



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών
Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τμήμα Ιατρικής, Παν. Ιωαννίνων



Τμήμα ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ

ΔΠΜΣ “ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ”

ΝΙΑΠΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ

ΑΜ: 7450132100015

Διπλωματική Εργασία

**«Συλλογή δεδομένων για τις ραδιοβιολογικές επιπτώσεις
α-σωματιδίων σε ανθρώπινα κύτταρα»**

Επιβλέποντες καθηγητές

Δημήτριος Εμφιετζόγλου, Καθηγητής τμ. Ιατρικής, Παν. Ιωαννίνων

Αλέξανδρος Γεωργακίλας, Καθηγητής τμ. ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ, 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, μελετήσαμε τις ραδιοβιολογικές επιπτώσεις που έχει η ακτινοβολία α σωματιδίων σε ανθρώπινα κύτταρα. Η ιοντίζουσα ακτινοβολία καθώς διαπερνά την ύλη και μάλιστα τον βιολογικό ιστό, επάγει διαφόρων ειδών βλάβες, όπως DSBs (Double-strand breaks), SSBs (Single-strand breaks), και άλλους τύπους βλαβών, οι οποίες εμφανίζουν μεγάλη πολυπλοκότητα, και αν δεν επιδιορθωθούν αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτωσης του κυττάρου, αλλά και την εμφάνιση μεταλλάξεων και καρκινογένεσης. Είναι, λοιπόν, σημαντικό να γίνει μια εκτενής μελέτη και εμβάθυνση πάνω στον μηχανισμό αλληλεπίδρασης της α ακτινοβολίας με την ύλη και τη συλλογή δεδομένων που αφορούν την απόκριση του DNA σε αυτή.

Συγκεκριμένα, διεξάγαμε Monte Carlo προσομοιώσεις για τα α σωματίδια με τη χρήση λογισμικού προσομοίωσης MCDS και υπολογίσαμε τον αριθμό των διαφόρων τύπων ομαδοποιημένων βλαβών (DSBs, SSBs, nonDSBs) για διάφορα ποσοστά συγκέντρωσης οξυγόνου. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήσαμε, τα συλλέξαμε με τη μέθοδο του data mining (εξόρυξη δεδομένων) και με τη βοήθεια της γλώσσας Python και του LQ μοντέλου, υπολογίσαμε τις παραμέτρους α και β που έχουν πολύ μεγάλη κλινική σημασία στο πλάνο θεραπείας. Στη συνέχεια, συγκρίναμε τον αριθμό των βλαβών που προκύπτουν από την α ακτινοβολία με αυτών που προκύπτουν από γ ακτινοβολία χρησιμοποιώντας ως πηγή γ ακτινοβολίας το ^{137}Cs . Τέλος, αναφερθήκαμε στην εφαρμογή της α ακτινοβολίας στην ιατρική, και συγκεκριμένα του ραδionουκλειδίου ^{223}Ra , και συγκρίναμε τη δράση του με τη δράση του ^{89}S στα κύτταρα και τονίσαμε την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη των μηχανισμών δράσης αυτών των ραδionουκλειδίων στην κλινική πράξη.

ABSTRACT

The ionizing radiation, and more specifically α -particles, while travelling through matter, and most importantly through biological tissue, induces many kinds of different damages, such as DSBs(Double-strand breaks), SSBs(Single-strand breaks) and other types of damages, that demonstrate great complexity. These damages have critical consequences in the survival of the cells and if these damages do not be repaired, there is a great danger of cellular death and the appearance of mutations and carcinogenesis. Therefore, it is important to conduct a comprehensive study and deep dive into the mechanism of interaction between alpha particles and matter, as well as collect data regarding the response of DNA to such radiation.

Specifically, in this thesis, we conducted Monte Carlo simulations for alpha particles using MCDS simulation software and calculated the number of different types of clustered damages (DSBs, SSBs, nonDSBs) for various oxygen levels. The data that we used, was collected using the data mining method and with the help of the Python language and the LQ model, we calculated the parameters α and β , which have big clinical significance in radiation therapy. We, then, compared the number of damages resulting from alpha radiation to those resulting from γ rays using as a source of γ rays the radioisotope of ^{137}Cs

Finally, we discussed the application of alpha radiation in medicine, specifically radionuclide ^{223}Ra , and compared its action to the action of ^{89}Sr in cells, highlighting the need for further study of the mechanisms of such radioisotopes in clinical practice.

Ευχαριστίες

Με την περάτωση αυτής της εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω αρχικά τους κ. Γεωργακίλα Αλέξανδρο και κ. Εμφιετζόγλου Δημήτριο που με εμπιστεύτηκαν με την ανάθεση αυτής της εργασίας, όπως επίσης και για τη βοήθειά τους και τη διάθεσή τους να μοιραστούν μαζί μου τον πλούτο των γνώσεων τους, καθώς και για την καθοδήγησή τους. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την διδακτορικό Ζαννή Βάσω για τη βοήθειά της στην περάτωση της εργασίας, στην εκμάθηση των λογισμικών προσομοίωσης, καθώς και στις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της για την γενικότερη βελτίωσή της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, ιδίως τον Γιώργο Σαράντογλου, που είναι πάντα δίπλα μου και δεν παύουν στιγμή να με στηρίζουν και να πιστεύουν σε μένα.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1: Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες	8
1.1 Εισαγωγή στις Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες	8
1.2 Πηγές Ακτινοβολίας.....	9
1.3 Δοσιμετρικά Μεγέθη.....	10
1.3.1 Αποροφούμενη Δόση, Ισοδύναμη Δόση, Ενεργός Δόση.....	10
1.4 Είδη Ακτινοβολίας (Stopping power και LET.....	11
1.4.1 Stopping Power	11
1.4.2 Σκεδάσεις από ατομικούς πυρήνες και Srad.....	12
1.4.3 Σκεδάσεις με ατομικά ηλεκτρόνια και Scol.....	12
1.4.4 LET (Lineal Transfer Energy).....	16
1.5 α Σωματίο και Αλληλεπίδρασή τους με την ύλη.....	18
Κεφάλαιο 2: Στοιχεία Βιολογίας.....	20
2.1 Δομή Ευκαρυωτικού Κυττάρου.....	20
2.2 Δομή και Λειτουργία του DNA.....	21
2.3 Κυτταρικός Κύκλος.....	24
2.3.1 Μίτωση	25
Κεφάλαιο 3: Στοιχεία Ραδιοβιολογίας	27
3.1 Έμμεση και Άμεση Ακτινοβολία	27
3.2 Στάδια Αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας και βιολογικής ύλης	27
3.3 Βλάβες DNA.....	28
3.4 Επιδιορθωτικοί Μηχανισμοί.....	29
3.5 Παράγοντας Επαύξησης της Ακτινοευαισθησίας λόγω Οξυγόνου-OER.....	30
3.6 RBE (Relative Biological Effectiveness)	31
3.7 Καμπύλη επιβίωσης και Μοντέλα Στόχων.....	32
3.7.1 Γραμμικό Μοντέλο LQ	33
3.7.1.1 Τύποι Βλάβης στο Μοντέλο LQ.....	34
3.7.1.2 Ο λόγος α/β	35
3.7.1.3 Λόγος α/β και πλάνα Θεραπείας.....	36
3.7.2 Μοντέλο ενός στόχου.....	37
3.7.3 Μοντέλο πολλαπλών στόχων.....	37
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία	39
4.1 Data Mining	39
4.2 WebPlotDigitizer και γλώσσα προγραμματισμού Python.....	40
4.3 MCDS (Monte Carlo Damage Simulation).....	43

4.4 Αρχεία Εισόδου και Εξόδου.....	45
Κεφάλαιο 5: Συλλογή και Ανάλυση Δεδομένων.....	48
Κεφάλαιο 6: Κλινική Χρήση του ^{223}Ra σε ραδιοφάρμακα.....	55
6.1 Γενικά.....	55
6.2 Ιστορική Αναδρομή	55
6.3 Ράδιο 223.....	56
6.4 Φαρμακοκινητικότητα του ^{223}Ra	58
6.5 Προσομοιώσεις με ^{223}Ra και ^{89}Sr	59
6.6 Προοπτικές για τη θεραπεία του καρκίνου με α Σωματία	60
Συμπεράσματα.....	61
Παραρτήματα.....	62
Βιβλιογραφία.....	76

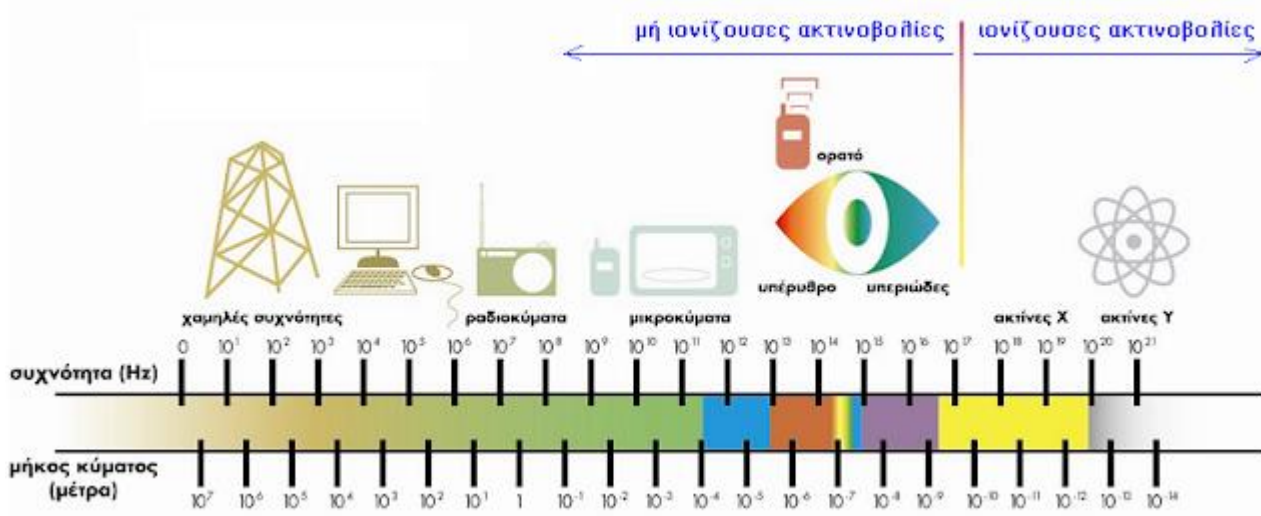
Κεφάλαιο 1

Ιονίζουσες Ακτινοβολίες

1.1 Εισαγωγή στις ιονίζουσες ακτινοβολίες

Ακτινοβολία είναι το προϊόν της εκπομπής μίας πηγής, όπως σωματίδια ύλης ή ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Ενώ όλα τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα είναι ακτινοβολία, η εκπομπή σωματιδίων ύλης θεωρείται ακτινοβολία όταν τα σωματίδια είναι πολύ μικρά, ξεκινώντας από νετρίνα, ηλεκτρόνια κλπ και φτάνοντας ως το μεγαλύτερο σε μέγεθος, τον πυρήνα ηλίου. Η ακτινοβολία μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο βασικές κατηγορίες ανάλογα με την ικανότητά της να ιονίσει την ύλη, δηλαδή την απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από το ουδέτερο άτομο ή μόριο:[1]

1. Την μη ιονίζουσα ακτινοβολία, η οποία δεν μπορεί να ιονίσει την ύλη επειδή η ενέργειά της είναι μικρότερη από την ενέργεια ιονισμού του ατόμου, είναι όμως ικανή να προκαλέσει ηλεκτρικές, χημικές και θερμικές επιδράσεις στον οργανισμό. Μερικά παραδείγματα είναι το ορατό φως, η υπέρυθρη και υπεριώδης ακτινοβολία, τα μικροκύματα και τα ραδιοκύματα.
2. Την ιονίζουσα ακτινοβολία, η οποία μπορεί να ιονίσει την ύλη, καθώς η ενέργειά της ξεπερνά την ενέργεια ιονισμού του ατόμου. Παραδείγματα της ιονίζουσας ακτινοβολίας είναι οι X-rays, γ - rays, τα ηλεκτρόνια, τα πρωτόνια και τα βαριά σωματίδια.



Εικόνα 1 Φάσμα ιονίζουσας και μη ιονίζουσας ακτινοβολίας

Η ιονίζουσα ακτινοβολία με τη σειρά της κατηγοριοποιείται σε δύο ομάδες:

- Την άμεση, η οποία αποτελείται από φορτισμένα σωματίδια, όπως τα ηλεκτρόνια, τα πρωτόνια, τα σωματίδια α και τα βαριά ιόντα. Εναποθέτει ενέργεια στο μέσο μέσω της αλληλεπίδρασης Coulomb μεταξύ των φορτισμένων σωματιδίων και των ηλεκτρονίων του ατόμου του υλικού που απορροφά την ακτινοβολία. Η άμεση επίδραση στους οργανισμούς αφορά την κυτταρική βλάβη που οφείλεται στο απευθείας ιονισμό στο DNA.
- Την έμμεση, η οποία αποτελείται από φορτισμένα σωματίδια α και τα βαριά ιόντα, τα οποία εναποθέτουν ενέργεια στο υλικό με την εξής διαδικασία: το ουδέτερο σωματίδιο παράγει ένα φορτισμένο σωματίδιο στο υλικό, το οποίο με τη σειρά του εναποθέτει μέρος της κινητικής του ενέργειας μέσω της αλληλεπίδρασης Coulomb με το ηλεκτρόνιο με τον τρόπο που συμβαίνει στην άμεση ιονίζουσα ακτινοβολία. Η έμμεση επίδραση στους οργανισμούς αφορά την πρόκληση βιολογικών βλαβών που οφείλονται στην αλληλεπίδραση των ελεύθερων ριζών που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού του DNA.

Καταλαβαίνουμε, λοιπόν, πως και για την έκθεση του ανθρώπου στην ιονίζουσα ακτινοβολία, αν δεν γίνει με προσοχή, μπορεί να προκαλέσει μια πληθώρα δυσμενών αποτελεσμάτων στην υγεία του που μπορούμε να τα χωρίσουμε σε δύο κατηγορίες:

- Καθορισμένα αποτελέσματα, τα οποία εμφανίζονται σε μεγάλες δόσεις (0.1- 1Gr), και έχουν κατώφλι δόσης. Εμφανίζονται συνήθως άμεσα και η βαρύτητά τους εξαρτάται από τη δόση, εφόσον αυτή ξεπεράσει τη δόση κατωφλίου, αυτή όμως η εξάρτηση από τη δόση δεν είναι προσθετική. Τα καθορισμένα αποτελέσματα για την υγεία του ανθρώπου είναι συνήθως πολύ σοβαρά.[2]
- Στοχαστικά αποτελέσματα, τα οποία εμφανίζονται σε χαμηλές δόσεις (μικρότερες από 1Gr), και δεν έχουν κατώφλι δόσης. Εμφανίζονται, συνήθως μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα και η βαρύτητά τους δεν εξαρτάται από τη δόση.[2]

1.2 Πηγές ακτινοβολίας

Ο άνθρωπος εκτίθεται από την αρχή της ύπαρξης του είτε σε φυσικές, είτε σε τεχνητές πηγές ακτινοβολίας. Φυσική ακτινοβολία σε χαμηλά επίπεδα εκπέμπεται από ραδιενεργά στοιχεία που βρίσκονται στον στερεό φλοιό της γης, στα τρόφιμα και στο νερό που καταναλώνουμε, αλλά και στον αέρα που αναπνέουμε, όπως επίσης και από τα οικοδομικά υλικά που χρησιμοποιούμε στην κατασκευή των κτιρίων. Άλλωστε, οι ίδιοι οι ιστοί, οι μύες και τα κόκαλα του σώματός μας αποτελούνται από ραδιενεργά στοιχεία, όπως το Κάλιο-40 (^{40}K). Η ακτινοβολία που δεχόμαστε από το διάστημα, ονομάζεται κοσμική ακτινοβολία και αποτελείται από σωματίδια υψηλών ενεργειών που παράγονται σε κάποιο σημείο στο Σύμπαν και προσκρούουν στην ατμόσφαιρα της Γης. Στις τεχνητές πηγές ανήκουν οι πηγές εκπομπής ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στις ιατρικές διαγνωστικές εξετάσεις αλλά και στην θεραπεία

καρκίνου, στα ραδιοϊσότοπα και στις λοιπές ιατρικές επεμβάσεις. Εκτός από τις ακτινοβολίες στις ιατρικές διεργασίες, ο άνθρωπος εκτίθεται ακόμα σε τεχνητή ακτινοβολία που εκπέμπεται από τους πυρηνικούς σταθμούς παραγωγής ενέργειας ή από την καύση ορυκτών καυσίμων.[1]

1.3 Δοσιμετρικά μεγέθη

Δοσιμετρία είναι ο επιστημονικός κλάδος που ασχολείται με την μέτρηση του μεταφερόμενου ποσού ενέργειας και της κατανομής της μέσα σε ένα ακτινοβολούμενο υλικό. Η δοσιμετρία συνεισφέρει σημαντικά σε όλες τις επιστήμες που ασχολούνται με τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες και ιδιαίτερα στην ιατρική, από όπου και ξεκίνησε η εφαρμογή της.

Οι βασικές αρχές και οι μονάδες της δοσιμετρίας τέθηκαν από διεθνείς οργανισμούς, όπως ο ICRUM(International Commission on Radiation Units and Measurements) και ο ICRP(International Commission on Radiological Protection).

1.3.1 Αποροφούμενη Δόση, Ισοδύναμη Δόση και Ενεργός Δόση

a) Αποροφούμενη Δόση

Ένα από τα μεγέθη που χρησιμοποιεί η δοσιμετρία, προκειμένου να μελετήσει το βιολογικό αποτέλεσμα που έχει η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι η αποροφούμενη δόση, η οποία ορίζεται ως:[1]

$$D = \frac{E}{m} \quad (1)$$

,όπου E είναι η ποσότητα της ενέργειας που απορροφάται από ένα υλικό και m η μάζα του υλικού. Αποτελεί μη στοχαστική ποσότητα, μονάδα μέτρησής της στο S.I. είναι το Gray (Gy) και ορίζεται ως η απορρόφηση ενέργειας 1 Joule ανά kg ακτινοβολούμενου υλικού. Παλιότερα ως μονάδα μέτρησης είχε οριστεί το rad, το οποίο εκφράζει την απορρόφηση ενέργειας 100 erg ανά g ακτινοβολούμενου υλικού και ισοδυναμεί με 1/100 του Gy. Αν η ακτινοβολία δεν προκαλέσει ιοντισμούς ή διεγέρσεις τότε η δόση είναι πρακτικά μηδέν. Γενικά, ισχύει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η δόση, τόσο μεγαλύτερο είναι και το βιολογικό αποτέλεσμα.

b) Ισοδύναμη Δόση

Έχει βρεθεί ότι η ίδια δόση ακτινοβολίας δύο διαφορετικών τύπων ακτινοβολίας, στο ίδιο βιολογικό υλικό μπορεί να προκαλέσουν διαφορετικό βιολογικό αποτέλεσμα. Αυτό δηλώνει ότι το αν θα προκληθούν βιολογικά αποτελέσματα ή όχι και η βαρύτητά τους εξαρτάται και από τον τύπο της ακτινοβολίας. Γι' αυτό το λόγο, ο ICRP το 1990, εισήγαγε τον όρο της ισοδύναμης δόσης, H_T .

Η ισοδύναμη δόση εκφράζει την αποροφούμενη δόση σε έναν ιστό ή όργανο σταθμισμένη όμως ως προς το είδος της ακτινοβολίας. Αναφέρεται σε στοχαστικά

αποτελέσματα και ορίζεται ως:

$$H_T = W_R \cdot D_{T,R} \quad (2)$$

,όπου W_R ο παράγοντας βαρύτητας της ακτινοβολίας, R ο τύπος της ακτινοβολίας, T ο ιστός/ όργανο και το $D_{T,R}$ είναι η δόση ακτινοβολίας τύπου R στον ιστό T. Η ισοδύναμη δόση έχει τις ίδιες διαστάσεις με τη δόση (ενέργεια/μάζα), αλλά χρησιμοποιεί σαν μονάδα μέτρησης το Sievert (Sv). Παλιότερα, σαν μονάδα μέτρησης χρησιμοποιούνταν το rem, που αντιστοιχεί στο 1/100 του Sievert.[1]

c) Ενεργός Δόση

Η σχέση ανάμεσα στην πρόκληση στοχαστικών αποτελεσμάτων και της ισοδύναμης δόσης σχετίζεται και με τον τύπο του οργάνου ή του ιστού που ακτινοβολείται. Έτσι, λοιπόν, το 1990 ο ICRP [3]εισήγαγε τον όρο της ενεργού δόσης, ο οποίος προκύπτει από το άθροισμα:[1]

$$E = \sum W_T H_T \quad (3)$$

1.4 Είδη Ακτινοβολίας (Stopping Power και LET)

1.4.1 Stopping Power

Stopping Power ή αλλιώς γραμμική δύναμη ανασχέσεως ορίζεται η αναμενόμενη τιμή απώλειας της μέσης ενέργειας ανά μονάδα μήκους διαδρομής, καθώς το φορτισμένο σωματίο διασχίζει την ύλη:

$$S = \frac{dE}{dx} \quad (4)$$

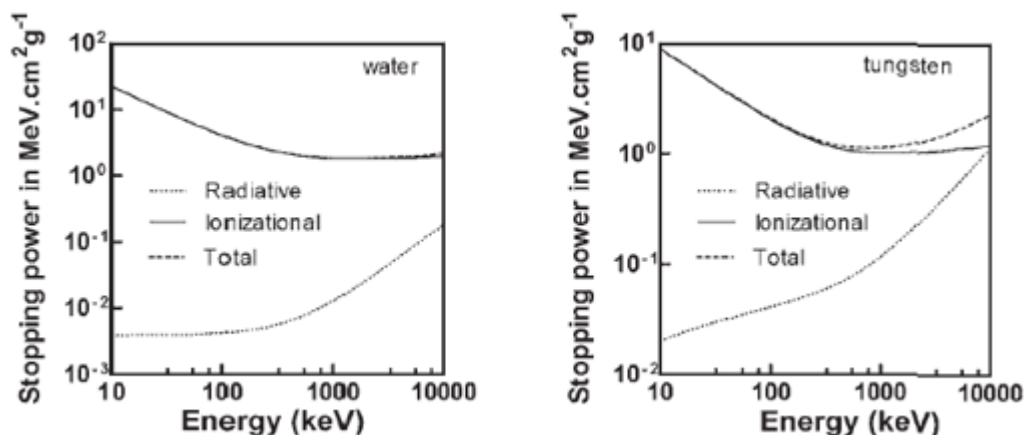
Η μαζική ανασχετική δύναμη(mass stopping power) ορίζεται ως η γραμμική ανασχετική δύναμη διαιρεμένη με την πυκνότητα του υλικού μέσα στο οποίο κινείται το σωματίδιο. Οι μονάδες μέτρησης της γραμμικής ανασχετικής δύναμης και της μαζικής ανασχετικής δύναμης είναι MeV/cm και MeV·cm² /g αντίστοιχα.

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί με τους οποίους τα φορτισμένα σωματίδια αλληλεπιδρούν με την ύλη και προκαλείται απώλεια ενέργειας: συγκρούσεις με τα ατομικά ηλεκτρόνια και σκεδάσεις από τους ατομικούς πυρήνες (εκπομπή ακτίνων Χ-ακτινοβολία πέδησης). Η συνολική απώλεια ενέργειας δίνεται από άθροισμα των απωλειών ενεργειών από αυτούς τους δύο μηχανισμούς, δηλαδή:

$$S_{tot} = S_{col} + S_{rad} \quad (5)$$

όπου S_{col} είναι η απώλεια ενέργειας από ιονισμούς και διεγέρσεις και S_{rad} η απώλεια ενέργειας από ακτινοβολία πέδησης. Η S_{col} αντιπροσωπεύει ενέργεια που εναποτίθεται κοντά στην τροχιά και η S_{rad} αντιπροσωπεύει ενέργεια που μεταφέρεται μακριά από την τροχιά. Στην εικόνα 2 φαίνονται οι S_{tot} , S_{col} , και

S_{rad} στο νερό και στο βολφράμιο.[4]



Εικόνα 2 S_{tot} , S_{col} και S_{rad} σε νερό και βολφράμιο από ενέργειες ηλεκτρονίων από 10keV μέχρι 10MeV (D.R.DANCE, IAEA Diagnostic Radiology Physics, 2014)

Από την εικόνα 6 φαίνεται ότι σε υλικά με χαμηλό ατομικό αριθμό η S_{rad} είναι αμελητέα και η S_{tot} θεωρείται ότι είναι η S_{col} . Αντίθετα, σε υλικά με υψηλό ατομικό αριθμό παρατηρούμε ότι δεν ισχύει αυτό και ισχύει για το S_{tot} το άθροισμα των δύο Stopping Power.[4]

1.4.2 Σκεδάσεις από τους ατομικούς πυρήνες και S_{rad}

Όταν ένα φορτισμένο σωματίο περάσει κοντά από ένα πυρήνα, θα δεχτεί μια δύναμη Coulomb και θα επιβραδυνθεί απελευθερώνοντας ενέργεια με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας (ακτινοβολία πέδησης). Η απώλεια ενέργειας λόγω ακτινοβολίας πέδησης S_{rad} αυξάνει με την κινητική ενέργεια και το φορτίο z του υλικού και μικραίνει με τη μάζα του σωματιδίου. Η ακτινοβολία πέδησης είναι πολύ σημαντική γιατί θέτει περιορισμούς στην μέγιστη ενέργεια των ηλεκτρονίων που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε στην ακτινοθεραπεία καθώς η παραγωγή της αυξάνει την ακτινική επιβάρυνση των υγιών ιστών. Στην ακτινοθεραπεία και στην ακτινολογία, η ακτινοβολία πέδησης χρησιμοποιείται ως ο κύριος μηχανισμός παραγωγής ακτίνων X.[4]

1.4.3 Συγκρούσεις με τα ατομικά ηλεκτρόνια και S_{col}

Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει συγκρούσεις μεταξύ φορτισμένων σωματιδίων που διασχίζουν την ύλη και των ηλεκτρονίων της ύλης. Το αποτέλεσμα είναι ότι τα ηλεκτρόνια εγκαταλείπουν το άτομο και το αφήνουν ιονισμένο. Η S_{col} δίνεται από τη σχέση:

$$S_{col} \approx \rho \frac{z^2}{u^2} \Rightarrow S_{col} \approx \rho \frac{z^2 M}{T} \quad (6)$$

όπου ρ η πυκνότητα του υλικού, z το φορτίο του σωματιδίου, u η ταχύτητα του σωματιδίου, M η μάζα του σωματιδίου και T η κινητική ενέργεια του σωματιδίου. Από αυτό καταλαβαίνουμε ότι η S_{col} θα αυξάνεται με το φορτίο και τη μάζα του σωματιδίου και με την πυκνότητα του υλικού, ενώ θα μειώνεται με την κινητική ενέργεια του σωματιδίου.

