



UPPSALA
UNIVERSITET

Hur kan joniserande strålning inducera cancer?

Paul Wallin

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2017
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hur kan joniserande strålning inducera cancer?

Paul Wallin

Självständigt arbete i biologi, 2017

Sammandrag

Strålning är energi i form av vågor eller partiklar som alla organismer på jorden exponeras för hela tiden. Det emitteras naturligt från kosmiska källor, organiska ämnen men även artificiellt som från kärnkraftverk. Om energin hos strålningen är tillräckligt hög för att kunna jonisera atomer och molekyler klassificeras det som joniserande strålning. Strålningen kan kategoriseras i två typer: elektromagnetisk- och partikelstrålning. Människor blir exponerade för olika mycket joniserande strålning och beroende på hur mycket som man utsätts för finns det risker för skador. En rökarens lungor exponeras för mycket mer strålning på grund av radioaktiva ämnen som finns i cigaretterna, vilket har visats leda till en ökad risk för lungcancer. Det finns även ett samband mellan personer som blivit exponerade för större mängder joniserande strålning och cancer.

När celler exponeras för joniserande strålning kan det orsaka två olika effekter: direkta och indirekta effekter. Båda effekterna kan resultera till dubbelsträngsbrott i DNA-helixarna som cellen snabbt reparerar genom att rekrytera reparationsmekanismer, huvudsakligen icke-homolog sammanfogning (NHEJ) och homolog rekombination (HR). Dessa mekanismer kan dock ibland missa områden i DNA eller felreparera, vilket kan leda till mutationer. Ifall mutationerna inträffar på specifika gener så kallade proto-onkogener och tumörsuppressorgener, kan cancer induceras. Denna typ av gener är ansvariga för celltillväxt och celledelning och muteras dessa kan det leda till att cellerna delar sig abnormalt, och tillslut bildar tumörer. Det finns ingen bestämd dos av joniserande strålning som behövs för att inducera cancer eftersom det är en stokastisk effekt. Sannolikheten för cancerbildning ökar dock vid högre doser.

Inledning

Organismer på vår planet har alltid blivit exponerade av någon form av strålning. Strålning emitteras naturligt från kosmiska källor, luft och olika organiska ämnen, men bara i låg nivå. Strålningen kommer i form av små partiklar eller vågor. Exempel på strålningsvågor kan vara synligt ljus eller ultra-violett ljus, vilket kallas för icke-joniserande strålning (Hall & Giaccia 2012). Strålningar med en energi som bestiger 34 elektronvolt (eV) kallas för joniserande strålning. Det innebär att strålningen har en förmåga att skjuta bort en elektron från en atom, vilket bildar en jon.

Det var inte förrän i slutet av 1800-talet som Wilhelm Röntgen upptäckte en typ av strålning som han kallade för röntgenstrålning (Hall & Giaccia 2012). Strax efter detta upptäckte Marie och Pierre Curie grundämnena radium och polonium samt deras radioaktivitet. Efter dessa upptäckter har forskare utvecklat förståelsen om joniserande strålning kopplat till fysik och medicin (Kułakowski 2011). År 1986 exploderade en reaktor i kärnkraftverk i Tjernobyl, vilket ledde till att en enorm mängd av joniserande strålning släpptes ut i omgivningen. Detta är en av de största strålningsincidenterna som har inträffat, där många arbetare dog efter att ha blivit exponerade för väldigt höga doser joniserande strålning. Många av de överlevande fick sedan akuta strålningseffekter. Efter incidenten utvecklade runt 6000 barn sköldkörtelcancer kopplat till exponering av strålningen (UNSCEAR 2008). År 2011 inträffade en liknande incident i Fukushima, Japan, där ett kärnkraftverk havererade efter att det träffades en

tsunami. Efter Tjernobylicidenten har man sett ett samband mellan exponering för strålning och cancerbildning. Personer som blir exponerade för större mängder joniserande strålning löper en ökad risk för att utveckla cancer (Brumfiel 2012).

Syfte och frågeställning

Cancer är en av de ledande dödsorsakerna globalt och en bidragande faktor till detta är joniserande strålning på grund av dess carcinogena effekter (WHO 2014). Syftet med det här arbetet är att förstå vilka effekter joniserande strålning har på cellerna i kroppen. Dessutom rapporteras de responser som exponerade celler ger och hur detta kan inducera cancer.

Olika typer av strålningar och hur de skadar kroppen

Det finns två typer av joniserande strålningar: elektromagnetisk strålning och partikelstrålning. Exempel på dessa är röntgen- och gammastrålning respektive alfa- och betapartiklar (TOXNET 2016).

I överlag har de elektromagnetiska strålningarna röntgen- och gammastrålning lättare att penetrera objekt än alfa- och betapartiklar. Alfapartiklar är stora och har en hög elektrisk laddning. På grund av dessa egenskaper förlorar alfapartiklarna sin energi väldigt snabbt när de färdas, vilket resulterar till att de inte kan penetrera objekt lika lätt. Alfapartiklar kan inte ens penetrera det yttersta hudlagret hos människor, men om alfastrålande ämnen konsumeras eller inhaleras är de väldigt skadliga för kroppen på grund av sin höga laddning. Till skillnad från alfapartiklar är betapartiklar snabbare och har en lägre laddning. Detta gör att de kan penetrera flera objekt och har mindre sannolikhet att reagera med andra atomer. Betapartiklar har därför förmågan att penetrera och skada hudceller, men är som mest skadliga vid konsumering och inhalering. Röntgen- och gammastrålning kan penetrera kroppen väldigt lätt. Anledningen till detta är att strålningarna är elektromagnetiska och färdas i form av vågor med hög energi (Keith *et al.* 2012).

Ett exempel på ett naturligt radioaktivt ämne är radon, som produceras från sönderfall av torium, radium och uranium. Det är en luktfri, smaklös och färglös gas som emitteras från jorden, och som sedan hamnar i luften. När radon sönderfaller, emitteras joniserande strålning i form av alfapartiklar, som i sin tur kan skada celler i kroppen då radon inhaleras. Den här gasen är en del av den så kallade naturliga bakgrundsstrålningen, som alla organismer blir exponerade för, men i olika mängder (Hendry *et al.* 2009, Lantz *et al.* 2013). Exponering för radon kan påverka hälsan negativt om dosen är tillräckligt hög. De personer som exponeras mest för radon är de vardagliga rökarna. Anledningen är att tobaken i cigaretter innehåller stora mängder av ämnet. När en rökare inhalerar röken från cigaretter exponeras lungorna för alfapartiklar som avges då radon sönderfaller. Detta gör att cellerna i lungorna skadas och därmed ökar risken för lungcancer. Det finns även andra carcinogena ämnen i cigaretter än radon, men strålningen som utsöndras från radon är fortfarande en stor faktor som bidrar till lungcancer (Hendry *et al.* 2009, Papastefanou 2009).

Skillnaden mellan en frisk cell och en cancercell

En normal och frisk cell styrs av olika signaler som tillsammans kontrollerar cellens livscykel, vilket innefattar celldelning, celltillväxt och celldöd. Om det finns tillräckligt många celler i ett område upphör celldelningen. Ifall en cell utsätts för en extern eller intern skada som är tillräckligt stor kan cellen genomgå apoptos, programmerad celldöd. Cancer är en sjukdom

som uppstår när celler delar sig oavbrutet och ignorerar signaler som vanligtvis stoppar eller dödar den (NIH 2007).

