

iyonize Radyasyonun Hücreesel Düzeydeki Etkileri ve Moleküler Yaklaşımlar

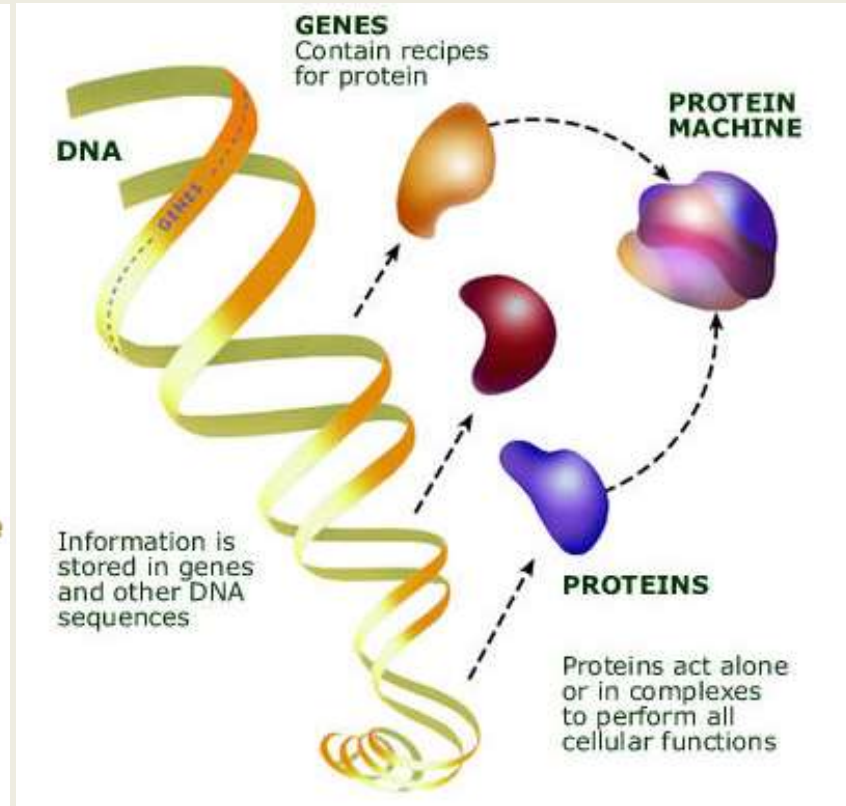
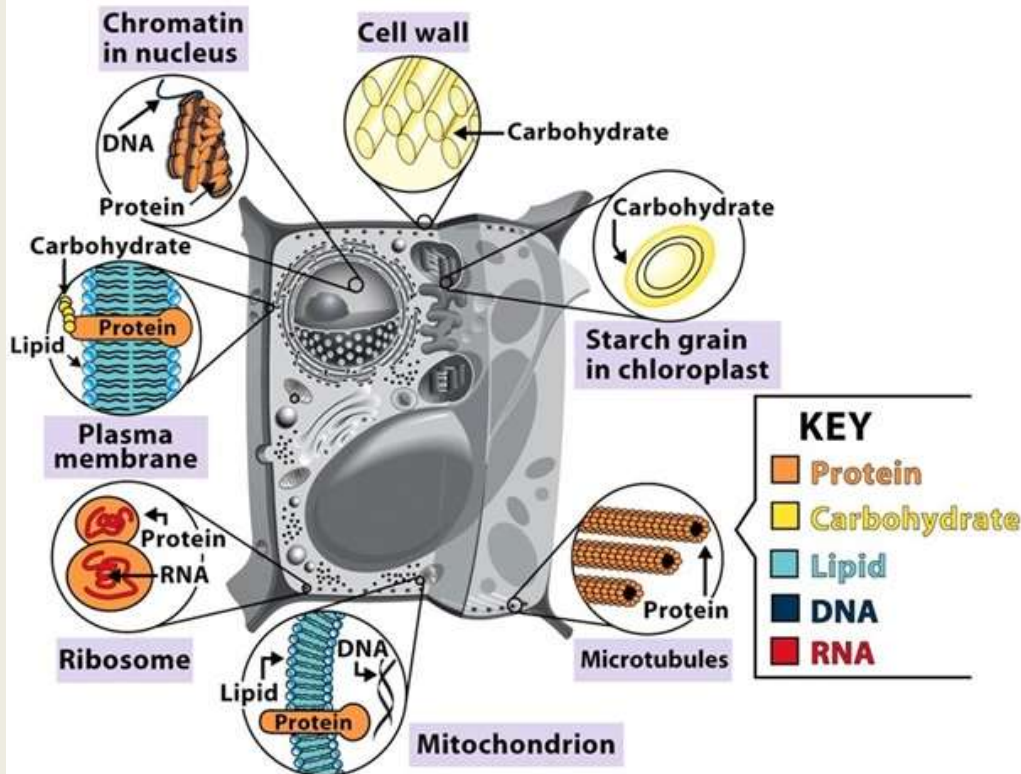
Aysun Manisalıgil, Ayşegül Yurt

