

1. Félévi beszámoló (2020/21 – őszi félév)

Polgár Szabolcs (polgar.szabolcs@energia.mta.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 sugárvédelmi kutatások egyik fontos célja az ionizáló sugárzások biológiai hatásainak megértése kis dózisok esetén, hiszen a társadalom nagyobb része nincs kitéve nagy dózisoknak. Az alacsony kockázat miatt ezek hatásai epidemiológiailag nem vizsgálhatók, hanem általában a nagy dózistartományban mért adatok extrapolálásával becsülik.

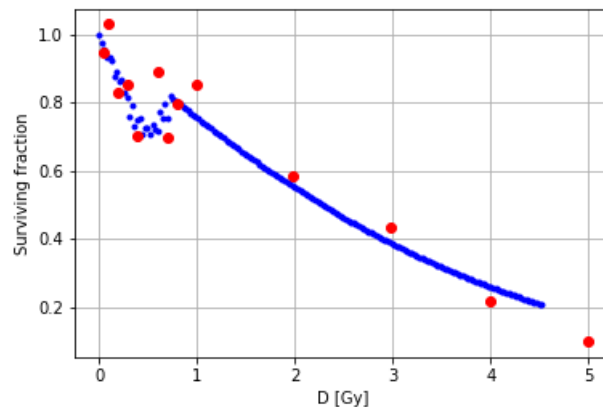
Korábbi tanulmányok megmutatták, hogy sok sejt kultúra esetén alacsony besugárzás esetén a túlélő sejtek aránya eltér az extrapolált modellhez képest. A dózis növelésével először meredekebben csökken, vagyis több sejt pusztul el, mint ami abból a modelltől várható, majd egy lokális minimum elérése után a túlélő sejtek aránya emelkedni kezd egy lokális maximumig. Ez a kis dózisoknál megfigyelt hiperszenzitivitás, illetve indukált sugárrezisztencia. A sejttúlélést a dózis függvényében általában jól leírja a fenomenologikus „induced repair” (IR) modell, ami viszont nem ad magyarázatot arra, hogy miért lép fel ez a jelenség.

A kutatás célja ezeknek a kis dózis tartományban történő jelenségeknek a mélyebb megismerése. A hipotézisünk szerint melyből kiindulunk, 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. A cél egy olyan matematikai modell kidolgozása, ami a mutációk minimalizálásának elvét felhasználva, a sejtek kommunikációjának, elhelyezkedésének, sűrűségének és a rendszer alapvető tulajdonságainak a figyelembe vételével meghatározza a túlélő sejtek arányát, ami az IR modellel összevetve, ahhoz hasonlóan pontos eredményt ad a kis dózisok tartományában, de amelynek a paraméterei biológiai jelentéssel is bírnak. Cél továbbá egy olyan sejttúlélési adatbázis létrehozása, amelyben korábban elvégzett kísérletek eredményeinek az összegzése található.

Az aktuális félévben végzett kutatási eredmények:

- A félév elsődleges célja a modellhez tartozó paraméterek adatokból való meghatározásának leírása volt. A modellt az MSc-s diplomamunkámban elkezdtem, a sejteket fix elrendezésben tartó szerkezetből egy véletlenszerűen elhelyezett, változtatható sűrűségű kör alakú elrendezésben vizsgáltam. Ezen kívül tovább finomítottam a modellt azzal, hogy a sejtek végtelen távolságú kommunikációját

egy, az adott sejtektől való távolsággal csökkenő jellel cseréltem föl. Egy adott elrendezés mellett (egy olyan meghatározott sejtsűrűség és kommunikációs távolság, ahol a sejtek közötti kommunikáció csak a közeli sejtekkel jelentős) összesen 2 paramétert kellett meghatároznunk egy adatsorra illesztéshez: 'a' a túlélési görbe kezdő meredekségének reciproka, illetve az 'i_x' ami pedig az a határszám, amit ha egy sejtben a mutációk száma a környezeti átlaghoz képest túllép akkor apoptózissal elpusztul. A modell jó illesztést adott a kísérleti adatok hiperszenzitivitási részére, ha viszont az egész adatsorra akarunk illeszteni, akkor feltételezhetjük, hogy a nagyobb dózisoknál már az LQ modell túlélési értékei lesznek mérvadóbbak, ahol az elnyelt dózis nagysága már sokkal jelentősebb mértékben felelős a sejthalálért mint a sejtek közötti kommunikáció miatt elpusztulás. Így a modellünket úgy módosítottam, hogy amennyiben az LQ modellből adódó túlélési arány kisebb mint a mi modellünkben számolt, akkor azokat az értékeket vettem az adott dózisonál.



A túlélési görbe alakja, a fejlesztett modellt adatpontokra illesztve [1]. Az illesztéshez használt paraméterek: $a=1.3$, $i_x=0.51$; illetve a hiperszenzitiv régió után az LQ görbe alakját meghatározó paraméterek: $\alpha=0.26$, $\beta=0.019$

- A félév során a modellt különböző adatsorokra illesztettem, amihez a már elkezdett adatbázist, a már meglévő 21 publikációból összegyűjtött 45 adatsort tovább bővítettem így a félév végére összesen 40 cikket dolgoztam föl, amiből 90 adatsort sikerült összegyűjteni.
- Végül a félév végén elvégeztem egy reanalízist is az összegyűjtött adatsorok közül azokon, amikben az IR modell paraméterei meg voltak adva. A sejttúlélési hányad, a dózis függvényében leíró egyenlet a következő alakú az IR modellben:

$$SF = e^{-\alpha_r \cdot \left(1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_r} - 1\right) \cdot e^{-\frac{D}{D_c}}\right) \cdot D - \beta \cdot D^2}$$

Ahol D a kapott dózis, az $\alpha_r, \alpha_s, \beta, D_c$ pedig a függvény paraméterei.

Mivel az IR modell alapvetően egy fenomenologikus modell, ezért e paraméterek csupán az illesztésből kaphatóak meg. Egy 4 paraméteres egyenletre történő illesztés nem egyértelmű, így arra voltunk kíváncsiak, hogy mennyire sikerül a cikkemben megadott értékeket visszakapni egy független illesztéssel. Illetve hogy milyen kezdeti paraméterek mellett konvergál az illesztésünk ezekhez az értékekhez.

Tanulmányi tevékenység a félévben:

- Makromolekulák (**FIZ/3/016**)
- Preklinikai modellek a daganatkutatásban (**FIZ/3/082**)

Tudományos rendezvényeken való részvétel:

- Konferencia:
Annual Meeting of the European Radiation Research Society, 2020.
Szeptember 13-17, Lund – Poszter
- Workshop:
RadoNorm_STORE-training for Data Wrangler, 2021. Január 12

Felhasznált irodalom:

[1] S. Short, C. Mayes, M. Woodcock, H. Jo, 'Low dose hypersensitivity in the T98G human glioblastoma cell line', *International Journal of Radiation Biology*, vol. 75, no. 7, pp. 847–855, Jan. 1999, doi: 10.1080/095530099139908.