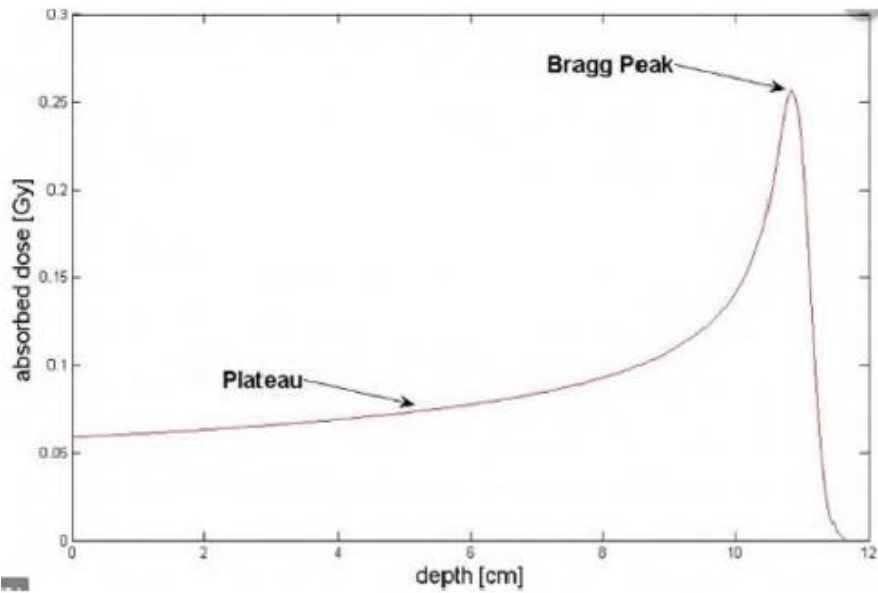
Σε αυτό το σημείο χρήσιμο θα ήταν να αναφέρουμε και την έννοια της εμβέλειας (range). Ως εμβέλεια ορίζουμε την μέγιστη απόσταση που διανύει ένα φορτισμένο σωματίδιο μέσα σε ένα υλικό μέχρι να χάσει όλη την κινητική του ενέργεια και να σταματήσει. Η εμβέλεια σχετίζεται με την δύναμη ανασχέσεως ως:

$$R \approx \frac{1}{S} \approx \frac{T}{\rho z^2 M} \quad (7)$$

δηλαδή η εμβέλεια αυξάνεται με την κινητική ενέργεια του σωματιδίου και μειώνεται όσο μεγαλύτερη είναι η μάζα και το φορτίο του σωματιδίου. Γενικά, ισχύει ότι τα ηλεκτρόνια έχουν μεγαλύτερη εμβέλεια από τα πρωτόνια και τα σωματίδια α εξαιτίας της μικρότερής τους μάζας. Τα φορτισμένα σωματίδια λόγω της μικρής εμβέλειάς τους, θεωρούνται ακατάλληλα στην ακτινοδιαγνωστική, αφού δεν εξέρχονται από το σώμα του ασθενή, χρησιμοποιούνται όμως για την παραγωγή ακτίνων X μέσω της ακτινοβολίας πέδησης. Αντίθετα, στην ακτινοθεραπεία, τα φορτισμένα σωματίδια θεωρούνται κατάλληλα, αφού μπορούν και εναποθέτουν την ενέργειά τους τοπικά προκαλώντας μικρή ακτινική επιβάρυνση στους παρακείμενους ιστούς. Η χρήση των φορτισμένων σωματιδίων βασίζεται στη σχέση:

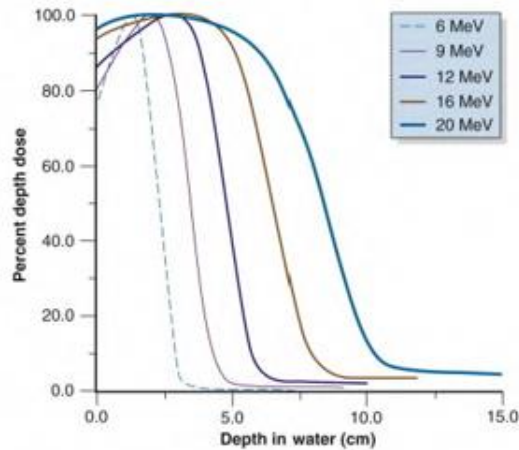
$$Dose(D) \sim S_{col} \sim \frac{1}{kinetic\ energy} \quad (8)$$

Άρα, λοιπόν, συμπεραίνουμε ότι η κατανομή δόσης-βάθους των φορτισμένων σωματιδίων έχει μέγιστο (κορυφή Bragg) σε βάθος περίπου ίσο με την εμβέλεια. Για βάθη μεγαλύτερα της εμβέλειας η δόση σχεδόν μηδενίζεται (εικ. 3)[5]



Εικόνα 3 Κατανομή δόσης-βάθους φορτισμένων σωματιδίων (Solange Estelle Gagnebin, 2010)

Όσον αφορά την εμβέλεια των ηλεκτρονίων, η τυπική κατανομή δόσης-βάθους μιας δέσμης ηλεκτρονίων φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (εικ. 4)



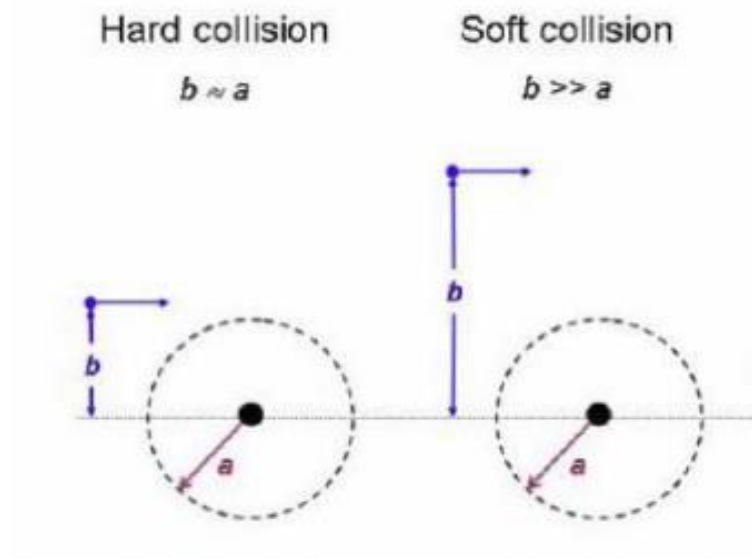
Εικόνα 4 Εμβέλεια ηλεκτρονίων στο νερό για διάφορες τιμές ενεργειών (J. Daniel Bourland, 2016)

Το κύριο χαρακτηριστικό είναι η απότομη πτώση της δόσης μετά από κάποιο βάθος περίπου ίσο με την εμβέλεια των ηλεκτρονίων. Για βάθη μεγαλύτερα της εμβέλειας των ηλεκτρονίων, η δόση είναι μη μηδενική λόγω της ακτινοβολίας πέδησης και η δόση στους υγιείς ιστούς από ακτινοβολία πέδησης εξαρτάται από την αρχική κινητική ενέργεια της δέσμης των ηλεκτρονίων. Με αύξηση της κινητικής ενέργειας έχουμε και

αύξηση του θεραπευτικού βάθους, παράλληλα, όμως, αυξάνεται σημαντικά και η μόλυνση της δέσμης από την ακτινοβολία πέδησης. Γι' αυτό, λοιπόν, η χρήση των ηλεκτρονίων στην ακτινοθεραπεία περιορίζεται στην ακτινοβόληση μόνο επιφανειακών όγκων, όπως ο καρκίνος του δέρματος.

Έτσι, λοιπόν, το μαζικό S_{col} εκφράζει το μέσο ρυθμό απώλειας ενέργειας από φορτισμένο σωματίδιο και στις σκληρές κρούσεις (hard collision) και στις μαλακές κρούσεις (soft collision).[6]

- Μια μαλακή κρούση (soft collision) συμβαίνει όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο περνάει δίπλα από ένα άτομο και ισχύει η σχέση $b \gg a$, όπου b η παράμετρος της τροχιάς του σωματιδίου και a η ατομική ακτίνα. Το αποτέλεσμα είναι ότι ένα μικρό μέρος της ενέργειας μεταφέρεται σε ένα άτομο του μέσου σε μία κρούση.
- Σε μια σκληρή κρούση (hard collision), όπου η παράμετρος b είναι συγκρίσιμη με την ατομική ακτίνα $b \approx a$ ένα δευτερογενές ηλεκτρόνιο με σημαντική ενέργεια εκπέμπεται και σχηματίζει μια ξεχωριστή τροχιά.



Εικόνα 5 Hard και soft collision

1.4.4 LET (Linear Energy Transfer)

Το LET (Linear Energy Transfer) ορίζεται ως η μέση μεταφερόμενη ενέργεια dE στο υλικό ανά μονάδα μήκους της διαδρομής dx της ακτινοβολίας και ταυτίζεται με το S_{col}

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (9)$$

δηλαδή εκφράζει την πυκνότητα της απορροφούμενης ενέργειας στο υλικό και εκφράζεται συνήθως σε keV/μm. Το LET είναι πολύ σημαντικό στην ραδιοβιολογία γιατί μια ακτινοβολία μεγάλου LET ισοδυναμεί με αυξημένη πυκνότητα ιονισμών, άρα και μεγαλύτερη πιθανότητα μη-αναστρέψιμης βλάβης. Ο ICRU προσδιόρισε δύο τύπους LET: το restricted linear energy transfer LET_{Δ} και το unrestricted linear energy transfer LET_{∞} . Το unrestricted LET, LET_{∞} , είναι το πηλίκο dE/dx , όπου το dE είναι το ποσό της απορροφούμενης ενέργειας καθώς το φορτισμένο σωματίδιο διασχίζει την απόσταση dx και δεν λαμβάνει υπόψη την παραγωγή της δευτερογενούς ακτινοβολίας. Οι τιμές του LET_{∞} ταυτίζονται με τις τιμές της δύναμης ανασχέσεως (stopping power). Το restricted LET, LET_{Δ} , είναι το πηλίκο dE_{Δ}/dx , όπου dE_{Δ} είναι η ενέργεια που απορροφάται καθώς το σωματίδιο διασχίζει μια απόσταση dl , αποκλείοντας όμως τη δευτερογενή ακτινοβολία με ενέργεια μικρότερη από μια ενέργεια με όριο Δ ($\Delta=1\text{keV}$).[3]

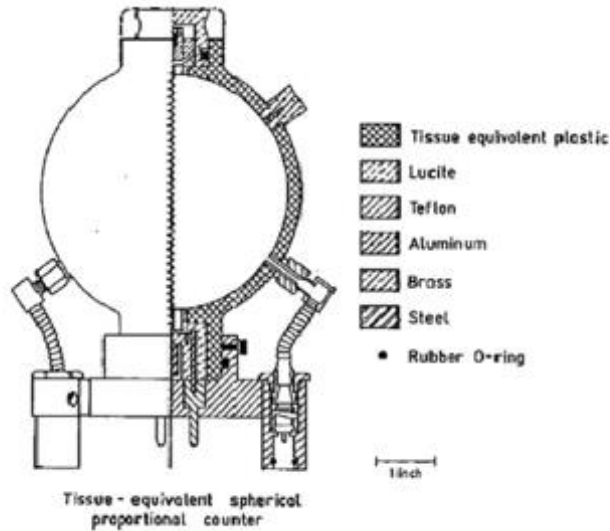
Στον πίνακα 1 φαίνονται κάποιες τυπικές τιμές LET για διάφορους τύπους ακτινοβολίας.

Πίνακας 1 Τιμές LET για διάφορα είδη ακτινοβολίας (Wallace Friedberg & Kyle Copeland, *Ionizing Radiation in Earth's Atmosphere and in Space near Earth*, 2011)

Radiation	Linear Energy Transfer(keV/μm)
Cobalt-60 γ-rays	0.2
250-kV-xrays	2.0
10 MeV protons	4.7
150 MeV proton	0.5
2.5 MeV α-particles	166
2 GeV Fe ions (space radiation)	1000

Ιστορικά, ο πρώτος που προσπάθησε να περιγράψει τη σημασία της ενεργειακής τοποθέτησης που παίζει ρόλο στο αποτέλεσμα που έχουν διάφοροι τύποι ιοντιζουσών ακτινοβολιών πάνω σε ένα στόχο ήταν ο Douglas Lea. Στη συνέχεια, ύστερα από πειραματικές μετρήσεις που έκανε ο Zirkle πάνω στα αποτελέσματα διαφόρων τύπων ακτινοβολιών, παρατήρησε ότι η πυκνότητα

ιονισμών κατά τη διάρκεια της διαδρομής των σωματιδίων μέσα σε ένα υλικό είναι ο λόγος της πρόκλησης των βιολογικών αποτελεσμάτων και πρότεινε το LET να είναι η παράμετρος που θα χαρακτηρίζει την ποιότητα μιας ακτινοβολίας. Ο H.H. Rossi, ο οποίος πρώτος εισήγαγε το πεδίο της κλασικής μικροδοσιμετρίας, κατασκεύασε τον πρώτο αναλογικό μετρητή χαμηλής πίεσης που είναι ισοδύναμος του ιστού (εικ. 6) προκειμένου να μετρήσει το LET. Στην πορεία, όμως, διαπίστωσε ότι το μετρούμενο φάσμα ήταν μια κατανομή ενεργειακής εναπόθεσης στον προσομοιωμένο όγκο από περισσότερες στοχαστικές ποσότητες.[7]



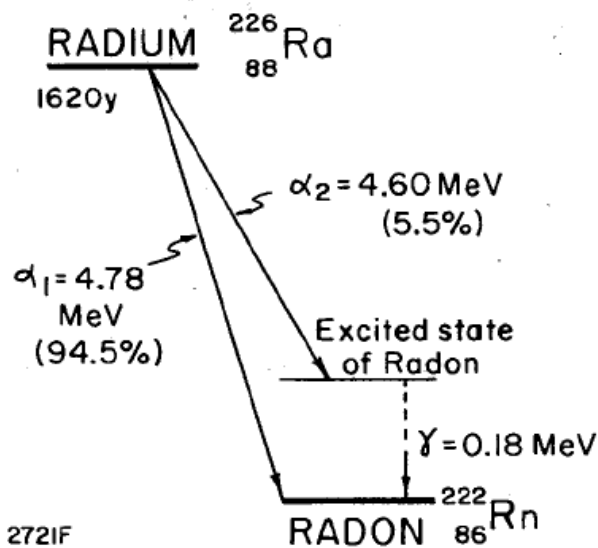
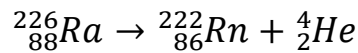
Εικόνα 6 Rossi Counter (Hans George Menzel, *The Complexity of the Quantities In Radiation Dosimetry: The Issue of Radiation Quality*, 2019)

Έτσι, λοιπόν, τις ιονίζουσες ακτινοβολίες μπορούμε ακόμα να τις κατατάξουμε ανάλογα με τον τρόπο που εναποθέτουν ενέργεια στην ύλη κατά την πορεία τους σε ένα υλικό, δηλαδή σε ακτινοβολίες υψηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (high linear energy transfer-high LET) και σε ακτινοβολίες χαμηλής γραμμικής μεταφοράς ενέργειας (low linear energy transfer -low LET).

	High LET	Low LET	
particles	$\left\{ \begin{array}{l} \alpha \\ \rho \end{array} \right.$	$\left. \begin{array}{l} e^- \\ \beta^- \\ \beta^+ \end{array} \right\}$	“electrons”
		$\left. \begin{array}{l} \gamma \text{ ray} \\ x \text{ ray} \end{array} \right\}$	electromagnetic radiation

1.5 α-Σωματίδια και Αλληλεπίδραση με την ύλη

Η α-διάσπαση συμβαίνει κυρίως σε βαρείς πυρήνες. Σε μια τέτοια διάσπαση, ένας πυρήνας ηλίου που αποτελείται από δύο πρωτόνια και 2 νετρόνια εκπέμπεται. Έτσι, ο ατομικός αριθμός μειώνεται κατά δύο και ο αριθμός των νετρονίων επίσης κατά δύο. Με αυτό τον τρόπο ένας βαρύν πυρήνας οδηγείται σε μια πιο σταθερή ενεργειακή κατάσταση, εκπέμποντας ένα σωματίδιο α και μεταστοιχειώνεται σε έναν ελαφρύτερο και ενεργειακά πιο σταθερό πυρήνα.[8] Μια τέτοια τυπική εκπομπή α σωματιδίου συμβαίνει στο Ράδιο, όπως φαίνεται στην παρακάτω αντίδραση και στην εικόνα 7:



Εικόνα 7 Ενεργειακό διάγραμμα για το Ράδιο που παρουσιάζει τους δύο τρόπους διάσπασης σε Ραδόνιο (Harold Elford Johns-The Physics Of Radiology, 1983)

Σε αυτή τη διάσπαση, το ράδιο εκπέμπει ένα μονοενεργειακό α-σωματίδιο με ενέργεια 4.78 MeV στο 94.5 % των διασπάσεων και ένα α-σωματίδιο χαμηλότερης ενέργειας 4.60 MeV στο υπόλοιπο 5.5% των διασπάσεων. Στην τελευταία περίπτωση, μεταβαίνει αρχικά σε μια διεγερμένη κατάσταση ραδονίου, στην οποία εκπέμπεται ένα φωτόνιο (γ-ray) ενέργειας 0.18 MeV.

Το α σωματίδιο, παρ' όλη την μεγάλη του ενέργεια έχει εμβέλεια κάποιων εκατοστών στον αέρα και λίγων χιλιοστών στον ιστό, ενώ αποκόπτεται πλήρως από ένα χοντρό φύλλο χαρτιού. Η ακτινοβολία σωματιδίων α μπορεί εύκολα να κατευθυνθεί λόγω του θετικού της φορτίου και έτσι η χρήση της έχει πολλές εφαρμογές στην φυσική

και την ιατρική. Καθώς η ακτινοβολία α διασχίζει τον αέρα, λόγω του θετικού της φορτίου, απομακρύνει ηλεκτρόνια από τα άτομα και προκαλεί έντονο ιονισμό της ύλης.

Τα φορτισμένα σωματίδια υπόκεινται σε αλληλεπιδράσεις με την ύλη καθώς διασχίζουν το μέσο, χάνοντας ενέργεια στην πορεία τους με αποτέλεσμα να επιβραδύνονται. Καθώς επιβραδύνονται μέσα στο μέσο, αυξάνονται οι ιονισμοί που προκαλούν και στο τέλος της καμπύλης Bragg η πυκνότητα των ιονισμών μειώνεται απότομα στο μηδέν, καθώς η κινητική ενέργειά τους εξαντλείται. Όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο με ταχύτητα u διατρέχει μια απόσταση dx τότε η μείωση της κινητικής του ενέργειας περιγράφεται από τη θεωρητική σχέση του Bethe-Bloch:[9]

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2}{m_0 u^2} NZ \left[\ln \left(\frac{2m_0 u^2}{I} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right] \quad (10)$$

Όπου:

- N : η πυκνότητα των ατόμων του απορροφητή (άτομα/cm³)
- Z : ο ατομικός αριθμός απορροφητή
- I : η μέση ενέργεια ιονισμού
- $\beta = u/c$
- c : η ταχύτητα του φωτός στο κενό

Για ταχύτητες πολύ μικρότερες της ταχύτητας του φωτός στο κενό, η σχέση μπορεί να γραφεί :

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2}{m_0 u^2} NZ \ln \left(\frac{2m_0 u^2}{I} \right) \quad (11)$$

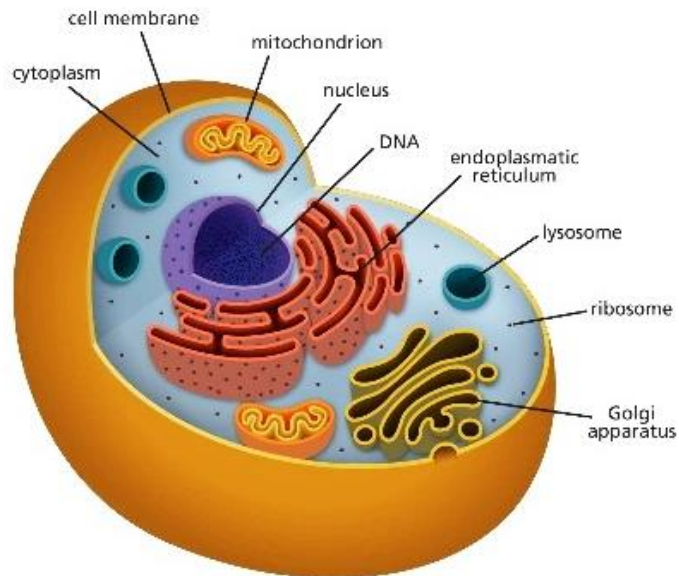
Από τη παραπάνω σχέση, μπορούμε να αντιληφθούμε ότι η απώλεια ενέργειας του σωματιδίου ανά μονάδα μήκους διαδρομής είναι αντιστρόφως ανάλογη του τετραγώνου της ταχύτητας του σωματιδίου, δηλαδή όσο μειώνεται η ταχύτητα του σωματιδίου τόσο αυξάνεται η μείωση της ενέργειας του, καθώς αυξάνεται η πιθανότητα αλληλεπίδρασής του με περιφερειακό ηλεκτρόνιο, πράγμα λογικό λόγω της αύξησης του χρόνου διέλευσης του σωματιδίου στο ηλεκτρόνιο.

Κεφάλαιο 2

Στοιχεία Βιολογίας

2.1 Δομή Ευκαρυωτικού Κυττάρου

Το κύτταρο είναι η απλούστερη μονάδα της έμβιας ύλης που μπορεί να ζήσει αυτόνομα. Η βασική δομική και λειτουργική μονάδα κάθε οργανισμού, το κύτταρο, μπορεί να είναι είτε προκαρυωτικό είτε ευκαρυωτικό. Οι μόνοι οργανισμοί που αποτελούνται από προκαρυωτικά κύτταρα είναι τα βακτήρια και τα αρχαία. Όλοι οι υπόλοιποι έμβιοι οργανισμοί αποτελούνται από ευκαρυωτικά κύτταρα. Η κύρια διαφορά μεταξύ των ευκαρυωτικών και των προκαρυωτικών κυττάρων αφορά τη θέση του DNA. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το σύνολο του DNA βρίσκεται μέσα σε ένα οργανίδιο, τον πυρήνα, δομή που απουσιάζει στα προκαρυωτικά κύτταρα. Τα βασικά μέρη του ευκαρυωτικού κυττάρου είναι ο πυρήνας, το κυτταρόπλασμα και η κυτταρική μεμβράνη, που αποτελεί και το κυτταρικό τοίχωμα.



Εικόνα 8 Δομή Ευκαρυωτικού Κυττάρου

Ο πυρήνας αποτελεί το κέντρο ελέγχου του κυττάρου και μέσα σε αυτόν βρίσκονται τα περισσότερα γονίδια του κυττάρου. Έχει σχήμα σφαιρικό ή ωοειδές με μέση διάμετρο περίπου 5 μm . Μέσα σε αυτόν υπάρχουν όλες οι απαραίτητες πληροφορίες για την αναπαραγωγή και τη λειτουργία του κυττάρου. Περιβάλλεται από τον πυρηνικό φάκελο, ο οποίος διαχωρίζει το περιεχόμενό του από εκείνο του κυτταροπλάσματος. Το DNA στο εσωτερικό του πυρήνα είναι οργανωμένο σε διακριτές μονάδες, τα χρωμοσώματα, και αποτελούν τις βασικές μονάδες μεταφοράς της γενετικής πληροφορίας.

Το εσωτερικό ενός ευκαρυωτικού κυττάρου ονομάζεται κυτταρόπλασμα. Μέσα σε αυτό, υπάρχουν αιωρούμενα πολλά οργανίδια με εξειδικευμένη μορφή και

λειτουργία. Τρία βασικά από αυτά είναι το Ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ), το σύμπλεγμα Golgi και τα μιτοχόνδρια.

- Ενδοπλασματικό δίκτυο: είναι ένα σύνολο μεμβρανών με μεγάλη εξάπλωση που σε πολλά είδη κυττάρων καταλαμβάνει το μισό της συνολικής τους μάζας. Υπάρχουν δύο διακριτές περιοχές του ΕΔ: το λείο ΕΔ και το αδρό ΕΔ. Το αδρό ΕΔ φέρει τα ριβοσώματα στην εξωτερική του στοιβάδα και γι αυτό έχει κοκκώδη (αδρή) μορφή, εξού και η ονομασία του. Συμβάλλει στη σύνθεση πρωτεϊνών που συντίθενται στα ριβοσώματα, προσθέτει υδατάνθρακες στις γλυκοπρωτεΐνες και συνθέτει νέα μεμβράνη. Το λείο ΕΔ, στο οποίο δεν υπάρχουν ριβοσώματα, εκτελεί διάφορες μεταβολικές λειτουργίες ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, όπως σύνθεση λιπιδίων, μεταβολισμός των υδατανθράκων και εξουδετέρωση φαρμάκων και τοξικών ουσιών.
- Σύμπλεγμα Golgi: αποτελείται από μια σειρά κυτταρικών οργανιδίων που συντίθεται από μια δεσμίδα κυστιδίων -σάκων, τις δεξαμενές. Η πρωταρχική λειτουργία του είναι να επεξεργάζεται και να πακετάρει μακρομόρια που συντίθενται στο κύτταρο ιδιαίτερα πρωτεΐνες και λιπίδια.
- Μιτοχόνδρια: κυτταρικά οργανίδια τα οποία περιβάλλονται από διπλή μεμβράνη. Σε αυτά συντελείται η κυτταρική αναπνοή και αποτελούν τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας του κυττάρου.

Η κυτταρική μεμβράνη είναι μια εξωτερική μεμβράνη που περιβάλλει το κύτταρο και το ξεχωρίζει από το περιβάλλον. Είναι ημιπερατή που σημαίνει ότι επιτρέπει σε ορισμένες μόνο ουσίες να εισέρχονται και εξέρχονται.

2.2 Δομή και Λειτουργία του DNA

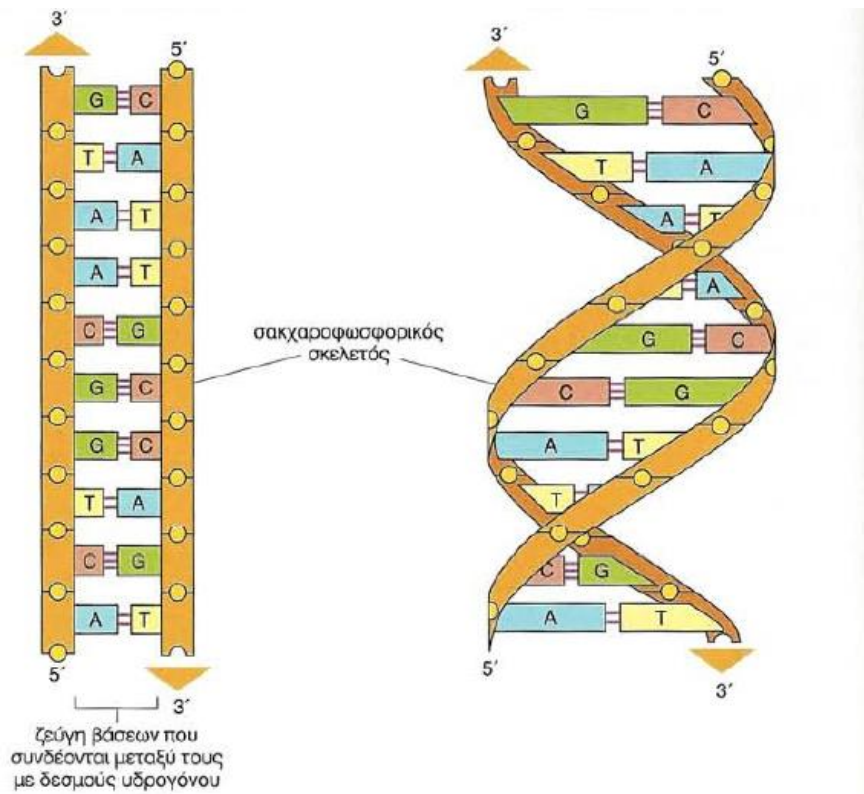
Το DNA ή δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ, είναι ένα μακρομόριο που αποτελείται από νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο του DNA αποτελείται από μία πεντόζη, τη δεοξυριβόζη ενωμένη με μια φωσφορική ομάδα και μια αζωτούχα βάση.

Στα νουκλεοτίδια του DNA η αζωτούχος βάση μπορεί να είναι μία από τις: αδενίνη(A), θυμίνη (T), κυτοσίνηΤΗΣ, γουανίνη(G). Σε κάθε νουκλεοτίδιο η αζωτούχος βάση συνδέεται με τον 1' άνθρακα της δεοξυριβόζης και η φωσφορική ομάδα με τον 5' άνθρακα. Μια πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα δημιουργείται από την ένωση πολλών νουκλεοτιδίων με ομοιοπολικό δεσμό. Ο δεσμός αυτός σχηματίζεται μεταξύ του υδροξυλίου του 3' άνθρακα της πεντόζης του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του επόμενου νουκλεοτιδίου. Ο δεσμός αυτός ονομάζεται 3'-5' φωσφοδιεστερικός δεσμός. Με τον τρόπο αυτό η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα που δημιουργείται έχει ένα σκελετό, που αποτελείται από επανάληψη των μορίων φωσφορική ομάδα -

πεντόζη. Ανεξάρτητα από τον αριθμό των νουκλεοτιδίων από τα οποία αποτελείται οι πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα, το πρώτο της νουκλεοτίδιο έχει πάντα μια ελεύθερη φωσφορική ομάδα συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του και το τελευταίο νουκλεοτίδιο έχει ελεύθερο το υδροξύλιο του 3' άνθρακα της πεντόζης του. Για τον λόγο αυτό αναφέρεται ότι ο προσανατολισμός της πολυνουκλεοτιδικής αλυσίδας είναι 5'-3'. [10]

Η ανακάλυψη της διπλής έλικας του DNA αποτελεί την μεγαλύτερη βιολογική ανακάλυψη του εικοστού αιώνα. Έγινε το 1953 από δύο ομάδων επιστημόνων: των Wilkins και Franklin και των Watson και Crick, οι οποίοι και διατύπωσαν το μοντέλο της διπλής έλικας του DNA, σύμφωνα με το οποίο:

- Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο μια δεξιόστροφη διπλή έλικα
- Η διπλή έλικα έχει ένα σταθερό σκελετό, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας-δεοξυριβόζης ενωμένων με φωσφοδιεστερικό δεσμό. Ο σκελετός αυτό είναι υδρόφιλος και βρίσκεται στο εξωτερικό του μορίου. Προς το εσωτερικό αυτού του σκελετού, βρίσκονται οι αζωτούχες βάσεις που είναι υδρόφοβες.
- Οι αζωτούχες βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου με τις αζωτούχες βάσεις της απέναντι αλυσίδας με βάση τον κανόνα της συμπληρωματικότητας: η αδενίνη συνδέεται με τη θυμίνη και η γουανίνη με τη κυτοσίνη.
- Ανάμεσα στην θυμίνη και την αδενίνη σχηματίζονται δυο δεσμοί υδρογόνου, ενώ ανάμεσα στην γουανίνη και τη κυτοσίνη σχηματίζονται τρεις δεσμοί υδρογόνου.
- Οι δυο αλυσίδες είναι συμπληρωματικές και αυτό υποδηλώνει ότι η αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης. Η συμπληρωματικότητα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον αυτοδιπλασιασμό του DNA, κάτι που το καθιστά το καταλληλότερο μόριο για τη διατήρηση και μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας. Κάθε αλυσίδα DNA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν καλούπι για τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλυσίδας, ώστε να σχηματίζονται δύο δίκλινα μόρια DNA, πανομοιότυπα με το μητρικό μόριο.
- Οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μίας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης. [10]



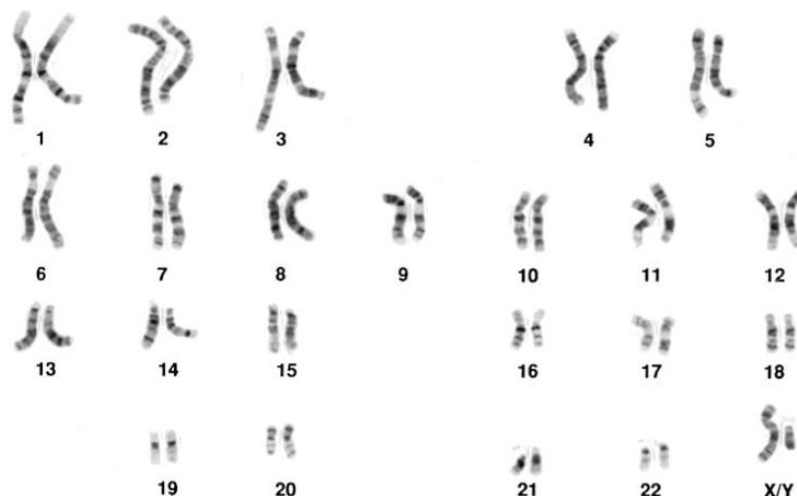
Εικόνα 9 Το DNA και οι δομικοί λίθοι του (Bruce Alberts, Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας, 2006)

Οι λειτουργίες του DNA είναι:

- **Η αποθήκευση** της γενετικής πληροφορίας. Στο DNA υπάρχουν όλες οι πληροφορίες που καθορίζουν τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού και οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, το γονίδια.
- **Η διατήρηση και μεταβίβαση** της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό, μέσω του αυτοδιπλασιασμού του DNA.
- **Η έκφραση** των γενετικών πληροφοριών, που επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών.

