

## Radyobiyojide Temel Kavramlar

Nezihan Ateş Topal<sup>2</sup>

Umut Diremsizozğlu<sup>3</sup>

Aykut Oğuz Konuk<sup>4</sup>

Emine Binnaz Sarper<sup>5</sup>

### Özet

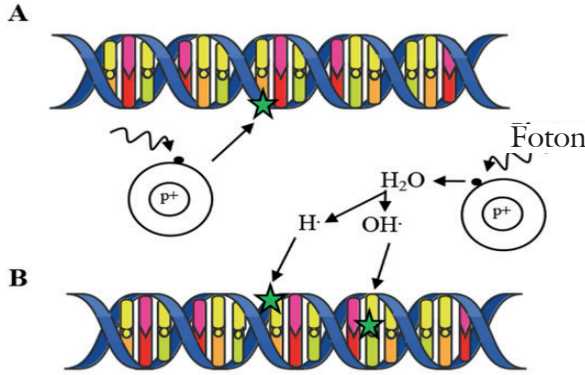
Radyoterapi, kanser tedavisinde iyonlaştırıcı radyasyon kullanarak tümör hücrelerini hedef alır ve DNA hasarına yol açarak hücre ölümünü tetikler. Bu süreç direkt olarak DNA kırıkları veya dolaylı olarak serbest radikaller yoluyla gerçekleşir. Hücre döngüsünün G2 ve M fazlarındaki hücreler radyasyona daha duyarlıdır. Radyasyonun etkileri deterministik ve stokastik olarak sınıflandırılır. Radyoterapinin etkinliği, hücrelerin radyoduyarlılığı, onarım yetenekleri, hücre döngüsündeki yeniden dağılım, yeniden oksijenlenme ve çoğalma gibi biyolojik prensiplere dayanır. Modern tedaviler, immünoterapi ve moleküler hedefli tedavilerle kombinasyon yaparak tümör kontrolünü ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi hedefler.

### Radyoterapinin Tümör Hücreleriyle İlişkisi

Radyoterapi, çeşitli kanser türlerinin iyonlaştırıcı radyasyon kullanılarak tedavi edilmesini sağlayan bir yöntemdir. İyonlaştırıcı radyasyon, atomlardan ve moleküllerden elektron koparabilme yeteneğine sahiptir. İyonize radyasyon, partiküler (elektron, proton, nötron, alfa partikülleri gibi) ve partiküler olmayan (fotonlar; X-ışınları, gama radyasyonu) olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Radyasyon temas ettiği dokuya enerji aktararak iyonlaşma,

- 2 Asistan Doktor, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi nezihanatess@gmail.com, Orcid: 0009-0005-3133-2168
- 3 Asistan Doktor, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi udirhem@gmail.com, Orcid: 0000-0002-5661-172X
- 4 Sağlık Fizikçisi, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi aykut.oguz.konuk@hotmail.com, Orcid: 0000-0003-2418-1478
- 5 Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi binnazsarper@gmail.com, Orcid:0000-0001-6840-7569

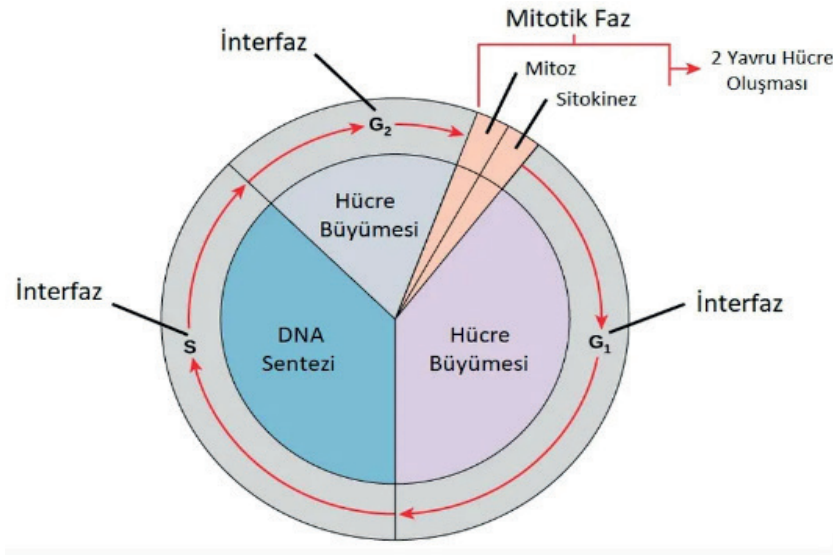
radikal oluşumu ve oksidasyon reaksiyonlarını meydana getirir. Enerjinin transferi sonucunda fırlayan elektron DNA molekülünde tek veya çift zincir kırıkları oluşturarak hasara yol açabilir, bu yolla oluşan etkiye **direkt etki** denir. Fırlayan elektron ilk aşamada, ortam molekülleri ile etkileşime girerek serbest radikallerin oluşmasına sebep olursa, oluşan bu serbest radikaller DNA molekülünde hasara yol açabilir. Bu etkiye ise **indirekt etki** denir (Şekil 1: Radyasyonun DNA üzerine etkisi)