Den typ av gener som ansvarar för celldelning kallas för proto-onkogener. Celldelning sker när närliggande celler skickar tillväxtfaktorer i form av signaler, som efter en signalkaskad stimulerar celltillväxt. Denna process sker genom att tillväxtfaktorer binds på specifika receptorer på cellytan som är involverade för celltillväxt. Proto-onkogener är också inblandade i inhibition av celldifferentiering och apoptos, vilket är essentiellt för att en cell ska fungera normalt. Om proto-onkogenerna blir muterade kallas de för onkogener och detta kan göra cellen cancerös. Onkogener är cancerösa eftersom de hyperaktiverar proteiner som är involverade i celltillväxt, vilket gör att stimuli för celldelning fortsätts. Onkogener kan även öka produktionen av tillväxtfaktorer och få receptorer att producera mer signaler som påskyndar celldelning (NIH 2007). Bildandet av onkogener ökar risken för cancerbildande celler, men det är inte den enda faktorn. Det kan även inträffa inaktivering av så kallade tumorsuppressorgener. Dessa gener saktar ner celltillväxten då de inhiberar proteiner som ansvarar för celldelning. Tumorsuppressorgener kan även inducera apoptos om dess cells organeller eller DNA har skadats. Ifall tumorsuppressorgener fortfarande är aktiva kan de därför hindra en cell från att bli helt cancerös. Däremot om både aktivering av onkogener och inaktivering av tumorsuppressorgener har inträffat har cellen blivit helt cancerös. Detta för att stimuli för celldelning sker oavbrutet vilket till slut bildar tumörer i kroppen (Cooper 2000).

Typer av tumörer

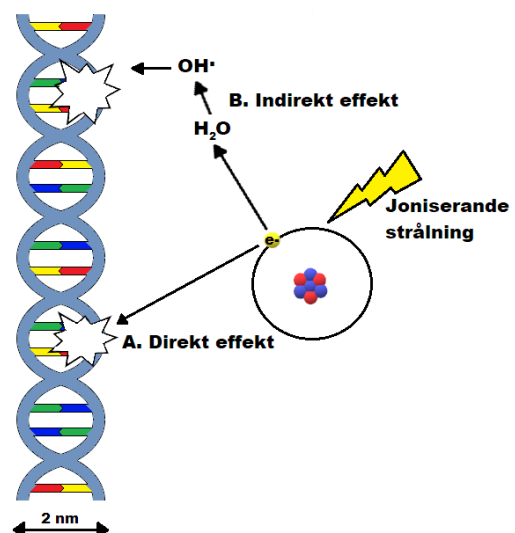
Cancerceller är alltså celler som växer och fördelar sig hela tiden på grund av att de ignorerar signaler som normalt ska få celldelning att avbrytas. Till slut bildas tumörer i kroppen där cancercellerna befinner sig. Det finns två typer av tumörer som kallas benigna och maligna tumörer. En benign tumör är celler som bara växer på sin ursprungliga plats och kan bara påverka närliggande celler. Detta gör det lätt att ta bort tumören, eftersom de bara växer på ett område. Maligna tumörer kan växa så att de skadar närliggande celler men de kan även släppa ifrån sig tumörceller som tar sig in i blodet och lymfsystemet. Det resulterar till att tumören kan sprida sig över hela kroppen som då blir mycket svårare att behandla kirurgiskt (Cooper 2000).

Celler exponeras för joniserande strålning

När organismer exponeras för strålning finns det en risk att det kan skada cellerna. En av de känsligaste delarna i cellen är dess DNA, på vilket joniserande strålning kan orsaka antingen direkta effekter eller indirekta effekter på (Figur 1) (NRC 1990).

Direkt effekt

För att en direkt effekt ska ske behöver joniserande strålningen träffa rakt på DNA-helixen (Figur 1A). Detta orsakar jonisering som leder till att DNA-helixen skadas på grund av att kovalenta bindningar bryts mellan nukleotiderna och fosfaterna (Saha 2013). För att en direkt träff ska inträffa behöver träffen av strålningen vara inom några nanometer ifrån DNA:t. Helixen är endast 2 nanometer bred, vilket gör att direkta effekter av



där A) en direkt träff resulterar till en direkt effekt på DNA-helixen. B) Strålningen kan även jonisera närliggande atomer som i sin tur skadar DNA-helixen. Omritad efter Hall & Giaccia (2012).

joniserande strålning är ovanliga (Hall & Giaccia 2012).

Indirekt effekt

DNA-skador kan även induceras från indirekta effekter av joniserande strålning. Strålningen kan jonisera närliggande atomer, exempelvis vattenmolekyler och organiska molekyler i cellen. När detta sker bildas fria radikaler (Saha 2013), vilket är atomer eller molekyler som har en oparad valenselektron. På grund av detta är fria radikaler väldigt reaktiva och oxiderar med molekyler eller atomer i närheten (Hayyan *et al.* 2016). Eftersom fria radikaler är väldigt reaktiva kan de reagera med molekyler bundna i DNA-helixen och orsaka DNA-skador (Figur 1B). Det har visats att en övervägande del av strålningsinducerade skador är orsakade av indirekta effekter. Anledningen till detta är för att ungefär 70% av cellens sammansättning består av vattenmolekyler (Saha 2013).

Åskådareffekten

Joniserande strålning drabbar dock inte bara de bestrålade cellerna, utan även närliggande celler. Denna typ av effekt kallas för åskådareffekten (bystander effect), vilket innebär att de närliggande cellerna kan få liknande skador som de bestrålade. Detta kan ske via cellkommunikation i kanalförbindelsen mellan de bestrålade och de opåverkade cellerna. Signalerna som skickas kan orsaka mutationer eller apoptos. De olika mutationerna kan göra cellen instabil och även ha carcinogena effekter (Hall & Giaccia 2012).

Variation i strålkänslighet hos celler

Beroende på var i kroppen en joniserande strålning induceras kan effekterna variera. Detta är för att strålningskänsligheten varierar beroende på vilken celltyp det är och i vilket stadie cellen befinner sig i. Strålningskänslighet innebär att en cell har lättare att få skador som orsakar negativa effekter, exempelvis mutation i gener. Cellcykeln hos en cell består av fyra olika faser: S, G1, G2 och M. Det har visats att celler som befinner sig i S-fasen är minst strålningskänsliga medan M och G2-faserna är de mest känsliga för röntgenstrålning (Cooper 2000, Iliakis & Okayasu 1989). Anledningen till detta är för att strålningskänsligheten ökar med en ökad reproduktionsaktivitet, vilket är högst i M-fasen på grund av att cellen genomgår mitos och delar sig. En cell befinner sig dock 80 procent av sin tid i S och G1 faserna under hela cellcykeln. Detta minskar sannolikheten att joniserande strålning induceras när cellen är som mest strålkänslig.

Odifferentierade celler är oftast som mest känsliga för joniserande strålning. Detta är för att de har en väldigt hög reproduktionsaktivitet då de genomgår celldelning mer frekvent. Typer av celler som ingår i denna kategori är könsceller och många olika somatiska celler. De mest strålkänsliga cellerna i hela kroppen är lymfocyter, det vill säga vita blodkroppar. På grund av detta kan lymfocyter lättare få mutationer som i sin tur kan leda till leukemi. Detta är oftast associerat med höga doser av joniserande strålning. Att långtidsexponering i låga doser skulle ge leukemi är ännu inte helt bekräftat. (Parsons & Zaballa 2017)

Stokastiska och deterministiska effekter

Joniserande strålning kan ha två typer av effekter, stokastiska och deterministiska effekter. Deterministiska effekter har en tröskel, vilket innebär att om strålningsdosen överstiger tröskelvärdet kommer det orsaka en effekt hos organismen. Är dosen lägre än tröskelvärdet kommer det inte att bli någon effekt. Däremot om dosen ökar efter att ha nått tröskeln, ökar även effekten. Stokastiska effekter har däremot ingen tröskel, och man kan därför inte förutse när en effekt sker. Sannolikheten att en effekt kan inträffa ökar med en ökad dos men hur

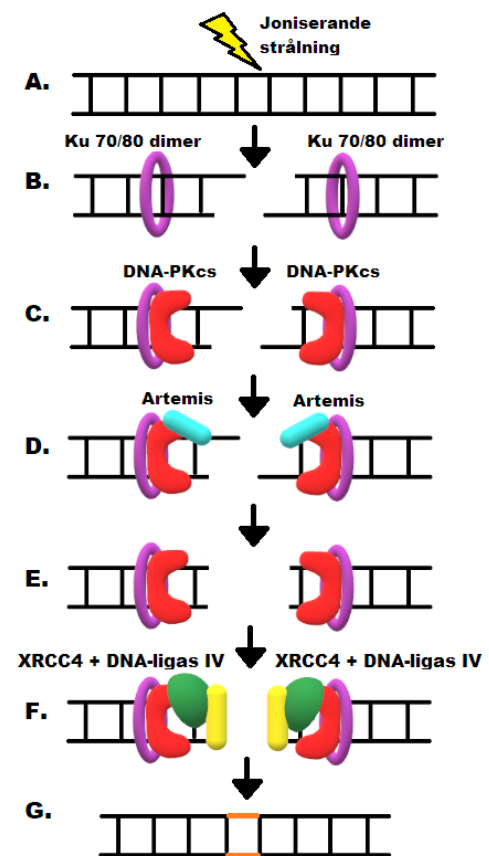
allvarlig effekten kan vara är oberoende på dosen. Cancer kategoriseras som en stokastisk effekt eftersom mutationerna hos cellerna inträffar slumpmässigt (UNSCEAR 2013).

