

## ELEMENTE DE RADIOBIOLOGIE

### Introducere

Radiobiologia studiază efectele radiațiilor ionizante asupra sistemelor biologice. Ea îmbină cunoștințe din domeniile fizicii, biologiei, chimiei pentru a evalua și explica aceste efecte dar și pentru a putea folosi radiațiile nucleare în medicină în scop de diagnostic și de terapie.

Radiațiile ionizante (care produc direct ionizări) sunt acele radiații care au energii mai mari de 10 eV pe fiecare particulă iar din această categorie fac parte toate radiațiile nucleare, radiațiile X (Röntgen) și chiar o parte din radiațiile U.V. (cele cu lungimi de undă mai mici decât 125 nm).

Clasificarea radiațiilor ionizante se face astfel:

a) Radiații **corpusulare**:  $\alpha$ ,  $\beta$ , neutroni, protoni, deuteroni

- radiațiile  $\alpha$  reprezintă nuclee de heliu, alcătuite din 2 protoni și 2 neutroni, au sarcina +2 și masa 4 u.a.m.

- radiațiile  $\beta$  sunt electroni ( $\beta^-$ ) sau pozitroni ( $\beta^+$ ) care provin din nucleu în urma dezintegrării acestuia.

- protonii, neutronii și deuteronii sunt particule care apar prin dezintegrarea nucleului sau în urma unor reacții nucleare.

b) Radiații **electromagnetice**: x,  $\gamma$

- radiațiile X (Roentgen) se pot produce în tuburile Coolidge prin frânarea unor electroni accelerați (dar ele există și în radiațiile cosmice).

- radiațiile  $\gamma$  apar în urma unor dezintegrări radioactive sau se pot produce prin frânarea unor electroni accelerați în sincrotrone.

Este de remarcat că nu radiațiile în sine sunt periculoase ci energia transportată de ele. Toate aceste radiații la trecerea prin substanțe (în particular prin sisteme biologice) vor produce ionizări (ruperi ale moleculelor sau atomilor în ioni) sau excitări. În urma acestor procese pot apare radicali liberi. Aceștia sunt atomi, ioni, molecule sau fragmente de molecule ce au pe un orbital un electron singur cu spinul necompensat. Dacă acest electron se găsește pe o orbită exterioară radicalul liber va fi foarte reactiv (va avea un timp de viață foarte mic) el reacționând chimic cu o altă specie atomică sau moleculară rezultând un compus mai complex. Dacă electronul cu spinul necompensat se găsește pe o orbită internă radicalul liber are un timp de viață mai lung dar până la urmă tot va reacționa. Toate efectele ulterioare (inclusiv efectele biologice cum ar fi cancerul sau chiar moartea organismelor) sunt efecte ale ionizărilor sau excitărilor primare produse

de radiațiile ionizante. Toate efectele sunt condiționate de transferul de energie de la radiații spre sistemul biologic și depind de mărimea energiei transferate.

Pentru evaluarea efectelor radiațiilor ionizante va trebui să introducem unități de măsură care să evalueze atât energia transportată de radiații cât și energia transferată de acestea sistemului biologic.

### Dozimetria radiațiilor ionizante

Evaluarea efectelor radiațiilor ionizante impune introducerea unor mărimi fizice precum și a unităților de măsură asociate. Există două sisteme de evaluare unul evaluând sursa și efectele fizice ale radiațiilor ionizante, iar altul va evalua efectele acestora asupra sistemelor biologice.

### Dozimetria fizică

Sursa de radiații este evaluată de mărimea fizică numită *activitatea sursei*. Ea se definește ca fiind numărul de radiații (egal cu numărul de nuclee ce se dezintegrează) emise de sursă în unitatea de timp.

$$\Lambda = -\frac{dN}{dt}$$

(reamintim că simbolul  $d$  semnifică foarte mic – tinzând la zero – putând fi o variație un interval sau doar o mărime).

$$[\Lambda] = 1 \frac{dez}{s} = 1Bq \text{ (Becquerel)}$$

O unitate tolerată este Curie-ul (Ci). Relația dintre cele două unități este:

$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$  (istoric reprezintă activitatea unui gram de  $\text{Ra}^{226}$ ).

