

FRACCIÓN HIPÓXICA Y OTROS EFECTOS DEL OXÍGENO SOBRE LA RADIOSENSIBILIDAD EN TUMORES

HYPOXIC FRACTION AND OTHER OXIGEN EFFECTS ON RADIOSENSIBILITY IN TUMORS

J. A. Horas, O. R. Olgúin, M. G. Rizzotto

IMASL – Instituto de Matemática Aplicada San Luis
Departamento de Física
Universidad Nacional de San Luis – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Ejército de los Andes 950, (5700) San Luis - Argentina
e-mail: jhoras@unsl.edu.ar

Recibido 30/03/2012; aprobado 01/02/2013

La presencia de células hipóxicas que son altamente radioresistentes es considerada una de las causas principales para la falla de los tratamientos radioterapéuticos en tumores. La fracción hipóxica domina la respuesta cuando la radiación ionizante es administrada en una dosis única pero no ocurre lo mismo en tratamientos prolongados. Se usan curvas y datos de Fracción de Sobrevida (SF), obtenidos de bibliografía, en condiciones tanto hipóxicas como aeróbicas. Se utiliza el modelo Lineal Cuadrático (LQ) para obtener los parámetros de radiosensibilidad en ambas condiciones. Se analizan éstos y también el parámetro OER (Oxygen Enhancement Ratio) con altas y bajas dosis de radiación. Se concluye sobre la dependencia de este último con la dosis de radiación y otras variables del sistema.

Palabras claves: Fracción de Sobrevida (SF), modelo Lineal Cuadrático (LQ), Relación de Potenciación del Oxígeno (OER).

The presence of hypoxic cells highly radioresistant is considered one of the main causes for the failure of radiation treatments for tumors. The hypoxic fraction dominates the ionizing radiation response when administered in a single dose but not so in prolonged treatment. Curves and data are used for surviving fraction (SF) obtained from literature under both hypoxic and aerobic conditions. The Linear Quadratic (LQ) model is used to obtain the parameters of radiosensitivity in both conditions. We analyze these and also the parameter OER (Oxygen Enhancement Ratio) with high and low doses of radiation. We obtain conclusions about the dependence of the latter with the radiation dose and other variables of the system.

Keywords: Surviving Fraction (SF), Linear Quadratic Model (LQ), Oxygen Enhancement Ratio (OER).

I. INTRODUCCION

La mayoría de los tumores tiene un importante número de células con escaso nivel de oxigenación, que tienen una presión de oxígeno menor que 0.5 mm Hg, y se denominan hipóxicas. El resto de las células cancerígenas están bien oxigenadas, con una presión de oxígeno mayor que 0.5 mm Hg, y se denominan aeróbicas.

Los efectos de la radiación ionizante son distintos de acuerdo al grado de oxigenación del tumor. Las células hipóxicas pueden ser hasta tres veces más resistentes a la radiación que su contraparte óxica. Ésta mayor radioresistencia de las células hipóxicas es atribuida a una reducción en la cantidad de ADN dañado bajo escasa oxigenación. El daño en el ADN puede ser químicamente restablecido bajo hipoxia, pero puede ser definitivo en la presencia de oxígeno.

La fracción hipóxica es la fracción de células de máxima radioresistencia y ha sido ampliamente usada como el parámetro relevante de hipoxia en tumores, esto es válido cuando la radiación se administra en una dosis única, como en los datos usados aquí. Por el contrario, la respuesta de los tumores a un tratamiento prolongado, donde se administran fracciones de la dosis en cada

sesión, hace que la respuesta no pueda ser modelada exactamente usando solo una distribución binaria de células hipóxicas y bien oxigenadas, dado que las células con niveles intermedios de oxigenación también deben considerarse (Wouters and Brown, 1997).

En este trabajo determinamos los parámetros de radiosensibilidad de las células aeróbicas e hipóxicas y testeamos una simple relación entre los parámetros del modelo lineal cuadrático (LQ) y el parámetro *OER* (Oxygen Enhancement Ratio).

II. MODELOS Y METODOS

El parámetro *OER* se define como la relación de dosis que producen el mismo nivel de sobrevida en condiciones hipóxicas y óxicas

$$(1) \quad OER_i = \frac{D_{Hi}}{D_{Ai}}$$

Esta definición produce un *OER* que es dependiente de la dosis de radiación aplicada. Alternativamente, usando una relación entre los parámetros del modelo LQ, puede considerarse la existencia de un OER_{α} , que es el límite de

OER para bajas dosis de radiación y de un OER_{β} , que es el límite para altas dosis.

Usando el modelo LQ, para isosobrevida obtenemos

(2)

$$\alpha_A D_A + \beta_A D_A^2 = \alpha_H \cdot D_H + \beta_H \cdot D_H^2$$

Esta ecuación puede satisfacerse de dos maneras:

A) Asumiendo que las componentes lineales y cuadráticas contribuyen al daño celular independientemente. O sea

(3)

$$\frac{\alpha_H}{\alpha_A} = \frac{1}{OER} \quad ; \quad \frac{\beta_H}{\beta_A} = \frac{1}{OER^2}$$

Esto implícitamente supone

(4)

$$OER_{\alpha} \neq OER_{\beta}$$

En este caso, los parámetros de radiosensibilidad para las células hipóxicas son determinados dividiendo α_A y β_A por los factores OER_{α} y OER_{β}^2 , respectivamente.

