

#### 4. félévi beszámoló (2021/22 – tavaszi félév)

**Polgár Szabolcs** ([polgar.szabolcs@ek-cer.hu](mailto:polgar.szabolcs@ek-cer.hu))

**Doktori program:** Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája doktori program, nappali tagozat  
**Témavezető:** Madas Balázs Gergely, Energiatudományi Kutatóközpont  
**A PhD téma címe:** Mathematical modelling of low dose hypersensitivity and induced radioresistance

#### **Bevezetés:**

A kutatás célja a kis dózis tartományban történő jelenségeknek a mélyebb megismerése. Egy sejt kolónia ionizáló sugárzással történő besugárzása esetén a túlélő sejtek aránya dózis növelésével először meredeken csökken, majd egy lokális minimum elérése után emelkedni kezd egy lokális maximumig. Ezt nevezzük hiperszenzitivitásnak, illetve indukált sugárrezisztenciának. A kutatásunk alapjául szolgáló hipotézisünk szerint a hiperszenzitivitás a sejteknek a sugárzásra adott, szöveti szinten történő válaszreakciójának a következménye, amelynek a célja a sejtek DNS-ében kialakuló mutációk mennyiségének a kollektív csökkentése.

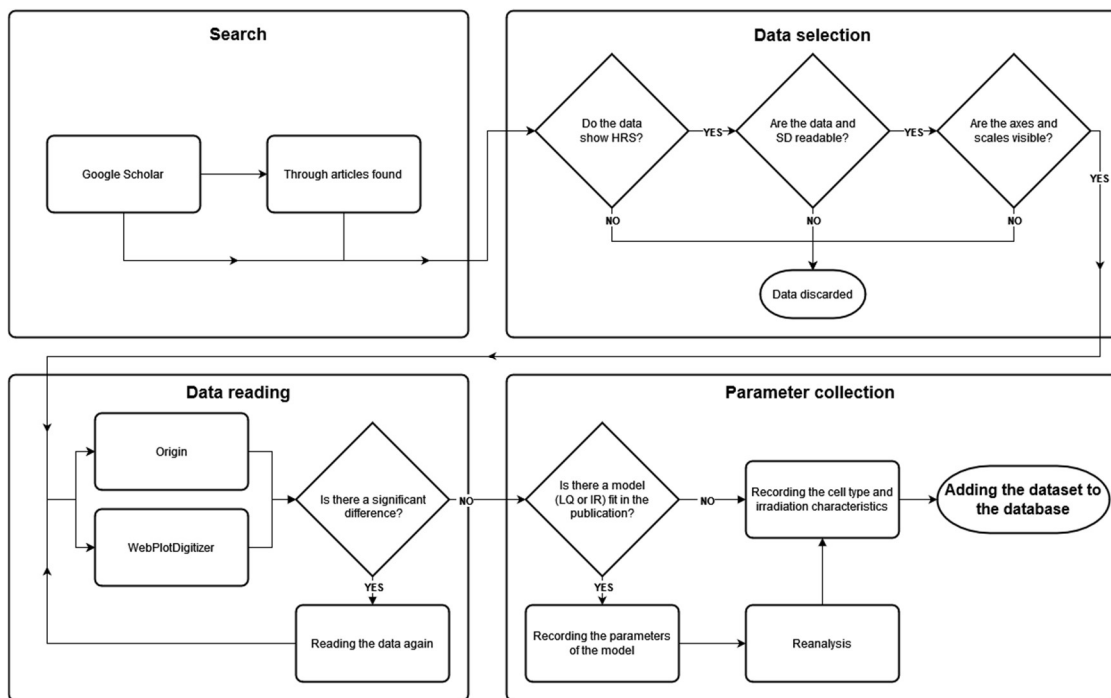
#### **Az előző három félévben elért kutatási eredmények összefoglalása:**

- A kutatásom során megalkottam egy matematikai modellt, ami kísérleti adatok felhasználásával képes olyan függvény illesztésre melynek paraméterei (ellentétben a leggyakrabban használt IR modell paramétereivel) biológiai jelentéssel is bírnak. A modell a következőképpen működik:  
Adott számú sejtet (a szimulációinkban 600 db) egy kör mentén véletlenszerűen elhelyezünk. A sejtek mérete azonos és adott, egymást át nem fedhetik. Feltételezünk egy kémiai jelet, ami az adott sejt saját mutagén sérülésének a mértékét a többi sejt felé közvetíti. Ez a jel arányos a sérülés nagyságával és a koncentrációja a sejt középpontja körüli normál eloszlást követ.  
Minden dózishoz meghatározunk egy Poisson eloszlást (ahol a  $\lambda$  eloszlás paramétere a D dózis nagyságával arányos), a sejtek sérülésének a nagysága ezt az eloszlást követi. Miután minden sejthez rendeltünk egy sérülésszámot meghatározzuk minden esetben az adott sejt által érzékelt, a környezetében található jel átlagát.  
Minden sejt összehasonlítja a saját sérülését a környezeti átlagával az alábbi képlet alapján:

$$\text{Sejt sérülés} > \text{Környezeti átlag} + \text{Spontán mutációs ráta}$$

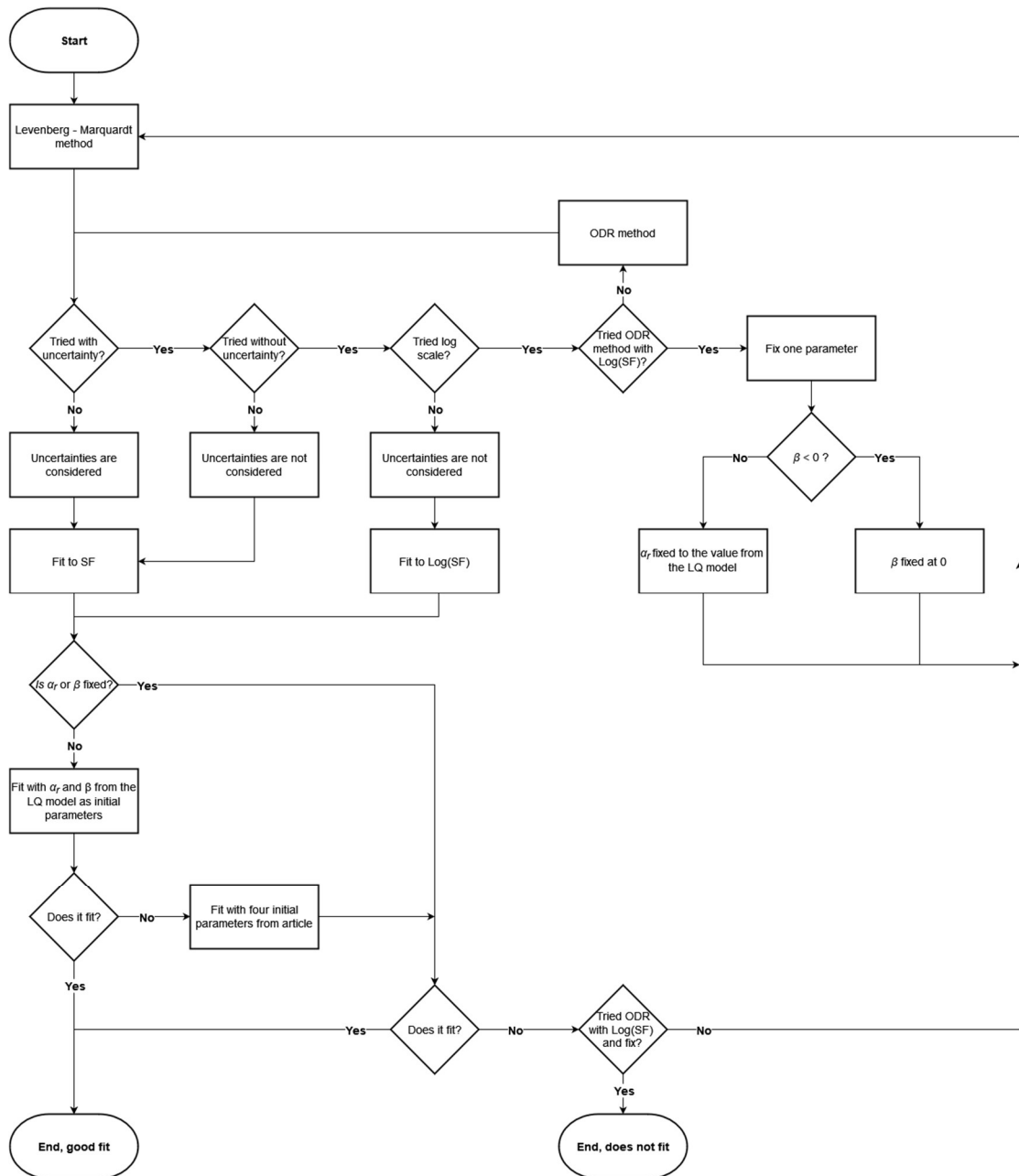
Ez alapján a sejt akkor pusztul el apoptózissal (egy sejt kontrollált öngyilkossága), amennyiben a sérülése nagyobb, mint a környezeti átlag plusz a spontán mutációs ráta, ami az elpusztult sejt helyére, egy szomszédja osztódásából származó mutációs ráta. A modellhez felhasznált paraméterek a sejt túlélés – elnyelt dózis függvény kezdő meredekségéből és a lokális minimum helyéből kiszámolhatók.