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

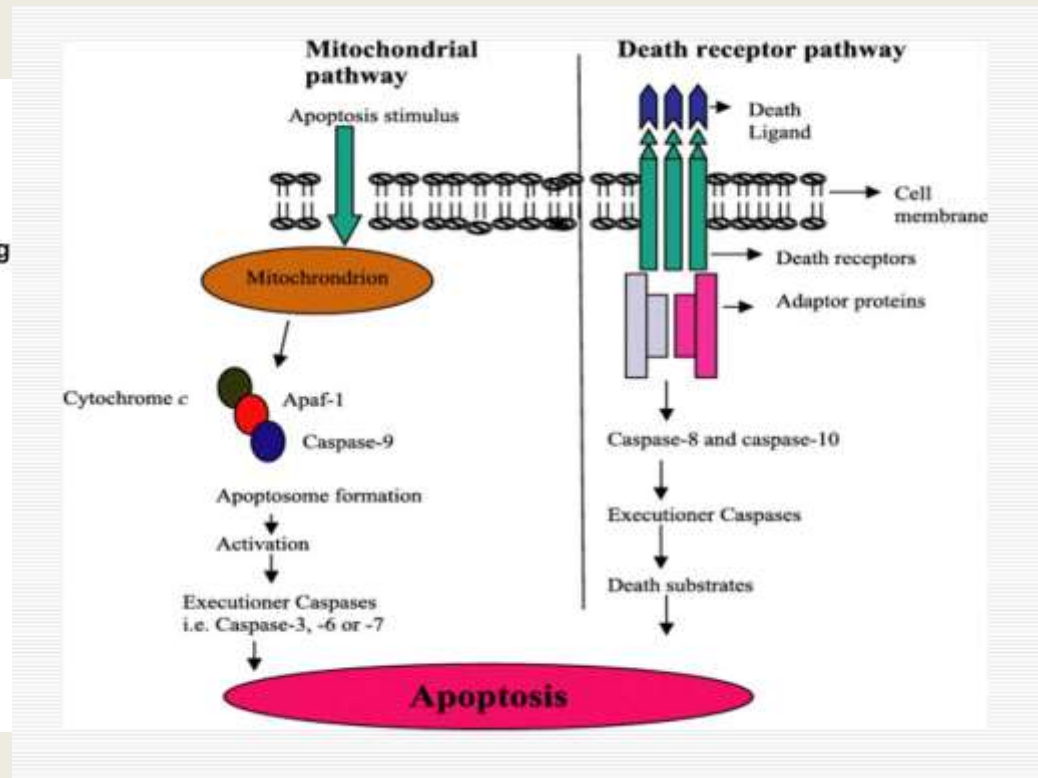
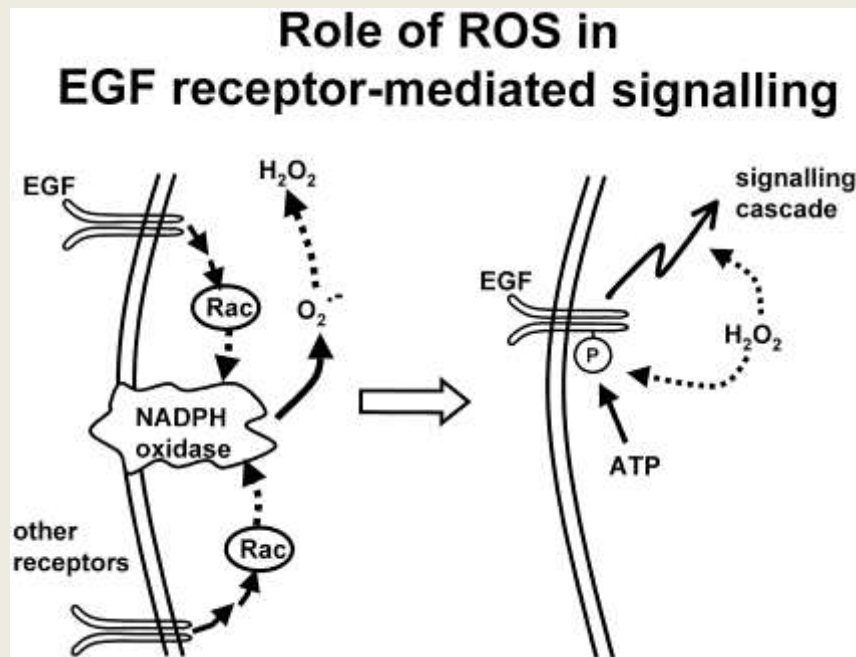
Medikal Fizik Anabilim Dalı

Hücre ve Moleküller

Canlıların temel yapı taşı olan hücrelerin, farklı işlevleri vardır. Bu işlevlere uygun farklılaşmış yapı ve özellikleri bulunmaktadır.