Το σύνολο των πληροφοριών στο DNA ενός οργανισμού ονομάζεται γονιδίωμα. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το DNA του πυρήνα κατανέμεται σε μια ομάδα διαφορετικών χρωμοσωμάτων. Για παράδειγμα, το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 3.2×10^9 νουκλεοτίδια που κατανέμονται σε 24 χρωμοσώματα. Κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από ένα μοναδικό, πολύ μακρύ γραμμικό μόριο DNA που αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες, οι οποίες διπλώνουν και συσκευάζουν τη λεπτή ίνα του DNA σε μια πιο συμπαγή δομή. Το σύμπλοκο του DNA και των πρωτεϊνών ονομάζεται χρωματίνη. Όλα τα ανθρώπινα κύτταρα, εκτός από τα γαμετικά και κάποια άλλα πολύ εξειδικευμένα, περιέχουν δύο αντίγραφα του κάθε

χρωμοσώματος, ένα μητρικής και ένα πατρικής προέλευσης. Τα δύο χρωμοσώματα ενός ζευγαριού ονομάζονται ομόλογα. Το μόνο ζεύγος μη ομόλογων χρωμοσωμάτων είναι το ζεύγος των φυλετικών χρωμοσωμάτων στους άρρενες, οι οποίοι κληρονομούν ένα χρωμόσωμα Χ από τη μητέρα και ένα Υ από τον πατέρα. Η παρουσίαση των 46 χρωμοσωμάτων του ανθρώπου αποκαλείται καρυότυπος.[10]



Εικόνα 10 Φυσιολογικός καρυότυπος ανθρώπου

Η βασική λειτουργία των χρωμοσωμάτων είναι να μεταφέρουν τα γονίδια, τις λειτουργικές μονάδες της κληρονομικότητας. Ένα γονίδιο συνήθως ορίζεται ως το τμήμα του DNA που περιέχει τις πληροφορίες για την Παρασκευή μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης.

Για να κατασκευαστεί ένα λειτουργικό χρωμόσωμα πρέπει όχι μόνο να μεταφέρει τα γονίδια, αλλά και να μπορεί να αντιγράφεται και να μεταβιβάζει αξιόπιστα κάθε αντίγραφο του στα δύο θυγατρικά κύτταρα κατά την κυτταρική διαίρεση. Αυτές οι διαδικασίες συμβαίνουν κατά την διεξαγωγή μιας σειράς σταδίων που ονομάζεται κυτταρικός κύκλος.

2.3 Κυτταρικός κύκλος

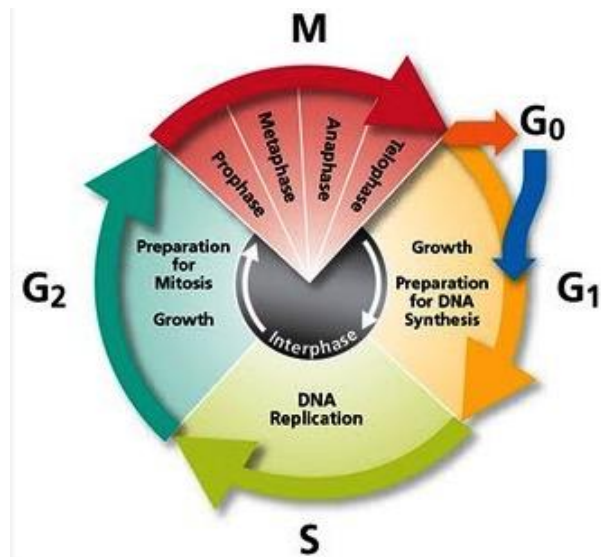
Όσο το κύτταρο δεν διαιρείται, αλλά και στη φάση προετοιμασίας της κυτταρικής διαίρεσης, κατά την οποία το DNA διπλασιάζεται, τα χρωμοσώματα έχουν τη μορφή μακρών και λεπτών ινών χρωματίνης. Μετά τον διπλασιασμό του DNA, όμως, τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται. Οι ίνες χρωματίνης πολλαπλασιάζονται και περιελίσσονται πολλές φορές αναγκάζοντας τα χρωμοσώματα να βραχυνθούν και να αποκτήσουν τέτοιο πάχος, ώστε να γίνουν ορατά στο μικροσκόπιο.[11]

Ο κυτταρικός κύκλος χωρίζεται σε δύο μέρη 1)τη μεσόφαση και 2)τη μίτωση.

Η μεσόφαση καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της ζωής του κυττάρου (90-95% της διάρκειας της ζωής του). Αποτελεί το στάδιο στο οποίο το κύτταρο μεγαθύνεται και αντιγράφει τα χρωμοσώματά του. Η μεσόφαση μπορεί να διαιρεθεί σε επιμέρους στάδια: 1)τη **φάση G1** 2)τη **φάση S** και 3)τη **φάση G2**.

Και στα τρία επιμέρους στάδια το κύτταρο μεγαθύνεται παράγοντας πρωτεΐνες και αυξάνοντας τον αριθμό των διάφορων κυτταροπλασματικών οργανιδίων του (μιτοχόνδρια, ΕΔ κλπ). Ο διπλασιασμός των χρωμοσωμάτων γίνεται μόνο στη φάση S. Έτσι, αρχικά το κύτταρο αυξάνεται (G1), συνεχίζει να μεγαθύνεται ενώ αντιγράφει τα χρωμοσώματά του (S), αυξάνεται ακόμα περισσότερο καθώς ολοκληρώνει την προετοιμασία του για διαίρεση (G2) και τέλος περνάει στο στάδιο της μίτωσης (M), όπου και διαιρείται.

Μόλις διπλασιαστούν τα χρωμοσώματα κατά τη φάση S, τα δύο αντίγραφα κάθε αντιγραμμένου χρωμοσώματος παραμένουν ισχυρά συνδεδεμένα μεταξύ τους με τη μορφή αδελφών χρωματίδων.[11]



Εικόνα 11 Κυτταρικός Κύκλος

2.3.1 Μίτωση

Η μιτωτική φάση χωρίζεται σε πέντε στάδια: την **πρόφαση**, την **προμετάφαση**, την **μετάφαση**, την **ανάφαση** και την **τελόφαση**.

- **Πρόφαση:** Στο στάδιο της πρόφασης, οι περιελίξεις των ινών της χρωματίνης πυκνώνουν, επιτρέποντας για πρώτη φορά τη διάκριση κάθε χρωμοσώματος χωριστά, στο οπτικό μικροσκόπιο. Στη συνέχεια, οι πυρηνίσκοι εξαφανίζονται και κάθε διπλασιασμένο χρωμόσωμα εμφανίζεται ως ζεύγος

αδελφών χρωματίδων. Στη συνέχεια, αρχίζει να σχηματίζεται η μιτωτική άτρακτος, που είναι μια δομή που αποτελείται από μικροσωληνίσκους και εξειδικευμένες πρωτεΐνες.

- **Προμετάφαση:** Σε αυτή τη φάση τα χρωμοσώματα συμπυκνώνονται ακόμα περισσότερο, ενώ το πυρηνικό περίβλημα έχει ήδη αποδομηθεί. Τα χρωμοσώματα μπορούν να προσδεθούν σε μικροσωληνίσκους και να μετακινηθούν.
- **Μετάφαση:** Η μετάφαση είναι το στάδιο της μίτωσης με τη μεγαλύτερη διάρκεια. Τα χρωμοσώματα τώρα συγκλίνουν στην ισημερινή πλάκα, δηλαδή σε ένα νοητό επίπεδο που ισαπέχει από τους δύο πόλους της ατράκτου.
- **Ανάφαση:** Η ανάφαση είναι το πιο σύντομο στάδια της μίτωσης. Στο στάδιο αυτό γίνεται θραύση των συνεκτίνων, που ενώνουν τις αδελφές χρωματίδες, οπότε και αυτές διαχωρίζονται. Στο τέλος της ανάφασης κάθε αδελφή χρωματίδα αποτελεί πλέον ένα πλήρες χρωμόσωμα. Το κάθε χρωμόσωμα αρχίζει να κινείται προς αντίθετο πόλο του κυττάρου το καθένα και συμβαίνει και παράλληλη επιμήκυνση του κυττάρου. Με το πέρας της ανάφασης, τα δύο άκρα του κυττάρου έχουν δύο πλήρη και ισοδύναμα σύνολα χρωμοσωμάτων.
- **Τελόφαση:** Στο στάδιο της τελόφασης, στο κύτταρο σχηματίζονται δυο θυγατρικοί πυρήνες, σχηματίζονται επίσης δύο νέοι πυρηνικοί φάκελοι από τα θραύσματα του πυρηνικού φακέλου του μητρικού κυττάρου και τα χρωμοσώματα γίνονται σταδιακά λιγότερο συμπαγή. Η μίτωση, δηλαδή, η διαίρεση ενός πυρήνα σε δύο γενετικά ισοδύναμους πυρήνες, έχει ολοκληρωθεί.

Κυτταροκίνηση: Κατά τη διαδικασία της κυτταροκίνησης το κυτταρόπλασμα διαιρείται στα δύο για να δημιουργηθούν δύο θυγατρικά κύτταρα, το καθένα με τον δικό του πυρήνα. [11]

Κεφάλαιο 3

Στοιχεία Ραδιοβιολογίας

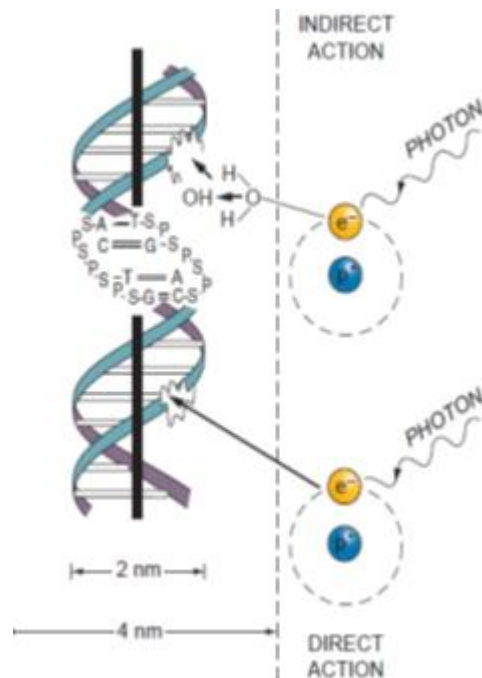
3.1 Έμμεση και άμεση ακτινοβολία

- **Άμεση δράση ακτινοβολίας**

Στην άμεση δράση της ακτινοβολίας, δευτερεύοντα ηλεκτρόνια που έχουν παραχθεί από τον ιοντισμό της ύλης προσκρούουν πάνω στο μόριο του DNA και προκαλούν βλάβες και ρήξεις στην διπλή έλικα[12]

- **Έμμεση δράση ακτινοβολίας**

Στην έμμεση δράση της ακτινοβολίας, το δευτερεύον ηλεκτρόνιο αλληλεπιδρά για παράδειγμα με ένα μόριο νερού για την παραγωγή ρίζας υδροξυλίου (OH), η οποία είναι αυτή που προκαλεί τη βλάβη στο DNA.[12]

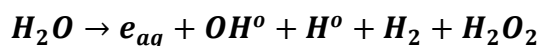


Εικόνα 12 Έμμεση και Άμεση δράση ακτινοβολίας

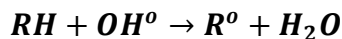
3.2 Στάδια αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας και βιολογικής ύλης

- **Φυσικό στάδιο:** αποτελείται από ιοντισμούς των ατόμων και μορίων, διαρκεί μόλις $\sim 10^{-15}$ δευτερόλεπτα και είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά ενέργειας από την ακτινοβολία στο υλικό. Η κατανομή της στο χώρο εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια της ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Για ακτινοβολία χαμηλού LET (φωτόνια, ηλεκτρόνια) έχουμε μικρό αριθμό διεγέρσεων και ιοντισμών ανά μm διαδρομής. Αντίθετα, για ακτινοβολία μεγάλου LET (σωματίδια α, πρωτόνια, βαρέα ιόντα) οι ιοντισμοί είναι πυκνοί ανά μm διαδρομής.[12]

- **Χημικό στάδιο:** οι περισσότεροι ιονισμοί γίνονται σε μόρια νερού, καθώς τα κύτταρα αποτελούνται κατά 70-80% από νερό. Το χημικό στάδιο είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία ελεύθερων ριζών λόγω ιονισμών μορίων νερού. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ραδιόλυση νερού και διαρκεί περίπου 10^{-6} δευτερόλεπτα. Ελεύθερες ρίζες είναι ηλεκτρικά ουδέτερα μόρια ή άτομα, με αδέσμευτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στοιβάδα, με αποτέλεσμα οι ελεύθερες ρίζες να είναι χημικά πολύ δραστικές. Επειδή το μόριο που κυριαρχεί στα βιολογικά υλικά είναι αυτό του ύδατος, είναι αυτό που κυρίως δέχεται και την επίδραση της ακτινοβολίας. Τα βασικά προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού είναι το υδρογονωμένο ηλεκτρόνιο (e_{aq}^-), άτομο υδρογόνου (H°) και η ρίζα υδροξυλίου (OH°). Συνοπτικά, η ραδιόλυση του νερού περιγράφεται από την εξίσωση:



Οι ελεύθερες ρίζες OH° είναι ασταθείς, χωρίς φορτίο και πολύ δραστικές με εμβέλεια μικρότερη από 100 Angstrom. Όταν βρεθεί μέσα στη τροχιά τους ένα οργανικό μόριο, RH θα συμβούν αντιδράσεις της μορφής:



Όπου οι R° είναι οργανικές ρίζες ασταθείς και με υψηλό οργανικό περιεχόμενο, οι οποίες θα μετασχηματιστούν γρήγορα προκαλώντας βλάβη στη δομή του οργανικού μορίου.

Εξαιτίας της μικρής εμβέλειας των OH° και της αυξημένης πυκνότητας που απαιτείται για να χαρακτηριστούν οι βλάβες ομαδοποιημένες, βλάβες δημιουργούνται μόνο όταν έχουμε 2-5 ιονισμούς σε μια περιοχή του DNA διαμέτρου 1-4 nm. Οι βλάβες αυτές έχουν τότε τη δυνατότητα να προκαλέσουν μια δίκλωνη θραύση.[12]

- **Βιολογικό Στάδιο:** Αμέσως μετά το χημικό στάδιο αρχίζει η εμφάνιση ενζυμικών μηχανισμών που δρουν επιδιορθωτικά στους μοριακούς σχηματισμούς που υπέστησαν βλάβη. Η διαδικασία της επιδιορθωσης διαρκεί κατά το κύριο μέρος της από 15 λεπτά έως 3 ώρες και ολοκληρώνεται σε 24-48 ώρες. Στην περίπτωση που η βλάβη δεν διορθωθεί, τα κύτταρα οδηγούνται είτε στην δημιουργία μεταλλάξεων, είτε στον κυτταρικό θάνατο μέσω της απόπτωσης.[12]

3.3 Βλάβες του DNA από ιοντίζουσα ακτινοβολία

Οι βλάβες του DNA που προκύπτουν ύστερα από έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι οι εξής:[12]

1. Σπάσιμο ενός κλώνου της αλυσίδας (Single Strand Break-SSB)
2. Διπλό σπάσιμο της αλυσίδας (Double Strand Break -DSB)

3. Αλλοίωση μιας βάσης
4. Απώλεια μιας βάσης
5. Σπάσιμο δεσμού υδρογόνου μεταξύ των δύο αλυσίδων
6. Εγκάρσιες συνδέσεις μεταξύ των ελικών

Οι βλάβες τύπου DSB επιδιορθώνονται πολύ δύσκολα και πολλές φορές όχι με το σωστό τρόπο. Το πόσο αποτελεσματική είναι η επιδιόρθωσή τους εξαρτάται από την έκταση και την πολυπλοκότητά τους.

Η δράση της ακτινοβολίας στα χρωμοσώματα μπορεί να επιφέρει βλάβες και σε αυτά. Οι βλάβες στα χρωμοσώματα είναι κυρίως στη δομή και όχι στον αριθμό, οφείλονται σε DSBs και είναι ορατές στο μικροσκόπιο. Ανάλογα με τη φάση του κυτταρικού κύκλου διακρίνονται σε χρωμοσωμικές και χρωματιδιακές αλλοιώσεις.

Οι χρωμοσωμικές εμφανίζονται για ακτινοβολήση πριν τη φάση S(στη φάση G1) και κάποιες από αυτές μπορεί να είναι μετατοπίσεις, αναστροφές, κυκλικά χρωμοσώματα ή δικεντρικά και οι χρωματιδιακές εμφανίζονται για ακτινοβολήση μετά τη φάση S(στη φάση G2)

ΤΥΠΟΙ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ						
ΣΕ ΕΝΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ	ΤΕΛΙΚΟ ΤΜΗΜΑ	ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΤΜΗΜΑ	ΔΑΚΤΥΛΙΟΣ ΜΕ ΚΕΝΤΡΟΜΕΡΕΙΔΙΟ	ΔΑΚΤΥΛΙΟΣ ΧΩΡΙΣ ΚΕΝΤΡΟΜΕΡΕΙΔΙΟ	ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΕΠΙΚΟΛΛΗΣΗ
ΜΕΤΑΞΥ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΩΝ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ		ΔΙΚΕΝΤΡΙΚΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ + ΑΚΕΝΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ		ΣΥΜΜΕΤΡΙΧΗ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ	

Εικόνα 13 Χρωμοσωμικές Αλλοιώσεις

3.4 Επιδιορθωτικοί μηχανισμοί

Μετά το χημικό στάδιο, ακολουθεί το βιολογικό, όπου και μπαίνουν σε λειτουργία οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί.

Μόλις συμβεί η βλάβη, είτε από ενδογενή είτε από εξωγενή αίτια, αναγνωρίζεται από ειδικές πρωτεΐνες-αισθητήρες, οι οποίες προσελκύουν και ενεργοποιούν τις πρωτεΐνες κινάσες που λειτουργούν σαν μεταγωγείς το σήματος. Οι μεταγωγείς

σήματος στέλνουν το σήμα για τη βλάβη στις κινάσες (ανάντη τελεστές) και αυτές φωσφορυλιώνουν τα αντίστοιχα δικά τους υποστρώματα, τους κατάντη τελεστές. Οι κατάντη τελεστές ανάλογα με το είδος της βλάβης ενεργοποιούν το κατάλληλο μόριο DNA. Αν η βλάβη δεν επιδιορθωθεί πλήρως ή υπάρξει μερικώς επιδιόρθωση τότε το κύτταρο οδηγείται σε μεταλλάξεις ή και σε κυτταρικό θάνατο. Οι βασικοί επιδιορθωτικοί μηχανισμοί παρουσιάζονται συνοπτικά παρακάτω:

- **Mismatch Repair(MMR):** διορθώνει λάθη που γίνονται κατά την αντιγραφή του DNA. Διορθώνει μικρού αριθμού (1-4) λανθασμένων αλλά όχι αλλοιωμένων βάσεων.
- **Base Excision Repair(BER):** αποτελεί τον κύριο μηχανισμό επιδιόρθωσης για ιοντίζουσες ακτινοβολίες και ειδικά για χαμηλές δόσεις (<1Gy), όπως απουσίες βάσεων, SSBs, αλλοιώσεις μίας μονής βάσης
- **Nucleotide Excision Repair(NER):** διορθώνει βλάβες που αλλοιώνουν το σχήμα της διπλής έλικας του DNA, όπως η ομοιοπολική πρόσδεση ογκωδών χημικών ομάδων.[13],[12]

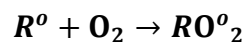
3.5 Παράγοντας επαύξησης της ακτινοευαισθησίας λόγω οξυγόνου-OER

Το οξυγόνο κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης δρα ως ένας παράγοντας ευαισθητοποίησης. Τα βιολογικά φαινόμενα γίνονται πιο έντονα παρουσία οξυγόνου απ' ότι απουσία του. Ο παράγοντας επαύξησης της ακτινοευαισθησίας λόγω οξυγόνου δίνεται από τη σχέση:[14]

$$OER = \frac{D_{hypoxic}}{D_{aerobic}} \quad (12)$$

Δηλαδή είναι ο λόγος της δόσης που χορηγείται σε συνθήκες υποξίας προς τη δόση σε φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης για το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα.[15] Το OER παίρνει τιμές μεταξύ 1-3, το οποίο πρακτικά σημαίνει ότι υποξικά κύτταρα είναι έως και 3 φορές πιο ακτινοάντοχα από τα φυσιολογικώς οξυγονωμένα κύτταρα.

Ο τρόπος δράσης του οξυγόνου είναι η εξής: αλληλεπιδρά με τις ελεύθερες ρίζες σχηματίζοντας σταθερές ενώσεις, μονιμοποιώντας την έμμεση βλάβη:



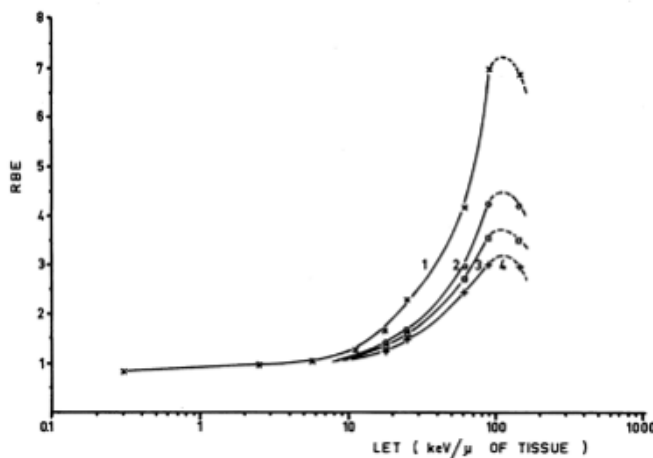
Σημαντικό είναι να σημειώσουμε ότι για ακτινοβολίες υψηλού LET, το OER παίρνει την τιμή 1 (LET>200keV/μm), ενώ για ακτινοβολίες χαμηλού LET παίρνει την τιμή 3. Στα πλαίσια της θεραπείας του καρκίνου, είναι πολύ σημαντικός ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας και της χειρουργικής αντιμετώπισης, καθώς στο κέντρο του όγκου συνήθως υπάρχουν υποξικά κύτταρα που είναι λιγότερα ακτινοευαίσθητα. Εκεί, λοιπόν, είναι πιθανό η ακτινοθεραπεία να αποτύχει, και η χειρουργική αντιμετώπιση να είναι πιο αποτελεσματική στην αφαίρεση του κυρίως όγκου.

3.6 RBE (Relative Biological Effectiveness)

Το αποτέλεσμα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας επηρεάζεται από τη δόση, το ρυθμό της δόσης και τον τύπο της ακτινοβολίας. Το 1931, οι Failla και Henshaw πρώτοι εισήγαγαν τον όρο RBE, της σχετικής βιολογικής δόσης των χ και γ ακτινοβλίων. [3]. Ορίζεται ως:

$$RBE = \frac{D_{REFERENCE RADIATION}}{D_{TEST RADIATION}} \quad | \quad \text{ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα} \quad (13)$$

δηλαδή, το πηλίκο της δόσης μιας ακτινοβολίας αναφοράς (συνήθως 250kVp ακτίνων Χ ή ακτινοβολία γ από Co-60) ως προς τη δόση της υπό εξέταση ακτινοβολίας (π.χ α-σωματίδια ή νετρόνια) που προκαλούν το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα. Το RBE είναι αδιάστατος αριθμός και παίρνει τιμές μεγαλύτερες ή ίσες του 1. Γενικότερα, αύξηση του RBE συνεπάγεται αύξηση της βλαπτικότητας της ακτινοβολίας και ο ρόλος του είναι να μετατρέπει τη <<φυσιολογική δόση>> σε <<βιολογική>>. Αρχικά, υπήρχε η πεποίθηση ότι το RBE εξαρτιόταν από το πειραματικό σύστημα, που βρισκόταν υπό εξέταση. Το 1952, όμως, ο Zirkle διαπίστωσε ότι οι διαφορές ανάμεσα στα βιολογικά αποτελέσματα που προκαλεί η έκθεση στην ακτινοβολία οφειλόταν στην πυκνότητα των ιονισμών ανά μονάδα μήκους, και πρότεινε τον όρο LET (Linear Energy Transfer) να είναι μία παράμετρος που θα χαρακτήριζε τον τύπο της ακτινοβολίας για δοσιμετρικούς σκοπούς. Το RBE επίσης, όμως εξαρτάται και από το υλικό που ακτινοβολείται (π.χ. είδος κυττάρου), το βιολογικό αποτέλεσμα (π.χ. κυτταρικός θάνατος) και τη δόση της ακτινοβολίας. [3] Ένα παράδειγμα της εξάρτησης του RBE με το LET, φαίνεται στην Εικ. 15.



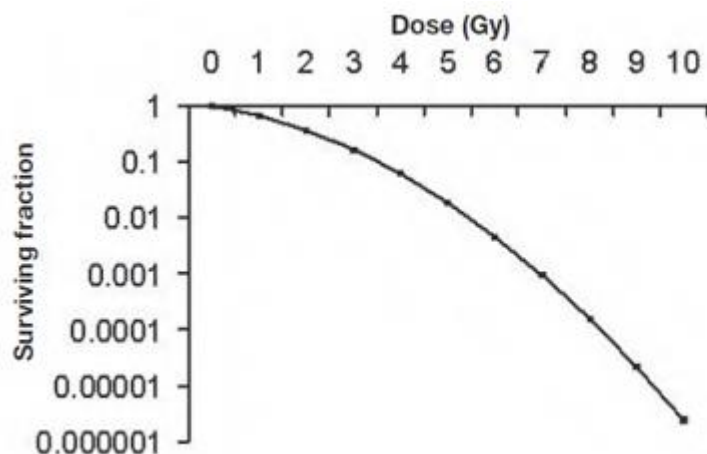
Εικόνα 14 Εξάρτηση του RBE από το LET για επιβίωση κυττάρων θηλαστικών (Hans George Menzel, *The Complexity of Quantities In Radiation Dosimetry: The Issue of Radiation Quality*, 2019)

Πίνακας 2 Τιμές RBE από διάφορες ακτινοβολίες, έχοντας ως ακτινοβολία αναφοράς γ-ακτινοβολία (ICRP, Publication 92)

Radiation	Relative biological efficiency
γ rays from radium	1
x rays of energy 0.1–3 MeV	1
β rays	10
Protons	10
Fast neutrons < 20 MeV	10
α rays	20

3.7 Καμπύλη Επιβίωσης και Μοντέλα Στόχων

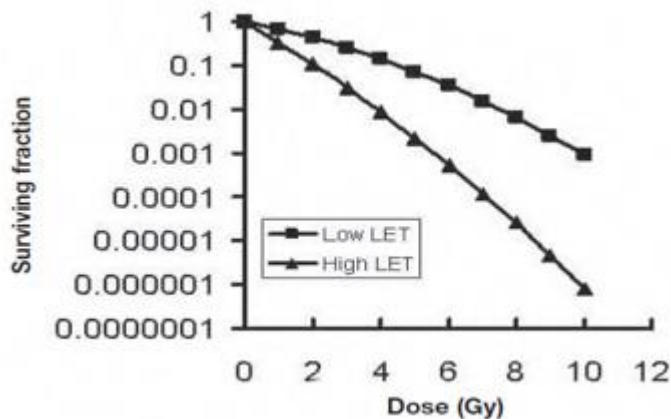
Ένας τρόπος για να επιτευχθεί η ποσοτική κατανόηση των πτυχών των βιολογικών αποτελεσμάτων μιας ακτινοβολίας πάνω σε ένα κύτταρο είναι να γίνει η μελέτη της επιβίωσης του υπό εξέταση κυττάρου, η οποία μπορεί να γίνει μέσω της καμπύλης επιβίωσης κυττάρων (cell survival curve). Καμπύλη επιβίωσης κυττάρων ονομάζουμε το διάγραμμα του κλάσματος (%) των κυττάρων S μιας καλλιέργειας τα οποία διατηρούν την αναπαραγωγική τους ικανότητα συναρτήσει της δόσης D της ακτινοβολίας $S=f(D)$ και δίνει πολλές πληροφορίες αναφορικά με το ρόλο που παίζουν οι διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την απόκριση του κυττάρου στην έκθεση της ακτινοβολίας. Μια τυπική καμπύλη επιβίωσης κυττάρων παρουσιάζεται στην Εικ. 16[8]



Εικόνα 15 Γραφική παράσταση της κυτταρικής επιβίωσης συναρτήσει της δόσης (D.L. Bailey, IAEA Nuclear Medicine Physics, 2014)

Στην καμπύλη επιβίωσης το RBE ορίζεται ως ο λόγος της δόσης με χαμηλό LET ως

προς τη δόση με υψηλό LET. Όσο πιο κοντά θα είναι οι δύο καμπύλες, τόσο πιο χαμηλή θα είναι και τιμή του RBE (εικ. 17)



Εικόνα 16 RBE και καμπύλη επιβίωσης μιας low LET και μιας High LET ακτινοβολίας (D.L. Bailey, IAEA Nuclear Medicine Physics, 2014)

3.7.1 Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο-LQ

Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο L-Q χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη και δίνεται ως:[15]

$$S = e^{-P} \quad (14)$$

και

$$P = \alpha D + \beta D^2 \quad (15)$$

όπου α είναι ο γραμμικός όρος με διαστάσεις Gy^{-1} , καθορίζει την κλίση του γραμμικού τμήματος της καμπύλης και αντιπροσωπεύει μη επιδιορθώσιμη βλάβη και β είναι ο τετραγωνικός όρος με διαστάσεις Gy^{-2} , καθορίζει τον όμο της καμπύλης και αντιπροσωπεύει επιδιορθώσιμη βλάβη.

