

1. Félévi beszámoló (2023/24 – őszi félév)

Mázik László (mazik.laszlo@ek.hun-ren.hu)

Doktori program: Statisztikus Fizika, Biológiai Fizika és Kvantumrendszerek Fizikája doktori program, nappali tagozat

Témavezető: Madas Balázs Gergely, HUN-REN Energiatudományi kutatóközpont

A PhD téma címe: Kis dózisok biológiai hatásának vizsgálata

Bevezetés:

Kis dózisú sugárzásoknak biológiai hatásai függenek a sugárzás típusától, intenzitásától, időtartamától és a besugárzott sejtek érzékenységétől. Nehezen reprodukálható, magas költségekkel járó és finom kísérletekről van szó, amelynek következtében gyakran rendkívül magas statisztikai szórással járó eredmények kerülnek publikálásra.

Általában nagyobb dózisú sugárzásnak kitett sejtekről, szövetekről vagy élőlényekről gyűjtött adatokra történő LQ-modell illesztéseinek extrapolációjával szokás kisebb dózisok hatását megbecsülni a gyakorlatban. A viszonylag kis dózisokkal (1 Gy alatti) besugárzott szövetekről gyűjtött adatok publikációi alapján elmondhatjuk, hogy ezzel a módszerrel a sejtek túlélésének megbecsülésekor rossz eredményeket kapunk. A tapasztalat ugyanis az, hogy néhány tized Gray dóziséig az életben maradó sejtek frakciója meredeken csökkenni kezd egy helyi minimumig, ami után emelkedni kezd egy lokális maximumig. Ezt a jelenséget nevezzük a kis dózisoknál fellépő hiperszenzitivitásnak illetve indukált sugárrezisztenciának.

Az MSc-s diplomamunkám során egy olyan modellen dolgoztam, amely biológiai jelentéssel bíró megközelítésben próbál magyarázatot adni a kis dózisoknál fellépő hiperérzékenység és indukált radiorezisztencia jelenségekre. A modellem alapelve az, hogy a sejtek az őket ért sugárzás következtében két okból is beindulhat náluk valamely sejtpusztulási folyamat. Az egyik esetben a sejtet ért sugárzás hatására olyan mértékű károsodás lép fel, hogy egyszerűen elpusztul, azaz önálló állapotának következménye. Másik esetben a sejtek szöveti szintű reakciójáról van szó. Ebben az esetben a sejtek a saját sérülésükről jelet adnak a környezetükben lévő sejteknek valamilyen módon. Majd a saját sérülésük mértékét összehasonlítva a környezetükben lévő sejtektől kapott jellel végül beindul a sejthalál azon sejtek esetében, amelyek sérülésének mértéke balszerencsésen alakult a többiekhez viszonyítva. Ennek a mechanizmusnak előnye van szöveti szinten, amíg a folyamattal mérséklődik a szövet sejtjeinek átlagos sérülésének mértéke, figyelembe véve a sejtek osztódása során fellépő spontán mutációk jelentette sérülést is.

A kutatásom célja:

Az MSc-s diplomamunkám során kidolgozott modell további fejlesztése, amely illesztésének minőségét korábbi modellekkel összefogom vetni az Akaike információs kritériumot használva. Ez a matematikai módszer egy olyan formulára vezet, amely egy ugyanazon adatsorra elvégzett két illesztést hasonlít össze a szabad paraméterek és illesztési pontosság alapján. További célom a kis dózisok sejtekre gyakorolt hatásának mélyebb megismerése a radiofarmakológiában és szimulációkon keresztüli dozimetriai számítások végzése.

Aktuális félévben elvégzett kutatások ismertetése:

- Az EURADOS Pilot Group csapatát erősítve külsős tagként részt vettem a TACTIC challenge versenyen (Understanding Time-Activity Curve and Time Integrated Activity Variations in Radiopharmaceutical Therapy Challenge), amelyről szóló beszámoló készítése ebben a szemeszterben kezdődött meg. Harmadik helyezést értünk el a Weibo Li vezette csapattal, ahol egyik részfeladat során az én illesztésem sikerült a legpontosabban holtversenyben egy másik csapattal. Az ehhez vonatkozó fejezet megírását vállaltam magamra. A verseny feladata az volt, hogy különböző szervek aktivitásaira illesszünk görbét és számítsuk ki a görbe alatti területet minél pontosabban úgy, hogy 5 időpontban történt adatrögzítés (szervenként és páciensekként). Ezen szervek aktivitásának eredete sugárkezelés során beadott ^{177}Lu -PSMA volt. Az egész verseny fő célja az volt, hogy minél pontosabban lehessen meghatározni egy adott sugárkezelés során a páciens egészséges és egyben veszélynek kitett szervei által elnyelt sugárzási dózist. Ennek segítségével kordában lehet tartani a jövőben a nem kívánt mellékhatások intenzitását a kezelés hatékonyságának megőrzése mellett. Valójában megtudtuk a verseny során, hogy generált adatokra végeztük az illesztéseket annak érdekében, hogy ki tudják értékelni az illesztéseink pontosságát.
- Egy gyógyszergyártó cég egereken végzett kísérletének rögzített adatait dolgozom fel. A kísérlet során az egerek két csoportját radioaktív gyógyszerrel injekciózták be. Az első csoportba tartozó egerek a lehető legtisztább Fr-221 oldatot kapták. Megjegyzem, hogy nagyon nehezen kivitelezhető eljárás ez, hiszen az adott Francium izotóp felezési ideje rövid, kevesebb mint 5 perc. A 2. csoportban tiszta Bi -213-at használtak, amelynek felezési ideje hosszabb, 45,6 perc. Mindkét csoportban 3 egeret boncoltak fel az injekció beadása után minden előre meghatározott időpontban (5, 10 és 15 perc), ami összesen 18 egeret jelent. Ezután gamma-bomlást mértünk minden egér 11 különböző részén (10 szerv és egy úgynevezett standard). Az adatokat 6 alkalommal rögzítették 3 különböző spektrumablakban. (A szervek: lép, nyálmirigyek, tumor, vér, vékonybél, vastagbél, máj, vese, izom, hasnyálmirigy). A kísérlet fő célja az Fr-221 és Bi-213 felhalmozódásának meghatározása az egyes szervekben. Az illesztésekhez az Origin programot használom és a Bateman függvények segítségével határoztam meg az illesztendő függvényeket. A munkám fő célja az, hogy egy korábban elvégzett kísérlet adataiból minél több információt lehessen szerezni. Korábban nem rögzítettek három spektrum-ablakban adatokat külön-külön és a számításokkal az a cél, hogy ennek ellenére meg tudjam becsülni, hogy mennyi Francium illetve Bizmut halmozódott fel az egyes szervekben.

Tanulmányi tevékenység az aktuális félévben:

- Polimerek és membránok statisztikus fizikája EA (FYZ/3/021E)
- Az érzékelés biofizikája EA (FYZ/3/010E)
- Sugárbiológia és környezeti sugáregészségtan (KÖR-2/82)

Elvégzett kurzusok külföldön:

- CELET Course, Stockholm, Svédország, november 13-24.:

A képzés során előadásokat hallgattunk és kísérleteket is volt lehetőségünk elvégezni a magas és alacsony LET-ű sugárzások biológiai hatásának vizsgálatának témájában. Megismerkedtünk többféle módszerrel, amelyekkel meg lehet határozni egy sejt kolónia DNS károsodásának mértékét. Az egyik eljárás során mikroszkóp segítségével rögzítettük adattáblázatba a különböző kromoszóma aberrációk gyakoriságát a mintában. A másik módszerrel egy az előzőtől eltérően előkészített sejtekben mikroszkóp alatt megfigyeltük és rögzítettük a sejtekben előforduló mikronukleuszok számát, majd ezen számok eloszlását vizsgálva tudtunk következtetni arra, hogy milyen sugárzás és mekkora nagyságú dózis érthette a sejteket. Megismerkedtünk továbbá a FISH technikával (fluoreszcens in-situ hybridizáció), amely során a teljes kromoszóma megfesthető egyetlen hibridizáció alatt a fluoroforok különböző kombinációjával történő jelöléssel. És végül egy DNS kettőtörés biomarker segítségével, a gamma H2AX segítségével vizsgáltuk a besugárzott sejtek DNS-ének károsodásának mértékét.

- XI International Geant4 School, Pavia, Olaszország, január 14-19.:

A képzés során részleges betekintést nyertem a Geant4 és Geant4_DNA működésébe. A Geant4 egy nagy teljesítményű szimulációs eszközkészlet, amelyet a részecskék anyagon való áthaladásának modellezésére használnak, és amely a sugárterápia, a diagnosztika és a képalkotás alapvető eszköze. A Geant4_DNA kifinomult platformot biztosít a sugárzás biológiai rendszerekkel való kölcsönhatásainak molekuláris szintű szimulációjához, lehetővé téve a sugárzás élő szövetekre gyakorolt hatásainak pontosabb és részletesebb szimulációját. Volt lehetőségünk magunk építgetni egy szimulációt, amely során gyakorlati tapasztalatokat szereztem dozimetriai számítások Monte-Carlo szimuláción keresztüli elvégzésében.

Konferenciák az aktuális félévben:

- RadoNorm 3rd Annual Meeting, Katowice, Lengyelország, szeptember 18-21.: részvétel.