

Első féléves beszámoló

Demeter Márton Csaba (demeter.marton.93@gmail.com)

Fizika doktori iskola / Biológiai fizika

Témavezetők : Dr. Derényi Imre és Dr. Szöllösi Gergely János

Téma: A rákos megbetegedések alapvető tulajdonságainak értelmezése a szomatikus szelekció szempontjából optimális hierarchikusan szerveződő szövet modellek kontextusában.

Bevezetés:

A rák egy szomatikus evolúciós folyamat, mely során a sejtek osztódásainak következtében véletlenszerűen káros mutációkat gyűjthetnek be, melyek elősegíthetik a tumoros elváltozások kialakulását a többsejtű élőlények szervezetében.

Annak ellenére, hogy mára rengeteg tumor DNS szekvenciáját ismerjük, a rákos megbetegedésekből következő halálesetek száma nem csökkent számottevően az utóbbi évtizedekben. Ahhoz, hogy hatékonyabban szembeszálljunk a daganatok kialakulásával és terjedésével úgy véljük, hogy mihamarabb szükség van annak alapvető és általános tulajdonságainak feltérképezésére és megértésére. Az utóbbi néhány évben, egy új szakterület látta meg a napvilágot, mely a „Rák Fizikája” gyűjtőnevet kapta. Ebben a tudományos keretrendszerben gondolkozunk mi is az ELTE-MTA „Lendület” Evolúciós Genomika kutatócsoportban, ahol statisztikus fizikai módszerekkel, illetve számítógépes szimulációk segítségével hierarchikusan szerveződő szövetekben lejátszódó rák evolúciós folyamatokat vizsgálunk.

Korábban már több biológiai megfigyelés [1],[2],[3],[4], illetve elméleti modell [5],[6],[7] alátámasztotta a megújuló, hierarchikusan szerveződő szöveti struktúrák létezését és jelentőségét. Kutatásunk során a fő célkitűzésünk, hogy fiziológiásan is releváns paraméterek mellett (a szövetek által a teljes élettartamuk során létrehozott sejtek száma, mutációs ráta, hierarchikus szintek száma stb.) rendelkező szöveti modellek esetén úgy optimalizáljuk a szövetet leíró szabad paramétereket, hogy a szövet a teljes élettartama alatt minél kisebb eséllyel rákosodhasson el.

Eddigi vizsgálataink során arra az eredményre jutottunk, hogy neutrális mutációk esetén, a hierarchikus szöveti rendszerek osztódási terhe (a sejtvonalak osztódási számai) sikeresen minimalizálhatóak [9]. Ez azért fontos eredmény, mivel ha a sejtosztódások számát minimalizáljuk, akkor azzal a mutációk számát is, ezáltal a rákkialakulás valószínűségét is egyetemben.

Erre az eredményre építve olyan mutációkat vezettünk be, melyek a sejtosztódások rátáit módosítják a rendszerben a különböző mutációkkal rendelkező sejtek közötti szelekciót eredményezve.

Analitikus számolások és számítógépes szimulációk segítségével feltérképeztük az így kiegészített rendszert és megmutattuk, hogy létezik egy küszöbérték a mutációk számában, mely felett nagy valószínűséggel megindul a daganatképződés a rendszerben. Az sejtvonalak osztódási számának, a mutációs rátának és a terminálisan differenciálódott (azaz a legfelsőbb szinten lévő) sejtek számának ismeretében nagyon jó becslést tudunk adni a sejtvonalak mentén felhalmozódó kritikus mutációk várhatóértékére. A birth-death folyamatok elméletének segítségével a megjelenő kritikus mutációk elterjedésének valószínűségét is kiszámíthatjuk. Így a mutációk megjelenésének és elterjedésének együttes valószínűsége adja meg a tumorkialakulás valószínűségét a hierarchikus szöveteinkben.

Az aktuális félév előtt elvégzett kutatások ismertetése:

A fentiek alapján tehát érteni véljük, hogy milyen paraméterterek mentén alakulnak ki optimális szöveti szerveződések, melyek sikeresen minimalizálják a rákkialakulás valószínűségét, viszont csupán abban a speciális esetben, amikor az őssejtek kizárólag aszimmetrikus osztódással osztódhatnak.