Şekil 1: Radyasyonun DNA üzerine etkisi A) Direkt Etki B) İndirekt Etki

### Hücre Döngüsü ve Radyasyon Etkileşimi

Hücre döngüsü, hücrelerin çoğalma sürecinde geçtiği belirli aşamaları tanımlar (Şekil 2: Hücre döngüsü).



Şekil 2: Hücre döngüsü

**G0:** Bu fazda hücre bekleme halindedir ve çoğalmayan hücreler radyoterapi ve kemoterapiye daha dirençlidir.

**G1:** DNA sentezine hazırlık yapılan fazdır. Bölünme için geçen süre bu fazın uzunluğuna bağlıdır.

**S:** Bu fazda DNA ve protein sentezi gerçekleşir.

**G2:** Hücre bölünmeye hazırlık yapar; mitoz öncesi evredir.

**M (Mitoz):** Hücre, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz aşamalarından geçerek bölünür ve hücre döngüsü tamamlanır.

Bazı hücreler çoğalmaz ve G0 fazında yıllarca beklemede kalabilir. Radyoterapi uygulandığında, hücreler G0, G1 veya S fazında ise radyasyondan hemen etkilenmez. Eğer hücreler radyasyona G2 ve/veya M fazlarında maruz kalırsa, hızla etkilenir ve ölürlür.

### **Radyasyonun Oluşturduğu Hasar Tipleri**

Radyasyonun hücreler üzerindeki etkilerini anlamak için üç tür DNA hasarını ayırt etmek önemlidir: letal (öldürücü), subletal (öldürücü olmayan) ve potansiyel letal hasar.

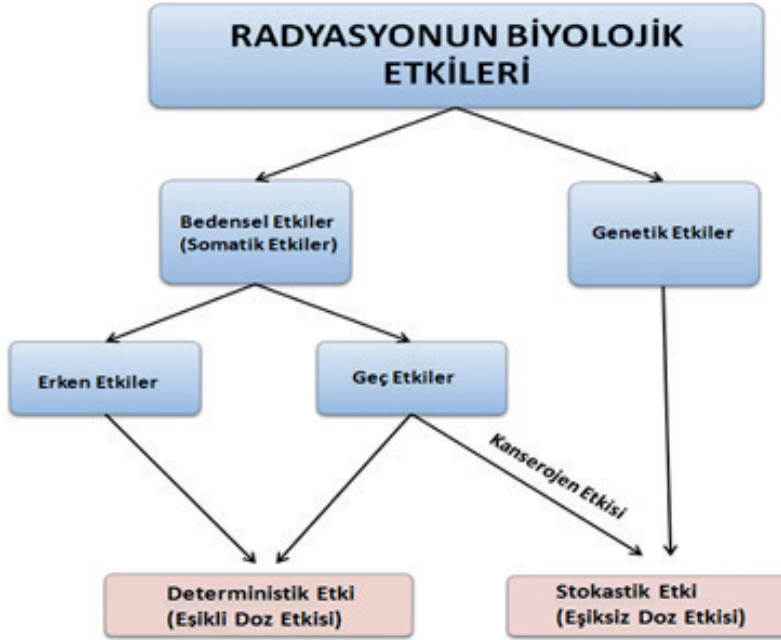
**Letal Hasar:** Hücrenin onarım kapasitesini aşan ve hücrenin ölümüyle sonuçlanan DNA hasarıdır. Bu tür hasarlar genellikle çift sarmallı DNA kırıkları veya çoklu bölgelerde meydana gelen ciddi hasarları içerir (1).

**Subletal Hasar:** Hücrenin onarabileceği ve hayatta kalabileceği, ancak tekrar radyasyona maruz kalması durumunda letal hale gelebilecek hasarlardır. Bu tür hasarlar radyoterapide fraksiyonasyon ile ilişkilidir. Sağlıklı bir hücre belirli bir süre içinde bu hasarı onarabilir. Radyoterapinin fraksiyonlara bölünmesi, hücrelere subletal hasarı onarma fırsatı verir. Böylece normal hücreler oluşan bu hasarı onararak yan etkilerin azalmasına olanak sağlar (1).