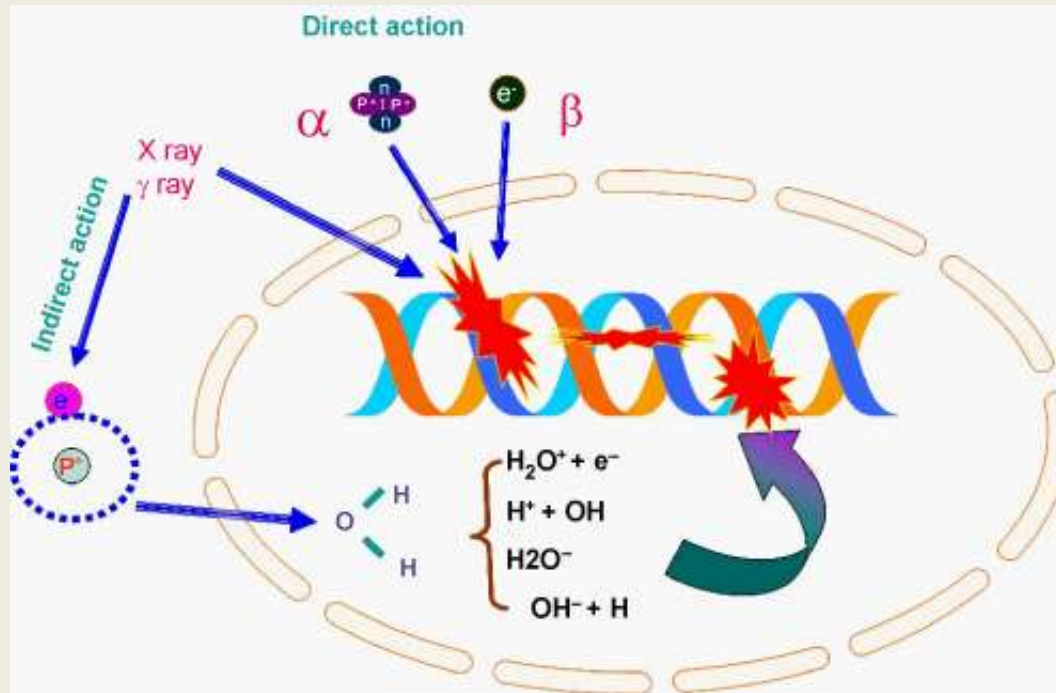


Hücre içinde gerçekleşen fizyolojik ve patolojik olaylar çeşitli sinyal ileti yolları ve bu yollarda görev alan moleküller tarafından gerçekleşir.