Ebben a félévben azt az esetet tanulmányoztuk, amikor az őssejtek az optimális hierarchiákban előforduló összes lehetséges módon képesek osztódni (szimmetrikus osztódás, szimmetrikus osztódás differenciációval és aszimmetrikus osztódás). Az így kiegészített modellben mivel lehetőség nyílik az őssejtek differenciációjára így lehetségessé válik az őssejtek, és így a teljes szövet kihalása is. Az így kiegészített modell megértéséhez szükség volt még inkább elmélyíteni a "birth-death" folyamatokkal kapcsolatos ismereteimet. A fentiek alapján kiegészített általános modell leírását már a félév elején megkezdtem, és előreláthatólag idén február elejéig lehetőségünk lesz beküldeni kézirat formájában.

Publikációk:

Ebben a félévben várhatóan be tudjuk küldeni első publikációnkat a témában.

Konferenciák:

Ebben a félévben elfogadták a jelentkezésünket a Gordon Research Conference - Physical Science of Cancer Measuring, Modeling and Predicting the Physics of Cancer, konferenciára ahol lehetőségem nyílik 2019 februárjában bemutatni munkánkat az ott rendezett poszter szekció keretein belül.

Oktatási tevékenység:

Megkezdtem laborvezetői tevékenységeimet a Modern Fizika laboratóriumban, ahol a Folyadékkristályok mérés vezetését vállaltam el.

Irodalomjegyzék:

- [1] David Dingli, Arne Traulsen, and Jorge M Pacheco. Compartmental architecture and dynamics of hematopoiesis. *PLoS One* , 2(4):e345, 2007.
- [2] Tudorita Tumber, Geraldine Guasch, Valentina Greco, Cedric Blanpain, William E Lowry, Michael Rendl, and Elaine Fuchs. Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science* , 303(5656):359–63, Jan 2004.
- [3] Nick Barker, Johan H van Es, Jeroen Kuipers, Pekka Kujala, Maaïke van den Born, Miranda Cozijnsen, Andrea Haegerbarth, Jeroen Korving, Harry Begthel, Peter J Peters, and Hans Clevers. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *lgr5*. *Nature* , 449(7165):1003–7, Oct 2007.
- [4] C S Potten, R Gandara, Y R Mahida, M Loeffler, and N A Wright. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? *Cell Prolif* , 42(6):731–50, Dec 2009.
- [5] Laura Hindersin, Benjamin Werner, David Dingli, and Arne Traulsen. Should tissue structure suppress or amplify selection to minimize cancer risk? *Biol Direct* , 11:41, 2016.
- [6] M Loeffler and H E Wichmann. A comprehensive mathematical model of stem cell proliferation which reproduces most of the published experimental results. *Cell Tissue Kinet* , 13(5):543–61, Sep 1980.
- [7] Martin A Nowak, Franziska Michor, and Yoh Iwasa. The linear process of somatic evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 100(25):14966–9, Dec 2003.
- [8] Franziska Michor, Timothy P Hughes, Yoh Iwasa, Susan Branford, Neil P Shah, Charles L Sawyers, and Martin A Nowak. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature* , 435(7046):1267–70, Jun 2005.
- [9] Derenyi, I & Szollosi, GJ Hierarchical tissue organization as a general mechanism to limit the accumulation of somatic mutations *Nature Communications* 14545 (2017)
- [10] P. Armitage and R.Doll, *Brittish journal of Cancer* 8,1 (1954)
- [11] Tomasetti C1, Vogelstein B2. *Science*. 2015 Jan 2;347(6217):78-81. doi: 10.1126/science.1260825.Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions.
- [12] Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. *Cancer Genome Landscapes*. *Science* (New York, NY). 2013;339(6127):1546-1558. doi:10.1126/science.1235122.
- [13] Kendall, David G. On the Generalized "Birth-and-Death" Process. *Ann. Math. Statist.* 19 (1948), no. 1, 1--15. doi:10.1214/aoms/1177730285. <https://projecteuclid.org/euclid.aoms/1177730285>