**Potansiyel Letal Hasar:** Hücrelerin çevresel koşulları değişirse onarabilecekleri, aksi takdirde letal olabilecek hasarlardır. Bu hasar, hücre döngüsünün belirli fazlarında onarılabilir. Tedavi sonrası iyileşme dönemleri veya destekleyici tedaviler, normal dokularda potansiyel letal hasarın onarılmasına yardımcı olabilir (2).

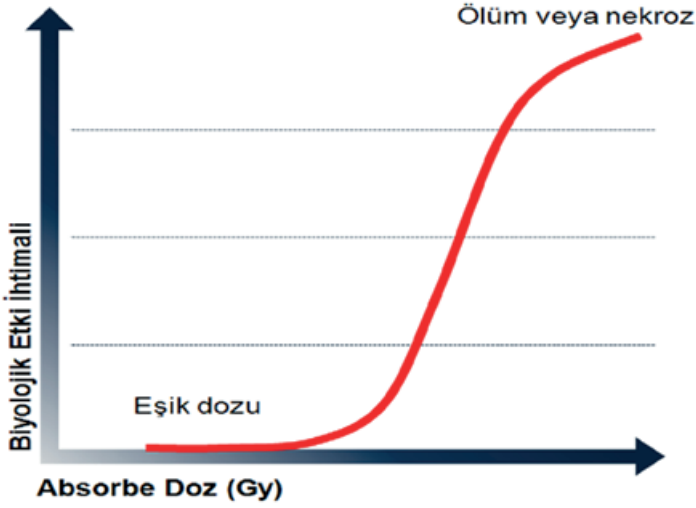
### **Radyasyon Dozu ve Dokular Üzerine Etkisi**

Radyasyona maruz kalan dokuda radyasyonun etkileri hemen gözlenmez. Işınlama ile etki gözlenmesi arasında geçen süreye gizli (latent) dönem denir. Radyasyona bağlı olarak meydana gelen biyolojik etkileri açıklayan iki farklı kavram vardır (Şekil 3: Radyasyonun biyolojik etkileri).



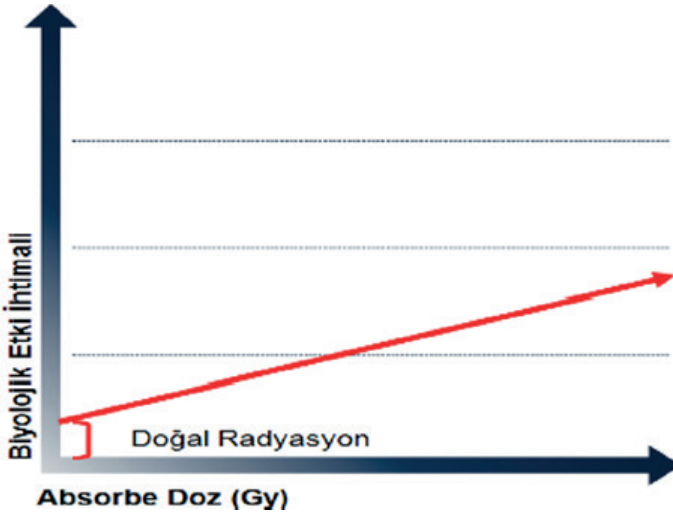
Şekil 3: Radyasyonun biyolojik etkileri (3).

**Deterministik Etki:** Belirli bir eşik dozun üzerinde biyolojik reaksiyonların oluşmaya başlaması ve doz arttıkça oluşacak etkilerin ihtimallerinin artması olarak tanımlanabilir. Deterministik etkilerde, radyasyonun sebep olduğu hasarın ciddiyeti, alınan dozun büyüklüğüne bağlıdır. Bu tür etkilerde bir eşik doz vardır; bu eşik dozun altında bu etkiler görülmez. Örnek olarak cilt yanıkları, katarakt oluşumu, kemik iliği baskılanması ve akut radyasyon sendromu verilebilir (3) (Şekil 4: Eşikli doz-etki grafiği, deterministik etki).



Şekil 4: Eşikli doz-etki grafiği (deterministik etki) (4).

**Stokastik Etki:** Radyasyona maruz kalan canlıda meydana gelen etkilerin herhangi bir eşik değere bağlı kalmadan oluşma ihtimalidir. Ancak doz arttıkça, etkilerin ortaya çıkma olasılığı artar. Bu etkilerin şiddeti dozla ilişkili değildir; sadece olasılık artar. Stokastik etkilerin en bilinen örnekleri kanser ve genetik mutasyonlardır (3) (Şekil 5: Eşiksiz doz-etki grafiği, stokastik etki).



Şekil 5: Eşiksiz doz-etki grafiği (stokastik etki) (4).