Dacă substanța care emite radiații este dispersată într-un volum putem vorbi de densitatea de activitate (activitatea unității de volum) măsurată în  $\frac{Bq}{m^3}$

Doza de radiații reprezintă energia radiației care străbate unitatea de arie în unitatea de timp. Efectele fizice ale radiațiilor sunt legate de energia absorbită de substanță.

La trecerea radiațiilor ionizante prin substanțe se produc ionizări apărând, în mod egal, sarcini electrice pozitive și negative. Efectele fizice ale radiațiilor sunt legate și de numărul de perechi de ioni (deci de sarcina electrică de un anume semn) produs. Mărimea care măsoară producere de sarcini electrice (ioni) se numește **expunere sau intensitatea a radiației absorbite** și reprezintă sarcina pozitivă sau negativă produsă în unitatea de masă:

$$D = \frac{Q}{m}$$

având unitatea de măsură în S.I.:

$$[D] = 1 \frac{C}{kg}$$

O unitate tolerată este Röntgen -ul (r) relația dintre cele două unități fiind:

$$1r = 2,58 \cdot 10^{-4} \frac{C}{kg}$$

Se definește **doza de radiație absorbită** ca energia absorbită de unitatea de masă a corpului iradiat

$$D_{abs} = \frac{W}{m}$$

În S.I. unitatea de măsură va fi:

$$[D_{abs}] = 1 \frac{J}{kg} = 1 \text{Gy (Gray)}$$

O unitate tolerată este rad – ul.

Relația dintre cele două unități este:

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

Doza (de energie sau de sarcină) în unitatea de timp se numește debitul dozei:

$$d = \frac{D}{t}$$

și se măsoară în  $\frac{C}{kg \cdot s}$  și respectiv în  $\frac{J}{kg \cdot s}$ .

Doza integrală reprezintă energia absorbită (sau sarcina electrică produsă) de întreg corpul fiind dată de relația:

$$D_{int} = m \cdot D_{abs} \text{ sau } D_{int} = m \cdot D$$

### Dozimetria biologică

Dat fiind că efectele biologice ale radiațiilor ionizante nu depind numai de energia acestora, ci și de natura lor se impune alegerea unei radiații standard la care să se raporteze efectele tuturor tipurilor de radiații ionizante. Radiația de referință aleasă este radiația X cu energia de 200 keV. Mărimea care ne permite să comparăm efectele unei radiații ionizante oarecare cu cea a radiației de referință este **efectivitatea biologică relativă ( $\eta$ )** a unei radiații. Ea arată de câte ori este mai mare efectul biologic al radiației respective asupra țesutului față de efectul radiației de referință în condițiile aceleiași doze

incidente. Pentru radiațiile X  $\gamma$  și  $\beta^-$   $\eta \approx 1$ , pentru neutronii termici (lenți)  $\eta \approx 5$ , pentru protoni și neutroni rapizi  $\eta \approx 10$ , iar pentru radiațiile  $\alpha$   $\eta \approx 20$ . Doza biologică (B) măsoară efectul real al radiațiilor asupra sistemelor biologice și este dată de relația:

$$B = \eta \cdot D$$

În S.I. unitatea de măsură pentru doza biologică este Sievert-ul (Sv).

Doza biologică de 1 Sv indică efectul produs de o radiație ionizantă oarecare echivalent cu efectul produs de 1 Gy de radiație X cu energia fiecărui foton de 200keV. O unitate tolerată este rem –ul (prescurtare de la röntgen equivalent man) relația dintre cele două unități fiind:

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

Similar cu doza biologică putem obține debitul dozei biologice:

$$b = \eta \cdot d$$

și debitul biologic integral:

$$B_{int} = \eta \cdot D_{int}$$

### Caracteristicile acțiunii radiațiilor ionizante asupra sistemelor biologice

Dacă asupra unui sistem biologic acționează simultan sau succesiv la intervale mici de timp mai multe tipuri de radiații ionizante efectele acestora se însumează.

Iradieră organismului poate fi externă, caz în care sursa de radiații se află în exteriorul organismului sau internă când sursa de radiații se află în interiorul organismului, ajunsă acolo accidental

datorită contaminării sau injectată în scop terapeutic sau pentru diagnosticare (cazul scintigrafiei sau tomografiei cu emisie de pozitroni).

