

Genetika II

Indukovaná mutagenese

Petr Kuglík

**Oddělení genetiky a molekulární biologie
Přírodovědecká fakulta MU v Brně**

Témata přednášek

- **Biologické a genetické účinky neionizujícího a ionizujícího záření**
 - **Promutageny a chemické mutageny v životním prostředí**
 - **Genetická toxikologie a testy genotoxicity**
 - **Antimutageny aneb co nás chrání před mutacemi a rakovinou**
-

Mutace

Mutations originate as a result of changes in our DNA that are not corrected by cellular DNA repair systems. The DNA changes are occasionally induced by radiation and chemicals in our environment, but the great majority arise from endogenous sources. The latter include spontaneous errors in normal cellular mechanisms that regulate chromosome segregation, recombination, DNA replication, and DNA repair and also spontaneous chemical damage to DNA.

Mutace:

- A) spontánní
 - B) indukované
-

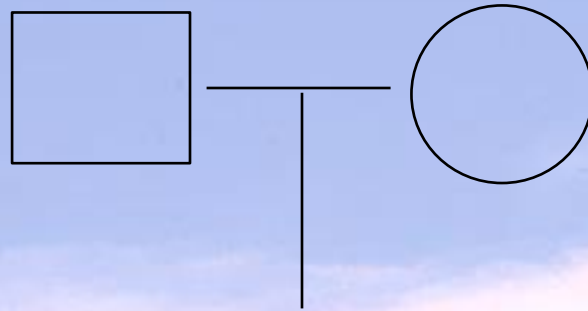
Sekvenční polymorfismus – rozdíl v sekvenci DNA mezi jedinci, skupinami nebo populacemi, který se může projevit i rozdíly fenotypovými

Genová mutace – typ sekvenčního polymorfismu - změny v kódující sekvenci DNA asociované s určitým fenotypem nebo vyplývající z poškození či změny funkce

Nyní nová definice používaná u člověka místo pojmu mutace:

Sekvenční varianta: patogenní x benigní x nejasného významu

Vrozené bodové mutace u člověka na základě analýz NGS



* *de novo* mutace
u novorozenců

- 75 *de novo* mutací/genom
 - 1 *de novo* mutace/exom
 - 1 *de novo* mutace na 20565 protein kódujících genů/generaci
-

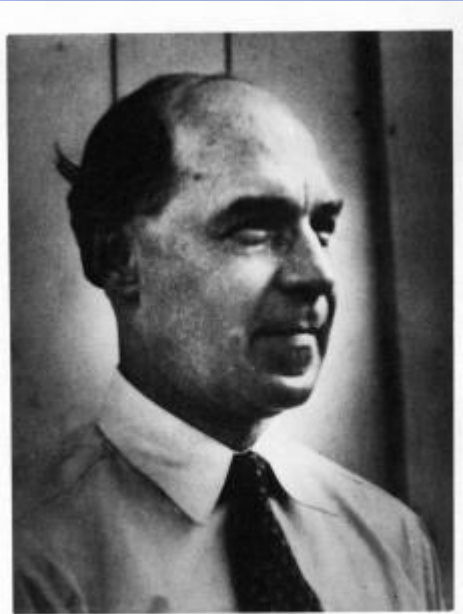
Indukované mutace

Biologické a genetické účinky ionizujícího a neionizujícího záření

UV záření
Ionizující záření

Historie - indukovaná radiační mutageneze *CIB* test u *Drosophila melanogaster*

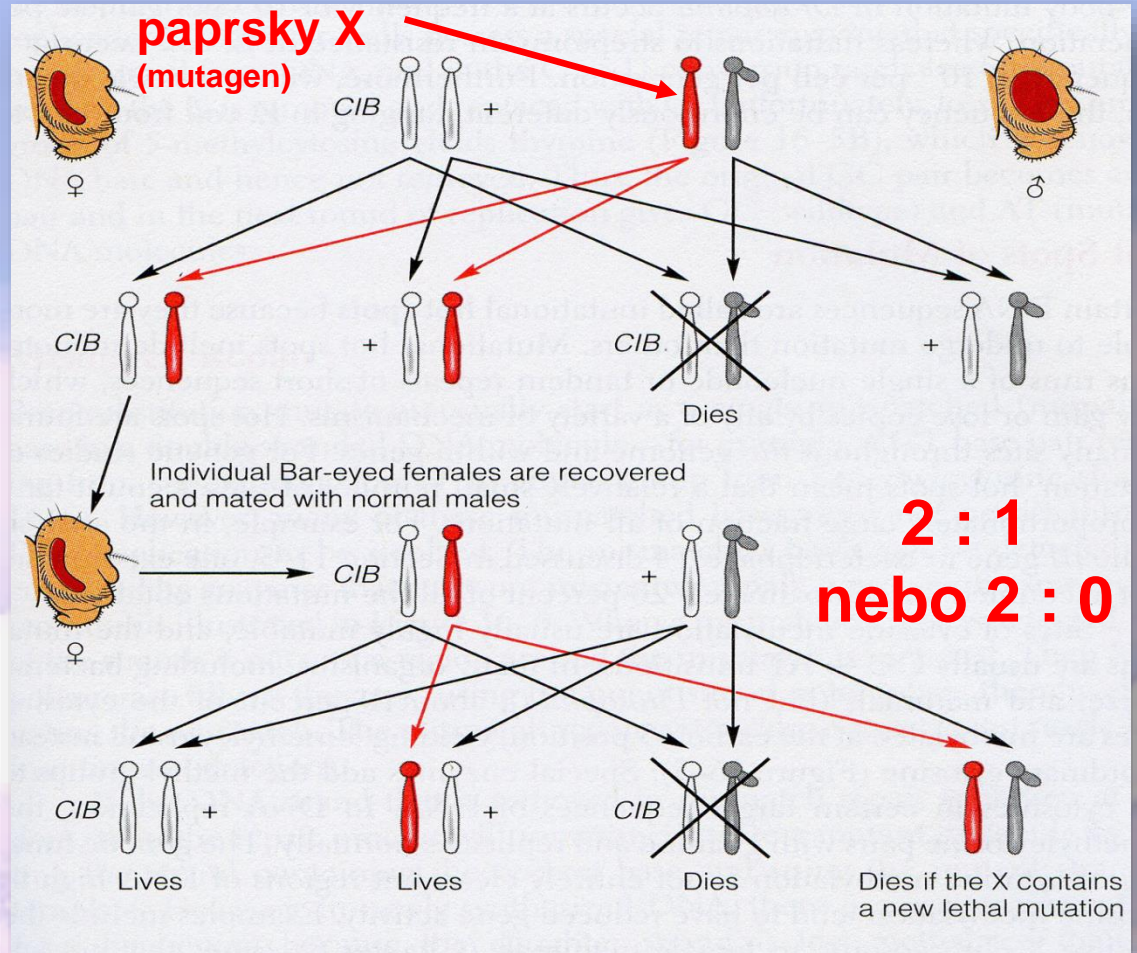
Recesivní letální mutace ve spermích



H. J. Muller, 1940 (photo by Hans Reichenbach)

Hermann Muller – 1927
The Nobel Prize in Physiology
or Medicine 1946

X záření – mutagenní !!!



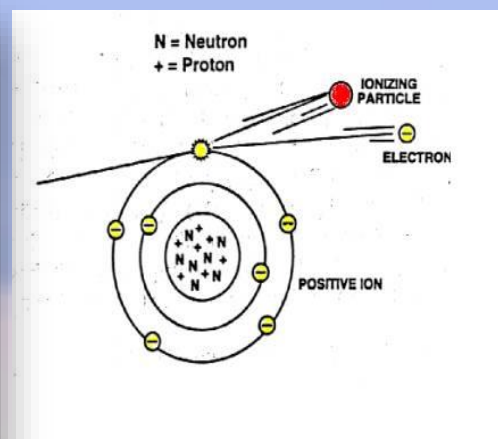
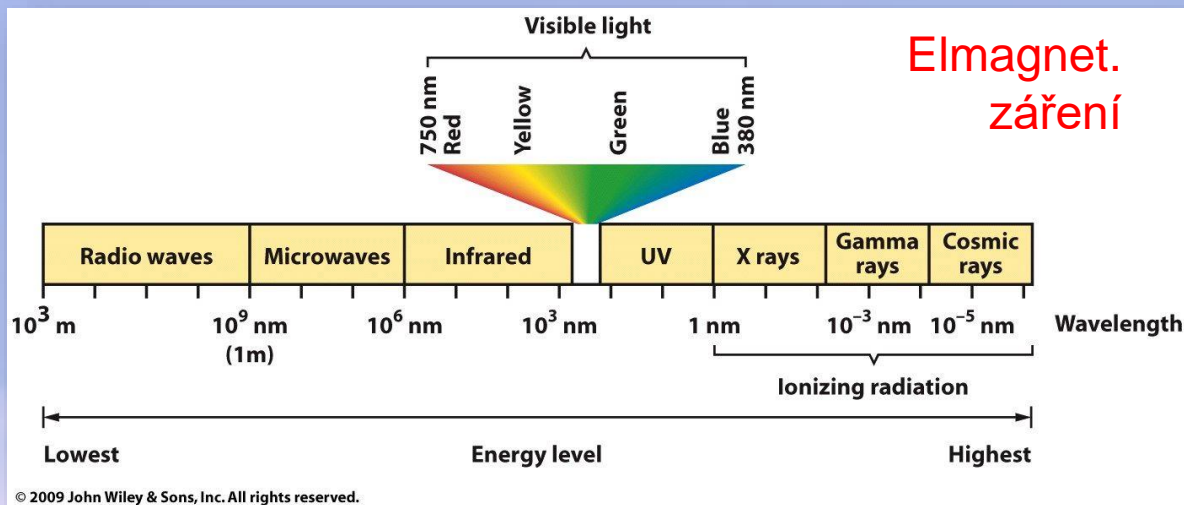
V případě vzniku letální mutace – **nebudou v generaci F2 samečci**

Působení záření na hmotu

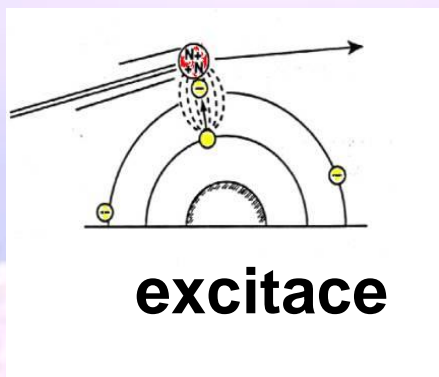
Neionizující záření: elektrické a magnetické pole
elektromagnetické záření včetně
viditelného světla, ultrafialového a infračerveného
záření
laserového záření
rádiové záření a mikrovlny

Ionizujícím zářením: takové záření, jehož kvanta mají
natolik vysokou energii, že jsou schopna vyrážet
elektrony z atomového obalu a tím látku **ionizovat**

Ionizující a neionizující záření



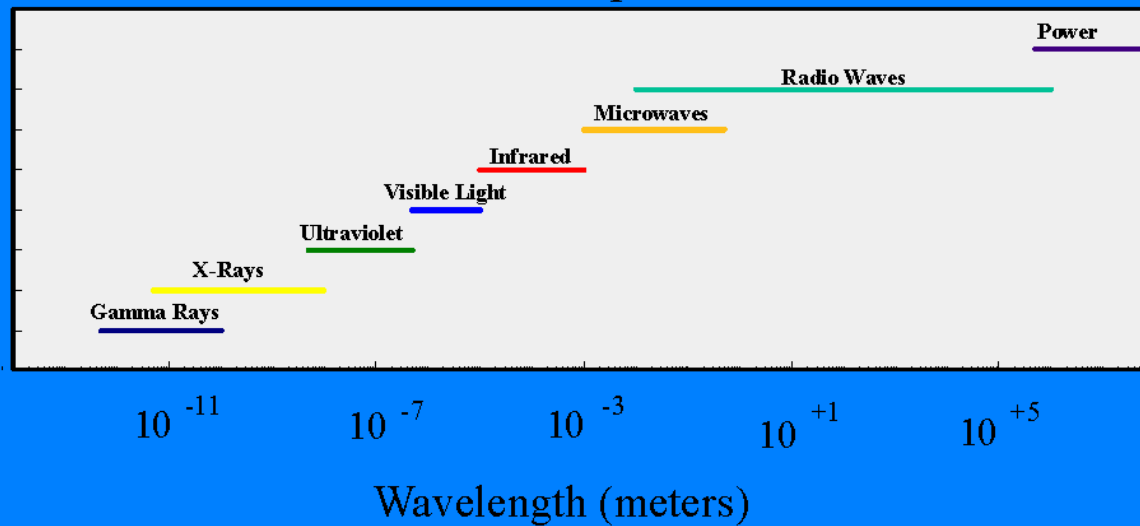
ionizace



Ionizujícím zářením nazýváme takové záření, jehož kvanta mají natolik vysokou energii, že jsou schopna vyrážet elektrony z atomového obalu a tím látku **ionizovat**

UV záření - neionizující

The Solar Spectrum



Sluneční světlo

Infračervené
záření = 31,9 %

Viditelné světlo
= 62,7 %

UVA = 5,1 %

UVB = 0,3 %

UVA = 320 – 400 nm

UVB = 280 – 320 nm

UVC = 190 – 280 nm

Jednotky dávky UV záření

J/m²

Dávka UV záření, která snižuje počet přežívajících buněk (lidských fibroblastů) na 1/100 činí:

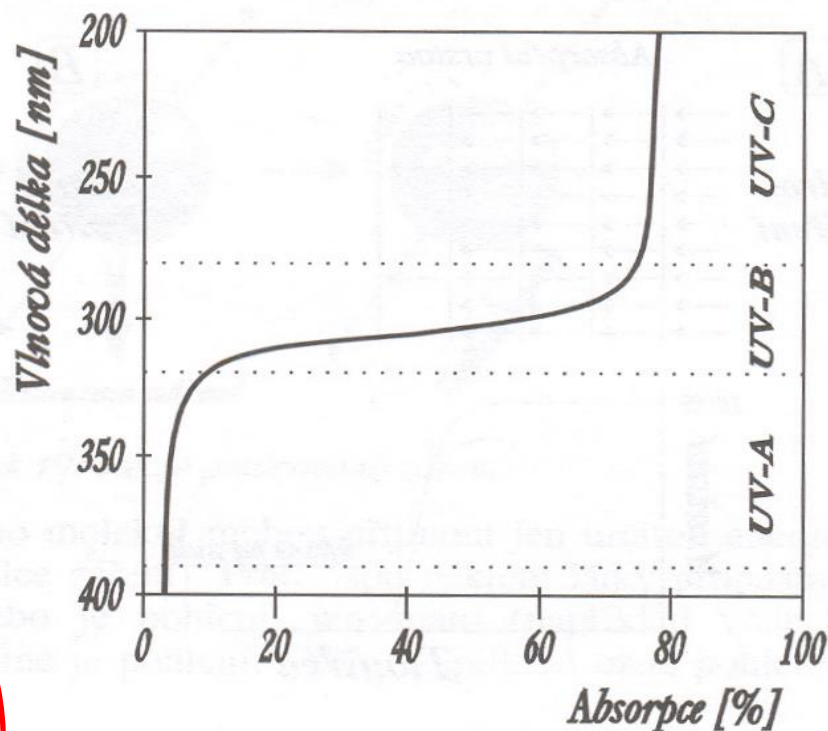
- **40-50 J/m² pro UV - C**
- **60-80 J/m² pro UV - B**
- **400 - 500 J/m² pro UV - A**

Maximum absorpce DNA UV zářením je 260 -280 nm !

Propustnost UV - záření

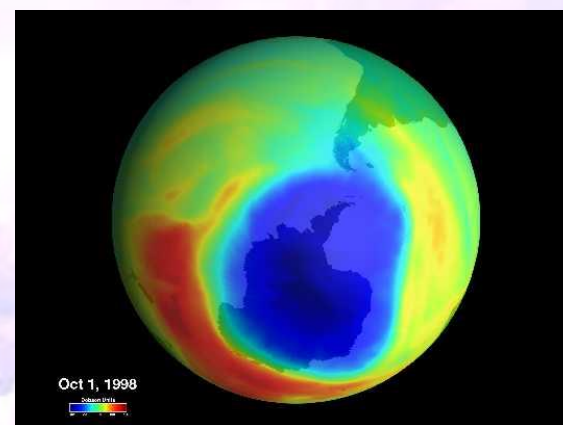
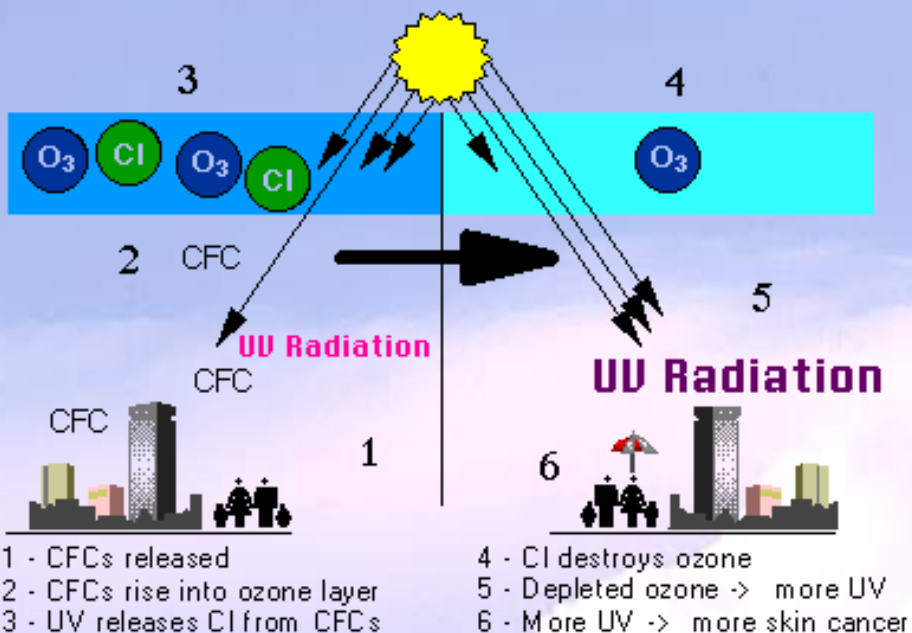
Sklo pohlcuje UV-záření různě (podle svého složení). Na obrázku 21 je znázorněna absorpční závislost obyčejného skla tloušťky 1 mm. Vidíme, že část UV-B záření není pohlcena.

Pro ochranu zraku tudíž obyčejné brýle nestačí a je nutné používat brýle se speciálními skly, jež pohlcují UV-paprsky.



