

Obtención de un modelo de supervivencia celular ante radiación ionizante desde primeros principios físicos

Seminario de Física de Radiaciones

J. Moisés Arias

Diciembre, 2023

Contenidos

- 1 Introducción
- 2 Objetivos
- 3 Efectos de la radiación en tejido vivo
 - Mecanismos de muerte celular
 - Las cinco R de la radioterapia
- 4 Curvas de supervivencia celular
- 5 El modelo lineal cuadrático
- 6 Interacciones de la radiación con la materia
 - Contribución de los coeficientes de atenuación
 - Absorción de la energía de la radiación
- 7 Construcción de un *toy model* de supervivencia celular
 - Coeficientes de supervivencia celular heurísticos
 - Prueba del *toy model*
- 8 Conclusiones

Contexto

Cuantificar el impacto de las radiaciones ionizantes en la materia viva yace como un tema de interés desde los albores de la radio-biología. Múltiples acercamientos fenomenológicos se han hecho para construir un modelo matemático que describa la supervivencia de una colonia de células a la radiación. Los acercamientos de primeros principios o semi-empíricos son virtualmente escasos en la literatura científica hasta la fecha.

Planteamiento del problema

La probabilidad de que una célula muera por acción de la radiación ionizante depende de factores químicos y biológicos como la composición química del medio intracelular, el tipo de célula y el estado de su ciclo. Otro factor de la dinámica celular es el efecto de vecindario.

¿Se puede predecir este patrón usando los principios físicos del depósito de energía en tejido, las características físicas y químicas del núcleo y el medio interno de la célula según la fase de su ciclo?

Impacto esperado de la investigación

- Proponer un modelo teórico que replique los resultados experimentales y haga predicciones en rangos de dosis donde los modelos actuales fallan.
- Programar una simulación básica que sirva de base para planificaciones de tratamiento y control de calidad en radioterapia.
- Aportar un antecedente más a la investigación en radio-biología para dar pie a nuevas investigaciones, particularmente en Honduras.

Objetivos

Objetivo general

- Determinar un modelo físico-matemático de la supervivencia celular bajo radiación ionizante en tratamientos terapéuticos contra el cáncer.

Objetivos específicos

- Relacionar los principios de la termodinámica, electromagnetismo, etc. con las interacciones de la radiación con la materia viva.
- Simular por computadora la respuesta de un tejido a la radiación.
- Alcanzar fidelidad al experimento en los cálculos teóricos.

Efectos de la radiación en tejido vivo

La radiación se deposita en el tejido vivo a través de colisiones del flujo de partículas (neutras o cargadas) del haz con las de los constituyentes químicos de las células.

Estas colisiones resultan en una transferencia de energía que, de ser suficiente, provoca una ruptura de las cadenas de ADN o la liberación de radicales libres. A su vez, esto conlleva a la muerte de la célula.

Mecanismos de muerte celular

- Apoptosis: la célula se aísla de sus vecinas mientras el ADN cromosómico se rompe. Sigue un encogimiento del volumen celular, que eventualmente se fragmenta.
- Muerte mitótica: la célula falla en multiplicarse debido a los daños en su ADN. Mientras mayor sea el depósito de energía en la estructura, más severo es este efecto.

Consideraciones sobre la muerte celular

- El modo de muerte celular depende del tipo de la célula (diferenciada o pluripotencial).
- La fase del ciclo celular influye en la medida de afección de la radiación.
- La magnitud de la energía absorbida por la célula determina la gravedad del daño molecular.
- La mayor sensibilidad a la radiación está en el núcleo celular.

Las cinco R de la radioterapia

La optimalidad de un tratamiento radioterapéutico está sujeto a la habilidad de las células para recuperarse del daño radio-inducido.

Depende de 5 factores:

- **Reparación**
- **Re-ordenamiento**
- **Repoblación**
- **Re-oxigenación**
- **Radiosensibilidad**

Medición de una curva de supervivencia celular

Se cuenta el número de colonias formadas post-tratamiento con respecto al de colonias formadas antes de la irradiación.

$$sf = \frac{C_s}{C_i}$$

La fracción de supervivencia se plotea con respecto a la dosis y se traza un ajuste de la distribución de los puntos.

