

BESZÁMOLÓ

Drozdik Emese Judit Ph.D. hallgató
1. szemeszter (2016/2017 tanév 1. félév)

A PhD téma címe:	A belélegzett radonleányelemek szövetszintű hatásainak matematikai modellezése
Doktori program:	ELTE TTK, Fizika Doktori Iskola, Statisztikus fizika, biológiai fizika és kvantumrendszerek fizikája program
Képzés típusa:	nappali tagozatos, állami ösztöndíjas
Témavezetők:	Madas Balázs Gergely, MTA Energiatudományi Kutatóközpont Derényi Imre, ELTE TTK Biológiai Fizika Tanszék

A PhD téma rövid ismertetése:

A lakosság természetes sugárterhelésének legnagyobb része a radon α -bomló leányelemeiből származik, amely a második leggyakoribb tüdőrákot okozó tényező. A legtöbb α -bomló izotóp hatásaira vonatkozó sugárepidemiológiai vizsgálat szintén a radonhoz köthető. Ezekből is látható a radon sugárvédelmi jelentősége.

A radon leányelemeinek egészségkárosító hatását elsősorban bányászokon vizsgálták meg, akik a munkahelyi körülmények miatt napi szinten kerültek vele kapcsolatba. Az α -bomló leányelemek belélegezve a tüdőbe kerülnek, ahol kiülepedésük rendkívül egyenetlen. Az elágazások csúcaiban az α -bomló elemek kiülepedése az átlagnál két nagyságrenddel nagyobb is lehet. Ezeket a területeket szokás a kiülepedés szempontjából forró területeknek is nevezni. A radon leányelemei ilyen módon lokálisan nagy sugárterhelést okozhatnak. A belélegzett radonból adódó rákkockázat pontosabb becsléséhez és a radon által okozott betegség kialakulásának megértéséhez nélkülözhetetlen a heterogén terhelés szerepének megértése.

A sugárvédelem az egészségi kockázat és a sugárterhelés között egy küszöbdózis nélküli lineáris összefüggést feltételez, ez az ún. LNT-modell. Eszerint akármilyen kis dózishoz hozzárendelhető egy nullánál nagyobb kockázati érték. A modellel kapcsolatban fontos szem előtt tartani, hogy míg a nagyobb dózisoknál epidemiológiai felméréseken alapul, addig kis dózisoknál pontos epidemiológiai vizsgálatok hiányában extrapolációval következtet a várható kockázatra. A hétköznapi élet során, és különösen a sugárveszélyes munkakörben dolgozók számára ugyanakkor nagyon fontos kérdés, hogy a kis dózisu sugárzások ellen hogyan és milyen mértékben szükséges védekezni.

Számos olyan kis dózisoknál megfigyelt jelenség ismert, amelyek a lineáristól eltérő kockázati hatást sugallnak. Fontos kérdés azonban, hogy ezek a sejtszinten megfigyelt sugárhatások hogyan mutatkoznak meg a többi szerveződési szinten (Madas et al. 2016). Miközben a szervezetszintű hatásra való következtetés egyelőre csak távoli cél, a szövetszintű hatások modellezése hozzájárulhat a sugárzás egészségi hatásának pontosabb megértéséhez.

A radonleányelemek esetében különösen fontos annak megértése, hogy a forró területen milyen szöveti változásokat eredményez a krónikus sugárterhelés. Mivel a lokális dózisok akkor is nagyok, amikor a szervezetszintű terhelés még a kis dózis tartományba esik, a forró területek szövetszintű vizsgálata hozzájárulhat a kis dózisok hatásának alaposabb megismeréséhez is.

A kutatás célja a radon leányelemeinek biológiai hatásának pontosabb megismerése. Ehhez szükség van a hámszövet numerikus modelljének elkészítésére. Az ehhez szükséges biológiai paraméterek kísérleti adatokból meghatározhatóak. A következő feladat egy mikrodozimetriai modell megalkotása, amely figyelembe veszi a radon α -bomló leányelemeire vonatkozó számításokban a heterogén kiülepedést, és megadja a sejtszintű terheléseket. Végül olyan biológiai modelleket kell létrehozni, amelyek tartalmazzák a tüdőben levő hámszövet sajátosságait, és amelyben bemenő adatként lehet alkalmazni a mikrodozimetriai modellből származó adatokat. A modellel megvizsgálható az α -sugárzásnak különböző sejtípusokra és a hámszövetre gyakorolt biológiai hatása, többek között a mutációk keletkezési gyakoriságainak változása és a sejtpusztulás, illetve a sejtek túlélési hányadának nyomon követése. További cél a modellből származó eredmények szövetszintű következményeinek meghatározása.