B) Asumiendo que la dosis a la cual la contribución lineal es la misma que la contribución cuadrática para células aeróbicas e hipóxicas, en este caso es

(5)

$$OER_{\alpha} = OER_{\beta}$$

las ecuaciones (4) y (5) expresan diferentes mecanismos de daño biológico, pero ambas resultan en la misma fracción de sobrevida.

En este trabajo también analizamos datos de fracción de sobrevida para determinar si OER_{α} es distinto de OER_{β} (ecs. (3) y (4)) o bien ambos toman el mismo valor (ec. (5)).

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han realizado ajustes simultáneos por cuadrados mínimos, todos ellos al nivel de confianza del 95 %. Se obtienen los parámetros de radiosensibilidad del modelo LQ. Se utilizan las siguientes líneas celulares:

- V79-171 hamster cells (Skarsgard and Harrison, 1991).
- V79-379A Chinese hamster cells (Carlson et al., 2006).
- Chinese hamster ovary (CHO) (Hirayama et al., 2005).
- Human Fibroblasts (HF30, HF293) (Sprong et al, 2006).
- Falconi Anemia Human Fibroblasts (FAHF) (Sprong et al, 2006).

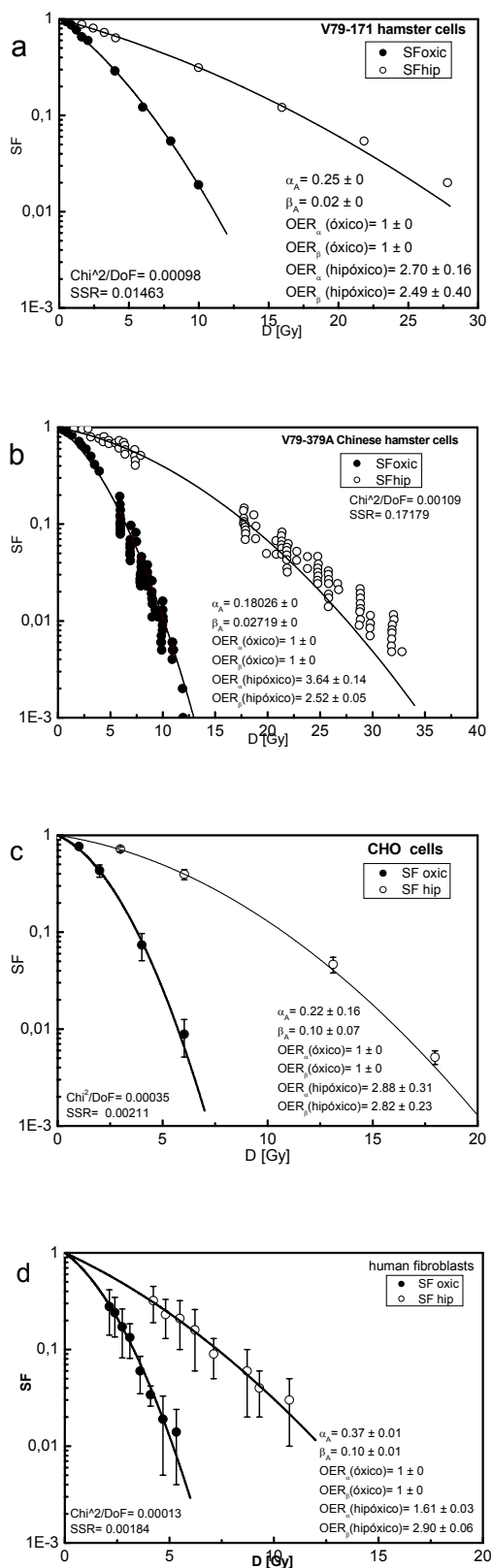


Figura 1. Fracción de Sobrevida (SF) versus la dosis aplicada (D). Ajuste usando ecuaciones (4) y (6).

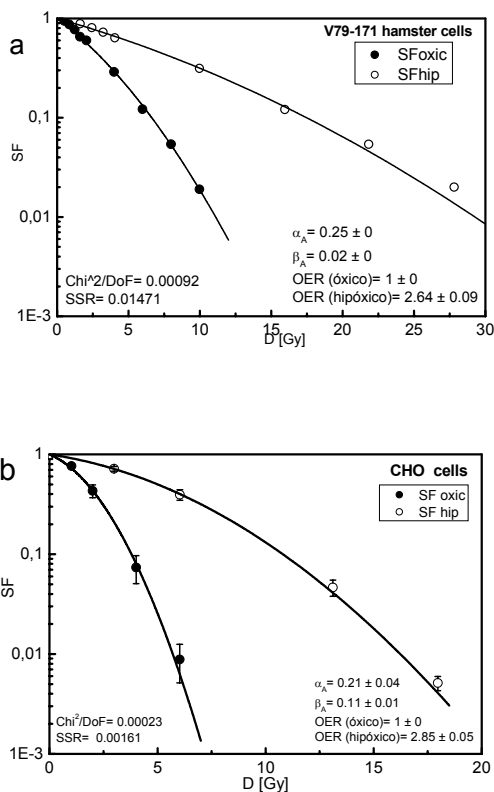


Figura 2. Fracción de Sobrevida (SF) versus la dosis aplicada (D). Ajuste usando ecuaciones (5) y (7).

