενέργειας. Συγκεκριμένα, η γραμμική ανασχετική ισχύς είναι ανάλογη με τη πυκνότητα μάζας
- γραμμική ανασχετική ισχύς είναι ανάλογη με τη πυκνότητα των ηλεκτρονίων στον απορροφητή, επειδή η απώλεια ενέργειας εμφανίζεται από τις αλληλεπιδράσεις Coulomb μεταξύ των πρωτονίων και των ατομικών ηλεκτρονίων

$$N_A \rho \frac{Z}{A}$$

Το Z/A ποικίλλει μόνο κατά 16% περίπου, από 0.5 για στοιχεία όπως ο άνθρακας και το οξυγόνο σε 0.42 για συστατικά δεσμών με μεγάλο Z , όπως ο μόλυβδος. Το υδρογόνο, του οποίου η συγκέντρωση στο σώμα είναι χαμηλή (μόνο περίπου 10%) και σχεδόν ομοιόμορφη, είναι μια εμφανής εξαίρεση σε αυτό

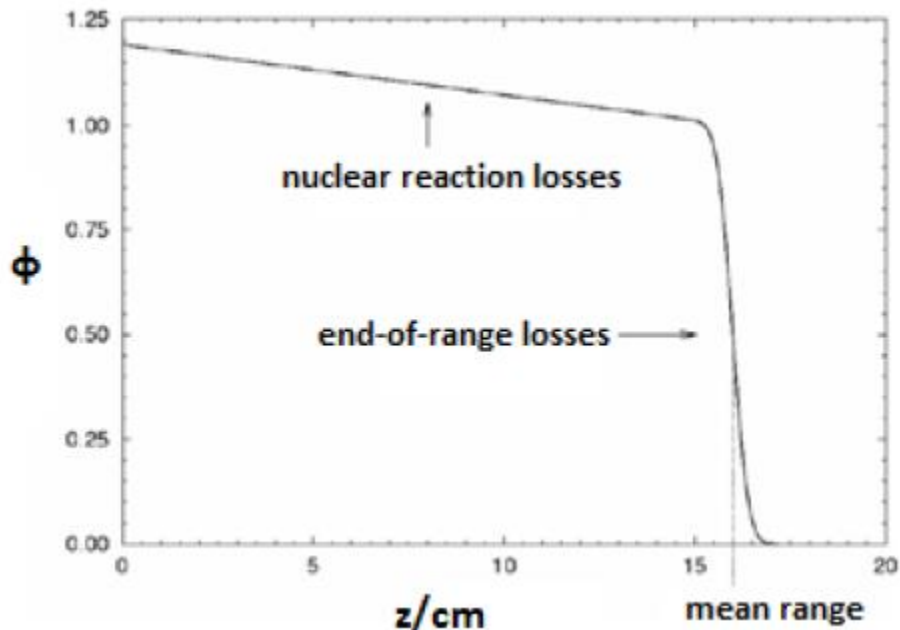
- Η ανασχετική ισχύς επίσης εξαρτάται από την τιμή I του υλικού και η τιμή I εξαρτάται από το Z του απορροφητή. Το I κυμαίνεται από 19 eV για το υδρογόνο μέχρι 820 eV για το μόλυβδο. Ωστόσο η ανασχετική ισχύς πάει με το λογάριθμο της I^{-1} τιμής, έτσι ώστε η εξάρτηση να είναι μειωμένη.

Ο ρυθμός απώλειας ενέργειας του πρωτονίου στο ανθρώπινο σώμα εξαρτάται κυρίως από την πυκνότητα του υλικού, η οποία μπορεί να ποικίλλει περίπου τρεις τάξεις μεγέθους, από τον αέρα στους πνεύμονες στο φλοιώδες οστό και την ταχύτητα του ιόντος, η οποία μπορεί να κάνει τη γραμμική ανασχετική ισχύ στο νερό να ποικίλλει κατά ένα παράγοντα περίπου 60 για ενέργειες πρωτονίων μεταξύ 1 και 250 MeV.

Το νερό στη θεραπεία πρωτονίων θεωρείται ένα εξαιρετικό υποκατάστατο ιστού εξαιτίας της παρόμοιας πυκνότητας του, του αποδοτικού Z/A και άλλων ιδιοτήτων. Γι' αυτό η απώλεια της ενέργεια πρωτονίου και η υπολειπόμενη εμβέλεια σε ποικίλα υλικά συχνά εκφράζονται σε όρους των ισοδύναμων με το νερό τιμών τους.

4.4 ΕΜΒΕΛΕΙΑ

Ως εμβέλεια ορίζεται το βάθος στο οποίο τα μισά πρωτόνια στο μέσο έχουν φτάσει σε ηρεμία. Στη παρακάτω καμπύλη παρατηρούμε ότι η ροή Φ μιας δέσμης πρωτονίων, σαν συνάρτηση του βάθους z στο νερό. Η σταδιακή εξάντληση των πρωτονίων από την είσοδο προς το τέλος της εμβέλειας προκαλείται από την απομάκρυνση των πρωτονίων από πυρηνικές αντιδράσεις. Η γρήγορη κάμψη στον αριθμό των πρωτονίων κοντά στο τέλος της εμβέλειας προκαλείται από ιόντα που ξεμένουν από ενέργεια και απορροφώνται από το μέσο.



Η τροχιά των περισσότερων πρωτονίων στην ύλη είναι σχεδόν ευθεία Γραμμή. Για τον υπολογισμό της εμβέλειας του πρωτονίου γίνεται με σχετικά απλές αριθμητικές ή αναλυτικές προσεγγίσεις.

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE_1}{dx} \right)^{-1} dE' \approx \sum_0^E \left(\frac{dE_1}{dx} \right)^{-1} \Delta E' \quad (26)$$

E είναι η αρχική κινητική ενέργεια του ιόντος.

Το άθροισμα δηλώνει ότι η συνεχής μεταφορά προσεγγίζεται από τους υπολογισμούς διακριτών βημάτων. Η εξίσωση αυτή δίνει την τροχιά, το οποίο είναι μια εξαιρετική προσέγγιση της εμβέλειας στις περισσότερες κλινικές περιπτώσεις

Η εμβέλεια του πρωτονίου τυπικά εκτείνεται από 1 mm (περίπου 1 voxel σε μια ανατομική εικόνα της ανατομίας ενός ασθενή) μέχρι περίπου 30 cm . Αυτές οι εμβέλειες αντιστοιχούν σε 11MeV και 220MeV, αντίστοιχα. Η εμβέλεια ενός πρωτονίου μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τον νόμο του Bragg-Kleemann

$$R(E) = \alpha E^p \quad (27)$$

α είναι η εξαρτώμενη από το υλικό σταθερά

E είναι η αρχική ενέργεια της δέσμης πρωτονίου

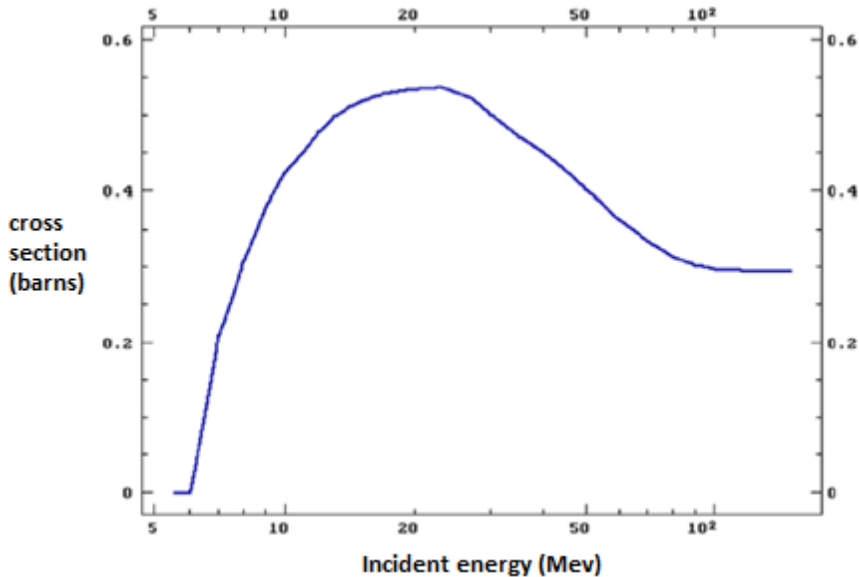
το εκθετικό p λαμβάνει υπόψη την εξάρτηση της ενέργειας και της ταχύτητας του πρωτονίου.

Η αβεβαιότητα στη μέτρηση της εμβέλειας εξαρτάται από την ακρίβεια της συσκευής μέτρησης Στην κλινική θεραπεία του πρωτονίου είναι η αβεβαιότητα στην υπολογισμένη εμβέλεια π.χ. στον υπολογισμό των ρυθμίσεων της συσκευής της θεραπείας για την θεραπεία ενός ασθενούς. Η αβεβαιότητα στην εμβέλεια μπορεί να εξαρτάται από τη γνώση της κατανομής της ενέργειας της δέσμης πρωτονίου και τις ιδιότητες των εμβελειών όλων των απορροφητικών υλικών στο μονοπάτι της δέσμης {17} {19}

4.5 ΠΥΡΗΝΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Τα πρωτόνια μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον ατομικό πυρήνα μέσω μη ελαστικών πυρηνικών αντιδράσεων. Η κύρια επίδραση των πυρηνικών αντιδράσεων εντός μιας θεραπευτικής περιοχής ενός πεδίου πρωτονίου είναι η μικρή μείωση στην απορροφούμενη δόση λόγω της απομάκρυνσης των πρωταρχικών πρωτονίων, η οποία αντισταθμίζεται σε ένα μεγάλο βαθμό από την απελευθέρωση των δευτερευόντων πρωτονίων και άλλων ιόντων.

Στην παρακάτω εικόνα απεικονίζεται ο εναπομείνας αριθμός των πρωτονίων έναντι του βάθους σε έναν απορροφητή, καθώς μια δέσμη φτάνει σε ηρεμία. Η σταδιακή εξάντληση των πρωτονίων από την είσοδο μέχρι κοντά στο τέλος της εμβέλειας οφείλεται στην απομάκρυνση των πρωτονίων από τις πυρηνικές αντιδράσεις. Η γρήγορη κάμψη στον αριθμό των πρωτονίων κοντά στο τέλος της εμβέλειας προκαλείται από τα ιόντα που υπολείπονται ενέργειας και απορροφούνται από το μέσο. Το σιγμοειδές σχήμα της περιφερικής πτώσης προκαλείται από το στραγγαλισμό της εμβέλειας ή από στοχαστικές διακυμάνσεις στην απώλεια ενέργειας των μεμονωμένων πρωτονίων



Με τον όρο στραγγαλισμός ενέργειας ή στραγγαλισμός εμβέλειας εννοούμε τη συσσώρευση πολλών μικρών μεταβολών στην απώλεια ενέργειας είναι μια από τις φυσικές διεργασίες που έντονα διέπουν το σχήμα της καμπύλης Bragg του πρωτονίου , η κατανόηση του στραγγαλισμού εμβέλειας είναι το κλειδί για την κατανόηση των χαρακτηριστικών των κατανομών της δόσης πρωτονίου

Για να εισαχθούν τα πρωτόνια στον πυρήνα, πρέπει να έχουν αρκετή ενέργεια για να ξεπεράσουν το φράγμα Coulomb του πυρήνα, το οποίο εξαρτάται από τον ατομικό αριθμό του. Η ολική μη ελαστική ενεργός διατομή για πυρηνικές αντιδράσεις που έχουν προκληθεί από πρωτόνια έχει ένα κατώφλι, της τάξης των 8 MeV στον ατομικό πυρήνα των βιολογικά σχετικών στοιχείων, το οποίο ανεβαίνει γρήγορα σε ένα μέγιστο των περίπου 20 MeV και τότε ασυμπτωτικά μειώνεται περίπου στο μισό της μέγιστης τιμής που είναι περίπου 100 MeV

Σε μία δέσμη πρωτονίου για θεραπεία, οι αντιδράσεις που προκαλούνται από τα πρωτόνια μπορούν να παράγουν ενεργητικά πρωτόνια, δευτέρια, τρίτια, ^3He ^4He , και άλλα ιόντα. Τα δευτερεύοντα πρωτόνια περιλαμβάνουν 10% της απορροφούμενης δόσης σε μια υψηλής ενέργειας θεραπεία πρωτονίου και έχουν μια μικρή αλλά όχι αμελητέα επίδραση στην χωρική κατανομή της δόσης στον ασθενή. Τα δευτερόνια και τα βαρύτερα ιόντα είναι παρόντα σε πολύ μικρότερες αναλογίες , καθώς συνολικά περιλαμβάνουν περίπου το 1% ή λιγότερο της θεραπευτικής απορροφούμενης δόσης.

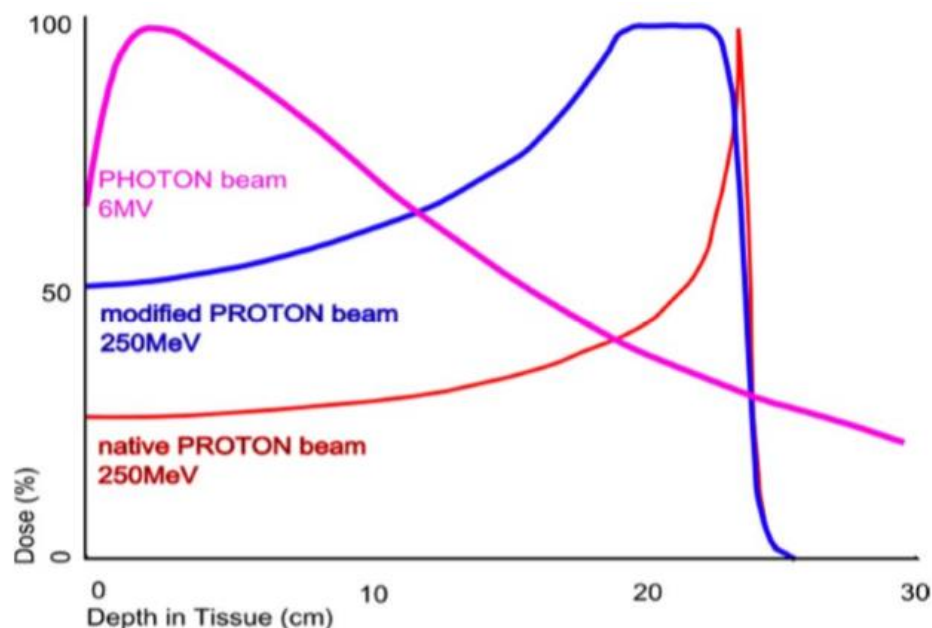
Σχετικά υψηλής ενέργειας δέσμες πρωτονίων παράγουν νετρόνια τα οποία δημιουργούν σημαντικούς πιθανούς κινδύνους. Θα πρέπει να περιοριστεί η έκθεση του προσωπικού στα νετρόνια. Κάποια ηλεκτρονικά συστήματα πρέπει επίσης να σκληρύνουν, να θωρακιστούν ή να τοποθετηθούν έτσι ώστε η ακτινοβολία νετρονίου να μην προκαλέσει βλάβες ή μόνιμη ζημιά στα συστατικά/εξαρτήματα των ημιαγωγών. Επιπλέον πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην νετρονική ενεργοποίηση των συστατικών της δέσμης, του αέρα, των υπόγειων υδάτων και άλλων υλικών.

Τα νετρόνια παράγονται σε άφθονες ποσότητες. Συγκεκριμένα οι κατανομές των ενεργειών τους εξαρτώνται ισχυρά από την ενέργεια και την κατεύθυνση της δέσμης πρωτονίου, είναι εξαιρετικά διεισδυτικά και η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE) τους είναι περίπου 20 φορές υψηλότερη από αυτή της ακτινοβολία πρωτονίου. Επομένως πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο των ραδιενεργών παρενεργειών. {17} {20}

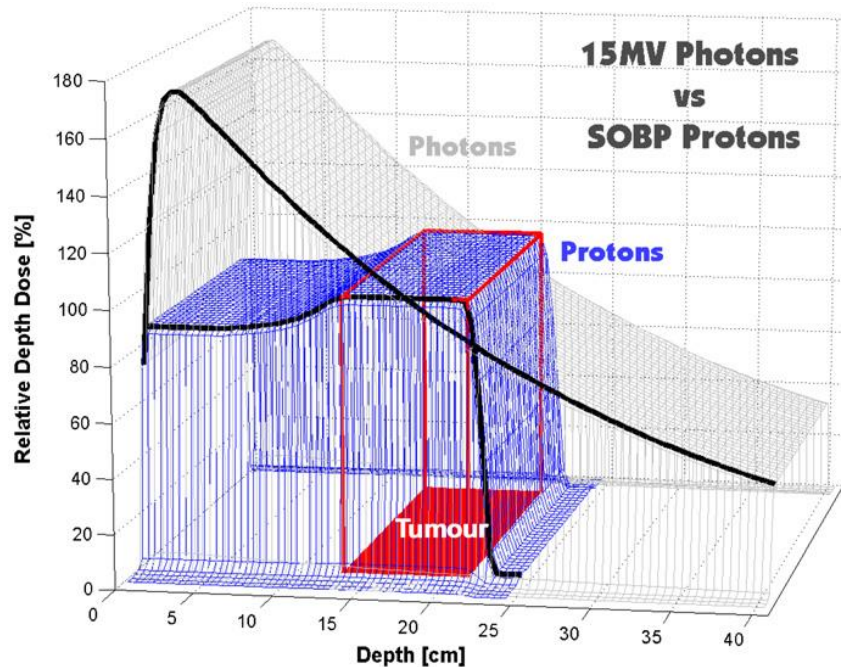
4.6 ΚΟΡΥΦΗ BRAGG

Στη κορυφή που εμφανίζεται στην καμπύλη Bragg όπου είναι σχεδιασμένη η απώλεια ενέργειας της ιοντίζουσας ακτινοβολίας κατά την διαδρομή της μέσα στην ύλη. Για τα πρωτόνια, τα α-σωματίδια και τα άλλα ιόντα, η κορυφή εμφανίζεται αμέσως πριν τα σωματίδια φτάσουν σε ηρεμία. Όταν ένα γρήγορο φορτισμένο σωματίδιο κινείται μέσα στην ύλη, ιονίζει τα άτομα της ύλης και εναποθέτει μια δόση κατά μήκος της τροχιάς του. Η κορυφή εμφανίζεται επειδή η ενεργός διατομή αλληλεπίδρασης αυξάνεται καθώς η ενέργεια του φορτισμένου σωματιδίου μειώνεται. Η απώλεια ενέργειας από τα φορτισμένα σωματίδια είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της ταχύτητας τους, το οποίο εξηγεί γιατί η κορυφή εμφανίζεται λίγο πριν το σωματίδιο σταματήσει

Στην παρακάτω γραφική παράσταση παρατηρούμε την στενή κορυφή της καμπύλης μιας κλασικής δέσμης πρωτονίων η οποία είναι παραγμένη από ένα σωματιδιακό επιταχυντή των 250 MeV. Επίσης στην εικόνα βλέπουμε την απορρόφηση της δέσμης των φωτονίων (X rays) η οποία είναι εντελώς διαφορετική (η καμπύλη είναι κυρίως εκθετική). Το φαινόμενο αυτό εκμεταλλεύονται στην σωματιδιακή θεραπεία του καρκίνου, για να συγκεντρώσουν την επίδραση των δεσμών ελαφρών ιόντων στον όγκο προς θεραπεία ενώ ελαχιστοποιούν την επίδραση στον περιφερικό υγιή ιστό. Η μπλε καμπύλη στην εικόνα («τροποποιημένη δέσμη πρωτονίων») μας δείχνει πως το πλάτος της πρωταρχικής μονοενεργητικής δέσμης πρωτονίων με την οξεία κορυφή αυξάνεται ,αυξάνοντας την εμβέλεια των ενεργειών , έτσι ώστε ένας μεγαλύτερος όγκος όγκου να μπορεί να θεραπευθεί. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ποικίλους εξασθενητές πυκνότητας {21} {22}.



{23}



Στο παραπάνω σχήμα έχουμε σύγκριση δόσεων - βάθους για φωτόνια 15MV και πρωτόνια. Η μέγιστη κορυφή Bragg (SOBP) που αναπτύχθηκε από το πρωτόνιο έχει αναπτυχθεί έτσι ώστε να παρέχουν μια περιοχή υψηλής, ομοιόμορφης δόσης στον στόχο του όγκου που φαίνεται στο στερεό κόκκινο. Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν μια «ιδανική» κατανομή της δόσης που είναι ομοιόμορφη εντός της περιοχής του όγκου και μηδενική αλλού. Το πρωτόνιο SOBP δείχνει πολύ καλύτερη κατανομή προς τον στόχο του όγκου από ότι το φωτόνιο. Το πλεονέκτημα των πρωτονίων είναι ότι η δόση πλησίον του στόχου του όγκου είναι χαμηλότερη από ότι για τα φωτόνια και η δόση που απέχει από τον στόχο του όγκου πέφτει γρήγορα στο μηδέν ενώ το φωτόνιο η δόση συνεχίζει να μειώνεται εκθετικά {56}

Τα πρωτόνια προκαλούν συχνούς απ' ευθείας ιονισμούς σε μια στενή διάμετρο γύρω από μια σχετικά ευθεία διαδρομή, με αποτέλεσμα να την επιβραδύνουν. Καθώς επιβραδύνονται, η μεταβαλλόμενη ενεργός διατομή τους τροποποιεί το LET, (γραμμική μεταφορά ενέργειας) συγκεκριμένα αυξάνοντας το στην Bragg κορυφή λίγο πριν πετύχουν την θερμική ισορροπία τους με το υλικό, δηλαδή πριν το τέλος της εμβέλειας. Στην ισορροπία, το προσπίπτον σωματίδιο απαραίτητα φτάνει σε ηρεμία ή απορροφάται και στο σημείο αυτό το LET είναι απροσδιόριστο. Επίσης το πρωτόνιο και όλα τα σωματίδια υψηλού LET, στοχεύουν αποδοτικά στα κύτταρα του όγκου και μειώνουν την δόση στους φυσιολογικούς ιστούς, ενώ για τα φωτόνια και εν γένει τα σωματίδια χαμηλού LET, αυτό δεν ισχύει.

Όταν ένα φωτόνιο περνά διάμεσο της ύλης, μπορεί να απορροφηθεί σε μια μονή διαδικασία(φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, φαινόμενο Compton ή δίδυμη γένεση) ή συνεχίζει αμετάβλητο στην τροχιά του (μόνο στην περίπτωση του Compton ένα άλλο φωτόνιο χαμηλής ενέργειας προχωρά). Η απορρόφηση της γ ακτινοβολίας ακολουθεί ένα

εκθετικό νόμο. Πολλοί χρησιμοποιούν την έννοια « γ LET» , όπου όμως αναφέρονται στο LET των δευτερευόντων ηλεκτρονίων δηλαδή κυρίως των Compton ηλεκτρονίων που παράγονται από τη γ - ακτινοβολία. Τα δευτερεύοντα ηλεκτρόνια θα ιονίσουν πολύ περισσότερα άτομα από το πρωταρχικό φωτόνιο. Αυτό το LET έχει πολύ μικρή σχέση με το ρυθμό εξασθένησης της δέσμης. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και μια μονοενεργητική γ δέσμη θα παράγει ένα φάσμα ηλεκτρονίων και κάθε δευτερεύον ηλεκτρόνιο θα έχει ένα μεταβλητό LET καθώς επιβραδύνεται.

Από βιολογικά δεδομένα έχουμε καταλήξει στα παρακάτω συμπεράσματα.

- Το LET αυξάνεται με την μείωση της ενέργειας του σωματιδίου και οδηγεί σε αύξηση της βιολογικής αποδοτικότητας του. Υπενθυμίζουμε ότι όσο αυξάνεται το LET της ακτινοβολίας , τόσο αυξάνεται ο αριθμός των βλαβών και η ακτινοβολία παράγει περισσότερο κυτταρικό θάνατο ανά Gray (πιο πυκνοί ιονισμοί).
- Συνεπώς, οι υψηλού LET ακτινοβολίες έχουν μικρότερο κλάσμα επιβίωσης από τις ακτινοβολίες με χαμηλό. Επομένως είναι προφανές ότι και τα πρωτόνια είναι πιο αποτελεσματικά στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από τα φωτόνια
- Τέλος το LET ενός φορτισμένου σωματιδίου είναι ανάλογο του τετραγώνου του φορτίου του σωματιδίου, διαιρεμένο από το τετράγωνο της ταχύτητας τους {24,25}

4.7 ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ

Παρακάτω θα αναλύσουμε ορισμένους όρους σε σχέση με την δοσομετρία. Μια δυσκολία που έχει παρατηρηθεί είναι ότι τα εθνικά ή τα διεθνή εργαστήρια βαθμονόμησης δεν έχουν παράγει ακόμα δέσμες πρωτονίου βαθμονόμησης που να παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τη θεραπεία πρωτονίου (προφανώς λόγω του απαγορευτικά υψηλού κόστους, της χαμηλής ζήτησης και των περιορισμένων πόρων

- Δοσιμετρία αναφοράς, εννοούμε τον προσδιορισμό της απορροφούμενης δόσης με ένα τρόπο που να επιτρέπει να σχετίζεται άμεσα ή να αναφέρεται σε ένα ακριβές και ενιαίο πρότυπο απορροφούμενης δόσης.
- Η κλινική δοσιμετρία αναφοράς περιλαμβάνει τη μέτρηση της απορροφούμενης δόσης σε μια κλινική, η οποία σχετίζεται με την απορροφούμενη δόση σε ένα εργαστήριο πρωτογενών ή δευτερογενών προτύπων. Αυτή η προσέγγιση εξασφαλίζει ότι η κλινική δοσιμετρία αναφοράς είναι ακριβής και ομοιόμορφη σε όλα τα συμμετέχοντα ιδρύματα. Τυπικά, η κλινική δοσιμετρία αναφοράς καθορίζεται πρώτα από τη βαθμονόμηση ενός κλινικού δοσιμέτρου σ' ένα εργαστήριο προτύπων και ύστερα από τη "μεταφορά" της βαθμονόμησης στις δέσμες της κλινικής θεραπείας. Για να ελαχιστοποιήσουμε τα συστηματικά σφάλματα που εισήχθησαν από αυτή τη διαδικασία μεταφοράς, και οι δύο ακτινοβολήσεις γίνονται με το ίδιο δοσίμετρο και κάτω από τις ίδιες (ή πολύ παρόμοιες) «συνθήκες αναφοράς». Ως εκ τούτου, οι συνθήκες αναφοράς πρέπει να είναι αναπαραγωγίσιμες και κλινικά σχετικές. Λόγω αυτού του περιορισμού, έχουν αναπτυχθεί εναλλακτικές μεθόδους για την δοσιμετρία αναφοράς του πρωτονίου.
- Σήμερα, τα περισσότερα ιστιπούτα θεραπείας πρωτονίων εφαρμόζουν δοσιμετρία αναφοράς πρωτονίου χρησιμοποιώντας μια τεχνική θαλάμου

ιονισμού για να μετρούν την απορροφούμενη δόση στο νερό. Με την τελευταία αυτή τεχνική, ένας θάλαμος ιονισμού βαθμονομείται χρησιμοποιώντας συνθήκες αναφοράς για θεραπεία φωτονίου(π.χ. πεδία ακτινοβολίας που είναι ευρέως διαθέσιμα στα εργαστήρια βαθμονόμησης) και ένας παράγοντας διόρθωσης. Αρκετά συμβουλευτικά όργανα έχουν δημοσιεύσει πρωτόκολλα δοσιμετρίας για την δοσιμετρία αναφοράς, όπως η Αμερικάνικη Ένωση Φυσικών Ιατρικής, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Κλινικής Δοσιμετρίας Βαρέων Σωματιδίων, η Διεθνής Επιτροπή Μονάδων και Μετρήσεων ακτινοβολίας και ο Διεθνής Οργανισμός Ατομικής Ενέργειας.{17}

4.8 ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ

Όπως συμβαίνει και σε άλλες μορφές θεραπειών ακτινοβολίας με εξωτερική δέσμη, έτσι και οι δέσμες πρωτονίων αναπόφευκτα παράγουν ακτινοβολία διασποράς(μη- στοχευόμενη ακτινοβολία), όπως νετρόνια, που προσπίπτει σε όλο το σώμα του ασθενούς. Τα νετρόνια διασποράς δημιουργούνται από πυρηνικές αντιδράσεις των πρωτονίων, κάποια από τα οποία διαρρέουν και ακτινοβολούν τον ασθενή. Οι εκθέσεις σε ακτινοβολία διασποράς δεν παρέχουν κάποιο θεραπευτικό πλεονέκτημα αλλά αυξάνουν τον προβλεπόμενο κίνδυνο ένας ασθενής να αναπτύξει ραδιενεργές παρενέργειες όπως δευτερογενή καρκίνο, αργότερα στη ζωή του. Οι ανησυχίες για την ακτινοβολία διασποράς είχαν αυξηθεί, ιδιαίτερα όσον αφορά την καταλληλότητα των δεσμών πρωτονίου για την θεραπεία παιδιών με καρκίνο λόγω ανησυχιών σχετικά με τους κινδύνους από εκθέσεις σε νετρόνια διασποράς.

Τα συμπεράσματα από διάφορες μελέτες από το 1998 – 2005 είναι οι εκθέσεις σε νετρόνια, ενώ είναι γενικά μικρές σε σύγκριση με τις θεραπευτικές δόσεις δεν πρέπει να αγνοούνται. Ένα άλλο αποτέλεσμα έρευνας μεγάλης κλινικής σημασίας είναι ότι είναι δυνατό και πράγματι εφικτό να μειώσουμε δραματικά τις εκθέσεις από νετρόνια διασποράς που διαρρέουν από τη συσκευή θεραπείας. Για παράδειγμα, το 2008 βρέθηκε ότι οι μέτριες τροποποιήσεις (προσθέτοντας θωρακίσεις κοντά στον ασθενή, κ.α.) της μονάδας θεραπείας μείωσαν σημαντικά την δόση νετρονίου (κατά 66%) για ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία πρωτονίου για τον καρκίνο του προστάτη. Όμοια, το 2009 ερευνήθηκαν διάφοροι συνδυασμοί προ-κατευθυντήρα με διαφορετικές γεωμετρίες και υλικά και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ένα βελτιστοποιημένο σχέδιο μπορεί να καταφέρει να μειώσει σημαντικά την δόση νετρονίου διασποράς

Σε γενικές γραμμές, η γνώση της ακτινοβολίας διασποράς από τη θεραπεία πρωτονίων είναι ακόμη σε μεγάλο βαθμό δεν έχει ολοκληρωθεί. Από μεταγενέστερες μελέτες διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης δευτερογενή καρκίνου που ακολουθεί την θεραπεία πρωτονίου είναι χαμηλότερος από αυτόν μετά την θεραπεία φωτονίου και η διαφορά του κινδύνου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανατομική περιοχή και άλλους παράγοντες του ξενιστή και της θεραπείας. Επίσης ότι ο κίνδυνος από ακτινοβολία διασποράς είναι μικρός αλλά όχι αμελητέος και οι μεγαλύτερες μειώσεις στο ρίσκο επιτυγχάνονται χρησιμοποιώντας σκεδασμένες ή σκαναρισμένες δέσμες πρωτονίων αντί για δέσμες φωτονίων. Ακόμη, η πλειοψηφία του κινδύνου του ραδιογενούς δευτερογενή καρκίνου προέρχεται από ακτινοβολία εντός του πεδίου και όχι από ακτινοβολία εκτός πεδίου. Συνεπώς, η διαφορά στον προβλεπόμενο ολικό κίνδυνο (και από εντός πεδίου και από εκτός πεδίου ακτινοβολία) από θεραπείες με σκαναρισμένα έναντι σκεδασμένων πρωτονίων είναι μικρή και κλινικά αμελητέα{17} {26}.

4.9 ΓΡΑΜΜΙΚΟ ΤΕΤΡΑΓΩΝΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Η συνολική δόση ακτινοβολίας μοιράζεται σε πολλά κλάσματα-συνεδρίες (κλασματοποίηση) , έτσι ώστε να έχουμε την ίδια θανάτωση καρκινικών κυττάρων δίνοντας παράλληλα την δυνατότητα στα υγιή κύτταρα να ανανήψουν και να αυξήσουν ξανά τον αριθμό τους. Τα υγιή κύτταρα έχουν καλύτερους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς σε σχέση με τα καρκινικά. Για να υπολογίσουμε τις ισοδύναμες δόσεις όταν πρόκειται για εναλλακτικά συστήματα κλασματοποίησης και είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πως να διορθώσουμε κατάλληλα τις μη πετυχημένες ακτινοθεραπείες. Το εργαλείο που χρησιμοποιείται συνήθως για τις ποσοτικές προβλέψεις των εξαρτήσεων της δόσης ή της κλασματοποίησης είναι ο γραμμικός-τετραγωνικός φορμαλισμός (Linear-Quadratic,LQ).

Το μοντέλο LQ περιγράφει τον κυτταρικό θάνατο με τους παρακάτω μηχανισμούς :

- Η ακτινοβολία παράγει βλάβες DSBs ανάλογα με τη δόση
- Αυτές οι DSB μπορούν να επιδιορθωθούν , με τη σταθερά ρυθμού πρώτης τάξης

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T^{1/2}}$$

όπου $T^{1/2}$ είναι ο μισός χρόνος επιδιόρθωσης

- Σε ανταγωνισμό με την DSB επιδιόρθωση, η δυαδική λάθος επιδιόρθωση των ζευγαριών των DSBs που παρήχθησαν από διαφορετικές διαδρομές ακτινοβολίας μπορούν να παράγουν θανατηφόρες βλάβες. Οι δύο ανεξάρτητες διαδρομές ακτινοβολίας μπορούν να συμβούν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης,
- Επιπλέον, οι μεμονωμένες διαδρομές ακτινοβολίας μπορούν να παράγουν θανατηφόρες βλάβες

Συνοψίζοντας , το LQ έχει τις ακόλουθες χρήσιμες ιδιότητες για την πρόβλεψη των ισοδύναμων δόσεων :

1. Είναι ένα μηχανιστικό, βιολογικά βασισμένο μοντέλο.
2. Έχει αρκετά λίγες παραμέτρους για να είναι πρακτικό.
3. Τα περισσότερα λοιπά μηχανιστικά μοντέλα κυτταρικού θανάτου προβλέπουν τις ίδιες εξαρτήσεις κλασματοποίησης όπως το LQ.
4. Έχει καλά τεκμηριωμένες ιδιότητες πρόβλεψης για φαινόμενα κλασματοποίησης ή ρυθμού δόσης στο εργαστήριο.
5. Είναι αρκετά καλά επικυρωμένο, πειραματικά και θεωρητικά , μέχρι περίπου τα 10 Gy/κλάσμα και θα δίνει λογικές τιμές για χρήση μέχρι περίπου τα 18 Gy ανά κλάσμα.
6. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία ένδειξη προβλημάτων, όταν το LQ έχει εφαρμοσθεί στην κλινική. {27} {28}

4.10 ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ (RBE)

Η σχετική βιολογική αποδοτικότητα (relative biological effectiveness-RBE) μιας ακτινοβολίας είναι η αναρροφούμενη δόση μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως χαμηλής LET όπως οι γ - ακτίνες από το Co οι οποίες δημιουργούν ένα βιολογικό αποτέλεσμα E διαιρεμένο με την αναρροφούμενη δόση, από μια εναλλακτική ακτινοβολία (συχνά υψηλότερου LET) η οποία δημιουργεί το ίδιο αποτέλεσμα.