AZ AKTUÁLIS FÉLÉV KUTATÁSI EREDMÉNYEI

A PhD képzés 1. szemeszterében az alábbi kutatási tevékenységet végeztem:

- A meglévő hámszövet és mikrodozimetriai modellel szimulációkat végeztünk arra vonatkozóan, hogy a sugárzás hatására a légúti hámszövetben lévő kehelysejtek száma hogyan változik meg és ez milyen hatással van a sugárzás elleni védekezésben. A kehelysejteknek fontos szerepe van az akut légúti irritációkra adott válaszban. Irritáció hatására a kehelysejtek száma megnövekszik, ezáltal több nyákot képesek termelni, amik az irritációt kiváltó anyagokat képesek eltávolítani, semlegesíteni. Azt feltételeztük, hogy a radon expozíció hatására ugyanilyen védekező reakció lép életbe. A szimuláció során megvizsgáltuk, hogy egy adott makroszkopikus terhelés, azaz radonkoncentráció, milyen mikroszkopikus terhelést eredményez (mekkora a sejtmagokban elnyelt dózis, hány alfa-részecskével lépnek kölcsönhatásba a sejtmagok) különböző nyákvastagság, illetve kehelysejtszám esetén. A sejtmag dózisok, találatszámok és átlagos szövettartó mennyiségek meghatározásán keresztül azt láttuk, hogy a sugárzás hatására megnövekedett kehelysejtszám és nyák kiválasztódás miatt a mikroszkopikus terhelés lecsökkent. A bazális sejtek sugárzásra adott válaszával összehasonlítva a kehelysejtek hatásosabban csökkentik a későbbi besugárzások hatásait. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy a radon expozíció során a kehelysejtek lényeges szerepet játszhatnak a légúti hámszövet adaptációjában. Erről a munkáról egy kéziratot hamarosan benyújtunk.
- A következő kérdés, amit szeretnénk megvizsgálni, hogy a hámszövet sejtszámának sugárterhelés miatti megváltozása megfigyelhető-e sugárepidemiológiai felmérésekben. Ehhez először Eidemüller és társainak cikkét (Zaballa and Eidemüller 2016) vizsgáltuk, akik minden nagy radonkoncentrációnak kitett populációnál azt találták, hogy a radon elsősorban a már mutáns sejtek elterjedését segíti (promóciós hatás), illetve hogy a növekvő radonkoncentráció egyre kisebb mértékben segíti az elterjedést. Célunk az, hogy összehasonlítsuk a szimulációkkal meghatározott osztódási gyakoriság radonkoncentráció-függését a sugárepidemiológiai vizsgálatokban talált promóciós radonkoncentráció-függésével. Ha ezek eléggé hasonlítanak egymásra, az arra utal, hogy a sejtszámváltozásban megmutató adaptáció az egészségi hatásban is megmutatkozik.
- Ehhez a munkához meg kell határozni, hogy az osztódó sejtek száma hogyan változik a radonkoncentráció függvényében. A kérdést részletekre bontottuk és kapcsolódó cikkekben utánanéztünk.
- A sejtszám pótlása kétféleképpen történhet: az osztódási gyakoriság növekszik vagy a szimmetrikus osztódás valószínűsége növekszik, ami az osztódó sejtek számának gyarapodásához vezet. Felmerül a kérdés, hogy a szervezet hogyan pótolja a nagyszámú sejtpusztulást, ami a sugárzás hatására a légúti hámszövetben történik. Ennek megválaszolásában segíthet Lander és társainak cikke (Lander et al. 2009). A cikkben felvázolnak egy egyszerű sejtvonal struktúrát, amely alapján differenciált sejtek képződhetnek. A struktúra szerint az őssejt aszimmetrikus osztódással létrehoz egy átmeneti (progenitor) sejtet, ami ismét aszimmetrikusan osztódva létrehoz egy differenciált sejtet. Ebben a három szintű sejtvonalban a differenciált sejtek pusztulását követő utánpótlás többféleképpen is lehetséges. Ha a sejtvonalban csak egy visszacsatolási hurkot feltételezünk, akkor a differenciált sejtek száma csak a progenitor sejtek osztódási gyakoriságától vagy a progenitor sejtek szimmetrikus osztódásának valószínűségétől függ. A teljes differenciált sejtek pusztulása esetén a sejtszám fenntartása a progenitor sejtek szimmetrikus osztódási valószínűségének növelésével érhető el a leghatékonyabban. Ha azonban nem az összes differenciált sejt, hanem csak a 75%-a pusztul el, akkor eredményesebb megoldás lehet a progenitor sejtek osztódási gyakoriságának növelése. Szimulációinkban általában nem az összes differenciált sejt pusztul el, ezért a két módszer együttes hatását kell figyelembe vennünk.
- Szimulációinkban a sejtosztódás szempontjából a bazális sejteknek az őssejtekhez hasonló szerepe van. A sejtpusztulást követő sejtszám pótlás eléréséhez a modellünk szerint a bazális sejtek osztódási gyakoriságát és a bazális sejtek szimmetrikus osztódásának valószínűségét kell optimalizálni. Ehhez adott támpontot Taltavull és társai cikkének (Sánchez-Taltavull 2016) feldolgozása. Normál helyzetben, amikor nem történik semmilyen külső behatás, az őssejtek aszimmetrikus osztódása gyakoribb, amivel az állandó sejtszám egyszerűen fenntartható. A cikkben őssejt pusztulást modelleztük, és az őssejtek pótlása miatt növelték az őssejtek szimmetrikus osztódásának gyakoriságát.