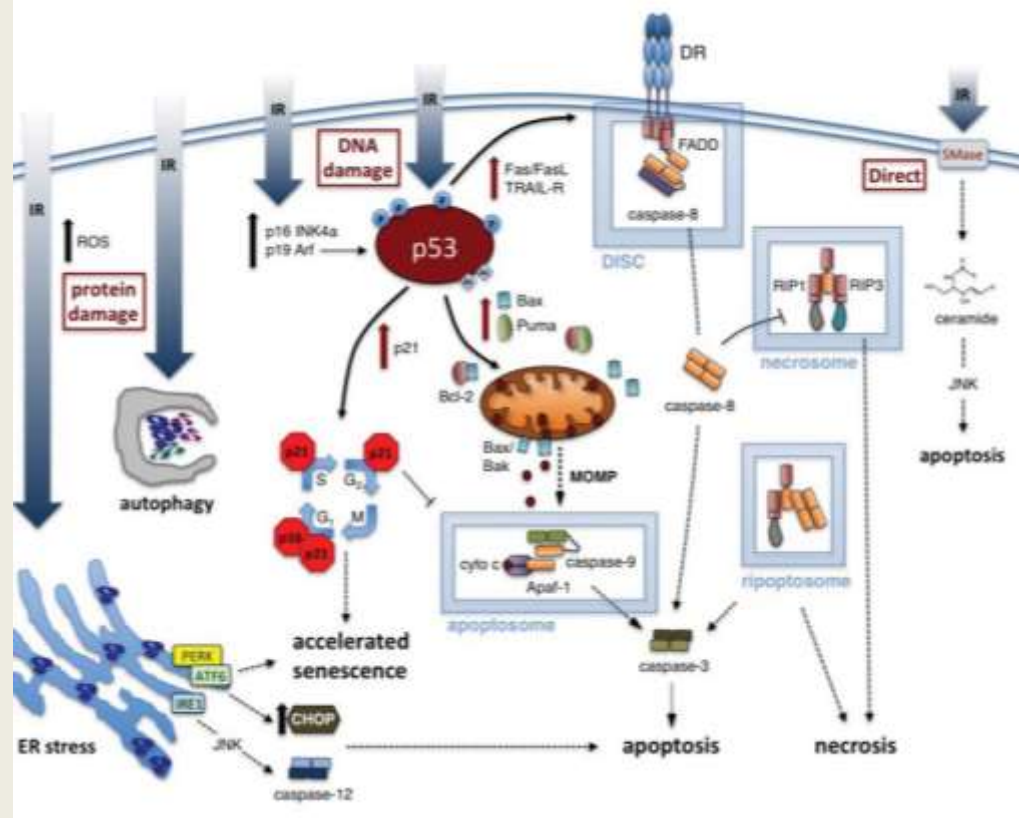
Radyasyon Hasarı ve Hücre

İyonize radyasyonun hücrede oluşturduğu DNA hasarı, DNA ile ***doğrudan etkileşmesi*** veya su moleküllerinin iyonizasyonu ile oluşan serbest radikallerin (reaktif oksijen türleri, ROS) hücredeki moleküller ile ***dolaylı etkileşmesi*** sonucunda olur.



Radyasyonun hücreye olan etkileri, belli bir eşik değerin üstündeki maruziyetlerde karşılaştığımız **deterministik etkiler** ve düşük dozlardaki maruziyetlerde karşılaştığımız **stokastik etkilerdir**.

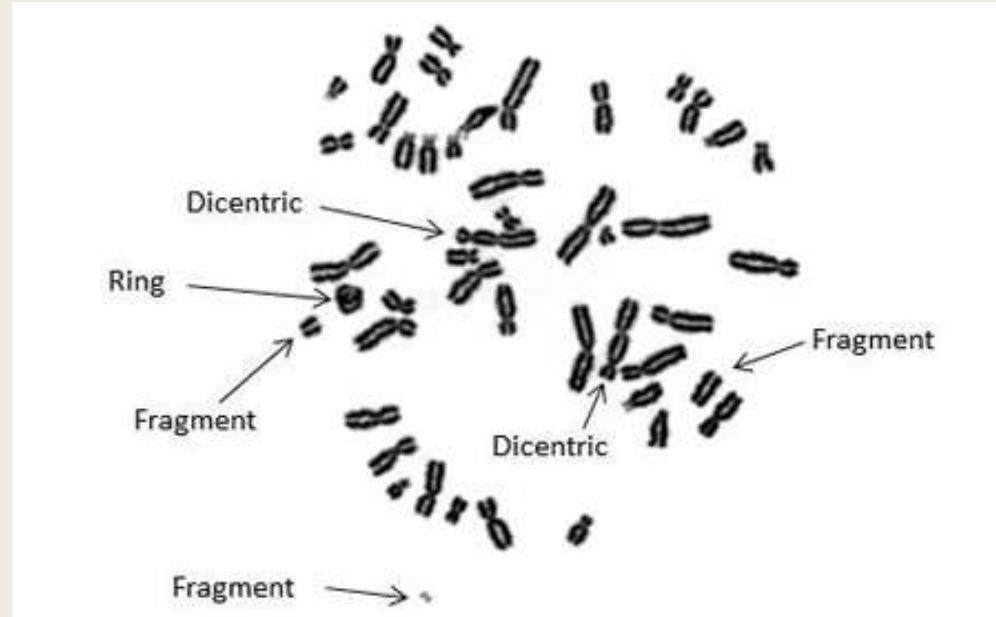
Hücrenin hangi moleküller ve hangi mekanizmalar üzerinden etkilendiğini bilmediğimiz için stokastik etkilerin ne zaman ve ne şekilde ortaya çıkacağını öngöremeyiz.



Radyolojik ve nükleer kazalar sonrasında radyasyona maruz kalmış bireylerde absorbe edilen dozların tahmininde **biyolojik dozimetreler** kullanılmaktadır.