Reparationsmekanismer efter bildning av dubbelsträngsbrott

Efter att antingen direkta eller indirekta interaktioner har angripit DNA-helixen kan det induceras enkelsträngsbrott (single-stranded break, SSB), dubbelsträngsbrott (double-stranded break, DSB) eller apoptos. Både SSB och DSB repareras av specifika reparationsmekanismer (Saha 2013). SSB lagas av olika mekanismer som exempelvis bas-excisionsreparation (base excision repair, BER) och nukleotid-excisionsreparation (nucleotide excision repair, NER), där reparationen sker snabbt och oftast felfritt. DSB repareras huvudsakligen av homolog rekombination (HR) eller icke-homolog sammanfogning (non-homologous end-joining, NHEJ). DSB anses vara den farligaste DNA-skadan, eftersom skadan kan lämnas oreparerad eller felreparerad. Detta kan leda till apoptos eller mutationer som påverkar viktiga funktioner i cellen (Hall & Giaccia 2012).

Icke-homolog sammanfogning

NHEJ spelar en stor roll i reparationen av DSB hos människor. Ifall en cell inte har tillräckligt med tillväxtfaktorer i G1 så hamnar cellen i en fas som kallas G0 (Cooper 2000). NHEJ är aktiv under G0 och S-faserna i cellcykeln, men är som mest aktiv i G1 då det inte finns någon systerkromatid närvarande. Till skillnad från HR, behöver inte NHEJ någon homolog mall för att laga DNA-skadan. Det första steget i den här reparationen är att en Ku heterodimer kommer binda till varsin sida på DNA:t där DSB har inträffat (Figur 2B). Ku heterodimer består av två proteiner som heter Ku70 och Ku80. De två subenheterna fick namnen Ku70 respektive Ku80 eftersom det motsvarar deras storlek i kilodalton (kDa) (Hall & Giaccia 2012). Dessa Ku heterodimer binder sig fast på DSB-sidorna för att hindra ytterligare degradering av nukleotider. Efter att Ku heterodimerna har bundit till DSB rekryterar de proteinet DNA-beroende proteinkinase, katalytisk subenhet (DNA-PKcs) (Figur 2C) (Gottlieb och Jackson 1993). Tillsammans bildar de ett holoenzym, vilket är när ett koenzym binder till ett enzym. DNA-PKcs är en ~465 kDa stor polypeptid som fungerar som ett proteinkinase. Detta innebär att den katalyserar fosforyleringar hos olika proteiner. Bindningen mellan Ku heterodimer och DNA-PKcs komplexet aktiverar DNA-PKcs. Om DSB-ändarna är ojämna rekryteras proteinet artemis och binds sedan via en fosforylering av holoenzymet Ku/DNA-PKcs (Figur 2D). Artemis utför en exonukleolytisk klyvning på 5' och 3'-ändarna på DSB. Detta innebär att den bryter utstickande nukleotider via hydrolys (Hall & Giaccia 2012). Därefter rekryteras X-ray repair cross-complementing

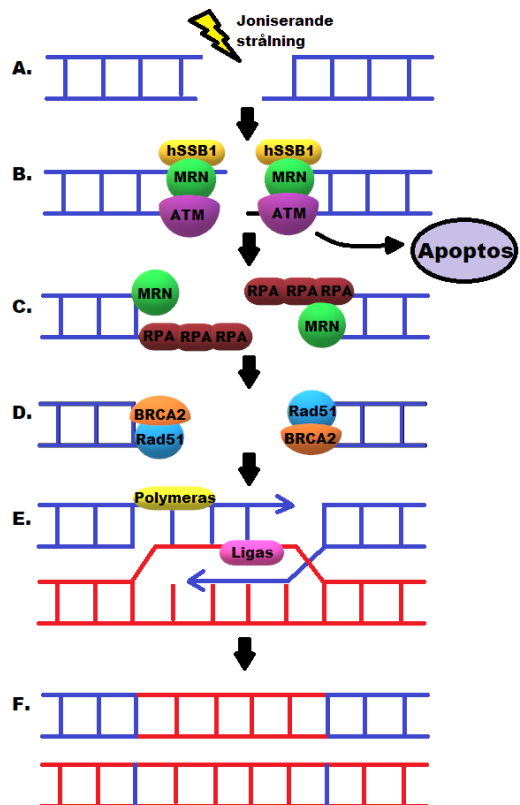


Figur 2. A) Joniserande strålning inducerar ett dubbelsträngsbrott (DSB) som B) Ku70/80 dimer binder snabbt till. C) Därefter rekryteras DNA-PKcs som binder fast proteinet artemis via en fosforylering. D) Artemis i sin tur klyver utstickande nukleotider vid DSB-ändarna. E) Efter att artemis har trimmat ändarna F) binder XRCC4 och DNA-ligas IV till DSB och binder ihop de två brutna strängarna G) till en lagad DNA-helix. Omritad efter Sishe & David (2017).

protein 4 (XRCC4) av den ena subenheten, Ku70, vilket ger möjligheten för enzymer att reparera det skadade området. DNA-ligas IV interageras och stimuleras sedan av XRCC4 via C-terminalen bröstcancer 1 (BRCA1) hos ligaset. Detta för att ligaset ska kunna reparera skadorna på DSB (Figur 2F) (Andres *et al.* 2012). Efter att DSB-ändarna har blivit komplementära igen sker det sista steget i NHEJ. Detta är när ligas IV binder ihop de två brutna ändarna hos DNA-helixen, med hjälp av XRCC4 samt andra proteiner. Under hela NHEJ processen har alltså olika proteiner reparerat DSB genom att ta bort resterande enkelsträngade nukleinsyror och bundit ihop de två DNA-delarna. Detta leder till små deletioner, alltså att en del av den genetiska informationen hos DNA-helixen försvinner / (Hall & Giaccia 2012).

Homolog rekombination

HR kräver en systerkromatid som ger ut en homolog DNA-sekvens för att kunna laga skadan hos den ena DNA-helixen. Denna process är dock bara tillgänglig i två faser under cellcykeln: S och G2 (Rothkamm *et al.* 2003). HR-processen startas genom att DNA-bindningsprotein (hSSB1) rekryterar proteinkomplexet MRN som sedan binder till DSB-ändan på DNA:t. MRN-komplexet består av tre olika proteiner: MRE11 (eng: meiotic recombination 11 homolog A), RAD50 (eng: DNA repair protein) och NBS1 (eng: Nibrin) (Richard *et al.* 2011). Samtidigt rekryteras ataxia telangiectasia mutation (ATM), vilket är ett proteinkinase som i respons av DSB aktiveras och fosforylerar flera proteiner involverade i HR. De fosforylerade proteinerna agerar genom att stoppa DNA-replikationen. Därefter kan ATM underlätta HR eller inducera apoptos genom att aktivera specifika proteiner ifall skadan är tillräckligt stor (Figur 3B) (Bakr *et al.* 2015). MRE11 är ett exonukleas som klyver 3'-ändan på DSB. Detta bildar två enkelsträngade sidor på DNA:t. Därefter binder replikationsproteinet A (RPA) till DSB för att hindra degradering av de enkelsträngade DNA:t (Figur 3C) (Richard *et al.* 2011). Sedan byts RPA ut av proteinet RAD51 rekombinas (RAD51) och bröstcancer 2 (BRCA2), som tillsammans bildar ett proteinfilament, vilket inducerar ett så kallat hollidaykors med en närliggande systerkromatid (Figur 3D). Hollidaykors är sammansättningen av fyra DNA-strängar från två DNA-helixar (Wilson & Elledge 2002, Holliday 1964). Efter denna formation sker reparation med hjälp av ett DNA-polymeras. När reparationen är klar, dissocierar hollidaykorset och DNA-ändarna binds ihop av ett DNA-ligas (Figur E-F) (Hall & Giaccia 2012).