Obrázek 21: Absorpce UV-záření obyčejným sklem

UV záření → úbytek ozonu = zvýšený příliv UVB složky záření



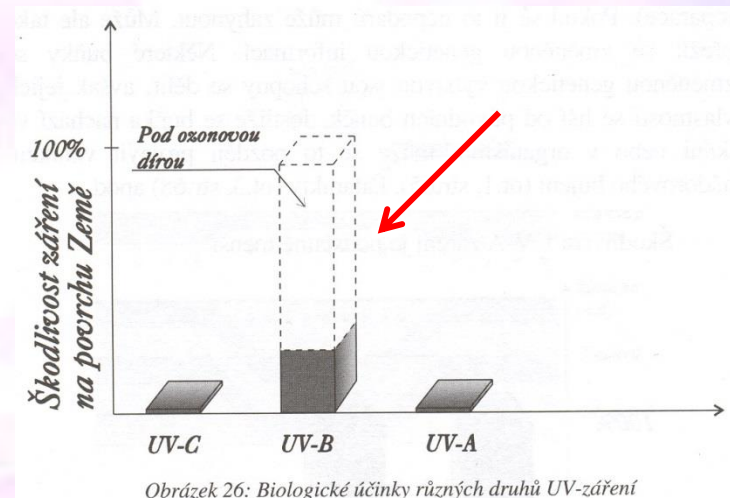
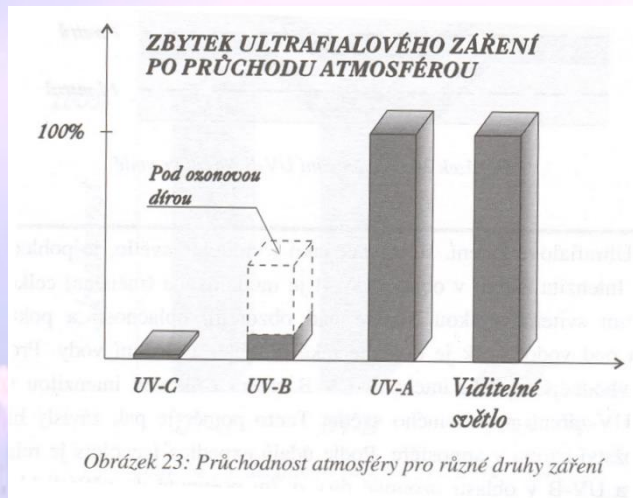
Ozonová díra nad Antarktidou (dlouhodobý pokles pod 60 %)

Destrukce ozonu – freony, metylbromid, oxidy dusíku, výbuchy sopek (sloučeniny síry)

Průchodnost atmosféry pro různé druhy UV záření

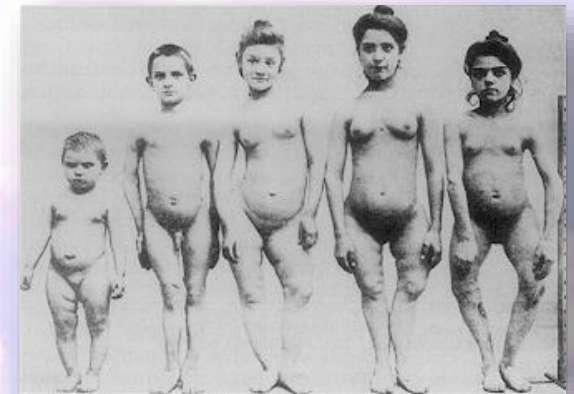
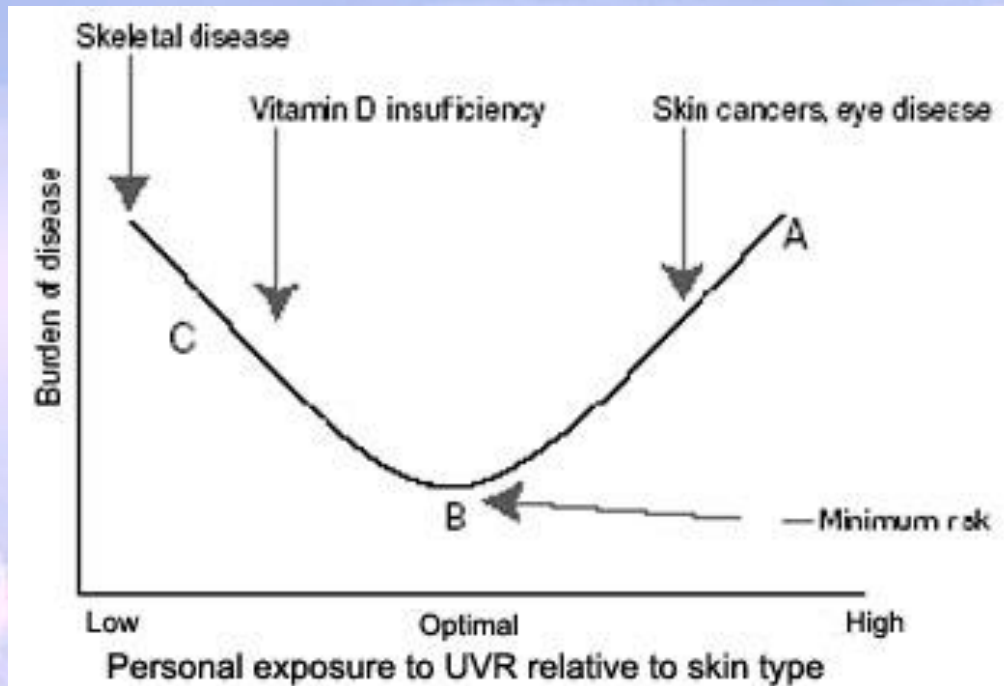
- UV-C složka - je zcela **pohlcována atmosférou**
- UV-B složka - z 90 % pohlcována **ozonem**, vodními parami, O_2 a CO_2
- **UV – A složka – dopadá na povrch Země**

UV záření dopadající na povrch = UV-A + UV-B



Biologické účinky UV záření na člověka

- **příznivé účinky UV záření – tvorba vitamínu D**, léčba některých chorob (lupénka, lupus vulgaris, některé ekzémy...)
- nedostatek vitamínu D + vápníku – **křivice** (rachitis)



Biologické účinky UV záření na člověka

- **škodlivé účinky UV záření:**

- nádory kůže
 - předčasné stárnutí kůže
 - poškození očí
 - suprese imunitního systému
-

Podle údajů WHO se ve světě vyskytne ročně vyskytne nových **132 000 případů maligního melanomu** a více než **dva milióny** jiných typů nádorů kůže

Ročně zemře **66 000 lidí** na nádory kůže

Počítačové modely predikují, že **každé snížení stratosferického ozonu o 10 %** má za následek nárůst o 45 000 melanomů, 300 000 jiných nádorů kůže a o 1,75 milónu více případů katarakty

UV záření - mutace – rakovina !

2005/01/19 19:19



Poškození kůže indukované UV zářením

Keratom, spinocelulární karcinom, bazicelulární karcinom



Copyright L. Schidler
Prof. Weber
www.curecancer.tv



Spinocelulární karcinom



Bazicelulární karcinom

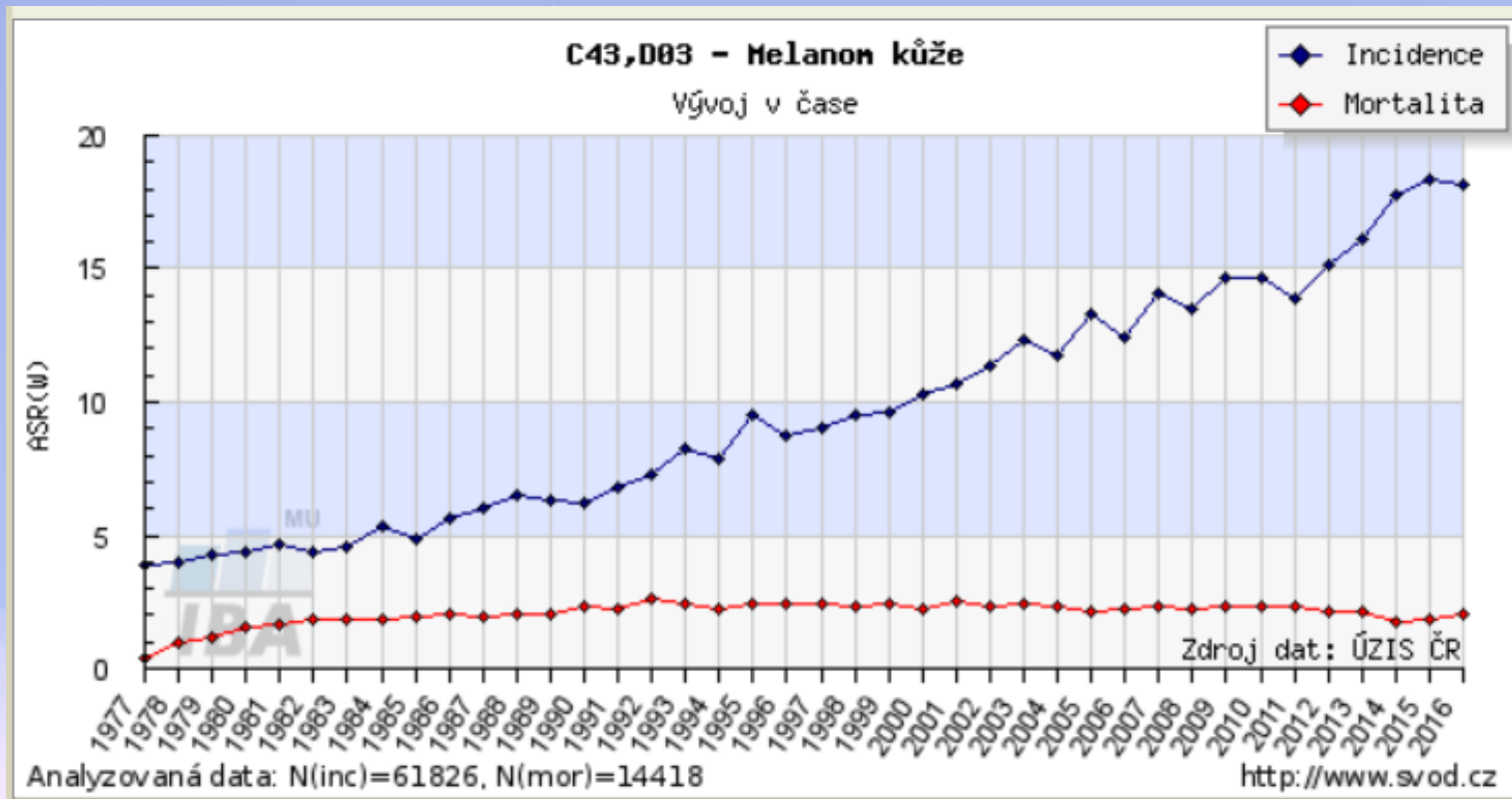
Nádory indukované UV zářením

Maligní melanom



Maligní melanom vzniká nádorovou přeměnou melanocytů, tvoří přibližně 4 % všech kožních nádorů, je ale zodpovědný až za 73 % úmrtí na kožní nádory





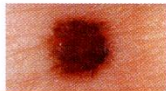
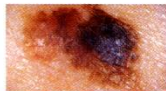

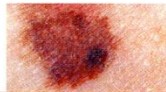


Incidence melanomu v České republice byla za posledních 40 let vrostla **o 400 % !**



Tab. 1. Klasifikace podle Breslowa doplněna o dobu 5letého přežití (zjednodušeno a upraveno dle Balch et al. 2009 a Shenenberger et al. 2012)

| Klinické stadium | Hloubka invaze/Breslow | 5leté přežití |
|------------------|------------------------|---------------|
| T1 | ≥ 1,0 mm | 95–100% |
| T2 | 1,01–2,0 mm | 80–96% |
| T3 | 2,01–4,0 mm | 60–75% |
| T4 | 4,01 mm ≤ | 50% |

Jak rozpoznat maligní melanom

| | Mateřské znaménko | Melanom |
|--|---|--|
| A symetrie Jaký je tvar? |  Spíše kulatý a symetrický |  Asymetrický |
| B orders (= okraje) Jak vypadají okraje? |  Pravidelný a geometrický |  Nepravidelný a neohraničený |
| C olor (= barva) Jaké je zbarvení? |  Jednobarevné |  Vícebarevné |
| D imension (= rozměr) Jaká je velikost? |  Malá velikost (< 5 mm) |  Velká velikost (> 5 mm) |
| E volution (= vývoj) Došlo v poslední době ke změnám popsanych kritérií? |  → |  |

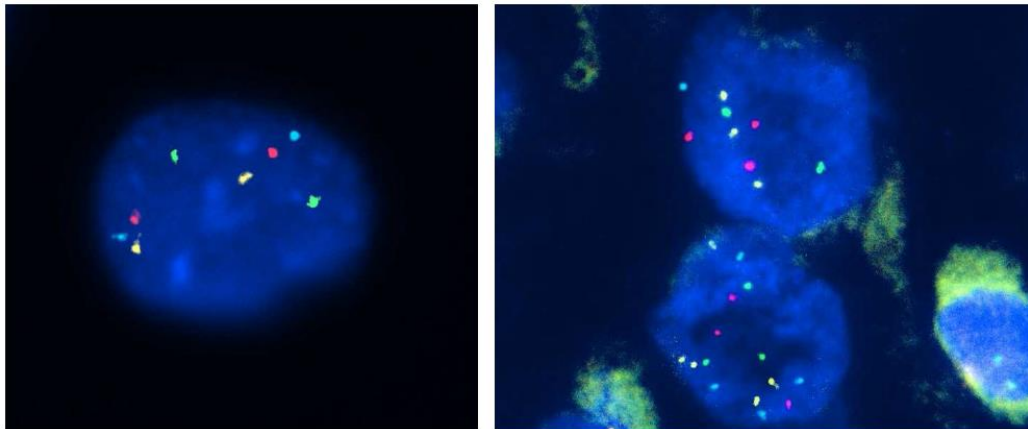
Familiární výskyt melanomu a genetika

- **familiární výskyt melanomu** s autozomálně dominantní dědičností je zodpovědný asi za 10 % všech kožních melanomů
- jedná se mutace v genech ***CDKN2A*** a ***CDK4***
- význam vyšetření těchto genů je u pacientů s **opakující se diagnózou melanomu v jedné rodinné linii**, dále u pacientů s více diagnostikovanými melanomy a s nástupem onemocnění v raném věku, ale i u pacientů s četnými atypickými névy.

V rozlišení maligního melanomu a nenádorových melanocytárních lézí pomáhá i cytogenetika

- v diagnostice melanomu se uplatňuje **technika FISH** - detekce kombinace

4 genů (změna počtu kopií): **6p25 (RREB1), 6q23 (MYB), 11q13 (CCND1), chromozom 6 – centromery** se senzitivitou 87 % a specifitou až 95 %



Obrázek 16, obrázek 17: Interfázni jádra lézí s označenými sondami. Na obrázku vlevo je jádro névu s negativním nálezem, vpravo pak jádra melanomu s nálezem pozitivním. Červeně jsou označeny signály pro gen *RREB1*, zeleně pro *CCND1*, žlutě pro *MYB* a světle modře pro CEP6.

Kalábová 2014

Maligní melanom a biologická léčba

- **populační celoživotní riziko pro onemocnění zhoubným melanomem se u nás pohybuje kolem 1–1,5 %**
- téměř u **50 %** všech případů melanomů nese aktivační mutaci v genu ***BRAF* (7q34)**
- v **80 %** případů se jedná se o substituční mutace, které vedou k záměně valinu za kyselinu glutamovou (**V600E**) - mutace způsobuje **zvýšení aktivity kinázy *BRAF***, která je příčinou konstitutivní aktivace MAPK signální dráhy ovlivňující buněčné dělení
- vývoj **molekulárního inhibitoru** aktivovaného BRAF
- v roce 2012 byl úspěšně schválen pro léčbu preparát **vemurafenib (Zelboraf)**
- mezi dalšími geny, u nichž bývá v melanomech změna jejich aktivity nebo exprese, patří *TP53*, *PTEN*, *CDKN2A*, *PTPRD* a *NRAS*



Treatment of metastatic malignant melanoma with a selective inhibitor of mutated BRAF (Vemurafenib)



Before

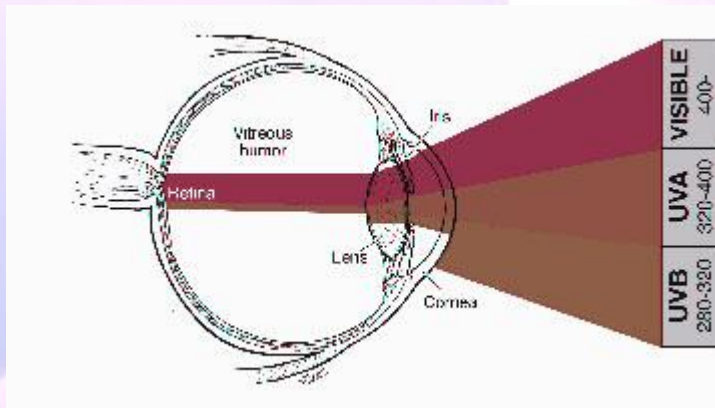


15 days after

Škodlivý účinek UV záření na člověka – poškození očí

Poškození očí UV zářením – zánětlivé reakce:

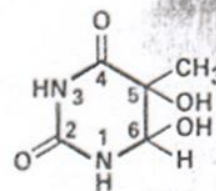
- **fotokonjunktivitis** zánět spojivek
- **fotokeratitis** – zánět rohovky (extrémně „sněžná slepota“)
- pterygium (poškození víčka)
- **katarakta** – zákal oční čočky (maximum účinku záření 305 nm !!!)



Typy poškození DNA po účinku UV záření

Absorbce energie – chemické změny v DNA

- 1. Cyklobutanové pyrimidinové diméry**
- 2. 6´ - 4´ fotoprodukty**
3. Monomerní poškození pyrimidinových bazí (cytosin hydrát, 8-hydroxydeoxyguanosil, thyminový glykol – oxidativní poškození)
4. Zlomy v DNA, křížové vazby

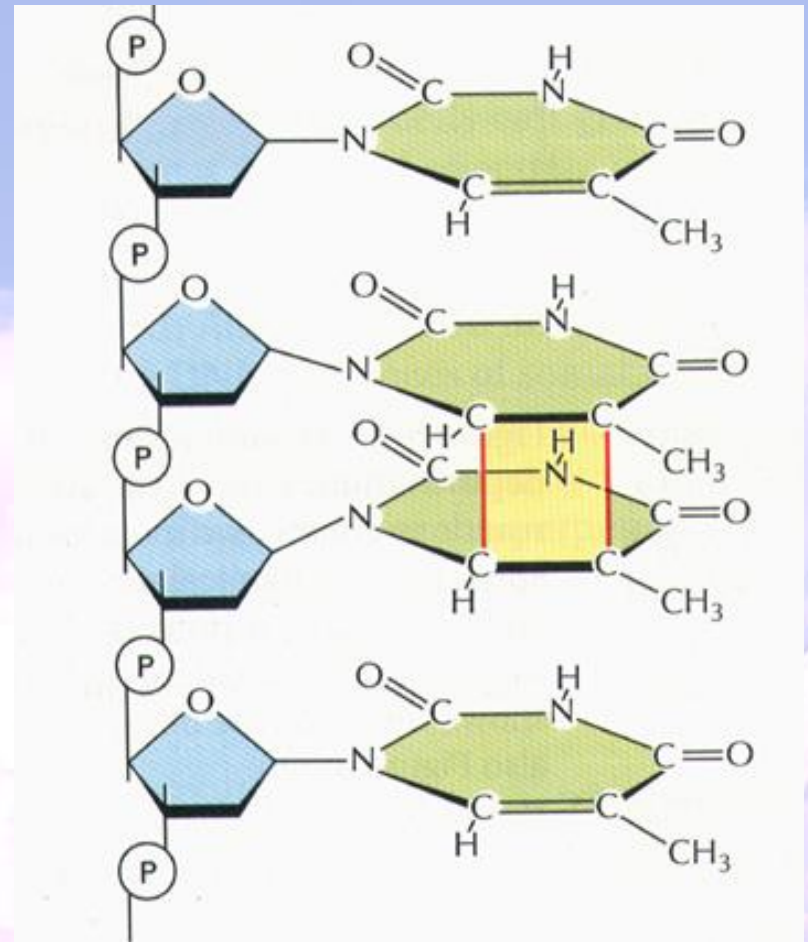


5,6-DIHYDROXY-5,6-DIHYDROTHYMINE

THYMINE GLYCOL

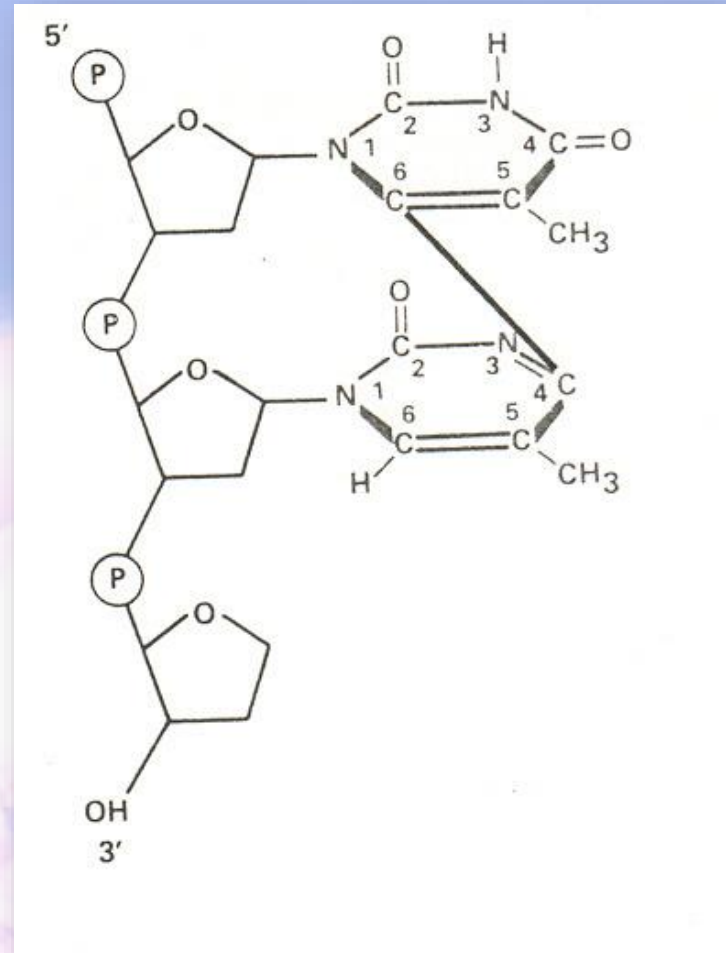
Cyklobutanové pyrimidinové diméry

- specifické poškození
- CPD vznikají v důsledku absorpce UV DNA záření vazbami mezi **5,6 C**
- **nejčastěji typu TT, méně TC a CC**
- jejich přítomnost porušuje sekundární strukturu DNA a replikaci a transkripci
- tvorba dimérů závisí na sekvenci okolních bazí v genomu (A-TT-A více CPD, A-TT-G méně CPD)