### **Radyokürabilite:**

Radyokürabilite, bir tümörün radyoterapi ile tamamen iyileştirilebilme potansiyelini ifade eder. Lokal ve bölgesel kontrolün sağlanmasını hedefler. Bazı tümörler için tümör cevabı ile radyokürabilite arasında paralel bir ilişki bulunmaz. Örneğin prostat kanseri radyokürabledir fakat tümör hızlıca ortadan kalkmaz (5). Tümörün biyolojik özellikleri, lokalizasyonu, yayılımı ve hastaya bağlı birtakım faktörler etkilidir.

### **Radyasyonun Doku ile Etkileşimi ve R Kavramları**

Radyasyonun canlı üzerindeki etkilerinin bağlı olduğu faktörler;

- Radyasyona maruz kalan bölgenin radyoduyarlılığı
- Maruz kalınan radyasyonun cinsi
- Maruz kalınan radyasyon miktarı
- Radyasyona maruz kalma süresi

Radyoterapinin R'leri ise tümör ve normal hücrelerin fraksiyonel tedaviye nasıl yanıt vereceğini anlamamıza yardımcı olur. Fraksiyonel tedavi, belirli bir süre içinde farklı dozlarda radyasyon verilmesini içerir. Radyoterapinin etkinliği ve güvenliği, temel radyobiyojik prensipler 1975'te 4R olarak tanımlanmakta iken günümüzde 'R' tanımları giderek çoğalmaktadır.

1-Onarım (Repair)

2-Yeniden Dağılım (Redistribisyon)

3-Yeniden Çoğalma (Repopülasyon)

4-Yeniden Oksijenlenme (Reoksijenizasyon)

5-Radyoduyarlılık (Radyosensitivite)

6-Işınlanan Hacim (IRridiated Volum)

7-Restorasyon (Restoration)

8-Bağıışıklık Tehlike Sinyallerinin Salgılanması (Releases İmmunological Danger Signals)

9-Uzak Seyirci Etkileri (Remote By-stander Effect)

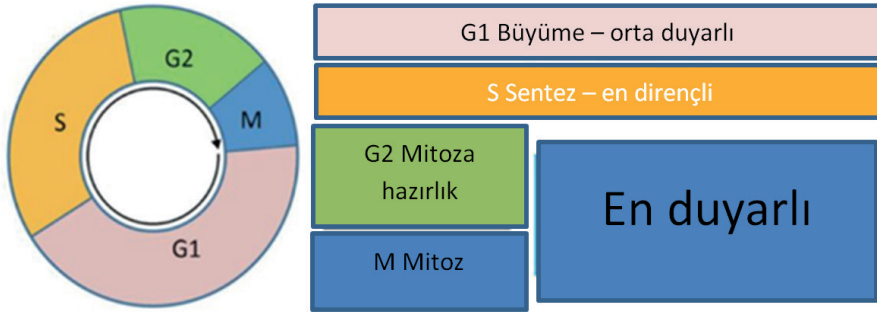
10-Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması (Reprogramming Energy Metabolism)

Bu ilkeleri anlamak, tedavi protokollerini optimize etmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için önemlidir;

**Onarım (Repair):** Radyoterapide onarım, normal ve kanserli hücrelerin radyasyonun neden olduğu ölümcül olmayan DNA hasarını onarma yeteneğini ifade eder. Normal ve tümör hücreleri arasındaki farklı onarım kapasitesi, normal dokulara verilen zararı en aza indirirken tümör hasarını maksimize etmek için kullanılabilir. Fraksiyonel radyoterapi programları, normal hücrelerin onarımı için zaman tanır ve böylece toksisiteyi azaltır (6).

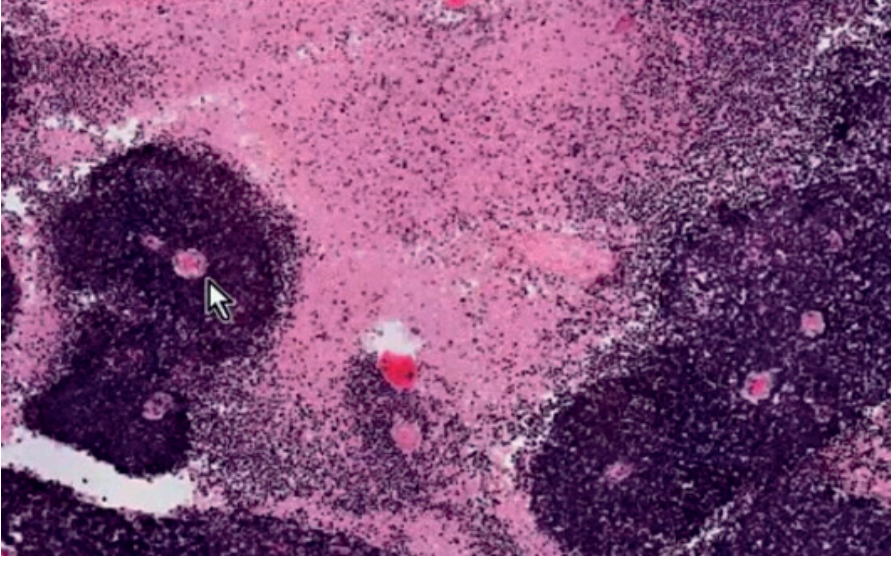
**Yeniden Çoğalma (Repopülasyon):** Radyoterapi sırasında hayatta kalan kanser hücrelerinin çoğalma sürecini tanımlar. Bu süreç, tümörün yeniden büyümesine neden olabileceği gibi, normal dokuların iyileşmesine de olanak tanır. Tümör çoğalmasını engellemek için tedavi süresinin hızlandırılması veya fraksiyon başına radyasyon dozunun artırılması gibi stratejiler kullanılabilir (6).