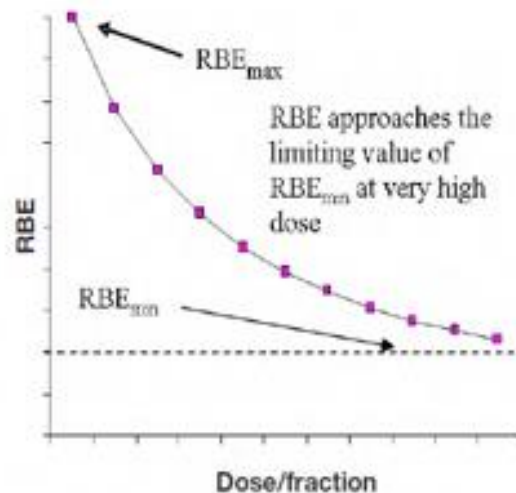
Αν θελήσουμε να περιγράψουμε τη βασική καμπύλη επιβίωσης με βάση το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο, τότε η επιβίωση S για δόσεις με χαμηλό και υψηλό LET δίνονται από:[8]

$$S = e^{(-\alpha_L d_L - \beta_L d_L^2)} \text{ και } S = e^{(-\alpha_H d_H - \beta_H d_H^2)} \quad (16)$$

όπου οι δείκτες H και L αντιστοιχούν σε ακτινοβολία με υψηλό LET και χαμηλό LET και d_H και d_L οι δόσεις που αντιστοιχούν σε υψηλό LET και χαμηλό LET. Στην εικόνα 18, φαίνεται ένα παράδειγμα πώς μεταβάλλεται το RBE σε κάθε σημείο της καμπύλης όταν αλλάζουμε τη δόση για ακτινοβολία χαμηλού LET. Το RBE

αποκτά τη μέγιστη του τιμή, όταν η δόση τείνει στο μηδέν και σε μικρές δόσεις ισχύει ότι $\beta=0$ και το RBE_{max} δίνεται από τη σχέση του λόγου των γραμμικών όρων για high LET και low LET:[8]

$$RBE_{max} = \frac{\alpha_{High\ LET}}{\alpha_{Low\ LET}} \quad (17)$$



Εικόνα 17 RBE συναρτήσει της δόσης για Low LET ακτινοβολία (D.L. Bailey, IAEA Nuclear Medicine Physics, 2014)

Διακρίνουμε δύο περιπτώσεις:

1. Όταν οι τετραγωνικοί όροι $\beta_{High\ LET}$ και $\beta_{Low\ LET}$ δεν αλλάζουν με την αλλαγή του LET, τότε σε μεγάλες δόσεις το RBE τείνει στη μονάδα.
2. Όταν οι τετραγωνικοί όροι $\beta_{High\ LET}$ και $\beta_{Low\ LET}$ αλλάζουν με την αλλαγή του LET, τότε η ελάχιστη τιμή του RBE δίνεται από τη σχέση:[8]

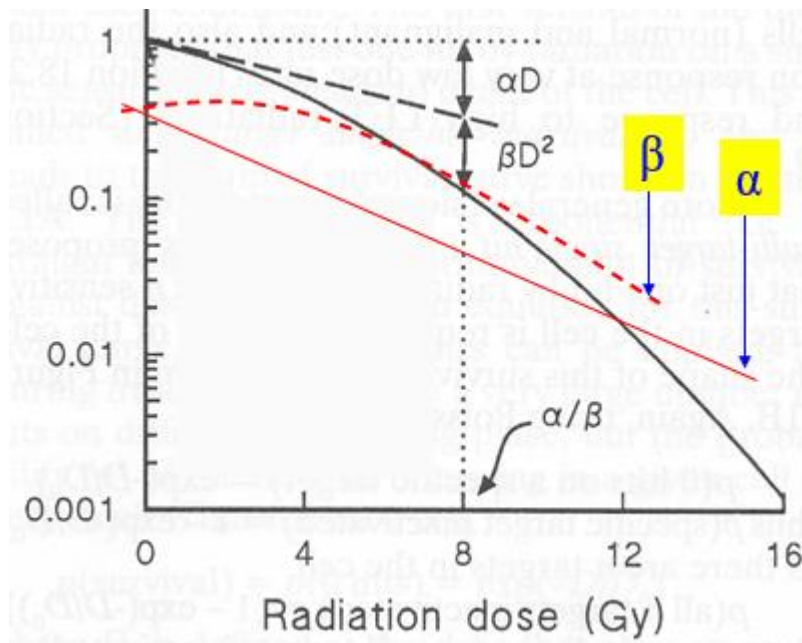
$$RBE_{min} = \sqrt{\frac{\beta_{High\ LET}}{\beta_{Low\ LET}}} \quad (18)$$

3.7.1.1 Τύποι βλάβης στο μοντέλο LQ

Στο μοντέλο LQ εμφανίζονται δύο τύποι βλάβης: η βλάβη τύπου A και η βλάβη τύπου B. Όσον αφορά τη βλάβη τύπου A, προκύπτει όταν το σωματίδιο πλήττει και τις δύο έλικες του DNA και προκαλεί DSB. Είναι θανατηφόρα βλάβη και περιγράφεται από τον γραμμικό όρο αD . Η βλάβη τύπου B προκύπτει όταν κάθε έλικα του DNA πλήττεται από ξεχωριστά σωματίδια που προκαλούν δύο κοντινά SSB που προκαλούν ένα DSB. Είναι θανατηφόρα βλάβη που προκύπτει από δύο SSB.[16]

3.7.1.2. Ο λόγος α/β

Ο λόγος α/β αντιστοιχεί στη δόση που η βλάβη τύπου Α είναι ίση με τη βλάβη τύπου Β. Όταν η τιμή του α/β είναι σχετικά μικρή, τότε η αντίστοιχη καμπύλη επιβίωσης έχει πιο μεγάλη κυρτότητα, κάτι πολύ σημαντικό, αφού αποτελεί τη βιολογική βάση του τρόπου με τον οποίο αντιδρούν οι διάφοροι ιστοί στην κερματισμένη ακτινοθεραπεία.[16]



Εικόνα 18 Καμπύλη επιβίωσης και λόγος α/β

Ο λόγος α/β έχει μεγάλες τιμές (≥ 10) για ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ιστούς (βλενογόνοι και κακοήθεις όγκοι) και μικρές τιμές (≤ 5) για βραδείς πολλαπλασιαζόμενους στους (νευρικά κύτταρα, χαμηλής κακοήθειας όγκοι). Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται κάποιες ενδεικτικές τιμές του λόγου α/β για όψιμες και οξείες αντιδράσεις.

Πίνακας 3 Τιμές του λόγου α/β για όψιμες και οξείες αντιδράσεις

Οξείες αντιδράσεις	α/β
Δέρμα-Ερύθημα	7.5
Δέρμα-Απολέπιση	11.2

<i>Όψιμες αντιδράσεις</i>	<i>α/β</i>
<i>Καρκίνος τραχήλου μήτρας</i>	≤13.9
<i>Καρκίνος Head-Neck</i>	6.5-10.3
<i>Καρκίνος Δέρματος</i>	8.5
<i>Νεκρ. Χόνδρου Λάρυγγα</i>	≤4.4

3.7.1.3 Λόγος α/β και πλάνα θεραπείας

Αρχικά, θα αναφερθούμε στους τρόπους κερματισμού της δόσης όταν σχεδιάζονται πλάνα ακτινοθεραπείας.

Ο **κλασικός ή συμβατικός κερματισμός** της δόσης, περιλαμβάνει μία συνεδρία την μέρα, μεγέθους 1,8-2 Gy για πέντε μέρες την εβδομάδα.

Ο **υποκερματισμός** της δόσης είναι εκείνος που η δόση ανά συνεδρία είναι >2.2Gy

Ο **υπερκερματισμός** της δόσης είναι ο κερματισμός εκείνος κατά τον οποίο χορηγούνται κλάσματα δόσης μικρότερα των 180-200 cGy, η συνολική δόση είναι 10-15% μεγαλύτερη, ενώ ο συνολικός χρόνος θεραπείας παραμένει σχεδόν ίδιος με αυτόν του κλασικού κερματισμού. Με τον υπερκερματισμό της δόσης ελπίζουμε σε αύξηση του θεραπευτικού δείκτη.

Στον **επιταχυνόμενο κερματισμό** χορηγούνται κλάσματα δόσης ίδιου σχεδόν μεγέθους με την κλασικά κερματισμένα, σε 2-3 συνεδρίες ημερησίως. Ο συνολικός χρόνος είναι βραχύτερος του κλασικού, ενώ η συνολική δόση είναι περίπου ίδια. Σε αυτή την περίπτωση, βασικός περιοριστικός παράγοντας είναι οι οξείες αντιδράσεις. Αυτό αντιμετωπίζεται με διάφορους τρόπους, όπως παράδειγμα η χορήγηση του δεύτερου κλάσματος να γίνεται με σμικρυσμένο πεδίο ή να διακόπτεται η θεραπεία για λίγες μέρες.

Σχήματα θεραπείας με επιταχυνόμενο υπερκερματισμό (σχήματα όπου η συνολική δόση και ο συνολικός χρόνος θεραπείας μειώνονται σημαντικά, αλλά η δόση ανά συνεδρία αυξάνεται) είναι καλύτερο να χορηγούνται σε ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους, με υψηλή τιμή λόγου α/β, ενώ σχήματα τύπου υποκερματισμού προτείνονται σε τύπους όγκων με χαμηλή τιμή α/β.[17]

3.7.2 Μοντέλο ενός στόχου

Αποτελεί και αυτό το μοντέλο μια μαθηματική ερμηνεία της καμπύλης επιβίωσης και βασίζεται στην υπόθεση ότι υπάρχουν περιοχές στο κύτταρο που είναι απολύτως απαραίτητες για την επιβίωσή του, τους <<στόχους>>. Η επιβίωση του κυττάρου βασίζεται στον αριθμό των στόχων που αδρανοποιήθηκαν από ιονισμούς. Στο μοντέλο ενός στόχου απαιτείται ένα χτύπημα(ένας ιονισμός) για να επέλθει η αδρανοποίηση ενός στόχου και την πρόκληση αναπαραγωγικού θανάτου. Η αδρανοποίηση αυτή είναι τυχαίο φαινόμενο καθώς προκύπτει από τους νόμους της

κβαντικής φυσικής. Η μαθηματική του περιγραφή είναι :

$$S = e^{-D/D_0} \quad (19)$$

,όπου D_0 είναι η μέση θανατηφόρα δόση ανά κύτταρο, δηλαδή η δόση για την οποία έχουμε κατά μέσο όρο ένα πλήγμα ανά στόχο. Για κύτταρα θηλαστικών η τιμή αυτή κυμαίνεται περίπου στα 1-2Gy και η ακριβής τιμή του εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου. Όσο αυξάνεται το D_0 μειώνεται η ακτινοευαισθησία.

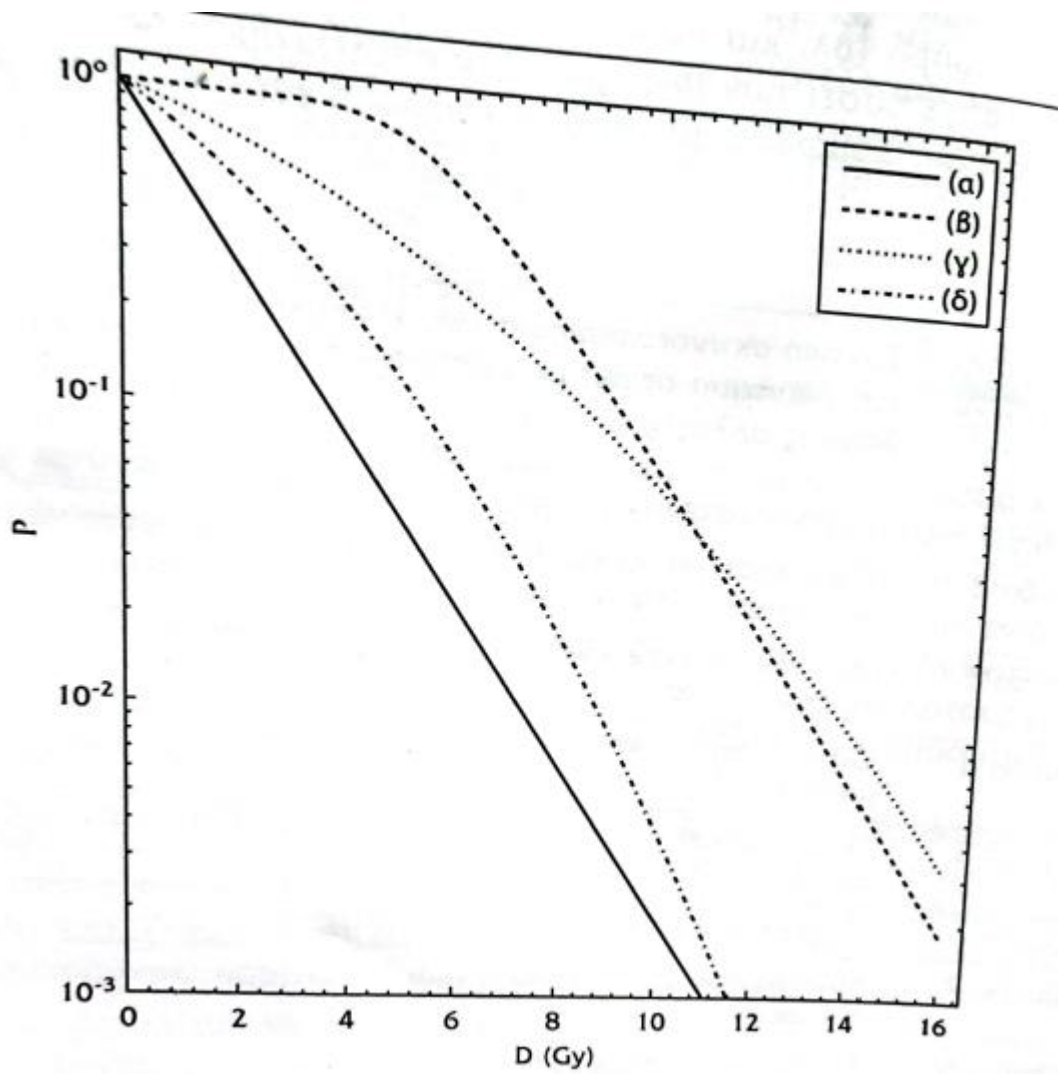
Το μοντέλο ενός στόχου είναι κατάλληλο για ακτινοβολίες υψηλού LET, ακτινοευαίσθητα κύτταρα και χαμηλούς ρυθμούς δόσης, και επίσης αγνοεί τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς που είναι πολύ σημαντικοί στα κύτταρα θηλαστικών. Επομένως, μπορούμε να πούμε ότι υπερεκτιμά τη δόση, άρα προβλέπει μικρότερο S . [16]

3.7.3 Μοντέλο πολλαπλών στόχων

Το μοντέλο πολλαπλών στόχων βελτιώνει το μοντέλο ενός στόχου εισάγοντας την παράμετρο n :

$$S = n e^{-D/D_0} \quad (20)$$

Όπου το n είναι ο αριθμός των κυττάρων που πρέπει να αδρανοποιηθούν για να θανατωθεί το κύτταρο. Για κύτταρα θηλαστικών ισχύει ότι $n=2-20$. Η ακριβής τιμή εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου. Όσο αυξάνει η τιμή του n , μειώνεται και η ακτινοευαισθησία. Στο μοντέλο πολλαπλών στόχων ορίζεται δόση κατωφλίου D_q , για την οποία ισχύει ότι για δόσεις μικρότερες από αυτές το S παίρνει την τιμή 1, κάτι που δεν επιβεβαιώνεται, όμως, πειραματικά. [16]



Εικόνα 19 Καμπύλες κυτταρικής επιβίωσης συναρτήσει της δόσης D , σύμφωνα με τη θεωρία στόχου (α), τη θεωρία πολλαπλών στόχων (β) και το LQ μοντέλο για διαφορετικά α και β (γ) και (δ) (Γεωργίου Ευάγγελος, Ιατρική Φυσική, 2014)

Κεφάλαιο 4

Μεθοδολογία

4.1 Data Mining-Εξόρυξη δεδομένων

Η εξόρυξη δεδομένων είναι ένα πολυεπιστημονικό πεδίο στην δημιουργία της τεχνολογίας βάσεων δεδομένων, της στατιστικής και της αναγνώρισης προτύπων. Η εξόρυξη δεδομένων αναφέρεται στην διαδικασία εξαγωγής δυνητικά χρήσιμων πληροφοριών και γνώσεων που βρίσκονται σε ένα μεγάλο αριθμό πληροφοριών. Τα στάδια του data mining είναι τα εξής:[18]

1. Επιλογή βάσης δεδομένων σύμφωνα με τον ερευνητικό σκοπό
2. Εξαγωγή και ενοποίηση δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της λήψης των απαιτούμενων δεδομένων και του συνδυασμού δεδομένων από πολλαπλές πηγές
3. Καθορισμός και μετασχηματισμός των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της αφαίρεσης εσφαλμένων δεδομένων και συμπλήρωσης δεδομένων που λείπουν
4. Εξόρυξη των δεδομένων και εξαγωγή σχεσιακών προτύπων (μοντελοποίηση)
5. Αξιολόγηση των προτύπων

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, για την αναζήτηση και συλλογή των απαραίτητων δεδομένων για την ανάπτυξη μιας βάσης ραδιοβιολογικών δεδομένων για την επιβίωση ανθρωπίνων κυττάρων μετά από έκθεση σε ακτινοβολία α-σωματιδίων, χρησιμοποιήσαμε την ιστοσελίδα: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> , κάνοντας χρήση ως λέξεις κλειδιά: **alpha particle radiation human cells**. Η αναζήτηση δεδομένων έγινε για το χρονολογικό εύρος 1980-2007, δίνοντας αποτέλεσμα 521 μελέτες.

Η αναζήτηση των δεδομένων αφορούσε το είδος του κυττάρου που δέχεται την α-ακτινοβολία και τον ιστό στον οποίο βρίσκεται, την φάση του στον κυτταρικό κύκλο και το αν είναι καρκινικό ή όχι. Επίσης, συλλέξαμε τα δεδομένα που αφορούσαν τον ρυθμό δόσης ανά λεπτό και την ενέργεια της ακτινοβολίας. Για να εξάγουμε τα δεδομένα που αφορούσαν τον αριθμό των DSBs(διπλόκλωνων θραύσεων) και SSBs (θραύσεις μονής αλυσίδας) χρησιμοποιήσαμε την προσομοίωση Monte Carlo (MCDS) και τέλος με τη βοήθεια του WebPlotDigitizer και του κώδικα Python συμπληρώσαμε τον παράγοντα α και β , από τις γραφικές παραστάσεις της κάθε μελέτης.

Το αρχείο excel που δημιουργήθηκε έχει την εξής μορφή:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	#ExpID	PMID	#Exp	Human Cells	Tissue	CellClass	CellCycle	Energy	σε MeV	LET(keV/μm)	RBE	Dose Rate (Gy/min)	ai_fit	bi_fit	DSBs/(Gy*Gbp) 0.15-0.30h
2	1	9374431	1	Thyroid cells	Thyroid	n	a	²³⁸ Pu	3.26	121	3.8	N/A	2.622	(-)0.760	N/A
3	2	17474795	1	CD34+	Bone Marrow	n	a	²³⁸ Pu	3.82	119	N/A	N/A	N/A	N/A	1.88
4	3	17474795	2	CD34+	Bone Marrow	n	a	²³⁸ Pu	3.26	135	N/A	N/A	N/A	N/A	2.03
5	4	17474795	3	CD34+	Bone Marrow	n	a	²³⁸ Pu	2.23	182	N/A	N/A	N/A	N/A	2.81
6	5	17307126	1	A549	Lung	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	N/A	N/A	3.807	(-)1.075	N/A
7	6	17307126	2	A549	Lung	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	N/A	N/A	4.743	(-)2.126	N/A
8	7	17307126	3	Capan-2	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	3.4	N/A	2.355	(-)0.472	N/A
9	8	17307126	4	Capan-2	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	3.4	N/A	2.779	(-)1.015	N/A
10	9	17145730	1	CGL1	Skin fibroblats x HeLa	n	a	N/A	3.4	124	3	1.32	1.356	0.009	N/A
11	10	15778581	1	Capan-2	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	N/A	N/A	N/A	N/A	2.807	(-)1.162	N/A
12	11	15778581	2	Capan-3	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	N/A	N/A	N/A	N/A	2.334	(-)0.488	N/A

Εικόνα 20 Δείγμα από το Excel που κατασκευάσαμε από το data mining

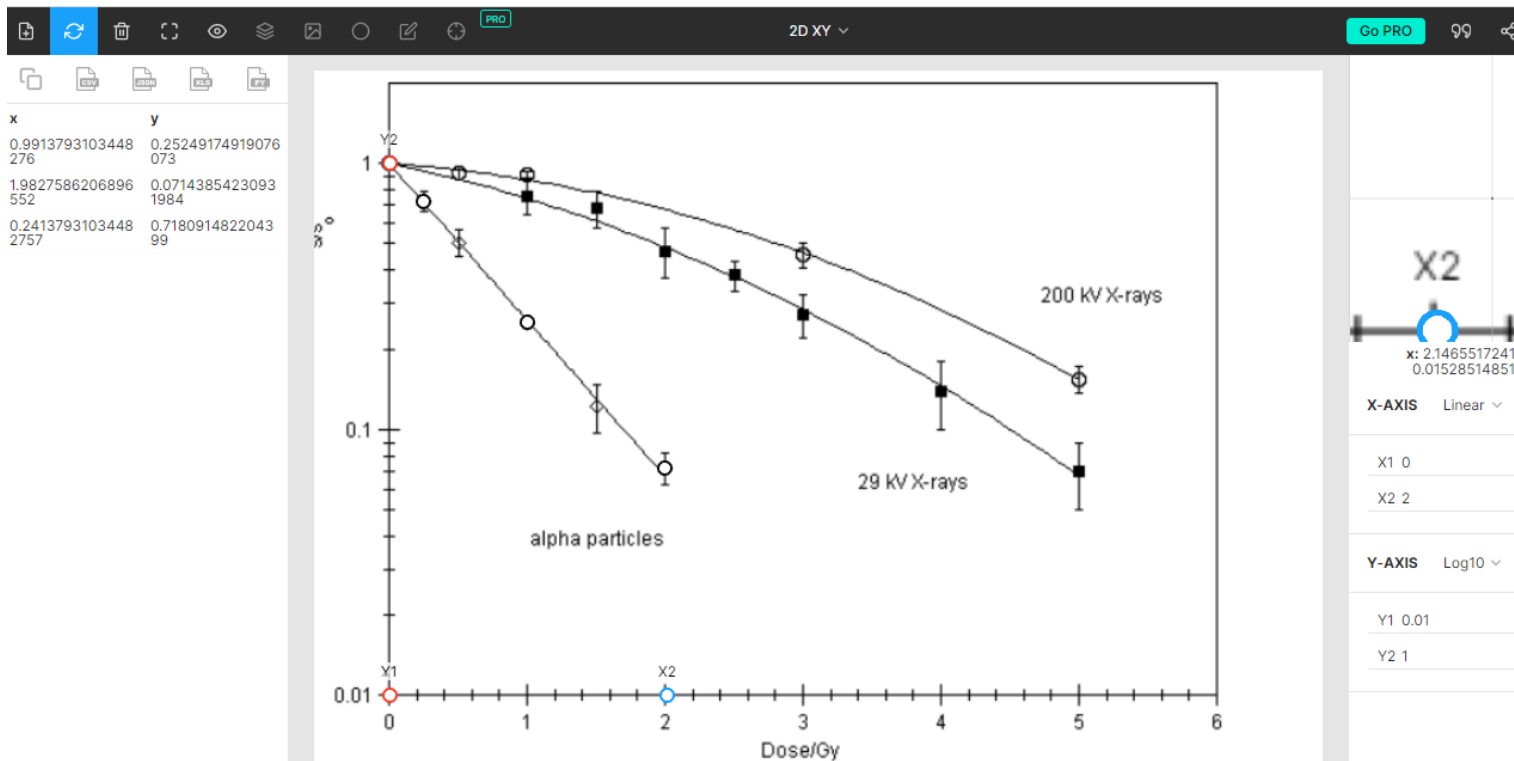
Όπου:

- #ExpID: ακέραιη τιμή ξεκινώντας από το 1, για κάθε εγγραφή του PubMed
- PMID: ο μοναδικός αριθμό που έχει καταχωρηθεί σε κάθε μελέτη στο ευρετήριο του PubMed
- #Exp: ο αριθμός των πειραμάτων σε κάθε μελέτη
- Human cells: το είδος του κυττάρου
- Tissue: ο ιστός στον οποίο ανήκει το κύτταρο
- Cell Class: καρκινικά (t) ή φυσιολογικά (n) κύτταρα
- Cell Cycle: τη φάση του κυτταρικού κύκλου
- Energy: ενέργεια της δέσμης σε MeV και πηγή ακτινοβολίας
- LET: η τιμή του LET σε keV/μm
- RBE: η τιμή του RBE
- Dose Rate (Gy/min): ο ρυθμός δόσης
- ai-fit: γραμμικός συντελεστής μοντέλου LQ (Gy^{-1})
- bi_fit: τετραγωνικός συντελεστής μοντέλου LQ (Gy^{-2})
- DSBs/(Gy*Gbp) 0.15-0.30h: αριθμός διπλόκλωνων θραύσεων

4.2 WebPlotDigitizer και κώδικας Python

Τις παραμέτρους α και β τις βρήκαμε με τη βοήθεια του WebPlotDigitizer και του κώδικα Python. Το WebPlotDigitizer είναι χρήσιμο στην εξαγωγή αριθμητικών δεδομένων από γραφικές παραστάσεις. Έτσι, λοιπόν, από κάθε μελέτη επιλέγουμε τη γραφική παράσταση που μας ενδιαφέρει και την ανοίγουμε στο WebPlotDigitizer. Στη συνέχεια, βαθμονομούμε τους άξονες χ και γ , θέτοντας

λογαριθμική κλίμακα για τον άξονα γ. Έπειτα, επιλέγουμε τρία σημεία από την καμπύλη, ένα από την αρχή, από τη μέση και από το τέλος, και βάζουμε τις συντεταγμένες που μας δίνονται στον κώδικα ρυθμον.