Figur 3. A) Ett dubbelsträngsbrott (DSB) bildas efter inducering av joniserande strålning. B) Strax efter binder hSSB1, MRN och ATM-proteinerna till DSB. MRN klyver nukleotider på 3'-ändarna. ATM kan därefter kan aktivera apoptos som skadan är tillräckligt stor. C) RPA binds på ändarna för att hindra degradering. D) RPA byts ut av rad51 och BRCA2 som sedan inducerar ett hollidaykors med en homolog mall. E) Reparering sker med DNA-polymeras och DNA-ligas. F) Detta resulterar till ett lagat DNA. Omritad efter Wilson & Elledge (2002).

Enkelsträngsbrott kan omvandlas till dubbelsträngsbrott

Fria radikaler som bildas från indirekta effekter av joniserande strålning orsakar oftast SSB på DNA-helixar. Majoriteten av dessa repareras felfritt av olika mekanismer, men i vissa fall kan det inträffa något fel i reparationen. Antingen kan involverade proteiner missa att reparera vissa SSB eller så kan felreparering inträffa. Detta i sin tur kan omvandla SSB till DSB (Hamelin *et al.* 1976).

Metoder för att detektera dubbelsträngsbrott

Joniserande strålning inducerar DSB och som respons repareras det av NHEJ och HR. I dessa processer aktiveras ATM-proteinet och DNA-PK, som tillhör samma familj. De båda fosforylerar ett specifikt histonprotein vid namn, H2AX. Det finns två andra H2A histonproteiner, men H2AX skiljer sig från de andra genom att ha en unik karboxyl-terminal. Så fort en cell blir exponerad för joniserande strålning fosforyleras H2AX och bildar γ -H2AX. Fosforyleringen sker mellan en till tre minuter efter att DNA-skadan har inträffat. Det som är så märkvärdigt med detta är att denna formation bara sker när vissa faktorer inducerar DSB, varav joniserande strålning är en av dem (Burma *et al.* 2001, Rogakou *et al.* 1998, Rogakou *et al.* 1999). Det går att använda proteinet som en biomarkör för att detektera och räkna antalet γ -H2AX som har bildats efter ett DSB (Redon *et al.* 2009). Detta kan utföras genom att färga γ -H2AX med ett fluorescerande ämne som sedan kan ses i ett fluorescensmikroskop. Metoden har dock visats vara osäker, eftersom γ -H2AX bildas även vid en SSB (Redon *et al.* 2009, Vrouwe *et al.* 2011). En alternativ väg för att räkna DSB är att använda metoden så kallad pulsfältgelelektrofores (PFGE). PFGE är en metod där antalet DSB räknas genom att man detekterar brutna DNA-fragment med gelelektrofores. Det görs genom att låta DNA vandra i en agarogel där endast DNA med DSB kan röra sig i gelen och ackumuleras (Kawashima *et al.* 2016). Med dessa metoder kan man se hur seriösa skador olika doser av joniserande strålning inducerar (Redon *et al.* 2009, Kawashima *et al.* 2016).

Sannolikhet för mutationsbildning efter dubbelsträngsbrott

I jästceller är det HR som är den primära reparationsmekanismen när DSB induceras, medan i däggdjursceller är det primärt NHEJ som tar hand om DSB (Liang *et al.* 1998). Eftersom jästceller har få och väldigt korta introner är risken för mutationer mycket större efter reparation av NHEJ. Däggdjursceller har däremot många repetitiva och stora introner, vilket gör att deletioner efter NHEJ har mildare effekter. I cellerna kan det dock ändå förekomma en förlust av heterozygositet, vilket kan sammankopplas till bildningen av cancer. Om endast en av två alleler är muterad kan den andra friska allelen fortfarande uttrycka dess funktion. Mutationen på den ena allelen gör att genen blir heterozygot. Däremot om det sker en till mutation hos den friska allelen, inträffas en förlust av heterozygositet. Det gör att genen antingen blir inaktiv eller inte fungerar normalt. Detta kan inträffa efter deletioner i kromosomerna orsakade av NHEJ eller från genkonversioner av HR (Thiagalingam *et al.* 2001, Murthy *et al.* 2002). Det här är kopplat till bildningen av cancer eftersom en mutation på tumorsuppressorgen kan göra att båda allelerna blir inaktiva. (Murthy *et al.* 2002). DSB förekommer även hos friska celler, men i färre antal jämfört med celler som blivit exponerade för joniserande strålning. Det har visats att exponering för joniserande strålning orsakar mellan 30 till 35 DSB per Gray (Gy) (Caldecott 2004). Gy är en enhet som mäts i mängden absorberad energi per kilogram (J/kg) (Allisy-Roberts 2005).

Under normala omständigheter är reparationsmekanismerna NHEJ och HR oftast felfria. I jämförelse med friska celler ökar dock risken för mutationsbildningar och apoptos för celler som blir exponerade för joniserande strålning. HR är oftast felfri eftersom processen använder

en oskadad homolog mall för att reparera DSB, till skillnad från NHEJ. Däremot har det visats att funktionen hos NHEJ påverkas av mängden joniserande strålning som cellen utsätts för. En studie visade att över 50 procent av DSB var inkorrekt reparerade i celler som exponerades för joniserande strålning med en hög kontinuerlig doshastighet (23Gy/min). Det visade sig även att celler med brist på NHEJ-proteiner hade färre antal inkorrekta reparationer (Rothkamm *et al.* 2001). Celler med brist på NHEJ-proteiner utsattes för 1 Gy/min av joniserande strålning hade ett tydligt reducerat antal reparationer i alla faser av cellcykeln (Rothkamm *et al.* 2003). Förklaringen till detta är för att det bildas cirka 35 DSB per Gy, så ju högre doshastighet strålningen har desto fler DSB bildas. Detta i sin tur ökar sannolikheten att fler reparationsfel kan uppstå på grund av att NHEJ måste genomföras fler gånger (Caldecott 2004, Rothkamm *et al.* 2001). Joniserande strålning träffar DNA-strängar helt slumpmässigt, vilket betyder att skadan på DNA:t kan variera. Det finns många typer av DSB, beroende på var i DNA-helixen strålningen träffar. Hur stor skadan är varierar kraftigt (Hall & Giaccia 2012).