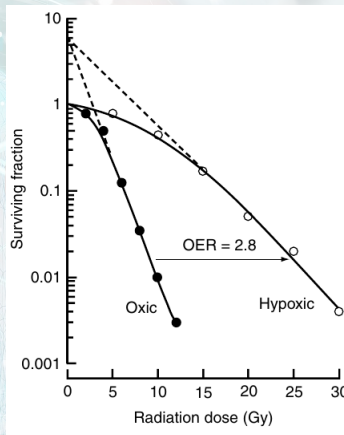


Figura: Curvas de supervivencia tomado de [Mayles et al., 2007]

Teoría objetivo

Las células mueren por la acumulación de golpes sub-letales en múltiples objetivos o por la acción de dos golpes letales en un solo objetivo.

La primera eventualidad depende linealmente de la dosis; la segunda, depende del cuadrado de la dosis.

Sus probabilidades reciben coeficientes α y β , respectivamente. Vinculados a la radio-sensibilidad de las células.

El modelo lineal-cuadrático

Es un modelo exponencial empírico para la fracción de supervivencia $sf = S$ como función de la dosis $S(D)$ de la forma:

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

Donde

- D es la energía por unidad de masa absorbida por el tejido se mide en Jkg^{-1} o Gy.
- α y β son los coeficientes de supervivencia en unidades de Gy^{-1} y Gy^{-2} , respectivamente.

Propiedades de α y β

El parámetro α es el recíproco de la dosis D_0 que da una fracción de supervivencia del 0.37 o 37 % de la muestra inicial de colonias.

Se asocia con β en que el cociente α/β dicta la dosis en que ambos modos de muerte celular tienen el mismo efecto. Además, la razón α/β da la prevalencia de un modo sobre otro.

Interacciones de la radiación con la materia

Energías medias transferidas

Se limita el estudio a los rayos X y las partículas γ .

Se contemplan los siguientes efectos como los más significativos:

- Efecto Fotoeléctrico
- Dispersión incoherente (Compton)
- Producción de pares

$$(\bar{E}_K)_{tr}^{PE} = h\nu - P_K \omega_K E_B(K)$$

$$(\bar{E}_K)_{tr}^{CE} = h\nu \left(\frac{1 + 2\varepsilon - \sqrt{1 + 2\varepsilon}}{1 + 2\varepsilon} \right)$$

$$(\bar{E}_K)_{tr}^{CE} = h\nu - 2m_e c^2$$

Coeficientes de atenuación:

$$\tau_{tr} = \tau (\bar{E}_K)_{tr}^{PE} / h\nu$$

$$(\sigma_{CE})_{tr} = \sigma_{CE} (\bar{E}_K)_{tr}^{CE} / h\nu$$

$$\kappa_{tr} = \kappa (\bar{E}_K)_{tr}^{PP} / h\nu$$

Contribución de los coeficientes de atenuación

$$\mu = \tau + \sigma_{CE} + \kappa$$

$$\mu_{tr} = \tau_{tr} + (\sigma_{CE})_{tr} + \kappa_{tr}$$

$$\mu_m = \mu / \rho$$

$$\mu_{ab} = \mu_{tr}(1 - g)$$

$$g = \frac{(E_K)_{tr} - (E_K)_{ab}}{(E_K)_{tr}} = 1 - \frac{\mu_{ab}}{\mu_{tr}}$$

Estos coeficientes sirven para medir la probabilidad de una interacción por unidad de recorrido que realiza una partícula a través del medio y dependen de la energía de la partícula así como de la identidad química del atenuador o absorbente.

Energía de las radiaciones

Dosis media finita/diferencial:

$$\bar{D} = \frac{\bar{E}}{M}$$

$$\bar{D} = \frac{d\bar{E}_{ab}}{dm}$$

Energía administrada a un volumen \mathcal{V} :

$$E = \sum E_{\text{entrantes}} - \sum E_{\text{salientes}} + \sum Q$$

Energía de las radiaciones

Fluencia de fotones:

$$\Phi = \frac{dN}{dA}$$

Dosis media en el material:

$$\bar{D}_{med} = \Phi \left(\frac{\mu}{\rho} \right)_{med} \bar{E}_{ab} = \Phi \left(\frac{\mu}{\rho} \right)_{med} \bar{E}_{tr}(1 - \bar{g})$$

Energía fotónica transferida a partículas cargadas:

$$\bar{E}_{tr} = w_{PE} \bar{E}_{tr}^{PE} + w_{CE} \bar{E}_{tr}^{CE} + w_{PP} \bar{E}_{tr}^{PP}$$

Los factores de peso relativo

$$w_{PE} = \tau/\mu, \quad w_{CE} = \sigma_{CE}/\mu, \quad w_{PP} = \kappa/\mu$$

dictan la probabilidad de un modo de interacción sobre los demás.

Construcción de un *toy model*

Para construir un modelo físico riguroso de la afección de la radiación en tejido es necesario comprender los efectos de térmicos de la radiación a nivel molecular y la cuantificación precisa de las 5 R de la radioterapia.