6' - 4' fotoprodukty

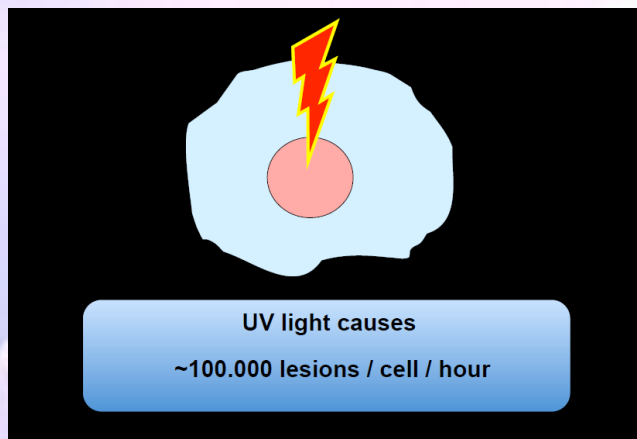
- **druhý nejvýznamnější typ fotolézí**
- **výskyt 3 až 5x nižší v porovnání s CPD**
- preferenčně mezi **TC**, méně častěji CC nebo TT
- **více indukovány UV-B složkou záření**



Tvorba fotoproduktů a reaktivních kyslíkových radikálů v buňkách

UV-B složka

- CPD – 60 min expozice slunečnímu záření v létě v poledne indukuje v jediné v lidské buňce epidermis asi **100 000 CPD**
- nejvíce mutagenní CPD typu **TC, CC** (polymeráza preferenčně zařazuje A oproti non-instruktivním lézím v DNA, TT proto nejsou tak nebezpečné)

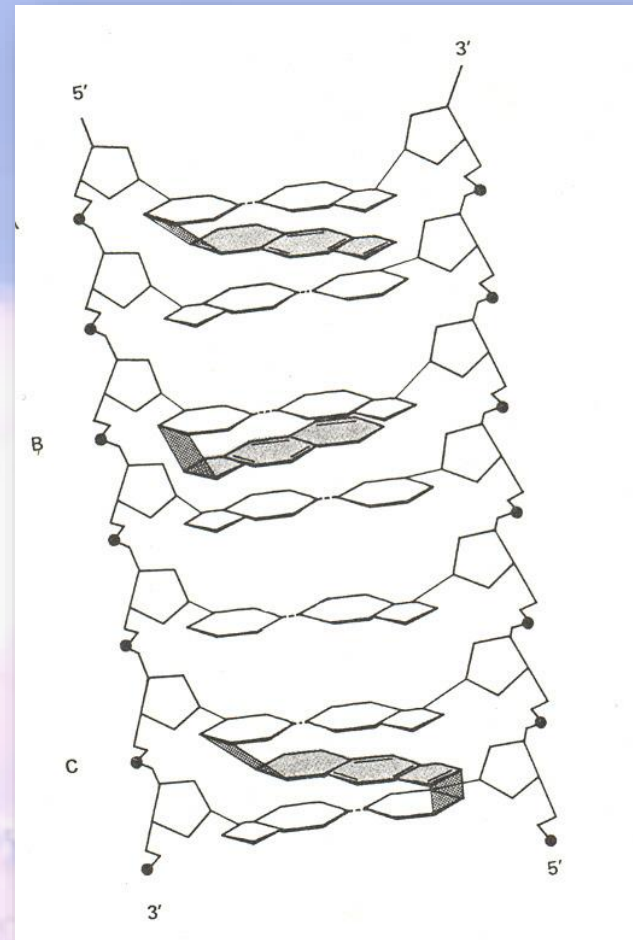


Poruchy
reparace DNA
(NER) !

MRocchi

Fotoléze indukovaná fotosenzitivací

- **fotosenzitivátory** – po absorpci fotonu UV záření se stávají **reaktivními** a mohou reagovat s DNA (fotocykloadice)
- **furokumaríny** – např. psoralen vytvářejí mono- či bi- adukty s DNA (tymin)
- **tvorba křížových vazeb, porucha replikace**
- terapeutické využití – **léčba lupénky**
(**angelicin, hematoporfyriny, promazin, metylénová modř, proflavin**)



UV - index

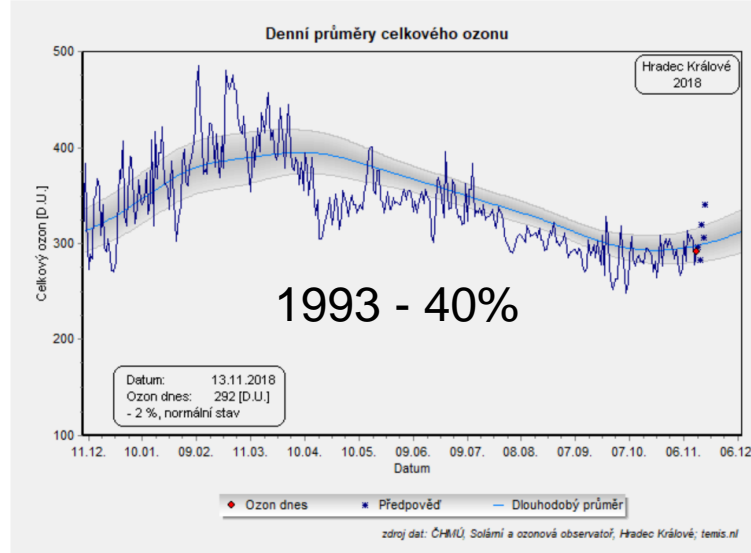
- **UV-index** je mezinárodně standardizovaná bezrozměrná veličina **charakterizující úroveň erytemového slunečního ultrafialového záření dopadající na zemský povrch**, vyjadřující biologický efekt na lidské zdraví. Používá se k informovanosti obyvatelstva o možném negativním vlivu UV záření na lidský organismus. UV-index je definován na horizontální povrch. Obyvatelstvo je informováno o očekávané maximální hodnotě
- **u nás se UV-index pohybuje v rozmezí od 0 - 9, v tropickém pásu může dosáhnout až 15, nebo 16.**
- **Všeobecně se dá říci, že čím výše je Slunce nad obzorem (za jasného počasí), tím větší je UV-index. Čím větší UV-Index tím větší dávka UV záření.**

Ochrana proti UV záření - hodnoty UV indexu

| UV INDEX | ROZSAH |
|--------------|--------|
| Nizký | < 2 |
| Střední | 3 - 5 |
| Vysoký | 6 - 7 |
| Velmi vysoký | 8 - 10 |
| Extremní | 11 + |

| UV Index | Kožní fototypy | | | |
|-----------|----------------|----|-----|----|
| | I | II | III | IV |
| 1 - 3 | 15 | 10 | 5 | - |
| 4 - 6 | 25 | 20 | 10 | 5 |
| 7 - 9 | 40 | 30 | 20 | 15 |
| 10 a více | 50 | 40 | 30 | 20 |

OZONOVÉ A UV ZPRAVODAJSTVÍ

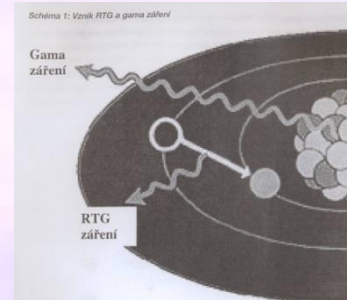


Hodnoty slunečního ochranného faktoru (SPF) doporučené pro jednotlivé fototypy kůže při prvním opalování



Ionizující záření

- pojem „záření“ = šíření **radiační energie**
- **radioaktivita** - důsledek radiačního rozpadu, při kterém se mění stav nebo složení atomových jader nuklidů:
 - a) **rozpad vedoucí k dělení jádra na 2 nebo více částic**
(**U** → **Ra** → **Rn + α částice**)
 - b) **rozpady způsobené samovolnou přeměnou jader**
(**neutron** → **proton + elektron**)
 - c) **deexcitace jádra**



Při průchodu hmotou dochází k **absorbci** záření → **řetěz fyzikálních, chemických a biologických změn**, které ovlivňují život buněk, tkání a organismů

Radiobiologie – věda o působení záření na biologické objekty

Radiobiologie

Prof. MUDr. RNDr. Ferdinand Herčík (1905-1966)

- se věnoval také výzkumu účinků záření na buňku a organismus. Jeho práce měly řadu mezinárodních vazeb, což mu přineslo i členství ve **Vědeckém výboru OSN pro zkoumání účinků záření** (včetně období ve funkci jeho předsedy) i funkci místopředsedy rady guvernérů v Mezinárodní agentuře pro atomovou energii ve Vídni.
- **1955 – založení Biofyzikálního ústavu AV ČR v Brně**

Zakladatel československého radiobiologického výzkumu



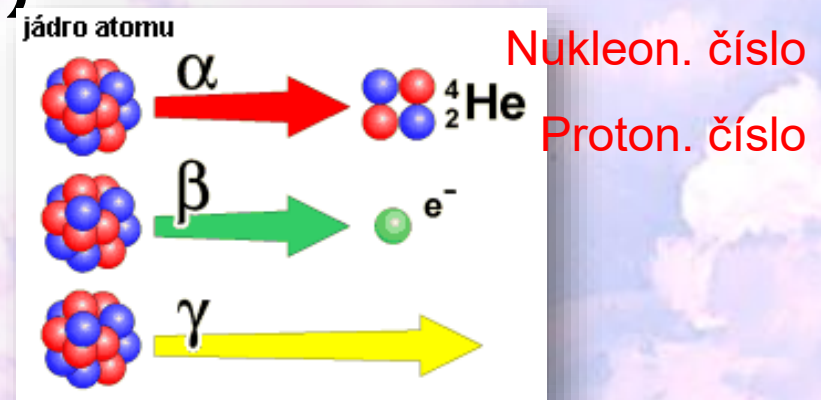
Typy ionizujícího záření

- **elektromagnetické** (vlnová délka 10^{-17} až 10^{-23} nm) – vzniká periodickou změnou elektrického a magnetického pole, které má původ v určitém zdroji a šíří se prostorem – **hmota ve formě energie** – částice **foton (paprsky X, γ -záření)**
- **korpuskulární** – tvoří proud rychle letících elementárních **atomových částic, jader atomů**, které mohou mít kladný či záporný náboj nebo mohou být neutrální (**elektrony, protony, neutrony, α -částice**)

Ve vzduchu několik cm, ve tkáních: **setiny mm**

Ve vzduchu **několik m**, v tkáních: **několik mm**

Ve vzduchu několik m, v tkáních: **cm**



Pojmy a jednotky k hodnocení radiační situace

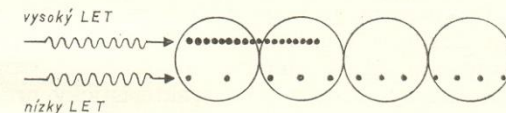
- **expozice** (tj. míra ionizace vzduchu)
 - **absorbovaná dávka** (tj. množství energie absorbované hmotou)
 - **dávkový příkon** – vyjádření absorbované dávky za jednotku času (**Gy/h**)
 - **dávkový ekvivalent** (tj. dávka vážená koeficienty, které charakterizují relativní biologickou účinnost - RBU)
 - **aktivita** - veličina používaná ke stanovení množství radionuklidů (**becquerel**) - počet radioaktivních přeměn za sekundu
-

Energie ionizujícího záření - LET

- energie ionizujícího záření se vyjadřuje **v elektronvoltech (eV), (keV, MeV)**
- 1 eV je energie, kterou získá elektron urychlený potenciálním spádem 1V
- **Lineární přenos energie** (Linear Energy Transfer – **LET**) vyjadřuje přenos energie na jednotku dráhy, vyjadřuje se v **MeV či keV/μm** – vztah k **hustotě ionizace - (hustě x řídce ionizující záření)**

Tabulka č. 1: Druhy záření ve vztahu k hustotě ionizace

| Druh záření a energetická rozmezí | LET – hustota ionizace |
|---|------------------------|
| Fotony, všechny energie | Nízká |
| Elektrony, všechny energie | Nízká |
| Neutrony, energie do 10 keV | Vysoká |
| Neutrony, energie 10 – 100 keV | Vysoká |
| Neutrony, energie 100 keV – 2 MeV | Velmi vysoká |
| Neutrony, energie 2 – 20 MeV | Vysoká |
| Neutrony, energie nad 20 MeV | Vysoká |
| Protony, energie 2 MeV | Vysoká |
| Alfa částice, štěpné fragmenty, těžká jádra | Velmi vysoká |



Obr. 43. Znárodnenie relatívnej hustoty ionizácie v citlivom objeme pri vysokom a nízkom LET

Závislosť biologického účinku od hustoty ionizácie znázorňuje podľa zásahovej teórie obr. 43. Vidíme, že žiarenie nízkej ionizačnej hustoty produkuje difúznú ionizáciu v celom prostredí, kým častice s vysokým LET majú krátku dráhu a hustú ionizáciu, takže žiarenie nezasiahne niektoré zo znázornených citlivých objemov. Podľa zásahovej teórie sa môže biologický účinok dosiahnuť jednou ionizáciou v citlivom objeme, kým ostatné sú v ňom nepotrebné. Ak platí tento predpoklad — a zdá sa, že pre jednoduché chemické a biologické systémy áno —, žiarenie s níz-

Různé typy záření = různý relativní biologický účinek (RBU)

DRUH ŽIARENIA

Použitý druh žiarenia a jeho energia rozhodujú nielen o priestorovom rozložení dávky, ale aj o biologickom účinku žiarenia. Na vyjadrenie biologickej účinnosti žiarenia sa používa pojem **RBE — relatívny biologický efekt**. Faktor RBE udáva, koľkokrát je skúmané žiarenie biologicky účinnejšie ako lúče X alebo lúče γ . Vyjadruje sa pomerom dávok žiarenia (D) udanými v jednotkách rad, ktoré majú rovnaký biologický účinok:

$$RBE = \frac{D_X \text{ alebo } \gamma}{D \text{ porovnávané lúče}}$$

Predpokladajú sa pritom rovnaké ožarovacie podmienky — intenzita žiarenia, obsah kyslíka, zloženie prostredia a pod. Približné hodnoty RBE sú:

| | |
|--------------------------|---------|
| lúče X a lúče γ | 1 |
| lúče β | 1 |
| lúče α | 10 — 20 |
| pomalé a rýchle neutróny | 5 — 10 |
| protóny | 10 |

Z týchto údajov vyplýva, že napr. rovnaká absorbovaná dávka žiarenia α je 10 — 20-násobne biologicky účinnejšia ako rovnaká dávka žiarenia γ .

Pri každom druhu žiarenia sa faktor RBE mení pri zmene energie lúčov i pri zmene absorbujúceho biologického materiálu. Udávané hodnoty faktorov RBE sú len približné. Rozdiely sú aj pri fotónoch, ktorých základný faktor sa rovná hodnote jeden:

| | |
|-----------------------------|-----|
| rtg lúče (200 kV) | 1 |
| lúče $\gamma^{60}\text{Co}$ | 0,8 |
| lúče X (22 MeV) | 0,7 |

jakostní faktor Q

Jednotky dávky ionizujícího záření

There are several units used to measure levels of ionizing radiation.

R - stará jednotka – ionizace

1. The Roentgen, **R** is a measure of the exposure dose to an ionizing radiation. **1 R = 2.58×10^{-4} C/kg** (coulombs per kilogram) of dry air at STP (standard temperature and pressure)
Not used for particle radiation
1 R = $2,083 \times 10^9$ iontových párů v 1 cm^3 vzduchu

2. The radiation absorbed dose.
1 rad = 0.01 J/kg **100 rad = 1 Gy**
Used for all types of ionizing radiation

Dávkový příkon - $\mu\text{G}/\text{hod}$

3. The roentgen equivalent man.
rem = rad x QF (quality factor)
which adjusts the exposure to account for the biological effect of various types of radiation.