Azonban egy ilyen rendszer sebezhetővé válik, mert az őssejtek osztódásával gyakrabban fordulhat elő mutáció és emiatt a populáció átlagos élettartama nagyon lerövidülhet. Ezért a populáció hosszú távú túlélése érdekében egy optimumot kerestek a szimmetrikus és aszimmetrikus osztódás között. A modellünkben a cikkhez hasonlóan megtalálható a bazális sejtek aszimmetrikus és szimmetrikus osztódása. Célunk a radonkoncentráció hatására bekövetkező sejtpusztulás pótlásához megtalálni az osztódási gyakoriság és a szimmetrikus osztódási valószínűség közötti optimális stratégiát, amely stratégiával megvalósulhat a leggyorsabb repopuláció.

KÖVETKEZŐ FÉLÉV KUTATÁSI FELADATAI

A PhD képzés 2. szemeszterében az alábbi kutatási tevékenységet tervezem:

- Annak megválaszolása, hogy sugárzás hatására bekövetkező nagyszámú sejtpusztulás után a biológiai rendszereknek mi az optimális válasza a sejtszám regenerációra.
- Annak megválaszolása, hogy a korábban említett promóciós görbe miként és miért telítődik.
- Az előzőekre adott válaszok alkalmazása a szimulációs modellekben, és ezek szimulációs vizsgálatai.
- A kehelysejtek szerepéről szóló cikk benyújtása. (Lásd lentebb.)

A KUTATÁSI EREDMÉNYEK PUBLIKÁCIÓI

A PhD témakörében készült publikációk listája (cím, tarszerző, kiadvány, benyújtva/elfogadva):

- Goblet cells may play a crucial role in the adaptation of the bronchial epithelium to radon exposure, Madas Balázs G., Drozsdik Emese J. - Benyújtás előtt.

Konferencia részvétel, előadás (megnevezés, hely, cím): -

ÖSSZESÍTETT TANULMÁNYI EREDMÉNYEK

Teljesített és felvett tárgyak listája (előadó, cím, kurzuskód, kredit), vastag betűvel kiemelve az aktuális félévben felvett tárgyakat:

- **Polimerek és membránok statisztikus fizikája (Derényi Imre, FIZ/3/021E, 6 kr.)**
- **Fejlődésbiológiai mechanizmusok kvantitatív modelljei (Czirók András, FIZ/3/056E, 6 kr.)**

Budapest, 2017. január 15.

Irodalomjegyzék:

Lander, Arthur D, Kimberly K Gokoffski, Frederic Y. M Wan, Qing Nie, and Anne L Calof. 2009. "Cell Lineages and the Logic of Proliferative Control." Edited by Charles F Stevens. *PLoS Biology* 7 (1): e1000015. doi:10.1371/journal.pbio.1000015.

Madas B G, Hanusovszky L és Drozsdik E. 2016. "Kis dózis, nagy érzékenység: a sugárvédelmi szabályozás alapfeltevése és a sejtek hiperszenzitivitása." *Magyar Tudomány* 1772016/01.p.62–67.

Sánchez-Taltavull, Daniel. 2016. "Optimal Architecture of Differentiation Cascades with Asymmetric and Symmetric Stem Cell Division." *Journal of Theoretical Biology* 407 (October): 106–17. doi:10.1016/j.jtbi.2016.07.029.

Zaballa, I., and M. Eidemüller. 2016. "Mechanistic Study on Lung Cancer Mortality after Radon Exposure in the Wismut Cohort Supports Important Role of Clonal Expansion in Lung Carcinogenesis." *Radiation and Environmental Biophysics* 55 (3): 299–315. doi:10.1007/s00411-016-0659-0.