Una forma de acercarse al problema es plantear un modelo idealizado que no contempla más que las interacciones de la radiación con la materia.

La fracción de supervivencia diferencial en la dosis

Una idea es llegar al modelado teórico de $sf = S(D)$ como una EDO de la forma

$$\frac{dC_s}{dD} = -AC_s - 2BDC_s = -(A + 2BD)C_s$$

Cuya solución da el modelo lineal-cuadrático. Donde C_s es el número de colonias o células que sobreviven durante una irradiación de dosis D y los parámetros A y B son estimaciones de α y β .

Estimación de los coeficientes de supervivencia celular

El modelado diferencial anterior requiere plantear la tasa de colonias supervivientes en diferencial de la dosis, que tampoco es una tarea sencilla.

Una propuesta alternativa consiste en estimar A y B mediante el cálculo de la dosis media necesaria para reducir las células a un 37 % de la población inicial.

Heurística de A y B

Supóngase $A \propto M/\bar{E}_{ab}$

$$\bar{d} = d\bar{E} / dm$$

$$= \frac{\frac{d\bar{E}}{dV}}{\frac{dm}{dV}}$$

$$= \frac{1}{\rho} \frac{d\bar{E}}{dV}$$

$$= \frac{1}{\rho} \frac{d(N\bar{E}_{ab})}{dA dl}$$

$$= \frac{1}{\rho dl} \frac{dN}{dA} \bar{E}_{ab}$$

Heurística de A y B

Continuación...

$$\begin{aligned}\bar{D} &\equiv \left(\frac{dN}{N} \right) \bar{d} \\ &= \frac{1}{\rho N} \frac{dN}{dI} \frac{dN}{dA} \bar{E}_{ab} \\ &= \Phi(\mu_m)_{med} \bar{E}_{ab}\end{aligned}$$

Suponiendo que la masa de un cultivo $M_i = C_i \times M_C$ con M_C la masa de una colonia y C_i el número de colonias iniciales, entonces la masa de las colonias sobrevivientes después de una dosis D_0 es $M_S = (0,37 C_i) \times M_i$.

Heurística de A y B

Entonces la dosis letal media es

$$D_0 = \Phi \left(\frac{\mu}{0,37\rho} \right)_{med} \bar{E}_{ab}$$

$$D_0 \approx 2,71 \bar{D}$$

$$A = 1/D'_0$$

Como $1/D'_0$ hace que $\exp(-AD'_0) = e^{-1} \approx 0,37$ y $A/B = D^*$ debe ser tal que $\exp(-B(D^*)^2) = e^{-1}$, luego:

$$D^* = \frac{1}{B(D'_0)}$$

Entonces,

$$e^{-B(B^{-2}(D'_0)^{-2})} = e^{-1} \rightarrow B = A^2$$

Ejemplo de estimación de A y B

Para tejido blando (fórmula química $H_{63}C_6O_{28}N$
 $\mu_m = 3,929 \times 10^{-2} \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$ y $\mu_{ab} = 2,25 \times 10^{-2} \text{cm}^2 \text{g}^{-1}$) irradiado
por rayos X de 3 MeV con $\Phi = 5,00 \times 10^2 \text{cm}^{-2} \dots$

Ejemplo de estimación de A y B

se obtiene coeficientes $A = 18,6\text{Gy}^{-1}$ y $B = 347\text{Gy}^{-2}$ con la curva de supervivencia de la figura:

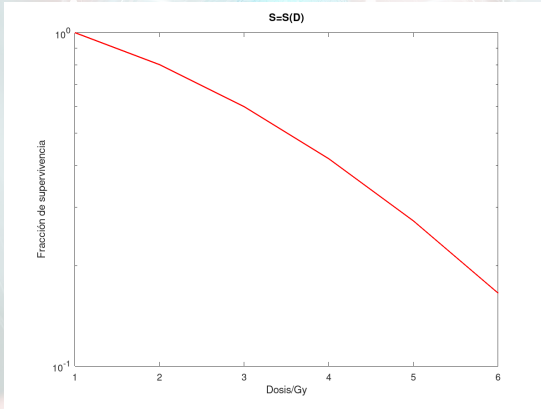


Figura: Curva de supervivencia para un toy model

En conclusión...

- Se necesita un modelo diferencial que contemple las rupturas del ADN y los efectos biológicos asociados a las 5 R de la radioterapia.
- Un acercamiento heurístico deja ver la cercana relación de dosis con tendencia a la supervivencia celular.