**Yeniden Dağılım (Redistribüsyon):** Radyasyona maruz kalmanın ardından tümör hücrelerinin hücre döngüsündeki değişikliklerini ifade eder. Hücreler, G2 ve M fazlarında radyasyona karşı en duyarlıdır. Fraksiyonel radyoterapi, hücrelerin daha duyarlı olduğu fazlara geçmesine zaman tanıyarak tedavinin etkinliğini artırabilir(6).(Şekil 6: Hücre döngüsü ve fazlara göre radyoduyarlılık).

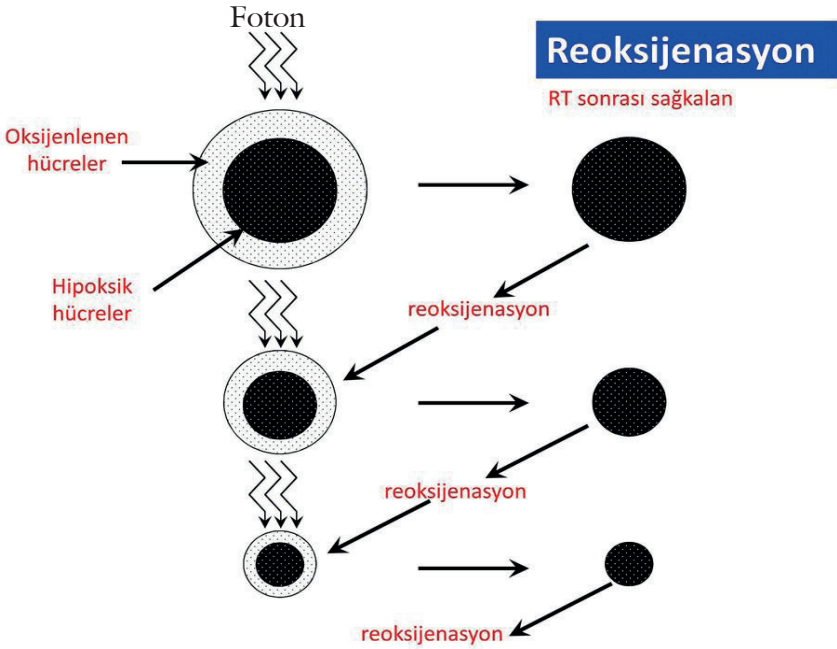


Şekil 6: Hücre döngüsü ve fazlara göre radyoduyarlılık

**Yeniden Oksijenlenme (Reoksijenasyon):** Tümör hipoksisi, yani tümör içindeki düşük oksijen seviyeleri, hücrelerin radyasyona daha dirençli olmasına neden olur (Şekil 7: Tümör hücreleri için oksijenasyonun önemi). Yeniden oksijenlenme, hipoksik tümör alanlarının radyasyon fraksiyonları arasında yeniden oksijenlenmesi sürecidir ve böylece hücrelerin radyoduyarlılığı artırılır. Bu prensip, tümör kontrolünü iyileştirmek için fraksiyonel radyoterapinin önemini vurgular (6) (Şekil 8: Tümörde reoksijenasyon).



Şekil 7: Tümör hücreleri için oksijenasyonun önemi. Retinoblastom hastasında histolojik görüntü; Kan damarı, çevresinde yoğun kümelenmiş Küçük yuvarlak mavi tümör hücreler mor alanları oluşturmakta. Pembe alanlar ise damardan yoksun Nekroz alanlarını göstermektedir, bu alanda tümör hücreleri damar çevresine göre daha seyrek görülmekte (7).