Εικόνα 21 Βαθμονόμηση αξόνων χ και γ και εξαγωγή αριθμητικών δεδομένων

Η γλώσσα προγραμματισμού `rython` είναι μια διερμηνευόμενη, γενικού σκοπού και υψηλού επιπέδου γλώσσα προγραμματισμού με απλό συντακτικό και υψηλή αναγνωσιμότητα. Δημιουργήθηκε από τον Guido Van Rossum και κυκλοφόρησε το 1991. Διακρίνεται για τις πολλές βιβλιοθήκες που διαθέτει, οι οποίες διευκολύνουν αρκετές εργασίες, και για την ευκολία στην εκμάθησή της. Γι' αυτό το λόγο, αποτελεί μια κατάλληλη γλώσσα προγραμματισμού, τόσο για αρχάριους όσο και για έμπειρους προγραμματιστές.[19]

Στην εργασία, τα ζεύγη που συλλέξαμε από το WebPlotDigitizer (Εικ. 22), τα

εισάγαμε στον κώδικα python.

```
Python 3.11.3 (tags/v3.11.3:f3909b8, Apr 4 2023, 23:49:59) [MSC v.1934 64 bit (AMD64)] on win32
Type "help", "copyright", "credits" or "license" for more information.
>>> import numpy as np
>>> from scipy.optimize import curve_fit
>>>
>>> points = np.array([(0.991, 0.252), (1.9832, 0.071), (0.241, 0.718)])
>>> xdata = points[:,0]
>>> ydata = points[:,1]
>>>
>>> def f(x,a,b):
...     return np.exp(-a*x-b*(x**2))
...
>>> popt, pcov = curve_fit(f, xdata, ydata, p0=[0.1, 1e-3])
>>> print(popt)
[ 1.39748276 -0.02134754]
>>>
>>>
```

Εικόνα 22 Κώδικας python και αποτέλεσμα

Στην ουσία, αυτό που κάναμε ήταν να δημιουργήσουμε μια λειτουργία (function), η οποία θα υπολογίζει τις παραμέτρους α και β , με βάση το μοντέλο LQ και της εξίσωσης: $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$

Στο παραπάνω παράδειγμα, τα ζεύγη (x,y) που συλλέξαμε ήταν τα $(0.991, 0.252)$, $(1.9832, 0.071)$, $(0.241, 0.718)$ και τα αποτελέσματα για τα α και β ήταν τα $\alpha=1.397$ και $\beta=-0.021$

4.3 MCDS (Monte Carlo Damage Simulation)

Ο κώδικας MCDS δημιουργήθηκε από τους R.D. Stewart και V.A. Semenko και υπολογίζει τον αριθμό των σύνθετων βλαβών (clusters) ανά κύτταρο για συγκεκριμένη απορροφούμενη δόση. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα έχει επιλεχθεί λόγω της απλότητάς του και της ταχύτητάς του να παράγει αποτελέσματα. Δεν έχει την ίδια ακρίβεια όπως άλλοι κώδικες της κατηγορίας του, αλλά μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για τις βλάβες του DNA. Αναπτύχθηκε για να υπολογίζει την αρχική απόδοση και τους τύπους βλάβης του DNA από ιοντίζουσα ακτινοβολία και είναι πολύ πιο γρήγορος σε σύγκριση με τις άλλες προσομοιώσεις δομής τροχιάς (μπορεί να δώσει αποτελέσματα μέσα σε δευτερόλεπτα έως και λίγα λεπτά). Το MCDS μπορεί να χαρακτηριστεί σαν ένα κατά κάποιο τρόπο φαινομενολογικό μοντέλο που μπορεί να προβλέψει το πλήρες φάσμα της βλάβης του DNA που προκαλείται από πρωτόνια, α -σωμάτια, ηλετρόνια και ιόντα έως και ^{56}Fe . [20] Οι παράμετροι που δέχεται αφορούν το μέγεθος του κυττάρου, το μέγεθος του πυρήνα, το είδος της ακτινοβολίας και παράγοντες σχετικά με το περιβάλλον του κυττάρου όπως τη συγκέντρωση του οξυγόνου, του νερού κλπ. [21]

Η προσομοίωση των βλαβών του DNA απαιτεί τέσσερις παραμέτρους: [22]

1. n_{seg} : μήκος του τομέα που εμφανίζεται η βλάβη (σε μονάδες bp(base pair) $\text{Gy}^{-1} \text{cell}^{-1}$). Αποτελεί μια διαμορφούμενη παράμετρο και δε θα πρέπει να θεωρείται ισοδύναμη με το περιεχόμενο του DNA από ένα συγκεκριμένο χρωμόσωμα ή κύτταρο.
2. αριθμός των διασπάσεων των κλώνων, σ_{sb} ($\text{Gy}^{-1} \text{cell}^{-1}$)
3. αριθμός των βλαβών στις βάσεις, σ_{bb} ($\text{Gy}^{-1} \text{cell}^{-1}$), όπου $\sigma_{\text{bb}} = f \sigma_{\text{sb}}$, και f είναι ο λόγος των βλαβών βάσεων προς τις διασπάσεις των κλώνων.
4. N_{min} : το ελάχιστο μήκος του μη κατεστραμμένου DNA μεταξύ γειτονικών βλαβών, έτσι ώστε αυτές οι βλάβες να θεωρούνται ότι ανήκουν σε γειτονικά συμπλέγματα

Ο αλγόριθμος MCDS αποτελείται από δύο βασικά βήματα: [22]

1. Τυχαία κατανομή του αναμενόμενου αριθμού των βλαβών που παράγονται σε κύτταρο από μια συγκεκριμένη ακτινοβολία σε ένα τομέα του DNA (n_{seg})
2. Υποδιαίρεση των βλαβών στο τομέα σε συμπλέγματα (clusters)

Στον αλγόριθμο MCDS οι παράμετροι f και σ_{sb} ποσοτικοποιούν τον αρχικό αριθμό των μεμονωμένων βλαβών που συμβαίνουν ανά μονάδα δόσης και ανά μονάδα μήκους του DNA. Οι παράμετροι αυτοί εξυπηρετούν τον ίδιο σκοπό στο MCDS όπως τα ενεργειακά κατώφλια και τα μοντέλα πιθανοτήτων στις προσομοιώσεις κατασκευής τροχιών για τη συσχέτιση του μεγέθους ενός συμβάντος που εναποθέτει ενέργεια εντός ή πλησίον του DNA με το σχηματισμό των ξεχωριστών

βλαβών στο DNA. Η τοποθέτηση των μεμονωμένων βλαβών μέσα στο DNA για τη δημιουργία ενός συμπλέγματος βλαβών, ελέγχεται εμμέσως από την εισαγωγή ενός σταθερού αριθμού ξεχωριστών βλαβών τυχαία σε ένα τομέα του DNA μεταβαλλόμενου μήκους. Το μήκος του τομέα αυτού εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια του σωματιδίου, που εισάγεται από την παράμετρο n_{seg} . Τομείς του DNA με μεγάλο μήκος αντιστοιχούν σε ακτινοβολίες χαμηλού LET (φορτισμένα σωματίδια υψηλών ενεργειών) και τομείς μικρού μήκους αντιστοιχούν σε υψηλού LET, αλλά σε φορτισμένα σωματίδια χαμηλής ενέργειας. [23]

Κάθε σύμπλεγμα βλαβών ταξινομείται ως DSB εφόσον τουλάχιστον μία διάσπαση βρίσκεται σε κάθε κλώνο DNA εντός 10 ζευγών βάσεων. Όσα συμπλέγματα περιέχουν τουλάχιστον μια διάσπαση κλώνου και δεν ταξινομείται ως DSB, ταξινομείται ως SSB. Όλα τα υπολειπόμενα συμπλέγματα συγκαταλέγονται ως καταστροφή βάσης (base damage).

Ο αλγόριθμος του MCDS αναπαράγει τον αριθμό των SSB και DSB όπως και το σχετικό αριθμό οκτώ λοιπών κατηγοριών απλών και σύνθετων συμπλεγμάτων στο DNA (SSB+, 2 SSB, DSB+, DSB++, SSBc, SSBcb, DSBc, DSBcb) με καταπληκτική ακρίβεια. [24],[25]

Τα δεδομένα καταχωρούνται στο πρόγραμμα με ένα αρχείο εισόδου (input file) και τα αποτελέσματα εξάγονται από το πρόγραμμα με αρχείο εξόδου (output file).

Όλες οι προσομοιώσεις του MCDS ισχύουν για το κατώτερο όριο 10.000 κυττάρων (τυπικό σφάλμα $\leq 0.2\%$) και εκτελείται για κύτταρα που ακτινοβολήθηκαν κάτω από φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης αλλά και σε συνθήκες ανοξίας (0% O_2). Τα μειωμένα επίπεδα οξυγόνου μειώνουν την σύνθεση των συμπλεγμάτων βλαβών και ελαττώνουν τη γενικότερη παραγωγή βλαβών ανά κύτταρο και ανά μονάδα δόσης ακτινοβολίας. [23],[24]

4.4 ΑΡΧΕΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΕΞΟΔΟΥ

ΑΡΧΕΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ

Τα αρχεία εισόδου φαίνονται στην παρακάτω εικόνα:

```
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321  
CELL: DNA=1 ndia=5  
EVO2: pO2=20.0  
RADX: par=4He ke=3.82
```

Εικόνα 23 Input File του προγράμματος MCDS

Η περιγραφή του κάθε στοιχείου είναι η εξής:

SIMCON: Simulation Control (έλεγχος προσομοίωσης)

seed: seed για γεννήτρια τυχαίων αριθμών

nocs: αριθμός των MC προσομοιώσεων

CELL: Χαρακτηριστικά του κυττάρου

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

ndia:η διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου σε μm

EVO2: Περιβαντολογική συγκέντρωση οξυγόνου

pO2:% συγκέντρωση του οξυγόνου (0-100%)

RADX: Παράμετροι που αφορούν την έκθεση ακτινοβολίας (radiation exposure)

par: τύπος σωματιδίου (π.χ. e, p, 4He, 12C, 56Fe)

ke: κινητική ενέργεια του σωματιδίου (σε MeV)

ΑΡΧΕΙΑ ΕΞΟΔΟΥ

Τα αρχεία εξόδου αποτελούνται από 6 πίνακες, οι οποίοι ομαδοποιούν τα αποτελέσματα της διαδικασίας. Αρχικά, στο αρχείο εξόδου παρατίθενται οι τιμές των παραμέτρων που δόθηκαν στο αρχείο εξόδου, δηλαδή οι παράμετροι που αφορούν το σωματίδιο, το κύτταρο και το είδος της ακτινοβολίας. Μετά την προσομοίωση, από το αρχείο εξόδου, επιλέγουμε τον δεύτερο πίνακα (Table 2). Σε αυτόν τον πίνακα δίνεται ο αριθμός των ομαδοποιημένων βλαβών ανά κύτταρο. Πιο συγκεκριμένα, δίνεται ο μέσος αριθμός των DSB, SSB και nonDSB (ομαδοποιημένες και ατομικές βλάβες εκτός από SSB και DSB) και ο συνολικός αριθμός των βλαβών και τα σφάλματά τους.

Ολόκληρο το αρχείο εξόδου παρουσιάζεται στο Παράρτημα Α.

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

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.95198E+01	1.70247E-02	5.86007E+01	2.83917E-02	7.81205E+01	3.23855E-02
2	1.78282E+00	5.39410E-03	2.21085E+01	1.80965E-02	3.08034E+01	2.13103E-02	5.46947E+01	2.78832E-02
3	2.93997E+00	6.87333E-03	1.91720E+01	1.72853E-02	1.61439E+01	1.55486E-02	3.82559E+01	2.38722E-02
4	3.24670E+00	7.11408E-03	1.50594E+01	1.53543E-02	8.47137E+00	1.13926E-02	2.67775E+01	2.01745E-02
5	3.08052E+00	7.00144E-03	1.11775E+01	1.31064E-02	4.44212E+00	8.18055E-03	1.87002E+01	1.64713E-02
6	2.68780E+00	6.55546E-03	8.07955E+00	1.12766E-02	2.32585E+00	6.02923E-03	1.30932E+01	1.40927E-02
7	2.24063E+00	5.90233E-03	5.69150E+00	9.50240E-03	1.21700E+00	4.42094E-03	9.14913E+00	1.16744E-02
8	1.80415E+00	5.29104E-03	3.96398E+00	7.97964E-03	6.43267E-01	3.29565E-03	6.41140E+00	9.88168E-03
9	1.40533E+00	4.74335E-03	2.72058E+00	6.57994E-03	3.30583E-01	2.31902E-03	4.45650E+00	8.38272E-03
10	1.09220E+00	4.14749E-03	1.85565E+00	5.38223E-03	1.77050E-01	1.70548E-03	3.12490E+00	6.85304E-03
11	8.32317E-01	3.64788E-03	1.25713E+00	4.48884E-03	9.28500E-02	1.25388E-03	2.18230E+00	5.78004E-03
12	6.26433E-01	3.22348E-03	8.46150E-01	3.72405E-03	4.61167E-02	8.76173E-04	1.51870E+00	4.92744E-03
13	4.72167E-01	2.77918E-03	5.77600E-01	3.06293E-03	2.58333E-02	6.51473E-04	1.07560E+00	4.16162E-03
14	3.48367E-01	2.38960E-03	3.85317E-01	2.54398E-03	1.26167E-02	4.64212E-04	7.46300E-01	3.48112E-03
15	2.54483E-01	2.04629E-03	2.57200E-01	2.03407E-03	6.76667E-03	3.34812E-04	5.18450E-01	2.88788E-03
16	1.88933E-01	1.75219E-03	1.72450E-01	1.68440E-03	3.76667E-03	2.49953E-04	3.65150E-01	2.43235E-03
17	1.37767E-01	1.50722E-03	1.15967E-01	1.37713E-03	2.16667E-03	1.90265E-04	2.55900E-01	2.04864E-03
18	1.01133E-01	1.29234E-03	7.49000E-02	1.11690E-03	1.00000E-03	1.28718E-04	1.77033E-01	1.69200E-03
19	7.19833E-02	1.09444E-03	5.19500E-02	9.25524E-04	4.00000E-04	8.15557E-05	1.24333E-01	1.42786E-03
20	5.19833E-02	9.34894E-04	3.40000E-02	7.45736E-04	2.00000E-04	5.77033E-05	8.61833E-02	1.19508E-03
21	3.72333E-02	7.84422E-04	2.24667E-02	6.13375E-04	2.66667E-04	6.66166E-05	5.99667E-02	1.00025E-03
22	2.58167E-02	6.50045E-04	1.48333E-02	5.03565E-04	5.00000E-05	2.88646E-05	4.07000E-02	8.24269E-04
23	1.96500E-02	5.71089E-04	8.93333E-03	3.83450E-04	5.00000E-05	2.88646E-05	2.86333E-02	6.82523E-04
24	1.40667E-02	4.85012E-04	7.18333E-03	3.43376E-04	1.66667E-05	1.66667E-05	2.12667E-02	5.90505E-04
25	9.43333E-03	3.97919E-04	4.31667E-03	2.69937E-04	3.33333E-05	2.35690E-05	1.37833E-02	4.84966E-04
26	6.80000E-03	3.34744E-04	2.78333E-03	2.16171E-04	1.66667E-05	1.66667E-05	9.60000E-03	3.99611E-04
27	5.10000E-03	2.88996E-04	1.96667E-03	1.79984E-04	---	---	7.06667E-03	3.38322E-04
28	3.88333E-03	2.54730E-04	1.20000E-03	1.40918E-04	---	---	5.08333E-03	2.91418E-04
29	2.60000E-03	2.06547E-04	1.03333E-03	1.30833E-04	---	---	3.63333E-03	2.43395E-04
30	1.78333E-03	1.74695E-04	7.00000E-04	1.07791E-04	---	---	2.48333E-03	2.06017E-04
31	1.40000E-03	1.52117E-04	2.83333E-04	6.86634E-05	---	---	1.68333E-03	1.66658E-04

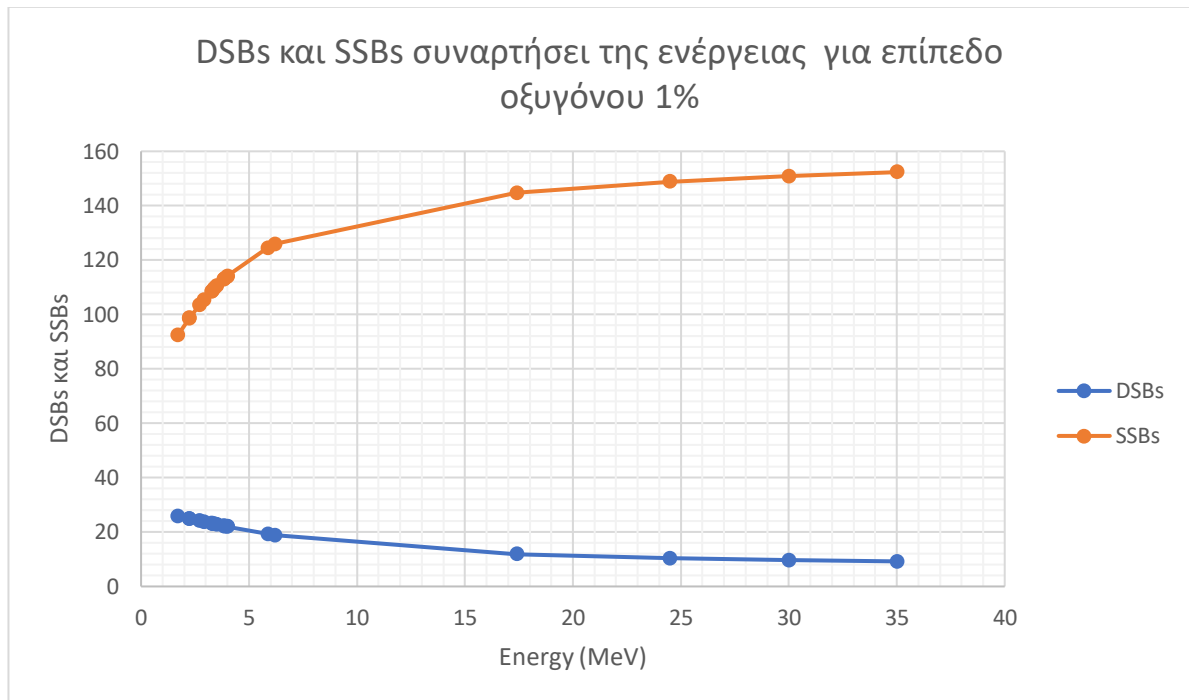
32	9.50000E-04	1.25478E-04	2.50000E-04	6.45045E-05	---	---	1.20000E-03	1.40918E-04
33	7.00000E-04	1.07791E-04	2.00000E-04	5.77033E-05	---	---	9.00000E-04	1.22149E-04
34	4.00000E-04	8.15557E-05	1.00000E-04	4.08146E-05	---	---	5.00000E-04	9.11546E-05
35	4.16667E-04	8.32333E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	4.33333E-04	8.48774E-05
36	1.50000E-04	4.99800E-05	8.33333E-05	3.72603E-05	---	---	2.33333E-04	6.23204E-05
37	1.66667E-04	5.26809E-05	6.66667E-05	3.33283E-05	---	---	2.33333E-04	6.23204E-05
38	2.33333E-04	6.23204E-05	5.00000E-05	2.88646E-05	---	---	2.83333E-04	6.86634E-05
39	3.33333E-05	2.35690E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	5.00000E-05	2.88646E-05
40	3.33333E-05	2.35690E-05	---	---	---	---	3.33333E-05	2.35690E-05
41	5.00000E-05	2.88646E-05	---	---	---	---	5.00000E-05	2.88646E-05
42	5.00000E-05	2.88646E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	6.66667E-05	3.33283E-05
43	3.33333E-05	2.35690E-05	---	---	---	---	3.33333E-05	2.35690E-05
44	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	---	---	1.66667E-05	1.66667E-05
45	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	---	---	1.66667E-05	1.66667E-05
46	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	---	---	1.66667E-05	1.66667E-05
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Total	2.34967E+01	1.46931E-02	1.13188E+02	3.11692E-02	1.23347E+02	3.24383E-02	2.60032E+02	3.37061E-02

Εικόνα 24 Πίνακας 2 από το αρχείο εξόδου του MCDS

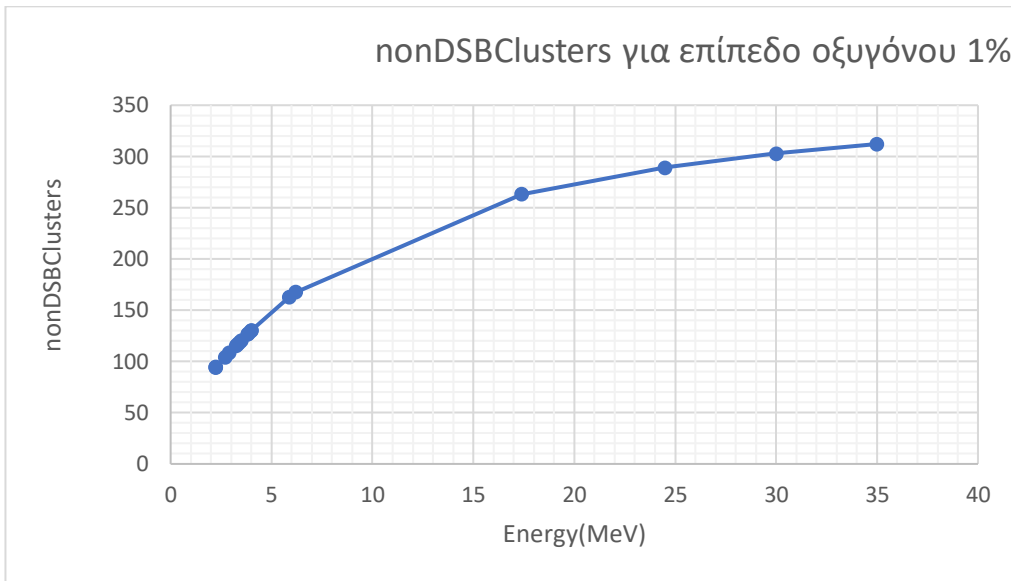
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συλλογή και Ανάλυση Δεδομένων

Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήσαμε δέσμες ακτινοβολίας α σωματιδίων διαφόρων ενεργειών (σε MeV) και με τη βοήθεια του MCDS, υπολογίσαμε τις τιμές των SSB,DSB και nonDSBclusters και τον συνολικό αριθμό των βλαβών(TOTAL) ανά Gy ανά Gbp για τιμές οξυγόνου 1% και 20%. Τα διαγράμματα παρουσιάζονται παρακάτω:

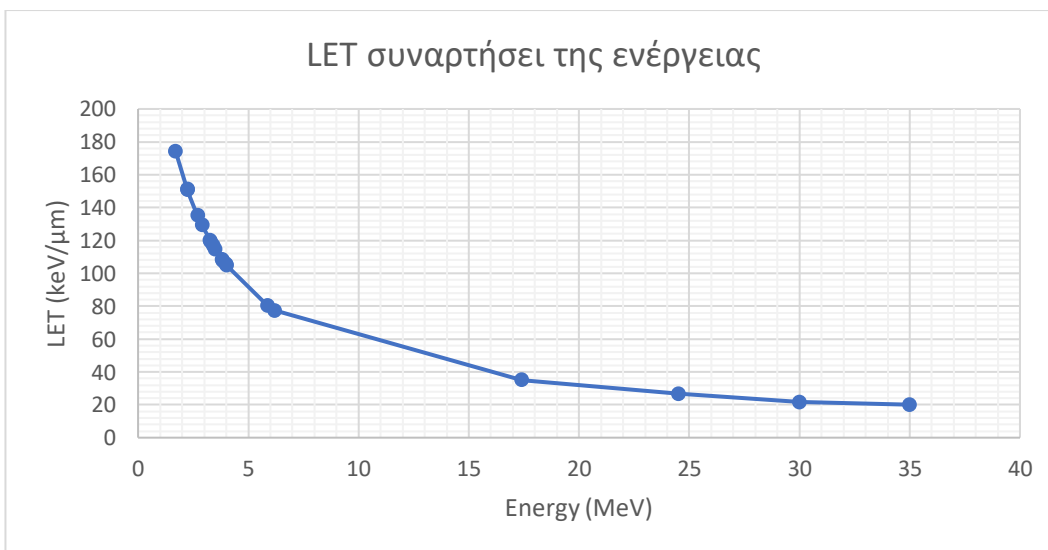


Εικόνα 25 Γράφημα των DSB και SSB συναρτήσεϊ της ενέργειας για επίπεδα οξυγόνου 1%



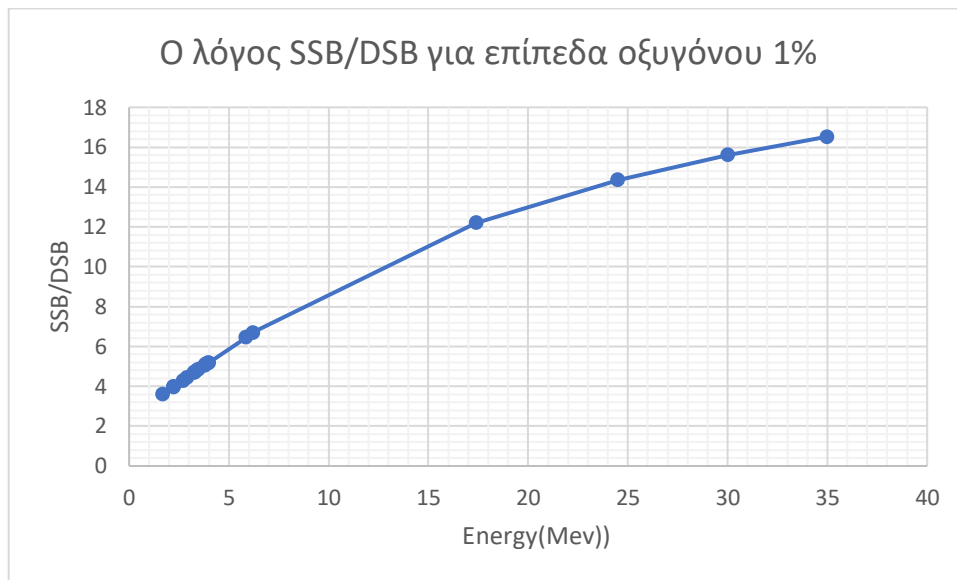
Εικόνα 26 Γράφημα των nonDSBclusters συναρτήσεως της ενέργειας για επίπεδα οξυγόνου 1%

Παρατηρούμε ότι καθώς αυξάνεται η ενέργεια οι τιμές των SSB είναι μεγαλύτερες από τις τιμές των DSB και μάλιστα αυξάνονται ενώ αντίθετα οι τιμές των DSB μειώνονται με την ενέργεια. Το φαινόμενο αυτό, το ότι δηλαδή οι SSB βλάβες είναι περισσότερες από τις DSB οφείλεται στο γεγονός ότι οι μονόκλωνες θραύσεις είναι πιο πιθανό να συμβούν και το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας εναποτίθεται στον ένα κλώνο. Επίσης, καθώς η ενέργεια αυξάνεται, μειώνεται το LET (Εικ. 28), και σε αυτή την περίπτωση έχουμε την επικράτηση της έμμεσης δράσης της ακτινοβολίας, έτσι λοιπόν ευνοείται η εμφάνιση των SSBs, όπως επίσης και των υπολοίπων βλαβών (nonDSBclusters).



Εικόνα 27 LET συναρτήσεως της ενέργειας

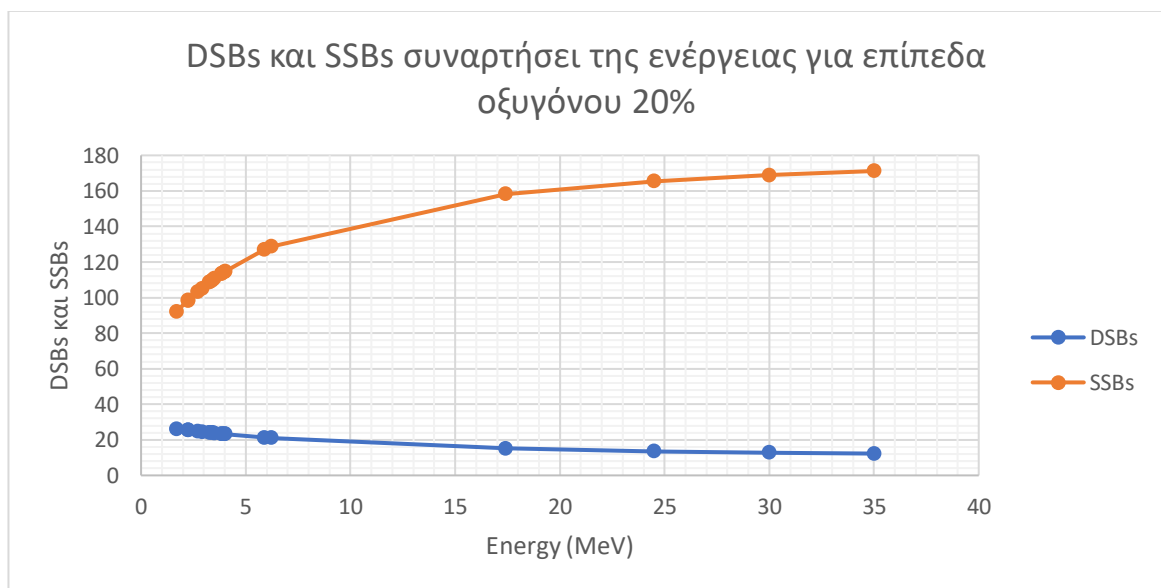
Στη συνέχεια, βρήκαμε τον λόγο SSB/DSB συναρτήσει της ενέργειας, όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα:



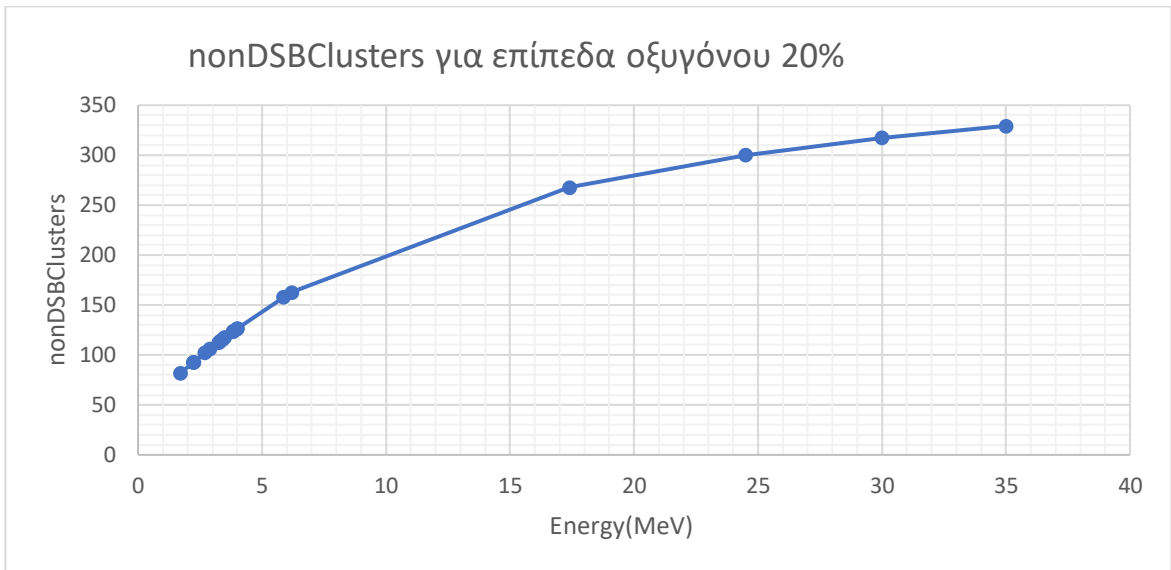
Εικόνα 28 Γράφημα του λόγου SSB/DSB συναρτήσει της ενέργειας για επίπεδα οξυγόνου 1%

Παρατηρούμε και σε αυτή την περίπτωση, ότι ο λόγος SSB/DSB αυξάνεται με την ενέργεια, το οποίο είναι αναμενόμενο, καθώς οι βλάβες των SSB είναι περισσότερες από τις DSB βλάβες.