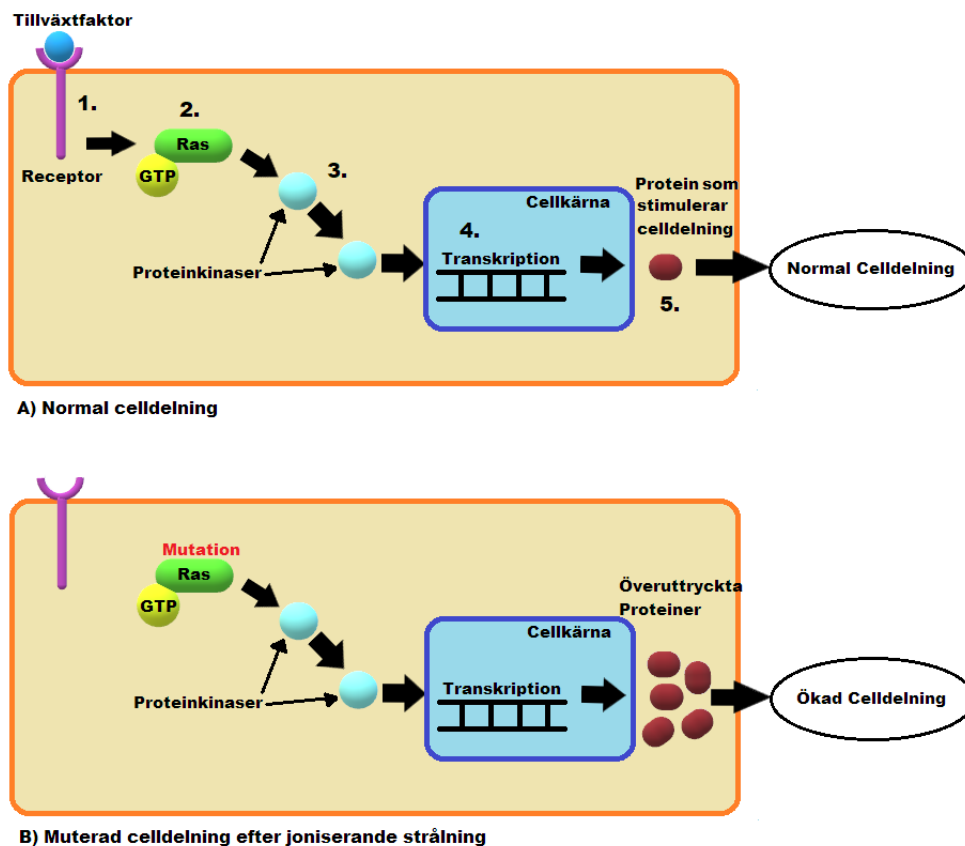
Hur felreparering kan leda till cancer

Om gener som är inblandade i celltillväxt och celldelning får en mutation kan det leda till bildningen av cancer. På grund av att joniserande strålning kan leda till mutationer slumpmässigt i celler finns en sannolikhet att just dessa gener påverkas. Joniserande strålning kan inte på egen hand inducera cancer, utan det är mekanismerna som felreparerar DSB som kan leda till cancerbildning (Campbell *et al.* 2014). Felreparering av DSB kan orsaka translokation eller deletion (Weinstock *et al.* 2005). Translokation innebär att gener överförs till en ny plats på kromosomen. Viktiga gener för celltillväxt och celldelning är proto-onkogener och tumörsuppressorgener. Ifall en DSB sker och därefter en translokation på dessa gener kan det påverka cellens beteende enormt. En genetisk förändring efter translokation hos en proto-onkogen kan leda till aktiveringen av onkogener. Proto-onkogenen blir en onkogen eftersom den hamnar nära en aktiv promotor som stärker transkriptionen (Campbell *et al.* 2014). Detta kan även ske efter att små deletioner inträffar efter reparationen av NHEJ. Det finns även en alternativ NHEJ mekanism som kallas för MMEJ (eng: microhomology, mediated end joining). Denna orsakar mycket större deletioner än en den vanliga NHEJ mekanismen. Detta gör MMEJ ännu mer osäker och har därför en större risk för att inducera mutationer. MMEJ kan alltså vara ett annat sätt på vilket proteiner som är ansvariga för celldelning kan muteras (Scuric *et al.* 2009).

Till skillnad från Proto-onkogener som stimulerar celldelningen, finns det gener som inhiberar celldelning. Dessa gener kallas för tumörsuppressorgener och de kodar för proteiner som hindrar abnormala celldelningar, exempelvis efter aktivering av onkogen. Dessa gener har olika typer av funktioner i cellen, varav en funktion är att vara involverad i DNA-reparation. Exponering av joniserande strålning kan även mutera dessa gener, vilket gör att inhibition av abnormal celldelning inte kan ske och cancer bildas (Campbell *et al.* 2014). BRCA1 och BRCA2 är tumörsuppressorgener som är viktiga för funktionen i både HR och NHEJ. Sker en mutation i en av dessa gener ökar risken för cancer, exempelvis bröstcancer och äggstockscancer, på grund av att mekanismerna inte opererar normalt. Detta är för att mutationerna gör att generna antingen inte kan uttrycka rätt protein eller inte uttrycka proteinet över huvud taget (Antonioni *et al.* 2003). Hos män kan det istället öka risken för prostatacancer att få mutation på BRCA2-genen (Narod *et al.* 2008). Det finns en muterad proto-onkogen och en muterad tumörsuppressorgen som är väldigt vanliga i alla typer av cancer hos människor. I ungefär 30% av alla tumörer har ras-genen blivit en aktiverad onkogen, medan i över 50% av cancerfallen har tumörsuppressorgen p53 blivit inaktiverad (Campbell *et al.* 2014).

Proto-onkogenen Ras

Ras-proteinet är ett G-protein som uttrycks av ras proto-onkogenen. Proteinet aktiveras efter stimuli från guanosintrifosfat (GTP), där den för vidare en signal till ett proteinkinas som aktiverar en signalkaskad (Figur 4A). Detta i sin tur producerar ett protein som stimulerar celltillväxt. Vanligtvis aktiveras ras-proteinet bara när en specifik tillväxtfaktor binds till en receptor som i sin tur stimulerar ras-proteinet (Campbell *et al.* 2014). När cellen exponeras för gammastrålning eller neutroner, kan en punktmutation inträffa i ras-genen (Montserrat *et al.* 1991). Punktmutation är en typ av deletion där bara en nukleotid försvinner från DNA:t (Griffiths *et al.* 1999). Detta kan leda till att ras-proteinet förblir aktivt, det vill säga, det har blivit en onkogen, och behöver inte längre stimuleras av receptorn (Figur 4B). Det här gör att det muterade proteinet fortsätter att stimulera proteinkinaserna, vilket senare leder till ökad celledelning (Montserrat *et al.* 1991).

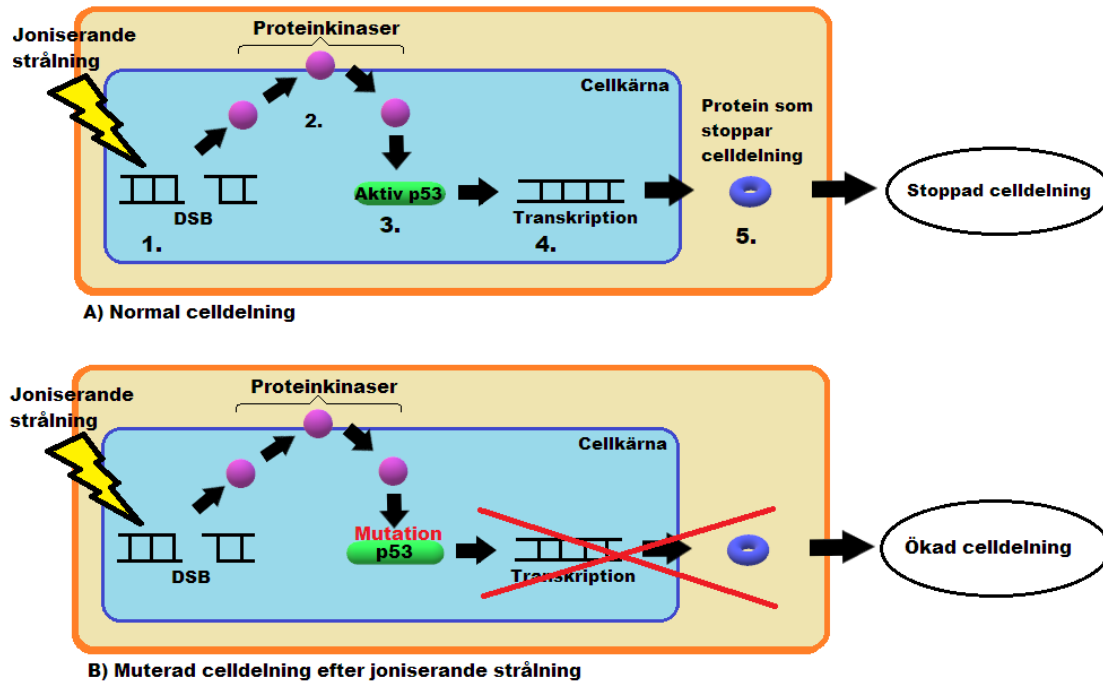


Figur 4. Normal och muterad proto-onkogen i celledelning. A) En normal celledelning startas genom att 1) en tillväxtfaktor binder till sin receptor, vilket skickar signalen vidare till 2) ras-proteinet som aktiveras via bindning av GTP. Ras skickar sedan vidare signalen till 3) proteinkinaser som triggar igång transkription för proteiner som 5) stimulerar celledelning. B) Om proto-onkogenen ras är muterad av gammastrålning eller neutroner, förblir proteinet aktivt, vilket gör att stimuli för celledelning försätter. Omritad efter Campbell *et al.* (2014).