Şekil 8: Tümörde reoksijenasyon. Radyasyona maruz kalan oksijenize tümör hücreleri radyasyondan daha fazla etkilenmektedir. Geriye kalan hipoksik hücreler oksijenlenmeye başladıkça radyasyondan daha fazla etkilenmektedir(8).



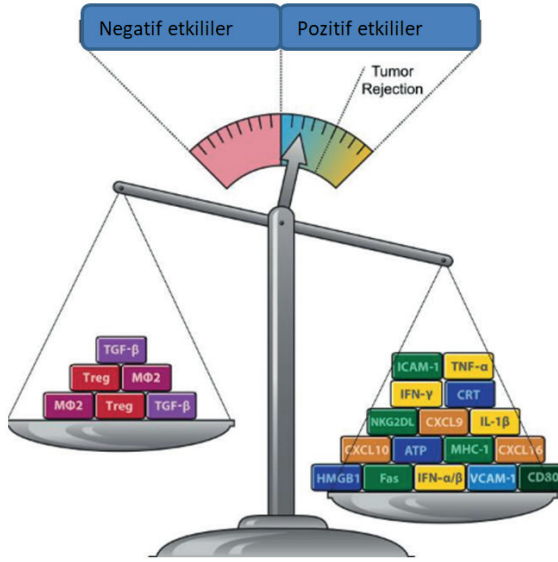
**Radyoduyarlılık (Radyosensitivite):** Hücrelerin radyasyona karşı doğal duyarlılığıdır. Tümör ve normal hücrelerin radyoduyarlılıkları, genetik mutasyonlar ve mikroçevre gibi faktörlerden etkilenir. Bu farklılıkları anlamak, radyoterapinin kişiselleştirilmesine, normal dokuları korurken tümör ölümünü maksimize edecek dozların ayarlanmasına olanak tanır (6,9).

**Işınlanan Hacim (Irradiated Volume):** Radyoterapi sırasında hedeflenen tümör ve çevresindeki sağlıklı dokuların maruz kaldığı toplam hacmi ifade eder. Bu hacmin doğru bir şekilde belirlenmesi, tedavi planlamasının etkinliği ve güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Hacimlerin doğru belirlenmesi tümörün tamamının hedeflenmesi ve etkili bir tedavi uygulanmasına yardımcı olur. Normal dokuların ışınlanması en aza indirilerek yan etkilerin ve komplikasyonların azaltılması sağlanır (2).

**Restorasyon (Restoration):** Radyoterapi sonrası dokuların ve hücrelerin iyileşme ve yenilenme sürecini ifade eder. Bu süreç, özellikle radyoterapinin sağlıklı dokular üzerinde yarattığı hasarın onarılmasında ve normal doku fonksiyonlarının geri kazanılmasında önemlidir. İyi bir restorasyon süreci, radyoterapinin kısa ve uzun vadeli yan etkilerini minimize etmeye yardımcı olur. Hücrelerin DNA tamir mekanizmaları, radyasyonun neden olduğu hasarı onararak doku restorasyonuna katkıda bulunur (10).

**Bağışıklık Tehlike Sinyallerinin Salgılanması (Releases Immunological Danger Signals):** Radyoterapinin, kanser hücrelerinden bağışıklık sistemini uyaran moleküllerin salınımına neden olmasını ifade eder. Bu, radyoterapinin immünojenik hücre ölümü yoluyla tümör immünojenitesini artırmasıdır. Bu bağışıklık yanıtı abskopal etkiyi tetikleyebilir (11).

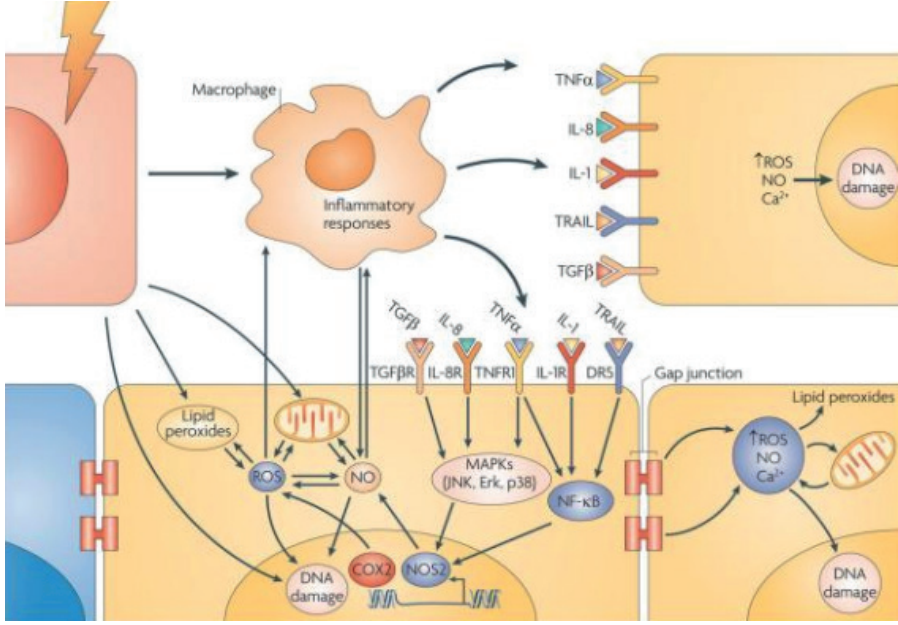
Radyoterapi, tümör hücrelerinden ATP, HMGB1 (High Mobility Group Box 1), ve kalretikulin gibi tehlike sinyallerinin salınımını tetikler. Bu moleküller, bağışıklık sistemini uyarak tümör hücrelerine karşı bir yanıt oluşturur (12) (Şekil 9: Hücrede radyoterapiye bağlı salınan sinyaller ve tümör üzerine etkisi).