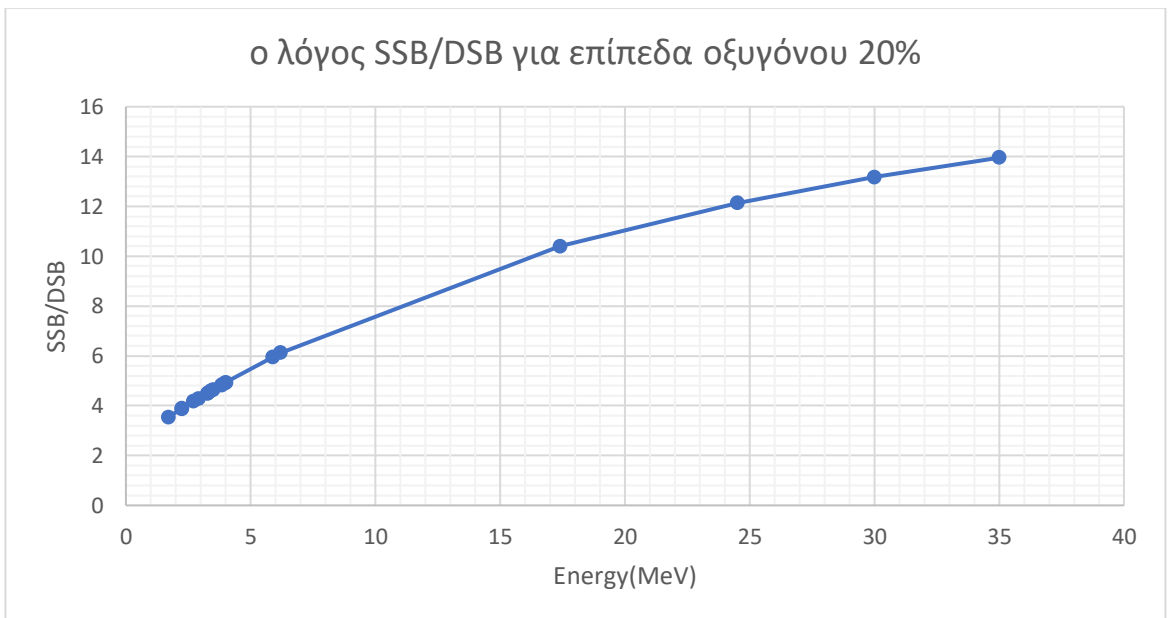
Έπειτα, εκτελέσαμε τις ίδιες ακριβώς προσομοιώσεις για τις ίδιες ενέργειες αλλά αυτή τη φορά για επίπεδα οξυγόνου 20%. Τα γραφήματα που κατασκευάστηκαν φαίνονται παρακάτω:



Εικόνα 29 DSBs και SSBs συναρτήσει της ενέργειας για επίπεδα οξυγόνου 20%



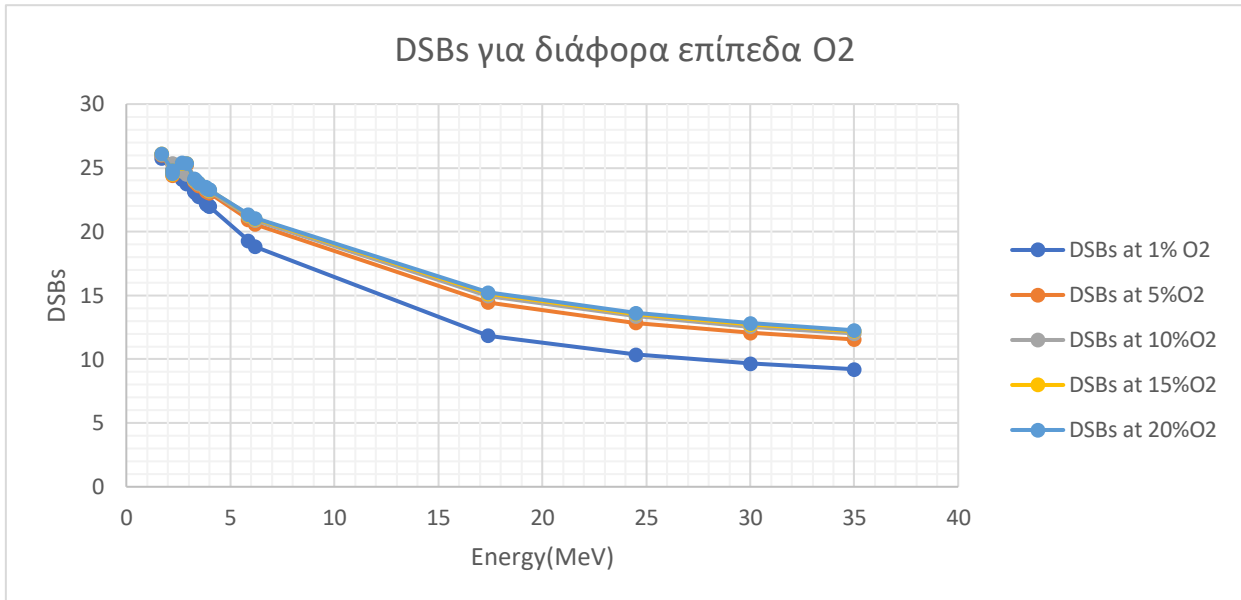
Εικόνα 30 Γράφημα για τις nonDSBclusters συναρτήσε της ενέργειας για επίπεδα οξυγόνου 20%



Εικόνα 31 Λόγος SSB/DSB συναρτήσε της ενέργειας για επίπεδα οξυγόνου 20%

Παρατηρούμε ότι και σε αυτήν την περίπτωση, τα γραφήματα ακολουθούν το ίδιο μοτίβο. Δηλαδή, οι βλάβες των SSB και nonDSBclusters αυξάνονται, ενώ οι βλάβες DSB μειώνονται. Η διαφορά βρίσκεται στις τιμές τους οι οποίες είναι μεγαλύτερες, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές τους για επίπεδα οξυγόνου 1%, καθώς το οξυγόνο καθιστά τα βιολογικά φαινόμενα πιο έντονα με τη παρουσία του.

Προκειμένου , λοιπόν, να δούμε καλύτερα την εξάρτηση των βλαβών DSB με τα επίπεδα οξυγόνου, εκτελέσαμε προσομοιώσεις για αυτές τις βλάβες για επίπεδα οξυγόνου 1%, 5%, 10%, 15% και 20%. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο παρακάτω γράφημα:



Εικόνα 32 Γράφημα DSBs για τα διάφορα επίπεδα οξυγόνου

Τα αποτελέσματα είναι αναμενόμενα, καθώς παρατηρούμε αύξηση των βλαβών DSBs με την αύξηση των επιπέδων του οξυγόνου.

Στη συνέχεια, εκτελέσαμε προσομοιώσεις για να συγκρίνουμε τις βλάβες που προκύπτουν από α-σωματίδια και γ ακτινοβολία. Ως πηγή γ ακτινοβολίας χρησιμοποιήσαμε το ^{137}Cs που εκπέμπει μέση ενέργειας γ ακτινοβολίας $E_\gamma=662\text{keV}$ και δευτερογενή β ακτινοβολία $E_e=269\text{keV}$. [26] Η σύγκριση έγινε μεταξύ της α ακτινοβολίας με ενέργεια $E=6\text{ MeV}$ και της δευτερογενούς β, για δόση $D=1\text{Gy}$, καθώς στο πρόγραμμα MCDS δεν μπορούν να προσομοιωθούν φωτόνια. Τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω πίνακες:

Πίνακας 3 Αριθμός βλαβών για α ακτινοβολία για συγκεντρώσεις οξυγόνου 1% και 20%

Ενέργεια(MeV)	Συγκέντρωση O2(%)	DSBs	SSBs	nonDSBsclusters
6	1	19.11	125.05	164.75
6	20	21.24	127.76	159.60

Πίνακας 4 Αριθμός βλαβών για β ακτινοβολία για συγκεντρώσεις οξυγόνου 1 και 20 %

Ενέργεια(MeV)	Συγκέντρωση O2(%)	DSBs	SSBs	nonDSBsclusters
0.269	1	5.99	163.27	385.57
0.269	20	8.13	187.24	424.59

Στη συνέχεια, προχωρήσαμε βρίσκοντας το RBE_{damage} για τις δύο ακτινοβολίες στην ίδια δόση, το οποίο δίνεται ως:

$$RBE_{damage} = \frac{DSBs_{\alpha \text{ ακτινοβολίας}}}{DSBs_{\eta \text{ ηλεκτρονίων}}} \quad (21)$$

Έτσι, λοιπόν, κατασκευάζονται οι παρακάτω πίνακες για το RBE_{damage} για επίπεδα οξυγόνου 1% και 20% .

Πίνακας 5 Τιμές RBE_{damage} για διάφορες συγκεντρώσεις οξυγόνου

Συγκέντρωση οξυγόνου (%)	RBE_{damage}
1	3.19
20	2.61

Από τις τιμές του RBE_{damage} βγάζουμε το συμπέρασμα ότι η α ακτινοβολία είναι πιο ισχυρή και ότι θα πρέπει να τριπλασιαστεί και να τετραπλασιαστεί αντίστοιχα η δόση της β ακτινοβολίας προκειμένου να έχουμε το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα.

Στο δεύτερο σκέλος της εργασίας, συλλέξαμε σε πίνακα τις τιμές των παραμέτρων α και β που βρήκαμε με τη βοήθεια του WebplotDigitizer και της ρυθμόν από τις διάφορες ενέργειες που ανασύραμε κατά τη διαδικασία του data mining. Στον Πίνακα 8 φαίνονται ενδεικτικά κάποιες τιμές των παραμέτρων α και β καθώς και ο λόγος α/β. Όλες οι τιμές βρίσκονται σε πίνακα στο Παράρτημα Γ.

Πίνακας 6 Τιμές των παραμέτρων α και β καθώς και ο λόγος α/β για διάφορες κυτταρικές σειρές

Human Cells	Tissue	CellClass	CellCycle	ai_fit	bi_fit	α/β(Gy)
Thyroid cells	Thyroid	n	a	2,622	-0,760	3,45
A549	Lung	t	a	3,807	-1,075	3,54
A549	Lung	t	a	4,743	2,126	2,23
Capan-2	Pancreas	t	a	2,355	-0,472	4,99
Capan-2	Pancreas	t	a	2,779	-1,015	2,74
Capan-2	Pancreas	t	a	2,807	-1,162	2,42

Capan-3	Pancreas	t	a	2,334	-0,488	4,78
MCF7	Breast	t	a	3,363	0,099	33,97
AG1522	Foreskin fibroblasts	n	a	3,435	-0,456	7,53

Αρχικά, παρατηρούμε στα αποτελέσματα του β αρνητικές τιμές. Οι αρνητικές αυτές τιμές μπορεί να οφείλονται σε στατιστικές διακυμάνσεις ή σε συστηματικά λάθη που μπορεί να προέκυψαν κατά τη διαδικασία εξαγωγής των τιμών με τη βοήθεια του WebplotDigitizer(π.χ κατά τη βαθμονόμηση των καμπύλων επιβίωσης. Επίσης, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν ότι η βιβλιογραφία προτείνει για ακτινοβολίες υψηλού LET σε κύτταρα θηλαστικών τη χρήση του μοντέλου ενός στόχου, αντί του LQ μοντέλου που χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα εργασία, καθώς δίνει ικανοποιητικότερα αποτελέσματα.[27] Ένας τρίτος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την τιμή του β είναι το γεγονός ότι σε μια καλλιέργεια κυττάρων, είναι πιθανή η συνύπαρξή τους με άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς που μπορεί να εμφανίζουν διαφορετική ακτινοευαισθησία, λόγω ιστολογίας, του κυτταρικού κύκλου που βρίσκεται το κάθε κύτταρο, αλλά και εξαιτίας περιβαλλοντολογικών παραγόντων, όπως η διαφορετική συγκέντρωση του οξυγόνου μέσα στον όγκο, το τοπίο των μεταλλάξεων κ.α. [28].

Όσον αφορά το λόγο α/β στους υπολογισμούς μας, τα περισσότερα αποτελέσματα κυμαίνονται μεταξύ των τιμών 2 και 11. Υπάρχουν και κάποιες τιμές, αρκετά υψηλές που υποδηλώνουν τη γραμμικότητα της καμπύλης και την ανάγκη για χρήση ενός άλλου καταλληλότερου μοντέλου. Ενδεικτικά, από τη βιβλιογραφία για τους ιστούς που μελετήσαμε στην παρούσα εργασία, γνωρίζουμε ότι για τη κυτταρική σειρά A549 που αφορά τον καρκίνο του πνεύμονα, ο λόγος α/β κυμαίνεται από 14-25 Gy[29], για τον θυροειδή ο λόγος α/β παίρνει την τιμή 3 Gy[30], για το μαστό παίρνει τιμές 3-4 Gy[31], για τον σπλήνα τιμές <5Gy [17], για τον εγκέφαλο $\alpha/\beta=9\text{Gy}$ [32], ενώ για το πάγκρεας $\alpha/\beta= \sim 10 \text{ Gy}$ [33]. Οι υπολογισμοί που κάναμε για το λόγο α/β στην εργασία βρίσκονται όλοι στον Παράρτημα Γ.

Τέλος, βρήκαμε και το RBE_{damage} για κάθε κυτταρική σειρά, χρησιμοποιώντας ως ακτινοβολία αναφοράς τη γ ακτινοβολία από το ¹³⁷Cs. Οι τιμές κυμαίνονται από 1.5-3 (Παράρτημα Ε) και αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να αυξήσουμε έως και 3 φορές τη δόση της γ ακτινοβολίας προκειμένου να έχουμε τα ίδια αποτελέσματα με την α ακτινοβολία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Κλινική Χρήση των α Σωματιδίων σε Ραδιοφάρμακα

6.1 Γενικά

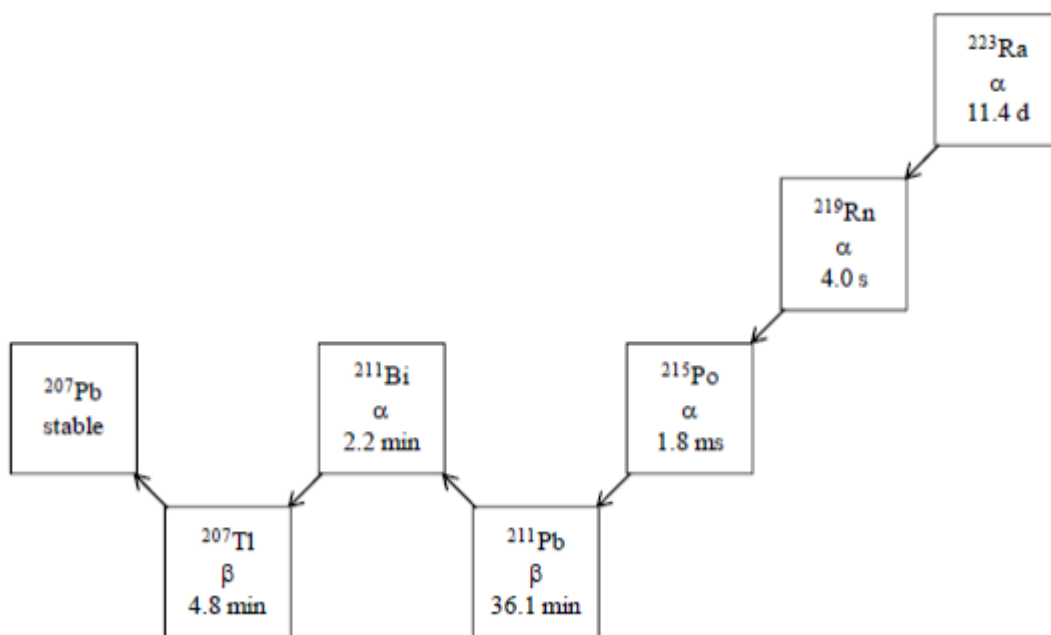
Η ραδιοφαρμακευτική θεραπεία με χρήση των α σωματιδίων (alpha-particle emitter radiopharmaceutical therapy, α -RPT) αποτελεί πλέον μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική που διαφέρει αρκετά από τις μέχρι τώρα γνωστές θεραπείες του καρκίνου. Τα α σωματίδια που παράγονται από κάποια ραδιονουκλίδια, διεισδύουν μέχρι 50-90 μm μέσα στον ιστό. Είναι πολύ ισχυρά καθώς μπορούν και εναποθέτουν ενέργεια κατά μήκος της τροχιάς τους, με πυκνότητα ιονισμών που είναι 100-1000 φορές πιο μεγάλη από αυτή που εμφανίζεται σε ακτινοθεραπεία ή σε ραδιοφάρμακα με χρήση της β ακτινοβολίας. Η βλάβη που προκαλείται στο DNA από τα α σωματίδια είναι κυρίως θραύσεις διπλής έλικας (DSBs) και ένας μικρός αριθμός από α σωματίδια που διασχίζουν τον πυρήνα του κυττάρου μπορούν να προκαλέσουν τον κυτταρικό θάνατο. Τα α σωματίδια μεταφέρονται στο καρκινικό κύτταρο συνήθως ενδοφλέβια με την ένωση του ραδιονουκλιδίου με φορείς, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να συγκεντρώνονται ή να βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση με τον καρκινικό όγκο. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πολλά οφέλη αυτής της θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνους που παρουσιάζουν αντοχή σε άλλες μεθόδους θεραπείας.[34]

6.2 Ιστορική Αναδρομή

Οι πρώτες έρευνες πάνω στην ραδιοβιολογία των α σωματιδίων χρονολογούνται από το 1960. Από τους πρώτους που ασχολήθηκαν με την ευαισθησία των κυττάρων στα α σωματίδια ήταν ο Barendsen. Χρησιμοποιώντας μια νεφρική κυτταρική γραμμή, κατάφερε να διακρίνει την σχέση μεταξύ της ενέργειας των α σωματιδίων με την κυτταρική ραδιοευαισθησία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για την ίδια απορροφούμενη δόση, τα νεφρικά κύτταρα ήταν μέχρι και 8 φορές πιο ευαίσθητα στα α σωματίδια από ότι στην γ ακτινοβολία, παρουσιάζοντας τιμή $\text{RBE}=8$. Επιπλέον, παρατήρησε ότι τα α σωματίδια καθώς διέσχισαν τον ιστό εμφάνιζαν τιμή $\text{LET}=110$ $\text{keV}/\mu\text{m}$, πολύ μεγαλύτερη από το LET των ηλεκτρονίων, φωτονίων και γ -ακτινοβολίας που η τιμή του LET τους κυμαίνεται από 0.2-0.5 $\text{keV}/\mu\text{m}$. [34]

6.3 Ράδιο -223

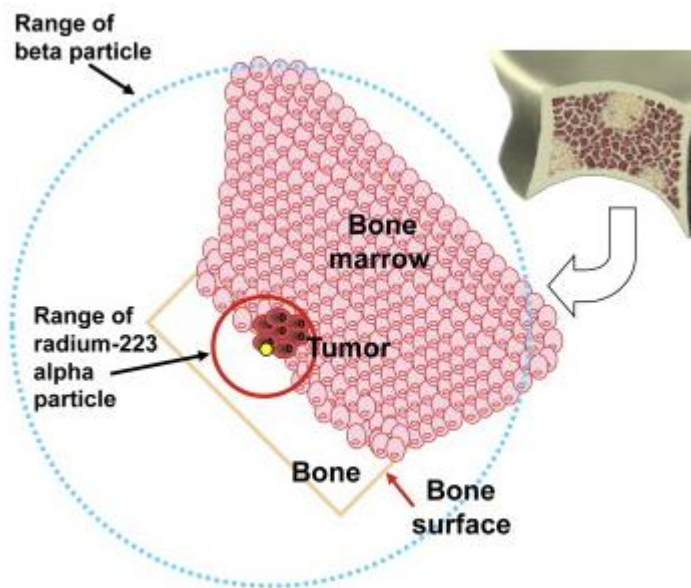
Το ^{223}Ra εκπέμπει α σωματίδια και έχει χρόνο ημιζωής 11,4 μέρες με ενεργότητα 1,9 MBq/ng. Τα έξι στάδια διάσπασης του ^{223}Ra μέχρι το ^{207}Pb , συμβαίνει μέσω θυγατρικών με μικρό χρόνο ημιζωής και συνοδεύεται από την εκπομπή σωματιδίων α, β και γ με διαφορετικές ενέργειες και πιθανότητες εκπομπής. Η πιθανότητα εκπομπής α σωματιδίων από το ^{223}Ra και τα θυγατρικά του είναι 95.3% με ενέργειες από 5.0-7.5 MeV, η πιθανότητα εκπομπής β σωματιδίων είναι 3.6% με ενέργειες με μέσες ενέργειες 0.445 MeV και 0.492 MeV και η πιθανότητα εκπομπής γ ακτινοβολίας είναι 1.1% με εύρος ενεργειών από 0.01-1.27 MeV.



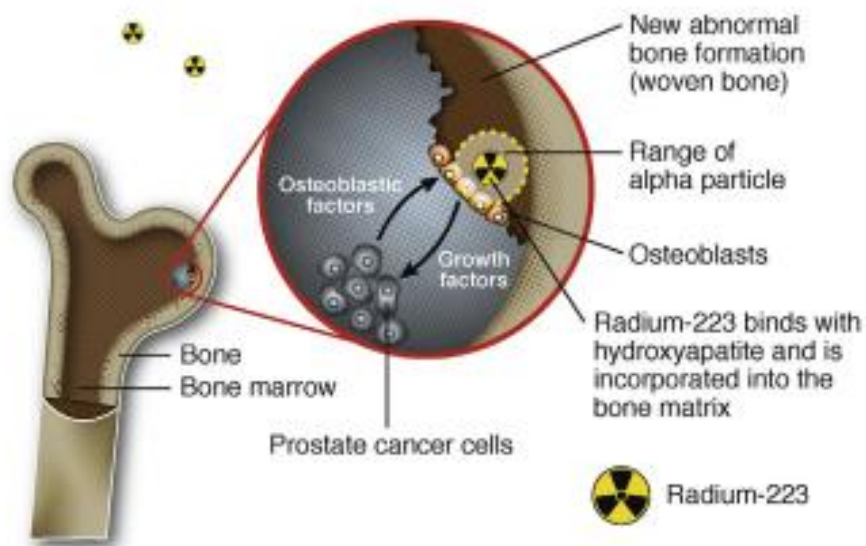
Εικόνα 33 Τα στάδια διάσπασης του Radium-223 με τους χρόνους ημιζωής του

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος στους άντρες. Το 2013, το ^{223}Ra -dichloride (^{223}Ra , Xofigo®, Bayer) εγκρίθηκε από την EMA (European Medicine Agency) και τον αμερικάνικο FDA (Food and Drug Administration) ως ραδιοφάρμακο για την θεραπεία ασθενών που υποφέρουν από καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις. Οι οστικές μεταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε έντονους πόνους και συμπτώματα όπως παθολογικά κατάγματα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή μυελοκαταστολή. Το ^{223}Ra συμπεριφέρεται παρόμοια με το ασβέστιο. Αφού χορηγηθεί ενδοφλέβια στο ανθρώπινο σώμα, ο στόχος του είναι το οστό σε περιοχές ενεργής οστικής ανανέωσης όπως οι οστικές μεταστάσεις, σχηματίζοντας σύμπλοκα με το ορυκτό των οστών υδροξυαπατίτη. Έτσι λοιπόν, το ^{223}Ra στοχεύει αποκλειστικά τις οστικές μεταστάσεις προκαλώντας βλάβη στο DNA

των καρκινικών κυττάρων, ενώ ο κίνδυνος για βλάβες για τον υπόλοιπο φυσιολογικό ιστό από την ακτινοβολία ελαχιστοποιείται, λόγω της μικρής εμβέλειας της (<100μm). [35]



Εικόνα 34 Δράση του Ra-223 σε καρκινικά κύτταρα (Neil D. Shore, Ra-223 Dichloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: The Urologist's Perspective, 2015)

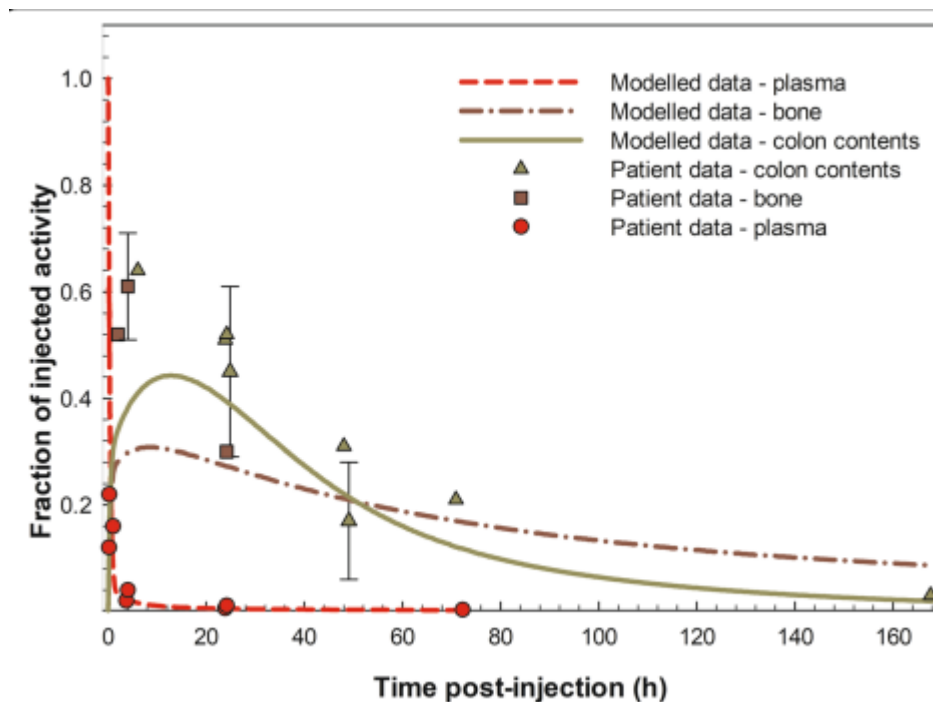


Εικόνα 35 Μηχανισμός δράσης του Ra-223 (Tai-Lung, Optimal Usage of Ra-223 in metastatic castration-resistant Prostate Cancer, 2017)

6.4 Φαρμακοκινητική του ^{223}Ra

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει αρκετές κλινικές μελέτες για τη χρήση του Xofigo® έτσι ώστε να παρατηρηθεί η φαρμακοκινητική του συμπεριφορά στο ανθρώπινο σώμα ύστερα από το ενδοφλέβια χορήγησή του αλλά και να υπολογιστεί η απορροφούμενη δόση σε ευαίσθητα στην ακτινοβολία όργανα, όπως η επιφάνεια των οστών και ο ερυθρός νωτιαίος μυελός των οστών.[35]

Στην εικόνα 37 φαίνεται η φαρμακοκινητική μελέτη για την κατανομή του ^{223}Ra στο ανθρώπινο σώμα. Παρουσιάζονται δεδομένα από προσομοιώσεις με Monte Carlo αλλά και από 4 κλινικές μελέτες με τη συμμετοχή συνολικά 47 ασθενών που έλαβαν το ραδιοφάρμακο Xofigo® λόγω οστικών μεταστάσεων. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν από 50-100 kBq/kg σωματικού βάρους. [36],[37]. Τα αποτελέσματα τεκμηριώνουν μια ταχεία κάθαρση του ^{223}Ra από το πλάσμα. Δύο ώρες από τη χορήγηση περίπου το 2,5% της ενεργότητας παρέμεινε στο πλάσμα και ύστερα από εικοσιτέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση λιγότερο από το 1%. Η αρχική οστική πρόσληψη του ^{223}Ra μέσα σε 4 ώρες μετά τη χορήγηση ήταν περίπου 30% στην επιφάνεια του οστού. Μια πρόσληψη της τάξης των 60% του ^{223}Ra βρέθηκε μέσα στον οστικό όγκο σε χρόνο 80 ώρες μετά τη χορήγηση. Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω του εντέρου και σε ένα μικρότερο ποσοστό μέσω των ούρων[35]



Εικόνα 36 Κατανομή του ^{223}Ra στο πλάσμα, οστά και κόλον συναρτήσει του χρόνου ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση (Hollriegl, Radiopharmacokinetic modelling and radiation dose assessment of ^{223}Ra used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer, 2021)

6.5 Προσομοιώσεις για ^{223}Ra και ^{89}Sr

Στη συνέχεια, διεξάγαμε προσομοίωση για το ^{223}Ra και ^{89}Sr για να συγκρίνουμε τη δράση των δύο ραδιοϊσοτόπων, καθώς και τα δύο έχουν κλινική εφαρμογή στην πυρηνική ιατρική για την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων από καρκίνο του προστάτη. Το ^{89}Sr έχει χρόνο ημιζωής 50.6 μέρες και εκπέμπει β ακτινοβολία με μέση ενέργεια 1.46 MeV και μέγιστη εμβέλεια στον ιστό 8mm. Μετά τη χορήγηση στον ασθενή ο λόγος του ποσοστού του ^{89}Sr που παραμένει είναι ανάλογος με το βάρος του μεταστατικού όγκου και κυμαίνεται μεταξύ 20% -80% της αρχικής δόσης. Η συσσώρευση γίνεται γύρω και μέσα στις μεταστατικές εναποθέσεις, όπου λαμβάνει χώρα ενεργή οστική διαμόρφωση, που πιθανότατα βρίσκεται δίπλα στη θέση της κακοήθειας, αλλά όχι απαραίτητα στο ίδιο σημείο. Μόλις το ^{89}Sr ενσωματωθεί στην μεταστατική βλάβη, δεν αφαιρείται μεταβολικά και παραμένει εναποτιθέμενο για το διάστημα των 100 ημερών. Ο ακριβής υπολογισμός της δοσιμετρίας είναι δύσκολος και κυρίως βασίζεται στην θέση συσσώρευσης του ιχνηθέτη.[38]

Τα αποτελέσματα αφορούσαν τον αριθμό των DSBs, SSBs και nonDSBs για ενέργεια 6MeV για το ^{223}Ra και 1.46 MeV για το ^{89}Sr και φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 7 Αριθμός DSBs, SSBs και nonDSBs για ενέργεια 6MeV για το ραδιοϊσότοπο ^{223}Ra

Energy(MeV)	DSBs	SSBs	nonDSBs
6	21,24	127,76	159,60

Πίνακας 8 Αριθμός των DSBs, SSBs, nonDSBs για ενέργεια 1.46 MeV για το ραδιοϊσότοπο ^{89}Sr

Energy(MeV)	DSBs	SSBs	nonDSBs
0,58	8,10	187,35	424,88

Το $\text{RBE}_{\text{damage}}$ για τις δύο ακτινοβολίες βρίσκουμε ότι είναι 2.6, το οποίο σημαίνει ότι θα πρέπει να διπλασιάσουμε την δόση της β ακτινοβολίας για να έχουμε το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα.