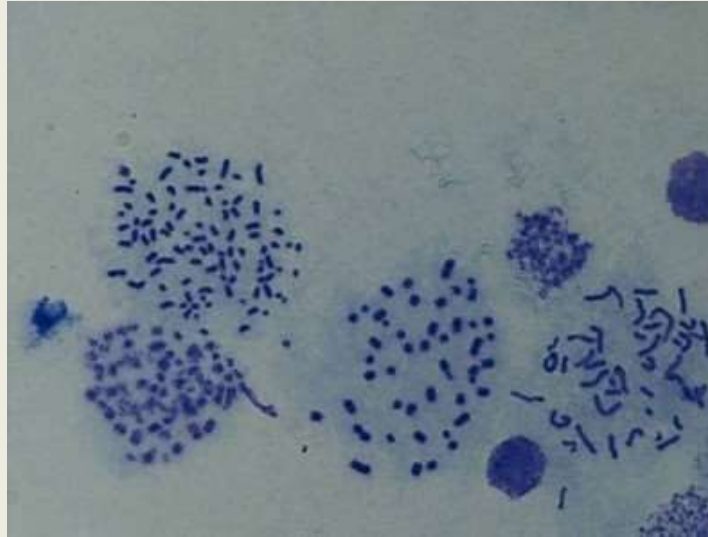
Maruz kalmış kişilerin periferik kan lenfositleri içindeki disentrik kromozomların oluşması spesifik ve doza bağımlıdır (Lloyd ve ark., 2000; IAEA, 2011; Kang ve ark., 2016).

Disentrik kromozom analizi, kitlesel kazalar sonrasında “altın standart” olarak kabul edilmektedir.



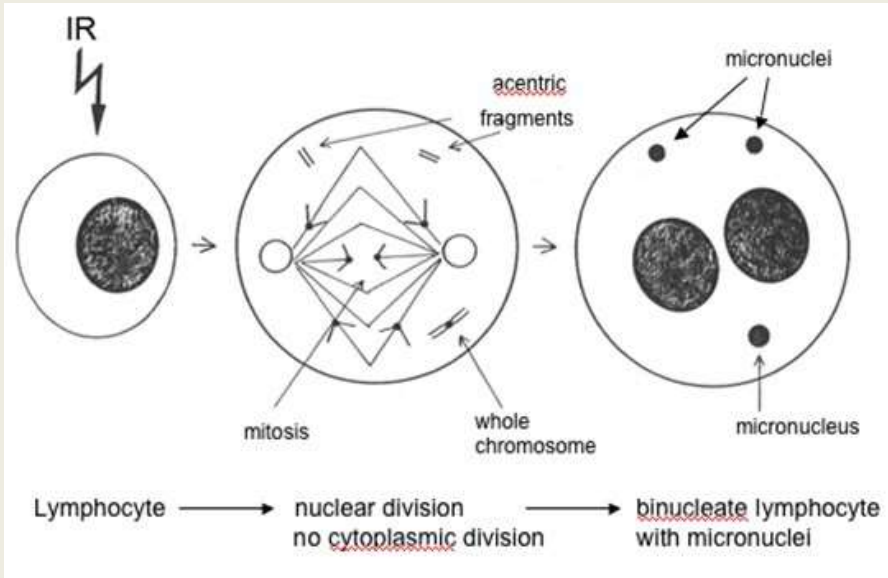
Biyolojik dozimetreler yüksek doza maruz kalmış bireylerde yaygın olarak kullanılırken, düşük dozdaki radyasyonu aynı hassasiyette belirleyememektedir. Günümüzde radyolojik triyaj için geliştirilmiş ve optimize edilmiş olan yeni yöntemler bulunmaktadır (Rothkamm ve Lloyd, 2014). Bu yöntemler:

- Lenfosit kinetiği analizi(Little, 2000),
- Prematüre kromozom yoğunlaşması (PCC) (Gonzalez ve ark., 2014),

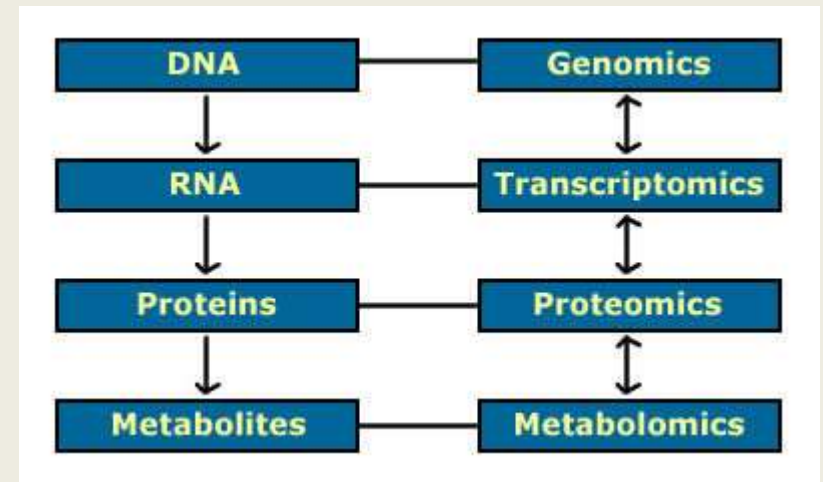


Prematüre kromozom yoğunlaşması (PCC)

