

Radiobiologia

Curvas de Sobrevivência Celular

Dalila Mendonça

1. Modelos Baseados Na Distribuição de Poisson

Os modelos matemáticos de sobrevivência celular após irradiação mais abordados são: single-hit multi-target, dois componentes, linear-quadrático e modelos de dose biologicamente efetiva ou equivalente. Todos esses modelos matemáticos são maneiras diferentes de interpretar os dados disponíveis (sobrevivência celular, controle do tumor, ...).

O modelo mais comum e mais simples utilizado na rotina clínica é o **modelo linear-quadrático (α/β)**, porém existem modelos mais sofisticados na literatura.

A distribuição de Poisson e a curva de sobrevivência celular estão relacionadas na radiobiologia e na modelagem da resposta à radiação. A distribuição de Poisson é frequentemente usada para descrever o número de eventos independentes que ocorrem em um intervalo de tempo fixo ou em uma região específica. Na radiobiologia, essa distribuição é aplicada para descrever a probabilidade de ocorrência de danos no DNA das células irradiadas.

Por outro lado, a curva de sobrevivência celular é uma representação gráfica da resposta das células à radiação, mostrando a proporção de células que sobrevivem após receber uma determinada dose de radiação. A curva de sobrevivência celular pode ser obtida experimentalmente ou por meio de modelos matemáticos, como o modelo linear-quadrático.

A relação entre a distribuição de Poisson e a curva de sobrevivência celular reside no fato de que a probabilidade de sobrevivência de uma célula individual pode ser modelada como um evento independente seguindo uma distribuição de Poisson. A ideia é que, quando uma célula é irradiada, danos no DNA ocorrem como eventos aleatórios que seguem uma distribuição de Poisson.

A curva de sobrevivência celular é construída a partir desses eventos independentes, refletindo a probabilidade de sobrevivência de um grande número de células irradiadas. A relação entre a distribuição de Poisson e a curva de sobrevivência celular permite estimar a probabilidade de sobrevivência celular para diferentes doses de radiação, levando em consideração a aleatoriedade dos danos no DNA.

O modelo de Poisson é usado para fração de sobrevivência (SF) das células, de modo que:

■ Em uma média de X acertos letais por célula:

- ★ (e^{-X}) células sobrevivem (nenhum acerto);
- ★ $(1 - e^{-X})$ células morrem (no mínimo 1 acerto)

■ Com base nessa equação temos que:

- ★ **1 acertos por célula:** $SF = 0.37$, ou seja D_{37} ou D_0 .
- ★ **2 acertos por célula:** $SF = 0.14$
- ★ **2.3 acertos por célula:** $SF = 0.10$
- ★ **3 acertos por célula:** $SF = 0.05$

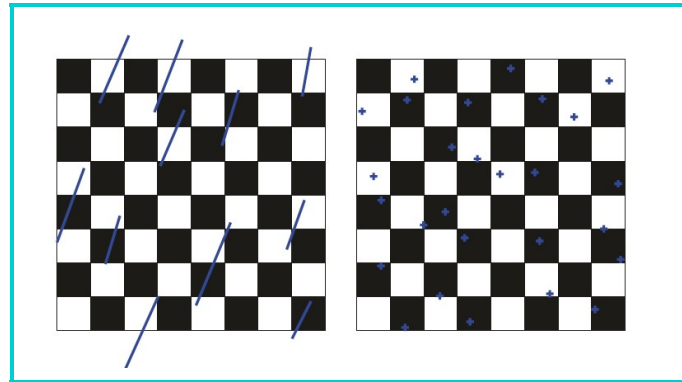


Figura 1: Estatísticas de Poisson. Esta classe de estatísticas pode ser descrita pela analogia da gota de chuva conforme mostrado acima. Isso é relevante para a radioterapia, pois a radiação que atinge as células é bastante semelhante a gotas de chuva atingindo uma placa.

D_0 é definido como a dose de radiação que resulta em 37% de sobrevivência. Supõe-se que essa dose seja igual à dose de radiação necessária para causar um golpe letal por célula.

O modelo de Poisson também é usado para probabilidade de controle de tumor (TCP):

■ Em uma média de X células tumorais sobreviventes por paciente:

- ★ (e^{-X}) pacientes são curados (nenhuma célula tumoral);
- ★ $(1 - e^{-X})$ pacientes tiveram recorrência (no mínimo 1 célula tumoral)

■ Baseado nessa equação temos:

- ★ **1 célula tumoral por pcte: TCP = 0.37**
- ★ **0.5 célula tumoral por pcte: TCP = 0.61**
- ★ **0.1 célula tumoral por pcte: TCP = 0.90**
- ★ **0.05 célula tumoral por pcte: TCP = 0.95**
- ★ **0.01 célula tumoral por pcte: TCP = 0.99**

■ **Regra prática:** para atingir um determinado TCP, você deve apontar para uma sobrevivência de células tumorais de $(1 - \text{TCP})$.

2. Modelo de Alvo Único, Impacto Único

O modelo de sobrevivência celular "Single-Target, Single-Hit" (ou Modelo de Alvo Único, Impacto Único) é um modelo simplificado utilizado na radiobiologia para descrever a sobrevivência das células após a irradiação com radiação ionizante. Esse modelo assume que cada célula tem um único alvo crítico (como um núcleo celular) e que se atingido alvo leva à morte da célula.

No modelo "Single-Target, Single-Hit", a resposta das células à radiação é binária: ou o alvo é atingido e a célula é inativada (morte celular) ou o alvo não é atingido e a célula permanece viva. Portanto, não leva em consideração a possibilidade de danos reparáveis no DNA ou outros efeitos colaterais da radiação.

Para uma dada dose \mathcal{D} :

$$SF(\mathcal{D}) = e^{-\mathcal{D}/D_0} \quad (\text{Eq. 1})$$

onde:

- D_0 (D-Zero) = dose necessária para causar 1 golpe letal por célula
- $n = 1$.
- $D_q = 0$.
- Quando você plota seus pontos de dados SF versus Dose em um gráfico semilog, seria uma linha reta, indicando que a sobrevivência é uma função exponencial da dose. Ou seja, uma linha reta em um gráfico semilog significa puramente morte exponencial que é definida apenas por D_0 .
- Se $\mathcal{D} = D_0$, $SF(\mathcal{D}) = e^{-D_0/D_0} = e^{-1} = 0.37$ que também é chamado D_{37}
- Este tipo de curva de sobrevivência é visto para células de mamíferos que são irradiadas com radiação de alta LET (densamente ionizante), como partículas alfa ou íons de carbono; células muito sensíveis à radiação, como linfócitos e células da medula óssea; células que apresentam grandes defeitos no reparo da quebra da fita dupla do DNA; células que estão sincronizadas na fase M; e para células que têm reparo de quebra de fita dupla de DNA inibido quimicamente ou por supressão de genes.

3. Modelo de Múltiplos Alvos, Hit Único

4. Modelo Linear-Quadrático (LQ, Alfa-Beta)

5. Os “4 Rs” da Radiobiologia

6. Danos e Reparos

7. Taxa de Dose

Referências

- [1] Michael Douglass. Eric j. hall and amato j. giaccia: Radiobiology for the radiologist: Wolters kluwer, philadelphia, pa, 2019, 624 pp, isbn: 978-1496335418, 2018.