

4. Félévi beszámoló (2024/25 – tavaszi 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:

A doktori tanulmányaim során eddig három különböző problémába merültem bele és végeztem velük kapcsolatban feladatokat. Ebből kettő nagyon hasonló, mindkettő radiofarmakológiával kapcsolatos probléma. A harmadik a témám címével szorosabb kapcsolatot ápoló kis dózisoknál jelentkező sejtek hiperérzékenysége a túlélésük tekintetében. Ez utóbbival kapcsolatban dolgoztam modell fejlesztésén már az MSc-s diplomamunkkám megírása során is.

Az előző három félévben elért kutatási eredmények összegzése:

-Hiperszenzitivitás:

A gyakorlatban gyakran alkalmazzák a nagyobb dózisú sugárzásnak kitett sejtek, szövetek vagy élőlények adataira illesztett LQ-modell alapján végzett interpolációt a kisebb dózistartományra, hogy megbecsüljék a sejtek túlélését. Azonban 1 Gy alatti dózisokra vonatkozó publikált adatok azt mutatják, hogy ez a nagyobb életben maradó frakciót jósol, mint amit a kísérletek során tapasztalhatunk. A túlélési frakció néhány tized Gray-ig meredeken csökken, majd egy minimum után emelkedni kezd, amit hiperszenzitivitásnak és indukált sugárrezisztenciának nevezünk. Biológiai alapok szerint elképzelhető modellen dolgozom, amelynek az alapját az a hipotézis képezi, hogy a sugárzás hatására sérült sejtek valamilyen módon jeleznek a környezetüknek, és ez a kölcsönhatás befolyásolja a túlélési esélyüket. Ha egy sejt sérülése a szomszédos sejtekhez képest kiugróan magas, az sejthalálhoz vezethet, ami szöveti szinten előnyös lehet, mert csökkenti az összesített károsodást. A szemeszter során ennek a mechanizmusnak a számítógépes modellezésével foglalkoztam. A sejtek sérülése Poisson eloszlást követ, aminek átlaga $mD = \mu D$, ahol az egyik szabad paramétere a modellünknek és azt adja meg mennyi mutagén sérülés keletkezik egy adott sejtben várhatóan egységnyi sugárzási dózis elnyelésének következtében. A sejtek sűrűségét nem szokták a mérések során rögzíteni és én a modell segítségével vizsgáltam azt is, hogy ennek lehet-e hatása a túlélési görbékre, tehát a sejtek sűrűsége egy következő szabad paraméter. A harmadik szabad paraméter és egyben az utolsó, hogy mekkora az osztódás során fellépő spontán mutációk következtében keletkező mutagén sérülések várható értéke. Ezen a modellen nem egyedül dolgozom és több verziója is létezik, amelyek kis mértékben eltérnek egymástól. A hiperszenzitivitás 1 Gy alatti dózisoknál lép fel, tehát a modellünknek elsősorban itt kellene illeszkednie a mérésekre. Természetesen ettől még zavaró, ha előlött nem illeszkedik. Ennek megoldásaként én az MSc-s munkám során azon az úton indultam el, hogy mi lenne, ha egymástól két független esemény mentén is dönthet úgy egy sejt, hogy meghal. Egyik esetben az egymással való kommunikáció révén és egy másik esetben meg ha annyira nagyra érzékeli a saját sérülését, hogy nem próbálja meg javítani a sejt azt attól függetlenül, hogy a környezetében milyen sérüléseket szenvedtek el a sejtek, azt meg jól leírja a LQ modell. A két életben maradási valószínűséget összeszorozva kaptam meg az SF(D)

görbéimet. Ebben négy szabad paraméterem volt (nem foglalkoztam akkor még a sejtsűrűség hatásával). Egy másik verzió szerint a két különböző lehetőség közül a kisebb életben maradási valószínűséget adó van megtartva az adott dózishoz. A modell fejlesztése érdekében eltekintve attól, melyik verziót is használjuk majd a jövőben, még hasznos megfigyeléseket végeztem a sejtsűrűség hatásai kapcsán az 1 Gy alatti dózistartományban. Az eredményeimet a 2. félévi beszámolóban ismertettem.