- Sitokin bloke mikronükleus analizi (CBMN) (Tamizh Selvan ve ark., 2015),
- γ -H2AX analizi (Pan ve ark., 2016)
- OMICS bilimler (proteomics, transcriptomics ve metabolomics)

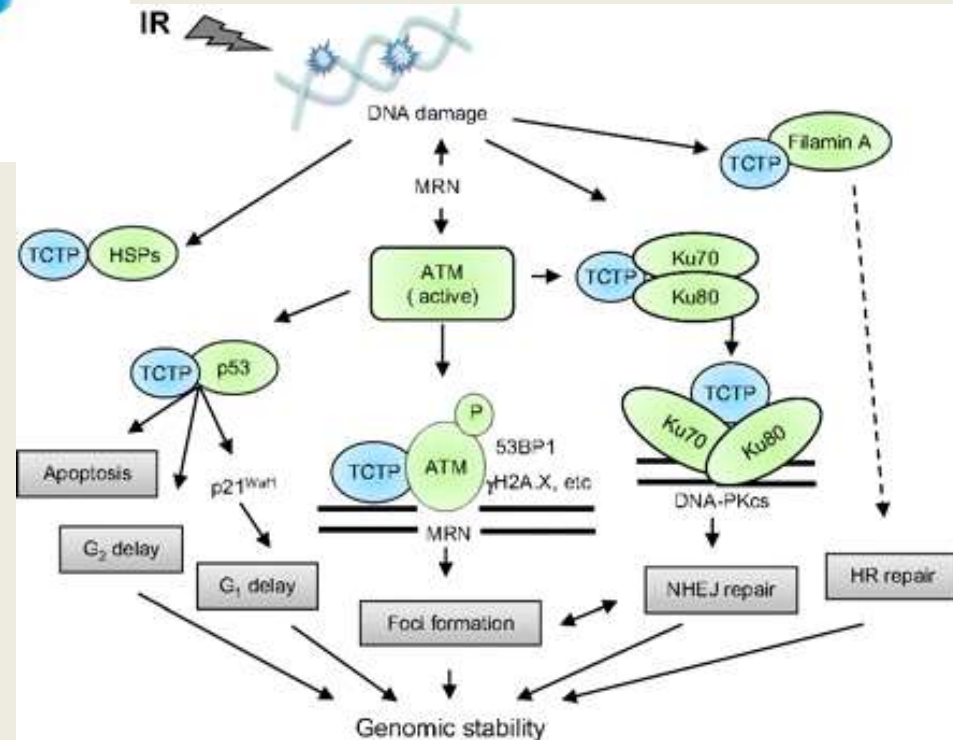
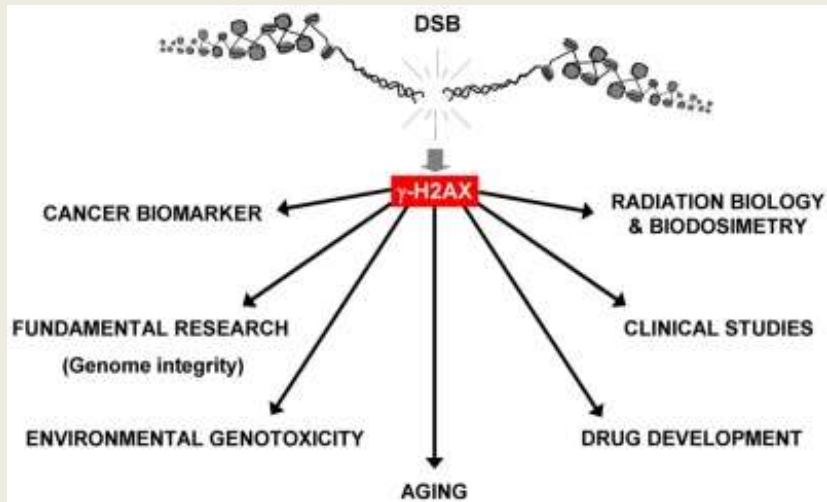
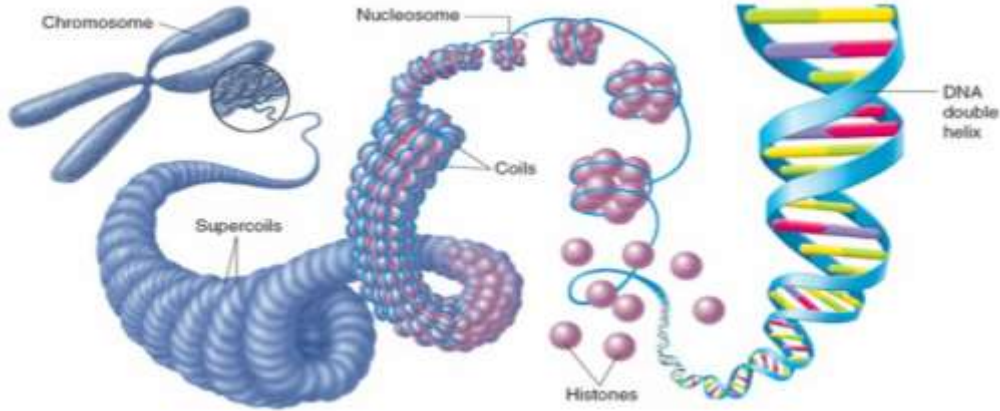