Şekil 9: Hücrede radyoterapiye bağlı salınan sinyaller ve tümör üzerine etkisi.(12)

**Uzak Seyirci Etkileri (Remote By-stander Effects):** Radyoterapinin doğrudan ışınlanmayan hücrelerde veya uzak dokularda biyolojik etkiler yaratmasını ifade eder. Bu etkiler, ışınlanmış hücrelerin komşu veya uzak hücrelerle iletişim kurarak biyolojik yanıtlar oluşturmasını sonucunda ortaya çıkar. By-stander etkileri, tedavinin yalnızca ışınlanan bölgede değil, çevresel veya uzak dokularda da etkili olabileceğini gösterir. Bu, özellikle mikro metastazların kontrolü açısından önemlidir. Bu etkiler ışınlanan bölge dışındaki normal dokularda istenmeyen yan etkilere neden olabilir, bu nedenle dikkatle yönetilmelidir(11,13).

Işınlanmış hücreler, hücreler arası gap junctionlar, salgılanan faktörler veya mikropartiküller yoluyla komşu hücrelere sinyaller iletebilir(11,13). (Şekil 10: Işınlanan hücreden komşu hücrelere sinyal ve molekül aktarımı).



Şekil 10: Işımlanan hücreden komşu hücelere sinyal ve molekül aktarması(13).

**Enerji Metabolizmasının Yeniden Programlanması (Reprogramming Energy Methobolism):** Radyobiyolojide enerji metabolizmasının yeniden programlanması, kanser hücrelerinin enerji ihtiyaçlarını karşılamak için metabolik yollarını nasıl değiştirdiğini anlamaya odaklanır. Bu kavram, tümör hücrelerinin radyoterapiye nasıl yanıt verdiğini ve tedaviye karşı direncin nasıl geliştiğini anlamak açısından önemlidir.

Kanser hücreleri, hızlı büyüme ve bölünme yeteneklerini desteklemek için enerji metabolizmalarını yeniden programlarlar. Bu süreç, genellikle Warburg etkisi olarak bilinen, oksijen varlığında bile glikolize (anaerobik metabolizma) yönelimle karakterizedir (14, 16).

**Warburg Etkisi:** Normal hücreler enerji üretmek için büyük ölçüde oksidatif fosforilasyona ihtiyaç duyarken, kanser hücreleri enerji ihtiyaçlarını karşılamak için daha fazla glikoliz kullanırlar. Warburg etkisi, glukoz tüketiminin artması ve laktat üretiminin yükselmesi ile karakterizedir. Kanser hücreleri glikoz alımını artırır ve bunu piruvata çevirir. Piruvat, laktat dehidrogenaz enzimi tarafından laktata dönüştürülür. Artan laktat üretimi, tümör mikroçevresinin asidik olmasına yol açar, bu da tümör büyümesi ve metastaz için elverişli bir ortam yaratır (14, 16).

Radyoterapi, kanser hücrelerinde glikolizin daha da artmasına neden olabilir. Bu, hücrelerin enerji üretimini sürdürebilmesi ve radyasyonun neden olduğu stresle başa çıkabilmesi için bir adaptasyon mekanizmasıdır. Kanser hücreleri, radyasyonun neden olduğu oksidatif stresle başa çıkmak için antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirebilirler. Glutasyon gibi moleküllerin üretimi artırılarak reaktif oksijen türleri (ROS) etkisiz hale getirilebilir (14, 16).

Metabolik yolların hedeflenmesi, radyoterapinin etkinliğini artırabilir. Örneğin, glikoliz inhibitörleri veya mitokondriyal fonksiyonu bozacak ilaçlar, kanser hücrelerinin enerji üretimini ve radyoterapiye direncini azaltabilir (14, 16).