Tumörsuppressorgen P53

P53-genen är en tumörsuppressorgen som uttrycker p53-proteinet. Detta protein har som uppgift att ta hand om skador som inträffar på DNA-helixen. Om ett DSB har bildats av exempelvis joniserande strålning aktiveras p53 (Figur 5A). Proteinkinaset ATM i HR aktiverar p53 genom att fosforylera den. P53-proteinet i sin tur aktiverar andra proteiner som stoppar cellcykeln. Om skadan är tillräckligt stor, inducerar p53-proteinet apoptos för att hindra spridning av skadan till omgivande celler (Hall & Giaccia 2012). I ett experiment såg

man att p53-genen muterades efter exponering av joniserande strålning med låg doshastighet och att antalet mutationer ökade efter en längre period (Guo *et al.* 2012). Ifall mutationen gör att p53-genen inaktiveras kan cellen fortsätta att dela sig även efter det att skador har inducerats (Figur 5B). Orsaken till detta är att inaktivering av p53-genen leder till att varken apoptos eller inhibition av celledelning kan genomföras (Campbell *et al.* 2014).



Figur 5. Normal och muterad tumörsuppressorgen i celledelning. A) I en normal celledelning 1) ett dubbelsträngsbrott (DSB) bildas efter joniserande strålning. 2) Proteinkinaser reagerar direkt på skadan och 3) aktiverar proteinet p53. 4) Detta sin tur triggas igång transkription för proteiner som 5) inhiberar celledelning. B) Om det har inträffat en mutation i p53-genen efter exempelvis joniserande strålning, kan transkription inte genomgå då genen har blivit inaktiv. Detta leder till en fortsatt celledelning. Omritad efter Campbell *et al.* (2014).

En cell blir dock inte helt cancerös bara av att joniserande strålning inducerar mutationer hos en eller två gener. Det måste ske ett flertal mutationer i proto-onkogener och tumörsuppressorgener för att en cell ska bli klassificerad som en cancercell (Campbell *et al.* 2014). När bara en skada sker hos en tumörsuppressorgen kan genen fortfarande uttrycka det rätta proteinet. Detta är för att genen har två alleler och om bara en av dessa är skadade kan genen fortfarande uttrycka proteinet. Tumörsuppressorgener är därför recessiva och följer en så kallad två-hit-modell. Det innebär att tumörsuppressorgener behöver få skador på båda allelerna för att inaktivera genen. Onkogener är däremot dominant och behöver bara få en skada för att aktiveras till en hyperaktiv gen (Knudson 1971, Hall & Giaccia 2012).

Diskussion

När en cell exponeras för joniserande strålning kan det uppstå direkta och/eller indirekta effekter. Dessa effekter kan i sin tur leda till att DNA i cellen klyvs i två delar, vilket cellen reagerar direkt på. De mekanismer som ansvarar för att reparera sådana skador är primärt NHEJ och HR hos däggdjur. Under reparationsprocessen kan fel som translokation och/eller deletion uppstå i DNA:t. Detta i sin tur kan leda till mutationer, men det behöver inte innebära att cellen blir cancerös. Det som krävs för att bilda en cancercell är att mutationer inträffar på specifika gener. Dessa gener är proto-onkogener och tumörsuppressorgener och de är

ansvariga för celledelning och celltillväxt. Om strålningen lyckas mutera ett flertal av dessa gener kommer den drabbade cellen att fortsätta att dela sig även efter det att skador har inträffat, vilket tillslut gör att tumörer bildas. Det finns dock inte en bestämd dos av hur mycket joniserande strålning som behövs för att inducera cancer. Detta är för att cancer är en stokastisk effekt; dock, en högre dos av strålning ökar sannolikheten för att dessa specifika mutationer uppkommer.

Att joniserande strålning i sig kan orsaka sådana stora skador på en cell är väldigt skrämmande. Något som är allmänt känt är att det finns olika faktorer som ökar risken för cancerbildning, såsom ålder eller fetma. Visserligen blir risken större om detta adderas med exponering av joniserande strålning. Däremot om en person exponeras eller konsumerar något som kan inhibera, inaktivera eller skada proteiner essentiella för reparation av DSB är risken förmodligen större. Om exempelvis DNA-PKcs är skadat leder det till att NHEJ inte kan reparera DSB i cellen. På grund av detta kan fler DSB bli oreparerade, vilket gör att risken för cancer ökar.

Dosmängd kopplat till risk för cancerbildning

För att cancer ska bildas behöver alltså joniserande strålning först orsaka DSB i specifika gener och NHEJ eller HR måste antingen felreparera eller missa skadan för att en mutation ska inträffa. Det har däremot en stor betydelse på hur mycket strålning vi utsätts för. Exponering för joniserande strålning kan mätas i antal millisievert (mSv), vilket används för att mäta i joule per kilogram (Allisy-Roberts 2005). Det har visats att den lägsta dosen som behövs för cancerbildning är mellan 10–50 mSv av akut exponering. Akut exponering innebär att celler exponeras för strålning under en kortare period, alltifrån några sekunder till några timmar. Celler kan även utsättas för långtidsexponering, vilket innebär att exponering sker under en längre tid. Efter långtidsexponering behöver vi däremot utsättas för 50 – 100 mSv av joniserande strålning för cancerrisk (Brenner *et al.* 2003). Dessa värden är väldigt stora i jämförelse med hur mycket joniserande strålning en genomsnittlig människa exponeras för från bakgrundsstrålning, vilket är 3mSv. Självklart varierar mängden strålning som vi utsätts för beroende på var i världen man befinner sig, vilket yrke man har och om man får någon typ av medicinsk strålningsbehandling, exempelvis röntgen (UNSCEAR 2008). Eftersom detta är en årlig exponering klassificeras det som en långtidsexponering. På grund av att den genomsnittliga människan utsätts av så små doser av joniserande strålning är bakgrundsstrålning en av de minst oroväckande faktorerna för cancerbildning.

Riskgrupper för strålning

Efter Fukushimaolyckan exponerades hundratusentals människor av joniserande strålning från kärnkraftverket. Det har estimerats att de flesta vuxna som bodde i Fukushima när olyckan inträffade har en årlig dos på 10 mSv per år, exklusive bakgrundsstrålning (UNSCEAR 2013). Det finns dock en typ av människor som exponeras för mer joniserande strålning än dem. Det är rökare, där de som röker 30 cigaretter varje dag exponeras för 80 mSv per år. Det är dock inte hela kroppen som exponeras för strålningen, utan endast lungorna hos personen. Detta är en av de stora anledningarna till varför rökare har en betydligt större risk att utveckla lungcancer i jämförelse med en rökfri person (Papastefanou 2009). För att sätta det här i ett större sammanhang kan strålning vara ansvarig för 10% av alla cancerfall som identifierats. Dessutom är 90% av alla personer som diagnostiserats med lungcancer rökare (Anand *et al.* 2008).

Hur man kan motverka exponering för joniserande strålning

Vi kan inte undvika att bli exponerade för joniserande strålning då det delvis emitteras från naturliga strålkällor som vi sedan andas in. Däremot finns det välkända sätt att förebygga exponering för skadliga doser av strålning. Personer som jobbar i områden där doser av strålning är mycket högre använder oftast strålningsdräkter för att minska exponering för det. Läkare som använder röntgen utsätts för mer strålning än deras patienter då de regelbundet använder dessa maskiner. Ett sätt för dem att minska strålningsexponering är att exempelvis gå till ett annat rum när tester utförs från röntgenmaskinen. Däremot är det rökare som exponeras mest av joniserande strålning. Rökare inhalar alltså inte bara olika carcinogena substanser och toxiner, utan även höga doser av strålning som skadar lungorna. Därför är den bästa lösningen till att minska exponeringen hos rökare att sluta röka cigaretter.