Βλέπουμε ,λοιπόν, ότι το ^{223}Ra εμφανίζει πλεονεκτήματα συγκριτικά με το ^{89}Sr στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων. Αρχικά, είναι πιο δραστικό και επάγει περισσότερες DSBs, απ' ότι το ^{89}Sr . Επίσης, έχει την ικανότητα να μεταφέρεται με τη βοήθεια του φορέα στον υπό αντιμετώπιση όγκο και έχει μικρότερη εμβέλεια (<100μm) συγκριτικά με το ^{89}Sr , με αποτέλεσμα να προστατεύονται οι γειτονικοί υγιείς ιστοί από την ακτινοβολία. Τέλος, η παραμονή του στο σώμα είναι πολύ μικρότερη από το ^{89}Sr και αποβάλλεται μέσω των εκκρινμάτων και των ούρων σε αντίθεση με το ^{89}Sr που δεν αποβάλλεται από το σώμα, αλλά παραμένει μέχρι και για 100 μέρες.

6.6 Προοπτικές για την θεραπεία του καρκίνου με α σωματία

Η ραδιοφαρμακευτική θεραπεία με α σωματία (α-RPT) αποτελεί πλέον έναν πολλά υποσχόμενο και μοναδικό τρόπο θεραπείας. Ο συγκεκριμένος τρόπος θεραπείας ενισχύεται με τις νέες μελέτες που αφορούν τις DSB θραύσεις, και τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης. Η α-RPT έχει κερδίσει το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας και της φαρμακευτικής βιομηχανίας, καθώς η α ακτινοβολία έχει προσπεράσει πολλά προβλήματα που καθιστούν τον όγκο ανθεκτικό σε άλλες μορφές θεραπείας και μειώνουν την αποτελεσματικότητά τους. Είναι ,λοιπόν, απαραίτητο, να υπάρξουν και άλλες μελέτες πιο εκτενείς, που θα δώσουν ένα ικανοποιητικό αριθμό ραδιοβιολογικών δεδομένων, για να αποτελέσουν όπλο στη φαρέτρα της ιατρικής για την καταπολέμηση καρκίνων και άλλων παθήσεων που απαιτούν ακτινοθεραπεία. Οι επιστήμες της ιατρικής, της φυσικής και της βιοπληροφορικής, είναι σημαντικό να συνεργαστούν σε διεπιστημονικό επίπεδο, ώστε να συνεχίζουν να μελετούν και να κατασκευάζουν χρήσιμα εργαλεία προς όφελος της βελτίωσης της ζωής του ανθρώπου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιώντας τη μέθοδο MCDS που αποτελεί ένα αξιόπιστο και γρήγορο τρόπο πρόβλεψης των βλαβών του DNA που υπάγονται από την α ακτινοβολία, μπορέσαμε να υπολογίσουμε τις βλάβες DSBs, SSBs και nonDSBs για διάφορες ενέργειες. Από τα γραφήματα παρατηρήσαμε ότι οι μονόκλωνες βλάβες υπερτερούν των δίκλωνων και μάλιστα οι πρώτες αυξάνονται με την ενέργεια σε αντίθεση με τις δεύτερες που μειώνονται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στην α ακτινοβολία καθώς αυξάνεται η ενέργεια, το LET μειώνεται και έχουμε την επικράτηση της έμμεσης δράσης της ακτινοβολίας, που αφορά τα SSBs.

Ακόμα, παρατηρήσαμε την αύξηση των βλαβών, καθώς αυξάναμε τα επίπεδα οξυγόνου, κάτι που είναι αναμενόμενο, καθώς το οξυγόνο καθιστά τα κύτταρα πιο ακτινοευαίσθητα και η εμφάνιση των ραδιοβιολογικών φαινομένων είναι πιο έντονη.

Στη συνέχεια, συγκρίνοντας τους διάφορους τύπους βλαβών της α ακτινοβολίας με την γ ακτινοβολία για διάφορες συγκεντρώσεις οξυγόνου και παρατηρήσαμε την αποτελεσματικότητα της α ακτινοβολίας έναντι της γ ακτινοβολίας μέσω της εύρεσης του RBE_{damage}.

Προχωρήσαμε βρίσκοντας τις παραμέτρους α και β για τις κυτταρικές σειρές που ανασύραμε από το data mining καθώς και τον λόγο α/β , με τη βοήθεια της γλώσσας προγραμματισμού R και του LQ μοντέλου και καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι για ακτινοβολίες μεγάλου LET, η χρήση κάποιου άλλου μοντέλου, πέραν του LQ θα δώσει καλύτερα αποτελέσματα, καθώς αρκετές τιμές της παραμέτρου β ήταν αρνητικές.

Τέλος, αναφερθήκαμε στην εφαρμογή των α σωματιδίων στην κλινική πράξη και πιο συγκεκριμένα στο ραδιοϊσότοπο ^{223}Ra και στο ραδιοφάρμακο με την εμπορική ονομασία Xofigo[®], που χρησιμοποιείται κυρίως στην ανακούφισή του πόνου από προχωρημένο καρκίνο του προστάτη που έχει κάνει μετάσταση στα οστά. Συγκρίνοντάς το μηχανισμό δράσης του με τον αντίστοιχο του ^{89}Sr , εντοπίσαμε τα πλεονεκτήματα που εμφανίζει έναντι του δεύτερου στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων από καρκίνο του προστάτη. Οι συγκεκριμένες θεραπείες βασίζονται στην στοχευμένη μεταφορά των σωματιδίων στον όγκο-στόχο, με σκοπό την εστιασμένη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων χωρίς να επηρεάζονται οι γειτονικοί ιστοί. Παρ' όλα αυτά, η χρήση των σωματιδίων α στην ακτινοθεραπεία είναι ένα καινούριο πεδίο που χρήζει περαιτέρω μελέτης, έρευνας και συλλογής ραδιοβιολογικών δεδομένων προκειμένου να μπορέσει να αποτελέσει ένα σπουδαίο εργαλείο στην υπηρεσία της ιατρικής για την αντιμετώπιση του καρκίνου και άλλων παθήσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Αρχείο εισόδου MCDS

```
SIMCON: nocs=10000 seed=987654321
CELL: DNA=1 ndia=5
EVO2: p02=20.0
RADX: par=4He ke=5.87
```

Αρχείο εξόδου MCDS

```
=====
MCDS Version 3.10A 05-DEC-2011
=====
      0.313      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: 4He (mass = 4.00260E+00 u = 3.72738E+03 MeV/c^2)
  5.87000E+00 MeV >= 1.00000E-06 MeV
  1.46750E+00 MeV/A >= 2.50000E-07 MeV/A)
  2.09270E+02 MeV (p*c = momentum x speed of light)
  5.92536E-03 pm (de Broglie wavelength)
  1.00157E+00 = T/m0c2+1 (Lorentz factor) >= 1
  1.97579E+00 ABS(effective charge); Barkas 1963
  5.60557E-02 beta = (v/c) <= 1
  1.24234E+03 (zeff/beta)^2 <= 2.000E+05
  8.03437E+01 keV/um (total stopping power in H2O)
  8.02817E+01 keV/um ( 99.923% electronic)
```