Οι συντελεστές RBE διαφόρων τύπων ακτινοβολίας είναι εντός των ακόλουθων ορίων:		
ΕΙΔΟΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ	ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ RBE
Ακτινοβολία ακτίνων X	180-250 keV	1.2 -2
bremsstrahlung	1-70 MeV	0.5-1
β -ακτινοβολία τρίτιου (κατά την κατάπτωση)		1.3-1.7
Γρήγορα ηλεκτρόνια	1-31 MeV	0.6 - 0.8
Γρήγορα νετρόνια		1.2 -1.5
Αργά νετρόνια		1.6 - 3.8
Πρωτόνια	126-660 MeV	0.5 - 1
α -σωματίδια και πυρήνες ανάκτησης $Li7$ [B10 (η, α) $Li7$]		1,3-3,5
Βαρέα σωματίδια		1.0 -2.0

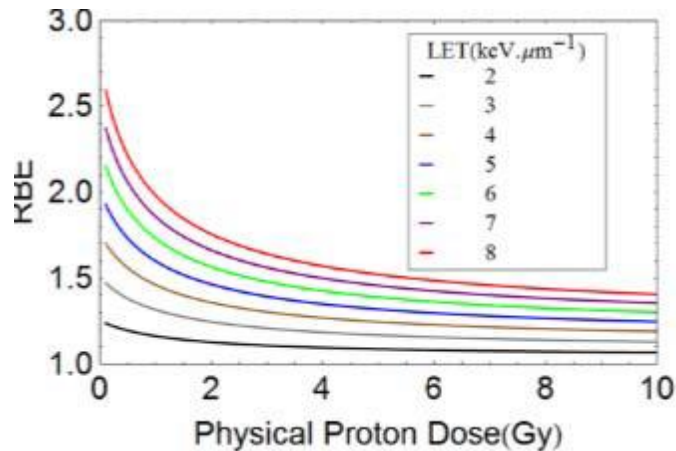
{31} {32}

Η RBE για την DSB είναι χρήσιμο σε μελέτες της καρκινογένεσης από ακτινοβολία και στην βιολογική βελτιστοποίηση της αδρονικής θεραπείας για την θεραπεία του καρκίνου. Οι βλάβες DSB οδηγούν σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες που είναι ένας κεντρικός μηχανισμός που υποβόσκει κάτω από τον κυτταρικό αναπαραγωγικό θάνατο και τον ογκογόνο μετασχηματισμό.

Πέρα από την κορυφή Bragg, οι εκτιμήσεις του RBE (DSB) για τα πρωτόνια συνεχίζουν να αυξάνονται με την αύξηση του βάθους μέχρι μια ορισμένη τιμή και στη συνέχεια αρχίζουν να μειώνονται. Η πτωτική τάση στο πέρα από την κορυφή Bragg προκύπτει από:

1) Τις αλλαγές στους σχετικούς αριθμούς της χαμηλής και μέσης ενέργειας των πρωταρχικών δεσμών πρωτονίων με το βάθος

2) Το γεγονός ότι τα έμμεσα ιονισμένα φωτόνια και νετρόνια που δημιουργήθηκαν κοντά στην ("upstream") Bragg κορυφή ακολούθως δημιουργούν λίγα δευτερεύοντα φορτισμένα σωματίδια στην περιφερική ("downstream") Bragg κορυφή.



Το RBE συναρτήσεως της δόσης πρωτονίων για διάφορες τιμές LET

Η RBE δεν είναι σταθερό αλλά εξαρτάται από το επίπεδο της βιολογικής βλάβης και επομένως από το επίπεδο της δόσης. Καθώς το LET αυξάνεται η RBE αυξάνεται αργά στην αρχή και μετά πιο γρήγορα. Η RBE φτάνει μια μέγιστη τιμή όταν το LET γίνει 100keV/μm (65 keV η ενέργεια των πρωτονίων) και μετά από αυτή την τιμή αρχίζει να πέφτει σε χαμηλότερες τιμές. Επίσης η RBE μειώνεται όταν αυξάνεται η δόση της ακτινοβολίας όπως προκύπτει και από τον ορισμό του. Όσον αφορά τα πρωτόνια, η μέση ενέργεια τους γίνεται εξαιρετικά χαμηλή καθώς το βάθος γίνεται μεγαλύτερο, έτσι το LET και επομένως η RBE γίνεται εξαιρετικά υψηλό με την αύξηση του βάθους. {29} {30} {31} {32}

4.11 Πλεονεκτήματα θεραπείας πρωτονίων

Κατά την διάρκεια της συμβατικής ακτινοβολίας, μια δέσμη φωτονίων μεταφέρει τη μεγαλύτερη δόση ακτινοβολίας στο μπροστινό μέρος του όγκου. Μέρος η ακτινοβολία διαπερνά τον όγκο και τους υγιείς ιστούς του ασθενή πίσω από τον όγκο. Σε αντίθεση, μια δέσμη πρωτονίων μεταφέρει μια ελάχιστη δόση ακτινοβολίας στο μπροστινό μέρος του όγκου, μία μέγιστη δόση στην περιοχή του όγκου και καθόλου δόση πίσω από τον όγκο. Συνεπώς, η θεραπεία πρωτονίων είναι ασφαλέστερη για τους υγιείς ιστούς γύρω από τον όγκο. Πιο συγκεκριμένα οι δέσμες φωτονίων καταθέτουν τη δόση τους συνεχώς καθώς διασχίζουν τον ιστό και έτσι εκτός από τον πρωταρχικό στόχο οτιδήποτε βρίσκεται στο μονοπάτι της δέσμης επίσης λαμβάνει μια μετρήσιμη ποσότητα της δόσης μείωσης. Οι δέσμες πρωτονίων, από την άλλη, καταθέτουν ένα μεγάλο μερίδιο της δόσης τους στη Bragg κορυφή σε σχετικά μικρή απόσταση κοντά από το τέλος της διαδρομής του σωματιδίου στον ιστό

Οι δέσμες πρωτονίων επίσης μεταφέρουν ενέργεια στον υγιή ιστό μπροστά από τον όγκο αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, ανάλογα με το βάθος του όγκου κάτω από την επιφάνεια του σώματος. Το κέντρο του όγκου λαμβάνει 70-80% της ενέργειας της δέσμης. Η ενεργειακή τιμή της δέσμης μειώνεται στο 0 πίσω από τον όγκο. Οι ιστοί πίσω από τον όγκο που βρίσκονται στην κατεύθυνση της κίνησης του σωματιδίου είναι σε αντίθεση με την συμβατική ακτινοθεραπεία εντελώς προστατευμένοι. Δεδομένου ότι η τρέχουσα τεχνολογία επιτρέπει την ακτινοβολήση με δέσμη πρωτονίων από πολλές κατευθύνσεις και η ακτινοβολήση μπορεί να είναι καλά διαμορφωμένη (IMPT, Intensity

Modulated Proton Therapy), υπάρχει η δυνατότητα της πλήρους προστασίας των ζωτικών οργάνων κοντά στον όγκο από οποιαδήποτε βλάβη

Οι δέσμες πρωτονίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία κακοηθών όγκων όπου οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι περιορισμένες και η συμβατική ακτινοθεραπεία σχετίζεται με υψηλό ρίσκο δυσμενών επιπτώσεων. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα στην περίπτωση των όγκων σε παιδιά, όγκους ματιών και σε όγκους σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου. Πρόκειται για μια μοναδική ικανότητα της θεραπείας πρωτονίων. Με όλους τους άλλους όγκους η θεραπεία πρωτονίων πάντα δείχνει χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστώντας την ακτινοθεραπεία πρωτονίων μια σαφή επιλογή θεραπείας για το μέλλον

Συνοπτικά τα πλεονεκτήματα της θεραπείας πρωτονίων σε σύγκριση με την συμβατική ακτινοθεραπεία είναι :

- Ελάχιστη βλάβη στους υγιείς γύρω ιστούς και η δυνατότητα θεραπείας όγκων που βρίσκονται κοντά σε σημαντικά όργανα και δομές με σαφές όφελος στην θεραπεία των παιδιατρικών όγκων.
- Χαμηλός κίνδυνος των ανεπιθύμητων επιπλοκών κατά τη διάρκεια και μετά τη λήξη της θεραπείας με ακτινοβολία – και γρήγορη ανάρρωση για τους ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την θεραπεία.
- Ακριβής στόχευση των όγκων με μέγιστη προστασία του υγιή ιστού κατά την διάρκεια της ακτινοβολήσης- μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης δευτερογενών κακοηθών όγκων.
- Υψηλή πιθανότητα πλήρους εξάλειψης (καταστροφή) των καρκινικών κυττάρων και μεγαλύτερη πιθανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης.
- Η εξοικονόμηση κόστους προκύπτει από το κόστος που θα είχε προκύψει λόγω της μετέπειτα ιατρικής και κοινωνικής φροντίδας για ανίατους ασθενείς ή ασθενείς που υποφέρουν από σοβαρές δυσμενείς επιπλοκές από την συμβατική θεραπεία {33}{34}

Ωστόσο τα παραπάνω πλεονεκτήματα της θεραπείας αυτής, επιφέρουν και κάποια μειονεκτήματα. Η μεγάλη εναπόθεση δόσης στην περιοχή ενδιαφέροντος καθιστά απαραίτητη προϋπόθεση την σταθερότητα της περιοχής ενδιαφέροντος, για την επίτευξη θεραπείας. Συνεπώς η πρωτονιακή θεραπεία εφαρμόζεται σε συγκεκριμένες κακοήθειες, οι οποίες παρουσιάζονται σε σταθερά ανατομικές περιοχές του σώματος· ή σε ανατομικές περιοχές για τις οποίες μπορούν να υπολογιστούν τυχούσες κινήσεις. Επιπλέον ο συνδυασμός της τεχνολογικά μέγιστης ακρίβειας και η χρήση των κλινικά εφαρμόσιμων ενεργειών δέσμης των φορτισμένων σωμάτων την καθιστά μια θεραπεία υψηλού χρηματικού κόστους. Το κόστος κατασκευής ενός κέντρου Αδρονικής θεραπείας ανέρχεται σε εκατοντάδες εκατομμύρια ευρώ και ο χώρος υποδομής ενός τέτοιου κέντρου απαιτεί μια έκταση τουλάχιστον ενός ποδοσφαιρικού γηπέδου.

Ως εκ τούτου το κόστος θεραπείας ανά συνεδρία θεραπεία είναι σχεδόν το τετραπλάσιο από αυτό της συμβατικής ακτινοθεραπείας. Παρ' όλα αυτά ο εξοπλισμός της πρωτονιακής θεραπείας έχει σχεδόν τριπλάσιο προσδόκιμο ζωής από τον εξοπλισμό της συμβατικής ακτινοθεραπείας.

Η θεραπεία με πρωτόνια είναι σχετικά μια καινούργια μέθοδος θεραπείας. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η συνεργασία των επιστημονικών κλάδων βιολόγων, ιατρών και κυρίως φυσικών για τη διασφάλιση και επίτευξη της ορθής, ασφαλούς και ευρείας χρήσης της. Επιπλέον ένας ακόμη μελλοντικός στόχος είναι η ανάπτυξη τεχνογνωσίας και τεχνολογίας με σκοπό την μείωση του κόστους εφαρμογής της. {35}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΤΑ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗΣ ΓΡΗΓΟΡΟΥ MONTE CARLO DAMAGE SIMULATION (MCDS)

5.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ MCDS

Το πρόγραμμα/κώδικας MCDS (Monte Carlo Damage Simulation) μέσω των μεθόδων Monte Carlo, υπολογίζει τον αριθμό των clusters ανά κύτταρο για δεδομένη απορροφούμενη δόση. Δέχεται σαν παραμέτρους το μέγεθος του κυττάρου, το μέγεθος του πυρήνα, το είδος της ακτινοβολία και παραμέτρους σχετικές με το περιβάλλον του κυττάρου (πχ. συγκέντρωση οξυγόνου στο κύτταρο, συγκέντρωση νερού). {36}

Πληροφορίες γύρω από τις βλάβες σε μεμονωμένα νουκλεοτίδια δύνανται να υπολογιστούν με υπολογιστικές προσεγγίσεις που βασίζονται σε υπολογισμούς της κατασκευής του ίχνους των σωματιδίων που βάλλουν το DNA και που έχουν υπερτεθεί σε μοντέλα του μορίου υψηλής τάξης. Ωστόσο και αυτές βασίζονται σε ρυθμιζόμενες παραμέτρους για τη συσχέτιση της χωρικής κατανομής των εναποθέσεων της ενέργειας με το σχηματισμό των βλαβών

Οι προσομοιώσεις κατασκευής ίχνους της επαγωγής βλαβών στο DNA που προκαλείται από ιοντίζοντα φορτισμένα σωματίδια ξεκινούν με ένα φυσικό μοντέλο των αλληλεπιδράσεων ενός σωματιδίου καθώς περνά διαμέσου ενός υγρού μέσου, συνήθως νερού. Στη συνέχεια, οι θέσεις των μεμονωμένων συμβάντων μεταφοράς ενέργειας (ιονισμού και διέγερσης) κατά μήκος της τροχιάς του ιόντος καθώς και κάθε φορτισμένου σωματιδίου που σχηματίζεται από το αρχικό ιόν, υπερτίθενται τυπικά σε ένα μοντέλο του DNA και της χρωματίνης. {47 48 49 50}

Γεγονότα εναπόθεσης ενέργειας που περιλαμβάνουν άμεσα ένα νουκλεοτίδιο ή τα συνεχόμενα νουκλεοτίδια που συνδέουν το φωσφοδιεστερικό δεσμό, καταστρέφονται με μία συγκεκριμένη δυνατότητα να σχηματίσουν μεμονωμένες βλάβες βάσεων ή διασπάσεις κλώνων, δηλαδή το μηχανισμό άμεσης καταστροφής του DNA. Ο σχηματισμός των βλαβών αυτών διαμέσου του άμεσου φαινομένου συχνά παραμετροποιείται με την εισαγωγή ενός κατωφλίου ενέργειας της τάξης μερικών δεκάδων eV.

Γεγονότα εναπόθεσης ενέργειας στο DNA μεγαλύτερης από το κατώφλι αυτό, προκαλούν μία βλάβη (διάσπαση κλώνου ή καταστροφή βάσης) ενώ γεγονότα μικρότερης εναπόθεσης ενέργειας δεν προκαλούν κάτι αντίστοιχο. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία γραμμική ή κάποια απλή συνάρτηση για τη συσχέτιση του μεγέθους της εναπόθεσης ενέργειας με την απαγωγή βλαβών διαμέσου του άμεσου μηχανισμού {37}

Ο αλγόριθμος Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) ο οποίος δίνει τη δυνατότητα της πρόβλεψης του συνολικού φάσματος της βλάβης που μπορεί να προέλθει στο μόριο του DNA από ηλεκτρόνια πρωτόνια, σωματίδια α και λοιπά ιόντα. Επίσης καθίσταται δυνατό να υπολογιστεί ένας χάρτης των επαγόμενων συμπλεγμάτων βλαβών σε επίπεδο νουκλεοτιδίων κάτω από συνθήκες μειωμένου οξυγόνου {46}

Οι προσομοιώσεις Monte Carlo αποτελούν έως σήμερα το μοναδικό τρόπο για την παραγωγή ευλογοφανών χωρικών διευθετήσεων των βλαβών στο DNA που σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα.

Υπάρχουν ορισμένες αποκλίσεις μεταξύ πειραματικών στοιχείων ή δεδομένων και μοντέλων πρόβλεψης χρησιμοποιώντας μεθοδολογίες βάσει του Monte Carlo (MC). Έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των αναμενόμενων μηχανισμών πρόκλησης βλάβης του DNA με τη χρήση ενός κώδικα MC γρήγορου και κυτταρικού επιπέδου, με βάση τον κώδικα προσομοίωσης βλάβης Monte Carlo (MCDS). {44}

Στον αλγόριθμο MCDS οι προσομοιώσεις εκτελούνται σε δύο κύρια στάδια:

- τυχαία κατανομή σε έναν τομέα DNA του αναμενόμενου αριθμού των βλαβών που παράγονται σε ένα κύτταρο ανά Gy ακτινοβολίας
- υποδιαίρεση των βλαβών στον τομέα αυτόν σε συμπλέγματα (clusters)

Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται στον αλγόριθμο MCDS είναι οι παρακάτω

- n_{seg} (σε μονάδες $bp Gy^{-1} cell^{-1}$) μήκος του τομέα που εμφανίζεται βλάβη
- ενώ ο αριθμός των βλαβών προς κατανομή εντός του τομέα δίνεται από το άθροισμα του αριθμού των διασπάσεων κλώνων σ_{Sb} ($Gy^{-1} cell^{-1}$)
- ο αριθμός των βλαβών στις βάσεις σ_{Bb} ($Gy^{-1} cell^{-1}$), όπου: $\sigma_{Bb} = f \sigma_{Sb}$ και f είναι ο λόγος των βλαβών βάσεων προς τις διασπάσεις των κλώνων
- N_{min} (bp) που προσδιορίζει την ομαδοποίηση των βλαβών σε συμπλέγματα και καθορίζει το ελάχιστο μήκος του μη κατεστραμμένου DNA μεταξύ γειτονικών βλαβών έτσι ώστε οι βλάβες αυτές να θεωρούνται ότι ανήκουν σε δύο ξεχωριστά συμπλέγματα {53}

Στον αλγόριθμο MCDS οι παράμετροι σ_{Bb} και f ποσοτικοποιούν τον αρχικό αριθμό των ανεξάρτητων βλαβών που σχηματίζονται ανά μονάδα δόσης της ακτινοβολίας και ανά μονάδα μήκους του DNA. Οι παράμετροι έχουν τον ίδιο ρόλο στον MCDS όπως τα ενεργειακά κατώφλια και τα μοντέλα πιθανοτήτων στις προσομοιώσεις κατασκευής τροχιών προκειμένου για τη συσχέτιση του μεγέθους ενός συμβάντος που εναποθέτει ενέργεια εντός ή πλησίον του DNA με το σχηματισμό των ξεχωριστών βλαβών στο DNA. Τομείς του DNA με μεγάλο μήκος αντιστοιχούν σε ακτινοβολίες χαμηλής LET (φορτισμένα σωμάτια υψηλών ενεργειών) ενώ τομείς μικρού μήκους αντιστοιχούν σε σωμάτια υψηλής μεν LET αλλά σε φορτισμένα σωμάτια χαμηλών ενεργειών {37}

Ένα σύμπλεγμα ταξινομείται ως DSB εάν μία τουλάχιστον διάσπαση κλώνου ανευρίσκεται σε κάθε κλώνο του DNA εντός 10 ζευγών βάσεων. Ενώ όλα τα συμπλέγματα που περιέχουν τουλάχιστον μία διάσπαση κλώνου και δεν ταξινομούνται ως DSBs σημειώνονται ως SSBs. Τα υπολειπόμενα συμπλέγματα ταξινομούνται ως «καταστροφή βάσεων» (“base damage”).

Ο αλγόριθμος του MCDS αναπαράγει τον αριθμό των SSB και DSB βλαβών όπως και το σχετικό αριθμό οκτώ λοιπών κατηγοριών απλών και σύνθετων συμπλεγμάτων στο DNA (SSB+, 2 SSB, DSB+, DSB++, SSBc, SSBcb, DSBc και DSBcb) με καταπληκτική ακρίβεια {51,52}.

Όλες οι προσομοιώσεις του αλγορίθμου MCDS ισχύουν για ένα κατώτερο όριο 10000 κυττάρων (τυπικό σφάλμα $\leq 0.2\%$) και εξετελέσθησαν για κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν κάτω από φυσιολογικής συγκέντρωσης οξυγόνου (συγκέντρωση $O_2 \geq 8\%$) καθώς και για συνθήκες ανοξίας ($0\% O_2$).

5.2 ΑΡΧΕΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ - ΕΞΟΔΟΥ

A. ΑΡΧΕΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ

Τα δεδομένα στο αρχείο εισόδου είναι

CELL: DNA=1

ndia=5

RADX: PAR=p KE=84.43 AD=1

EVO2: pO2=10

SIMCON: nocs=10000 seed=987654321

Αναλυτική περιγραφή των παραμέτρων του αρχείου εισόδου.

CELL: Χαρακτηριστικά και παράμετροι του κυττάρου

DNA = το DNA του πυρήνα του κυττάρου (σε Gbp: Giga base pairs)

NDIA = η διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου (σε um) χρησιμοποιείται για να υπολογίσει τις μικροδοσιμετρικές ποσότητες

CDIA = η διάμετρος του κυττάρου (σε um) – πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση από την NDIA (default **CDIA=NDIA**)

SIMCON: "simulation control"(έλεγχος προσομοίωσης) παράμετροι

seed = seed για γεννήτρια τυχαίων αριθμών (default = 987654321)

nocs = αριθμός των MC προσομοιώσεων (π.χ. προσομοίωση που αντιπροσωπεύει ζημιά σε ένα κύτταρο)

WEM = ισοδύναμη νερού απόσταση σωματιδίου που πρέπει να ταξιδέψει για την επιφάνεια του κυττάρου

RADX: "radiation exposure"(έκθεση ακτινοβολίας) παράμετροι

FN = {όνομα ενός δευτερεύοντος αρχείου εισόδου που προσδιορίζει ένα πολυενεργητικό και/ή mixed τομέα ακτινοβολίας}

PAR = τύπος σωματιδίου (e.g., e, p, 1H, 2H, 4He, 12C, 56Fe, ...)

KE = κινητική ενέργεια του σωματιδίου (MeV)

MeV/A = κινητική ενέργεια που προσδιορίζεται σαν MeV ανά νουκλεόνιο (συχνά χρησιμοποιείται για μαζικά ιόντα)

AD = αναρροφούμενη δόση (Gy)

EVO2: Περιβαλλοντική συγκέντρωση O2 ("oxygen effect")

pO2 = % συγκέντρωση οξυγόνου (0 to 100%)

Στο παράρτημα της διπλωματικής

B. ΑΡΧΕΙΑ ΕΞΟΔΟΥ

Το αρχείο εξόδου είναι μια πολυσέλιδη αναφορά, στην αρχή έχει κάποιες τιμές οι οποίες σχετίζονται με την προσομοίωση, το σωματίδιο και το κύτταρο. Αυτές μπορεί να είναι ο χρόνος διεξαγωγής της προσομοίωσης, το μέγεθος του DNA, η διάμετρος του πυρήνα, ο αριθμός των κυττάρων, η δόση στον πυρήνα του κυττάρου κ.α.

```
=====
MCDS Version 3.10A 05-DEC-2011
=====
      0.732      running time (min)
    987654321    random number seed
      10000      number of cells (nocs)
    0.0000E+00   water-equivalent material (WEM) thickness
(mg/cm^2)
    1.0000E+00   Desired dose to the cell nucleus (Gy)
    1.0000E+00   DNA content (Gbp)
```

Στη συνέχεια εμφανίζονται έξι πίνακες σχετικά με τις βλάβες του γενετικού υλικού. Στον πρώτο πίνακα έχουμε το ποσοστό των yields των ομαδοποιημένων βλαβών σε σχέση με την πολυπλοκότητά τους (π.χ. BD->SSB->SSB+...).

TABLE 1. Percent (%) cluster yields by complexity, as classified using the scheme of Nikjoo et al. (IJRB 71, 467-483 1997 and and Radiat. Res. 156, 577-583 2001).

```
=====
      68.479     BD   - one or more Bd (no Sb)
      28.776     SSB  - Sb (no auxiliary damage)
       1.277     SSB+ - two Sb on the same strand
       0.158     2SSB - two or more Sb on opposite strands
separated by at least 10 bp
       1.139     DSB  - two Sb on opposite strands with a
separation <= 10 bp
       0.154     DSB+ - DSB accompanied by one (or more)
additional Sb within 10 bp separation
       0.017     DSB++ - more than one DSB whether within the 10
bp separation or further apart
       4.750     SSBc  - fraction of complex damage (SSB+ and
2SSB) among SSBs
       40.110    SSBcb - fraction of complex damage (SSB+ and
2SSB) among SSBs; base damage included
       13.071    DSBc  - fraction of complex damage (DSB+ and
DSB++) among DSBs
       51.097    DSBcb - fraction of complex damage (DSB+ and
DSB++) among DSBs; base damage included
=====
```

Στο δεύτερο πίνακα παρουσιάζεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο. Πιο συγκεκριμένα ο μέσος αριθμός των DSB, SSB και NON-DSB(ατομικές και ομαδοποιημένες βλάβες εκτός από DSB και SSB) και ο συνολικός αριθμός των βλαβών και τα σφάλματά τους.

```

=====
TABLE 2. Number of clusters per cell (DNA=1.000 Gbp, AD=1.000
Gy) .
=====
Number of ----- DSB ----- SSB -----
----- OTHER ----- ALL CLUSTERS -----
Average Average SEM Average SEM
Average SEM Average SEM
=====
1 --- --- 1.10829E+02 3.06511E-02
3.32554E+02 5.84996E-02 4.43382E+02 6.97868E-02
2 3.93427E+00 7.76699E-03 4.96026E+01 2.46838E-02
6.88817E+01 2.86193E-02 1.22419E+02 3.68785E-02
3 2.46172E+00 6.26799E-03 1.71019E+01 1.56853E-02
1.42742E+01 1.42873E-02 3.38378E+01 2.10913E-02
4 1.05282E+00 4.11801E-03 5.32842E+00 9.13462E-03
2.94518E+00 6.80400E-03 9.32642E+00 1.17189E-02
5 3.86250E-01 2.50672E-03 1.57577E+00 5.01416E-03
6.09950E-01 3.15271E-03 2.57197E+00 6.33495E-03
6 1.34000E-01 1.47748E-03 4.48983E-01 2.76871E-03
1.25433E-01 1.43534E-03 7.08417E-01 3.43397E-03
7 4.34667E-02 8.50179E-04 1.26533E-01 1.44942E-03
2.55500E-02 6.44666E-04 1.95550E-01 1.79659E-03
8 1.40667E-02 4.80986E-04 3.70833E-02 7.83893E-04
5.65000E-03 3.06205E-04 5.68000E-02 9.65069E-04
9 4.01667E-03 2.56697E-04 9.58333E-03 4.02767E-04
1.18333E-03 1.39943E-04 1.47833E-02 4.95651E-04
10 1.33333E-03 1.50340E-04 2.70000E-03 2.11733E-04
1.50000E-04 4.99800E-05 4.18333E-03 2.63905E-04
11 4.33333E-04 8.48774E-05 6.33333E-04 1.02550E-04
5.00000E-05 2.88646E-05 1.11667E-03 1.38000E-04
12 5.00000E-05 2.88646E-05 3.83333E-04 7.98425E-05
1.66667E-05 1.66667E-05 4.50000E-04 8.64899E-05
13 --- --- 8.33333E-05 3.72603E-05
Total 8.03243E+00 1.06631E-02 1.85063E+02 2.41292E-02
4.19423E+02 4.36968E-02 6.12518E+02 4.53471E-02
=====

```

Στον τρίτο πίνακα εμφανίζεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο και ανά μονοπάτι. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζεται ο μέσος αριθμός των βλαβών που αναφέραμε και στον δεύτερο πίνακα.

TABLE 3. Number of clusters per cell per track (DNA=1.000 Gbp, ZF=0.00622 Gy).

=====				
Number of ----- DSB ----- SSB -----				
----- OTHER -----		----- ALL CLUSTERS -----		
lesions	Average	SEM	Average	SEM
Average	SEM	Average	SEM	
=====				
1	---	---	6.89072E-01	1.90572E-04
2.06764E+00	3.63719E-04	2.75671E+00	4.33897E-04	
2	2.44612E-02	4.82910E-05	3.08402E-01	1.53470E-04
4.28269E-01	1.77939E-04	7.61133E-01	2.29291E-04	
3	1.53056E-02	3.89710E-05	1.06331E-01	9.75229E-05
8.87494E-02	8.88306E-05	2.10386E-01	1.31134E-04	
4	6.54585E-03	2.56036E-05	3.31292E-02	5.67941E-05
1.83116E-02	4.23036E-05	5.79866E-02	7.28615E-05	
5	2.40149E-03	1.55855E-05	9.79727E-03	3.11753E-05
3.79234E-03	1.96019E-05	1.59911E-02	3.93873E-05	
6	8.33140E-04	9.18619E-06	2.79154E-03	1.72144E-05
7.79877E-04	8.92414E-06	4.40455E-03	2.13506E-05	
7	2.70252E-04	5.28595E-06	7.86716E-04	9.01169E-06
1.58856E-04	4.00819E-06	1.21582E-03	1.11702E-05	
8	8.74590E-05	2.99051E-06	2.30564E-04	4.87383E-06
3.51287E-05	1.90382E-06	3.53152E-04	6.00028E-06	
9	2.49735E-05	1.59600E-06	5.95840E-05	2.50419E-06
7.35733E-06	8.70093E-07	9.19148E-05	3.08169E-06	
10	8.28995E-06	9.34736E-07	1.67871E-05	1.31644E-06
9.32619E-07	3.10749E-07	2.60097E-05	1.64082E-06	
11	2.69423E-06	5.27722E-07	3.93773E-06	6.37601E-07
3.10873E-07	1.79465E-07	6.94283E-06	8.58007E-07	
12	3.10873E-07	1.79465E-07	2.38336E-06	4.96418E-07
1.03624E-07	0.00000E+00	2.79786E-06	5.37748E-07	
13	---	---	5.18122E-07	2.31665E-07
---	---	---	---	---
Total	4.99414E-02	6.62976E-05	1.15062E+00	1.50022E-04
2.60774E+00	2.71683E-04	3.80831E+00	2.81944E-04	

Στον τέταρτο πίνακα έχουμε το μήκος της ομαδοποιημένης βλάβης (σε ζευγάρι βάσης) για τις ίδιες βλάβες με πιο πάνω.

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

=====				
----- OTHER ----- DSB ----- SSB -----				
Number of	Average	SEM	Average	SEM
lesions	SEM	Average	SEM	
Average	SEM	Average	SEM	
=====				
1	---	---	1.66667E-01	0.00000E+00
1.66667E-01	0.00000E+00	1.66667E-01	0.00000E+00	
2	9.11853E-01	9.62435E-04	9.38066E-01	2.56423E-04
9.36051E-01	2.21604E-04	9.36092E-01	1.65493E-04	
3	1.60354E+00	1.66564E-03	1.72147E+00	6.26429E-04
1.70723E+00	6.72158E-04	1.70682E+00	4.41337E-04	
4	2.34503E+00	3.34846E-03	2.50670E+00	1.37491E-03
2.47995E+00	1.90010E-03	2.47967E+00	1.03536E-03	
5	3.08468E+00	6.77591E-03	3.28677E+00	3.04608E-03
3.24683E+00	5.31213E-03	3.24697E+00	2.32505E-03	
6	3.87168E+00	1.21359E-02	4.07604E+00	7.05057E-03
4.04204E+00	1.22956E-02	4.03090E+00	5.60253E-03	
7	4.64551E+00	2.20512E-02	4.87122E+00	1.35078E-02
4.71940E+00	2.77000E-02	4.80302E+00	1.11584E-02	
8	5.46376E+00	4.15106E-02	5.64144E+00	2.56127E-02
5.53718E+00	6.18403E-02	5.58748E+00	2.08685E-02	
9	6.18542E+00	7.81760E-02	6.38859E+00	5.30013E-02
6.24178E+00	1.48085E-01	6.31654E+00	4.24485E-02	
10	6.91772E+00	1.35614E-01	7.33592E+00	1.11800E-01
7.05556E+00	3.74743E-01	7.19624E+00	8.60499E-02	
11	7.39744E+00	2.04872E-01	8.07895E+00	2.09024E-01
1.05000E+01	9.76578E-01	7.91793E+00	1.67717E-01	
12	7.66667E+00	9.27961E-01	8.93478E+00	3.00552E-01
8.83333E+00	0.00000E+00	8.79012E+00	2.80273E-01	
13	---	---	9.50000E+00	1.00968E+00
Average	1.49728E+00	1.39490E-03	6.25337E-01	2.16394E-04
3.67757E-01	9.30188E-05	4.60402E-01	9.14943E-05	

Στον πέμπτο πίνακα γράφεται η πυκνότητα των βλαβών που σχηματίζουν μια ομαδοποιημένη βλάβη (σε μονάδες βλαβών ανά νουκλεοτίδιο) για παρόμοιες βλάβες με τους προηγούμενους πίνακες.

TABLE 5. Density of lesions forming a cluster (in units of lesions per nucleotide).