Efectele iradierii sunt cumulative în timp. Aceasta înseamnă că iradieri succesive, dar la intervale nu foarte mari de timp, duc la același rezultat ca și o iradiere la un moment dat cu o doză mai mare de radiații. Acesta este motivul pentru care radiografiile sau tomografiile computerizate (nu cele RMN) nu trebuie repetate la intervale mici de timp dacă nu este strict necesar. Aici trebuie reamintit că noi oricum trăim într-un mediu cu radiații ionizante organismul nostru fiind adaptat la acest mediu. Problema care se pune este nu de a scăpa total de aceste radiații (lucru de altfel imposibil) ci de a nu depăși limitele la care organismul face față.

Iradiere cumulativă se întâlnește, de obicei, în practica medicală (mai ales în scintigrafie). Eliminarea izotopului radioactiv se face prin înjumătățire, proces caracterizat de timpul de înjumătățire prin dezintegrare propriu izotopului,  $T_f = T_{1/2} = \ln 2/\lambda$  precum și de timpul de înjumătățire prin eliminare din organism,  $T_b$ . Perioada de înjumătățire efectivă  $T_{ef}$  poate fi definită astfel:

$$\frac{1}{T_{ef}} = \frac{1}{T_f} + \frac{1}{T_b}$$

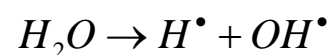
O altă caracteristică a acțiunii radiațiilor ionizante este aceea că efectele lor sunt dependente de doza biologică dar

și de debitul ei. La doze relativ mari efectele cresc proporțional cu doza. La iradieri cu doze mici (nu foarte mult peste doza naturală de circa 0,1 mSv/an) datele sunt contradictorii. Unele date par a indica lipsa oricărui efect, altele par a indica o creștere a riscurilor o dată cu doza, dar sunt și date care arată că la creșteri mici ale dozei apar chiar diminuări ale riscurilor, de exemplu de apariții ale cancerelor (chiar cu până la 30%).

Efectele radiațiilor ionizante pot fi **directe** sau **indirecte**.

**Efectul direct** al radiațiilor ionizante apare în urma interacțiunii directe a particulei cu molecule importante din organism, cum ar fi acizi nucleici, enzime sau hormoni, în urma căreia se modifică structura spațială a macromoleculor datorită ruperii unor legături de hidrogen sau a unor punți bisulfidice.

**Efectul indirect** al radiațiilor ionizante se produce în urma interacțiunii macromoleculor din organism nu cu particulele radiației ci cu alte molecule lovite de acestea, în organism vorbim, în esență despre particulele de apă. Moleculele de apă iradiată din organism dau naștere radicalilor liberi în urma procesului de **radioliză**.



Radicalii liberi atacă acizii nucleici, enzimele.

Deoarece interacțiunea radiațiilor ionizante cu materia vie are loc prin ambele

mecanisme descrise se aplică iradierea unei probe în stare lichidă și se compară rezultatele iradierii cu cele obținute prin iradierea probei în stare înghețată. Dacă efectele iradierii în stare înghețată sunt mai mici decât în stare lichidă, înseamnă că efectul indirect al radiațiilor a predominat, în urma radiolizei apei, radicalii liberi produși neputând difuza (datorită gheții).

### **Legea Bergonié- Tribondeau**

Bergonie și Tribondeau au stabilit experimental legea care le poartă numele, referitoare la **radiosensibilitatea** unui țesut: *Un țesut este cu atât mai radiosensibil cu cât este mai puțin diferențiat și cu cât în el au loc mai multe mitoze.* De altfel această observație stă și la baza radioterapiei (cobaltoterapiei) în cazul cancerelor. De asemenea celulele și țesuturile tinere sunt mai radiosensibile ceea ce face ca riscurile iradierii pentru copii să fie mai mari decât pentru adulți.

În timpul diviziunii celulare, cea mai radiosensibilă fază este metafaza, urmată de profază, anafază și, în cele din urmă, de telofază.

Radiosensibilitatea unui țesut crește cu pH-ul (cu cât pH-ul este mai bazic, cu atât țesutul este mai radiosensibil), cu gradul de hidratare, oxigenare, precum și cu temperatura țesutului. În condiții de pH acid, deshidratare, anoxie și temperatură scăzută, țesuturile devin din ce în ce mai puțin radiosensibile.