-TIAC of ^{177}Lu -PSMA (időintegrált aktivitás számolása prosztataspecifikus membránantigénhez kötött ^{177}Lu -nak)

Részt vettem az EURADOS Pilot Groupban (azóta már WG13 névre hallgató csoport) egy TACTIC challenge nevű versenyen, amely a ^{177}Lu -PSMA sugárkezelés során mért szervi aktivitásgörbék minél pontosabb illesztésére és a görbe alatti terület meghatározására irányult. A Weibo Li vezette csapat tagjaként harmadik helyezést értünk el; az egyik részfeladatban az én illesztésem bizonyult a legpontosabbnak holtversenyben egy másik csapattal. A verseny célja a dóziseloszlás minél precízebb becslése volt. Ezen verseny során szerzett tapasztalatokról készül egy EURADOS report, amit végső egymásközi ellenőrzésnek vetjük alá most június közepéig és a végleges simítások után tovább fogjuk küldeni a publikálásra. Ennek öt szerzője van, aminek egyik tagja én vagyok, ám nem az elsődleges. Az Akaike információs kritérium segítségével összehasonlítottunk több különböző modell mentén kapott függvényillesztést is. Végül, amikor már több páciens adata is rendelkezésünkre állt, a globálissá tett paraméterek bevezetésével bonyolultabb illesztési függvények alkalmazásával értük el a legjobb eredményeket — ellentétben a korábbiakkal. Különböző programokat és könyvtáraikat is kipróbáltuk, amelyek eredményeit szintén összevetettük egymással.

-szabad ^{221}Fr és ^{213}Bi biodisztribúciója daganatos egerekben

Egy gyógyszer cég kísérleti adatait elemeztem, amelyben egereket két csoportra osztva radioaktív anyagot tartalmazó oldattal injekciótak. Az egyik csoport nagy tisztaságú ^{221}Fr izotópot kapott (felezési ideje <5 perc), a másik pedig ^{213}Bi -at (felezési ideje 45,6 perc). Mindkét csoportban 3-3 egeret boncoltak fel 5, 10 és 15 perccel az injekció után, így összesen 18 állatot vizsgáltak. Minden egér 10 szervéből vett mintán és egy standard minta (a beinjektált oldattal egyszerre előállított 100 μl -nyi anyag) alfa bomlását követő gamma fotonokat mértek, az adatokat pedig 6 alkalommal, 3 különböző spektrumablakban rögzítették. Az általam kapott eredményeket a 3. félévi beszámolóban mutattam be részletesen. Az eredményeimet értékelték és végül publikálásra kerül. Ugyanis eleinte nem is tudtuk, hogy két különböző detektorral is rögzítettek adatokat és másik csoportnak adták oda a másik detektor által mért adatokat feldolgozásra, nem nekünk. A mi eredményeink és módszereink kerülnek majd bele a cikkbe és a másik eredmények a mellékletbe, aminek nagyon örülök.

Aktuális félévben elvégzett kutatásaim ismertetése:

Ebben a félévben újabb eredmények megszülése helyett nagyobb hangsúlyt fordítottam a korábbiak megfogalmazására és azok publikálhatóságára. Java részt a szabad ^{221}Fr és ^{213}Bi biodisztribúciójával foglalkoztam. A rövidesen publikálásra kerülő cikkben a Fr-ra és a Bi-ra jellemző spektrum ablakokban gyűjtött adatok alapján megkapott eredmények lesznek leközölve. A félévben egy módszer kidolgozásába kezdtem bele, aminek segítségével lehetőleg a teljes spektrumban gyűjtött adatok alapján is jó eredményeket lehet kapni az egyes szervekből vett minták aktivitását illetően külön a ^{213}Bi -ra és a ^{221}Fr -ra nézve. Ugyanis korábban végzett kísérletek adatai, amelyek nálam vannak és még nincsenek leközölve csupán a teljes spektrumban végeztek méréseket. Ezzel párhuzamosan végzek számításokat, de egyelőre bemutatásra nem alkalmas eredményekkel annak kapcsán, milyen jellemzői

vannak a szóban forgó izotópok szervezetben való eloszlásának, amihez egy kompartment modellen alapuló SAAM II programot használok.

A kutatásom célja:

Egy módszer kidolgozása és publikálása arról, hogyan lehet megmondani mennyi ^{213}Bi illetve ^{221}Fr halmozódik fel egyes szervekben egy „nyílt-ablakos” mérés eredményei alapján. A kutatásaim további célja egérkísérletekből származó sugárzási adatokat elemzése alapján kompartmentmodellen alapuló szimulációk végzése az anyagtranszport dinamikájának feltárásának érdekében, elősegítve ezzel a radioaktív gyógyszerek hatásmechanizmusának pontosabb leírását.

Tanulmányi tevékenység az aktuális félévben:

Mélytanulás és gépi tanulás a tudományokban EA (FIZ/3/089)

Biofizika szeminárium (biophysf20sx)

Sugárbiológiai modellezés (epradbiof17em)

Elvégzett kurzusok külföldön:

Radon therapy: theory and practice, benefits and health risks – RATH, Ludwig Maximilian University (LMU), München, Németország, 2025. április 7-11