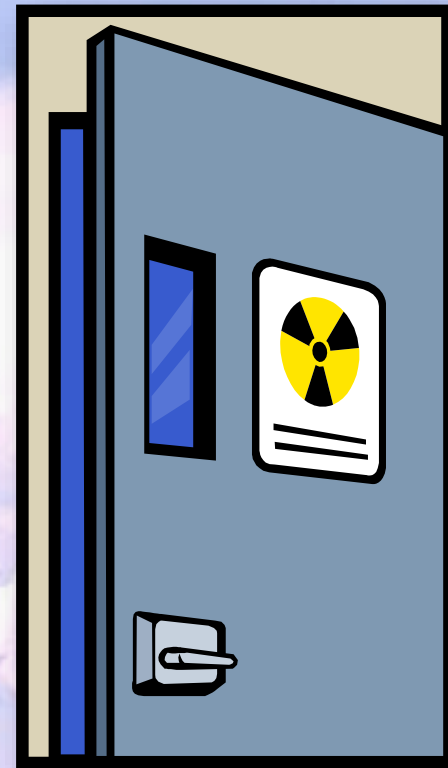
Současné jednotky dávky záření

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg} = 1 \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$$

- **Gray** je **mírou fyzikálních účinků** ionizujícího záření, která **nevyjadřuje jeho účinky na živé organismy**. Např. ozáření celého těla člověka dávkou asi 10 až 20 Gy je smrtelné, ačkoliv odpovídá energii pouze asi 1 kJ, kterou lidský organismus získá asi ze čtvrt gramu cukru.
 - **Sievert** je jednotka, která má zahrnovat biologické účinky záření, v závislosti na druhu záření a jeho energii.
 - **Sievert (Sv), mSv** je jednotkou **dávkového ekvivalentu** ionizujícího záření. Je pojmenována po Rolfu Sievertovi, průkopníkovi radiační ochrany.
 - **1 Sv** je taková absorbovaná dávka, která při jakémkoliv typu ionizujícího záření vyvolá v organické látce **stejný biologický účinek**. Jednotkou je **J/kg** a vypočítá se jako **$D \times Q$** , kde **D** je dávka (Gy) a **Q** je **jakostní faktor**, různý pro různé organické látky a jednotlivé druhy ionizujícího záření.
Pro foton je $Q=1$.
-

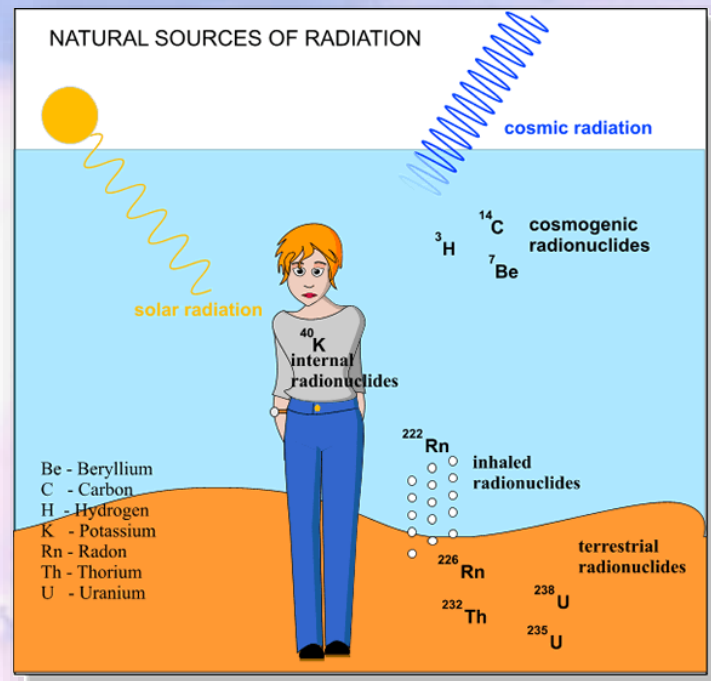
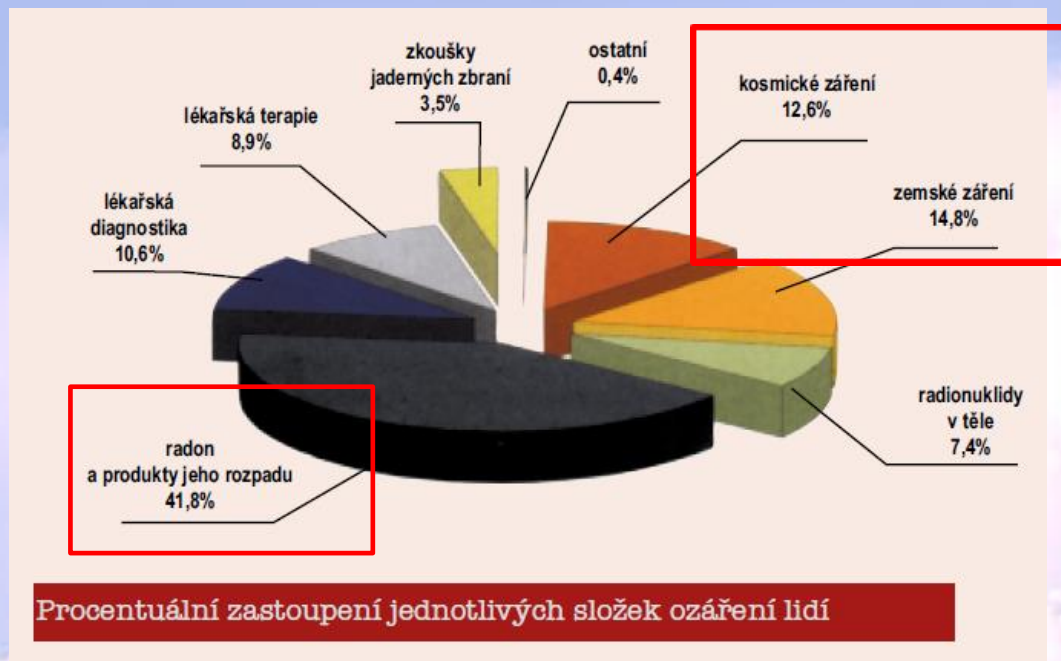
Zdroje záření

- **přírodních zdroje** - z kosmického záření a přírodních radionuklidů
- **umělé zdroje** - (lékařství)
- **vnější ozáření**
- **vnitřní ozáření**
(radionuklidy v lidském těle)



Zdroje ionizujícího záření působící na člověka

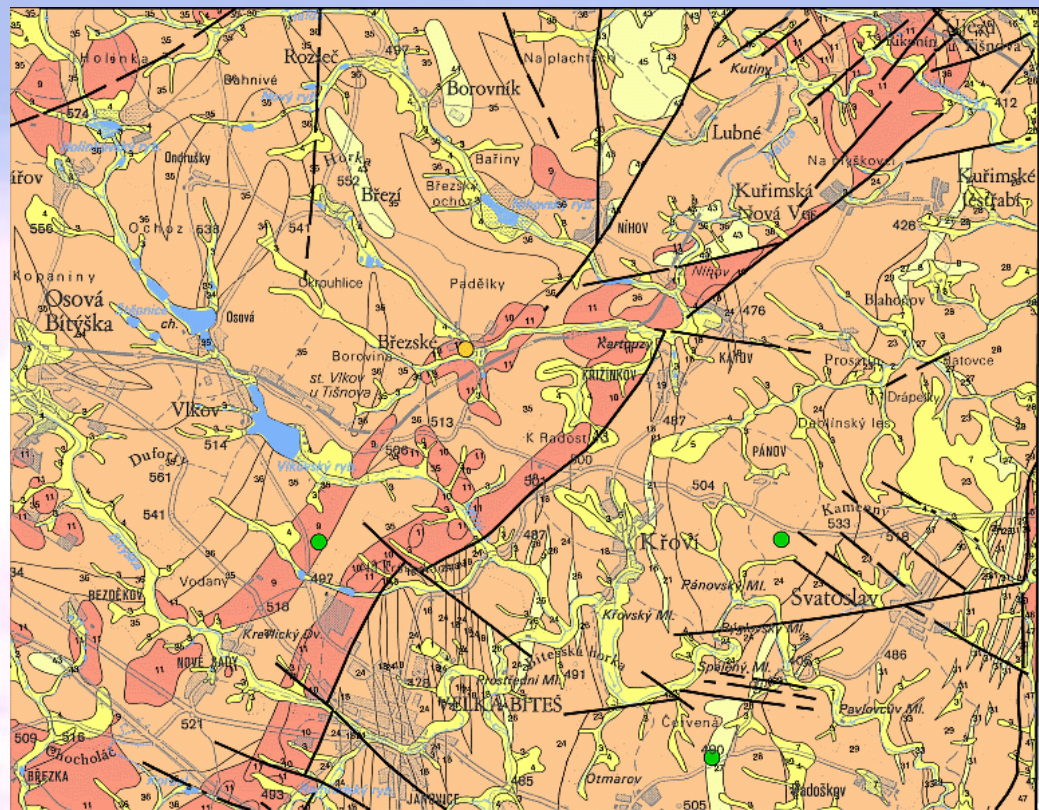
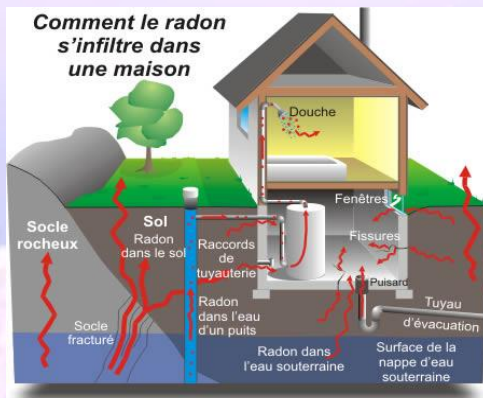
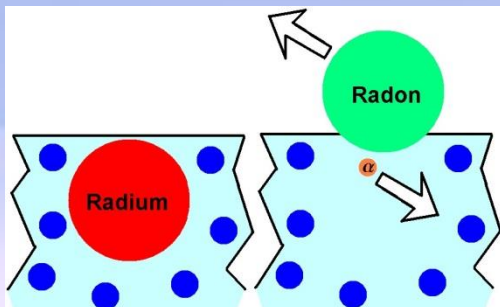
a) přirozené



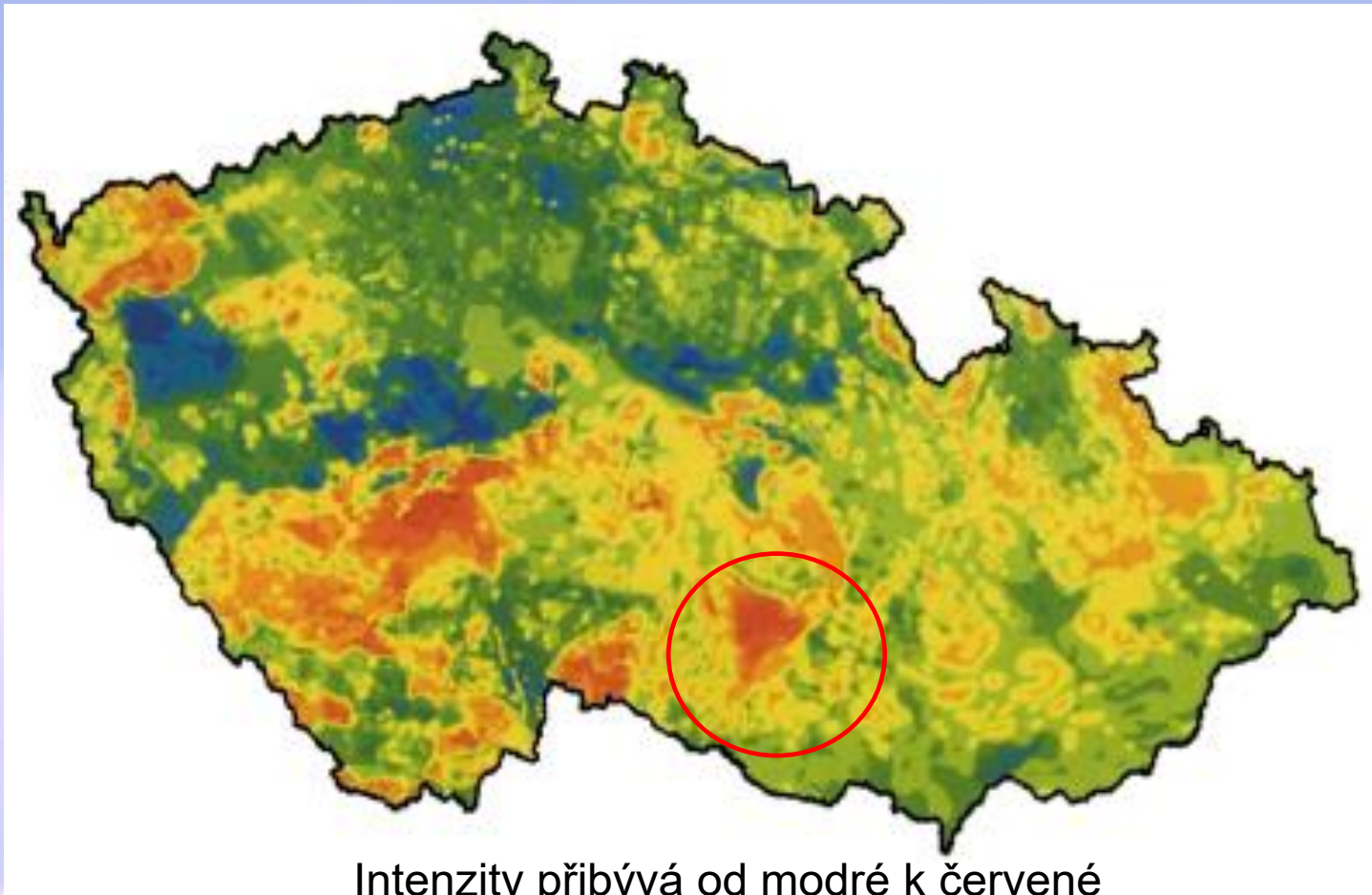
Přirozené zdroje ionizujícího záření nejvíce radon Rn 222

- plyn rozpustný v tucích
- hromadění v kostní dřevě
- leukémie, nádory plic

Rozpad: $U - {}^{226}\text{Ra} - {}^{222}\text{Rn} - \text{Po}$
(vyzáření α částice)



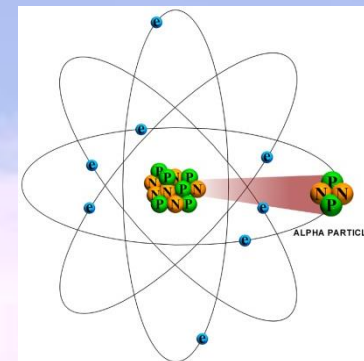
Intenzita radioaktivního záření povrchu v České republice



Intenzity přibývá od modré k červené

Radon a jeho účinky

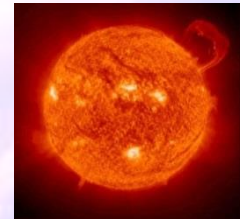
- **Zdroje radonu**
(geologické podloží, stavební materiál, vzduch, podzemní voda)
- **Radon a dům**
Radon se hromadí pod základy domu a dosahuje vysokých koncentrací !
- **Vlastnosti a účinky radonu na lidský organismus**
(Radioaktivní plyn a jeho rozpadové produkty zůstávají v plicích a zhoubně působí na lidský organismus.)
- Dle dlouhodobých výzkumů a statistik se dá konstatovat, že ze sta případů onemocnění rakovinou plic přichází **84 % na vrub kouření** a zbývajících **16 % právě na choroby z ozáření radonem** a jeho rozpadovými produkty.
- **Radon a ochrana**
Pasivní ochrana spočívá v položení protiradonových izolací do podlah a základových desek.
Aktivní ochrana spočívá v prováděném **trvalém odvětrání** jednotlivých obytných místností pomocí ventilace instalované v celém objektu.



Synergie – kouření a expozice Rn – 10 x větší pravděpodobnost CA plic !!!

Přirozené zdroje ionizujícího záření kosmické záření

- **Kosmické záření** je proud energetických částic pocházejících z kosmu, pohybujících se vysokou rychlostí a dopadajících do zemské atmosféry. Jedná se především o:
 - **protony** (85 až 90 %) a **jádra hélia** (9 až 14 %). Zbytek tvoří **elektrony, jádra jiných atomů** a další elementární částice.
- **Sluneční záření – urychlené protony**
 - energie 10^9 eV do cca 10^{20} eV,Částic s energiemi kolem 10^9 eV dopadá na Zemi zhruba **10 tisíc na čtvereční metr za sekundu !**



Přirozené zdroje ionizujícího záření kosmické záření ovlivňuje piloty a posádky

Cosmic Radiation



Cosmic radiation comes from our sun, supernovas, and quasars. Earth's atmosphere is very good at shielding cosmic radiation, but some places on earth receive more radiation than others because the thickness of the atmosphere varies from place to place.



You may also be exposed to cosmic radiation during air travel. Jets that fly above 60,000 feet are required to have a radiation detector in the cockpit to warn crews of high radiation levels.

To estimate in flight radiation dose, click [here](#).

Questions about course content? Contact Laurie Scholl at 353-5389 or laura.scholl@uiowa.edu
Copyright © Health Protection Office - The University of Iowa



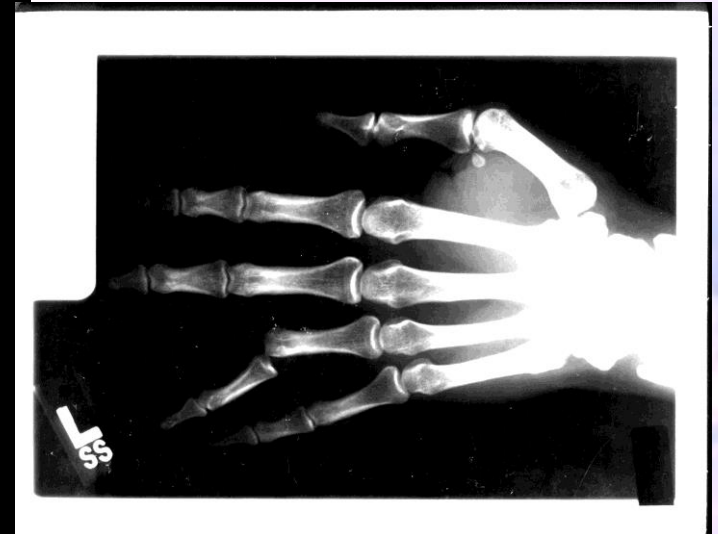
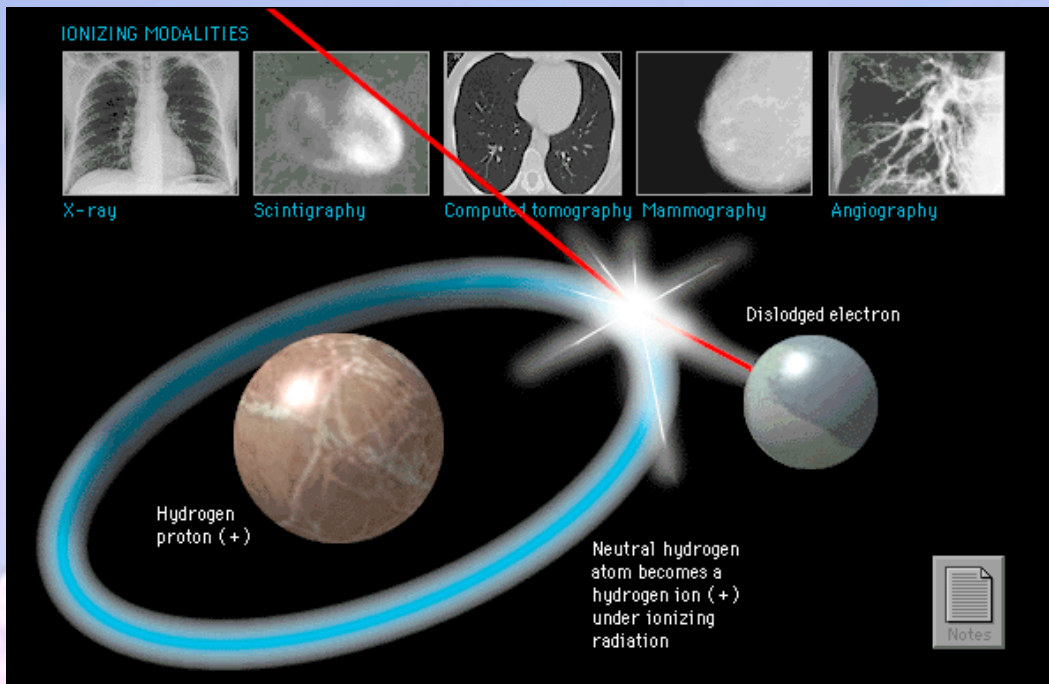
Average Radiation Doses of the Flight
Crews for the Apollo Missions

| Apollo Mission | Skin Dose, rads |
|----------------|-----------------|
| 7 | 0.16 |
| 8 | .16 |
| 9 | .20 |
| 10 | .48 |
| 11 | .18 |
| 12 | .58 |
| 13 | .24 |
| 14 | 1.14 |
| 15 | .30 |
| 16 | .51 |
| 17 | .55 |