### **Doza maximă admisibilă (DMA)**

Pentru un organism, diversele organe țesuturi și celule au radiosensibilități diferite. Astfel mâinile și picioarele sunt mai puțin radiosensibile în timp ce cristalinel, gonadele și celulele implicate în sistemul imunitar sunt mult mai radiosensibile. În cazul unor iradieri masive, unul din primele sisteme care cedează este sistemul imunitar ceea ce poate duce la moartea organismului în cazul oricărei infecții (ca și în cazul SIDA). Un alt pericol îl constituie iradierea internă în cazul în care radioizotopul inhalat sau îngurgitat se fixează preponderent într-un anumit organ provocând acolo o iradiere mai mare și de mai lungă durată. De exemplu în cazul accidentului de la Cernobîl a existat un risc sporit de apariție a cancerelor tiroidiene deoarece printre izotopii emanați în urma accidentului se afla și  $I^{131}$  fixat preponderent în tiroidă.

Doza totală anuală pe care o poate primi un om fără a suferi o leziune observabilă, excluzând efectele genetice, se numește Doză Maximă Admisibilă (DMA) și stabilirea acesteia face parte dintre îndatoririle unui organism internațional, Comisia internațională pentru protecția împotriva radiațiilor ionizante (CIPR). Conform CIPR, DMA este de 5 mS/an, fiind egală cu valoarea DMA pentru cele mai sensibile organe umane (gonadele și măduva hematogenă). Cele mai puțin

radiosensibile organe sunt oasele și tiroida pentru care DMA anuală este de 30 mSv.

În permanență suntem supuși unei iradierii cosmice ce constituie fondul natural de radiații care duce la absorbția unei doze de 1 mSv/an, precum și unei iradierii artificiale care presupune o doză de 0,2 mSv/an. Această doză artificială poate conține și iradierile impuse de metodele imagistice medicale, astfel: o radiografie abdominală produce o doză de 6,2 mSv, în timp ce una pulmonară o doză de 0,27 mSv.

Dacă un individ a fost supus unei iradierii de 6 Sv, acesta poate muri în decursul unei luni din cauza iradierii.

### **Efectele somatice și genetice ale radiațiilor ionizante**

Efectele somatice apar în cazul în care doza de radiație depășește un anumit prag, ele fiind funcție de radiosensibilitatea țesuturilor (capacitatea acestora de a răspunde la iradiere printr-o leziune observabilă). Efectele genetice nu au prag și apar în urma leziunilor cromozomiale din nucleeele celulelor reproducătoare. Aceste efecte se manifestă la urmași prin boli genetice, mutații și chiar moarte.

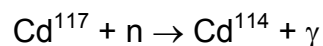
### **Protecția împotriva radiațiilor**

Există două tipuri de metode de protecție împotriva radiațiilor ionizante: metode fizice și metode chimice.

**Protecția fizică** se realizează prin situarea sursei radioactive (în cazul controlate, desigur) la distanțe cât mai mari, prin petrecerea unui timp minim în apropierea sursei, și prin folosirea unor ecrane protectoare.

Ecranele protectoare sunt confecționate din diferite materiale, în funcție de tipul radiației. Astfel, radiațiile  $\alpha$  pot fi oprite cu ajutorul unei foi de hârtie, radiațiile  $\beta$  cu ecrane de plastic și Al, iar radiațiile X și  $\gamma$  pot fi încetinite și parțial absorbite prin folosirea unor ecrane de Pb. Plumbul (în general, orice fel de metale grele care au un număr mare de electroni pe unitatea de volum și care nu produc izotopi radioactivi prin iradiere, plumbul constituind varianta cea mai ieftină) poate fi folosit pentru toate tipurile de radiații ionizante (inclusiv alfa și beta). Dacă fasciculul ionizant este constituit din neutroni, sunt necesare mai multe straturi protectoare:

- apă ( $H_2O$ ), apă grea ( $D_2O$ ) sau grafit cu ajutorul căruia neutronii sunt încetiniți;
- bare de cadmiu (Cd) care absorb neutronii încetiniți, conform ecuației:



- radiația  $\gamma$  emisă în urma reacției va fi atenuată prin folosirea ecranelor de Pb.

