

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelagem Matemática dos Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante em Células Cancerosas *in vitro*

Vanessa U. A. da Silva¹

Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, SP

Diego S. Rodrigues²

Programa de Pós-Graduação em Biometria, UNESP, Botucatu, SP

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que configuram-se como a segunda causa de morbimortalidade mundial, com aproximadamente 8,8 milhões de mortes estimadas em 2015 [5]. Uma das formas de tratamento do câncer é a radioterapia, a qual consiste na aplicação de uma radiação ionizante, geralmente colimada na região tumoral a ser tratada [4].

Em radioterapia e para a pesquisa científica, é crucial poder descrever e entender quantitativamente o efeito de morte celular provocado pela radiação ionizante, seja para tecidos sadios ou tumorais. A esse respeito, o modelo linear quadrático (LQ) [3] é a descrição matemática mais utilizada para se descrever dinâmicas de populações celulares sob radiação ionizante, tanto do ponto de vista fundamental (curvas de sobrevivência celular) como na prática clínica da radioterapia (para se definir o valor de dose).

O modelo LQ preconiza que os eventos letais às células decorrem de dois componentes: linear (parâmetro α) e quadrático (parâmetro β). Na interpretação clássica desse modelo, a componente linear (αD) advém da hipótese de o número de eventos letais ser proporcional a dose (D) de radiação devido à passagem de elétrons. A componente quadrática (βD^2) relaciona o número de eventos letais ao quadrado da dose, considerando que dois eventos subletais interagem para produzir um evento letal como consequência de duas passagens eletrônicas [6]. Apesar disso, os parâmetros α e β permaneceram sem interpretação biológica desde a proposta do modelo LQ, nos anos 70, até 2016.

Uma resposta definitiva para a interpretação biológica dos parâmetros do modelo LQ foi proposta por Bodgi & Foray [1]. O presente trabalho consiste no estudo detalhado dos aspectos da modelagem proposta por Bodgi & Foray em [1]. Para estudar os aspectos matemáticos descritos em [1], foi necessário primeiramente entender a fenomenologia de indução, reconhecimento e reparo de danos do ácido desoxirribonucleico (DNA) causados pela radiação ionizante [2]. Esses processos são mediados por uma proteína chamada ATM, que é responsável por sinalizar o reconhecimento de quebras de ambas as fitas (DSBs) do DNA.

¹vanfilha@gmail.com

²diego.samuel@unesp.br

Com relação à etapa de indução, o número de DSBs induzidas imediatamente após a irradiação (*i.e.*, sem efeito de reparo) é linearmente dependente da dose, aproximadamente em torno de 40 (37 ± 5) DSBs por Gy (J/kg) por célula diploide humana. Em relação ao reconhecimento de DSBs, considera-se que pelo menos três fenômenos influenciam este passo: (1) a difusão dos monômeros de ATM para o núcleo; (2) a redimerização do ATM no citoplasma; e (3) a associação com outras proteínas citoplasmáticas. Para a etapa de reparo, Bodgi & Foray denominam dois tipos de DSBs não reparadas, as do tipo α e as do tipo β . As DSBs do tipo α são reconhecidas, porém permanecem permanentemente irreparadas após um tempo máximo de reparo [1]. As DSBs tipo β são aquelas que sequer foram reconhecidas após o tempo máximo para reconhecimento, e que então não podem mais ser reparadas [1].

O entendimento dos aspectos matemáticos das etapas de indução, reconhecimento e reparo fornecem a base de estudo necessária para as próximas etapas de pesquisa, que será o estudo da modelagem completa da via da proteína ATM em resposta às DSBs causadas por radiação ionizante, de forma a tentar entender matematicamente a existência dos três grupos de radiosensibilidade existentes, apontados por Bodgi & Foray [1].

Agradecimentos

VUAS e DSR agradecem o suporte financeiro #2016/09370-3, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

Referências

- [1] L. Bodgi and N. Foray. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model, *Int. J. Radiat. Biol.*, 92:117–131, 2016. DOI: 10.3109/09553002.2016.1135260.
- [2] L. Bodgi, A. Granzotto, C. Devic, G. Vogin, A. Lesne, J.-F. Bottollier-Depois, J.-M. Victor, M. Maalouf, G. Fares and N. Foray. A single formula to describe radiation-induced protein relocalization: Towards a mathematical definition of individual radiosensitivity, *J. Theor. Biol.*, 333:135–145, 2013. DOI: 10.1016/j.jtbi.2013.05.020.
- [3] A. Kellerer and H. Rossi. The theory of dual radiation action, *Curr. Top. Radiat. Res. Q.*, 8:85–158, 1972.
- [4] E. Okuno and E. M. Yoshimura. *Física das Radiações*. Oficina de Textos, São Paulo, 2010.
- [5] World Health Organization. *Fact sheets*, 2018. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- [6] H. R. C. Segreto. *Radiobiologia: Da Bancada À Clínica*, (Capítulo 4), Scortecci, São Paulo, 2016.