Number of lesions	OTHER		DSB		ALL CLUSTERS		SSB	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00
2	4.54350E-02	1.52549E-05	7.87045E-05	4.15241E-02	4.12116E-02	1.75153E-05	4.12116E-02	1.75153E-05
3	3.17318E-02	4.82923E-05	2.94517E-02	2.91312E-02	2.91312E-02	1.60157E-05	2.91312E-02	1.60157E-05
4	2.70692E-02	5.17169E-05	2.49819E-02	2.49819E-02	2.49819E-02	1.89492E-05	2.49819E-02	1.89492E-05
5	2.53503E-02	2.70920E-05	2.53424E-02	2.53424E-02	2.53424E-02	1.45699E-05	2.53424E-02	1.45699E-05
6	2.48969E-02	6.96652E-05	2.34039E-02	2.34039E-02	2.34039E-02	2.73962E-05	2.34039E-02	2.73962E-05
7	2.33888E-02	4.94885E-05	2.19030E-02	2.19030E-02	2.19030E-02	4.59041E-05	2.19030E-02	4.59041E-05
8	2.20811E-02	8.10835E-05	2.22005E-02	2.22005E-02	2.22005E-02	6.89043E-05	2.22005E-02	6.89043E-05
9	2.18736E-02	1.54480E-04	2.14609E-02	2.14609E-02	2.14609E-02	5.84254E-05	2.14609E-02	5.84254E-05
10	2.14923E-02	1.95707E-04	2.07183E-02	2.07183E-02	2.07183E-02	1.19099E-04	2.07183E-02	1.19099E-04
11	2.10564E-02	2.76696E-04	2.09388E-02	2.09388E-02	2.09388E-02	9.78393E-05	2.09388E-02	9.78393E-05
12	2.10896E-02	3.02275E-04	2.04311E-02	2.04311E-02	2.04311E-02	1.94752E-04	2.04311E-02	1.94752E-04
Average	2.09840E-02	6.03407E-04	2.06740E-02	2.06740E-02	2.06740E-02	1.59794E-04	2.06740E-02	1.59794E-04
	2.07368E-02	4.44226E-04	1.96975E-02	1.96975E-02	1.96975E-02	3.30806E-04	1.96975E-02	3.30806E-04
	2.01373E-02	1.07745E-03	2.00359E-02	2.00359E-02	2.00359E-02	2.60750E-04	2.00359E-02	2.60750E-04
	2.10256E-02	5.50064E-04	1.93853E-02	1.93853E-02	1.93853E-02	5.05005E-04	1.93853E-02	5.05005E-04
	1.48208E-02	1.45846E-03	1.98336E-02	1.98336E-02	1.98336E-02	3.97580E-04	1.98336E-02	3.97580E-04
	2.23315E-02	2.45150E-03	1.91898E-02	1.91898E-02	1.91898E-02	7.35780E-04	1.91898E-02	7.35780E-04
	1.88679E-02	0.00000E+00	1.95269E-02	1.95269E-02	1.95269E-02	6.92490E-04	1.95269E-02	6.92490E-04
Average	3.72977E-02	4.27663E-05	6.46317E-02	6.46317E-02	6.46317E-02	8.19980E-06	6.46317E-02	8.19980E-06
	7.41137E-02	4.24309E-06	7.07658E-02	7.07658E-02	7.07658E-02	3.82476E-06	7.07658E-02	3.82476E-06

Στον έκτο πίνακα έχουμε την σύνθεση της ομαδοποιημένης βλάβης σε % Sb ανά ομαδοποιημένη βλάβη, το οποίο είναι το επί τοις εκατό των βλαβών που είναι είναι θραύσεις κλώνων.

TABLE 6. Cluster composition (% Sb per cluster)

Number of lesions	DSB		SSB	
	Average	SEM	Average	SEM
1	0.00000E+00	0.00000E+00	1.66667E+01	0.00000E+00
2	1.66667E+01	0.00000E+00	8.95684E+00	1.25338E-03
3	1.20214E+01	5.51308E-03	6.51379E+00	2.13909E-03
4	9.81904E+00	9.96423E-03	5.36374E+00	3.80261E-03
5	8.51136E+00	1.66262E-02	4.70252E+00	6.99559E-03
6	7.64675E+00	2.55962E-02	4.26928E+00	1.37976E-02
7	7.17863E+00	4.40181E-02	4.02026E+00	2.28461E-02
8	6.69021E+00	7.28255E-02	3.84380E+00	3.82878E-02
9	6.49691E+00	1.33474E-01	3.50311E+00	6.74185E-02
10	6.04430E+00	1.97164E-01	3.73188E+00	1.42019E-01
11	6.23543E+00	3.39599E-01	3.38915E+00	2.76633E-01
12	6.01852E+00	4.62963E-01	4.22705E+00	4.40750E-01
Average	1.37267E+01	4.92236E-03	1.31923E+01	1.26856E-03

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

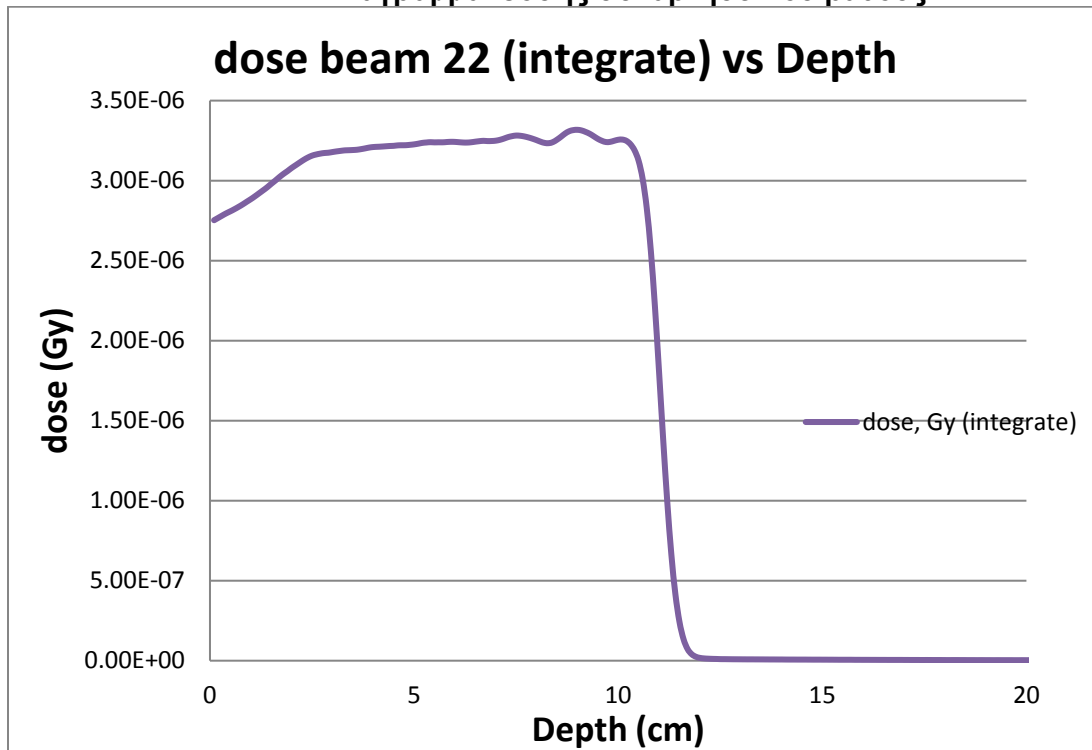
Στην συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήσαμε 5 δέσμες πρωτονίων με διαφορετικό προσανατολισμό στον χώρο συγκεκριμένα beam21 beam22 beam23 beam31 beam32, Επίσης στην δέσμη beam21 μεταβάλλαμε την συγκέντρωση οξυγόνου όπως μας δόθηκαν από τον Prof. H. Paganetti (Harvard Medical School). Οι τιμές συγκέντρωσης οξυγόνου που χρησιμοποιήσαμε είναι 0% , 2% , 5% ,10% 20% , 100% Στις υπόλοιπες δέσμες το ποσοστό οξυγόνου παρέμεινε σταθερό στο 10%. Στο αρχείο εισόδου βάλουμε ότι το DNA είναι 1Gbp(DNA=1), η απορροφούμενη δόση 1 Gy (AD=1) και για ενέργεια βάλουμε την ενέργεια της δέσμης πρωτονίων σε MeV που αντιστοιχούσε στο βάθος που εξετάζαμε(π.χ. KE=79,05).

Στην συνέχεια τα αρχεία εξόδου από το MCDS επεξεργαστήκαν και τροποποιήθηκαν σε excel. Έτσι είχαμε ομαδοποιημένες βλάβες DSB, SSB, OTHER(NON-DSB) και τον συνολικό αριθμό βλαβών(TOTAL) ανά Gy ανά Gbp

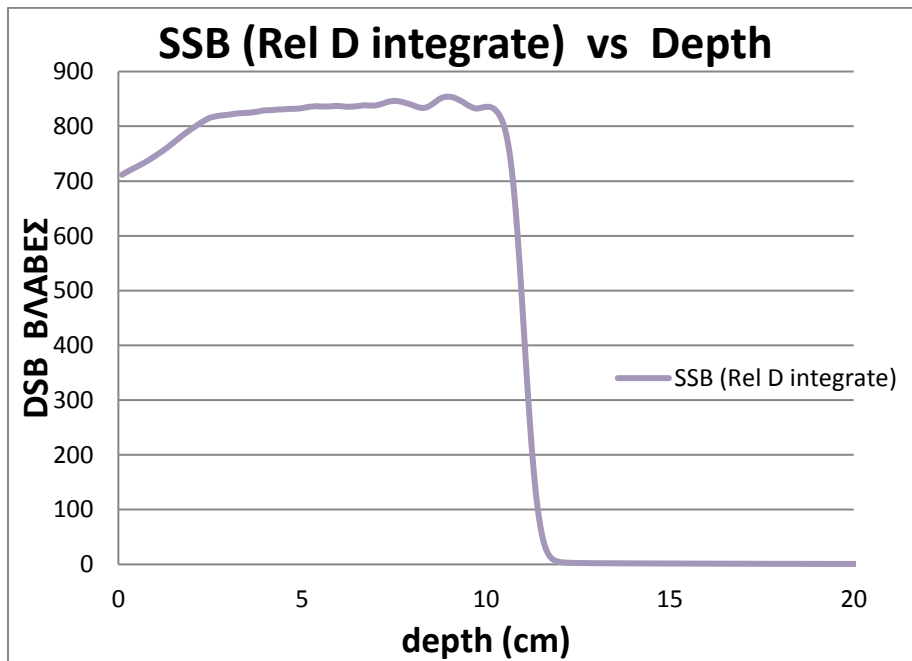
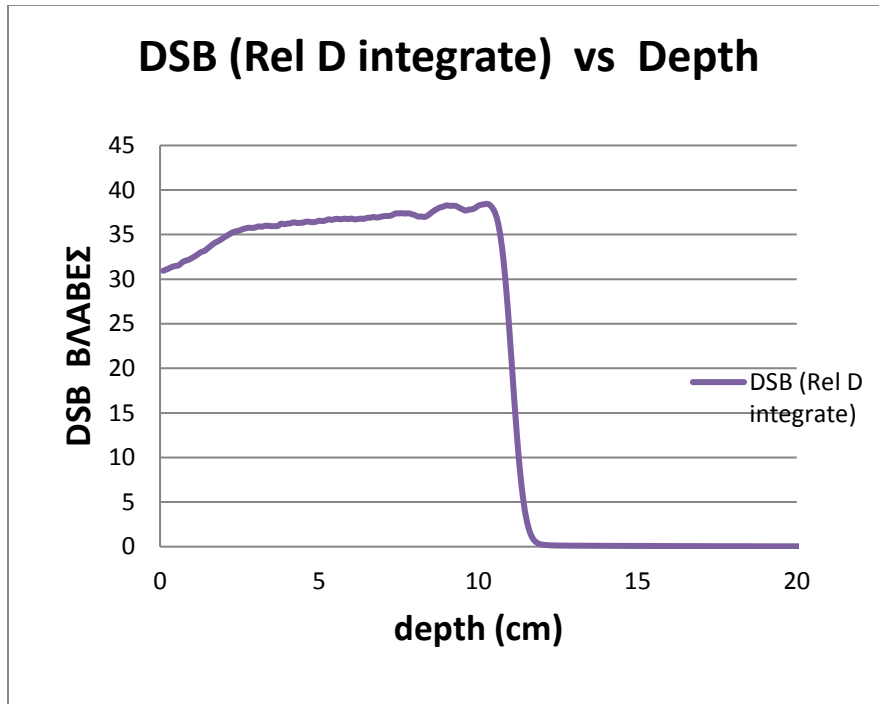
Στις επόμενες παραγράφους υπάρχουν διαγράμματα ανά μια δέσμη πρωτονίων

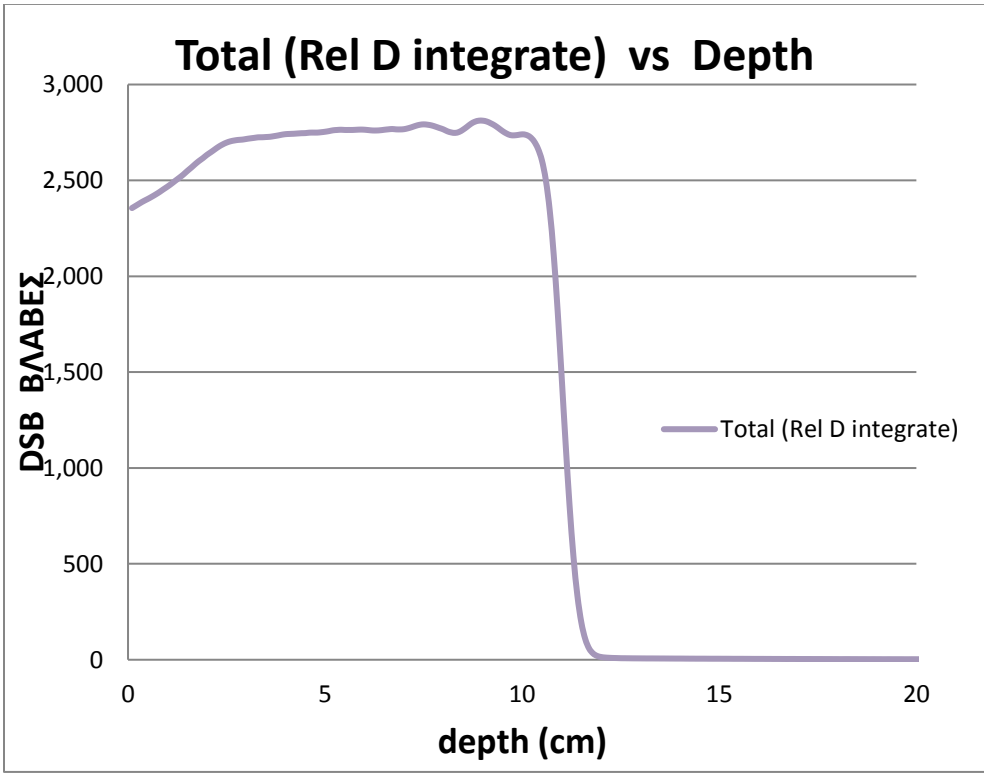
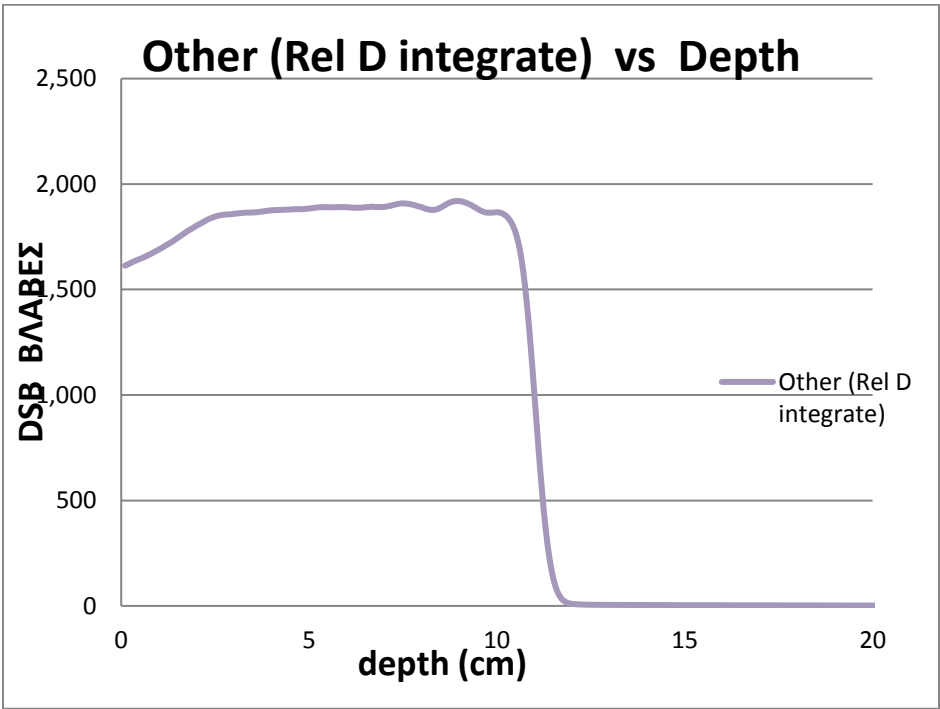
6.1 Δέσμη πρωτονίων beam22 ποσοστό οξυγόνου στο 10%.

Διάγραμμα δόσης συναρτήσει του βάθους

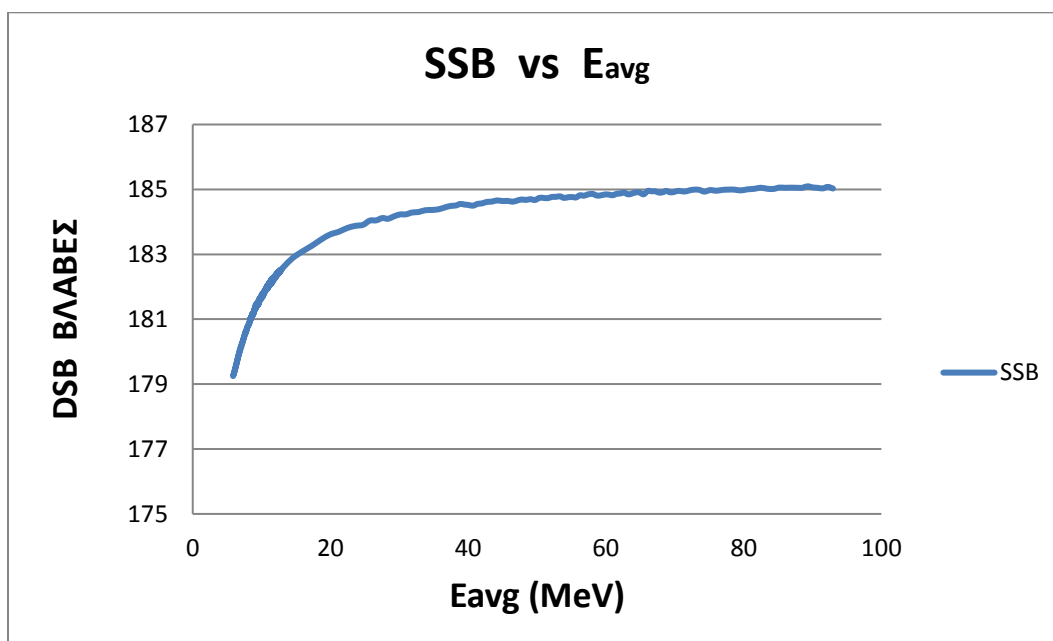
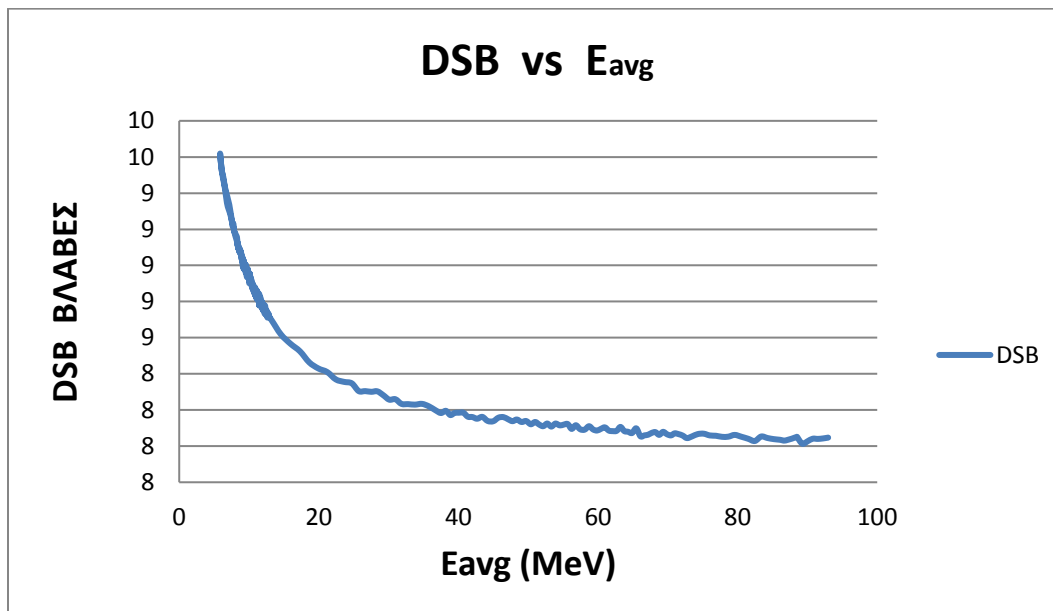


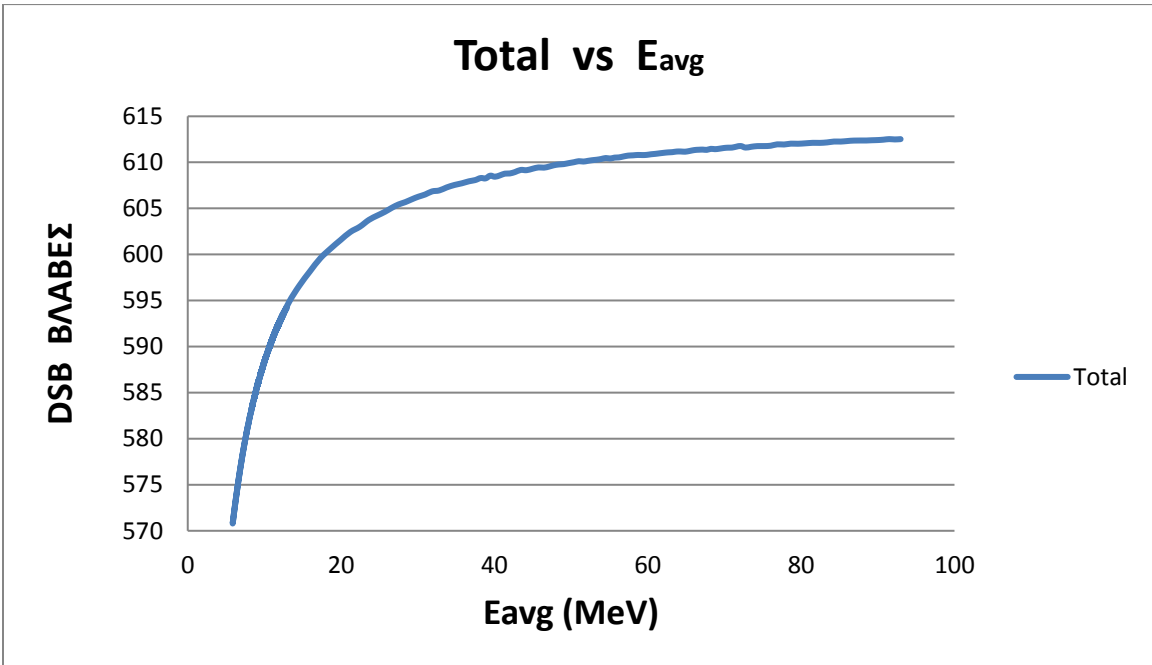
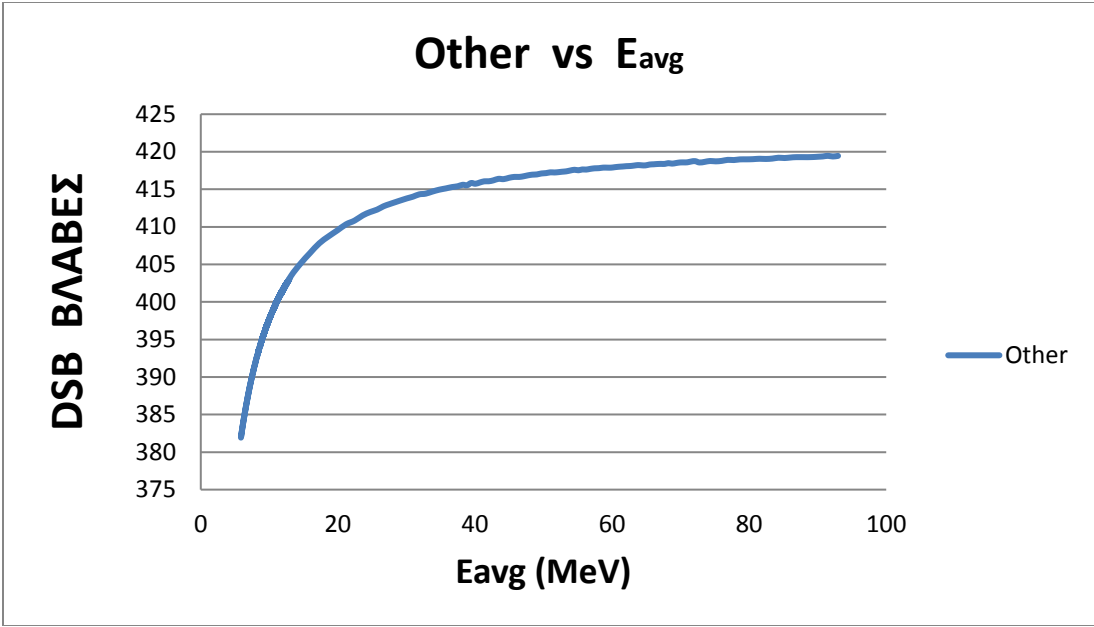
Διαγράμματα βλαβών ανά κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους



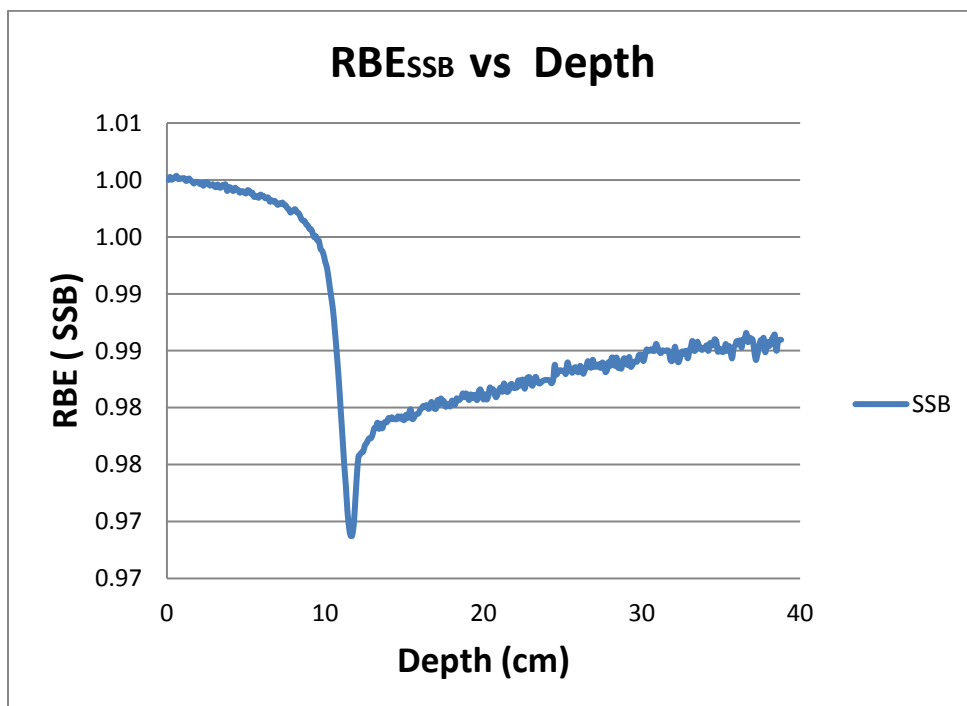
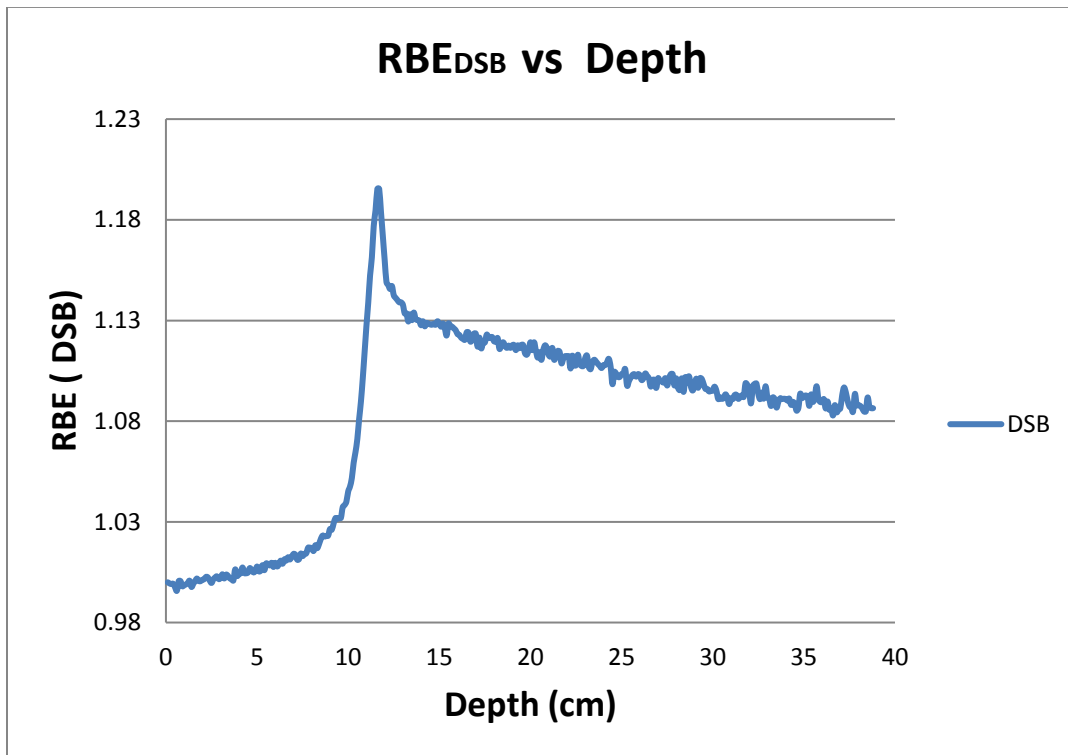


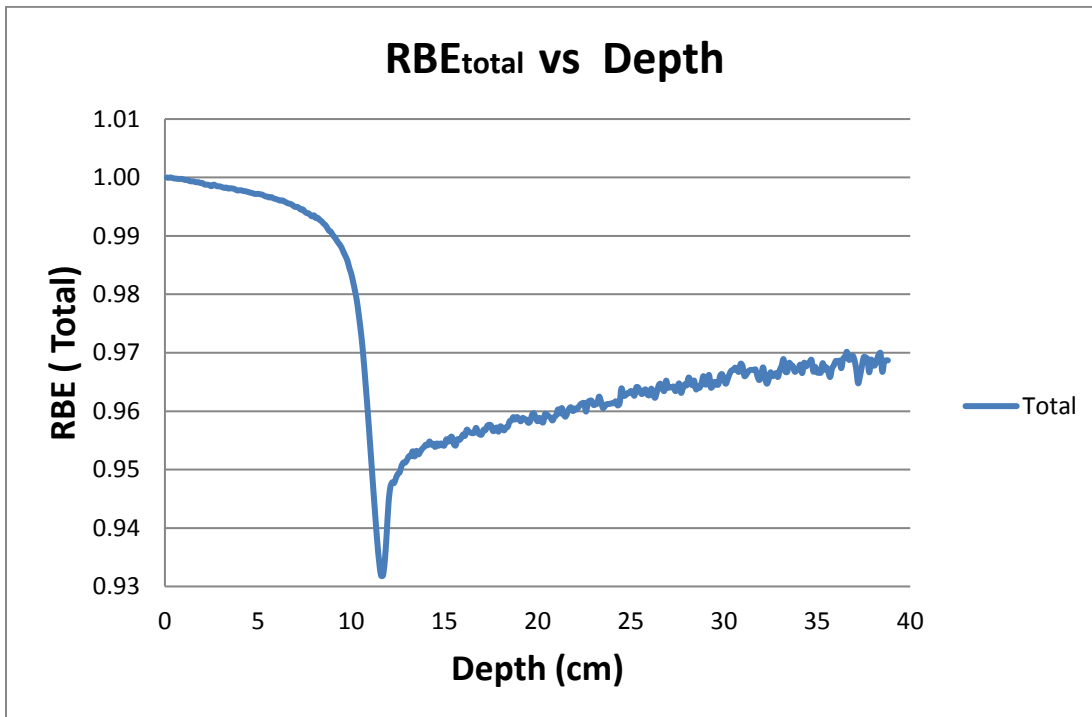
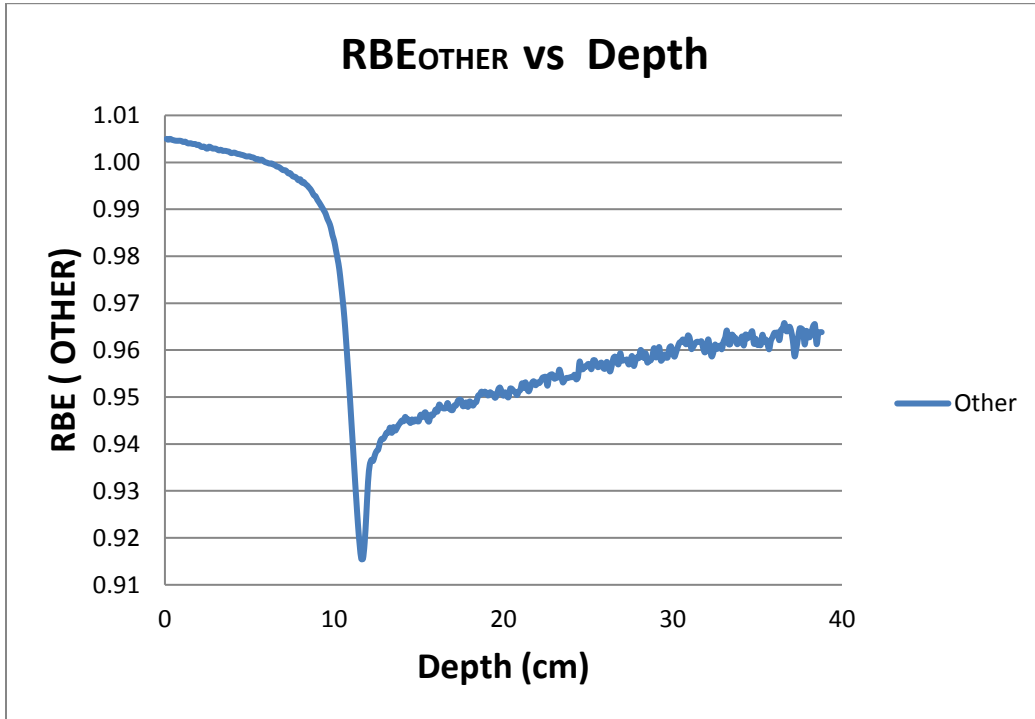
Διαγράμματα του αριθμού βλαβών (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων





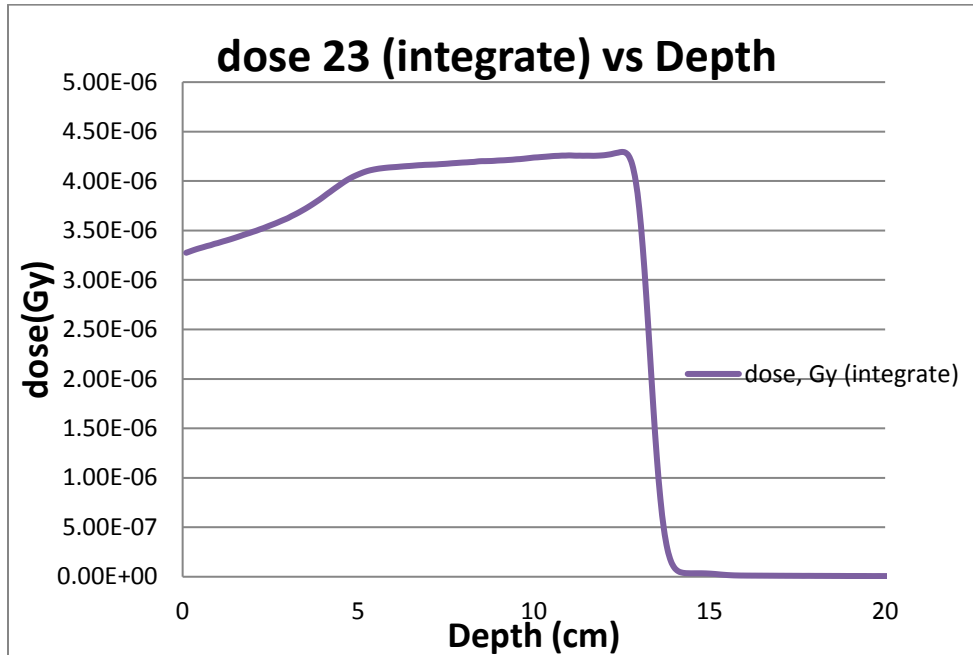
Διάγραμμα RBE βλάβες κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους



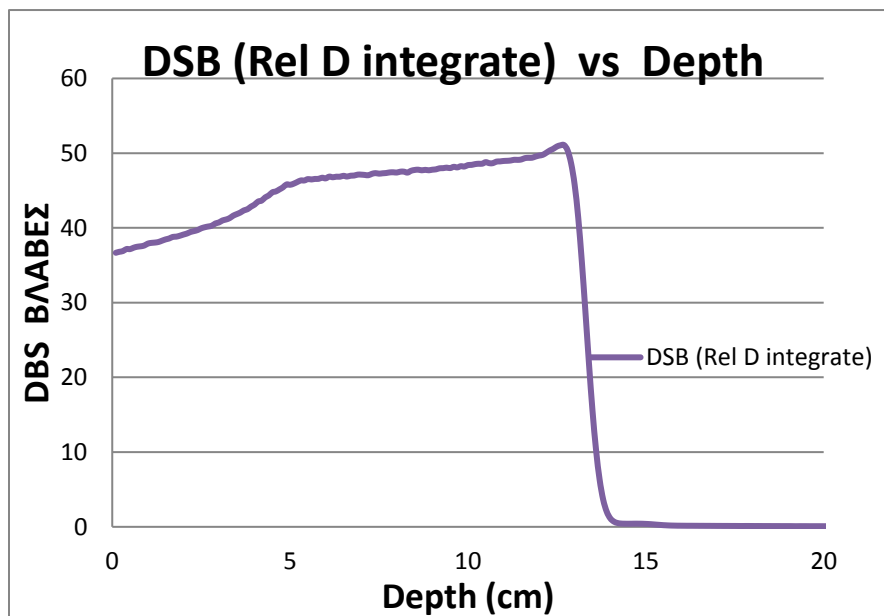


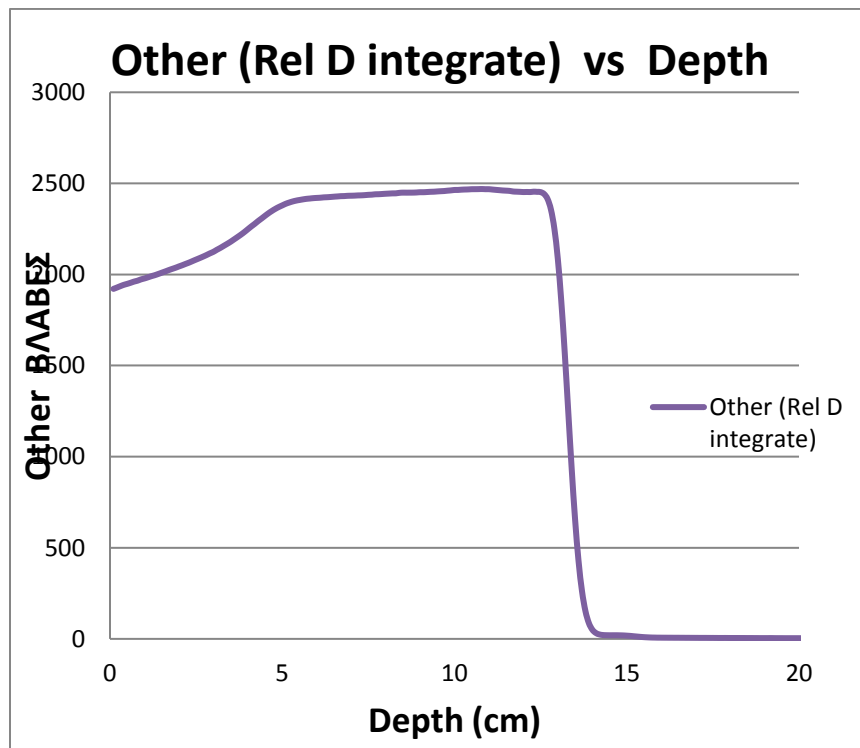
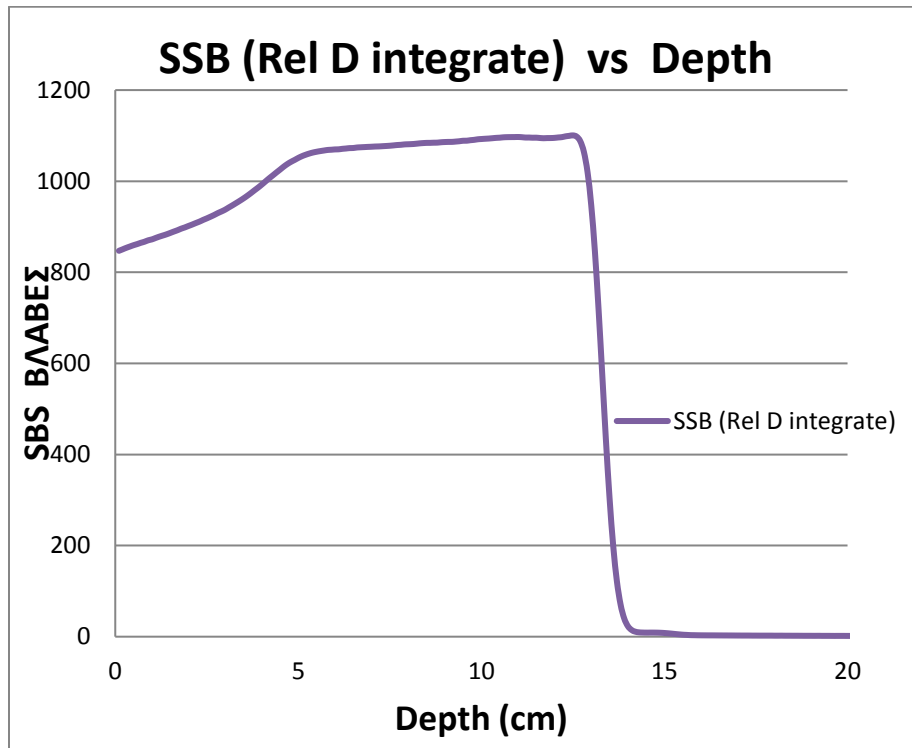
6.2 Δέση πρωτονίων beam23 ποσοστό οξυγόνου στο 10%.

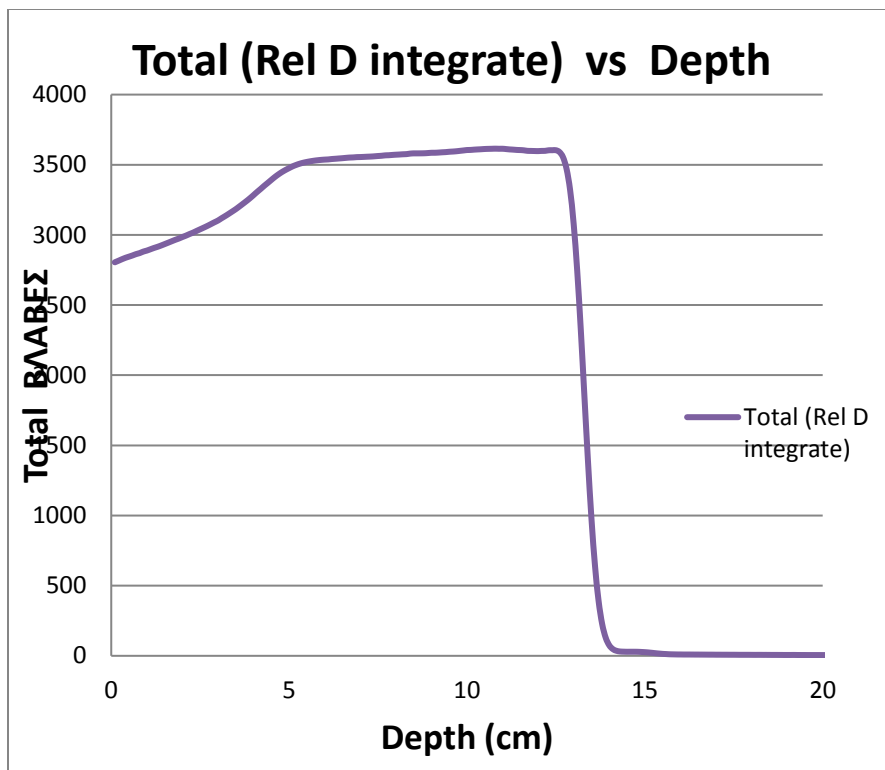
Διάγραμμα δόσης συναρτήσει του βάθους



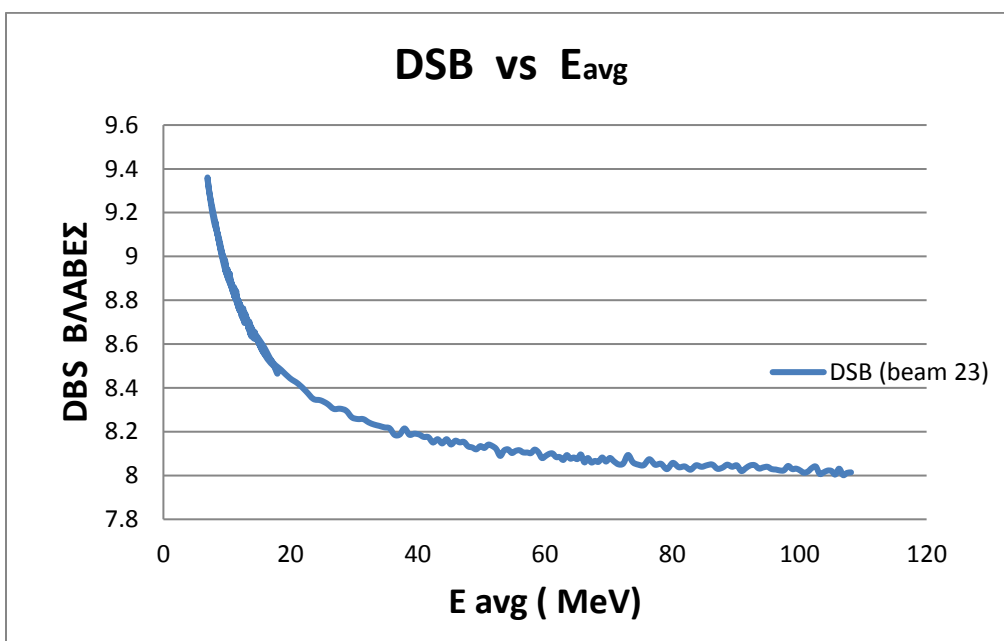
Διαγράμματα βλαβών ανά κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους

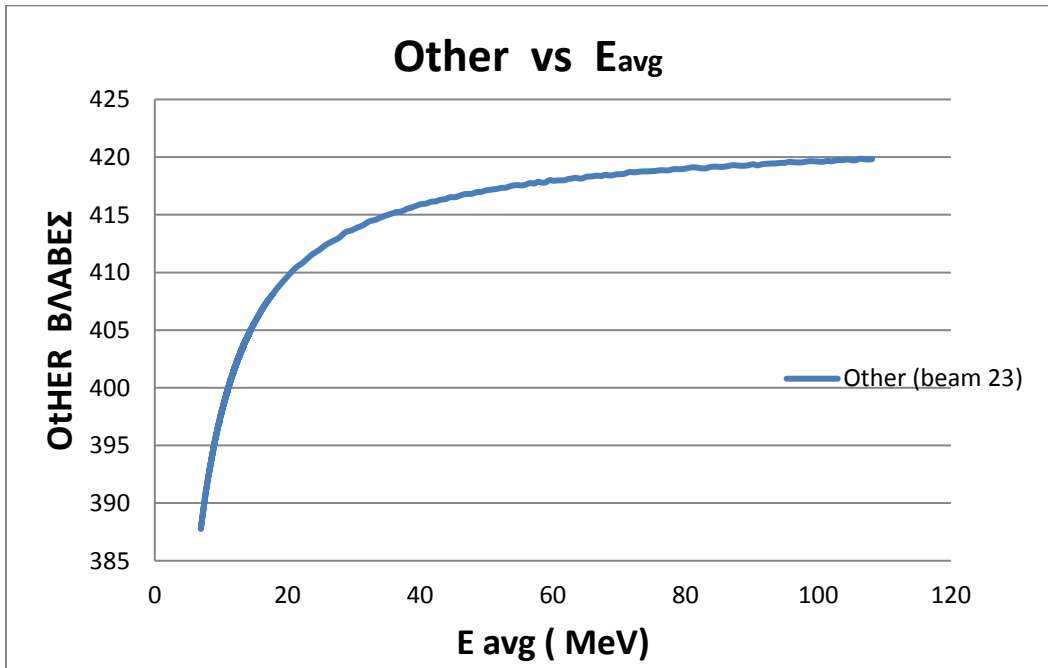
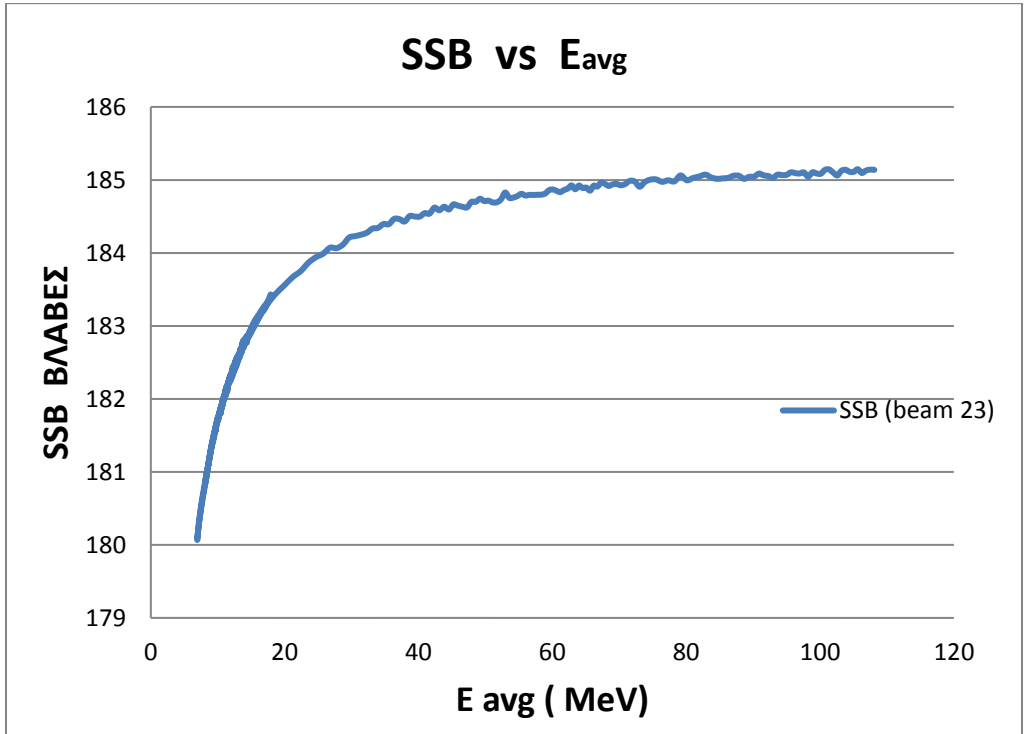


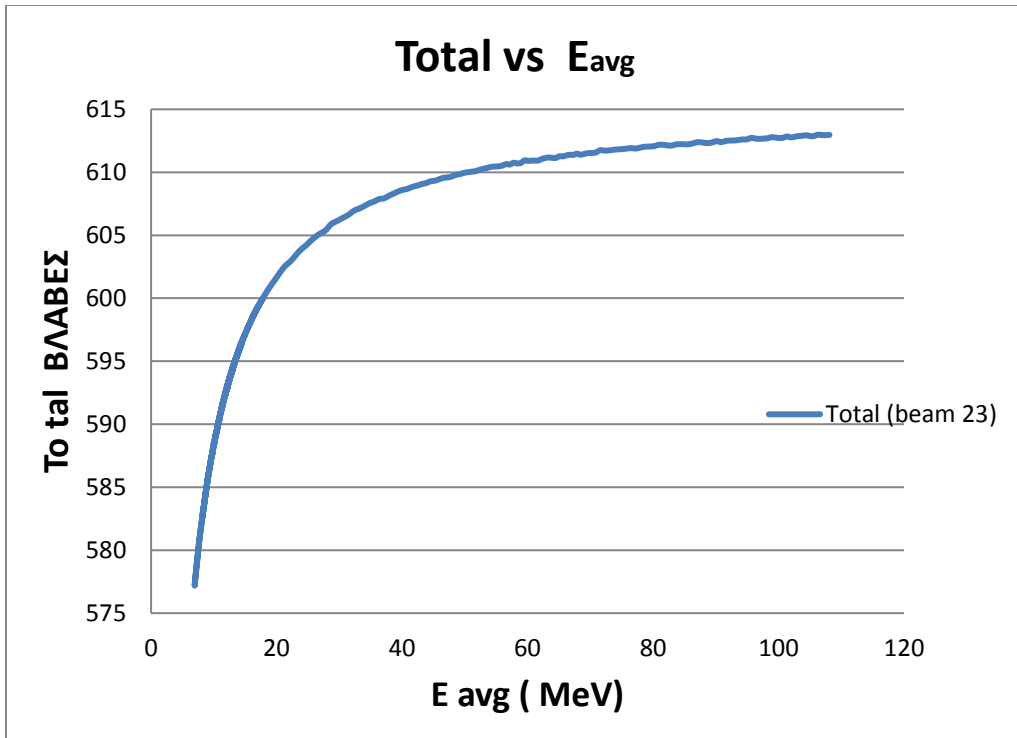




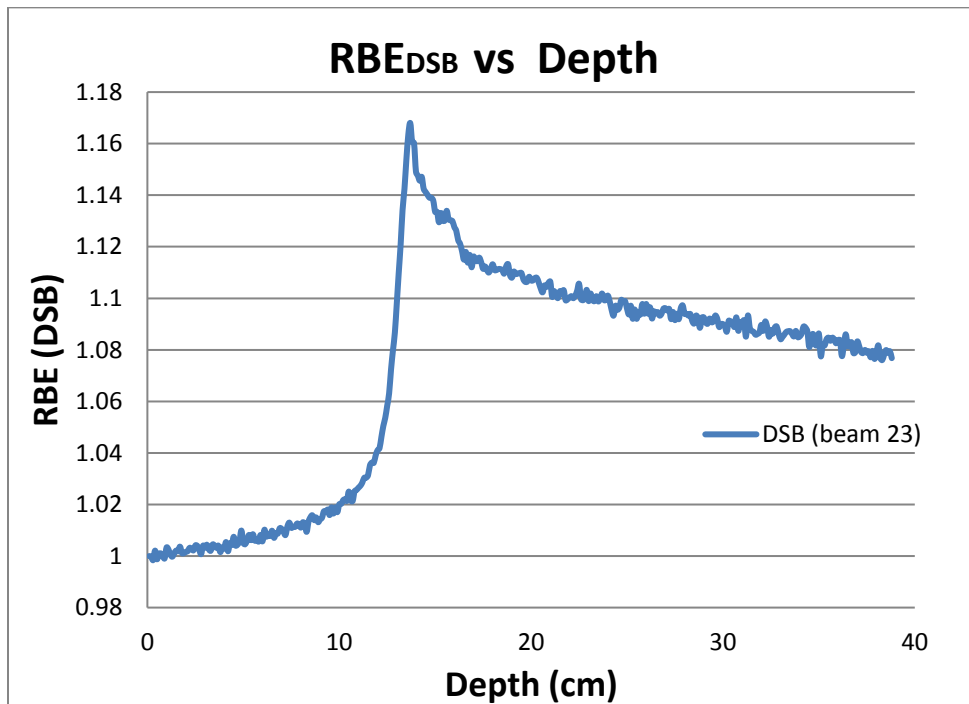
Διαγράμματα του αριθμού βλαβών (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων

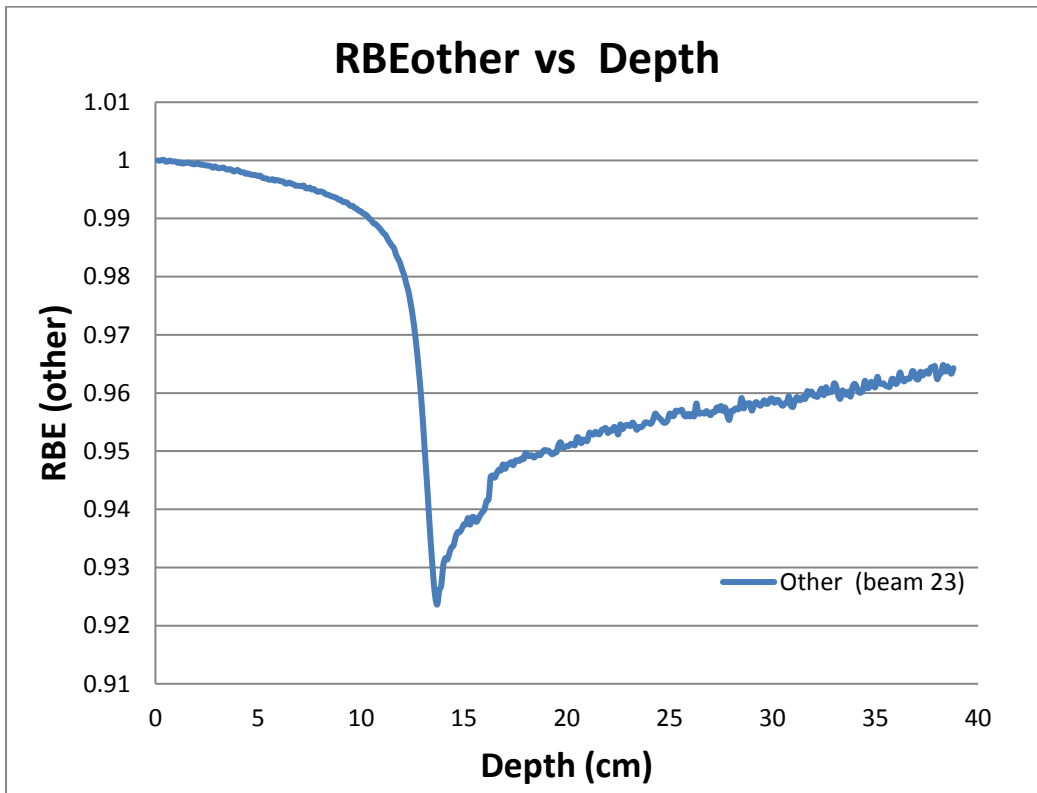
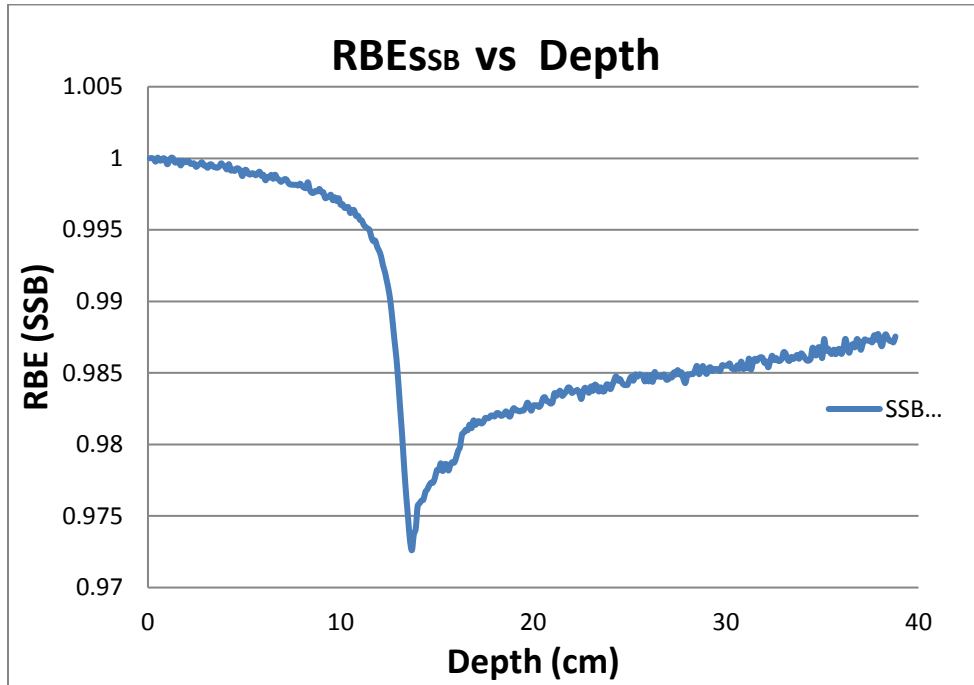


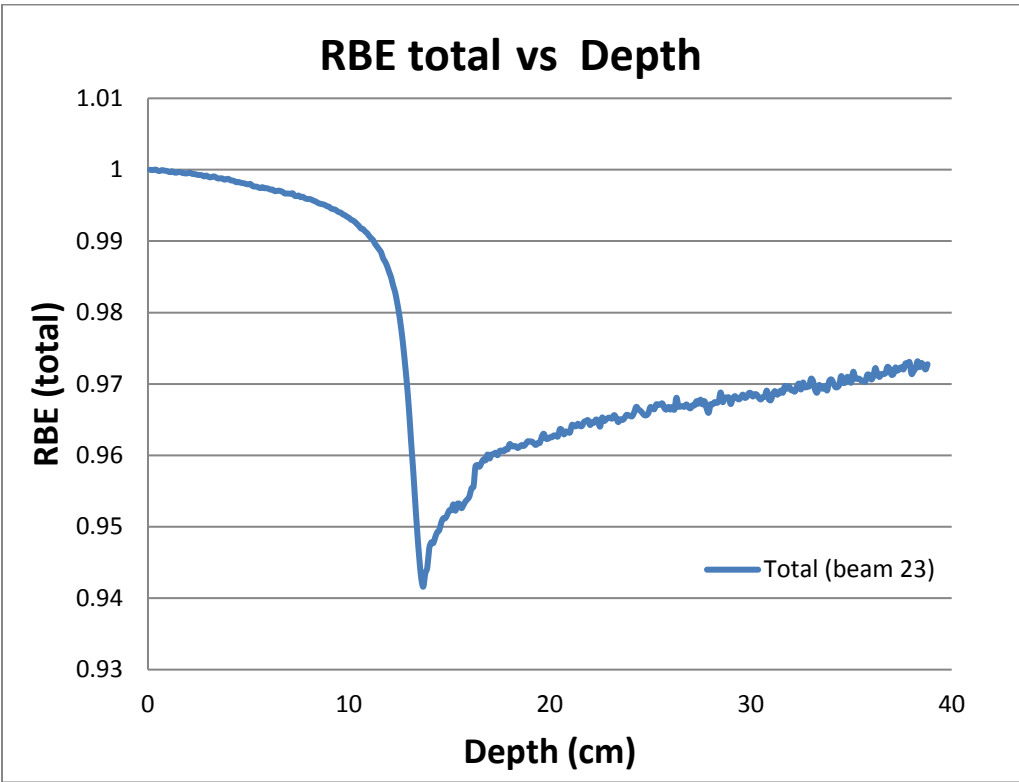




Διάγραμμα RBE βλάβες κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσεσι του βάθους





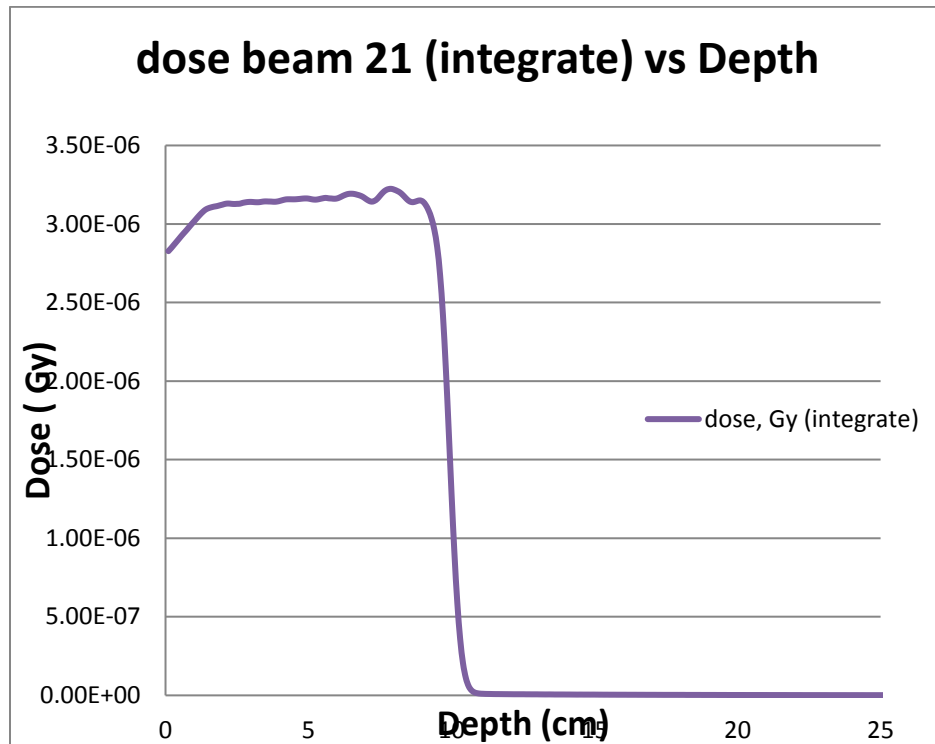


6.3 Δέσμη πρωτονίων beam21

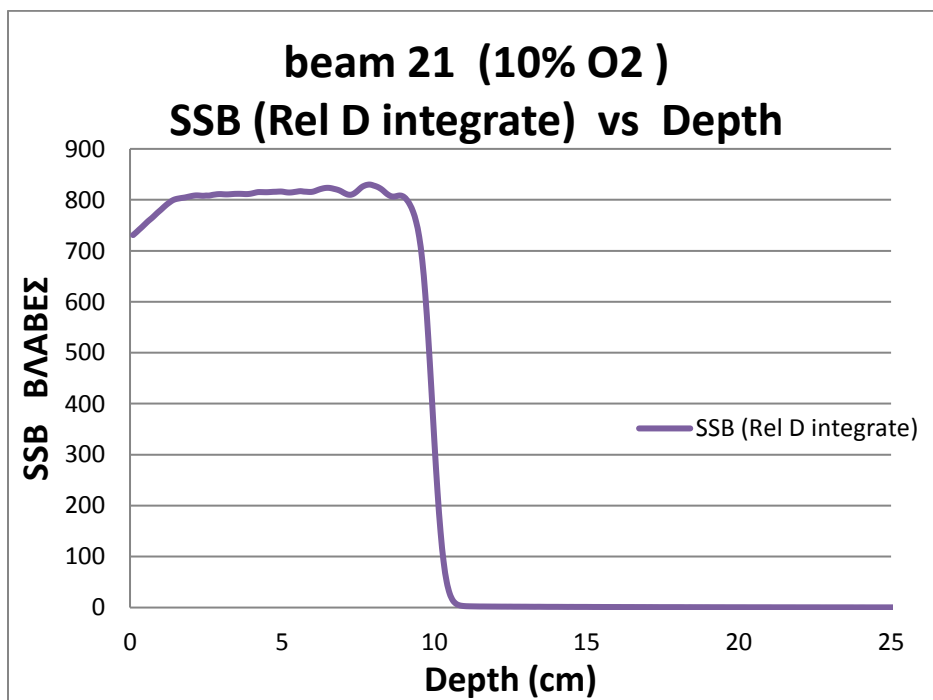
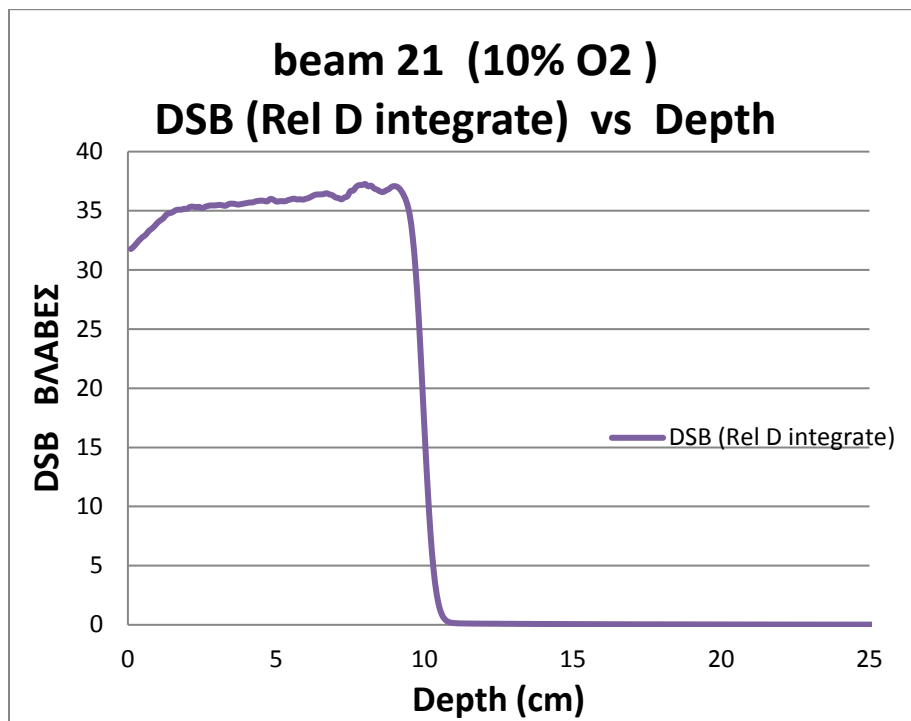
Στην συγκεκριμένη δέσμη έγιναν προσομοιώσεις για συγκέντρωση οξυγόνου 0% , 2% , 5% ,10% 20% , 100%