### **Protecția chimică**

Pornind de la constatarea că un țesut este cu atât mai radiosensibil cu cât este mai bazic, mai cald, mai oxigenat și mai

hidratat, se face protecția chimică ce urmărește să deshidrateze organele radiosensibile, să micșoreze temperatura organismului și să diminueze metabolismul, să dezoxigeneze organismul, să inhibe sau să fixeze radicalii liberi proveniți în urma radiolizei apei. Pentru aceasta, se administrează substanțe chimice radioprotectoare, înaintea iradierii, care măresc radiorezistența organismului. Există radioprotectori hidrosolubili (cisteamina) și liposolubili (derivați ai pirogalolului și naftolului). Printre substanțele radioprotectoare se numără și vitaminele, acizii nucleici, hormonii, histamina, serotonina.

## **Radioterapia**

Constă în utilizarea medicală a radiației ionizante ca parte a tratamentului cancerului pentru a controla proliferarea celulelor maligne. Poate fi folosită în scop curativ sau adjuvant în tratarea cancerelor, în funcție de tipul, localizarea și stadiul tumorii, precum și de starea generală a pacientului. Radioterapia este combinată cu alte tipuri de tratament cum ar fi chemioterapia și intervenția chirurgicală. Folosirea radiațiilor ionizante în distrugerea tumorilor cancerigene se bazează pe legea lui Bergonie și Tribondeau, conform căreia radiosensibilitatea unui țesut este cu atât mai pronunțată cu cât în el au loc mai multe mitoze și este mai puțin diferențiat, acestea fiind chiar caracteristicile tumorilor maligne.

În esență, în radioterapie iradierea trebuie concentrată în zona tumorii, protejând zonele adiacente sănatoase. De aceea, primul pas constă în folosirea tehnicilor imagistice (de preferat a celor care nu utilizează radiație ionizantă) pentru localizarea precisă a tumorii, urmată de iradierea locală a tumorii prin transmitere de fascicule din mai multe direcții de radiații ionizante, evident cu un control foarte exact al dozelor de radiație absorbite de tumoră și de zonele sănatoase.

Radioterapia cuprinde proceduri **teleradioterapice** și **brahiradioterapice**.

**Teleradioterapia** utilizează surse exterioare de radiații, producătoare de fascicule ce pot fi proiectate din multiple direcții asupra tumorii, în funcție de localizarea acesteia. Uzual se folosesc următoarele tipuri de surse:

- surse de **raze X** sub formă de **tuburi Coolidge** sau realizate cu ajutorul unor **betatroane** (acceleratoare circulare de electroni);
- surse de **electroni accelerați**;
- surse de **raze  $\gamma$**  produse de izotopul  $^{60}\text{Co}$  care au timpul de înjumătățire de aproximativ 5 ani (**cobaltoterapie**); sursele sunt foarte intense (pot avea o activitate radioactivă  $3,7 \cdot 10^{14}$  dezintegrări/secundă). Sursele sunt păstrate în containere de plumb și asigură circa 3 Gray în mai puțin de două minute.

Se întâlnesc și surse de **protoni**, **deuteroni**, **nuclee de heliu**, **mezoni  $\pi$**  negativi, sau de **neutroni**.

**Brahiradioterapia** (numită și **radioterapie de mică distanță** sau **radioterapie de contact**) presupune introducerea de izotopi radioactivi în tumoră sau în imediata ei vecinătate, sub formă de ace (de  $^{226}\text{Ra}$  sau  $^{137}\text{Cs}$ ) care se lasă 3 - 7 zile în tumoră, sau sub formă de *capsule* (acestea conțin radioizotopi cu viață scurtă, spre exemplu  $^{222}\text{Rn}$  cu timpul de înjumătățire de 3,8 zile,  $^{198}\text{Au}$  cu timpul de înjumătățire de 2,7 zile) implantate permanent în tumoră. O altă metodă brahiradioterapică este injectarea unei soluții coloidale de  $^{198}\text{Au}$ .

Pacienții supuși brahiradioterapiei devin surse de iradiere pentru ceilalți bolnavi și pentru personalul medical, astfel încât aceștia trebuie să ia măsurile de protecție împotriva radiațiilor ionizante

Radioterapia are însă și aplicații în condiții benigne cum ar fi tratamentul nevralgiei trigeminale.