

Radioterapia (RT) jest skuteczną metodą leczenia nowotworów mającą zastosowanie u około 40-50% pacjentów onkologicznych, jednak, jak każda terapia, niesie ze sobą ryzyko efektów ubocznych. Optymalizacja leczenia polega na zmniejszeniu uszkodzeń tkanek zdrowych. W tym celu opracowano nową technologię terapeutyczną polegającą na leczeniu nowotworu za pomocą tzw. radioterapii FLASH.

Radioterapia FLASH polega na zastosowaniu ultra wysokiej mocy dawki (20-100 Gy/s) w porównaniu do obecnie stosowanej radioterapii, której stosuje się konwencjonalne (znacznie mniejsze) moce dawek (0,5-5 Gy/min). W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że zastosowanie radioterapii FLASH zmniejsza efekty uboczne radioterapii (zwiększa tolerancję tkanek zdrowych) przy zachowaniu skuteczności leczenia.

Celem projektu jest poszerzenie wiedzy na temat procesów natury fizycznej i biologicznej, które zachodzą w guzie i w tkankach (narządach) zdrowych podczas radioterapii promieniowaniem elektronowym z ultra wysoką mocą dawki. W projekcie będą zweryfikowane cztery hipotezy: (1) odpowiedź detektorów umieszczonych w wiązce promieniowania elektronowego dla terapii o konwencjonalnej i ultra wysokiej mocy dawki jest różna i wymaga opracowania współczynników kalibracyjnych, (2) natlenianie modyfikuje odpowiedź komórek nowotworowych i zdrowych *in vitro* po radioterapii konwencjonalną i ultra wysoką mocą dawki, (3) metoda Monte Carlo pozwala symulować procesy zachodzące w materiale biologicznym przy różnych poziomach utleniania po radioterapii konwencjonalną i ultra wysoką mocą dawki oraz (4) powikłania (efekty uboczne) w narządach krytycznych zlokalizowanych w klatce piersiowej są mniejsze po radioterapii ultra wysoką mocą dawki niż konwencjonalną mocą dawki.

W badaniach przedklinicznych wykazano, że za zwiększoną tolerancję promieniowania FLASH odpowiada niedobór tlenu i przejściowa hipoksja, zapewniając w ten sposób działanie ochronne w zdrowych tkankach, ale nie w komórkach nowotworowych. Pierwsze kliniczne zastosowanie RT FLASH opisali Bourhis i wsp., którzy przeprowadzili leczenie chorego na białaczkę typu T. Uważa się także, że zastosowanie RT FLASH może również poprawić dokładność napromieniania guza ze względu na krótki czas dostarczania, co eliminuje konieczność kompensacji ruchu tkanki i guza podczas dostarczania promieniowania. W celu szerszego zastosowania RT FLASH, potrzeba znacznie więcej danych — zarówno przedklinicznych, jak i klinicznych, aby wyjaśnić naturę interakcji tego rodzaju promieniowania zarówno na poziomie molekularnym, jak i na poziomie tkanek i narządów oraz lepszego zrozumienia ich skutków klinicznych. Co więcej, konieczne jest opracowanie dokładniejszych, bardziej czułych metod pomiarowych dla promieniowania FLASH.

W projekcie zrealizowane zostaną cztery pakiety robocze (WP). Wykorzystany zostanie zmodyfikowany akcelerator AQUIRE-FLASH, opracowany we współpracy z Narodowym Centrum Badań Jądrowych. W WP1 skonstruujemy odpowiednie fantomy i zmierzmy dawki promieniowania dla różnych detektorów. Będziemy badać czułość, nasycenie i liniowość odpowiedzi detektorów dla megawoltowego promieniowania elektronowego przy konwencjonalnych i ultra wysokich mocach dawki. W WP2 będziemy badać wywołane promieniowaniem uszkodzenia biologiczne w komórkach ustalonych linii komórek prawidłowych i nowotworowych w różnych warunkach stężenia tlenu. Wykorzystane będą komórki ludzkiego i mysiego raka płuca oraz prawidłowe komórki serca (HL-1), płuca (MRC-5), skóry (BJ-5ta) i komórki śródbłonna (HUVEC). W WP3 po analizie konstrukcji urządzeń biorących udział w emisji, rozpraszaniu i pochłanianiu promieniowania na drodze od źródła do tkanek zbudujemy model Monte Carlo w celu symulacji procesów w komórkach *in vitro* przy różnych poziomach natlenienia. W WP4 zbadamy w modelu mysim powikłania narządów zlokalizowanych w klatce piersiowej po RT FLASH oraz zbadamy odpowiedź nowotworu. Zbadamy też czy odpowiedź immunologiczna po RT FLASH ma znaczenie dla efektu FLASH.