Sluneční erupce po přistání ? ←

Využití ionizujícího záření v lékařství

- **diagnostika**
- **terapie** - celotělové/lokalizované ozařování, využití radioizotopů – př. štítná žláza



Tab. 1 Typické hodnoty efektivních dávek pro vybraná konvenční rentgenová a CT vyšetření

| Diagnostický výkon | | Typické efektivní dávky (mSv) | Přibližná doba pro stejné ozáření z přírodních zdrojů |
|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|
| <i>Konvenční rentgenová vyšetření</i> | Končetiny a klouby | < 0,01 | < 1,5 dne |
| | Plíce (jeden PA snímek) | 0,02 | 3 dny |
| | Lebka | 0,07 | 11 dní |
| | Mamografie (skreening) | 0,1 | 15 dnů |
| | Kyčle | 0,3 | 7 týdnů |
| | Pánev, hrudní páteř | 0,7 | 4 měsíce |
| | Břicho | 1,0 | 6 měsíců |
| | Bederní páteř | 1,3 | 7 měsíců |
| | Polykací akt | 1,5 | 8 měsíců |
| | IVU | 2,5 | 14 měsíců |
| | Vyšetření žaludku, střevní pasáž | 3 | 16 měsíců |
| | Irigoskopie | 7 | 3,2 roku |
| <i>CT vyšetření</i> | CT hlavy | 2,3 | 1 rok |
| | CT hrudníku | 8 | 3,6 roku |
| | CT břicha nebo pánve | 10 | 4,5 roku |

Radiační dávky

- Za rok obdrží člověk přirozenou dávku **2,5 až 3,0 mSv**. K této hodnotě je potřeba připočítat individuální dávkový ekvivalent. Tak např. člověk sledující **televizi 1 hodinu denně si připočítá 0,01 mSv za rok**, člověk žijící v okolí uhelné elektrárny navíc 0,01 mSv za rok, člověk žijící v okolí jaderné elektrárny 0,002 až 0,005 mSv za rok, atd. (ozáření z mikrovlnky, počítače, mobilu, u lékaře, aj.)
 - **Havárie v Černobylu vyzářila kolem 300 000 mSv.**
 - Přírodní pozadí se na některých místech světa **vyznačuje zvýšenou radioaktivitou** hornin. Na těchto místech žijí trvale statisíce lidí bez jakékoliv újmy způsobené zářením. Dávky ozáření a limity lze vidět z následující tabulky.
 - **limit pro pracovníka se zářením 50 mSv/rok**
 - **přírodní radiační pozadí občana ČR 2,5 až 3 mSv/rok**
 - přírodní radiační pozadí občana Kerali v Indii **17 mSv/rok**
 - přírodní radiační pozadí občana Guapari v Brazílii **175 mSv/rok**
 - přírodní radiační pozadí občana Ramsaru v Iránu **400 mSv/rok**
 - pracovník JE Dukovany obdrží **0,4 mSv/rok**
 - obyvatelstvo v okolí JE Dukovany obdrží 0,005 mSv/rok
 - **3 lety nadzvukovým letadlem Praha - USA 0,38 mSv/rok**
-



**Hodnota radiačního
pozadí**

**16.11.2017
Obec Dukovany**

Použití radioizotopů v biologii – nejčastěji beta zářiče

- **Beta zářiče** – dolet ve vzduchu i 1 m, pronikavost ve tkáni několik mm
- např. značení DNA – autoradiografie
- použití **$^3\text{HdTh}$, ^{32}P**

Metody stanovení délky buněčného cyklu.

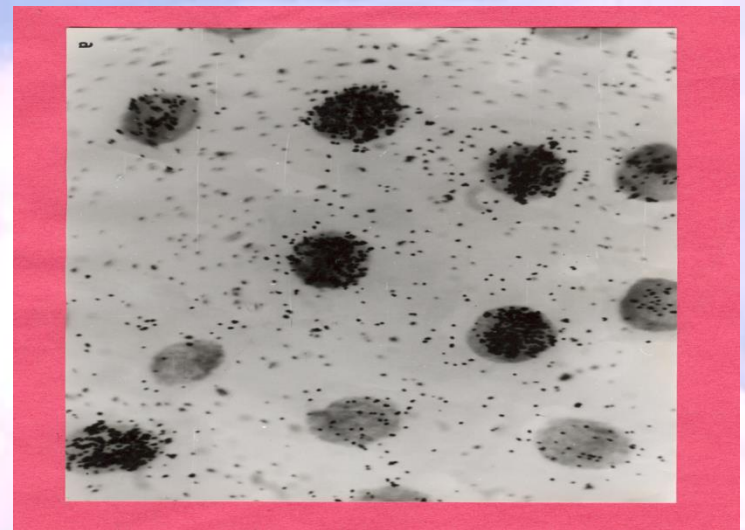
a) metody autoradiografické.

Princip autoradiografické metody stanovení délky buněčného cyklu:

- hodnocení četnosti značených mitóz v závislosti na čase

Postup:

1. Kultivace buněk v roztoku obsahujícím radioaktivní látku. (pulzní značení)
2. Odběr materiálu, fixace (usmrcení buněk).
3. Hydrolýza v 1 N HCl při 60 °C.
4. Barvení chromosomů v Schiffově reagens (Feulgenova reakce).
5. Zhotovení roztlakových preparátů - sušení.
6. Nanesení radioaktivní emulze (dipping, stripping metoda) - Ilford, Kodak.
7. Expozice ve tmě (10 - 21 dnů).
8. Vyvolávání, ustalování, vypírání autoradiogramů.
9. Hodnocení autoradiogramů.
10. Grafické vyjádření počtu značených mitóz v závislosti na čase, odhad parametrů jednotlivých fází buněčného cyklu.



Ionizující záření a jaderná energetika

- výpustě jaderných elektráren

- **radioaktivní odpad**

96 % uran 235, 1% plutonium, izotopy **stroncia a cesia**

Dukovany - 56 tun ročně !!!

- **havárie JE** – únik radioaktivních látek

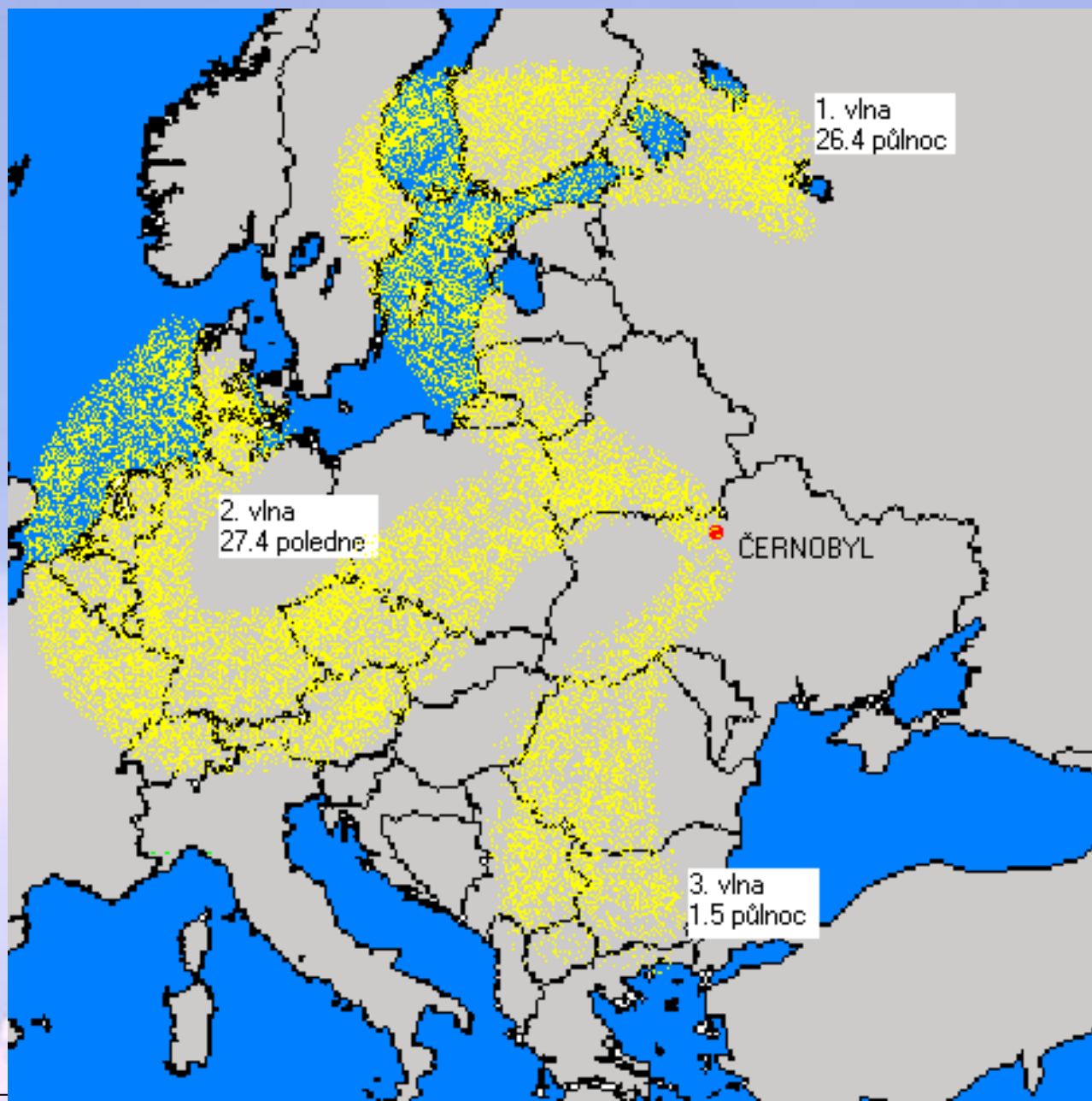


Havárie jaderné elektrárny v Černobylu



- **Černobyl – 26. duben 1986**
- únik radioaktivity $1-2 \cdot 10^{18}$ Bq
- **ekvivalent 90 atom. bomb** svržených na Hirošimu
- evakuace 135 000 obyvatel/30 km
- kolektivní dávka $1,6 \cdot 10^4$ Sv

Příčiny: odpojení automatického havarijního systému, provoz na nepřipustně nízkých hladinách výkonu, selhání obsluhy



Černobyl a ČR

- Následky jaderné havárie elektrárny Černobyl byly patrné i na území tehdejší ČSSR. Kontaminované vzdušné masy a s nimi **postupující radioaktivní zamoření se k nám dostaly z východu a později naše území zasáhly ještě jednou poté, co se vzdušná vlna odrazila od Alp a putovala zpět směrem na Polsko.**
 - První znaky signalizující radioaktivní zamoření v důsledku příchodu kontaminovaných vzdušných mas, přicházejících z Černobylu, zachytili pracovníci [Jaderné elektrárny Dukovany](#), a to v průběhu noci z **29. 4. na 30. 4. 1986.**
 - Ze zdravotního hlediska nejdůležitějšími radioaktivními látkami způsobující radioaktivní zamoření byly:
 - cesium a jód**
 - **jód s poločasem rozpadu 8 dní** mohl být potenciálně nebezpečný pouze v prvních dnech po havárii. **Cesium s poločasem rozpadu 30 let se dostalo do potravinového řetězce.**
 - **Nejvyšší** objemové aktivity jódu na našem území byly naměřeny ve dnech **30. 4. a 1. 5. 1986.**
 - Úřady v ČSSR vyvíjely snahu **omezit radioaktivní zamoření potravin**, když největší kontaminace radioaktivním jódem byla očekávána u **mléka a čerstvé listové zeleniny.**
-

- Za jednoznačně prokázaný pozdní účinek havárie v Černobylu, jehož příčinou je radioaktivní zamoření, je považován **zvýšený výskyt rakoviny štítné žlázy u jedinců ozářených v dětském věku (tzn. do 18 let věku)**. Šlo o děti z Běloruska a v menší míře z Ruska a Ukrajiny, které byly zasaženy **radioaktivním jódem (I131)** jak vdechnutím, tak zejména v důsledku pití mléka od krav, které se pásly na kontaminované trávě.
 - Ve skupině **přímých likvidátorů jaderné havárie** (tedy zaměstnanci, hasiči, záchranáři, asanační pracovníci, atd.), kteří byli zasaženi vyšší dávkou radiace (v průměru 107 mSv), byla zaznamenána **zvýšená úmrtnost způsobená leukémií, jinými nádorovými nemocemi či nemocemi oběhového systému vyvolanými radiací** v důsledku jaderné havárie. Počet takovýchto úmrtí byl odhadován na zhruba **230**.
-

Odborníci radikálně snížili počet obětí Černobylu

- **Trosky Černobylu stále ohrožují lidi žijící okolo jaderné elektrárny.**
Odborníci odhadují, že v souvislosti s výbuchem v ukrajinské jaderné elektrárně Černobyl, zahynuly asi **4 000 lidí**. Podstatně tak snížili předešlé statistiky, jež hovořily o desítkách tisících mrtvých. Informaci zveřejnila OSN. 6.9. 2005
 - **VÍDEŇ - Ozáření přímo podlehl 59 lidí, z toho dva lidé zahynuli při explozi a 28 dalších ještě v roce 1986. Dalších 3940 zahynulo během následujících měsíců a let na rakovinu.**
 - **"Celkově mohlo kvůli vystavení radiaci zemřít 4000 lidí,"** píše se ve zprávě, která by měla být v úterý a ve středu představena na mezinárodní konferenci jaderných expertů ve Vídni. Podle ní vysoká dávka záření zasáhla asi **600 tisíc osob**. Šlo většinou o pracovníky elektrárny, záchranáře, hasiče a obyvatelé žijící v okolí vybuchlého reaktoru.
 - **"Dopady neštěstí na lidské zdraví byly strašlivé, ale celkově vzato nebyly jeho účinky na veřejné zdraví zdaleka tak vážné, jak se myslelo původně,"** uvádí ve zprávě Michael Repacholi ze Světové zdravotnické organizace (WHO).
-

Jaderné zbraně a ionizující záření

Jaderné zbraně:

A) v užším smyslu

1. Štěpné zbraně s obsahem ^{235}U nebo ^{239}Pu – výbuch - řetězová reakce štěpného materiálu (ekvivalent desítek a stovek TNT)

2. Termonukleární zbraň (vodíková bomba) – výbuch – spuštění jaderné syntézy (ekvivalent megatun TNT)

3. Neutronové zbraně – kombinace předchozích zbraní – štěpný materiál **americium** či **californium**. Energie se uvoňuje ve formě ionizujícího záření s převahou **neutronů**

B) izotopické zbraně – jakékoliv zařízení způsobující kontaminaci prostředí radioaktivními látkami bez použití jaderné detonace (tzv. „špinavá bomba“). Poškození organismu **radionuklidy** – ^{137}Cs , ^{90}Sr a ^{131}I .

Radioaktivní stopa

Radioaktivní částice vznikající při výbuchu obsahují:

- **směs štěpných produktů, sublimované předměty, zemina, nerozštěpený materiál**

Radioaktivní spad:

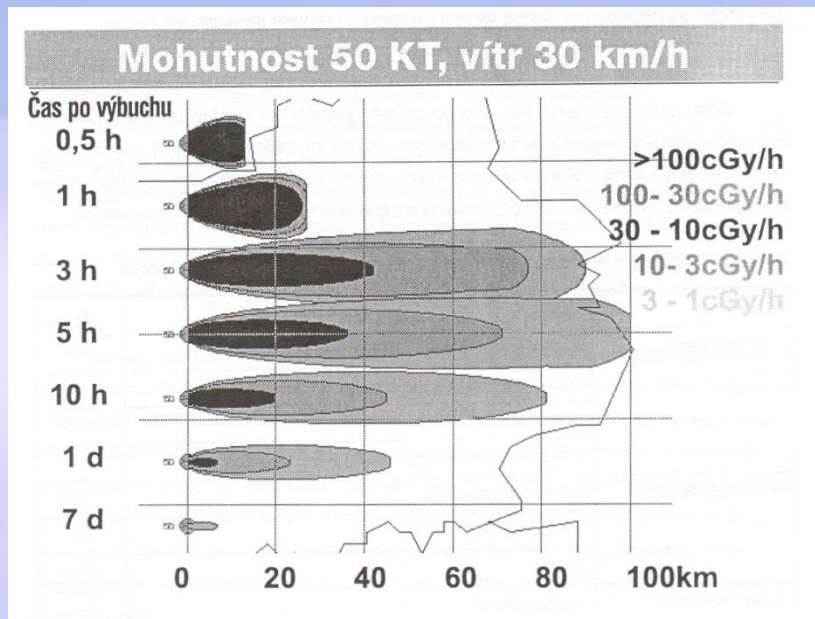
- **lokální** (obsahuje částice **nad velikost 20-40 μm**)
- **globální** (obsahuje částice **20 μm** a menší, které rychle stoupají do stratosféry a jsou unášeny větrnými proudy)

Radionuklidy obsažené v radioaktivním mraku lze rozdělit na:

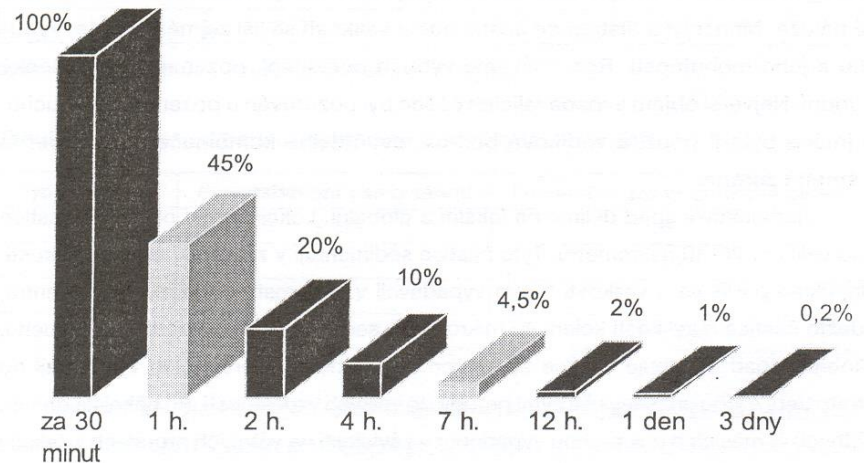
- nevstřebatelné** nebo málo vstřebatelné – těžké kovy, lanthanoidy, transurany
- středně dobře vstřebatelné** – alkalické prvky – **stroncium**,
barium
vytěsňuje vápník z kostí
- velmi dobře vstřebatelné** – **cesium a jód**
štítná žláza