Strålning kan användas inom sjukvården

Exponering för joniserande strålning måste inte alltid ha negativa konsekvenser. Vi har länge använt höga doser av strålning som en terapi för att bota olika typer av cancer och kontrollera spridandet av malignanta celler. Man brukar använda strålterapi för viss cancer innan operationer genomförs. Genom att bestråla tumören kan man minska dess storlek, vilket gör det lättare att ta bort den kirurgiskt. Även efter operationer används strålterapi, eftersom det dödar de resterande små tumörerna som har lämnats kvar i kroppen. Att bli behandlad med strålterapi kan ske på två olika sätt. Det ena sättet, vilket är mer vanligt, är att rikta strålar som är högt energiladdade utanpå kroppen vid området där tumören växer. Det andra sättet är när strålningen induceras från insidan av kroppen i olika typer av strålningsformer (Baskar *et al.* 2012). Dessa två metoder har däremot sina nackdelar och sker inte helt felfritt. Såsom joniserande strålning från olika källor kan inducera åskådareffekten, kan detta uppenbarligen även ske vid strålningsbehandlingar. Detta kan leda till sekundära cancerbildningar som dyker upp senare i livet hos personen (Marín *et al.* 2014).

Framtidsutsikter

Vi har börjat förstå hur joniserande strålning inducerar dessa skador och hur det är kopplat till carcinogena effekter hos oss människor. Genom åren har kunskapen och förståelsen ökat om hur celler upptäcker DSB och hur de repareras. Däremot finns det mycket att ta reda på i detalj. Hur styr cellen alla dessa mekanismer som tar hand om olika skador i kroppen? Vilka mer uppgifter har de olika proteinerna involverade i DSB reparation? Hur betydelsefulla är olika proteiner för reparationen och hur kan detta påverka närliggande celler genom åskådareffekter? Ytterligare forskning om hur reparationen fungerar och hur de olika mekanismerna kan leda till cancer, är betydelsefullt för framtida kliniska behandlingar. Med bättre förståelse om hur joniserande strålning inducerar cancer och hur strålning påverkar cancerceller kan man rädda många fler liv. Med ökad kunskap om DSB-mekanismerna kan vi lättare förutsäga hur cancerceller reagerar på strålterapi och andra metoder. Vi kanske även kan utveckla bättre metoder för att förebygga och behandla cancer.

Tack

Jag vill tacka mina medstudenter Olle Nordbeck och Josefin Nilsson Zangelin för värdefulla kommentarer på mitt arbete. Jag vill även tacka min handledare Maria Jönsson för att ha väglett mig genom skrivprocessen och givit konstruktiva råd. Till sist är jag tacksam gentemot min sambo, Sofia Nordin, som har läst och kommenterat på uppsatsen.

Referenser

- Allisy-Roberts PJ. 2005. Radiation quantities and units—understanding the Sievert. *Journal of Radiological Protection* **25**: 97.
- Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. 2008. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research* **25**: 2097-2116.
- Andres SN, Vergnes A, Ristic D, Wyman C, Modesti M, Junop M. 2012. A human XRCC4-XLF complex bridges DNA. *Nucleic Acids Research* **40**: 1868-1878.
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johansson O, Borg Å, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Easton DF. 2003. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *The American Journal of Human Genetics* **72**: 1117-1130.
- Bakr A, Oing C, Köcher S, Borgmann K, Dornreiter I, Petersen C, Dikomey E, Mansour WY. 2015. Involvement of ATM in homologous recombination after end resection and RAD51 nucleofilament formation. *Nucleic Acids Research* **43**: 3154-3166.
- Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. 2012. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences* **9**: 193-199.
- Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston J, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **100**: 13761-13766.
- Brumfiel G. 2012. Fukushima's doses tallied. WWW-dokument 2012-05-23: <https://www.nature.com/news/fukushima-s-doses-tallied-1.10686>. Hämtad 2017-11-08.
- Burma S, Chen BP, Murphy M, Kurimasa A, Chen DJ. 2001. ATM Phosphorylates Histone H2AX in Response to DNA Double-strand Breaks. *Journal of Biological Chemistry* **276**: 42462-42467.
- Caldecott KW. 2004. *Eukaryotic DNA Damage Surveillance and Repair*. Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York.
- Campbell NA, Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. 2014. Control of Gene Expression I: Wilbur B (red.). *Biology: A Global Approach*, ss. 439-442. Pearson Education Limited, Kendallville.
- Cooper GM. 2000. *The Cell: A Molecular Approach*, 2:a uppl. Sinauer Associates, Sunderland.
- Griffiths AJF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. 1999. *Modern Genetic Analysis*. W. H. Freeman, New York.
- Gottlieb TM, Jackson SP. 1993. The DNA-dependent protein kinase: Requirement for DNA ends and association with Ku antigen. *Cell* **72**: 131-142.
- Guo L, Liew HP, Camus S, Goh AM, Chee LL, Lunny DP, Lane EB, Lane DP. 2012. Ionizing radiation induces a dramatic persistence of p53 protein accumulation and DNA damage signaling in mutant p53 zebrafish. *Oncogene* **32**: 4009-4016.
- Hall EJ, Giaccia AJ. 2012. *Radiobiology for the Radiologist*. 7:e uppl. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Hamelin C, Youngs DA, Smith KC. 1976. Role of Deoxyribonucleic Acid Polymerase III in the Repair of Single-Strand Breaks Produced in *Escherichia coli* Deoxyribonucleic Acid by Gamma Radiation. *Journal of Bacteriology* **127**: 1307-1314.
- Hayyan M, Hashim MA, AlNashef IM. 2016. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chemical Review* **116**: 3029-3085.

- Hendry JH, Simon SL, Wojcik A, Sohrabi M, Burkart W, Cardis E, Laurier D, Tirmarche M, Hayata I. 2009. Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? *Journal of radiological protection: official journal of the Society for Radiological Protection* **29**: A29-A42.
- Holliday R. 1964. A mechanism for gene conversion in fungi. *Genetic Research Cambridge* **5**: 282-304.
- Iliakis GE, Okayasu R. 1989. Radiosensitivity Throughout the Cell Cycle and Repair of Potentially Lethal Damage and DNA Double-strand Breaks in an X-ray-sensitive CHO Mutant. *International Journal of Radiation Biology* **57**: 1195-1211.
- Kawashima Y, Yamaguchi N, Teshima R, Narahara H, Yamaoka Y, Anai H, Nishida Y, Hanada K. 2016. Detection of DNA double-strand breaks by pulsed-field gel electrophoresis. *Genes to Cells* **22**: 84-93.
- Keith S, Doyle JR, Harper C, Mumtaz M, Tarrago O, Wohlers DW, Diamond GL, Citra M, Barber LE. 2012. Toxicological Profile for Radon. WWW-dokument 2012: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158792>. Hämtad 2017-11-18.
- Knudson AG. 1971. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **68**: 820-823.
- Kułakowski A. 2011. The contribution of Marie Skłodowska-Curie to the development of modern oncology. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **400**: 1583-1586.
- Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. 2013. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus Radon Control Policy. *American Journal of Public Health; Washington* **103**: 443-447.
- Liang F, Han M, Romanienko PJ, Jasin M. 1998. Homology-directed repair is a major double-strand break repair pathway in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**: 5172-5177.
- Marín A, Martín M, Liñán O, Alvarenga F, López M, Fernández L, Büchser D, Cerezo L. 2014. Bystander effects and radiotherapy. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* **20**: 12-21.
- Montserrat C, Sloan SR, Leon J, Kamino H, Newcomb EW; Pellicer A. 1991. ras Activation in Human Tumors and in Animal Model Systems. *Environmental Health Perspectives* **93**: 19-25.
- Murthy SK, DiFrancesco LM, Ogilvie TR, Demetrick DJ. 2002. Loss of Heterozygosity Associated with Uniparental Disomy in Breast Carcinoma. *Modern Pathology* **15**: 1241-1250.
- Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, Cummings S, Olopade O, Stoppa-Lyonnet D, Couch F, Wagner T, Warner E, Foulkes WD, Saal H, Weitzel J, Tulman A, Poll A, Nam R, Sun P. 2008. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *British Journal of Cancer* **99**: 371-374.
- National Institutes of Health (NIH). 2007. Understanding Cancer. WWW-dokument 2007: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>. Hämtad 2017-11-08.
- National Research Council (NRC). 1990. Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V. The National Academies Press, Washington DC.
- Papastefanou C. 2009. Radioactivity of Tobacco Leaves and Radiation Dose Induced from Smoking. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **6**: 558-567.
- Parsons KM, Zaballa RA. 2017. Bombing the Marshall Islands: A Cold War Tragedy. Cambridge University Press, Cambridge.
- Proliferation and Apoptosis, and Increased p53 Levels in Shielded Spleen. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* **70**: 554-562.
- Redon CE, Dickey JS, Bonner WM, Sedelnikova OA. 2009. γ -H2AX as a biomarker of DNA damage induced by ionizing radiation in human peripheral blood lymphocytes and artificial