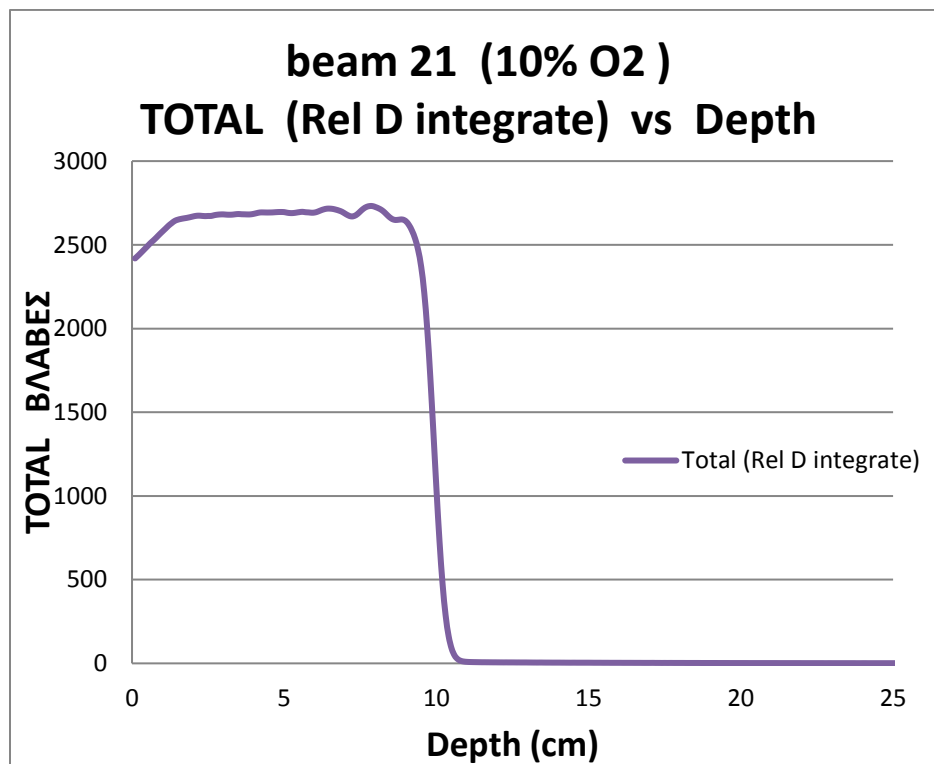
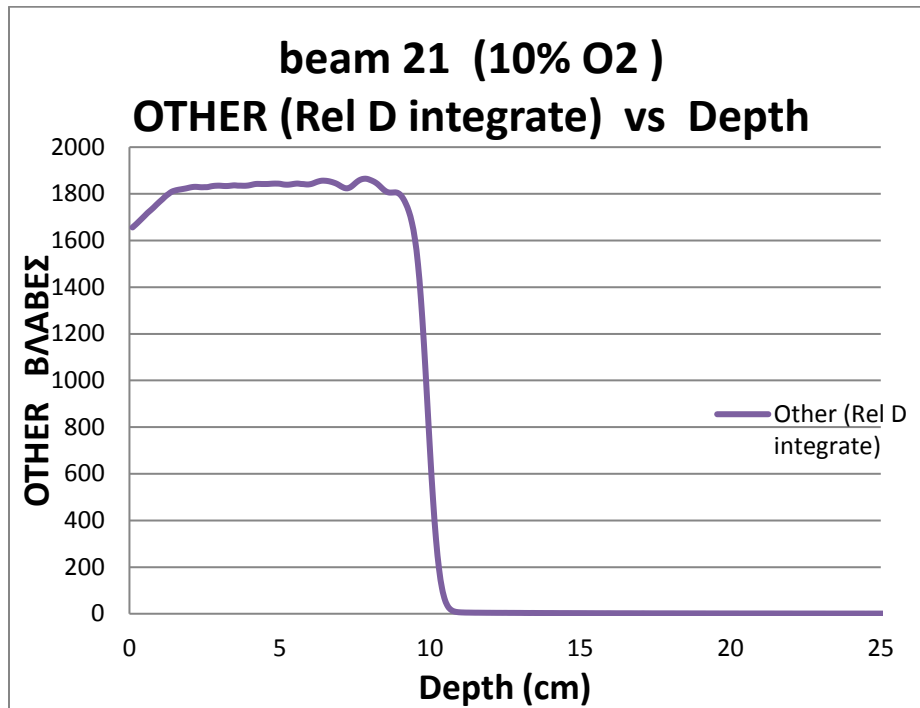
A. Δέσμη 21 ποσοστό οξυγόνου στο 10%.

Διάγραμμα δόσης συναρτήσει του βάθους

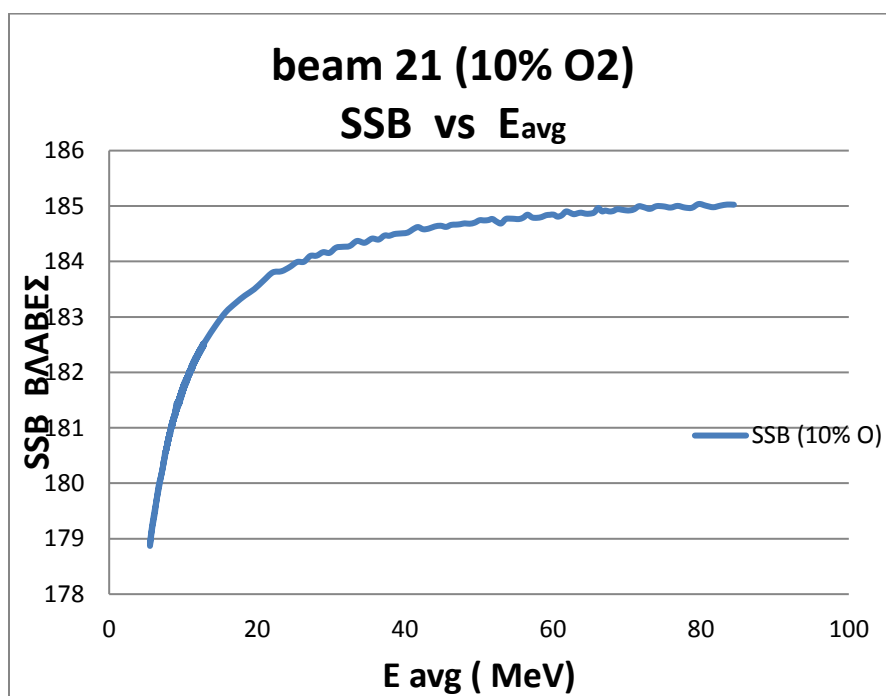
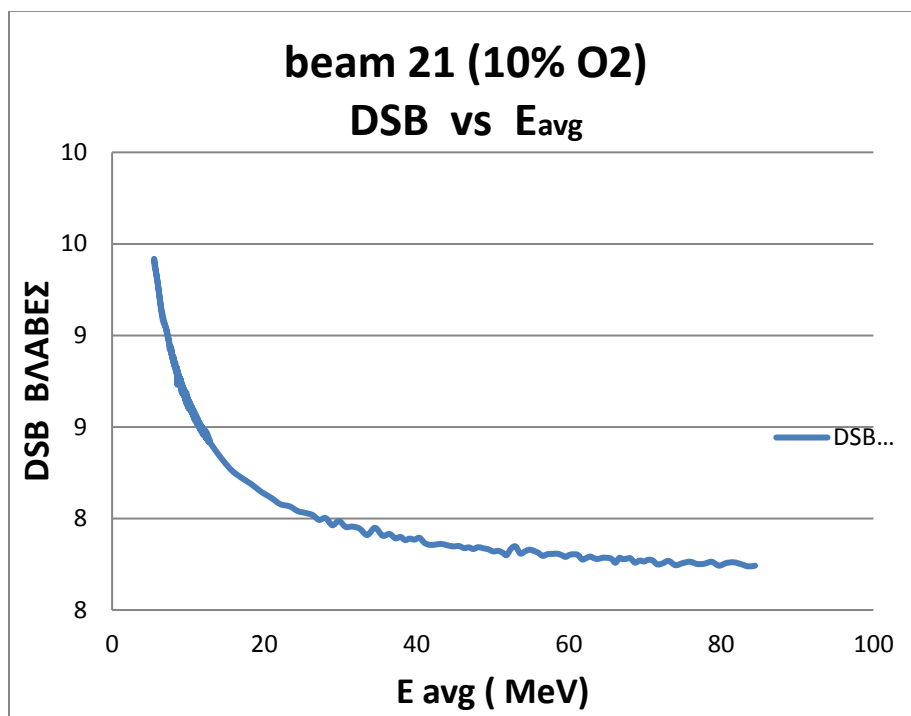


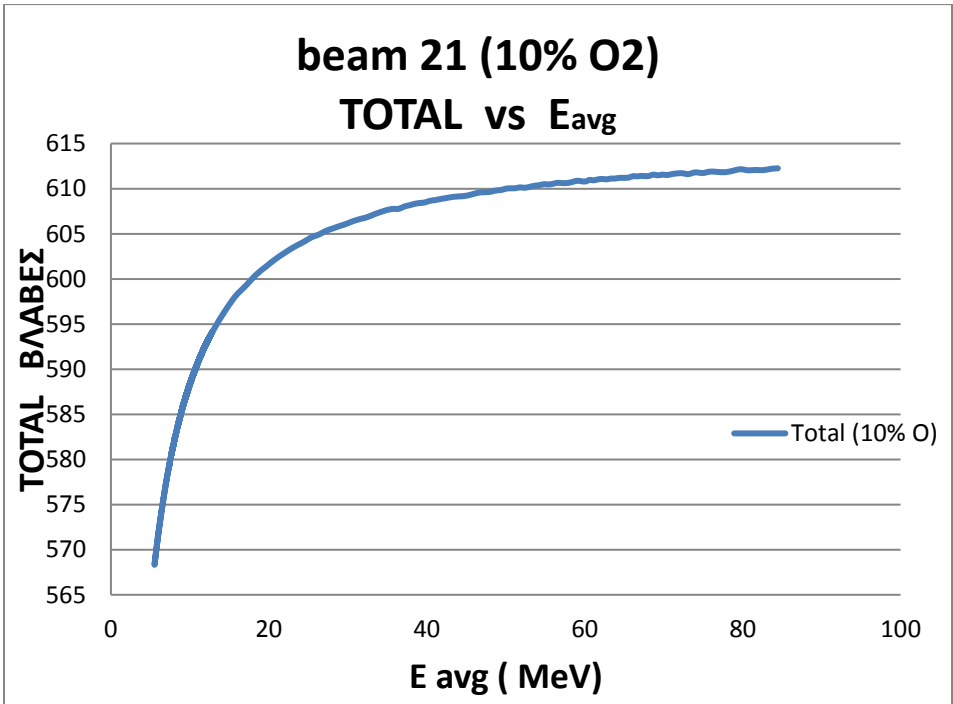
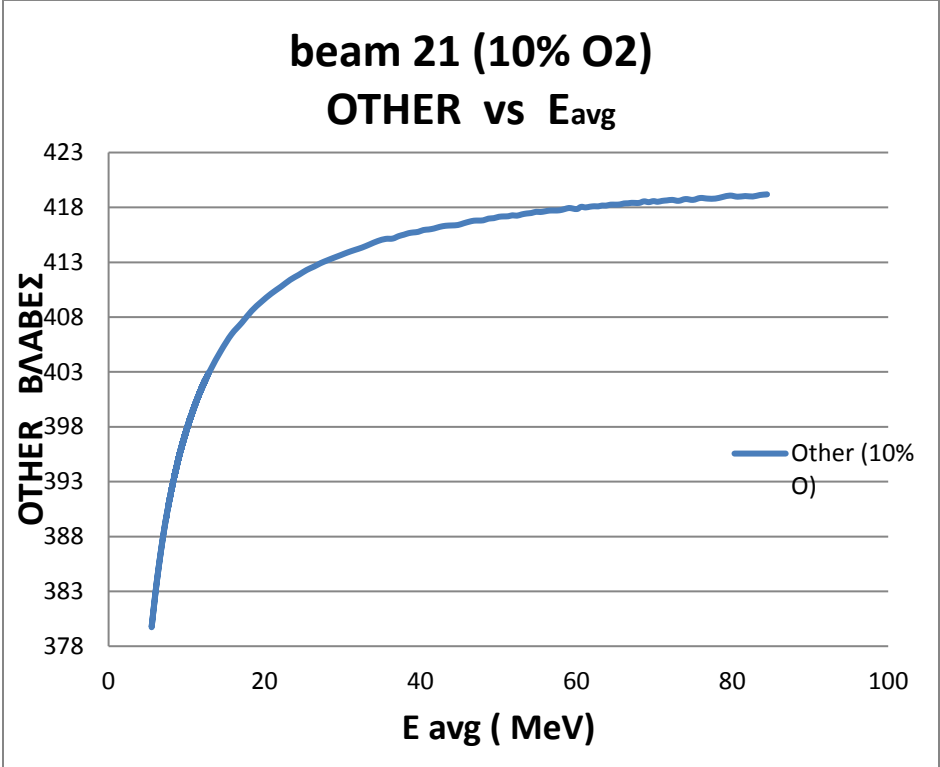
Διαγράμματα βλαβών ανά κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους



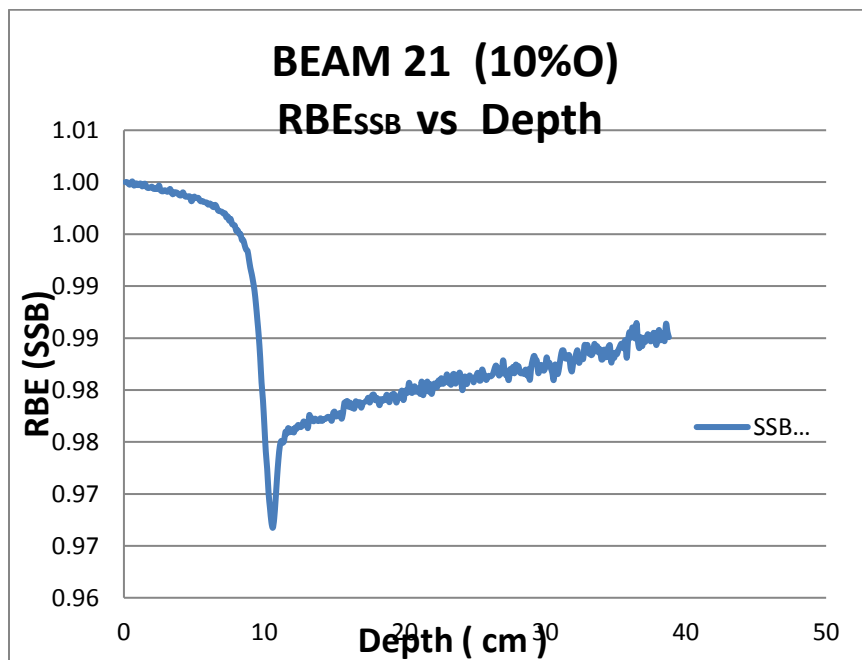
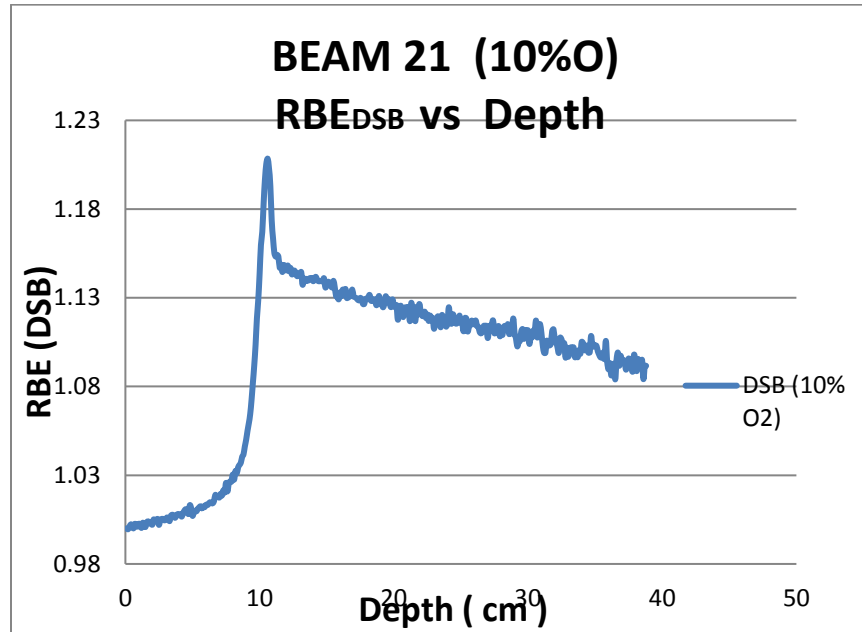


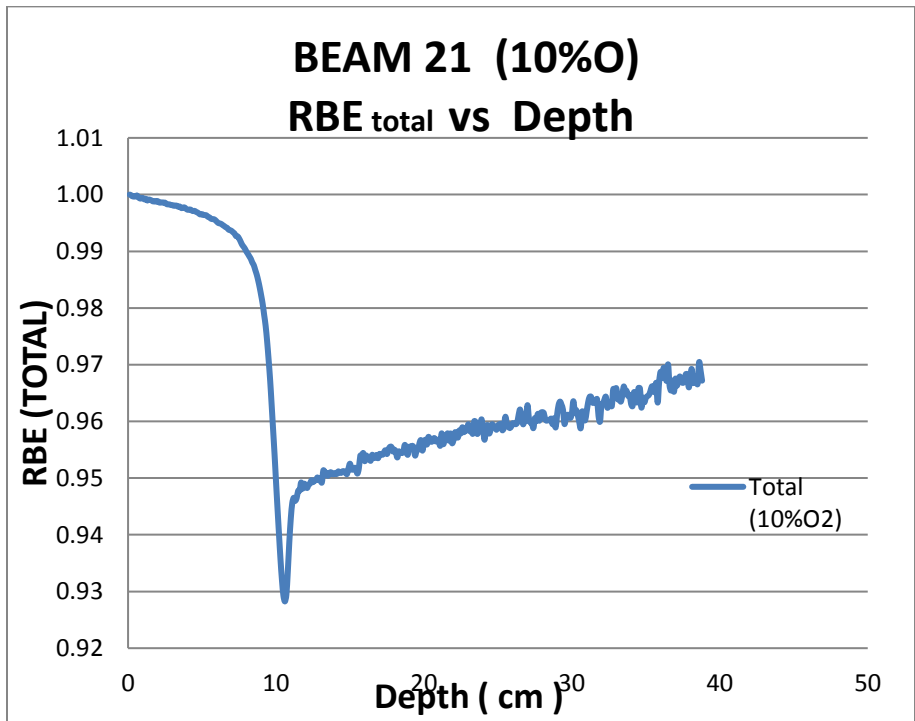
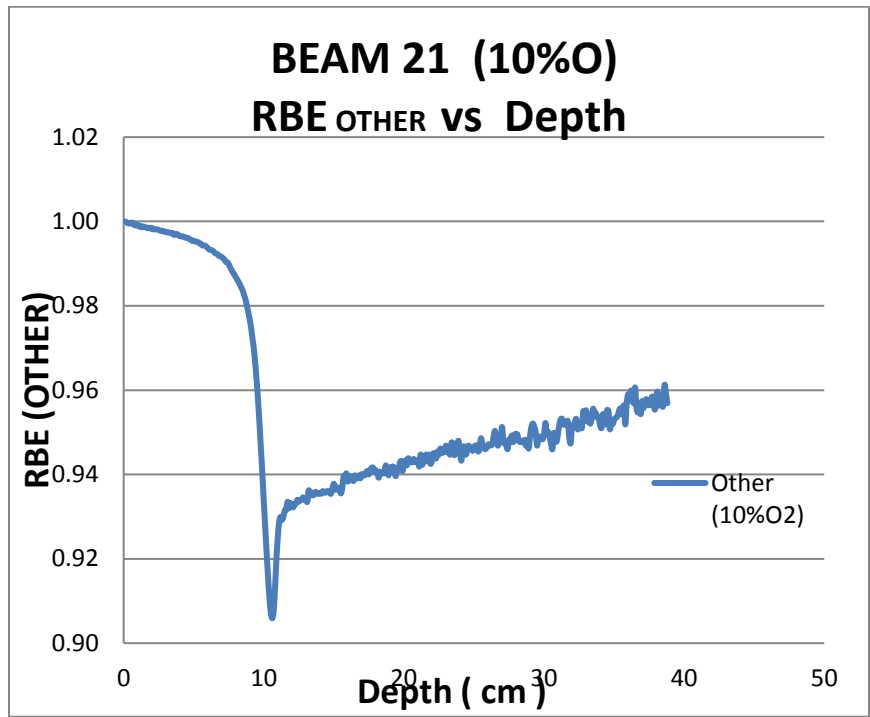
Διαγράμματα του αριθμού βλαβών (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων





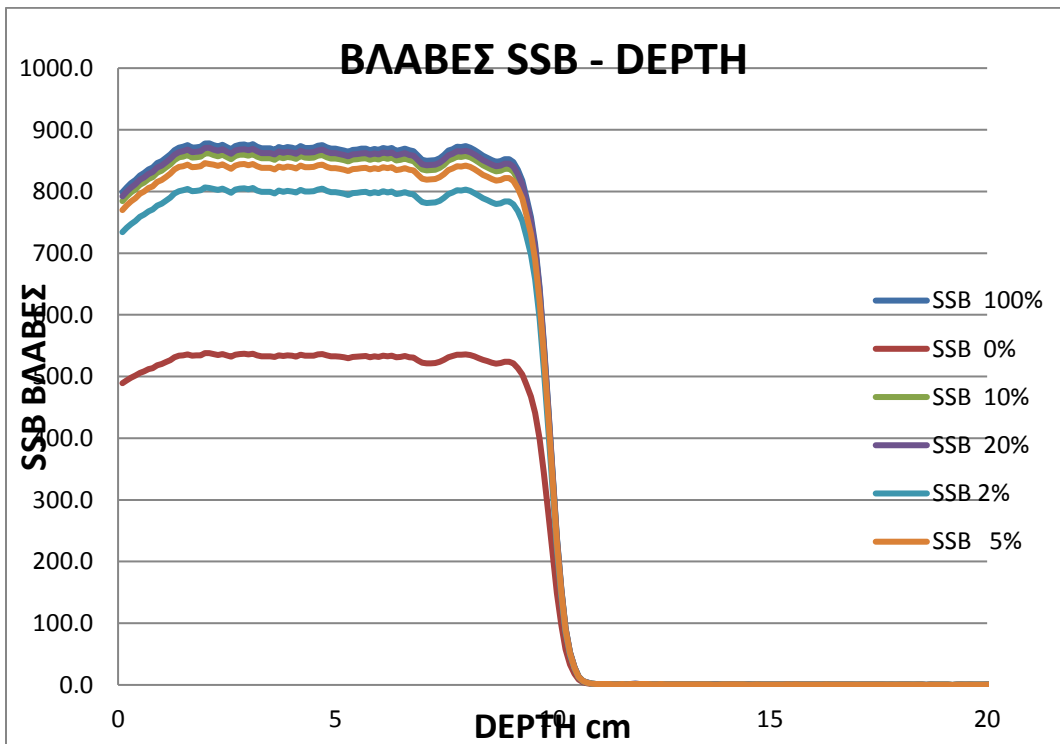
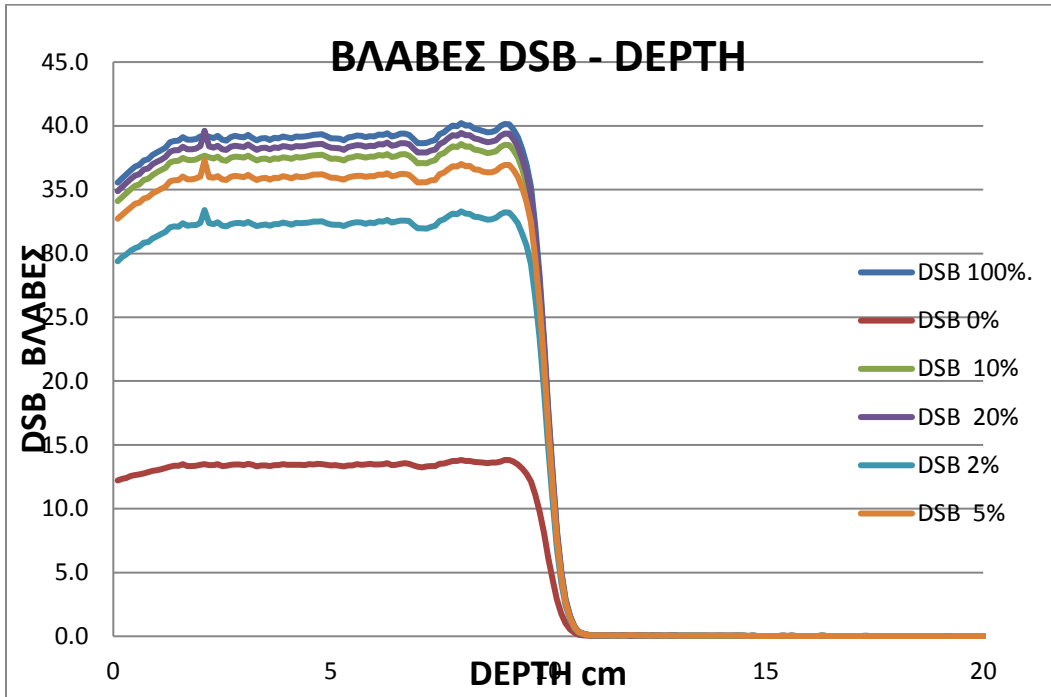
Διάγραμμα RBE βλάβες κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους



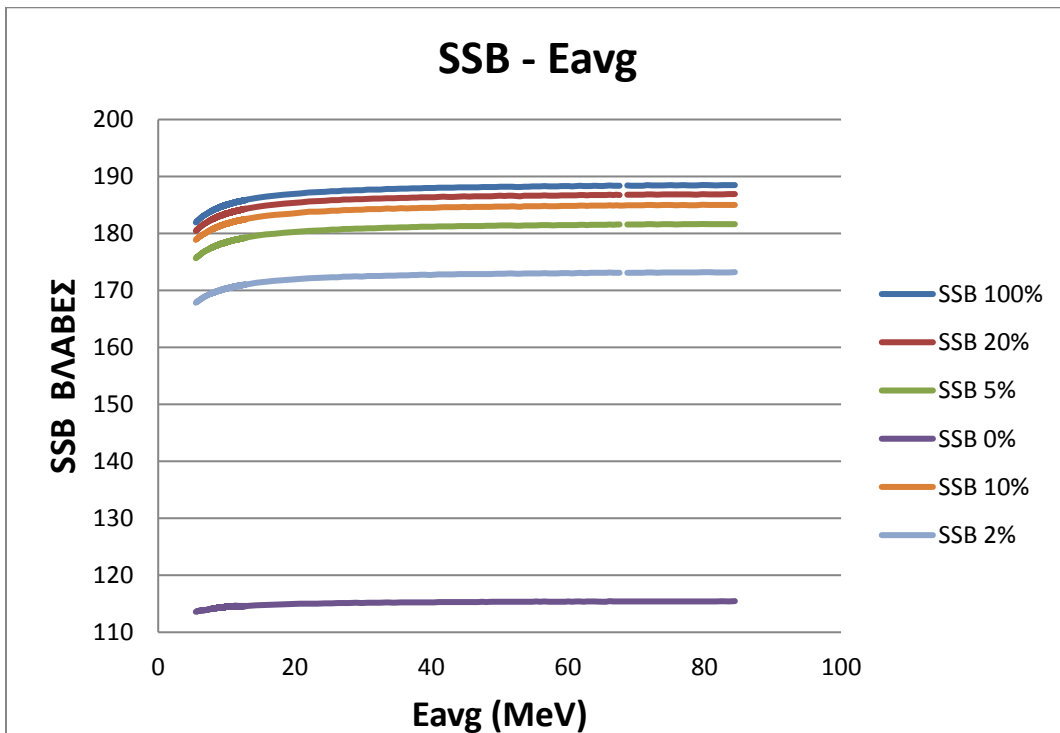
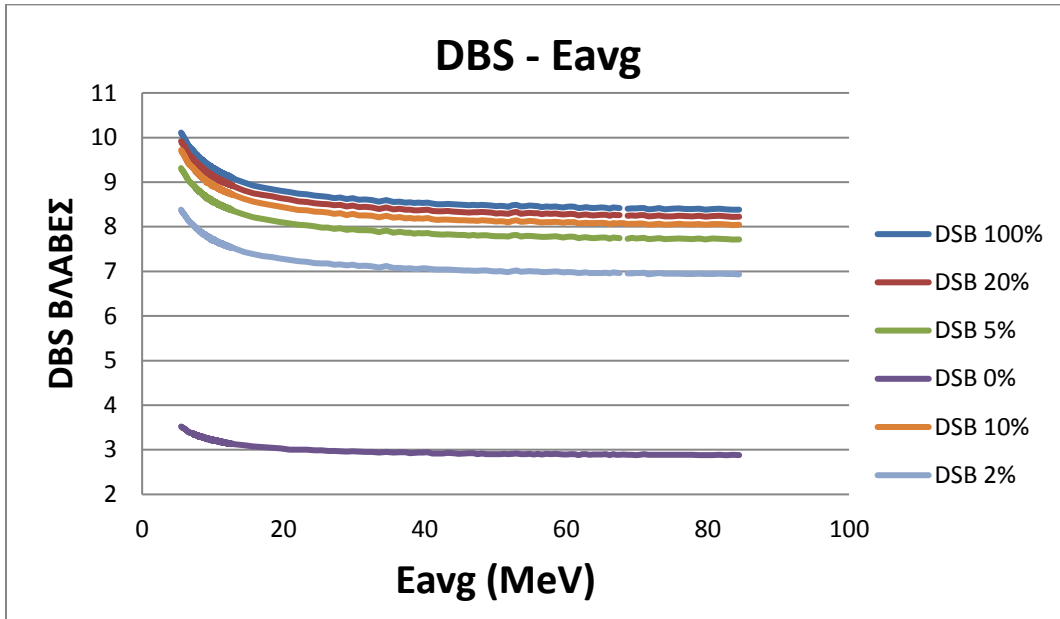


Β. Σύγκριση με διαφορετικά ποσοστά O₂

Διαγράμματα βλαβών ανά κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις,) συναρτήσει του βάθους

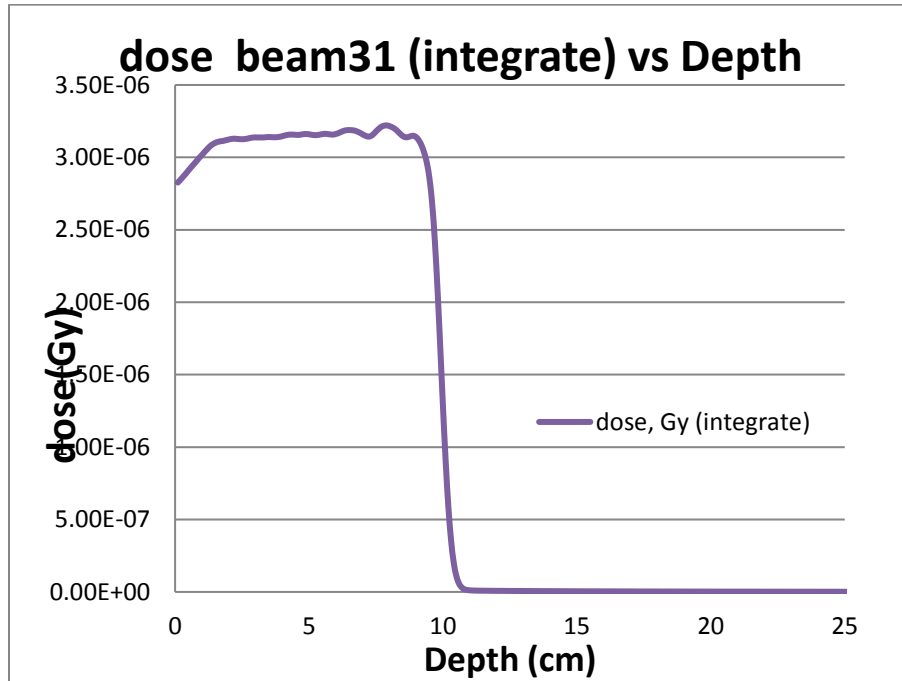


Διαγράμματα του αριθμού βλαβών (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων με διαφορετικά ποσοστά O₂