Radioaktivní stopa – úroveň ozáření „sedmičkové pravidlo“

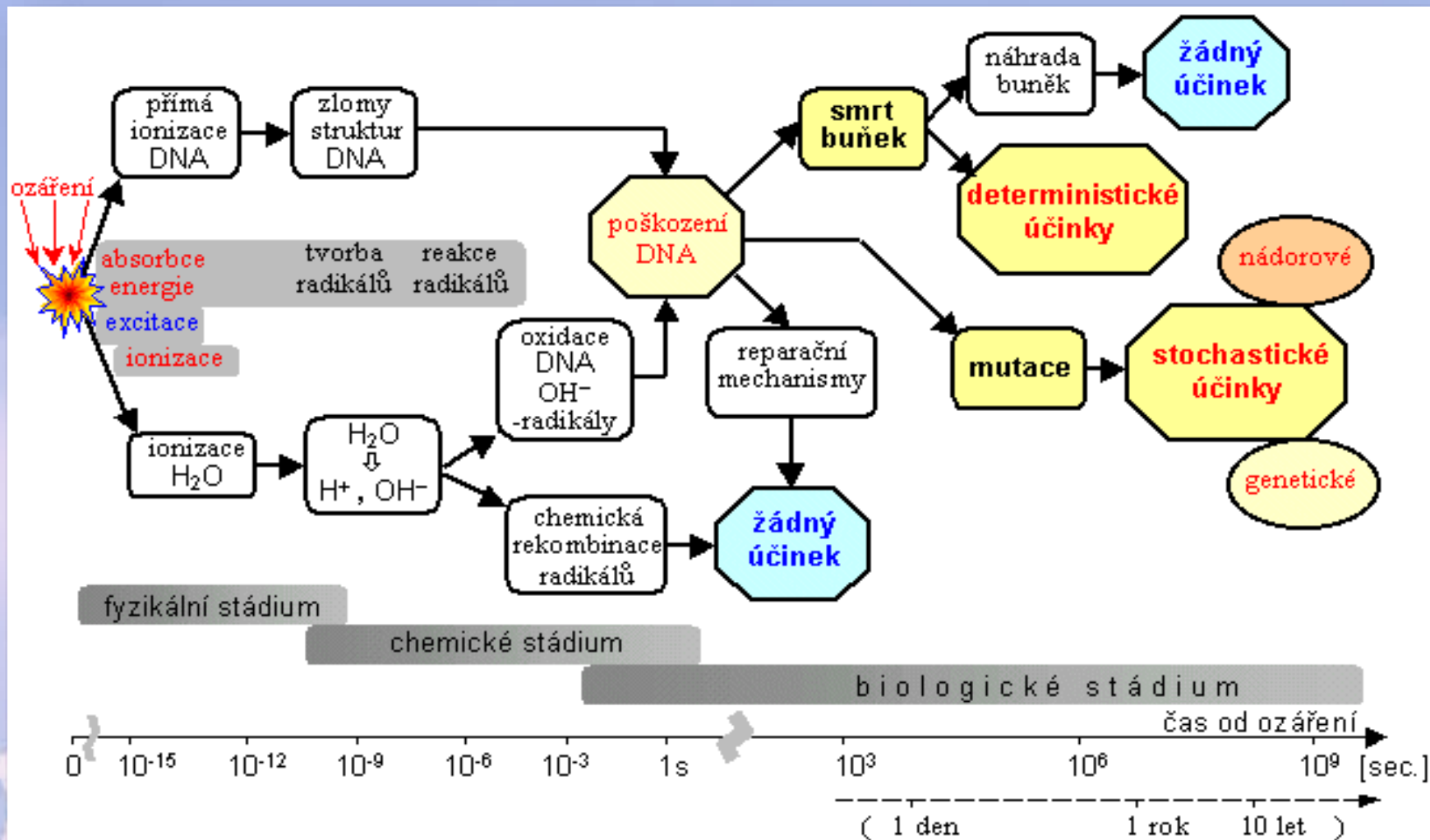
Úroveň dávkového příkonu **poklesne desetinásobně** za sedminásobný čas od výbuchu



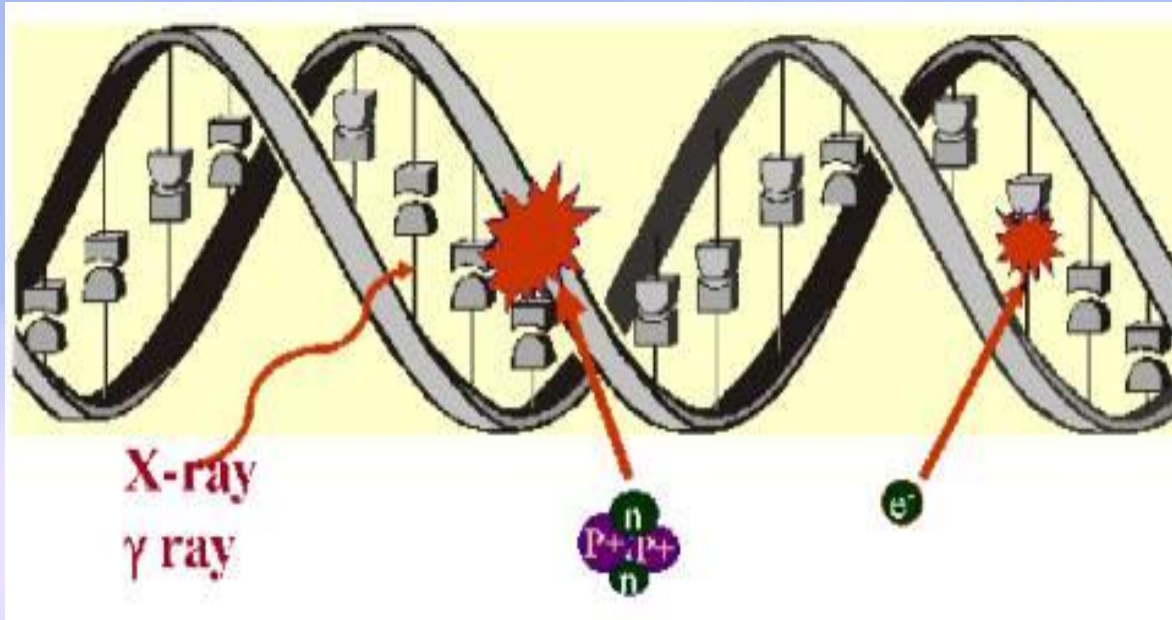
Graf č. 2: Přibližná dynamika dávkového příkonu směsi štěpných produktů potvrzujících tzv. sedmičkové pravidlo



Souhrnné účinky ionizujícího záření na molekulární a buněčné úrovni

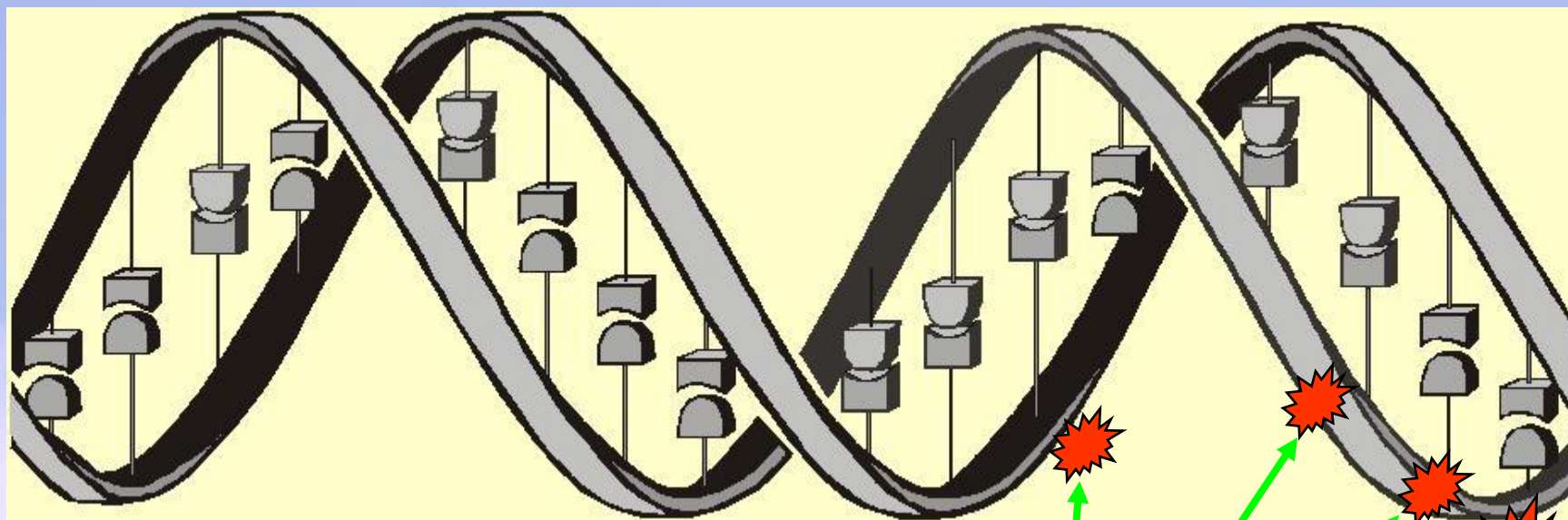


Přímý účinek ionizujícího záření na DNA – důsledek interakce záření s DNA

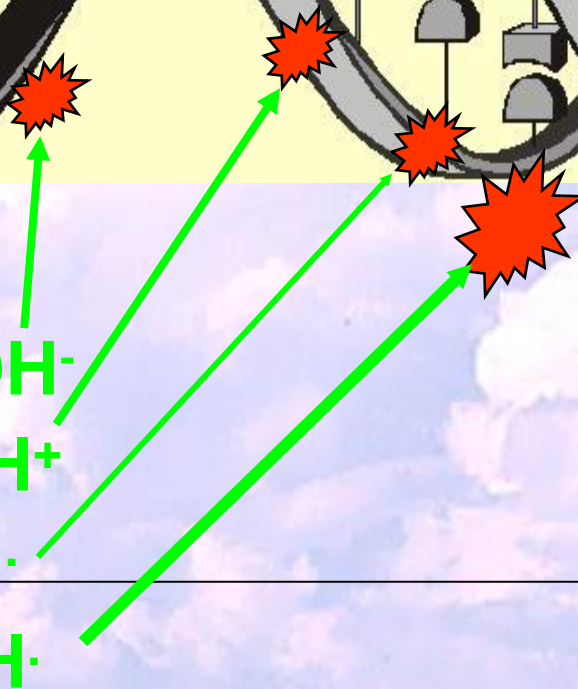
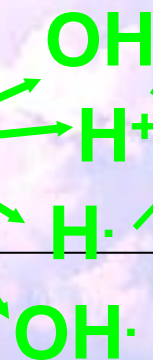
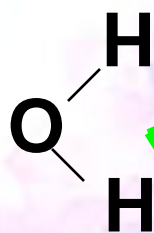


- přerušení vazeb, zlomy v DNA
- vznik radikálů
- reakce s jinými organickými molekulami
- lokální denaturace DNA
- tautomerní přesmyky

Nepřímý účinek ionizujícího záření radikály sekundárně napadají DNA



paprsky X
paprsky γ



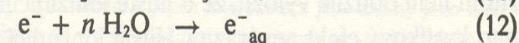
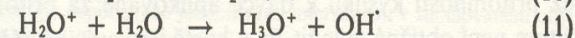
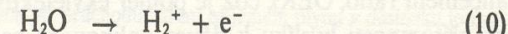
Nepřímý účinek záření (radikálová teorie)

**Biologický materiál – tvořen
ze 70 % H₂O !!!**

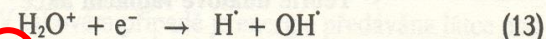
**Radiolýza vody –
molekula vody ztrácí
elektron**

Volné radikály jsou vysoce reaktivní částice, které mají ve své struktuře **nepárový elektron**, takže vstupují snadno do řady reakcí, např. s vodíkem nebo s nenasycenými vazbami organických molekul

Ionizující záření způsobuje ve vodě **radiolýzu**. Při ní se uplatňují zejména tyto reakce (volný radikál se značí tečkou u chemického symbolu):



V reakci 11 vzniká **hydroxylový radikál OH[·]**, který má oxidační schopnosti, v reakci 12 **vzniká hydratovaný elektron e_{aq}⁻**, který redukuje. Hydroxylový radikál, který představuje hlavní oxidační produkt radiolýzy vody, vzniká také jinými reakcemi, např.



Vodíkový radikál H[·] má zvláštní význam v tom, že může působit redukčně i oxidačně. **V přítomnosti kyslíku** vzniká z něho silně oxidačně působící **hydroperoxylový radikál HO₂[·]**:

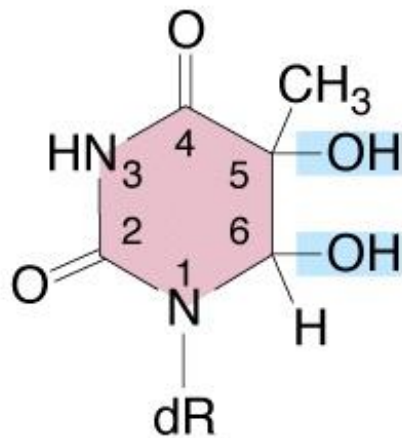


Vzniklé radikály vstupují do dvou typů reakcí, které jsou ve vzájemné kompetici. Mohou jednak reagovat s molekulami rozpuštěné látky, jednak vstupovat do vzájemných reakcí radikálů vzniklých radiolýzou vody (rekombinace radikálů). O podílu těchto dvou procesů a výsledném působení radikálů rozhodují další podmínky.

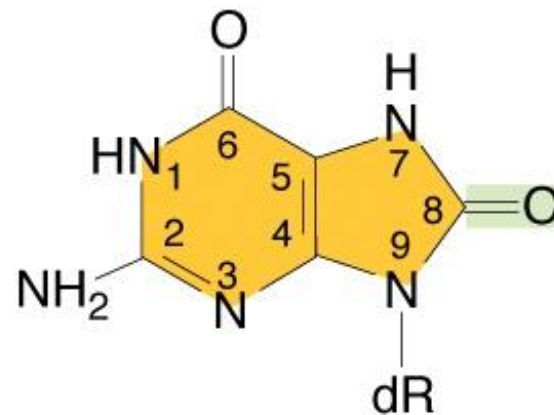
Při uvážení všech proměnných podmínek vznik a další kinetiku volných radikálů je zřejmé, že **v ozářené tkáni nemusí dojít k rovnocennému uplatnění redukujících a oxidujících částic. Při běžných podmínkách ozáření převládá v živých systémech účinek hydroxylových a hydroperoxylových radikálů**, které jsou v ozářené tkáni v nadbytku. Tyto radikály zprostředkují dalšími reakcemi peroxidické změny funkčně významných makromolekul v buňce. Teorie nepřímého

Zesilující vliv kyslíku O₂- kyslíkový efekt

Příklady oxidativní poškození bází DNA



Thymidine glycol

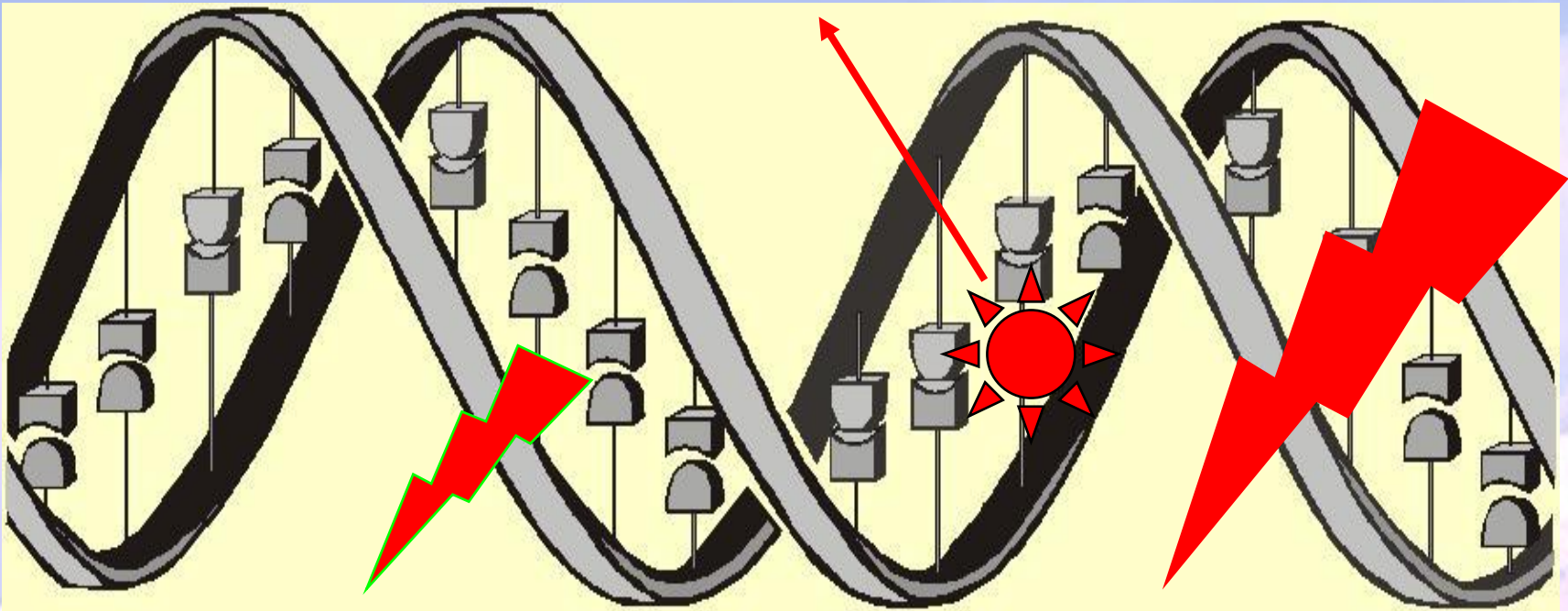


8-Oxo-7-hydrodeoxyguanosine
(8-oxodG)

Kolísavé párování s C nebo A

Radiačně-indukované poškození molekuly DNA - četnost

Poškození bází: 1000-2000 per 1 Gy



Zlomy jednořetězcové
500-1000 per 1 Gy

Zlomy dvouřetězcové
40-50 per 1 Gy

Biologické účinky ionizujícího záření

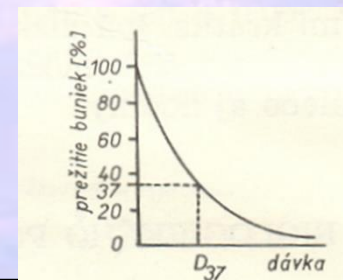
- dávka 1000 rad – zvýší teplotu těla u člověka pouze o 0,002 °C, ale způsobí smrt !!!

PROČ ?

Vysvětlení:

Zásahová teorie – vytvořena na základě interpretace křivek přežití

- předpoklad výskytu **citlivého terče** v buňce (**jádro**), jehož zásah zničí buňku – na poškození stačí **jediný zásah**
- na porovnávání radiosenzitivity rozličných buněk se používá **charakteristická dávka D_{37}** (přežívá 37 % ozářených buněk – **při průměrném 1 zásahu citlivého terče**)



Obr. 33. Krivka přežívání buněk

Molekulárně biologická teorie účinků ionizujícího záření (Chadwick a Leenhouts 1981)

- předpokládaným **terčem** v buňce je **dvojvlákno DNA**
- primární efekt záření – **dvojvláknový zlom v DNA (DSB)**
- zlom může vzniknout při průchodu **jediné částice** či v důsledku průchodu **dvou prostorově blízkých** ionizujících částic
- počet dvojitých zlomů: **$N = \alpha D + \beta D^2$**
(**D** – dávka, **α** , **β** – koeficienty závisující na buněčném prostředí)

K poškození buňky dochází při kombinaci dvou primárních dějů odehrávajících se na dvojvláknech nukleové kyseliny DNA, tvořící jádro buňky, přičemž poškození je pravděpodobnostně závislé na počtu vzniklých zlomů a na působení reparačních procesů. **Částice "řídce" ionizujícího záření, tj. beta a gama, vytvářejí při svém průchodu kritickým místem pouze po jednom primárním narušení (zlomu)**, takže k definitivnímu vzniku poškození je třeba průchodu **dvou jednotlivých částic daným místem rychle po sobě** - počet těchto poškození pak závisí převážně na druhé mocnině dávky, pro menší dávky je poškození výrazně nižší. **Částice "hustě" ionizujícího záření (alfa, neutrony, protony) jsou schopny při jediném průchodu kritickým místem vyvolat dvě a více primárních poruch**, což stačí ke vzniku reálného poškození, takže počet poškození, tj. radiační účinek, je zde přímo úměrný dávce záření; poškození zde **vzniká snadněji, tyto druhy záření mají vyšší biologickou účinnost**.