**Radyasyon Kaynaklı İmmün Yanıt (Radiation-induced Immune Response):** Radyasyonun, immün sistemi aktive ederek tümör hücrelerine karşı immün yanıtı artırmasıdır. Bu, immünoterapi ile birlikte kullanıldığında tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

**Abskopal etki:** Radyoterapi uygulanan tümör dışında, tedavi edilmeyen bölgelerdeki tümörlerin küçülmesi veya yok olmasıdır. Bu terim, “uzaktaki” anlamına gelen “ab” ve “hedef” anlamına gelen “scopus” kelimelerinden türetilmiştir. Abskopal etki, radyasyonun doğrudan etkilediği tümör hücresinin ötesine geçen ve bağışıklık sistemi aracılığıyla gerçekleşen bir yanıtı ifade eder (17).

**Abskopal Etkinin Mekanizması:** Radyoterapi, tümör hücrelerinde DNA hasarı ve hücre ölümü (apoptoz) meydana getirir. Bu süreç, immünojenik hücre ölümü olarak adlandırılan bir olay zincirini başlatır. Parçalanmış tümör hücreleri, antijenlerin serbest kalmasına neden olur. Bu antijenler, bağışıklık sistemi tarafından yakalanır ve işlenir. Sonrasında bu antijenler, bağışıklık sisteminin adaptif kolunu aktive ederek T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı spesifik bir yanıt geliştirmesini sağlar. Bu şekilde, radyoterapinin doğrudan hedef alınmayan bölgelerde de tümör hücrelerine karşı bir immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir (17).

### **Modern Tedavilerle Entegrasyon**

Moleküler biyoloji ve immünoterapideki son gelişmeler, radyoterapinin R'lerini geliştirmek için yeni yollar sunmaktadır. Örneğin, radyoterapiyi immünoterapi ile birleştirmek, radyasyonun immünomodülatör etkilerinden yararlanarak tümör kontrolünü ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir (6). Ayrıca, spesifik moleküler yolaklara müdahale eden hedefe yönelik tedaviler, tümörleri radyasyona daha duyarlı hale getirerek terapötik oranı artırabilir (9).

## Referanslar

- 1) Steel, G. G. (2002). Basic Clinical Radiobiology. Edward Arnold.
- 2) Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2011). Radiobiology for the Radiologist (7th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- 3) Becerir, H. B., & Alkaya, F. (2020). *Radyoterapi Fiziyi* (Ser. 978-605-033-173-8). Nobel.
- 4) www.medfizonline.org e-dergi Haziran-Temmuz 2018 Sayı:15
- 5) Beşe, N. Ş., & Kınay, M. (n.d.). *Onkoloji El Kitabı*.
- 6) Daguene, E., Khalifa, J., Tolédano, A., Borchiellini, D., Pointreau, Y., Rodriguez Lafrasse, C., Chargari, C., & Magné, N. (2020). To exploit the 5 ‘R’ of radiobiology and unleash the 3 ‘E’ of immunocediting: ‘re’-inventing the radiotherapy-immunotherapy combination. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12, 175883592091344.
- 7) <https://www.andreasastier.com/blog/the-5rs-of-radiotherapy-and-its-relationship-with-tumour-cells>
- 8) Genç, M., Tümör hipoksisinin klinik önemi ve Hipoksiyi aşma stratejileri, Şubat 2010, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Radyobioloji Kursu.
- 9) Harrington, K., Jankowska, P., & Hingorani, M. (2007). Molecular biology for the radiation oncologist: The 5Rs of Radiobiology meet the hallmarks of cancer. *Clinical Oncology*, 19(8), 561–571.
- 10) Stone, H. B., Coleman, C. N., Anscher, M. S., & McBride, W. H. (2003). Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology*, 4(9), 529-536.
- 11) Mothersill, C., & Seymour, C. (2004). Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. *Radiation Research*, 161(3), 233-244.
- 12) Formenti, S. C., & Demaria, S. (2013). Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: A paradigm shift. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105(4), 256–265.
- 13) Prise, K. M., & O’Sullivan, J. M. (2009). Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 9(5), 351-360
- 14) Pavlova, N. N., & Thompson, C. B. (2016). The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*, 23(1), 27-47
- 15) DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science Advances*, 2(5), e1600200.
- 16) Luengo, A., Gui, D. Y., & Vander Heiden, M. G. (2017). Targeting metabolism for cancer therapy. *Cell Chemical Biology*, 24(9), 1161-1180.
- 17) Rodríguez-Ruiz, M. E., Vanpouille-Box, C., Melero, I., Formenti, S. C., & Demaria, S. (2018). Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends in Immunology*, 39(8), 644–655.