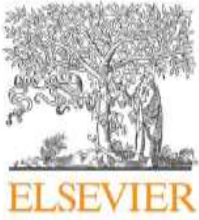
Sitokin bloke mikronükleus analizi (CBMN)



OMICS bilimler

DNA hasarı sinyal proteinleri: ATM, DNA-PK, 53BP1 ve γ -H2AX





Contents lists available at ScienceDirect

Applied Radiation and Isotopes

journal homepage: www.elsevier.com/locate/apradiso

A comparison of estimates of doses to radiotherapy patients obtained with the dicentric chromosome analysis and the γ -H2AX assay: Relevance to radiation triage



Bhavani Manivannan^a, Thayalan Kuppasamy^b, Srinivasan Venkatesan^b, Venkatachalam Perumal^{a,*}

Disentrik kromozom analizi, radyasyon dozlarını tahmin etmek için evrensel kabul görmüş ve doğru bir yöntemdir. Bununla birlikte; hücre kültürünün hazırlanması için uzun zaman gereksinimi, sonuçların analiz için bu konuda deneyimli kişilere ihtiyaç duyulması nedeniyle hasarın belirlenmesi için yeterince hızlı ve pratik değildir.

Böyle bir alternatif araç γ -H2AX testidir. γ -H2AX testinin disentrik kromozom analizinden daha iyi bir araç olduğunu ve radyolojik triyajda etkili bir şekilde kullanılabilir.

A Serum Small Molecule Biosignature of Radiation Exposure from Total Body Irradiated Patients

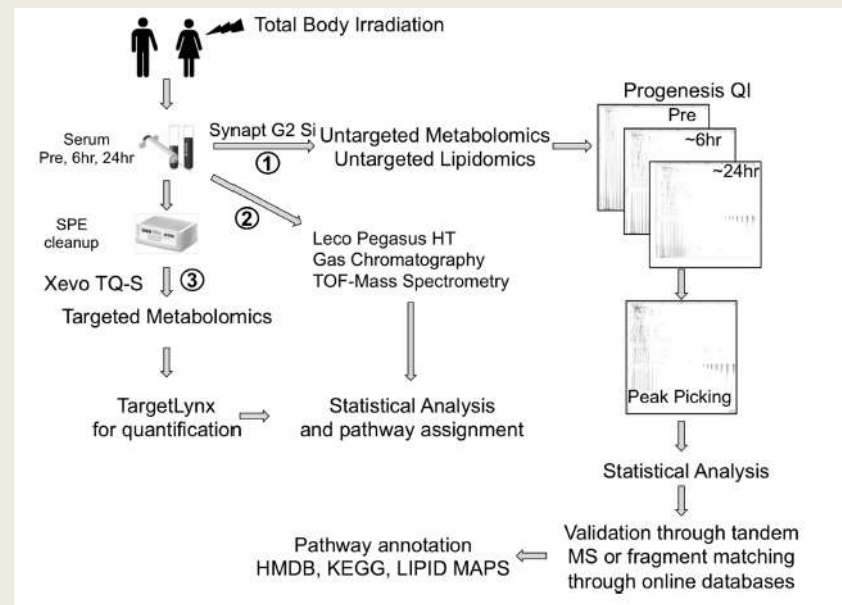
Evagelia C. Laiakis,^{*,†} Evan L. Pannkuk,^{‡,§} Siddheshwar Kisan Chauthe,[§] Yi-Wen Wang,^{†,#} Ming Lian,^{||} Tytus D. Mak,[⊥] Christopher A. Barker,^{||} Giuseppe Astarita,[†] and Albert J. Fornace, Jr.^{†,§}

[†]Department of Biochemistry and Molecular Biology, [‡]Tumor Biology Program, [§]Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, D.C. 20057, United States

^{||}Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York 10065, United States

[⊥]National Institute of Standards and Technology (NIST), Gaithersburg, Maryland 20899, United States

Radyoterapi tedavisi uygulanacak hastaların tedavisi öncesinde, tedaviden 6 ve 24 saat sonrasında, serum örneklerinde hematolojik parametreler, metabolitler ve iyonlar açısından biyokimyasal analizler yapılmıştır. Işınlama öncesi ve sonrasındaki sonuçlar her iki cinste de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir.