Strategie eukaryotických buněk na radiačně-indukované poškození DNA

Odpovídající odpověď – **reparace DNA** či indukce **buněčné smrti**

- **DSB (dvouvláknové zlomy) – rozhodující léze v DNA po účinku ionizujícího záření !!!**
- **Vznik chromozomových aberací – hlavní příčina letálního účinku**

Oprava:

A) **homologní rekombinace** (G2/M fáze)

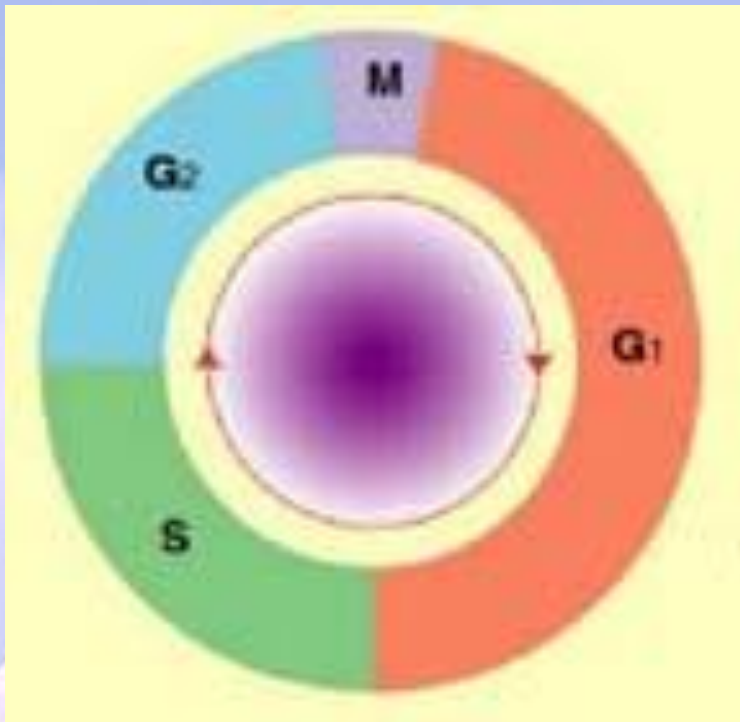
B) **nehomologní spojení – NHEJ** (G1 fáze)

Účinek ionizujícího záření na buňku

Reverzibilní vs. ireverzibilní změny



Reparace DNA



Hlavní typy radiačního poškození buněk

- **intermitotická smrt buňky**

(vysoké dávky záření, destrukce jaderné hmoty, porucha mitochondrií, oxidativní fosforylace, narušení iontové rovnováhy) - **nekróza, masivně apoptóza (funkční gen p53)**

- **mitotická smrt** (zástava mitózy, fragmentace chromozomů, chromozomové aberace) ▼

- **zástava či zpomalení syntézy DNA, transkripce DNA**

- **zástava či zpomalení mitotického dělení**

- **poškození genetického materiálu**

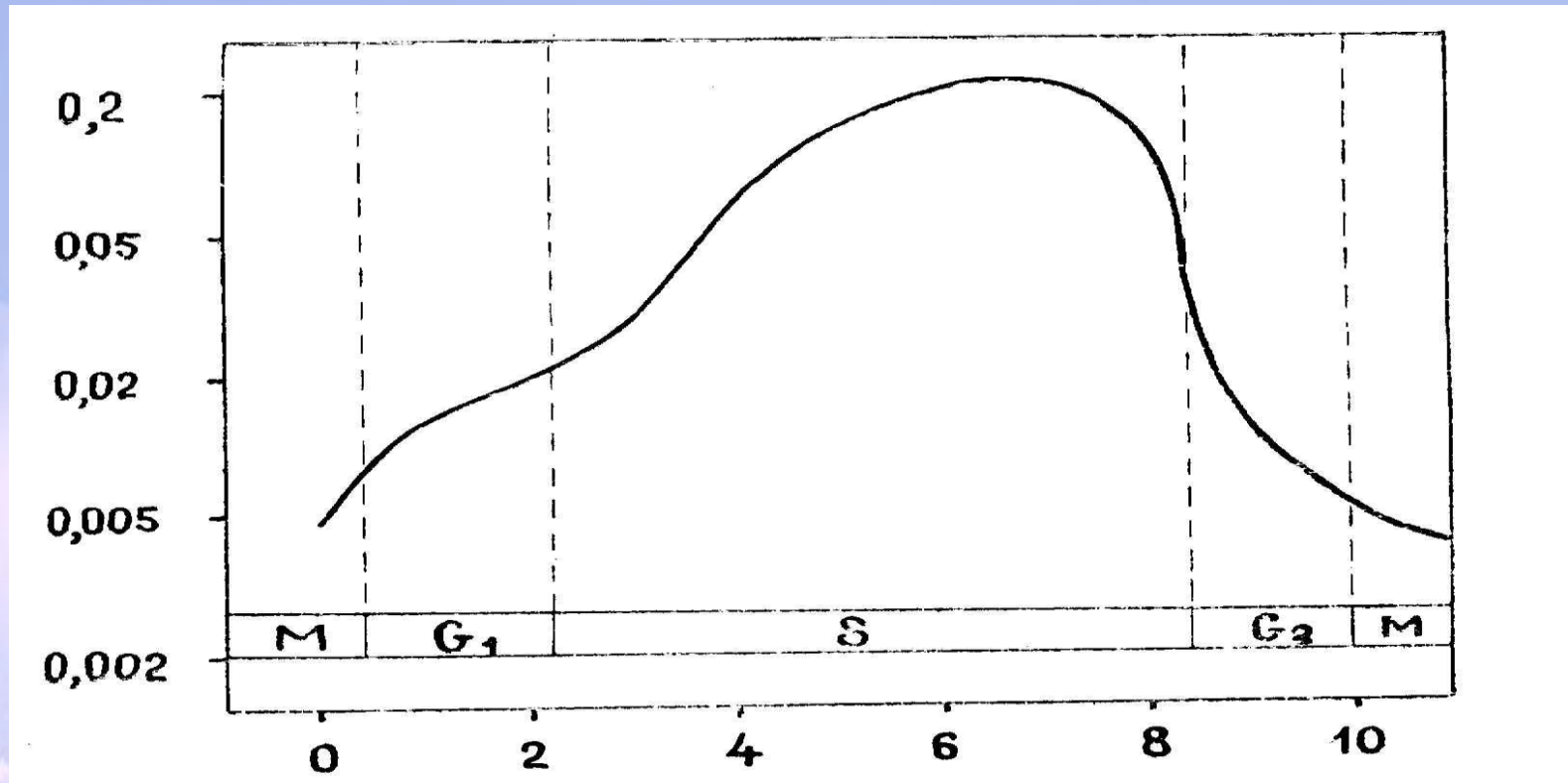
Účinek ionizujícího záření na buňky

Vnímavost buňky vůči účinkům ionizujícího záření se mění v průběhu jejího buněčného cyklu – největší je v ranných stádiích mitózy.

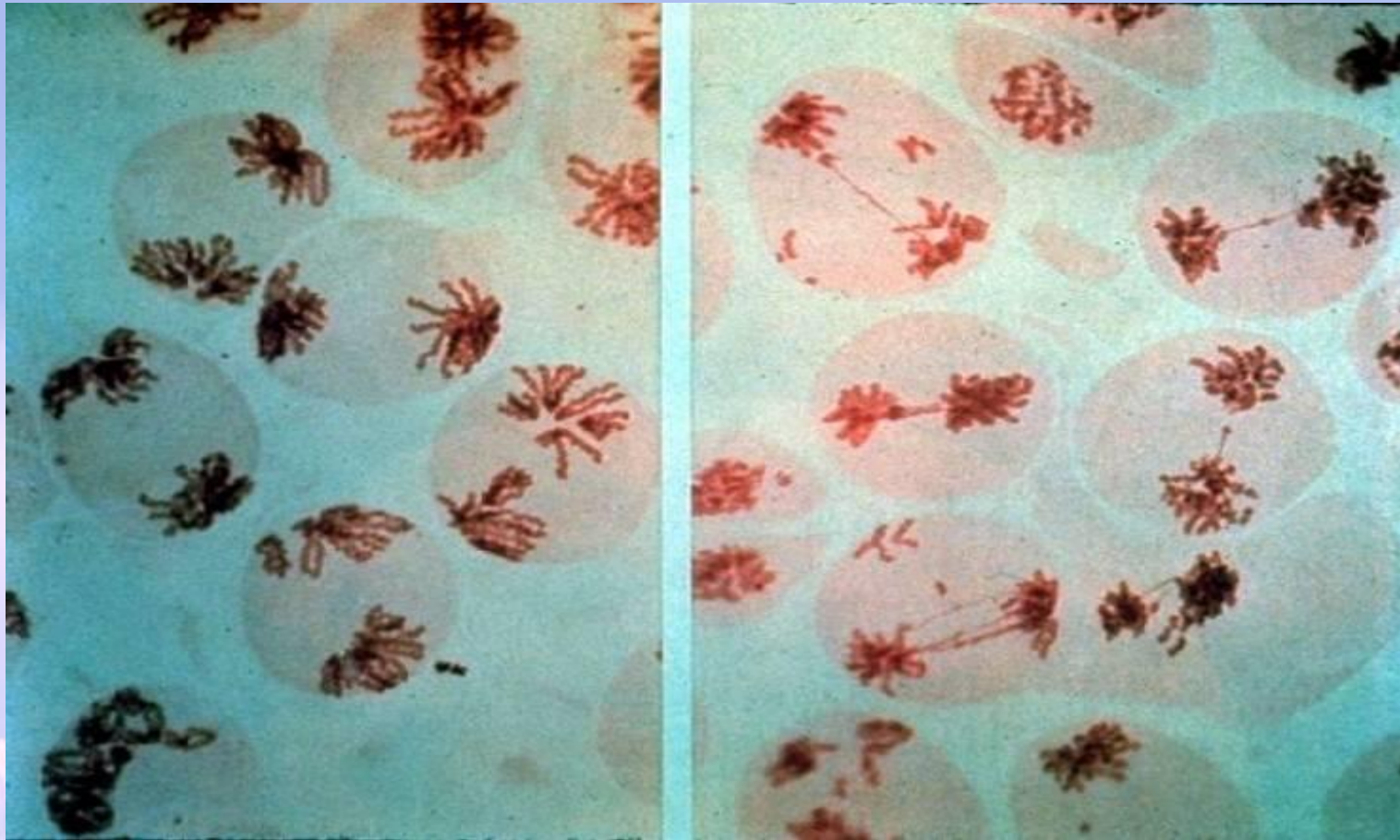
Počet mitoticky aktivních buněk ve tkáni ovlivňuje citlivost orgánů !!!

Nejcitlivější: lymfoidní buňky
hematopoetické buňky
zárodečný epitel
sliznice

Radiosenzitivita buněk v průběhu buněčného cyklu



Mitotická smrt



NORMAL

IRRADIATED








Ionizující záření a poškození chromozomů

- **ionizující záření – silný klastogen !!!!**
 - **poškození chromozomů lze využít jako biologický dozimetr !!!**
 - využívají se lymfocyty periferní krve (G_0 fáze)
 - krátkodobá kultivace (24h)
 - nevýhoda – **nelze použít u dávek nad 5 Gy**
-

Účinek ionizujícího záření na chromozomy

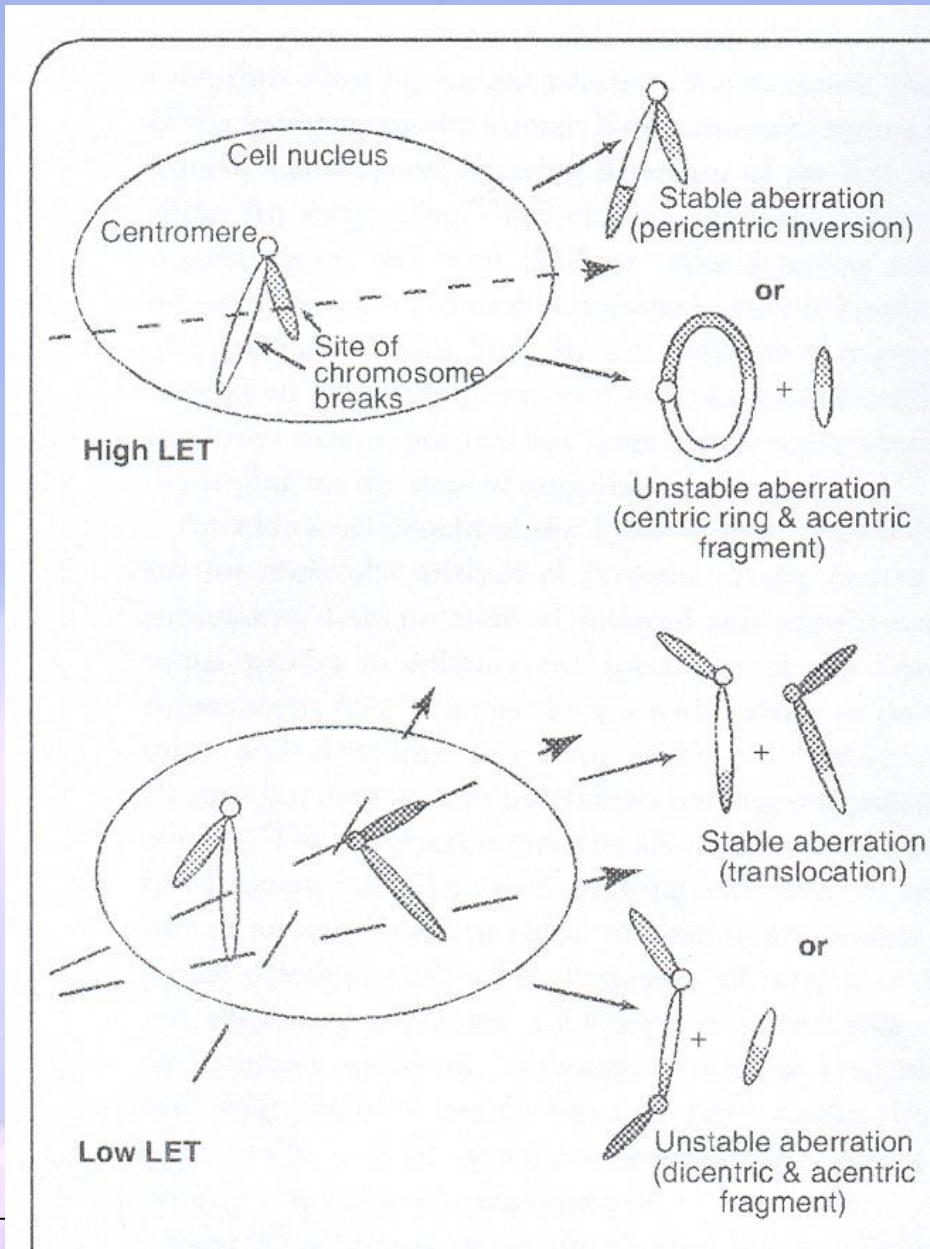
Ionizující záření indukuje zejména **chromozomové typy** aberací !!!

Examples of 2-lesion *Chromosome-type* aberrations

| | INTERCHANGE | INTER-ARM INTRACHANGE | INTRA-ARM INTRACHANGE | "BREAK" DISCONTINUITY |
|---|--|--|---|--|
| A |  dicentric |  centric-ring |  interstitial deletion |  |
| S |  reciprocal translocation |  pericentric inversion |  paracentric inversion | |

Chromozomové aberace mohou rozlišit působení řídce a hustě ionizujícího záření

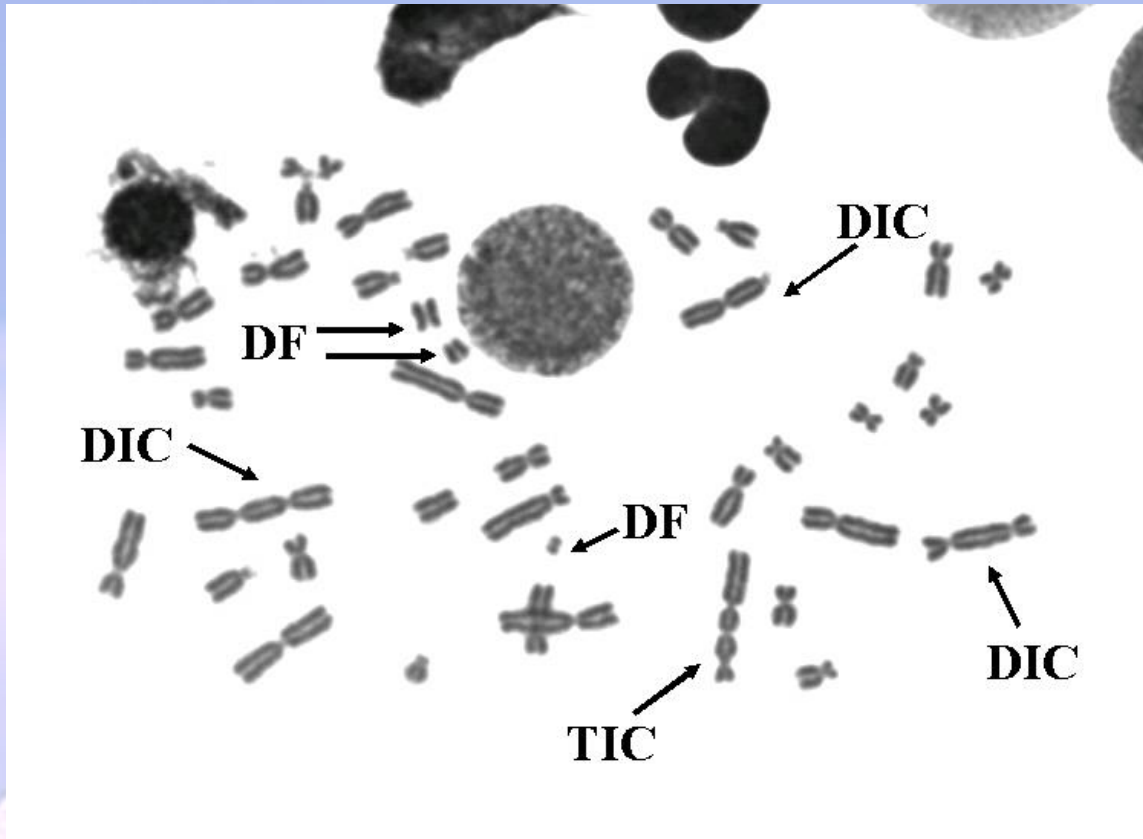
- **hustě ionizující záření** – působí vznik DNA lézí **podél stopy** v těsné blízkosti – důsledek **intrachromozomové typy aberací** (inverze, kruhové chromozomy)
 - **řídce ionizující záření** – DNA léze vznikají náhodně – důsledek **interchromozomové typy aberací** (**translokace**, dicentrické chromozomy)
 - **F hodnota** – podíl interchromozomových/intrachromozomových přestaveb
-



intrachromozomové

Interchromozomové
aberrace

Di- a tricentrický chromozom, difragment

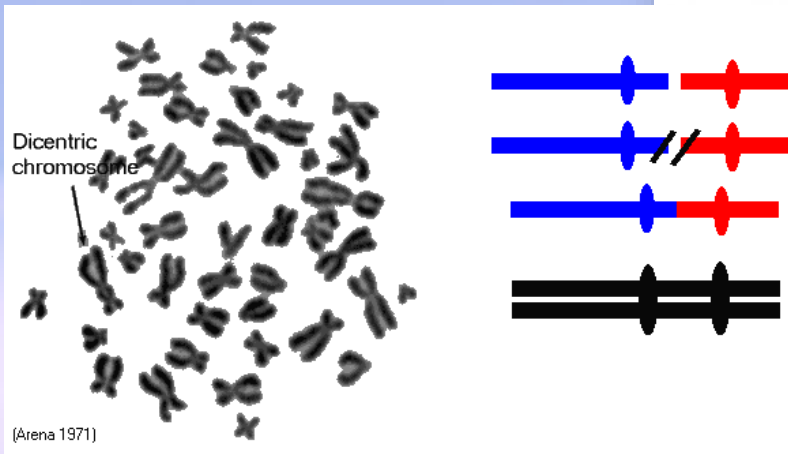


**Dicentrický
chromozom –
marker
radičního
poškození**

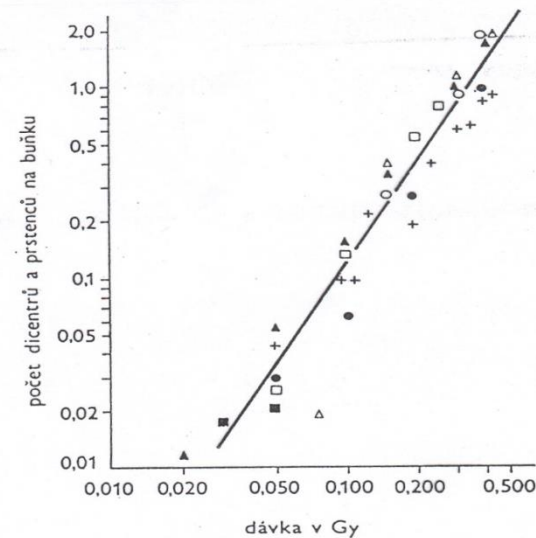
Chromozomové aberace jako indikátor radiačního poškození – nestabilní typy

Biologická dozimetrie !!!