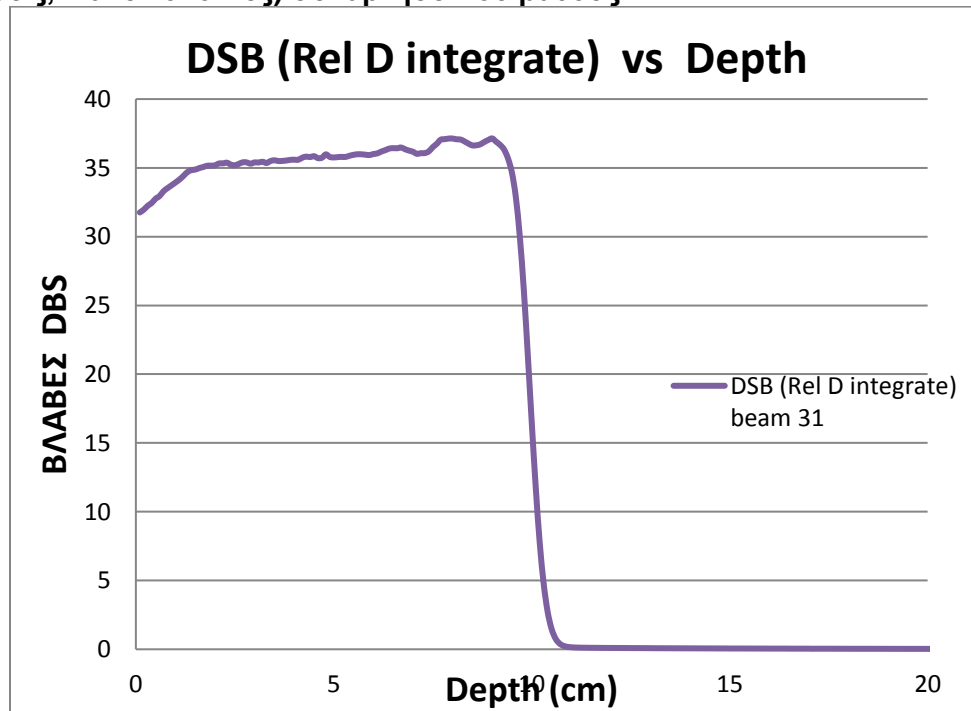


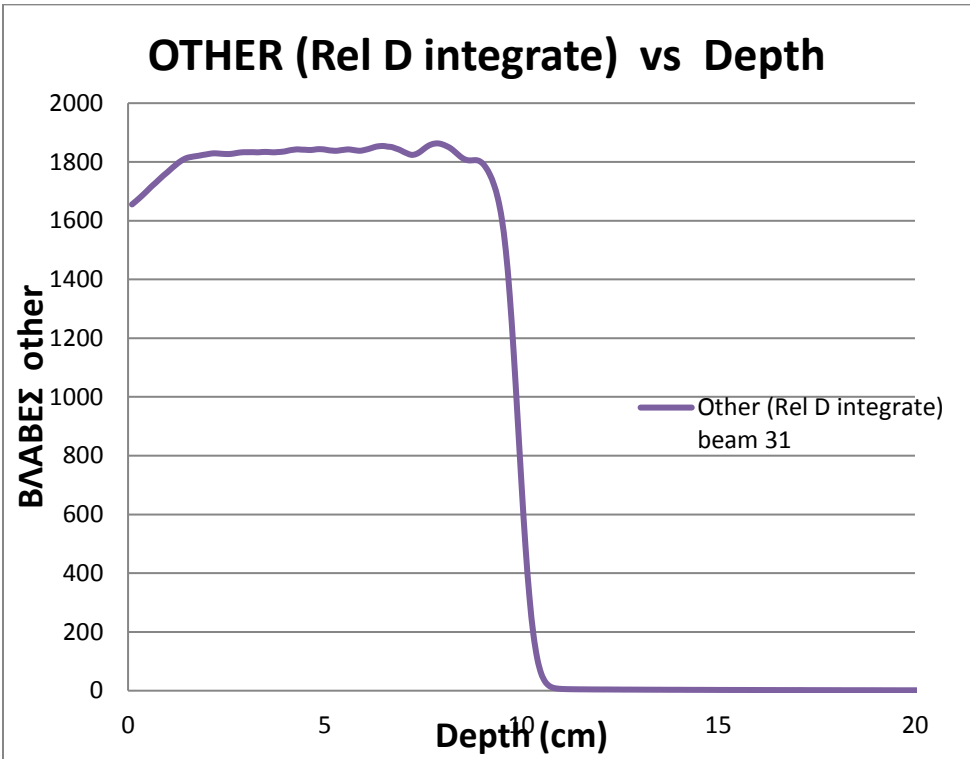
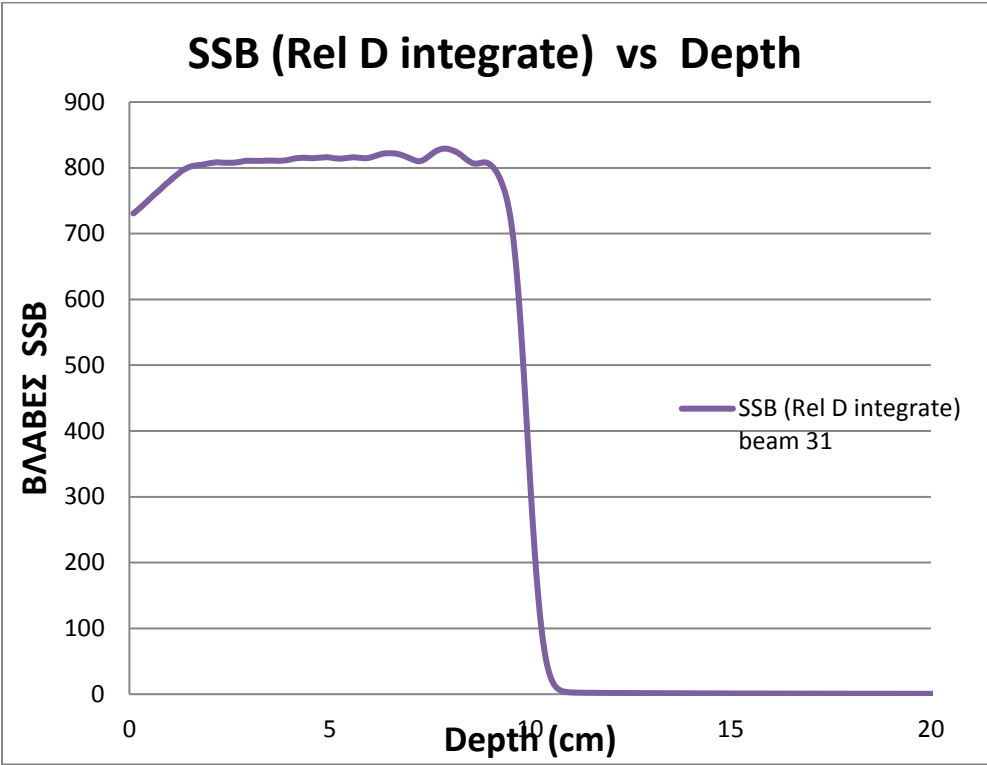
6.4 Δέσμη πρωτονίων beam31 ποσοστό οξυγόνου στο 10%.

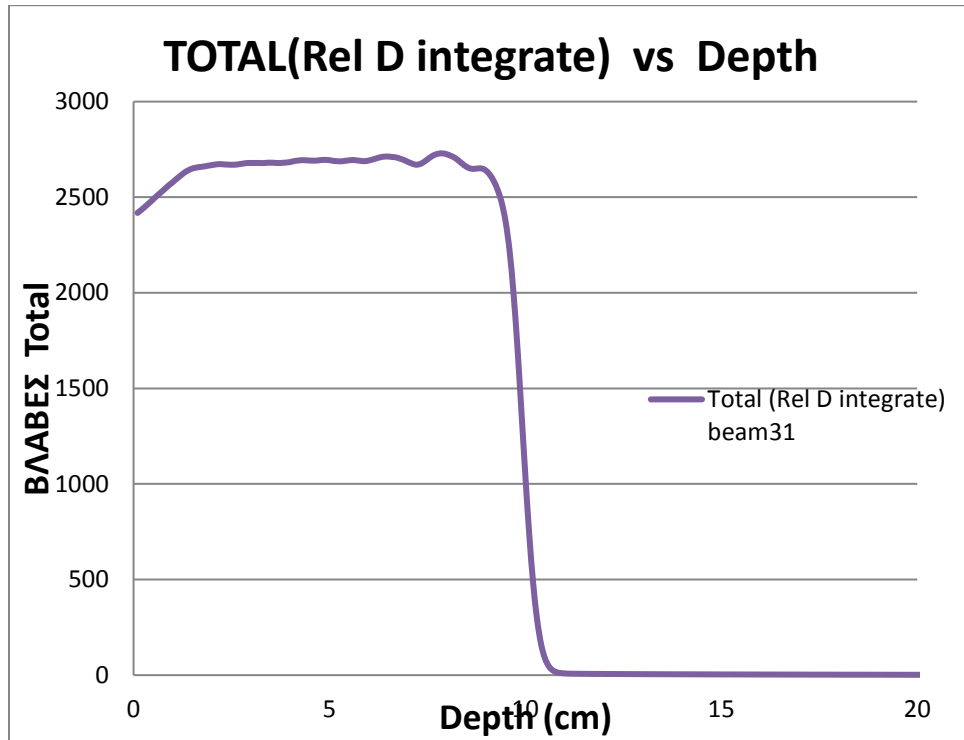
Διάγραμμα δόσης συναρτήσει του βάθους



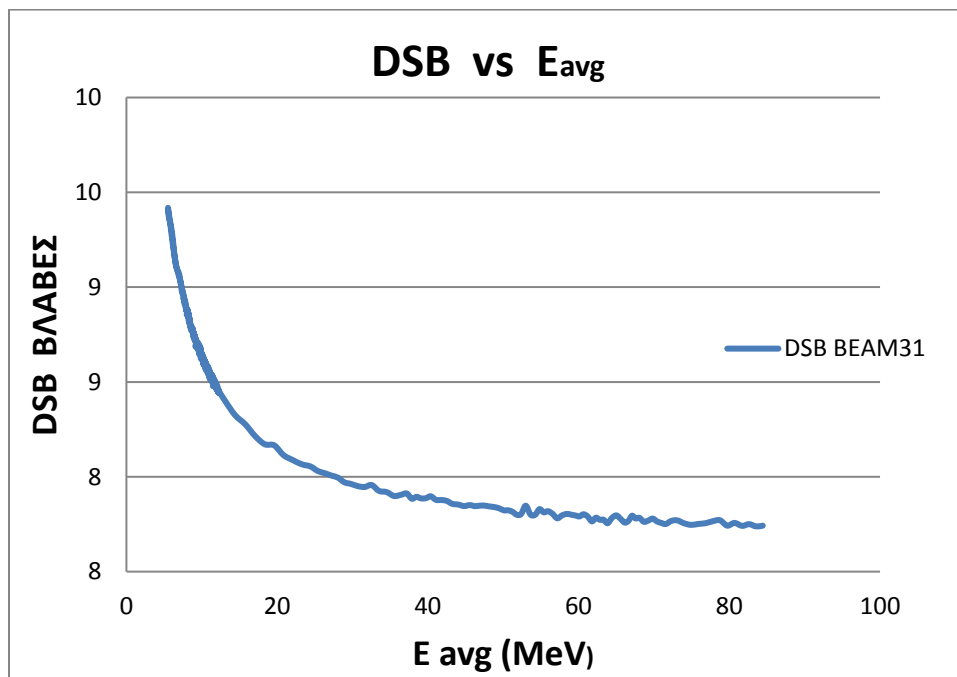
Διαγράμματα βλαβών ανά κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους

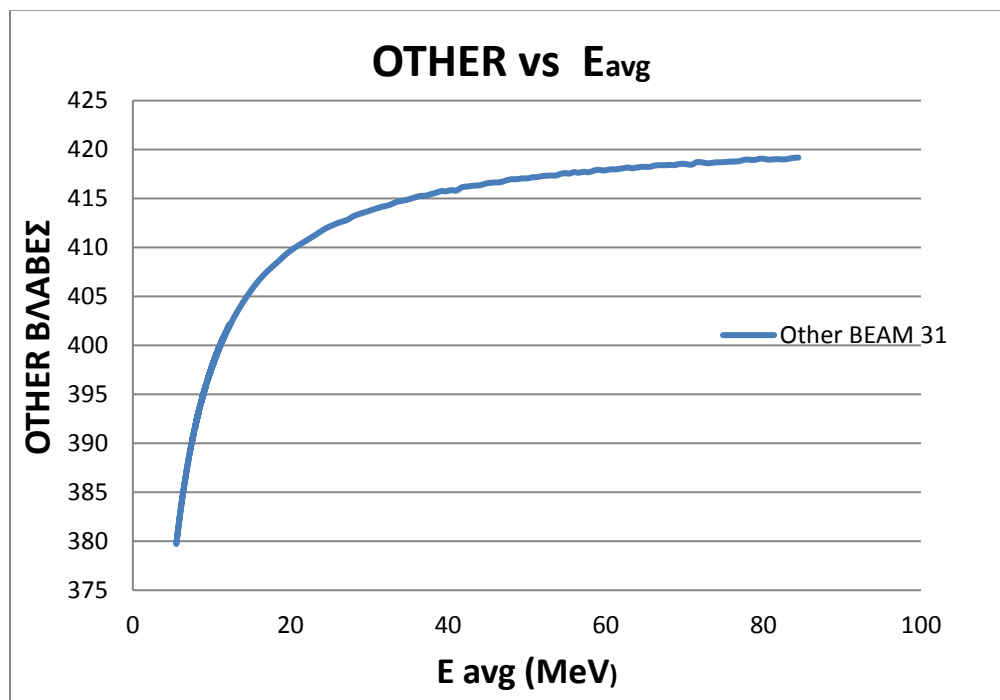
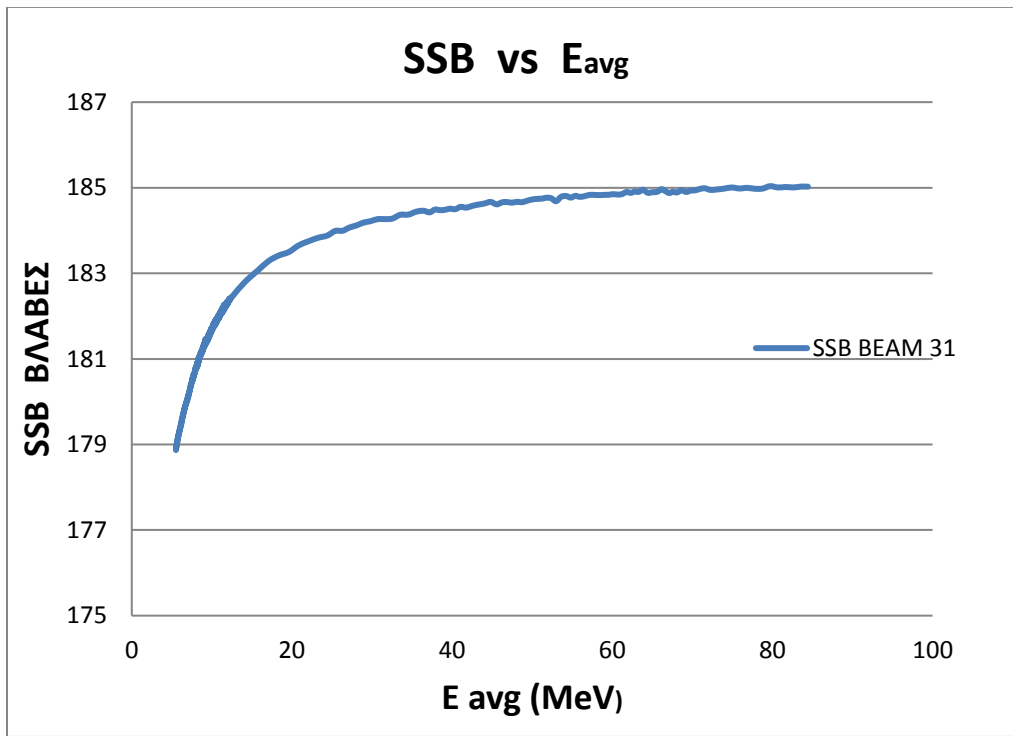


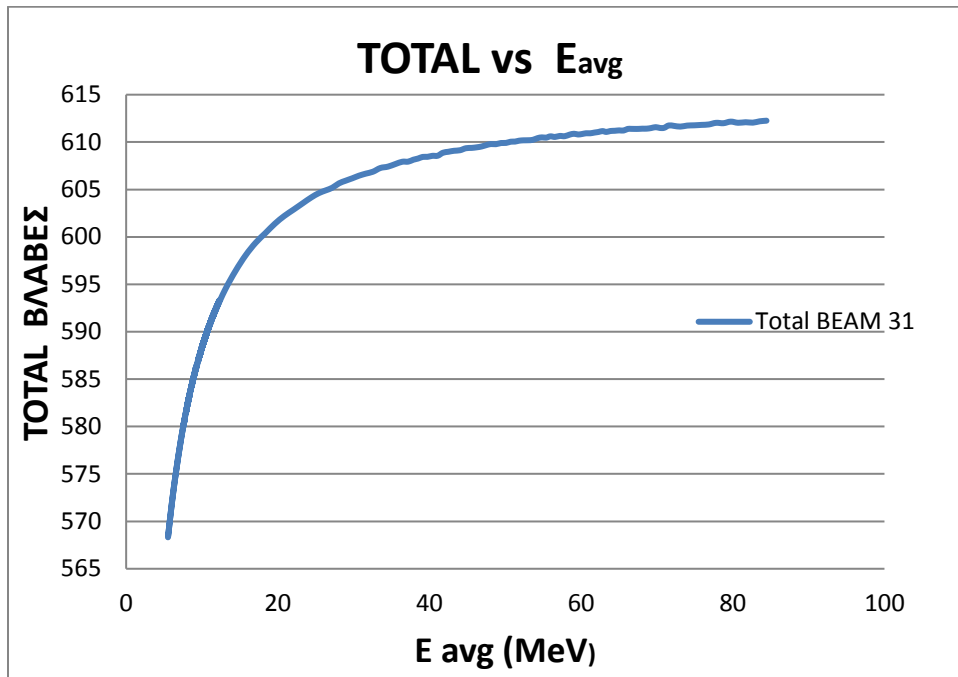




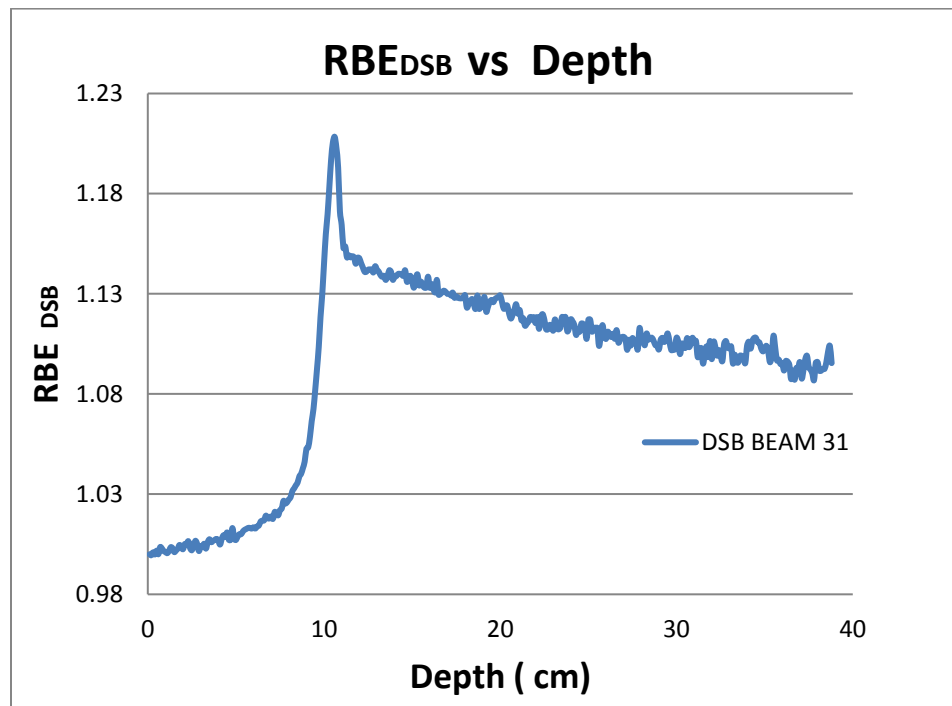
Διαγράμματα του αριθμού βλαβών (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσεϊ της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων

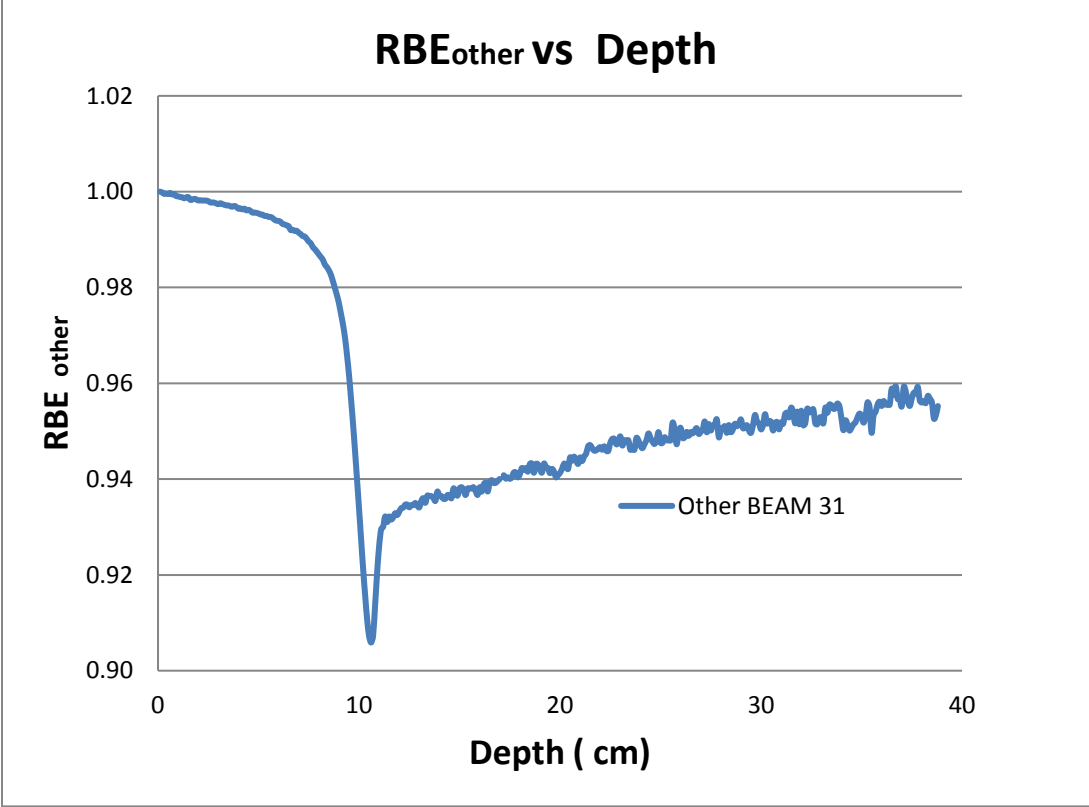
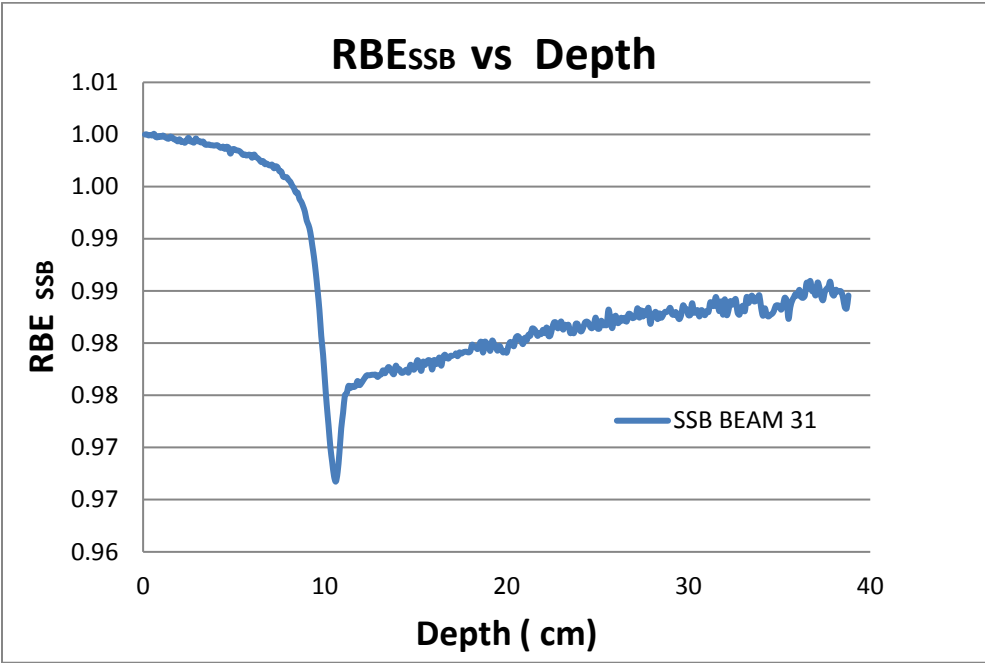


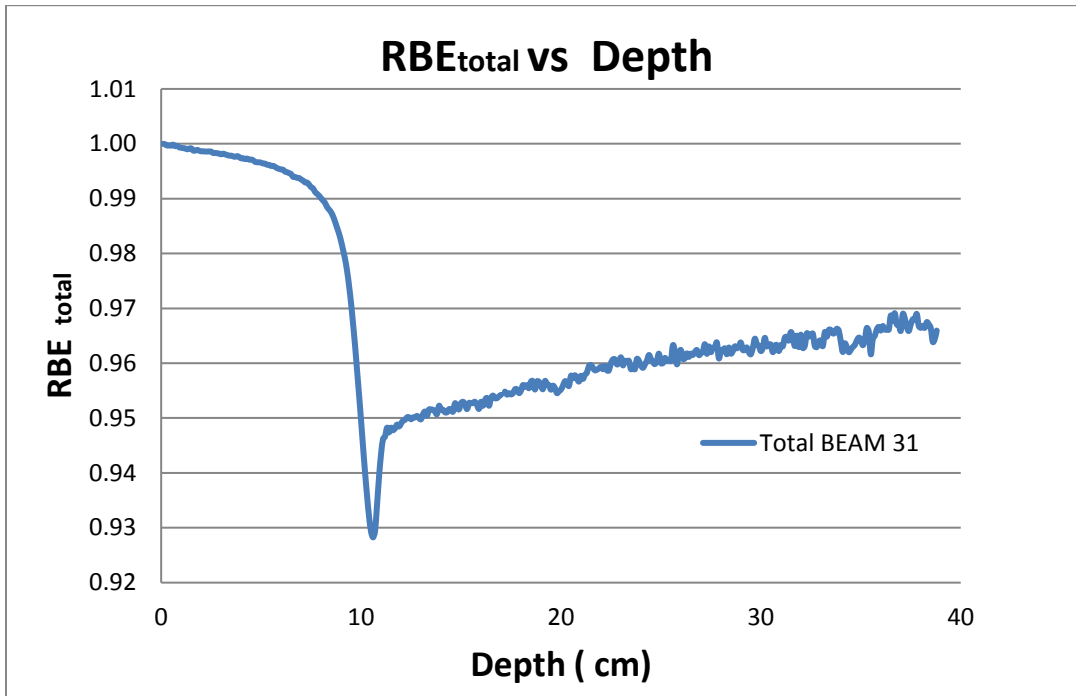




Διάγραμμα RBE βλάβες κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους

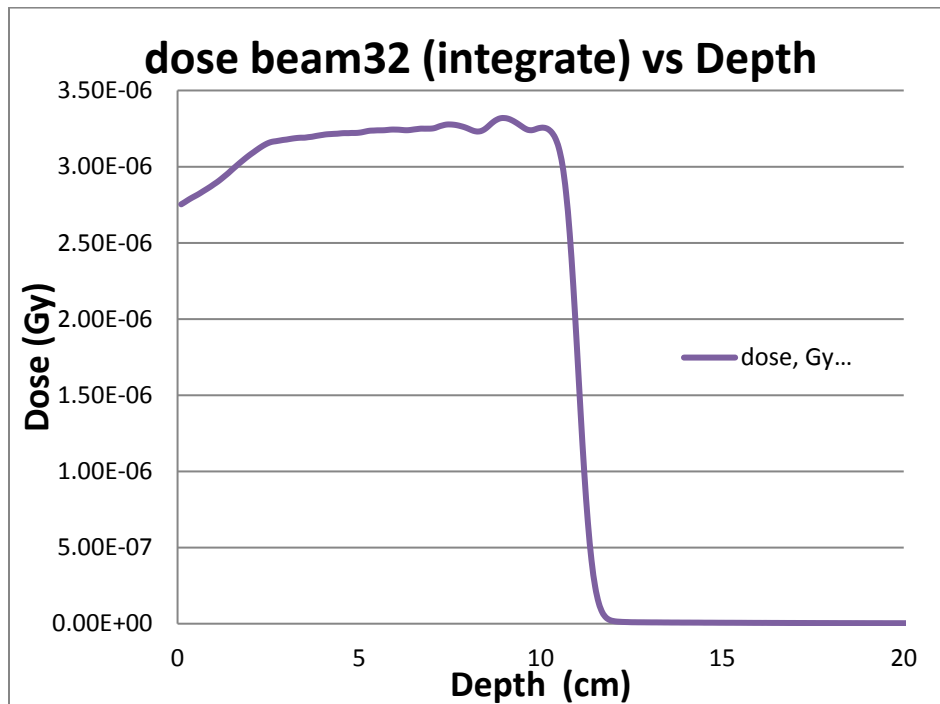




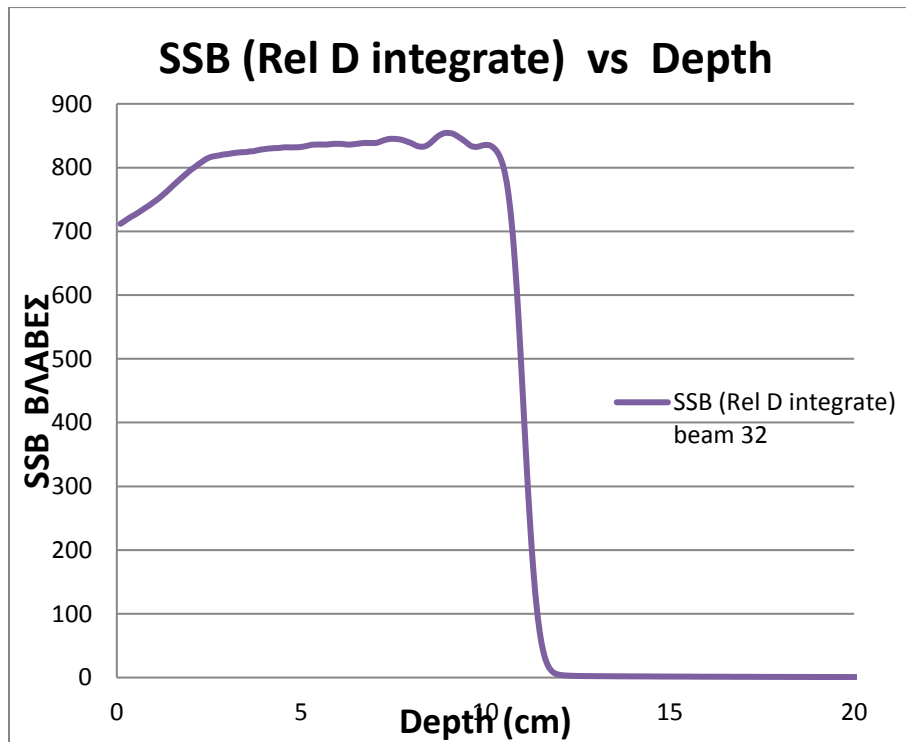
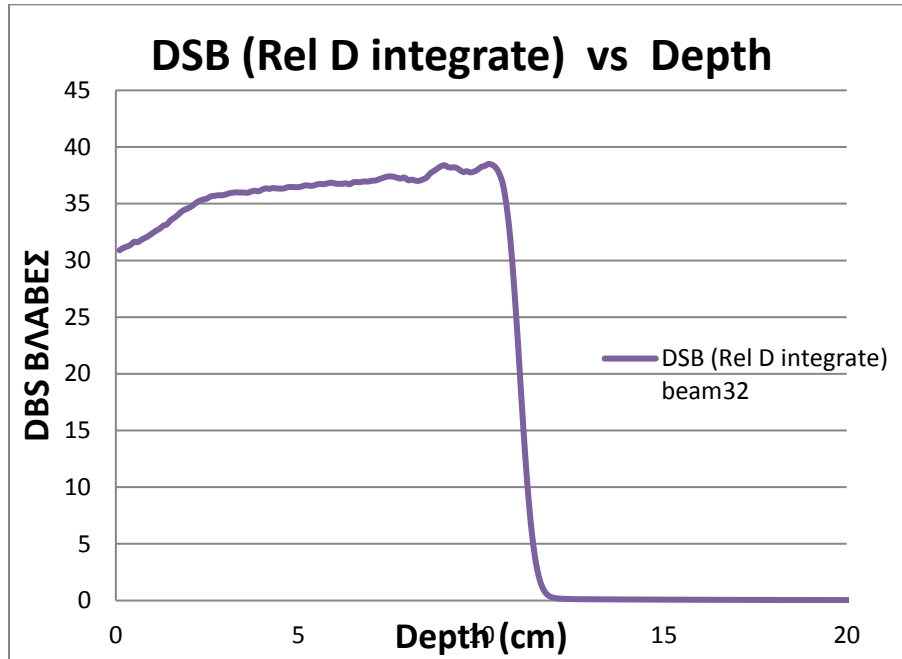


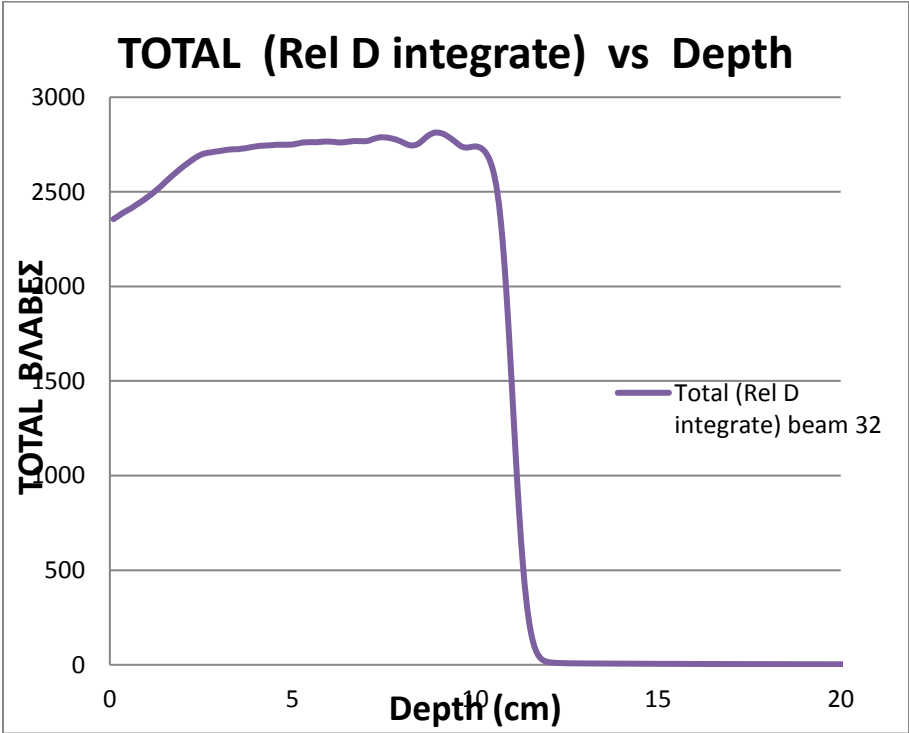
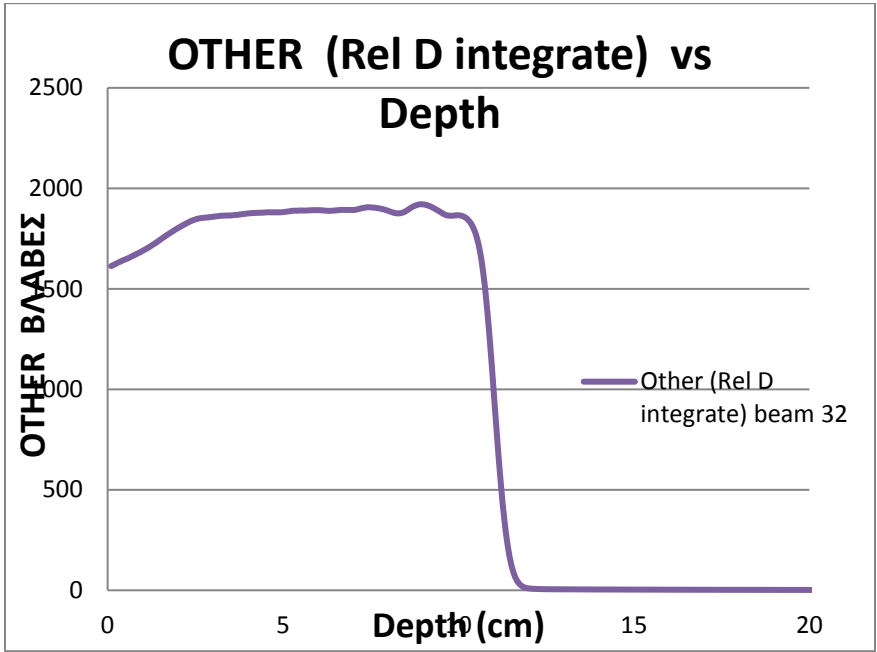
6.5 Δέσμη πρωτονίων beam32 ποσοστό οξυγόνου στο 10%.