- A modell validálásához szükség volt egy kísérleti adatokat tartalmazó adatbázis létrehozására, ugyanis a tudományterületen csak elvétve találhatók szabadon elérhető és felhasználható adatsorok. Ezért a PhD munkámba beletartozott egy átfogó adatgyűjtés, aminek során összesen 46 publikációt dolgoztam fel és összegyűjtöttem a sejtek túlélési hányadát az elnyelt dózis függvényében, ezek hibáit, a sejtípust, a sugárzás fajtáját és besugárzási paramétereit és amennyiben a szerzők készítették LQ vagy IR modell illesztést, ezeknek a paramétereit is rögzítettem a hibáikkal együtt. Az adatgyűjtéshez kidolgoztam egy metódust, ami az alábbi ábrán látható:



Az adatgyűjtéssel egyidőben egy reanalízist is elvégeztem az adatsorokon. Annak elkerüléséért, hogy az illesztések különbsége a különböző technikákból adódjon a reanalízist végrehajtottam a Levenberg-Marquart módszerrel és a Ortogonális távolságregressziós módszerrel is. Mindkét módszer esetében illesztettem a bizonytalanságok figyelembevételével és a nélkül, decimális és logaritmus skálán, illetve 1 paraméternek a rögzítésével is próbálkoztam.

Amennyiben mindezek elvégzése után is szignifikáns különbséget kaptam az illesztésben, akkor vettem be az adatsort a nem illeszkedő esetek közé. A módszer az alábbi folyamatábrán végig követhető:

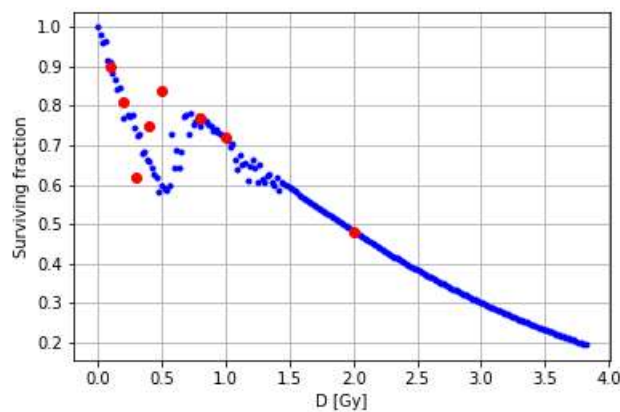


Ez alapján összesen 4 olyan eset volt (egy LQ és három IR illesztés) ahol nem tudtam a saját illesztéseimmel a publikációkban közölt értékeket visszakapni.

- A modellünket a létrehozott adatbázis adatsorai közül azokra illesztettem, ahol meg voltak adva olyan IR modell paraméterek, melyeknél a reanalízis során nem ütköztem eltérésbe. Az eredmények alapján a modell illesztése összevethető az IR modelltől kapott illesztéssel.

### Az aktuális félévben elvégzett kutatási eredmények ismertetése:

- A félév során a fentebb említett adatbázis elkészült, ' Datasets of *in vitro* clonogenic assays showing low dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance' címen a Scientific Data folyóirathoz beküldésre került, jelenleg bíráló alatt van.
- A modell illesztésénél felmerült a szükség egy illesztőprogram megírására, ami a modell paramétereit úgy illeszti (ezeknek a paramétereknek a kezdőértékeik továbbra is az adatsorból számolt kezdő meredekség és lokális minimum helye), hogy azok a lehető legjobban illeszkedjenek. Az alábbi ábrán látható, hogy a kezdő meredekség megválasztása az egész függvényt jobbra eltolta, így a lokális minimum nagyobb dózison jelenik meg, mint ahogy az adatsorban. A legjobb illeszkedés megtalálásához módosítani kell a kezdő meredekség értékét.



Az illesztést nehezíti, hogy a két paramétert szimultán kell illeszteni, azaz egy háromdimenziós térben kell a minimalizálni a paraméterek értékeit, így a lépések hosszának dinamikusan változtathatónak kellett lennie.

A félév során ezt az illesztési programot írtam meg és futtatom le az összegyűjtött összes adatsorra. Miután meghatároztam az illesztett paramétereket (a hibákkal együtt) ezeket össze fogom hasonlítani a kezdeti értékekkel, illetve az ezekkel a paraméterekkel elvégzett illesztéseket az IR modellből kapott eredményekkel. Az illesztések jóságát az  $R^2$  determinációs együtthatóból fogom következtetni.

### Tanulmányi tevékenység a félévben:

- Környezeti áramlások hidrodinamikája II. EA (FIZ/3/037E)

### Konferenciák a képzés alatt:

- Annual Meeting of the European Radiation Research Society, 2020. szeptember 13-17, Lund – Poszter
- NVRB Online Spring Meeting 2021. Április 8.
- RadoNorm PhD/ECR day 2021. Április 15., május 21. – Előadás
- RadoNorm 1st Annual meeting 2021. szeptember 6-7.

- Virtual 67th Annual Radiation Research Society Meeting 2021. október 3-6.
- Előadás, záró konferencia - HRDA kutatásiadat-archiválási projektek 2022. január 18.
- RadoNorm WP3 Hybrid Meeting 2022. május 30. - Előadás