Citlivost od 0,02 Gy !!!



**Možno použít jen v krátkou
dobu po ozáření !**
Nestabilní aberace

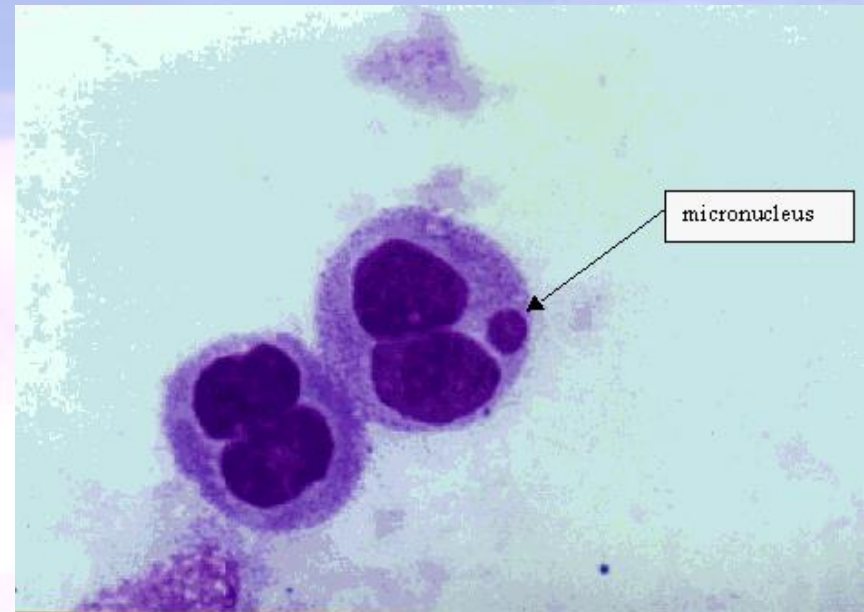
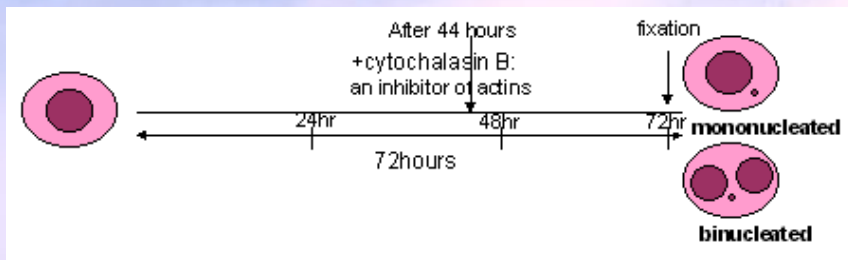


Sasaki (1971) ▲ Kučerová (1972) ■
Bender, Barciński (1969) □ Liniecki, Bajerska (1972) +
Sharpe et al. (1969) ○ Bauchinger (1971) ●
Adams (1970) △

Obr. 35. Vztah dávky záření in vitro a chromosomálních aberací v periferních lidských lymfocytech (podle Linieckého a Bajerské, 1972).

Mikrojaderný test jako indikátor radiačního poškození chromozomů

Citlivost od 0,1 - 0,2 Gy !!!



Bergonieho-Tribondeův zákon

RADIOSENZITIVITA – Bergonieho-Tribondeův zákon

Radiorezistence stoupá se zvyšováním morfologické a funkční diferenciacie a s poklesem mitotické aktivity buněk

Radiosenzitivita lidských tkání

Radiosenzitivita lidských tkání a orgánů

1. Nejcitlivější tkáně a orgány – diferenciace buněk (lymfatický, hemopoetický aparát, zárodečné orgány)
2. Tkáně citlivé na záření – rychle se dělící buňky (tenké střevo, kůže)
3. Tkáně méně citlivé na záření – pomalu se dělící buňky (malé cévy, pojivové tkáně)
4. Nejméně citlivá skupina tkání – nedělící se buňky (játra, kost, svalstvo)

Účinek ionizujícího záření na člověka

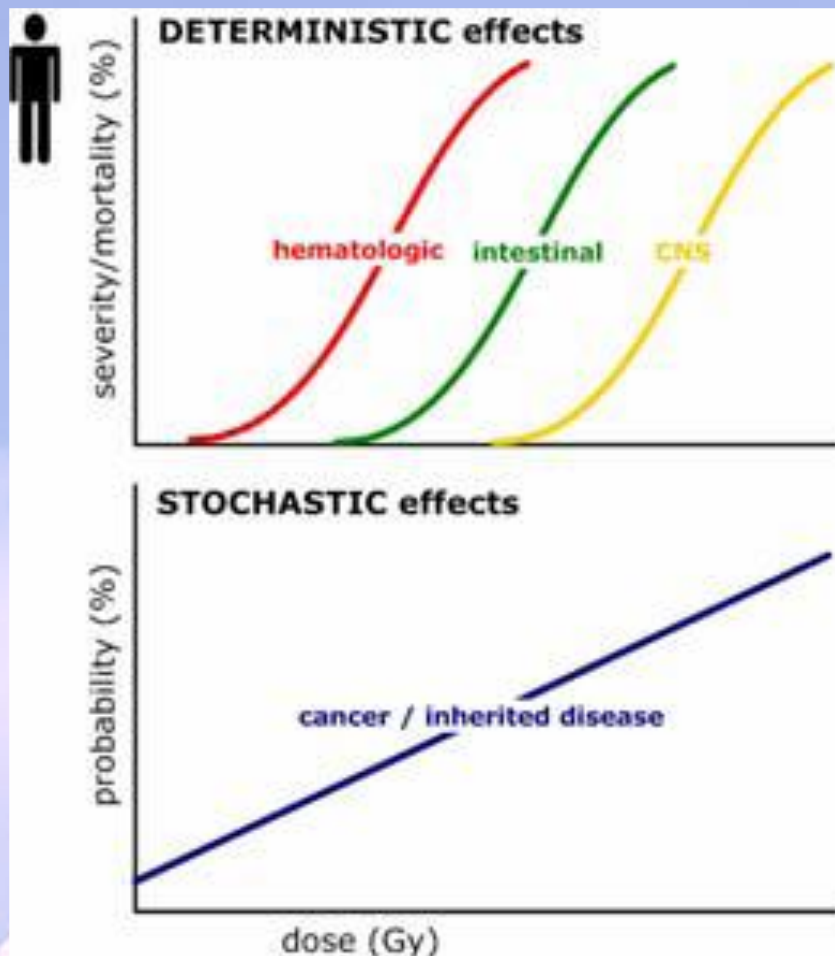
- akutní nemoc z ozáření
- akutní lokalizované poškození
- poškození plodu *in utero* → **ÚČINKY DETERMINISTICKÉ**
- nenádorová pozdní poškození

Deterministické účinky – důsledkem poškození (zániku) velkého počtu buněk (prahový efekt)

- zhoubné nádory
- genetické změny → **ÚČINKY STOCHASTICKÉ**

Stochastické účinky – důsledkem změny **jedné** nebo málo buněk

Deterministické a stochastické účinky záření na člověka



"Každé ozáření zdravé živé tkáně ionizujícím zářením, a to i velmi malou dávkou, může být pro organismus potenciálně nebezpečné svými pozdními stochastickými účinky. Proto je nutno všemi dosažitelnými prostředky snížit dávky záření na minimum."

Práhové dávky u člověka

Tabulka č. 9: Prahové dávky vybraných orgánů a orgánových soustav

| Tkáň (orgán) | Dávka (Gy) | Druh poškození |
|--------------|------------|------------------------------|
| Varle | 0,2 | Aspermie přechodná až trvalá |
| Oko | 2 | Katarakta |
| Kostní dřeň | 1 | Útlum krvev tvorby |
| Kůže | 6 | Dermatitida |
| Střevo | 8 | Enteritida |
| Plíce | 8 | Pneumonitida, fibróza |
| CNS | 80 | Afunkce |

Radiační poškození kůže

Skin Injuries



Akutní nemoc z ozáření

- odpověď organismu na **jednorázové ozáření dávkami** záření vyššími než **0,7 Gy**
- zahrnuje tři základní syndromy:
 - **Krevní (dřeňová forma)** – celotělové ozáření dávkou **3 až 5 Gy**
 - **Střevní forma** – celotělové ozáření dávkou kolem **10 Gy**
 - **Nervová forma** – ozáření dávkami několik **desítek Gy**

Časově se rozlišují 3 fáze – 1. prodromální (nauzea, zvracení, neklid, bolest hlavy, průjem, slabost)

2. latentní fáze

3. klinická manifestace nemoci z ozáření

Akutní nemoc z ozáření

Dřeňová forma (3-5 Gy)

- nad 300 rad – **těžké postižení kostní dřeně**
- útlum krvetvorby – postižení kmenových buněk krvetvorby v kostní dřeni
- nevolnost, skleslost, bolesti hlavy
- po období latence přicházejí projevy mikrobiálního rozsevu a krvácení

Střevní forma (kolem 8 Gy a vyšší)

- kritickým orgánem je sliznice tenkého střeva
- příznaky výraznější, závažné obtíže se objevují už 4.- 6. den po ozáření
- krvavé průjmy, příznaky proděravění střevní výstelky

Nervová forma (desítky Gy)

- psychická dezorientace, zmatenost, křeče, bezvědomí, smrt
-

Hematopoeze - počty lymfocytů 24 hod po ozáření – vliv na přežívání

Počet lymfocytů je vyšší než **$1,5 \times 10^9/l$**

Pacient nebyl ozářen významnou dávkou

Počet lymfocytů je mezi **$1-1,5 \times 10^9/l$**

Je pravděpodobné, že u ozářeného dojde za 3 týdny ke střednímu poklesu granulocytů a trombocytů

Počet lymfocytů je mezi **$0,5-1 \times 10^9/l$**

Ozáření budou potřebovat léčbu, pro rozvoj těžké formy dřevného syndromu akutní nemoci z ozáření.
Je nutná jejich hospitalizace především pro hemoragické a infekční komplikace 2-3 týdny po ozáření

Počet lymfocytů je pod **$0,5 \times 10^9/l$**

Obdržená dávka záření může být letální. Je nutná hospitalizace

Lymfocyty jsou nedetekovatelné

Obdržená dávka záření je **supraletální a přežití je nepravděpodobné**

Základní léčebná strategie radiačního poškození - dřevňová forma

- 1) podpůrná péče (prevence infekcí, její léčba a transfúze)**
 - 2) podávání hematologických růstových faktorů**
 - 3) transplantace kmenových buněk**
-

Nádory indukované ionizujícím zářením stochastické účinky

- **rakovina kůže** (prof. expon, jedinci – RTG pracovníci)
- **leukémie** – lékaři, děti ozářené v těhotenství, Japonsko – max. 2 roky po ozáření (ale i 5 až 20 let po expozici)
- **rakovina štítné žlázy** – u lidí léčených v dětském věku zářením na zvětšení štítné žlázy
- **osteosarkomy** – ukládání radionuklidů do kostní tkáně
- **bronchogenní karcinom** – terčem jsou buňky epitelu dýchacích cest

Celotělová dávka záření 0,1 Gy vyvolá u skupiny 200 lidí vznik v průměru jednoho zhoubného nádoru !!!

Působení ionizujícího záření na gamety a na plod

Gametické mutace:

- **klidové oocyty** – malá vnímavost k indukci mutací ionizujícím zářením
- **spermie – vnímavější**, mutace se akumulují ve zrajících spermatogoniích

**250 rad – přechodná sterilita,
500 – 600 rad – trvalá sterilita**

Poškození plodu:

- nejcitlivější v **raných stádiích**, kdy se tvoří základy orgánů
 - a) ozáření mezi **oplodněním a implantací (11 dní)** – **aborty**
 - b) ozařování v období zakládání orgánů **(38 dní)** – **morfologické abnormality** (mikrocefalie, vrozené srdeční vady aj.)
 - c) po 40. dnu embryo radiorezistentnější – **nevyšetřovat těhotné použitím ionizujícího záření !!!!**
-

Faktory ovlivňující účinek ionizujícího záření

Radiosenzibilizátory – látky, které mají schopnost zvyšovat citlivost tkání k ionizujícímu záření

1. Chemické senzibilizátory – např. aminonikotinamid, hydroxyurea, daktinomycin, mitramycin

- při léčbě nádorů (senzibilizační účinek je větší na nádorové buňky)

2. Kyslík – zvyšuje tvorbu radikálů

OER (oxygen effect ratio) – poměr kyslíkového účinku
Faktor, který udává zvýšení účinnosti záření v přítomnosti kyslíku

- nádory často hypoxické (rychlý růst), přívod kyslíku zvyšuje radiosenzitivitu

3. Teplota – pokles teploty zvyšuje odolnost vůči ozařování (pokles parciálního tlaku kyslíku)

- savci ozařovaní při nižší teplotě mají menší mortalitu

4. Pohlaví – samičky většiny druhů jsou méně radiosenzitivní (rozdíl v hormonálních systémech organismů)

5. Věk – mladší organismy jsou citlivější na záření jako starší

6. Zdravotní stav – podvýživa, infekce, námaha snižuje odolnost

Ochrana před účinkem ionizujícího záření

1. fyzikální ochrana:

- ❖ vzdálenost (odstup), časový faktor
 - snižování intenzity záření se čtvercem vzdálenosti
 - absorpční materiál – olovo, barytový beton, bor, kadmium, parafin, polyetylen – neutrony

2. chemická ochrana:

- ❖ snížení množství kyslíku, ochranné látky, snížení metabolismu (chlad)
- ❖ chemické látky zvyšující odolnost vůči ionizujícímu záření – radioprotektiva
- ❖ DRF faktor (dose reduction faktor) – poměr LD 50/30 chráněných zvířat ku LD50/30 zvířat bez ochrany
- ❖ cystein, cysteamin, cystamin, glutation – odstranění volných radikálů

3. biologická ochrana: - léčení po ozáření

- ❖ transplantace kostní dřeně
- ❖ podávání vitamínů (A, B, E, K), kyselina linolová, arachidonová)

Radioprotekce – ochranná opatření snižující účinky ionizujícího záření nebo zvyšující přežívání ozářených jedinců

Chemická radioprotekce

- založená na použití **radioprotektivních látek**

A) látky s krátkodobým účinkem

- **radioprotektivní látky obsahující síru** – SH skupina váže kyslíkové radikály, např. **cystamin**, AET, **gammafos** – DRF až 2,3
- **indolylalkylaminy** – způsobují hypoxémii cestou vazokonstrikce (snížení množství kyslíku ve tkáních)

B) látky s dlouhodobým účinkem

- **imunomodulátory** - zvýšená produkce cytokinů – lipopolysacharidy, glukán, IL-1, IL -2
 - **inhibitory syntézy prostaglandinů** – zvyšování hematopoetické aktivity kostní dřeně
 - **dextrazoxan** - vychytává kyslíkové radikály
-

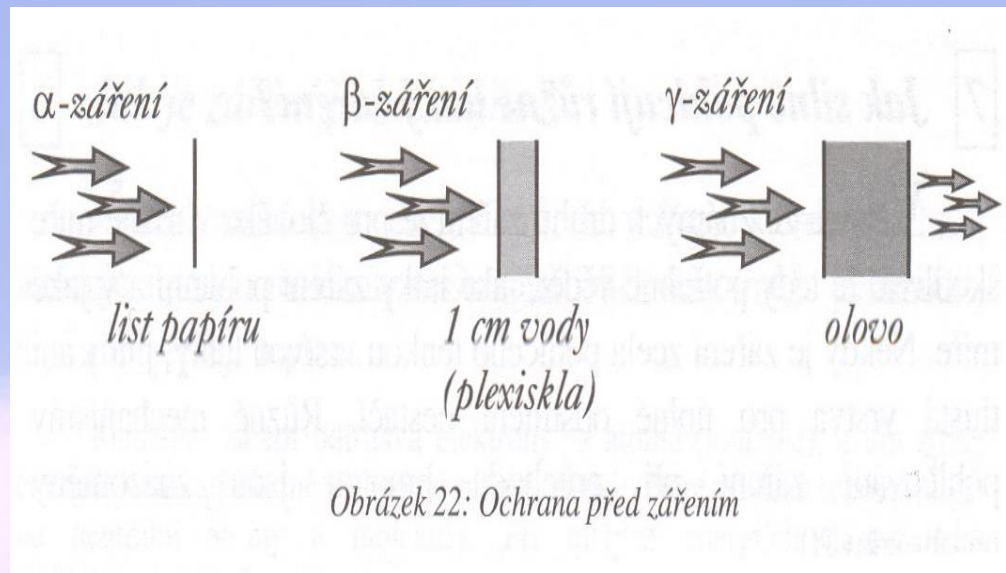
Využití ionizujícího záření v mutačním šlechtění

Cíl: rozšíření genetické variability

- použití paprsků X, gama (gamapole), neutrony aj.
- působení na semena, tělo rostliny, pyl
- **nejčastěji se volí dávka LD₅₀**
- generace $X_0, X_1, X_2 \longrightarrow$ **recesivní mutace**
- krátkodobé ozařování x dlouhodobé ozařování
- Př. **ječmen jarní** – nepoléhavá odrůda „Diamant“ vznikla vyšlechtěním (ozářením) odrůdy Valtický

Doc. Ing. Josef Bouma, CSc.

Absorbce některých typů ionizujícího záření



Tabulka č. 3: Přehled hodnot polovrstev u některých materiálů

| Typ materiálu | Polovrstva pro gama záření | Polovrstva pro neutronové záření |
|---------------|----------------------------|----------------------------------|
| Ocel | 2 cm | 15 cm |
| Zemina | 8 cm | 11 cm |
| Voda | 12 cm | 6 cm |
| Polyetylen | 25 cm | 6 cm |