Διάγραμμα δόσης συναρτήσει του βάθους

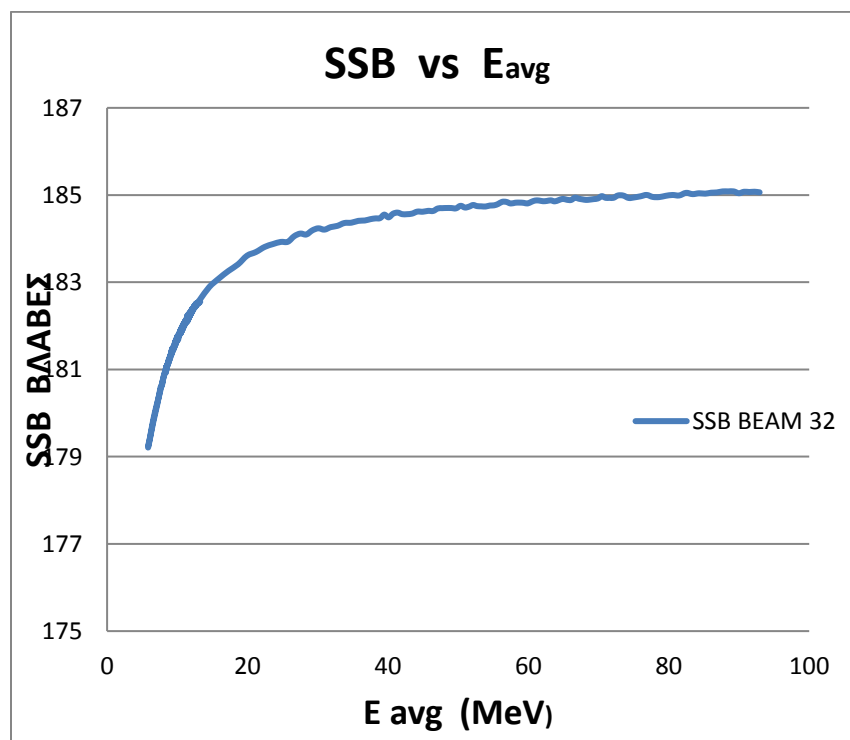
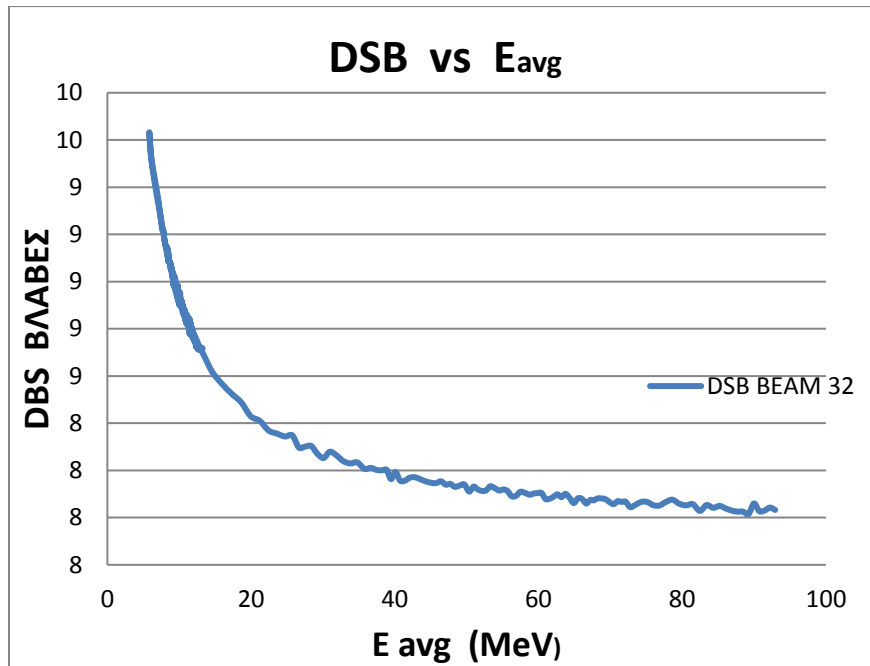


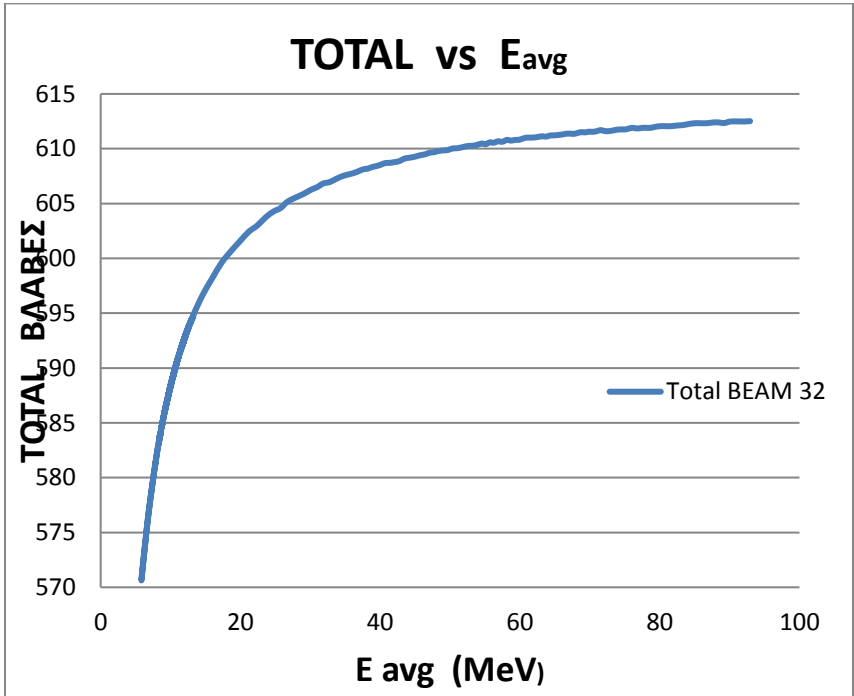
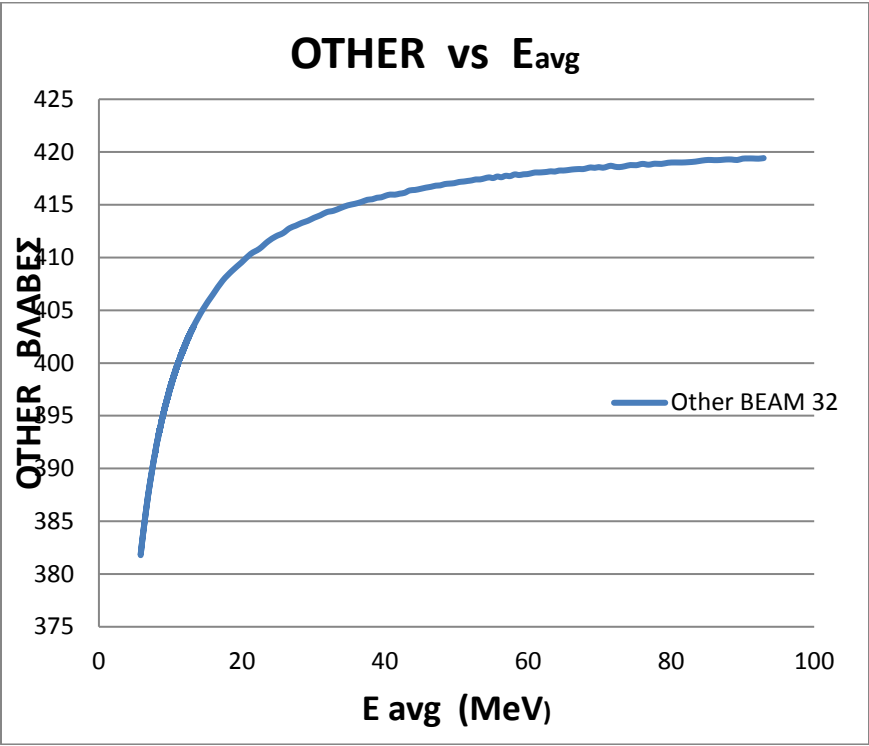
Διαγράμματα βλαβών ανά κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους



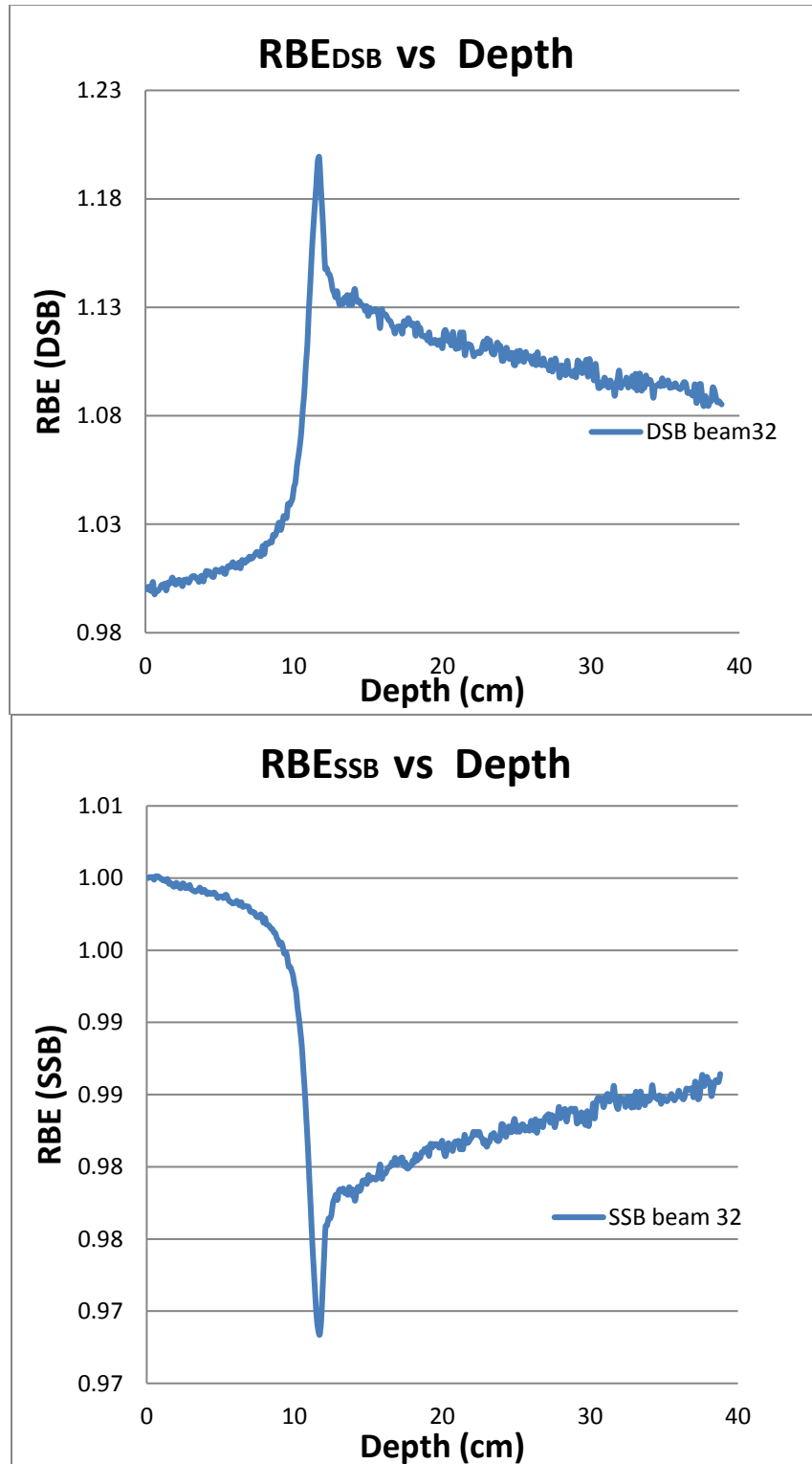


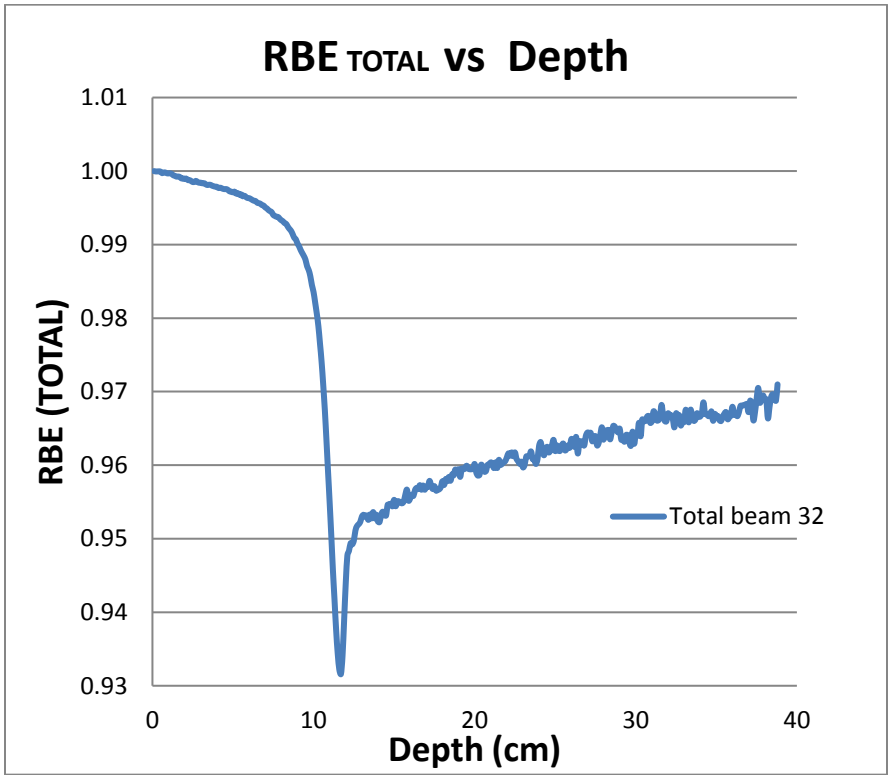
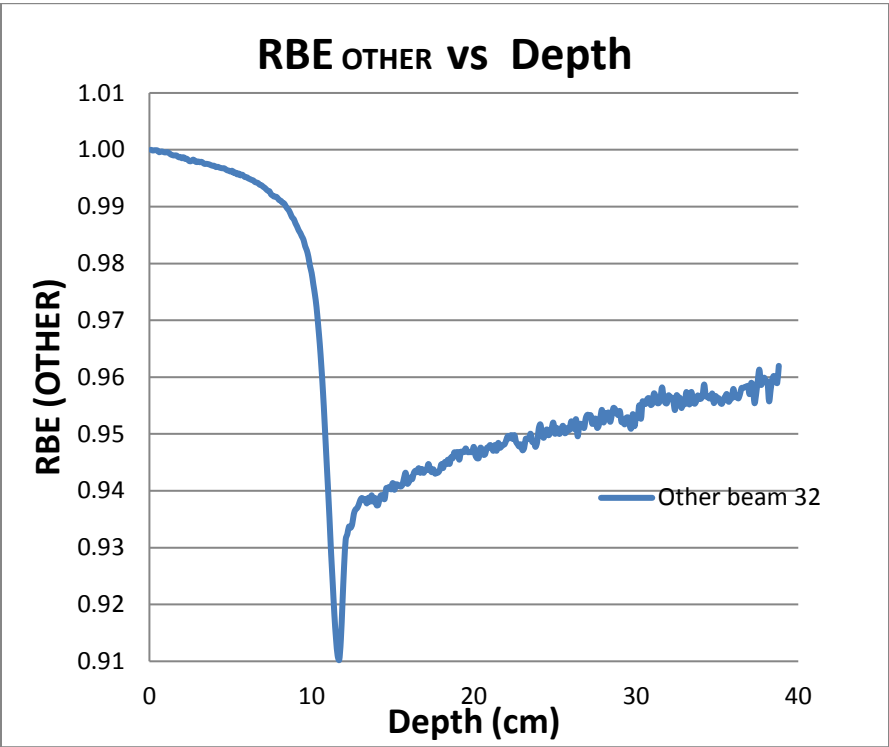
Διαγράμματα του αριθμού βλαβών (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει της ενέργειας της δέσμης πρωτονίων





Διάγραμμα RBE βλάβες κύτταρο (Διπλόκλωνες θραύσεις, Μονόκλωνες θραύσεις, και υπόλοιπες) συναρτήσει του βάθους





ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

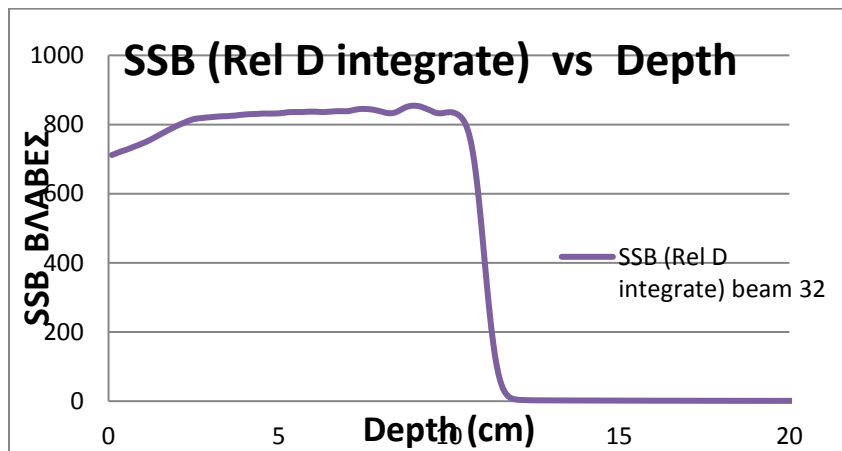
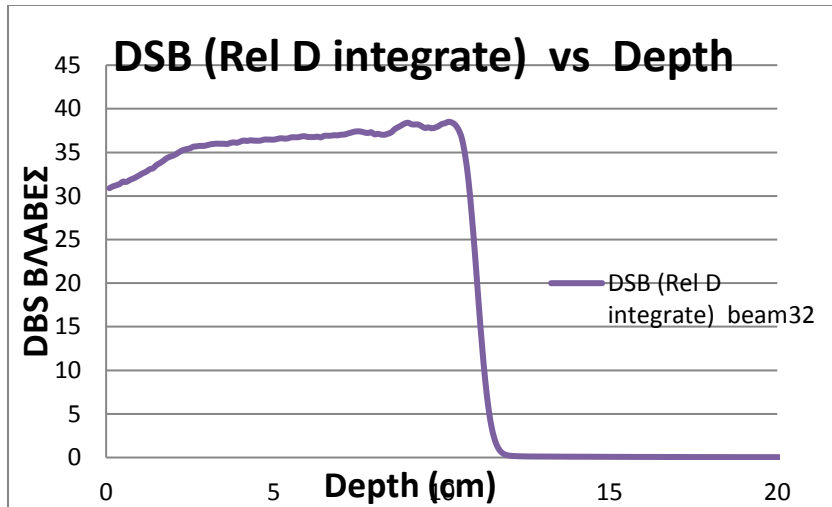
Με βάση τα διαγράμματα που είδαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, καθώς και από τους πίνακες που υπάρχουν παρακάτω, θα ομαδοποιήσουμε τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας. Πιο συγκριμένα θα δούμε στην αρχή, τη σχέση βλαβών του DNA με το βάθος αλλά και τη συσχέτιση των βλαβών με την κορυφή Bragg. Στη συνέχεια θα δούμε πως αυτές μεταβάλλονται για μια συγκεκριμένη δέσμη, αλλάζοντας τη συγκέντρωση του O₂ και τέλος τη συσχέτιση της REB με τις βλάβες στο DNA.

Από τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων μας συμπεραίνουμε ότι οι DSB βλάβες που προκαλούν τα πρωτόνια παίρνουν τη μέγιστη τιμή τους στη Bragg κορυφή. Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς στη Bragg κορυφή έχουμε τη μέγιστη απορρόφηση ακτινοβολίας και τη μεγαλύτερη εναπόθεση της ενέργειας της ακτινοβολίας, άρα η ακτινοβολία προκαλεί περισσότερες βλάβες σε αυτό το σημείο. Στην κορυφή Bragg κορυφώνονται οι βλάβες DSB διότι στην περιοχή αυτή, έχουμε τη μέγιστη εναπόθεση ενέργειας από τη δέσμη πρωτονίων με αποτέλεσμα να δημιουργούνται δευτερογενή ηλεκτρόνια και λόγω της αλληλεπίδρασης των πρωτονίων με την υλη έχουμε ως αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση των βλαβών στο DNA.

Ένα άλλο συμπέρασμα είναι ότι οι μέγιστες βλάβες SSB και «other» παρατηρήθηκαν σε κάποιες δέσμες λίγο πριν την κορυφή Bragg. Οι βλάβες SSB είναι πιο απλές και μπορούν να συμβούν και με μικρότερη ενέργεια πρωτονίων. Επίσης οφείλονται σε εξωγενείς παράγοντες που δε σχετίζονται με τη δέσμη των πρωτονίων

Ακόμη παρατηρήσαμε, όπως ήταν αναμενόμενο, ότι όσο μεγαλύτερη είναι η απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας, τόσο περισσότερες είναι οι ομαδοποιημένες βλάβες που προκαλούνται. Επιπλέον, όσο αυξάνεται το βάθος πριν τη Bragg κορυφή οι βλάβες που προκαλούν τα πρωτόνια αυξάνονται και μετά τη Bragg κορυφή μειώνονται.

Στα παρακάτω διαγράμματα απεικονίζονται βλάβες DSB, SSB για την δέσμη 32



Παρατηρούμε ότι οι DSB, SSB και OTHER βλάβες παίρνουν τη μέγιστη τιμή τους στην Bragg κορυφή. Στους παρακάτω πίνακες βλέπουμε τα αποτελέσματα για κάθε δέσμη.

ΔΕΣΜΗ 32						
ΒΑΘΟΣ (mm)	ΒΛΑΒΕΣ DSB		ΒΛΑΒΕΣ SSB		ΒΛΑΒΕΣ other	
	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%
89	38		854		1921	
90	38	0.0%	854	0.0%	1920	-0.1%
95	38	0.0%	839	-1.8%	1881	-2.0%
97	38	0.0%	832	-0.8%	1865	-0.9%
102	39	2.6%	832	0.0%	1854	-0.6%
110	23	-41.0%	458	-45.0%	997	-46.2%
120	0	100.0%	4	-99.1%	10	-99.0%

Στη δέσμη 32 οι βλάβες DSB παρουσιάζονται σε μια περιοχή βάθους από 89 mm – 102 mm, με 38 βλάβες ανά κύτταρο, με μέγιστο στα 102 mm με 39 βλάβες ανά κύτταρο

ΔΕΣΜΗ 31						
ΒΑΘΟΣ (mm)	ΒΛΑΒΕΣ DSB		ΒΛΑΒΕΣ SSB		ΒΛΑΒΕΣ other	
	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%
75	37		819		1842	
78	37	0.0%	829	1.2%	1863	1.1%
79	37	0.0%	829	0.0%	1863	0.0%
82	37	0.0%	823	-0.7%	1846	-0.9%
90	37	0.0%	805	-2.2%	1796	-2.7%
95	35	-5.4%	727	-9.7%	1605	-10.6%
97	30	-14.3%	614	-15.5%	1346	-16.1%
100	17	-43.3%	324	-47.2%	702	-47.8%
105	1	-94.1%	28	-91.4%	59	-91.6%
107	0	100.0%	8	-71.4%	17	-71.2%

Στη δέσμη 31 οι βλάβες DSB παρουσιάζονται σε μια περιοχή βάθους από 75 mm – 92 mm με 37 βλάβες ανά κύτταρο.

Μπορούμε όμως να παρατηρήσουμε ότι 10mm μετά την περιοχή μέγιστης βλάβης (δηλ. στα 75 -90 mm) εμφανίζονται σπασίματα διπλής έλικας (σε βάθος 100 mm έχουμε 17 βλάβες DSB). Στη θεραπεία με πρωτόνια χρησιμοποιείται μια σταθερή τιμή RBE 1,1 για τον σχεδιασμό θεραπείας. Αυτό όμως αντιπροσωπεύει ένα μέσο όρο, επειδή μια ταχεία πτώση στην ενέργεια πρωτονίων και μια απότομη άνοδος της γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (LET) αναμένονται προς το άκρο της καμπύλης Bragg, με αποτέλεσμα μια πειραματικά παρατηρούμενη αύξηση της αποτελεσματικότητας. Αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει τις πιθανές κλινικές επιπτώσεις από την υιοθέτηση μιας μεταβλητής RBE: Τα φωτόνια προκαλούν ομοιόμορφη βλάβη κατά μήκος του βάθους και η ολική απορροφούμενη δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της απόκρισης, ενώ τα φορτισμένα σωματίδια προκαλούν μη ομοιόμορφη βλάβη κατά μήκος της τροχιάς: η πολυπλοκότητα των αλλοιώσεων του DNA αυξάνεται με την επιβράδυνση του σωματιδίου λόγω της συσσώρευσης ιονισμού. Αν και η περισσότερη βλάβη του DNA προκαλούμενη από την ακτινοβολία χαμηλής LET μπορεί να επιδιορθωθεί αποτελεσματικά, οι ακτινοβολίες υψηλής LET σχετίζονται με αυξημένο σχηματισμό αλλοιώσεων DNA που είναι ανθεκτικές στην επισκευή, με λανθασμένα σπασίματα διπλής έλικας (DSBs) και χρωμοσωμικές ανωμαλίες τύπου ανταλλαγής, και συνεπώς αυξημένη κυτταρική θνησιμότητα {57}

Αρκετοί ερευνητές έχουν μετρήσει την απόκριση βλάβης DNA σε διάφορες θέσεις στην καμπύλη Bragg. Ωστόσο, η ανάλυση βάθους και η ακρίβεια θέσης που προαναφέρθηκαν είναι λίγα mm, ενώ η χωρική δυναμική της απόκρισης βλάβης του DNA στην κλίμακα είναι μm. Τα δεδομένα σχετικά με την απόκριση βλάβης στο DNA εντός της κορυφής Bragg είναι ακόμα απαραίτητα για την αξιολόγηση του κινδύνου για τους φυσιολογικούς ιστούς που βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με τον ακτινοβολημένο όγκο. {57}

ΔΕΣΜΗ 23						
ΒΑΘΟΣ (mm)	ΒΛΑΒΕΣ DSB		ΒΛΑΒΕΣ SSB		ΒΛΑΒΕΣ other	
	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%
105	49		1096		2468	
107	49	0.0%	1097	0.1%	2469	0.0%
110	49	0.0%	1097	0.0%	2468	0.0%
113	49	0.0%	1096	-0.1%	2463	-0.2%
115	49	0.0%	1096	0.0%	2460	-0.1%
120	50	2.0%	1095	-0.1%	2452	-0.3%
125	51	2.0%	1101	0.5%	2452	0.0%
129	49	-3.9%	1019	-7.4%	2251	-8.2%
135	16	-67.3%	304	-70.2%	657	-70.8%
140	1	-93,8%	23	-92.4%	51	-92.2%

Στην δέσμη 23 οι βλάβες DSB παρουσιάζονται σε μια περιοχή βάθους από 102 mm – 129 mm με 49 βλάβες ανά κύτταρο και με μέγιστο στα 124 -126 mm με 51 βλάβες

ΔΕΣΜΗ 22						
ΒΑΘΟΣ (mm)	ΒΛΑΒΕΣ DSB		ΒΛΑΒΕΣ SSB		ΒΛΑΒΕΣ other	
	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%
80	37		839		1890	
85	37	0.0%	839	0.0%	1888	-0.1%
87	38	2.7%	849	1.2%	1909	1.1%
90	38	0.0%	854	0.6%	1919	0.5%
92	38	0.0%	850	-0.5%	1909	-0.5%
95	38	0.0%	839	-1.3%	1881	-1.5%
100	38	0.0%	836	-0.4%	1866	-0.8%
105	38	0.0%	798	-4.5%	1768	-5.3%
110	23	-39.5%	458	-42.6%	998	-43.6%
115	3	-87.0%	61	-86.7%	130	-87.0%

Στην δέσμη 22 οι βλάβες DSB παρουσιάζονται σε μια περιοχή βάθους από 86 mm – 105 mm με 38 βλάβες ανά κύτταρο

ΔΕΣΜΗ 21 (10% O2)						
ΒΑΘΟΣ (mm)	ΒΛΑΒΕΣ DSB		ΒΛΑΒΕΣ SSB		ΒΛΑΒΕΣ other	
	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%	ΑΡΙΘΜΟΣ	%
75	37		839		1890	
77	37	0.0%	839	0.0%	1888	-0.1%
80	38	2.7%	849	1.2%	1909	1.1%
85	38	0.0%	854	0.6%	1919	0.5%
87	38	0.0%	850	-0.5%	1909	-0.5%
90	38	0.0%	839	-1.3%	1881	-1.5%
92	38	0.0%	836	-0.4%	1866	-0.8%
95	38	0.0%	798	-4.5%	1768	-5.3%
98	23	39.5%	458	42.6%	998	43.6%
100	3	87.0%	61	86.7%	130	87.0%
102	3	0.0%	62	1.6%	131	0.8%
105	3	0.0%	63	1.6%	132	0.8%

Στη δέσμη 21(ποσοστό O2 10%) οι βλάβες DSB παρουσιάζονται σε μια περιοχή βάθους από 75 mm – 92 mm με 37 βλάβες ανά κύτταρο

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στις δέσμες 32 και 23 το μέγιστο των βλαβών για SSB και «other» παρουσιάζεται λίγο πριν το μέγιστο των βλαβών DSB. Συγκεκριμένα στη δέσμη 32 το μέγιστο βλαβών DSB εμφανίζεται σε βάθος 102 mm περίπου , ενώ οι υπόλοιπες βλάβες σε βάθος 90 mm. Αντίστοιχα, για τη δέσμη 23 έχουμε μια ταύτιση του βάθους των βλαβών τόσο για DSB και SSB και συγκεκριμένα σε βάθος 125 mm , ενώ οι υπόλοιπες βλάβες παρουσιάζονται σε μικρότερο βάθος 110 mm περίπου. Στις υπόλοιπες δέσμες έχουμε στο ίδιο βάθος το μέγιστο των βλαβών ανά κύτταρο.

Σε όλες τις δέσμες υπάρχει μια σταθερή σχέση μεταξύ (μέγιστων βλαβών DSB/ ΒΛΑΒΕΣ SSB) που είναι περίπου 20-22 , ενώ ο λόγος (μέγιστων βλαβών DSB/ ΒΛΑΒΕΣ other) είναι περίπου 50-52.