- skin. *Advances in space research: the official journal of the Committee on Space Research* **43**: 1171-1178.
- Richard DJ, Cubeddu L, Urquhart AJ, Bain A, Bolderson E, Menon D, White MF, Khanna KK. 2011. hSSB1 interacts directly with the MRN complex stimulating its recruitment to DNA double-strand breaks and its endo-nuclease activity. *Nucleic Acids Research* **39**: 3643-3651.
- Rogakou EP, Boon C, Redon C, Bonner WM. 1999. Megabase Chromatin Domains Involved in DNA Double-Strand Breaks in Vivo. *The Journal of Cell Biology* **146**: 905-916.
- Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, Ivanova VS, Bonner WM. 1998. DNA Double-stranded Breaks Induce Histone H2AX Phosphorylation on Serine 139. *Journal of Biological Chemistry* **273**: 5858-5868.
- Rothkamm K, Kühne M, Jeggo PA, Löbrich M. 2001. Radiation-induced Genomic Rearrangements Formed by Nonhomologous End-Joining of DNA Double-Strand Breaks. *Cancer Research* **61**: 3886-3893.
- Rothkamm K, Krüger I, Thompson LH, Löbrich M. 2003. Pathways of DNA Double-Strand Break Repair during the Mammalian Cell Cycle. *Molecular and Cellular Biology* **23**: 5706-5715.
- Saha G.B. 2013. *Radiation Biology I: Moyer A, Hayes I, Quatela J (red.). Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*, ss. 266-274. Springer, New York.
- Scuric Z, Chan CY, Hafer K, Schiestl RH. 2009. Ionizing Radiation Induces Microhomology-Mediated End Joining in trans in Yeast and Mammalian Cells. *Radiation Research* **171**: 454-463.
- Sishe BJ, Davis AJ. 2017. The Role of the Core Non-Homologous End Joining Factors in Carcinogenesis and Cancer. **9**: 81.
- Thiagalingam S, Laken S, Willson JKV, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C. 2001. Mechanisms underlying losses of heterozygosity in human colorectal cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**: 2698-2702.
- Toxicology Data Network (TOXNET). 2005. Ionizing Radiation. WWW-dokument 2016-03-15: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@na+@rel+ionizing+radiation>. Hämtad 2017-11-08.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 2008. Sources and effects of ionizing radiation. Rapport, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 2013. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Rapport, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.
- Vrouwe MG, Pines A, Overmeer RM, Hanada K, Mullenders LH. 2011. UV-induced photolesions elicit ATR-kinase-dependent signaling in non-cycling cells through nucleotide excision repair-dependent and -independent pathways. *Journal of Cell Science* **124**: 435-446.
- Weinstock DM, Elliott B, Jasin M. 2005. A model of oncogenic rearrangements: differences between chromosomal translocation mechanisms and simple double-strand break repair. *Blood* **107**: 777-780.
- Stewart WB, Wild CP. 2014. World Cancer Report 2014. Rapport, World Health Organisation (WHO).
- Wilson JH, Elledge SJ. 2002. BRCA2 Enters the Fray. *Science* **297**: 1822-1823.

[Hur kan joniserande strålning inducera cancer?]: Etisk bilaga

Paul Wallin

Självständigt arbete i biologi 2017

Bör strålningsexperiment utföras på djur?

Min uppsats handlar om hur joniserande strålning inducerar cancer hos levande organismer. Informationen om detta har man fått fram genom att studera personer som har blivit utsatta för höga doser av strålning, så som rökare, atombombsöverlevare och offer för kärnkraftskatastrofer. Det utförts även experiment in vitro, men också in vivo hos djur, vanligtvis möss och råttor. Jag har därför valt att diskutera de etiska för- och mot-argument angående djurförsök inom strålningsexperiment.

Argument:

Det finns några argument som talar för fortsättning av djurförsök. Ett av de starkaste argumenten är att djurförsök bidrar till en ökad förståelse om specifika sjukdomar och metoder för att bota dem. Med hjälp av att utföra djurförsök kan man rädda tusentals liv, om inte miljontals, beroende på vilket sjukdom det handlar om. Cancer är idag en av de ledande dödsorsakerna som inträffar globalt. Det är dels därför cancerforskning är väldigt aktuellt och uppmärksammat. Det utförs olika typer av experiment, delvis strålningsexperiment på hur för att se hur cancer bildas och testa olika metoder som kan hindra cancertillväxt. Om man lyckas hitta en metod som hindrar utvecklandet av cancer kommer det rädda miljontals liv. En annan anledning som stödjer djurförsök är för att det är viktigt att se hur kroppen hos djuren reagerar efter strålningsbehandlingar. Djurförsök på däggdjur, exempelvis möss, är nödvändigt för att de har liknande anatomisk uppbyggnad som oss människor. Råttor och möss, har även väldigt korta livscyklar i jämförelse med oss människor. Detta gör det mer effektivt och snabbare att få tydligare resultat för behandlingar av olika sjukdomar.

Motargument:

Det finns även starka argument som motsäger djurförsök, ett av argumenten är djurs lidande. Det är allmänt känt att djur upplever känsel, precis som oss människor. Djuren utvecklar oftast negativa effekter efter strålningsförsök, exempelvis cancer, vilket orsakar lidande hos djuret. Det utförs även experiment där djur inte bedövas innan bestrålningarna utförs. Detta är ett stort problem då de upplever stora smärtor som kan leda till död under eller efter experimenten. Med dagens teknologi finns det metoder som kan ersätta experiment på djur. Forskare idag kan odla djurceller på labb och få liknande resultat ifrån detta som från djur.

Diskussion:

Att diskutera etiken om djurförsök är ett väldigt känsligt område, eftersom åsikter som detta är väldigt spridda. Jag tycker att djurförsök bör tas på stort allvar för att minska lidandet av alla djur. Detta eftersom djur har lika mycket rätt till ett värdigt liv som oss människor. Djurförsök som utförs för att bota farliga sjukdomar som många drabbas av, exempelvis cancer, tycker jag borde tillåtas. Eftersom miljontals liv kan räddas om man lyckas bota djur med dessa sjukdomar. Däremot borde man behandla djuren bättre, och minska lidandet så

mycket som möjligt. Kosmetiska experiment på djur bör strikt inte tillåtas eftersom dessa djur lider och/eller dör för onödiga mål som kosmetiska produkter.

Forskningsetik:

Jag har försökt att hitta trovärdiga källor som är välkända och baserar sin text på vetenskapliga referenser. Dessa källor är även moderna då de har publicerats inom de senaste tio åren och har citerats från andra trovärdiga artiklar.

Referenser:

- Ferdowsian HR, Beck N. 2011. Ethical and Scientific Considerations Regarding Animal Testing and Research. PLOS One, doi 10.1371/journal.pone.0024059.
- Mandal J, Parija SC. 2013. Ethics of involving animals in research. Tropical Parasitology, doi 10.4103/2229-5070.113884.
- Stewart WB, Wild CP. 2014. World Cancer Report 2014. Rapport, World Health Organisation (WHO).