En estos sistemas se han probado ambos casos:

- 1) $OER_\alpha \neq OER_\beta$ (ecs. (4) y (6)): En la Figura 1 a, b, c, d y e se muestra la Fracción de Sobrevida (SF) versus la dosis aplicada (D). En ella se ha efectuado el ajuste del modelo LQ para los cinco sistemas. Se muestran también medidas de su bondad y el valor de los parámetros. En los sistemas V79-171 y CHO, ambos correspondientes a líneas celulares en hamsters, no se pudo establecer la existencia de diferentes mecanismos de daño biológico a partir de los valores numéricos de los parámetros y de sus errores (Fig. 1 a y c). Lo contrario ocurre en los otros sistemas (Figura 1 b, d y e). Es de notar que en estos últimos se incluyen líneas celulares de hamsters y humanas.
- 2) $OER_\alpha = OER_\beta$ (ecs. (5) y (7)): en la Figura 2 a y b (SF versus D) se observa el ajuste del modelo LQ para los sistemas que no mostraron diferencias significativas entre los valores de OER_α y OER_β .

Procedimiento para el ajuste

En todos los sistemas considerados, los datos se agruparon en óxicos e hipóxicos, según se muestra en las figuras. Las líneas llenas son el ajuste y los puntos los datos experimentales, las barras muestran el error experimental en los casos informados por los autores. Los parámetros α_A y β_A fueron fijados en los valores informados en los dos trabajos que así lo hacen

(Skarsgard and Harrison, 1991; Carlson et al., 2006), en el resto de los sistemas son parámetros de ajuste. Se procedió luego a realizar los ajustes simultáneos usando una única ecuación según:

Caso 1: $OER_\alpha \neq OER_\beta$

La ecuación usada fue

(6)

$$SF = \exp \left[-\frac{\alpha_A}{OER_\alpha} D - \left(\frac{\beta_A}{OER_\beta} \right)^2 D^2 \right]$$

donde para el conjunto de los datos óxicos se fijó el valor de los parámetros OER_α y OER_β en 1. Para los datos hipóxicos, el valor se muestra en cada figura.

Caso 2: $OER_\alpha = OER_\beta$

La ecuación usada fue

(7)

$$SF = \exp \left[-\frac{\alpha_A}{OER} D - \left(\frac{\beta_A}{OER} \right)^2 D^2 \right]$$

realizándose los ajustes en forma similar al caso anterior. Los mismos se efectuaron solamente en aquellos sistemas que mostraron $OER_\alpha = OER_\beta$, dentro de los errores del ajuste.

IV. CONCLUSIONES

Este trabajo nos permite concluir que:

- 1) El modelo LQ es adecuado para describir ambos sistemas, en condiciones tanto óxicas como hipóxicas.
- 2) En vista de los resultados obtenidos en los sistemas analizados, puesto que la mayoría de ellos mostró responder a $OER_\alpha \neq OER_\beta$ (Caso 1), es conveniente en general realizar el análisis del Caso 1 para todos los sistemas, y proceder luego con el Caso 2 ($OER_\alpha = OER_\beta$) para los sistemas que correspondan.
- 3) Los datos de sobrevida de los sistemas V79-171 y CHO (Figura 2a y b) no permiten establecer una diferencia significativa entre ruptura simple, SSB (OER_α) y ruptura doble, DSB (OER_β).
- 4) Los otros sistemas, por el contrario, indicarían la existencia de dos mecanismos diferenciados para producir el mismo daño celular.

REFERENCIAS

1. Skarsgard L. D. and Harrison I., 1991. Dose dependence of the oxygen enhancement ratio (OER) in radiation inactivation of Chinese hamster V79-171 cells. Radiation Research 127, 243-247.
2. Carlson D. J., Stewart R. D. and Semenko V. A., 2006. Effects of oxygen on intrinsic radiation sensitivity: A test of the relationship between aerobic and hypoxic linear-quadratic (LQ) model parameters. Med. Phys. 33 (9) 3105-3115.
3. Hirayama R., Furusawa Y., Fukawa T. and Ando K., 2005. Repair kinetics of DNA-DSB induced by X-

rays or carbon ions under oxic and hypoxic conditions. *J. Radiat. Res.* 46, 325-332.

4. Sprong D., Janssen H. L., Vens C., Begg A. C. 2006. Resistance of hypoxic cells to ionizing radiation is influenced by homologous recombination status. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 64 (2), 562-572.
5. Wouters B. G. and Brown M. J., 1997. Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the "hypoxic fraction" in determining tumor response to fractionated radiotherapy. *Radiat. Res.* 147, 541-550.