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης συμφωνούν με τις προηγούμενες που αφορούν στις δέσμες πρωτονίων. Η μεταβολή της πολυπλοκότητας του DNA, το οποίο διασπάται κατά μήκος της δέσμης πρωτονίων, φαίνεται ότι είναι σημαντικού επιπέδου για τις κυτταρικές διεργασίες και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για τη βελτιστοποίηση των στρατηγικών θεραπείας πρωτονίων, κυρίως σε συνδυασμό με χημικοθεραπευτικούς παράγοντες. {57}

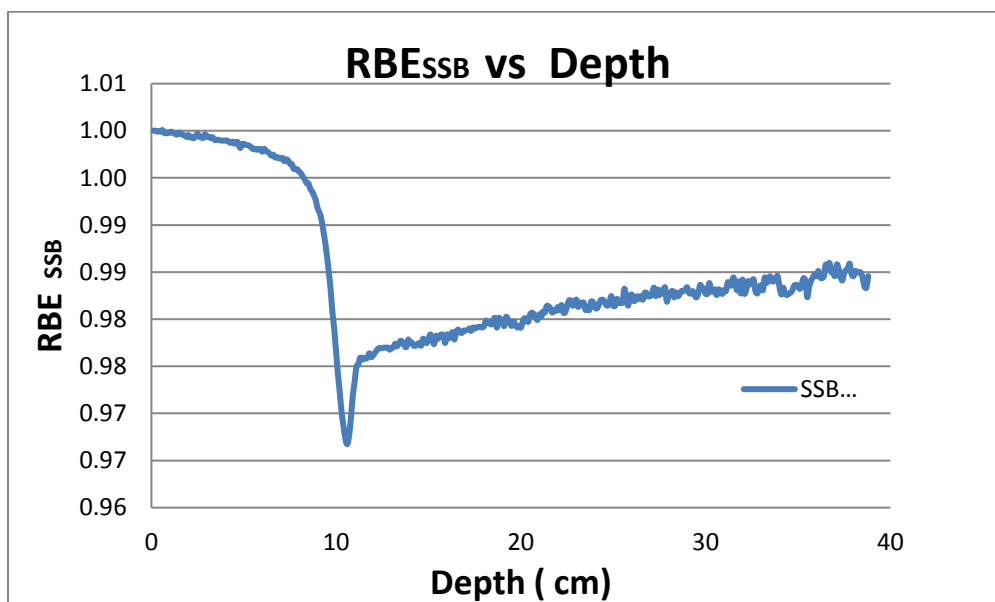
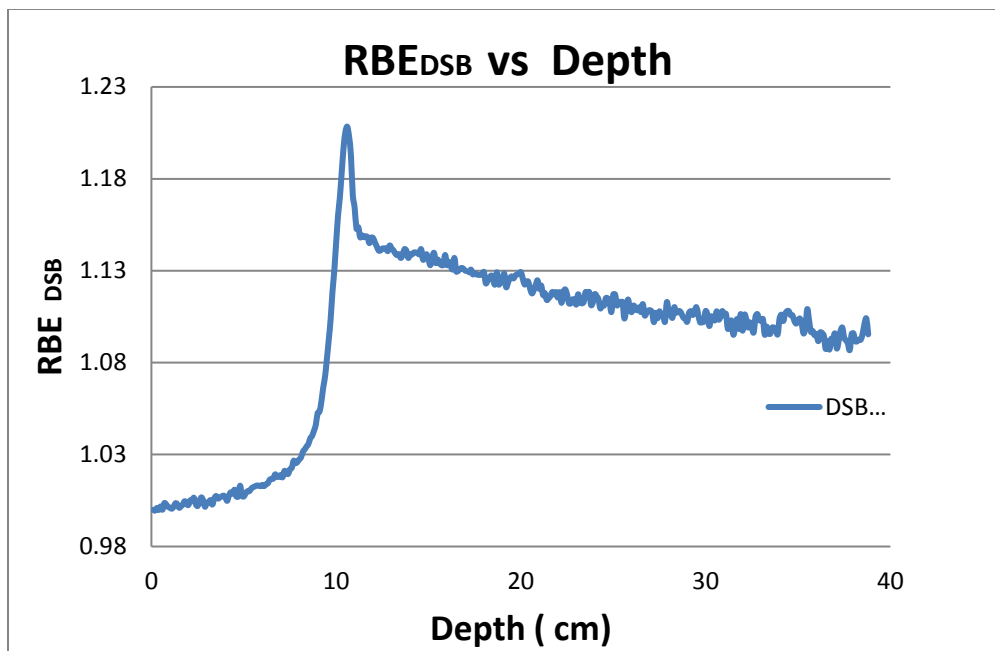
Όσον αφορά το οξυγόνο, όσο αυξάνεται το ποσοστό του, τόσο αυξάνονται και οι βλάβες όλων των ειδών. Αυτή η ποσοστιαία αύξηση δεν είναι ίδια για όλα τα είδη. Παρατηρείται μια διαφοροποίηση στην DSB σε σχέση με τη SSB και other.

Πιο συγκεκριμένα, η μεγάλη συγκέντρωση οξυγόνου συνεπάγεται πολλές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και επομένως πολλές βλάβες. Αντιθέτως, η μείωση της συγκέντρωσης οξυγόνου κάτω από συνθήκες υποξίας έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση στο ρυθμό σχηματισμού των ελευθέρων ριζών και επομένως οδηγεί σε μείωση της αποδοτικότητας των ελευθέρων ριζών να παράγουν DNA βλάβες

Οι οξικές συνθήκες συσχετίζονται στενά με έμμεσες επιδράσεις στο DNA. Η βλάβη του DNA που προκαλείται από αυτές μπορεί να αποκατασταθεί, αλλά είναι μόνιμη και ανεπανόρθωτη στην περίπτωση που υπάρχει οξυγόνο. Ως εκ τούτου, η ζημιά οφείλεται κυρίως στην άμεση δράση της ακτινοβολίας υψηλής LET και επηρεάζεται λιγότερο από τις επιδράσεις του οξυγόνου. Τόσο οι άμεσες όσο και οι έμμεσες επιδράσεις της ακτινοβολίας χαμηλής LET συμβάλλουν στις αποδόσεις βλαβών DNA. Το οξυγόνο απαιτείται για να μετατρέψει την έμμεση βλάβη σε θανατηφόρες βλάβες. Μελέτες υποδεικνύουν ότι οι αποδόσεις βλάβης, η πολυπλοκότητα των συγκεντρώσεων και ο θάνατος των κυττάρων τείνουν να μειώνονται, καθώς μειώνεται η συγκέντρωση οξυγόνου. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η μετατροπή DSB είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης οξυγόνου. {46,52}

ΔΕΣΜΗ 21 ΒΑΘΟΣ 85mm				
		ΒΛΑΒΕΣ DSB	ΒΛΑΒΕΣ SSB	ΒΛΑΒΕΣ other
100% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	40	855	1901
	%			
20% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	39	847	1892
	%	-2.5%	-0.9%	-0.5%
10% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	38	838	1880
	%	-2.6%	-1.1%	-0.6%
5% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	36	823	1857
	%	-5.3%	-1.8%	-1.2%
2% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	33	785	1798
	%	-8.3%	-4.6%	-3.2%
0% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	14	524	1327
	%	-57.6%	-33.2%	-26.2%

ΔΕΣΜΗ 21 ΒΑΘΟΣ 85mm				
		ΒΛΑΒΕΣ DSB	ΒΛΑΒΕΣ SSB	ΒΛΑΒΕΣ other
100% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	40	855	1901
	%			
0% O2	ΑΡΙΘΜΟΣ	14	524	1327
	%	-65.0%	-38.7%	-30.2%



Για την RBE καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα:

Στο RBE των DSB, όσο αυξάνεται το βάθος αυξάνεται και η τιμή του ενώ στο RBE των SSB, όσο μειώνεται η τιμή του τόσο αυξάνεται το βάθος. Και στις δύο περιπτώσεις παρουσιάζουν αυτές τις συμπεριφορές διότι προς το τέλος της διαδρομής του πρωτονίου έχουμε άμεση εναπόθεση ενέργειας, η οποία δημιουργεί κυρίως DSB και SSB βλάβες.

Συζητείται η χρήση μεταβλητής έναντι της σταθερής RBE στον προγραμματισμό της θεραπείας με πρωτονιατρική θεραπεία. Αν και χρησιμοποιείται σταθερά RBE 1.1 με ικανοποιητικά αποτελέσματα, οι in vitro και θεωρητικές μελέτες έχουν επισημάνει τη

σημασία και την επίδραση της χρήσης μεταβλητών RBE για την πλήρη εκμετάλλευση των δυνατοτήτων των φορτισμένων σωματιδίων. Επίσης αρκετοί ερευνητές έχουν αναλάβει βασικό ρόλο στην κατανόηση των επίμονων σύνθετων βλαβών διπλόκλωνων (DSB) και άλλων μη-διπλόκλωνων (non-DSB) στην καθυστερημένη τοξικότητα ακτινοβολίας των ιστών και τον εκλεκτικό ρόλο των πρωτεϊνικών κινασών (π.χ. ATM και ATR) στην επιδιόρθωση σύνθετων θραυσμάτων DNA, χρησιμοποιώντας στρατηγικές ανασταλτικής χημικής δράσης για περαιτέρω ρύθμιση της βιολογικής απόκρισης κατά μήκος δεσμών πρωτονίων. {43,52}

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α ΑΡΧΕΙΟ ΕΙΣΟΔΟΥ

CELL: DNA=1 ndia=5
RADX: PAR=p KE=92.97 AD=1
EVO2: pO2=10

SIMCON: nocs=10000 seed=987654321

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β ΑΡΧΕΙΟ ΕΞΟΔΟΥ

MCDS Version 3.10A 05-DEC-2011

```
=====
      0.751      running time (min)
    987654321    random number seed
      10000      number of cells (nocs)
    0.0000E+00  water-equivalent material (WEM) thickness (mg/cm^2)
    1.0000E+00  Desired dose to the cell nucleus (Gy)
    1.0000E+00  DNA content (Gbp)
```

TARGET (cell) DEFINITION (4V/S = mean chord length)

```
=====
          DIAMETER      4V/S      Volume      Mass
            (um)        (um)      (um^3)     (ng)
-----
DNA          ---          ---          1.021E+00  1.021E-03
NUCLEUS     5.000E+00    3.333E+00  6.545E+01  6.545E-02
CYTOPLASM   ---          ---          0.000E+00  0.000E+00
CELL        5.000E+00    3.333E+00  6.545E+01  6.545E-02
=====
```

NOTE: In human DNA, 1 Gbp=0.979 ng (not including bound H2O). DNA volume computed using a density of 1 g/cm³.

INCIDENT PARTICLE: proton (mass = 1.00728E+00 u = 9.38272E+02 MeV/c²)

- 8.44500E+01 MeV >= 1.00000E-06 MeV
- 8.44500E+01 MeV/A >= 1.00000E-06 MeV/A)
- 4.06947E+02 MeV (p*c = momentum x speed of light)
- 3.04708E-03 pm (de Broglie wavelength)
- 1.09001E+00 = T/m0c2+1 (Lorentz factor) >= 1
- 1.00000E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963
- 3.97906E-01 beta = (v/c) <= 1
- 6.31596E+00 (zeff/beta)^2 <= 2.000E+05
- 8.17894E-01 keV/um (total stopping power in H2O)
- 8.17546E-01 keV/um (99.957% electronic)
- 3.48135E-04 keV/um (0.043% nuclear)
- 5.80686E+00 CSDA range of particle (cm) in H2O

PARTICLE TRANSPORT - Beam of radiation incident on bottom of cell culture dish (WEM=0.00 um, cell=5.00 um, nucleus=5.00 um; total distance traveled to reach nucleus=0.000 um of H2O).

```

=====
                          ----- Cell -----   ----- Nucleus -----
                          Incident      Entry      Exit      Entry      Exit
=====
      KE (MeV)      8.4450E+01  8.4450E+01  8.4446E+01  8.4450E+01  8.4446E+01
      (Zeff/beta)^2 6.3160E+00  6.3160E+00  6.3162E+00  6.3160E+00  6.3162E+00
      LET (keV/um)  8.1789E-01  8.1789E-01  8.1792E-01  8.1789E-01  8.1792E-01
      Res. Range (um) 5.8069E+04  5.8069E+04  5.8064E+04  5.8069E+04  5.8064E+04
      DPUF1 (nGy-cm^2) 1.3103E+00  1.3103E+00  1.3103E+00  1.3103E+00  1.3103E+00
      DPUF2 (nGy-cm^2) ---      1.3103E+00  ---      1.3103E+00  ---
      Edep (keV)    ---      2.7263E+00  ---      2.7263E+00  ---
      YF (keV/um)   ---      8.1790E-01  ---      8.1790E-01  ---
      ZF (Gy)       ---      6.6732E-03  ---      6.6732E-03  ---
=====

```

LET=(Stot-Srad); absorbed dose per unit fluence (DPUF1) = 1.602*LET/rho
 Avg. absorbed dose within target (i.e., DPUF2) = 2.5*pi*d*d*zf
 Edep = 0.1602*ZF*PI*d*d*d/6; yf = edep/lbar = 0.25*edep*{area}/{volume}

DAMAGE FORMATION AND CLUSTERING (normoxic conditions)

```

146343 segment length, nseg (bp per cell per Gy)
1300 number of strand breaks, sigSb (per cell per Gy)
3900 number of base damages, sigBd (per cell per Gy)
3.0 base damage to strand break ratio, f
9 minimum distance between clusters, Nmin (bp)
10 maximum distance between two Sb to compose a DSB, Ndsb (bp)
0.0 fraction Bl/Bd

```

OXYGEN SIMULATION (M0=1.740, K=0.3372, q=946.10, r=2.15)

```

0.0000E+00 % O2 concentration (=0.00 mmHg)
4.2528E-01 chemical repair probability (pcr)
5.7472E-01 O2 fixation probability (1-pcr)
1.7400E+00 Approx. HRF for SSB induction [=1/(1-pcr)]
3.0275E+00 Approx. HRF for DSB induction [1/(1-pcr)]^2

```

DMSO SIMULATION

```

5.0000E-01 fraction of non-scavengeable DNA damage (fnsd)
5.0000E-01 concentration (mol dm^-3) at half-level (chmx)
0.0000E+00 DMSO concentration (mol dm^-3)

```

TABLE 1. Percent (%) cluster yields by complexity, as classified using the scheme of Nikjoo et al. (IJRB 71, 467-483 1997 and and Radiat. Res. 156, 577-583 2001).

```

=====
71.272 BD - one or more Bd (no Sb)
27.306 SSB - Sb (no auxiliary damage)
0.675 SSB+ - two Sb on the same strand
0.049 2SSB - two or more Sb on opposite strands separated by at least
10 bp
0.647 DSB - two Sb on opposite strands with a separation <= 10 bp
0.048 DSB+ - DSB accompanied by one (or more) additional Sb within 10
bp separation
0.003 DSB++ - more than one DSB whether within the 10 bp separation or
further apart
2.583 SSBc - fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs
26.222 SSBcb - fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs;
base damage included
7.382 DSBc - fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs
34.372 DSBcb - fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs;
base damage included

```

TABLE 2. Number of clusters per cell (DNA=1.000 Gbp, AD=1.000 Gy).

=====						
----- ALL CLUSTERS -----						
Number of lesions	DSB		SSB		OTHER	
Average	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
=====						
1	---	---	8.51635E+01	2.27545E-02	2.55532E+02	4.42271E-02
3.40696E+02	5.37970E-02					
2	1.89005E+00	5.43245E-03	2.38962E+01	1.76472E-02	3.31311E+01	1.99368E-02
5.89174E+01	2.53754E-02					
3	7.36833E-01	3.52160E-03	5.15968E+00	8.85337E-03	4.29268E+00	8.08675E-03
1.01892E+01	1.21434E-02					
4	1.97533E-01	1.79553E-03	1.00283E+00	4.03295E-03	5.55500E-01	3.03656E-03
1.75587E+00	5.32441E-03					
5	4.46500E-02	8.69797E-04	1.84283E-01	1.73208E-03	7.16667E-02	1.08185E-03
3.00600E-01	2.20995E-03					
6	9.25000E-03	3.95900E-04	3.26833E-02	7.32697E-04	8.88333E-03	3.86812E-04
5.08167E-02	9.15251E-04					
7	1.93333E-03	1.81557E-04	5.38333E-03	2.99351E-04	1.01667E-03	1.29780E-04
8.33333E-03	3.72324E-04					
8	3.33333E-04	7.44647E-05	7.83333E-04	1.13998E-04	1.33333E-04	4.71239E-05
1.25000E-03	1.43802E-04					
9	5.00000E-05	2.88646E-05	1.83333E-04	5.52494E-05	---	---
2.33333E-04	6.23204E-05					
10	---	---	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---
1.66667E-05	1.66667E-05					
18	---	---	---	---	---	---
---	---					
Total	2.88063E+00	6.62639E-03	1.15446E+02	1.49719E-02	2.93593E+02	3.03381E-02
4.11919E+02	3.14655E-02					

NOTE: The category "OTHER" includes all classes of individual and clustered DNA lesion, except for SSB and DSB.
SEM = standard error of the mean.

TABLE 3. Number of clusters per cell per track (DNA=1.000 Gbp, ZF=0.00667 Gy).

=====						
Number of	DSB		SSB		OTHER	
----- ALL CLUSTERS -----						
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
Average	SEM					
=====						
1	---	---	5.68315E-01	1.51846E-04	1.70522E+00	2.95137E-04
2.27354E+00	3.58999E-04					
2	1.26127E-02	3.62520E-05	1.59465E-01	1.17763E-04	2.21091E-01	1.33043E-04
3.93169E-01	1.69336E-04					
3	4.91705E-03	2.35004E-05	3.44317E-02	5.90805E-05	2.86460E-02	5.39646E-05
6.79948E-02	8.10356E-05					
4	1.31818E-03	1.19820E-05	6.69213E-03	2.69128E-05	3.70697E-03	2.02636E-05
1.17173E-02	3.55310E-05					
5	2.97959E-04	5.80435E-06	1.22976E-03	1.15585E-05	4.78247E-04	7.21941E-06
2.00597E-03	1.47475E-05					
6	6.17273E-05	2.64193E-06	2.18103E-04	4.88945E-06	5.92804E-05	2.58128E-06
3.39111E-04	6.10767E-06					
7	1.29016E-05	1.21157E-06	3.59242E-05	1.99763E-06	6.78444E-06	8.66048E-07
5.56102E-05	2.48460E-06					
8	2.22441E-06	4.96920E-07	5.22735E-06	7.60732E-07	8.89763E-07	3.14468E-07
8.34152E-06	9.59625E-07					
9	3.33661E-07	1.92620E-07	1.22342E-06	3.68692E-07	---	---
1.55708E-06	4.15878E-07					
10	---	---	1.11220E-07	0.00000E+00	---	---
1.11220E-07	0.00000E+00					
11	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---
---	---					
Total	1.92231E-02	4.42193E-05	7.70394E-01	9.99108E-05	1.95921E+00	2.02453E-04
2.74883E+00	2.09976E-04					

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

=====						
Number of ----- DSB -----						
----- ALL CLUSTERS -----						
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
Average	SEM					
=====						
1	---	---	1.66667E-01	0.00000E+00	1.66667E-01	0.00000E+00
1.66667E-01	0.00000E+00					
2	9.34329E-01	1.43066E-03	9.54811E-01	3.70687E-04	9.53030E-01	3.16547E-04
9.53128E-01	2.38433E-04					
3	1.63933E+00	3.39877E-03	1.75579E+00	1.14620E-03	1.74003E+00	1.26017E-03
1.74071E+00	8.01726E-04					
4	2.39112E+00	7.94140E-03	2.55246E+00	3.48927E-03	2.53274E+00	4.95926E-03
2.52721E+00	2.51373E-03					
5	3.16379E+00	1.74470E-02	3.36070E+00	9.29281E-03	3.32223E+00	1.40174E-02
3.32703E+00	7.50904E-03					
6	3.93224E+00	4.28127E-02	4.16983E+00	2.28431E-02	4.15633E+00	4.35361E-02
4.11795E+00	1.87166E-02					
7	4.59795E+00	1.00431E-01	4.94864E+00	5.74289E-02	4.96995E+00	1.25915E-01
4.87158E+00	4.67437E-02					
8	5.40833E+00	2.29885E-01	5.68085E+00	1.68875E-01	6.27083E+00	5.41838E-01
5.67111E+00	1.35861E-01					
9	5.44444E+00	1.31351E+00	6.10606E+00	3.84860E-01	---	---
5.96429E+00	3.89960E-01					
10	---	---	6.83333E+00	0.00000E+00	---	---
6.83333E+00	0.00000E+00					
11	---	---	---	---	---	---
Average	1.26188E+00	1.87230E-03	4.28079E-01	2.04328E-04	2.83844E-01	8.36112E-05
3.31112E-01	8.42537E-05					

TABLE 5. Density of lesions forming a cluster (in units of lesions per nucleotide).

=====						
Number of ----- DSB -----						
----- ALL CLUSTERS -----						
lesions	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
Average	SEM					
=====						
1	---	---	8.33333E-02	0.00000E+00	8.33333E-02	0.00000E+00
8.33333E-02	0.00000E+00					
2	4.40199E-02	1.13488E-04	4.03282E-02	2.48368E-05	4.05905E-02	2.15522E-05
4.05956E-02	1.62135E-05					
3	3.09203E-02	9.45875E-05	2.83868E-02	2.84280E-05	2.87421E-02	3.18796E-05
2.87212E-02	2.02325E-05					
4	2.64750E-02	1.19905E-04	2.44493E-02	4.75155E-05	2.47483E-02	6.91263E-05
2.47827E-02	3.47043E-05					
5	2.40095E-02	1.65835E-04	2.24940E-02	8.03450E-05	2.27490E-02	1.21252E-04
2.27405E-02	6.59470E-05					
6	2.28849E-02	3.07516E-04	2.13890E-02	1.51342E-04	2.15024E-02	2.80939E-04
2.17273E-02	1.26716E-04					
7	2.25610E-02	5.98293E-04	2.06116E-02	2.69988E-04	2.04754E-02	6.41389E-04
2.10347E-02	2.38653E-04					
8	2.13695E-02	1.05588E-03	2.04060E-02	6.35490E-04	1.87683E-02	1.74613E-03
2.04882E-02	5.21092E-04					
9	2.65873E-02	7.66397E-03	2.13404E-02	1.40763E-03	---	---
2.24647E-02	1.86829E-03					
10	---	---	2.03252E-02	0.00000E+00	---	---
2.03252E-02	0.00000E+00					
11	---	---	---	---	---	---
Average	3.90683E-02	7.86333E-05	7.13452E-02	9.10715E-06	7.75819E-02	4.17062E-06
7.55644E-02	3.98587E-06					

NOTE: Lesion density computed as the number of lesions per cluster divided by twice the cluster length.

TABLE 6. Cluster composition (% Sb per cluster)

```

=====
Number of ----- DSB ----- SSB ----- OTHER -----
----- ALL CLUSTERS -----
  lesions   Average   SEM   Average   SEM   Average   SEM
Average
=====
  1         ---         ---   1.66667E+01  0.00000E+00  0.00000E+00  0.00000E+00
4.16615E+00  8.95716E-04
  2         1.66667E+01  0.00000E+00  8.95570E+00  1.80511E-03  0.00000E+00  0.00000E+00
4.16669E+00  2.38205E-03
  3         1.20259E+01  1.12750E-02  6.51839E+00  3.99207E-03  0.00000E+00  0.00000E+00
4.16994E+00  5.21865E-03
  4         9.85186E+00  2.32085E-02  5.36677E+00  9.56167E-03  0.00000E+00  0.00000E+00
4.17441E+00  1.17652E-02
  5         8.49724E+00  4.48542E-02  4.74443E+00  2.12039E-02  0.00000E+00  0.00000E+00
4.18125E+00  2.76058E-02
  6         7.62461E+00  8.78769E-02  4.30261E+00  4.38902E-02  0.00000E+00  0.00000E+00
4.13981E+00  5.41729E-02
  7         7.12197E+00  2.15460E-01  4.00943E+00  1.06842E-01  0.00000E+00  0.00000E+00
4.22521E+00  1.25444E-01
  8         6.77083E+00  4.74953E-01  3.81206E+00  2.39775E-01  0.00000E+00  0.00000E+00
4.19444E+00  2.97253E-01
  9         7.40741E+00  1.06917E+00  4.04040E+00  4.87925E-01         ---         ---
4.76190E+00  5.73062E-01
 10         ---         ---   3.33333E+00  0.00000E+00         ---         ---
3.33333E+00  0.00000E+00
 11         ---         ---         ---         ---         ---         ---
---         ---
---         ---
 50         ---         ---         ---         ---         ---         ---
---         ---
Average  1.48486E+01  7.11076E-03  1.44955E+01  1.40390E-03  0.00000E+00  0.00000E+00
4.16638E+00  4.11708E-04
=====

```

NOTES: (% Sb) is the percentage of lesions that are strand breaks. The number of Sb is [(% Sb)/100]*(# lesions).
The number of Bd is (1-(% Sb)/100)*(# lesions).

Βιβλιογραφία

- { 1 } Από τον ισότοπο <http://neurooncology.gr> }
- {2 } Από τον ισότοπο: <https://eeae.gr/ακτινοβολία>}
- {3 σημειώσεις ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ Μ.Ι. ΑΝΑΓΝΩΣΤΑΚΗΣ επ. καθ. ΕΜΠ}
- {4 Από τον ισότοπο <https://el.wikipedia.org> }
- {5 Από τον ισότοπο <http://www.physics4u.> }
- {6 Ευάγγελος Ν.Γαζής Ιοντίζουσες ακτινοβολίες , Φυσική- Εφαρμογές στη Βιολογία και Ιατρική , Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο , Τμήμα Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών , Τομέας Φυσικής 1999 }
- {7 Εργαστήριο Φυσιολογίας Ι: Συμπληρωματικά Φυλλάδια Διδασκαλίας Παύλου Ρήγα
- { 8 ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΟΥ του Δρ Κωνσταντίνου Φασσέα Βιολόγου Αναπληρωτή Καθηγητή }
- {9 Σαρρής Φ.Παναγιώτης Εισαγωγή στην κυτταρική βιολογία και γενετική (2004)}
- {10 Π. Δημητρίου Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής Π. Παπαγιάννης Λέκτορας Ιατρικής Φυσικής Βιολογικά αποτελέσματα της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία}
- {11Σημειώσεις Αλέξανδρου Γ. Γεωργακίλα (καθηγητή ΕΜΠ) Ιονίζουσες ακτινοβολίες, Βιολογικές επιπτώσεις, βλάβες DNA, επιδιορθωτικοί μηχανισμοί (2013)}
- {12 Alexandros G. Georgakilas, Peter O'Neill and Robert D. Stewart, Induction and Repair of Clustered DNA Lesions: What Do We Know So Far? , (2013)}
- {13}<http://medicalphysicsweb.org/cws/article/research/45258>
- {14}<http://www.web-books.com/MoBio/Free/Ch7G.htm>
- {15}<http://selfimagepublications.org/base-excision-repair-vs-nucleotide-excisionrepair?adoff>
- {16} Stewart Shuman & Michael S. Glickman, Bacterial DNA repair by nonhomologous end joining, Nature Reviews Microbiology 5, 852-861 (2007)

- {17} Wayne D Newhauser and Rui Zhang, The physics of proton therapy(2015)
- {18} Jonas Lundkvist, Mattias Ekman, Suzanne Rehn Ericsson, Bengt Jonsson & Bengt Glimelius, Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost effectiveness (2009)
- {19} http://www.med.harvard.edu/jpnm/physics/nmltd/radprin/sect7/7.2/7_2.1.html
- {20} H Paganetti Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles (2002)
- {21} Seo Hyun Park, Jin Oh Kang, Basics of particle therapy I: physics (2011)
- {22} Roelf Slopeema, Basic Physics of Proton Therapy
- {23} https://en.wikipedia.org/wiki/Bragg_peak
- {24} W P Levin, H Kooy, J S Loeffler, and T F DeLaney ,Proton beam therapy (2005)
- {25} Mahran Alnahmi, Biological aspect of proton and high let sources (2015)
- {26} Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebeler A, Zheng Y, Kornguth D, Mohan R, Newhauser WD, Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams (2009)
- {27} Radiation Biology- A Handbook for Teacher and Students, Training Course Series 42 (International Atomic Energy Agency, Vienna 2010)
- {28} David J. Brenner, The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction
- {29} http://el.handbookmedical.com/14_obe.shtml
- {30} Robert D Stewart, Seth W Streitmatter, David C Argento, Charles Kirkby, John T Goorley, Greg Moffitt, Tatjana Jevremovic and George A Sandison , Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions (2015)
- {31} Drosoula Giantsoudi, Roshan V. Sethi, Beow Y. Yeap, Bree R. Eaton, MD, David H. Ebb, MD, Paul A. Caruso, Otto Rapalino, Yen-Lin E. Chen, Judith A. Adams, BSc, Torunn I. Yock, MCh, Nancy J. Tarbell, Harald Paganetti, and Shannon M. MacDonald, Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas
- {32} V Moskvina, R Stewart , P Tsiamas , M Axente , J Farr , Efficient Multiscale Simulation of the Proton Relative Biological Effectiveness (RBE) for DNA Double Strand Break (DSB) induction and Bio-Effective Dose in the FLUKA Monte Carlo Radiation Transport Code (2015)
- {33} <http://www.proton-cancer-treatment.com/for-patients/advantages-of-proton142therapy/>

- {34} Proton-Beam vs Intensity-Modulated Radiation Therapy, Cancer network(2008)
- {35} The power of proton therapy. Chui, Glenda. s.l. : symmetrymagazine, 2008
- {36} <http://faculty.washington.edu/trawets/mcnds/>
- {37} Rapid MCNP Simulation of DNA Double Strand Break (DSB) Relative Biological Effectiveness (RBE) for Photons, Neutrons, and Light Ions Robert D. Stewart, Seth W. Streitmatter, David C. Argento, Charles Kirkby, John T. Goorley, Greg Moffitt, Tatjana Jevremovic and George A. Sandison (2015)
- {38}. ΤΣΟΥΓΚΟΣ, . ΙΩΑΝΝΗΣ. ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑ. ΠΑΤΡΑ : ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ, 2008
- {39}. Grosu, W. Schlegel · T. Bortfeld · A.- L. New Technologies in Radiation Oncology. Germany : SPINGER, 2006. σσ. 356-376. 3-540-00321-5.
- {40}. Emmanouil Fokas, Gerhard Kraft , Hanxiang An , Rita Engenhart-Cabillic. Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves. Biochimica et Biophysica Acta. 2009, 1796.
- {41}. Harald Paganetti, PhD,* and Peter van Luijk, PhD. Biological Considerations When Comparing Proton Therapy With Photon Therapy. RADIATION ONCOLOGY. 2013, 2.
- {42}. ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ Ι
Α. Κόνδη-Παφίτη, Παθολογοανατόμος Αναπλ.Καθηγήτρια ΕΚΠΑ, Αρεταλείο Νοσοκομείο
- {43} Pouget, J.P., Georgakilas, A.G. and Ravanat, J.L. (2018) Targeted and Off-Target (Bystander and Abscopal) Effects of Radiation Therapy: Redox Mechanisms and Risk-Benefit Analysis. Antioxid Redox Signa
- {44} Mavragani, I., Nikitaki, Z., Souli, M., Aziz, A., Nowsheen, S., Aziz, K., Rogakou, E. and Georgakilas, A. (2017) Complex DNA Damage: A Route to Radiation-Induced Genomic Instability and Carcinogenesis. Cancers, 9, 91
- {45} Nikitaki, Z., Mavragani, I.V., Laskaratou, D.A., Gika, V., Moskvin, V.P., Theofilatos, K., Vougas, K., Stewart, R.D. and Georgakilas, A.G. (2016) Systemic mechanisms and effects of ionizing radiation: A new 'old' paradigm of how the bystanders and distant can become the players.
- {46} Monte Carlo Simulation of the Oxygen Effect in DNA Damage Induction by Ionizing Radiation Jake C. Forster,a,b,1,2 Michael J. J. Douglass,a,b Wendy M. Harriss-Phillipsa,b and Eva Bezaka
- {47} Campa, A., et al., 2005, DNA DSB induced in human cells by charged particles and gamma rays: experimental results and theoretical approaches, Int J Radiat Biol; 81:841-854

{48} Nikjoo, H., O' Neil, P., Goodhead, D. & Terrissol, M., 1997, Computation modeling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events, 1997, Int J Radiat Biol; 71:467-483.

{49} Nikjoo, H., O' Neil, P., Goodhead, D. & Terrissol, M., 1999, Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method, Radiat Environ Biophys; 38:31-38.

{50} Friedland, W., Jacob, P., Berhardt, P., Paretzke, H. G. & Dingfelder, M., 2003, Simulation of DNA damage after proton irradiation, Radiat Res; 159:401-410

{51} Stewart, R.D., Yu, V. K., Georgakilas, A. G., Koumenis, C., Park, J. H. & Carlson D. J., 2011, Effects of radiation quality and oxygen on clustered DNA lesions and cell death, Radiat Res; 176:587-602.

{52} Effects of indirect actions and oxygen on relative biological effectiveness: estimate of DSB induction and conversion induced by gamma rays and helium ions
Ju-Ying Tsai,1 Fang-Hsin Chen,2,3 Tsung-Yu Hsieh,4 and Ya-Yun Hsiao4

{53} Semenenko, V. A. & Stewart, R. D., 2006, Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions, Phys Med Biol;51:1693-1706.

{54} Από τον ισότοπο <http://www.cancerfightingstrategies.com/oxygen-and-cancer.html>

{55} Sara Rockwell, Iwona T Dobrucki, Eugene Y. Kim, S. Tucker Marrison, and Van Thuc Vu ,Hypoxia and radiation therapy: Past history, ongoing research, and future promise, (2010)

{56} Proton therapy Alfred R Smith University of Texas, M D Anderson Proton Therapy Center,

{57} Variations in the Processing of DNA Double-Strand Breaks Along 60-MeV Therapeutic Proton Beams Pankaj Chaudhary, PhD, Thomas I. Marshall, MSci, Frederick J. Currell, PhD, Andrzej Kacpersek, PhD, Giuseppe Schettino, PhD, and Kevin M. Prise, PhD

{58} Απόπτωση Βιολογία του κύτταρου-Βιοχημεία Ανδρέα Παόλα Ρόχας Χιλ PhD
Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας-Βιοχημείας ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ Σχολή
Επιστημών Ανθρώπινης Κίνησης και Ποιότητας Ζωής Τμήμα Νοσηλευτικής