6.19582E-02 keV/um (0.077% nuclear)
 4.76905E-03 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)      5.8700E+00  5.8700E+00  5.4578E+00  5.8700E+00  5.4578E+00
  (Zeff/beta)^2    1.2423E+03  1.2423E+03  1.3304E+03  1.2423E+03  1.3304E+03
    LET (keV/um)   8.0344E+01  8.0344E+01  8.4656E+01  8.0344E+01  8.4656E+01
  Res. Range (um)  4.7691E+01  4.7691E+01  4.2691E+01  4.7691E+01  4.2691E+01
  DPUF1 (nGy-cm^2) 1.2871E+02  1.2871E+02  1.3562E+02  1.2871E+02  1.3562E+02
  DPUF2 (nGy-cm^2)  ---        1.3120E+02  ---        1.3120E+02  ---
    Edep (keV)     ---        2.7300E+02  ---        2.7300E+02  ---
    YF (keV/um)    ---        8.1899E+01  ---        8.1899E+01  ---
    ZF (Gy)        ---        6.6820E-01  ---        6.6820E-01  ---
=====
  
```

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)

46259 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)
 2.0000E+01 % O2 concentration (=152.00 mmHg)
 3.9665E-03 chemical repair probability (pcr)
 9.9603E-01 O2 fixation probability (1-pcr)
 1.0040E+00 Approx. HRF for SSB induction [=1/(1-pcr)]
 1.0080E+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).

51.552	BD	- one or more Bd (no Sb)
33.297	SSB	- Sb (no auxiliary damage)
6.011	SSB+	- two Sb on the same strand
2.161	2SSB	- two or more Sb on opposite strands separated by at least 10 bp
3.856	DSB	- two Sb on opposite strands with a separation <= 10 bp
1.961	DSB+	- DSB accompanied by one (or more) additional Sb within 10 bp separation
1.161	DSB++	- more than one DSB whether within the 10 bp separation or further apart
19.708	SSBc	- fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs
78.620	SSBcb	- fraction of complex damage (SSB+ and 2SSB) among SSBs; base damage included
44.734	DSBc	- fraction of complex damage (DSB+ and DSB++) among DSBs
89.265	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).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	2.71024E+01	1.95644E-02	8.13347E+01	3.29734E-02	1.08437E+02	3.76944E-02
2	2.29017E+00	6.15487E-03	2.83682E+01	2.05824E-02	3.94144E+01	2.39390E-02	7.00727E+01	3.20517E-02
3	3.43457E+00	7.38437E-03	2.26974E+01	1.85598E-02	1.90721E+01	1.67525E-02	4.52041E+01	2.55604E-02
4	3.50062E+00	7.49895E-03	1.64416E+01	1.60981E-02	9.24558E+00	1.17259E-02	2.91878E+01	2.06640E-02
5	3.05257E+00	6.90238E-03	1.13098E+01	1.33293E-02	4.46432E+00	8.36593E-03	1.88267E+01	1.67924E-02
6	2.44990E+00	6.26304E-03	7.53293E+00	1.06931E-02	2.17768E+00	5.87385E-03	1.21605E+01	1.32623E-02
7	1.87745E+00	5.44929E-03	4.91573E+00	8.82206E-03	1.04792E+00	4.06688E-03	7.84110E+00	1.07913E-02
8	1.39497E+00	4.78460E-03	3.15588E+00	7.05469E-03	5.10050E-01	2.87023E-03	5.06090E+00	8.79625E-03
9	1.00620E+00	3.99186E-03	2.01057E+00	5.65536E-03	2.43267E-01	1.99883E-03	3.26003E+00	7.09554E-03
10	7.25067E-01	3.41038E-03	1.25680E+00	4.46731E-03	1.15533E-01	1.38699E-03	2.09740E+00	5.69674E-03
11	5.07467E-01	2.83925E-03	7.95800E-01	3.57349E-03	5.74833E-02	9.74648E-04	1.36075E+00	4.58330E-03
12	3.52433E-01	2.42228E-03	4.92083E-01	2.82181E-03	2.79500E-02	6.79447E-04	8.72467E-01	3.73094E-03
13	2.44550E-01	2.00061E-03	3.08200E-01	2.23286E-03	1.45167E-02	4.96439E-04	5.67267E-01	3.05334E-03
14	1.68883E-01	1.67566E-03	1.92183E-01	1.77057E-03	6.26667E-03	3.24851E-04	3.67333E-01	2.44290E-03
15	1.13033E-01	1.36210E-03	1.17700E-01	1.39876E-03	3.00000E-03	2.21596E-04	2.33733E-01	1.97077E-03
16	7.86500E-02	1.14680E-03	7.26333E-02	1.10091E-03	1.56667E-03	1.62554E-04	1.52850E-01	1.60201E-03
17	5.23667E-02	9.28723E-04	4.45333E-02	8.50539E-04	9.33333E-04	1.24378E-04	9.78333E-02	1.25884E-03
18	3.62167E-02	7.79427E-04	2.87333E-02	6.91005E-04	2.66667E-04	6.66166E-05	6.52167E-02	1.04858E-03
19	2.33500E-02	6.26467E-04	1.69500E-02	5.30637E-04	1.50000E-04	4.99800E-05	4.04500E-02	8.19249E-04
20	1.53500E-02	5.04499E-04	1.04000E-02	4.20028E-04	1.00000E-04	4.08146E-05	2.58500E-02	6.59250E-04
21	1.00500E-02	4.12546E-04	6.78333E-03	3.34363E-04	3.33333E-05	2.35690E-05	1.68667E-02	5.32209E-04
22	6.88333E-03	3.33326E-04	3.60000E-03	2.47968E-04	1.66667E-05	1.66667E-05	1.05000E-02	4.11761E-04
23	4.73333E-03	2.81841E-04	2.55000E-03	2.04582E-04	---	---	7.28333E-03	3.47190E-04
24	3.15000E-03	2.29399E-04	1.38333E-03	1.51217E-04	---	---	4.53333E-03	2.73165E-04
25	2.38333E-03	2.00672E-04	8.16667E-04	1.16386E-04	---	---	3.20000E-03	2.32339E-04
26	1.18333E-03	1.39943E-04	4.33333E-04	8.48774E-05	---	---	1.61667E-03	1.63358E-04
27	6.83333E-04	1.06505E-04	4.66667E-04	8.80726E-05	---	---	1.15000E-03	1.39971E-04
28	4.50000E-04	8.64899E-05	1.50000E-04	4.99800E-05	---	---	6.00000E-04	9.98248E-05
29	2.33333E-04	6.23204E-05	1.66667E-04	5.26809E-05	---	---	4.00000E-04	8.15557E-05
30	1.33333E-04	4.71239E-05	1.33333E-04	4.71239E-05	---	---	2.66667E-04	6.66166E-05
31	1.66667E-04	5.26809E-05	6.66667E-05	3.33283E-05	---	---	2.33333E-04	6.23204E-05
32	5.00000E-05	2.88646E-05	---	---	---	---	5.00000E-05	2.88646E-05
33	1.16667E-04	4.40826E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	1.33333E-04	4.71239E-05
34	1.16667E-04	4.40826E-05	3.33333E-05	2.35690E-05	---	---	1.50000E-04	4.99800E-05
35	1.66667E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	3.33333E-05	2.35690E-05
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	1.66667E-05	1.66667E-05	---	---	1.66667E-05	1.66667E-05
39	3.33333E-05	2.35690E-05	---	---	---	---	3.33333E-05	2.35690E-05
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Total	2.13542E+01	1.47924E-02	1.26887E+02	3.18940E-02	1.57738E+02	3.53786E-02	3.05979E+02	3.66411E-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=0.66820 Gy).

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.81099E+01	1.30730E-02	5.43482E+01	2.20329E-02	7.24581E+01	2.51876E-02
2	1.53030E+00	4.11271E-03	1.89557E+01	1.37532E-02	2.63368E+01	1.59961E-02	4.68229E+01	2.14171E-02
3	2.29499E+00	4.93427E-03	1.51665E+01	1.24017E-02	1.27440E+01	1.11941E-02	3.02056E+01	1.70796E-02
4	2.33913E+00	5.01083E-03	1.09863E+01	1.07568E-02	6.17794E+00	7.83526E-03	1.95034E+01	1.38078E-02
5	2.03974E+00	4.61220E-03	7.55727E+00	8.90667E-03	2.98307E+00	5.59015E-03	1.25801E+01	1.12208E-02
6	1.63703E+00	4.18499E-03	5.03354E+00	7.14519E-03	1.45514E+00	3.92493E-03	8.12571E+00	8.86189E-03
7	1.25452E+00	3.64124E-03	3.28471E+00	5.89494E-03	7.00222E-01	2.71751E-03	5.23945E+00	7.21076E-03
8	9.32122E-01	3.19709E-03	2.10877E+00	4.71397E-03	3.40817E-01	1.91790E-03	3.38171E+00	5.87769E-03
9	6.72347E-01	2.66738E-03	1.34347E+00	3.77894E-03	1.62552E-01	1.33562E-03	2.17837E+00	4.74127E-03
10	4.84492E-01	2.27883E-03	8.39799E-01	2.98507E-03	7.71998E-02	9.26790E-04	1.40149E+00	3.80659E-03
11	3.39091E-01	1.89720E-03	5.31757E-01	2.38782E-03	3.84106E-02	6.51264E-04	9.09259E-01	3.06258E-03
12	2.35497E-01	1.61858E-03	3.28812E-01	1.88554E-03	1.86763E-02	4.54009E-04	5.82986E-01	2.49303E-03
13	1.63409E-01	1.33681E-03	2.05940E-01	1.49201E-03	9.70010E-03	3.31722E-04	3.79050E-01	2.04026E-03
14	1.12849E-01	1.11968E-03	1.28418E-01	1.18310E-03	4.18741E-03	2.17066E-04	2.45454E-01	1.63236E-03
15	7.55293E-02	9.10159E-04	7.86476E-02	9.34658E-04	2.00461E-03	1.48072E-04	1.56182E-01	1.31688E-03
16	5.25542E-02	7.66299E-04	4.85339E-02	7.35633E-04	1.04685E-03	1.08619E-04	1.02135E-01	1.07047E-03
17	3.49916E-02	6.20576E-04	2.97574E-02	5.68334E-04	6.23657E-04	8.31102E-05	6.53726E-02	8.41165E-04
18	2.42001E-02	5.20817E-04	1.91997E-02	4.61732E-04	1.78188E-04	4.45135E-05	4.35780E-02	7.00662E-04
19	1.56026E-02	4.18008E-04	1.13261E-02	3.54574E-04	1.00231E-04	3.33968E-05	2.70289E-02	5.47426E-04
20	1.02569E-02	3.37108E-04	6.94932E-03	2.80665E-04	6.68204E-05	2.72725E-05	1.72731E-02	4.40513E-04
21	6.71545E-03	2.75665E-04	4.53265E-03	2.23423E-04	2.22735E-05	1.57489E-05	1.12704E-02	3.55624E-04
22	4.59947E-03	2.22730E-04	2.40553E-03	1.65693E-04	1.11367E-05	0.00000E+00	7.01614E-03	2.75141E-04
23	3.16283E-03	1.88327E-04	1.70392E-03	1.36703E-04	---	---	4.86675E-03	2.31994E-04
24	2.10484E-03	1.53286E-04	9.24349E-04	1.01044E-04	---	---	3.02919E-03	1.82530E-04
25	1.59255E-03	1.34090E-04	5.45700E-04	7.77698E-05	---	---	2.13825E-03	1.55250E-04
26	7.90708E-04	9.35107E-05	2.89555E-04	5.67154E-05	---	---	1.08026E-03	1.09156E-04
27	4.56606E-04	7.11671E-05	3.11829E-04	5.88504E-05	---	---	7.68435E-04	9.35293E-05
28	3.00692E-04	5.77929E-05	1.00231E-04	3.33968E-05	---	---	4.00922E-04	6.67034E-05
29	1.55914E-04	4.16427E-05	1.11367E-04	3.52016E-05	---	---	2.67282E-04	5.44958E-05
30	8.90939E-05	3.14884E-05	8.90939E-05	3.14884E-05	---	---	1.78188E-04	4.45135E-05
31	1.11367E-04	3.52016E-05	4.45469E-05	2.22701E-05	---	---	1.55914E-04	4.16427E-05
32	3.34102E-05	1.92875E-05	---	---	---	---	3.34102E-05	1.92875E-05
33	7.79571E-05	2.94562E-05	1.11367E-05	0.00000E+00	---	---	8.90939E-05	3.14884E-05
34	7.79571E-05	2.94562E-05	2.22735E-05	1.57489E-05	---	---	1.00231E-04	3.33968E-05
35	1.11367E-05	0.00000E+00	1.11367E-05	0.00000E+00	---	---	2.22735E-05	1.57489E-05
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	1.11367E-05	0.00000E+00	---	---	1.11367E-05	0.00000E+00
39	2.22735E-05	1.57489E-05	---	---	---	---	2.22735E-05	1.57489E-05
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Total	1.42690E+01	9.88437E-03	8.47865E+01	2.13117E-02	1.05401E+02	2.36401E-02	2.04457E+02	2.44837E-02

TABLE 4. Cluster Length (in base pair)

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	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	8.18100E-01	1.25322E-03	8.48485E-01	3.36425E-04	8.44991E-01	2.83116E-04	8.45533E-01	2.12640E-04
3	1.43571E+00	1.35987E-03	1.54168E+00	5.22281E-04	1.52777E+00	5.75513E-04	1.52779E+00	3.70729E-04
4	2.07636E+00	1.66755E-03	2.23753E+00	7.56940E-04	2.20978E+00	1.01962E-03	2.20940E+00	5.64459E-04
5	2.73561E+00	2.05528E-03	2.93178E+00	1.06366E-03	2.89095E+00	1.71632E-03	2.89023E+00	8.20086E-04
6	3.40715E+00	2.60602E-03	3.62490E+00	1.44065E-03	3.57338E+00	2.77585E-03	3.57185E+00	1.13297E-03
7	4.08908E+00	3.30178E-03	4.31998E+00	1.96718E-03	4.25656E+00	4.71587E-03	4.25601E+00	1.55608E-03
8	4.77714E+00	4.25231E-03	5.01001E+00	2.70433E-03	4.93029E+00	7.61380E-03	4.93754E+00	2.12690E-03
9	5.44234E+00	5.50560E-03	5.70152E+00	3.72326E-03	5.65040E+00	1.15532E-02	5.61722E+00	2.83400E-03
10	6.13280E+00	7.17668E-03	6.38658E+00	5.10307E-03	6.30574E+00	1.71766E-02	6.29563E+00	3.83694E-03
11	6.82714E+00	9.10626E-03	7.08290E+00	7.17940E-03	6.99736E+00	2.42014E-02	6.98209E+00	5.27297E-03
12	7.49496E+00	1.12768E-02	7.78740E+00	9.70582E-03	7.68266E+00	3.45027E-02	7.66950E+00	7.10772E-03
13	8.18177E+00	1.40008E-02	8.47646E+00	1.23401E-02	8.33310E+00	5.29505E-02	8.34729E+00	9.41258E-03
14	8.87152E+00	1.68502E-02	9.14872E+00	1.59046E-02	8.99183E+00	8.20997E-02	9.02405E+00	1.19854E-02
15	9.54657E+00	2.11960E-02	9.85286E+00	2.03635E-02	9.83704E+00	1.30540E-01	9.70314E+00	1.54082E-02
16	1.02107E+01	2.55556E-02	1.05411E+01	2.63228E-02	1.02509E+01	1.66990E-01	1.03723E+01	1.91545E-02
17	1.08308E+01	3.22650E-02	1.12248E+01	3.40072E-02	1.11815E+01	2.70157E-01	1.10193E+01	2.44238E-02
18	1.16076E+01	3.96463E-02	1.19941E+01	4.31983E-02	1.12604E+01	4.53374E-01	1.17663E+01	2.97700E-02
19	1.22229E+01	4.85490E-02	1.25619E+01	5.60533E-02	1.16111E+01	6.62021E-01	1.23681E+01	3.72124E-02
20	1.30025E+01	6.37208E-02	1.32828E+01	7.73608E-02	1.27222E+01	6.90768E-01	1.31053E+01	4.96700E-02
21	1.36750E+01	7.62419E-02	1.41565E+01	9.36180E-02	1.20833E+01	1.25000E+00	1.38800E+01	5.98310E-02
22	1.43783E+01	9.74989E-02	1.48179E+01	1.30437E-01	1.35000E+01	0.00000E+00	1.45302E+01	7.87190E-02
23	1.49071E+01	1.23995E-01	1.54630E+01	1.68981E-01	---	---	1.51084E+01	1.00322E-01
24	1.58819E+01	1.39924E-01	1.61345E+01	2.05439E-01	---	---	1.59596E+01	1.15678E-01
25	1.64699E+01	1.86828E-01	1.66701E+01	3.05510E-01	---	---	1.65414E+01	1.58228E-01
26	1.71972E+01	2.85801E-01	1.71410E+01	4.14450E-01	---	---	1.71821E+01	2.35779E-01
27	1.72886E+01	3.46147E-01	1.75774E+01	4.06578E-01	---	---	1.73775E+01	2.63514E-01
28	1.81420E+01	5.23786E-01	1.84630E+01	8.98291E-01	---	---	1.82222E+01	4.46671E-01
29	1.94881E+01	7.34104E-01	1.99333E+01	6.90857E-01	---	---	1.96736E+01	5.07540E-01
30	1.81042E+01	2.85109E-01	2.09792E+01	7.72440E-01	---	---	1.95417E+01	5.44012E-01
31	2.04000E+01	8.70008E-01	1.96667E+01	6.70130E-01	---	---	2.01905E+01	6.42144E-01
32	2.17222E+01	4.74667E-01	---	---	---	---	2.17222E+01	4.74667E-01
33	2.17857E+01	1.00179E+00	2.08333E+01	0.00000E+00	---	---	2.16667E+01	8.75708E-01
34	2.38810E+01	5.50029E-01	2.15833E+01	9.16667E-01	---	---	2.33704E+01	5.60243E-01
35	2.15000E+01	0.00000E+00	2.45000E+01	0.00000E+00	---	---	2.30000E+01	1.50000E+00
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	2.41667E+01	0.00000E+00	---	---	2.41667E+01	0.00000E+00
39	2.62500E+01	1.91667E+00	---	---	---	---	2.62500E+01	1.91667E+00
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Average	3.20713E+00	1.96272E-03	1.84910E+00	5.74155E-04	8.05660E-01	3.04235E-04	1.40594E+00	2.98448E-04

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

Number of lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	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	5.18791E-02	1.14389E-04	4.64214E-02	2.53308E-05	4.69128E-02	2.22544E-05	4.68752E-02	1.65118E-05
3	3.61853E-02	4.71304E-05	3.33852E-02	1.60548E-05	3.37645E-02	1.81020E-05	3.37580E-02	1.16534E-05
4	3.11660E-02	3.28218E-05	2.86404E-02	1.32872E-05	2.90725E-02	1.82682E-05	2.90792E-02	1.01362E-05
5	2.84937E-02	2.68392E-05	2.63057E-02	1.22583E-05	2.67489E-02	2.04289E-05	2.67660E-02	9.74347E-06
6	2.67944E-02	2.46796E-05	2.49584E-02	1.21794E-05	2.54042E-02	2.44494E-05	2.54080E-02	9.91921E-06
7	2.56421E-02	2.45676E-05	2.40831E-02	1.30425E-05	2.45307E-02	3.21850E-05	2.45179E-02	1.06444E-05
8	2.47924E-02	2.53389E-05	2.34914E-02	1.45691E-05	2.39313E-02	4.27237E-05	2.38982E-02	1.18792E-05
9	2.42781E-02	2.79306E-05	2.30594E-02	1.71235E-05	2.33179E-02	5.40751E-05	2.34568E-02	1.34696E-05
10	2.37785E-02	3.13393E-05	2.27317E-02	2.03454E-05	2.30970E-02	6.96596E-05	2.31066E-02	1.57612E-05
11	2.33810E-02	3.47283E-05	2.24458E-02	2.50990E-05	2.27488E-02	8.62385E-05	2.28130E-02	1.91127E-05
12	2.31042E-02	3.82716E-05	2.21769E-02	3.03577E-05	2.24666E-02	1.10562E-04	2.25510E-02	2.28502E-05
13	2.28822E-02	4.27620E-05	2.19990E-02	3.47892E-05	2.25215E-02	1.65830E-04	2.23880E-02	2.72958E-05
14	2.26364E-02	4.67687E-05	2.18961E-02	4.09249E-05	2.23730E-02	2.29487E-04	2.22309E-02	3.20978E-05
15	2.24961E-02	5.37951E-05	2.17370E-02	4.82359E-05	2.19112E-02	3.17728E-04	2.21094E-02	3.77577E-05
16	2.23875E-02	6.04238E-05	2.16362E-02	5.76149E-05	2.22338E-02	3.78850E-04	2.20251E-02	4.40508E-05
17	2.23995E-02	7.04193E-05	2.15520E-02	6.94342E-05	2.18405E-02	5.62975E-04	2.20023E-02	5.18192E-05
18	2.20946E-02	8.11843E-05	2.13166E-02	8.12268E-05	2.27096E-02	8.47831E-04	2.17671E-02	5.88805E-05
19	2.20830E-02	9.37561E-05	2.14474E-02	1.01707E-04	2.32438E-02	1.14728E-03	2.18096E-02	6.99740E-05
20	2.18628E-02	1.15655E-04	2.13727E-02	1.32378E-04	2.21350E-02	1.11262E-03	2.16843E-02	8.85605E-05
21	2.17354E-02	1.26917E-04	2.09880E-02	1.47859E-04	2.43990E-02	2.52404E-03	2.14164E-02	9.71791E-05
22	2.16647E-02	1.52161E-04	2.09774E-02	1.93771E-04	2.26337E-02	0.00000E+00	2.14281E-02	1.21013E-04
23	2.18623E-02	1.87709E-04	2.10564E-02	2.43485E-04	---	---	2.15677E-02	1.48697E-04
24	2.13106E-02	2.00692E-04	2.09551E-02	2.87924E-04	---	---	2.12014E-02	1.64793E-04
25	2.14857E-02	2.57383E-04	2.11631E-02	3.84866E-04	---	---	2.13689E-02	2.11555E-04
26	2.14201E-02	3.69924E-04	2.14084E-02	5.75261E-04	---	---	2.14170E-02	3.10058E-04
27	2.20848E-02	5.02190E-04	2.16492E-02	5.10252E-04	---	---	2.19439E-02	3.64341E-04
28	2.18806E-02	6.01272E-04	2.14726E-02	1.06637E-03	---	---	2.17786E-02	5.17005E-04
29	2.10701E-02	8.26188E-04	2.04391E-02	7.51839E-04	---	---	2.08072E-02	5.66944E-04
30	2.30541E-02	3.55643E-04	2.00436E-02	7.09607E-04	---	---	2.15489E-02	5.45944E-04
31	2.14367E-02	8.68107E-04	2.19746E-02	8.01952E-04	---	---	2.15904E-02	6.47773E-04
32	2.04795E-02	4.38402E-04	---	---	---	---	2.04795E-02	4.38402E-04
33	2.12933E-02	9.30143E-04	2.20000E-02	0.00000E+00	---	---	2.13816E-02	8.10357E-04
34	1.98362E-02	4.50764E-04	2.19186E-02	9.30904E-04	---	---	2.02990E-02	4.86086E-04
35	2.26098E-02	0.00000E+00	1.98413E-02	0.00000E+00	---	---	2.12255E-02	1.38428E-03
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	2.18391E-02	0.00000E+00	---	---	2.18391E-02	0.00000E+00
39	2.07455E-02	1.51475E-03	---	---	---	---	2.07455E-02	1.51475E-03
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Average	3.12078E-02	1.75907E-05	4.41573E-02	9.98359E-06	6.18910E-02	9.28052E-06	5.23955E-02	6.53248E-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 lesions	DSB		SSB		OTHER		ALL CLUSTERS	
	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM	Average	SEM
1	---	---	1.66667E+01	0.00000E+00	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16556E+00	2.63062E-03
2	1.66667E+01	0.00000E+00	8.94757E+00	1.68229E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16693E+00	2.29867E-03
3	1.19985E+01	4.56986E-03	6.48092E+00	1.83855E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16550E+00	2.34723E-03
4	9.75341E+00	4.94905E-03	5.31850E+00	2.07541E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16505E+00	2.57636E-03
5	8.46592E+00	5.29999E-03	4.65565E+00	2.41202E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16879E+00	2.89747E-03
6	7.62067E+00	5.78722E-03	4.23843E+00	2.83678E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16049E+00	3.34366E-03
7	7.03634E+00	6.43477E-03	3.95352E+00	3.34285E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16358E+00	3.88394E-03
8	6.62360E+00	7.57844E-03	3.75868E+00	4.10763E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16921E+00	4.63176E-03
9	6.27287E+00	8.65793E-03	3.61088E+00	5.05824E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16320E+00	5.46672E-03
10	6.00951E+00	1.00855E-02	3.50252E+00	6.41538E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.17810E+00	6.63100E-03
11	5.79310E+00	1.20875E-02	3.41474E+00	8.16902E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16051E+00	8.13481E-03
12	5.60552E+00	1.37183E-02	3.35719E+00	1.04834E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.15467E+00	1.00917E-02
13	5.46852E+00	1.57645E-02	3.31271E+00	1.25334E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.15691E+00	1.25752E-02
14	5.36368E+00	1.80632E-02	3.29374E+00	1.51320E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.18477E+00	1.50417E-02
15	5.25214E+00	2.09161E-02	3.25743E+00	1.81835E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.18631E+00	1.77402E-02
16	5.13873E+00	2.39127E-02	3.21946E+00	2.18894E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16988E+00	2.04146E-02
17	5.04096E+00	2.81794E-02	3.16181E+00	2.63772E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.13880E+00	2.41772E-02
18	4.96564E+00	3.26678E-02	3.21638E+00	3.23330E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.17142E+00	2.80714E-02
19	4.94462E+00	3.90685E-02	3.14539E+00	4.10546E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.17425E+00	3.44908E-02
20	4.91176E+00	4.75256E-02	3.23595E+00	5.39410E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.22668E+00	4.26453E-02
21	4.75120E+00	5.72548E-02	3.17163E+00	5.99509E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.09970E+00	4.91989E-02
22	4.74084E+00	7.21672E-02	3.30138E+00	7.97257E-02	0.00000E+00	0.00000E+00	4.24792E+00	6.16995E-02
23	4.85040E+00	8.71376E-02	3.12115E+00	8.99778E-02	---	---	4.24394E+00	7.61078E-02
24	4.71628E+00	9.63008E-02	3.52242E+00	1.22438E-01	---	---	4.34928E+00	8.35107E-02
25	4.68794E+00	1.15363E-01	2.82993E+00	1.49994E-01	---	---	4.21164E+00	1.11137E-01
26	5.10112E+00	1.62370E-01	3.20513E+00	2.10362E-01	---	---	4.59292E+00	1.56546E-01
27	4.35110E+00	1.72386E-01	3.17460E+00	2.09919E-01	---	---	3.88526E+00	1.49187E-01
28	4.38713E+00	2.29433E-01	3.04233E+00	2.70680E-01	---	---	4.05093E+00	2.07853E-01
29	4.18719E+00	2.72301E-01	3.04598E+00	2.71599E-01	---	---	3.71169E+00	2.24137E-01
30	3.61111E+00	2.96957E-01	2.98611E+00	3.91959E-01	---	---	3.29861E+00	2.50867E-01
31	4.30108E+00	1.60292E-01	2.68817E+00	3.80165E-01	---	---	3.84025E+00	2.51145E-01
32	4.34028E+00	3.47222E-01	---	---	---	---	4.34028E+00	3.47222E-01
33	4.18470E+00	2.39295E-01	3.03030E+00	0.00000E+00	---	---	4.04040E+00	2.52525E-01
34	4.34174E+00	4.33571E-01	2.69608E+00	2.45098E-01	---	---	3.97603E+00	4.12112E-01
35	3.80952E+00	0.00000E+00	3.33333E+00	0.00000E+00	---	---	3.57143E+00	2.38095E-01
36	---	---	---	---	---	---	---	---
37	---	---	---	---	---	---	---	---
38	---	---	3.50877E+00	0.00000E+00	---	---	3.50877E+00	0.00000E+00
39	3.41880E+00	1.28205E+00	---	---	---	---	3.41880E+00	1.28205E+00
40	---	---	---	---	---	---	---	---
41	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	---	---	---	---	---	---
43	---	---	---	---	---	---	---	---
44	---	---	---	---	---	---	---	---
45	---	---	---	---	---	---	---	---
46	---	---	---	---	---	---	---	---
47	---	---	---	---	---	---	---	---
48	---	---	---	---	---	---	---	---
49	---	---	---	---	---	---	---	---
50	---	---	---	---	---	---	---	---
Average	9.36851E+00	3.24078E-03	8.46898E+00	1.54972E-03	0.00000E+00	0.00000E+00	4.16592E+00	7.76253E-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).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Αρχείο από το data mining με τις τιμές των παραμέτρων α και β που υπολογίσαμε

#ExpID	PMID	#Exp	Human Cells	Tissue	CellClass	CellCycle	Energy	σ MeV	LET(keV/μm)	RBE	Dose Rate (Gy/min)	ai_fit	bi_fit	DSBs/(Gy*Gbp) 0.15-0.30h
1	9374431	1	Thyroid cells	Thyroid	n	a	²³⁸ Pu	3.26	121	3.8	N/A	2.622	(-)0.760	N/A
2	17474795	1	CD34+	Bone Marrow	n	a	²³⁸ Pu	3.82	119	N/A	N/A	N/A	N/A	1.88
3	17474795	2	CD34+	Bone Marrow	n	a	²³⁸ Pu	3.26	135	N/A	N/A	N/A	N/A	2.03
4	17474795	3	CD34+	Bone Marrow	n	a	²³⁸ Pu	2.23	182	N/A	N/A	N/A	N/A	2.81
5	17307126	1	A549	Lung	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	N/A	N/A	3.807	(-)1.075	N/A
6	17307126	2	A549	Lung	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	N/A	N/A	4.743	(-)2.126	N/A
7	17307126	3	Capan-2	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	3.4	N/A	2.355	(-)0.472	N/A
8	17307126	4	Capan-2	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	5.87	N/A	3.4	N/A	2.779	(-)1.015	N/A
9	17145730	1	CGL1	Skin fibroblasts x HeLa	n	a	N/A	3.4	124	3	1.32	1.356	0.009	N/A
10	15778581	1	Capan-2	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	N/A	N/A	N/A	N/A	2.807	(-)1.162	N/A
11	15778581	2	Capan-3	Pancreas	t	a	²¹³ Bi	N/A	N/A	N/A	N/A	2.334	(-)0.488	N/A
12	15240541	1	MCF7	Breast	t	a	²²⁵ Ac	N/A	N/A	N/A	N/A	3.363	0.099	N/A
13	15240541	2	MDA-MB-361	Breast	t	a	²²⁵ Ac	N/A	N/A	N/A	N/A	0.455	0.012	N/A
14	15240541	3	BT-474	Breast	t	a	²²⁵ Ac	N/A	N/A	N/A	N/A	4.361	(-)0.405	N/A
15	15161346	1	AG1522	Foreskin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	2.9	132	7.6	0.9	3.435	(-)0.456	N/A
16	12194286	1	HCT116	Colon	t	a	⁴ He ²⁺	N/A	79.3	0.41	N/A	0.57	0.019	N/A
17	12194286	2	HCT116	Colon	t	a	⁴ He ²⁺	N/A	101.7	0.52	N/A	0.72	(-)0.010	N/A
18	12194286	3	DLD1	Colon	t	a	⁴ He ²⁺	N/A	79.3	2.62	N/A	0.97	(-)0.024	N/A
19	12194286	4	DLD1	Colon	t	a	⁴ He ²⁺	N/A	101.7	3.2	N/A	1.19	(-)0.187	N/A
20	11542860	1	HSF	Skin fibroblasts	n	a	⁴ He ²⁺	24.5	27	1.31	N/A	N/A	N/A	7.87
21	11542860	2	HSF	Skin fibroblasts	n	a	⁴ He ²⁺	17.4	35	1.38	N/A	N/A	N/A	8.30
22	11542860	3	HSF	Skin fibroblasts	n	a	⁴ He ²⁺	6.2	76	1.18	N/A	N/A	N/A	7.07
23	11542860	4	HSF	Skin fibroblasts	n	a	⁴ He ²⁺	3.4	124	1.2	1.32	N/A	N/A	7.26
24	10465364	1	AGO1522B	Foreskin fibroblasts	n	a	²³⁸ Pu	N/A	110	4.4	N/A	2.1	0.004	N/A
25	10923613	1	MRC-5	Lung fibroblast	n	a	²⁴¹ Am	N/A	112.5	N/A	0.87	N/A	N/A	8.8
26	10757313	1	A-172	Brain	t	a	²⁴¹ Am	2.24	156	1.19	1	0.384	0.033	N/A
27	10757313	2	T98G	Brain	t	a	²⁴¹ Am	2.24	156	1.33	1	0.318	0.039	N/A
28	9615346	1	H184B5 F5-1 M/1	Breast	n	a	N/A	2.7	137	N/A	N/A	0.94	(-)0.143	N/A
29	8600509	1	HSF42	Skin fibroblasts	n	a	²³⁸ Pu	3.5	116	9	2.3	2.394	2.197	N/A
30	7480636	1	H184B5 F5-1 M/1	Breast	n	a	N/A	3.85	109	4	N/A	1.359	0.022	N/A
31	7528877	1	TK-6	Spleen lymphoblast	n	a	²²² Rn	N/A	N/A	N/A	N/A	3.422	(-)0.864	N/A
32	8118924	1	BEP2D	Lung	n	a	⁴ He	4	150	4.9	N/A	1.921	0.013	N/A
33	1349625	1	HeLa	Cervix	t	a	N/A	35	20.3	N/A	N/A	0.42	0.08	N/A
34	1349625	2	HeLa	Cervix	t	a	N/A	30	23	N/A	N/A	0.65	0.059	N/A
35	1349625	3	HeLa S3	Cervix	t	a	N/A	35	20.3	N/A	N/A	0.71	0.013	N/A
36	1349625	4	HeLa S3	Cervix	t	a	N/A	30	23	N/A	N/A	0.79	0.006	N/A
37	11537317	1	HMV-I	Skin	t	a	N/A	1.7	77	N/A	1.4	1.752	0.053	0.006

38	2435666	1	Fibroblasts	Skin	n	a	²⁴¹ Am	3.4	120	5	0.35	4.454	(-)0.865	N/A
39	2435666	2	AT2BE	Fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.4	120	1.9	0.35	2.166	1.460	N/A
40	6494443	1	GM10	Skin fibroblasts	n	a	²³⁸ Pu	2.9	100	5.2	3.6	3.762	(-)0.325	N/A
41	6463209	1	HeLa S3-9 IV	Cervix	t	a	²⁴¹ Am	3.97	125	N/A	0.3	2.535	1.172	N/A
42	7111680	1	HeLa	Cervix	t	a	²⁴¹ Am	3.3	120	5.1	0.35	2.994	(-)0.394	N/A
43	7111680	2	NFB	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	6.9	0.35	4.631	(-)1.243	N/A
44	7111680	3	CRL 1343	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	1.9	0.35	3.059	0.446	N/A
45	7111680	4	CRL 1196	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	4.2	0.35	3.427	(-)0.199	N/A
46	7912716	1	XP	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	5.4	0.35	4.224	(-)0.304	N/A
47	7912716	2	XP12Ro	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	4.8	0.35	2.288	0.114	N/A
48	7912716	3	AT5BI	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	1.7	0.35	2.566	0.955	N/A
49	7912716	4	AT5BI-VA	Skin fibroblasts	n	a	²⁴¹ Am	3.3	120	2.7	0.35	2.195	0.991	N/A

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ

Πίνακας με τις τιμές των παραμέτρων α και β και τον λόγο α/β για τις διάφορες κυτταρικές σειρές

Human Cells	Tissue	CellClass	CellCycle	ai_fit	bi_fit	α/β (Gy)
Thyroid cells	Thyroid	n	a	2.622	(-)0.760	3.45
A549	Lung	t	a	3.807	(-)1.075	3.54
A549	Lung	t	a	4.743	(-)2.126	2.23
Capan-2	Pancreas	t	a	2.355	(-)0.472	4.99
Capan-2	Pancreas	t	a	2.779	(-)1.015	2.74
CGL1	Skin fibroblasts x HeLa	n	a	1.356	0.009	150.67
Capan-2	Pancreas	t	a	2.807	(-)1.162	2.42
Capan-3	Pancreas	t	a	2.334	(-)0.488	4.78
MCF7	Breast	t	a	3.363	0.099	33.97
MDA-MB-361	Breast	t	a	0.455	0.012	37.91
BT-474	Breast	t	a	4.361	(-)0.405	10.77
AG1522	Foreskin fibroblasts	n	a	3.435	(-)0.456	7.53
HCT116	Colon	t	a	0.57	0.019	30.00
HCT116	Colon	t	a	0.72	(-)0.010	72.00
DLD1	Colon	t	a	0.97	(-)0.024	40.42
DLD1	Colon	t	a	1.19	(-)0.187	6.36
AGO1522B	Foreskin fibroblasts	n	a	2.1	0.004	525.00
A-172	Brain	t	a	0.384	0.033	11.64
T98G	Brain	t	a	0.318	0.039	8.15
H184B5 F5-1 M/10	Breast	n	a	0.94	(-)0.143	6.57
HSF42	Skin fibroblasts	n	a	2.394	2.197	1.09
H184B5 F5-1 M/10	Breast	n	a	1.359	0.022	61.77
TK-6	Spleen lymphoblast	n	a	3.422	(-)0.864	3.96
BEP2D	Lung	n	a	1.921	0.013	147.77
HeLa	Cervix	t	a	0.42	0.08	5.25
HeLa	Cervix	t	a	0.65	0.059	11.02

HeLa S3	Cervix	t	a	0.71	0.013	54.62
HeLa S3	Cervix	t	a	0.79	0.006	131.67
HMV-I	Skin	t	a	1.752	0.053	33.06
Fibroblasts	Skin	n	a	4.454	(-)0.865	5.15
AT2BE	Fibroblasts	n	a	2.166	1.460	1.48
GM10	Skin fibroblasts	n	a	3.762	(-)0.325	11.58
HeLa S3-9 IV	Cervix	t	a	2.535	1.172	2.16
HeLa	Cervix	t	a	2.994	(-)0.394	7.60
NFB	Skin fibroblasts	n	a	4.631	(-)1.243	3.73
CRL 1343	Skin fibroblasts	n	a	3.059	0.446	6.86
CRL 1196	Skin fibroblasts	n	a	3.427	(-)0.199	17.22
XP	Skin fibroblasts	n	a	4.224	(-)0.304	13.89
XP12Ro	Skin fibroblasts	n	a	2.288	0.114	20.07
AT5BI	Skin fibroblasts	n	a	2.566	0.955	2.69
AT5BI-VA	Skin fibroblasts	n	a	2.195	0.991	2.21

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ

Τιμές των DSBs, SSBs, και nonDSBclusters καθώς και ο λόγος SSB/DSB για συγκέντρωση οξυγόνου 1%

Energy(MeV)	DSBs	SSBs	nonDSBClusters	SSB/DSB
1,7	25,73	92,41	83,01	3,59
2,23	24,85	98,58	94,29	3,97
2,24	24,80	98,67	94,64	3,98
2,7	24,08	103,42	104,20	4,29
2,9	23,76	105,28	108,37	4,43
3,26	23,16	108,45	115,70	4,68
3,3	23,10	108,77	116,57	4,71
3,4	22,92	109,61	118,60	4,78
3,5	22,77	110,46	120,52	4,85
3,82	22,28	112,78	126,86	5,06
3,85	22,16	113,16	127,33	5,11
3,97	21,99	113,95	129,69	5,18
4	21,98	114,12	130,22	5,19
5,87	19,30	124,52	162,74	6,45
6,2	18,83	125,96	167,82	6,69
17,4	11,85	144,67	263,15	12,21
24,5	10,36	148,82	289,29	14,36
30	9,66	150,83	302,79	15,61
35	9,22	152,34	312,16	16,53

Τιμές των DSBs, SSBs, και nonDSBclusters καθώς και ο λόγος SSB/DSB για συγκέντρωση οξυγόνου 20%

Energy(MeV)	DSBs	SSBs	nonDSBClusters	SSB/DSB
1,7	26,08	92,19	81,94	3,53
2,23	25,39	98,37	92,67	3,87
2,24	25,36	98,47	92,95	3,88
2,7	24,79	103,28	102,06	4,17
2,9	24,55	105,21	105,98	4,29
3,26	24,13	108,54	112,82	4,50
3,3	24,09	108,90	113,64	4,52
3,4	23,95	109,76	115,60	4,58
3,5	23,82	110,65	117,41	4,65
3,82	23,50	113,19	123,35	4,82
3,85	23,41	113,59	123,76	4,85
3,97	23,29	114,49	125,96	4,92
4	23,28	114,68	126,48	4,93
5,87	21,35	126,89	157,74	5,94
6,2	21,04	128,73	162,66	6,12
17,4	15,23	158,33	267,70	10,40
24,5	13,63	165,46	300,19	12,14
30	12,81	168,84	317,44	13,18
35	12,27	171,19	329,38	13,95

Τιμές των DSBs για συγκεντρώσεις οξυγόνου 1%, 5%, 10%, 15% και 20%

Energy(MeV)	DSBs at 1% O2	DSBs at 5% O2	DSBs at 10% O2	DSBs at 15% O2	DSBs at 20% O2
1,7	25,73	26,02	26,05	26,08	26,08
2,2	24,85	24,64	25,33	24,79	24,79
2,2	24,80	24,40	25,30	24,52	24,55
2,7	24,08	25,27	24,76	25,36	25,39
2,9	23,76	25,24	24,49	25,33	25,36
3,3	23,16	23,92	24,04	24,10	24,13
3,3	23,10	23,88	24,00	24,06	24,09
3,4	22,92	23,75	23,89	23,91	23,95
3,5	22,77	23,62	23,76	23,79	23,82
3,8	22,28	23,23	23,41	23,47	23,50
3,9	22,16	23,15	23,32	23,38	23,41
4,0	21,99	23,03	23,20	23,26	23,29
4,0	21,98	23,02	23,19	23,25	23,28
5,9	19,30	20,94	21,21	21,30	21,35

6,2	18,83	20,57	20,87	20,99	21,04
17,4	11,85	14,46	14,95	15,12	15,23
24,5	10,36	12,86	13,36	13,54	13,63
30,0	9,66	12,08	12,55	12,72	12,81
35,0	9,22	11,55	12,02	12,19	12,27

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε

Human Cells	Tissue	Cell Class	Cell Cycle	RBEdamage
Thyroid cells	Thyroid	n	a	3,0
A549	Lung	t	a	2,6
A549	Lung	t	a	2,6
Capan-2	Pancreas	t	a	2,6
Capan-2	Pancreas	t	a	2,6
CGL1	Skin fibroblats x HeLa	n	a	3,0
AG1522	Foreskin fibroblasts	n	a	3,0
A-172	Brain	t	a	3,1
T98G	Brain	t	a	3,1
H184B5 F5-1 M/10	Breast	n	a	3,1
HSF42	Skin fibroblasts	n	a	2,9
H184B5 F5-1 M/10	Breast	n	a	2,9
BEP2D	Lung	n	a	2,9
HeLa	Cervix	t	a	1,5
HeLa	Cervix	t	a	1,6
HeLa S3	Cervix	t	a	1,5
HeLa S3	Cervix	t	a	1,6
HMV-I	Skin	t	a	3,2
Fibroblasts	Skin	n	a	3,0
AT2BE	Fibroblasts	n	a	3,0
GM10	Skin fibroblasts	n	a	3,0

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Δημήτριος Νικολόπουλος, *Ακτινοβολίες Περιβάλλοντος και Άνθρωπος*. Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, 2015.
- [2] E.Podgorsak, *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. VIENNA, 2005.
- [3] J. Valentin, 'Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (w_R): ICRP Publication 92: Approved by the Commission in January 2003', *Ann. ICRP*, τ. 33, τχ. 4, σσ. 1–121, Οκτωβρίου 2003, doi: 10.1016/S0146-6453(03)00024-1.
- [4] D.R.Dance, *Diagnostic Radiology Physics- A Handbook for Teachers and Students*. VIENNA: IAEA, 2014.
- [5] O. Desouky και G. Zhou, 'Biophysical and radiobiological aspects of heavy charged particles', *J. Taibah Univ. Sci.*, τ. 10, τχ. 2, σσ. 187–194, Απριλίου 2016, doi: 10.1016/j.jtusci.2015.02.014.
- [6] Παντελής Ε, 'Φυσική των Ακτινοβλιών-Διαλέξεις'. 2022.
- [7] 'THE COMPLEXITY OF QUANTITIES IN RADIATION DOSIMETRY: THE ISSUE OF RADIATION QUALITY | Radiation Protection Dosimetry | Oxford Academic'. <https://academic.oup.com/rpd/article-abstract/183/1-2/3/5307770> (ημερομηνία πρόσβασης 27 Απρίλιος 2023).
- [8] D.L.Bailey, *Nuclear Medicine Physics-A Handbook for TEachers and Students*. VIENNA: IAEA, 2014.
- [9] D. R. Grimes, D. R. Warren, και M. Partridge, 'An approximate analytical solution of the Bethe equation for charged particles in the radiotherapeutic energy range', *Sci. Rep.*, τ. 7, τχ. 1, Art. τχ. 1, Αυγούστου 2017, doi: 10.1038/s41598-017-10554-0.
- [10] Δρ Βασιλική Αλεπόρου-Μαρίνου, *Βιολογία Γ' Γεν Λυκείου*. Ελλάδα.
- [11] Neil A.Campbell, *Βιολογία*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτη., τ. 1. 2010.
- [12] Γεωργακίλας Α., 'Ιοντίζουσες ακτινοβολίες:Βιολογικές επιπτώσεις , βλάβες DNA, Επιδιορθωτικού Μηχανισμοί-Διαλέξεις'. 2022.
- [13] Bruce Alberts, *Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας*, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2006.
- [14] J.R. Cunningham, *The Physics of Radiology*, 4th έκδ. 1983.
- [15] S. J. McMahon, 'The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges', *Phys. Med. Biol.*, τ. 64, τχ. 1, σ. 01TR01, Σεπτεμβρίου 2018, doi: 10.1088/1361-6560/aaf26a.
- [16] Εμφιετζόγλου Δημήτριος, 'Σημειώσεις Ραδιοβιολογίας'. 2018.
- [17] Κουλουλιάς Β., 'Εισαγωγή στη Ραδιοβιολογία-Διαλέξεις'. 2022.
- [18] W.-T. Wu κ.ά., 'Data mining in clinical big data: the frequently used databases, steps, and methodological models', *Mil. Med. Res.*, τ. 8, τχ. 1, σ. 44, Αυγούστου 2021, doi: 10.1186/s40779-021-00338-z.
- [19] 'Python (programming language)', *Wikipedia*. 1 Απρίλιος 2023. Ημερομηνία πρόσβασης: 28 Απρίλιος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Python_\(programming_language\)&oldid=1147632985](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Python_(programming_language)&oldid=1147632985)
- [20] K. P. Chatzipapas κ.ά., 'Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: Quantifying the Radiobiological Damage Using Monte Carlo Simulations', *Cancers*, τ. 12, τχ. 4, σ. 799, Μαρτίου 2020, doi: 10.3390/cancers12040799.
- [21] 'Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) Software'. <http://faculty.washington.edu/trawets/mclds/> (ημερομηνία πρόσβασης 28 Απρίλιος 2023).
- [22] V. A. Semenenko και R. D. Stewart, 'A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation', *Radiat. Res.*, τ. 161, τχ. 4, σσ. 451–457, Απριλίου 2004, doi: 10.1667/rr3140.
- [23] R. D. Stewart κ.ά., 'Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions', *Phys. Med. Biol.*, τ. 60, τχ. 21, σσ. 8249–8274, Νοεμβρίου 2015, doi: 10.1088/0031-9155/60/21/8249.

- [24] J.-Y. Tsai, F.-H. Chen, T.-Y. Hsieh, και Y.-Y. Hsiao, 'Effects of indirect actions and oxygen on relative biological effectiveness: estimate of DSB induction and conversion induced by gamma rays and helium ions', *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, τ. 56, τχ. 4, σσ. 691–699, Ιουλίου 2015, doi: 10.1093/jrr/rrv025.
- [25] R. D. Stewart, V. K. Yu, A. G. Georgakilas, C. Koumenis, J. H. Park, και D. J. Carlson, 'Effects of radiation quality and oxygen on clustered DNA lesions and cell death', *Radiat. Res.*, τ. 176, τχ. 5, σσ. 587–602, Νοεμβρίου 2011, doi: 10.1667/rr2663.1.
- [26] Y. Hsiao και R. D. Stewart, 'Monte Carlo simulation of DNA damage induction by x-rays and selected radioisotopes', *Phys. Med. Biol.*, τ. 53, τχ. 1, σσ. 233–244, Ιανουαρίου 2008, doi: 10.1088/0031-9155/53/1/016.
- [27] Γεωργίου Ευάγγελος, *Ιατρική Φυσική*, 2η. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, 2014.
- [28] C. M. van Leeuwen κ.ά., 'The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies', *Radiat. Oncol.*, τ. 13, τχ. 1, σ. 96, Μαΐου 2018, doi: 10.1186/s13014-018-1040-z.
- [29] I. V. Karagounis, E. K. Skourti, M. V. Liousia, και M. I. Koukourakis, 'Assessment of Radiobiological α/β Ratio in Lung Cancer and Fibroblast Cell Lines Using Viability Assays', *Vivo Athens Greece*, τ. 31, τχ. 2, σσ. 175–179, 2017, doi: 10.21873/in vivo.11042.
- [30] A. M. Namdar, H. Sadeghi-Bazargani, M. Mohammadzadeh, και A. Mesbahi, 'Radiation-induced Hypothyroidism in Survivors of Head-and-Neck and Breast Cancers After 3-Dimensional Radiation Therapy: Dose-Response Models and Clinical-Dosimetric Predictors', *Rep. Radiother. Oncol.*, τ. 7, τχ. 1, Art. τχ. 1, 2020, doi: 10.5812/rro.102343.
- [31] X. S. Qi, J. White, και X. A. Li, 'Is α/β for breast cancer really low?', *Radiother. Oncol.*, τ. 100, τχ. 2, σσ. 282–288, Αυγούστου 2011, doi: 10.1016/j.radonc.2011.01.010.
- [32] B. Jones και P. Sanghera, 'Estimation of Radiobiologic Parameters and Equivalent Radiation Dose of Cytotoxic Chemotherapy in Malignant Glioma', *Int. J. Radiat. Oncol.*, τ. 68, τχ. 2, σσ. 441–448, Ιουνίου 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.025.
- [33] 'Estimation of the Alpha-beta Ratio for Chemoradiation of Locally Advanced Pancreatic Cancer - International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics'. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(18\)31251-3/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(18)31251-3/fulltext) (ημερομηνία πρόσβασης 10 Μάιος 2023).
- [34] G. Sgouros, 'α-Particle-Emitter Radiopharmaceutical Therapy: Resistance Is Futile', *Cancer Res.*, τ. 79, τχ. 21, σσ. 5479–5481, Νοεμβρίου 2019, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2806.
- [35] V. Höllriegl, N. Petoussi-Henss, K. Hürkamp, J. C. Ocampo Ramos, και W. B. Li, 'Radiopharmacokinetic modelling and radiation dose assessment of ²²³Ra used for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer', *EJNMMI Phys.*, τ. 8, τχ. 1, σ. 44, Ιουνίου 2021, doi: 10.1186/s40658-021-00388-1.
- [36] K. Yoshida κ.ά., 'Pharmacokinetics of single dose radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases', *Ann. Nucl. Med.*, τ. 30, τχ. 7, σσ. 453–460, Αυγούστου 2016, doi: 10.1007/s12149-016-1093-8.
- [37] J. A. Carrasquillo κ.ά., 'Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer', *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, τ. 40, τχ. 9, σσ. 1384–1393, Σεπτεμβρίου 2013, doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
- [38] Kenneth Y. Usuki, *Clinical Radiation Oncology*, 4th έκδ.