Patient-Specific Screening Using High-Grade Glioma Explants to Determine Potential Radiosensitization by a TGF- β Small Molecule Inhibitor^{1,2}



N. Sumru Bayin^{*,†,3,4}, Lin Ma^{†,3}, Cheddi Thomas⁵,
Rabaa Baitalmal⁵, Akhila Sure^{*},
Kush Fansiwala^{*}, Mark Bustoros^{*},
John G. Golfinos^{*,†,¶}, Donato Pacione^{*},
Matija Snuderl^{5,†,¶}, David Zagzag^{5,†,¶},
Mary Helen Barcellos-Hoff[†] and Dimitris Placantonakis^{*,†,¶}

*Department of Neurosurgery, NYU School of Medicine;

†Kimmel Center for Stem Cell Biology, NYU School of

Medicine; ‡Department of Radiation Oncology, University of

California, San Francisco; §Department of Pathology, NYU

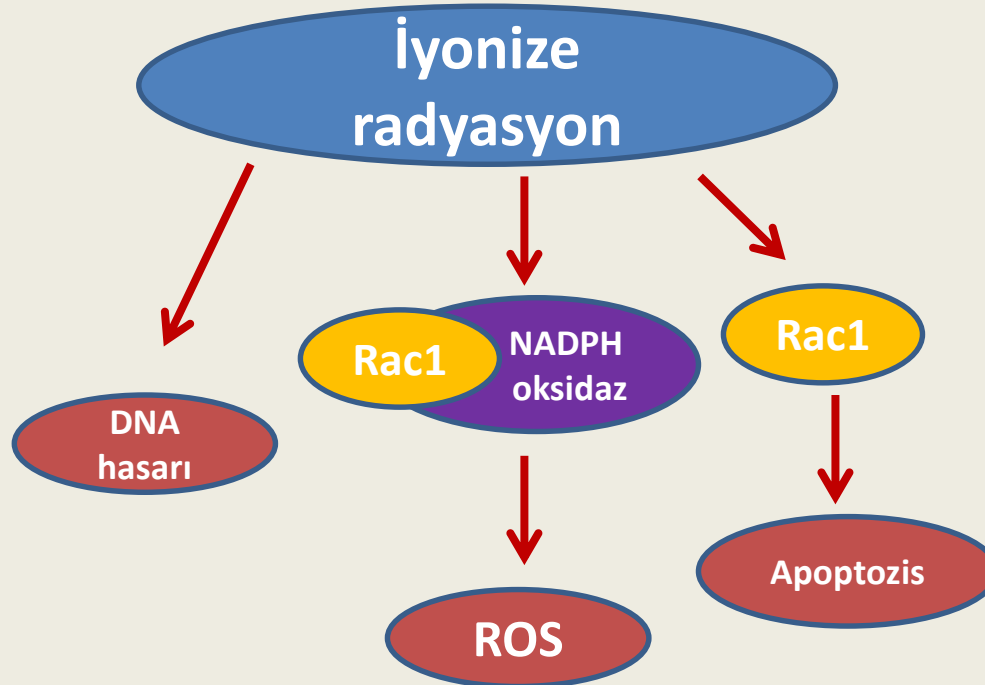
School of Medicine; ¶Perlmutter Cancer Center, NYU School

of Medicine; #Brain Tumor Center, NYU School of Medicine

- İki farklı kanser hücre hattında yapılan bir hücre kültürü çalışmasında, TGF- β sinyalinin baskılanması radyasyona bağlı DNA çift iplik tamir proteinlerin ekspresyonunu baskıladığı gözlenmiştir.
- Çalışma sonuçları, TGF- β inhibisyonun tümörlerde hücrelerin radyosenstivitesini arttırmak için kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu konuda planladığımız çalışma:

NADPH oksidaz enziminin alt birimi olan Rac1 molekülü; ROS oluşumunu ve apoptozis sinyal ileti yollarında rol almaktadır. Bu nedenle düşük, orta ve yüksek dozda radyasyon hasarlarında Rac1 molekülünün rolü olabileceği hipotezi ile in vivo çalışma planladık.



Moleküler düzeydeki bu çalışmalar hücredeki radyasyon hasarına katkıda bulunan moleküllerin belirlenerek, bu moleküller üzerinden koruyucu tedaviler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Düşük doz radyasyon hasarını belirlemek ve olası önleyici tedavilerin geliştirilebilmesi için, medikal fizik ve moleküler tıp uzmanlarının birlikte yürütecekleri multidisipliner çalışmalar ihtiyaç vardır.

TEŐEKKÜRLER