

Negyedik féléves beszámoló

Demeter Márton Csaba (pentad@caesar.elte.hu)

Fizika doktori iskola / Biológiai fizika

Témavezetők : Dr. Derényi Imre és Dr. Szöllősi 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 gondolkodunk 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 várható értékére. 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.

A doktori első két évének eredményei és jövőbeli iránya:

Az első két év, illetve korábbi munkáink gyümölcseként két cikket is fel tudunk mutatni.

Az egyikben első szerző vagyok, melyben a hierarchikus szövetek optimális szerkezetének szerepét vizsgáljuk mint a rákkialakulás kockázatát csökkentő védőmechanizmus. Ebben a cikkben széleskörűen, többféle matematikai, statisztikai és szimulációs módszerekkel járjuk körül a problémát, melyben az eredményeink konzisztensek a fellelhető empirikus adatokkal.

A második cikkben másodszerzőként közreműködtem, melyben az első cikkben felhasznált matematikai módszert tárgyaljuk, melyet témavezetőim dolgoztak ki. Itt szimulációs módszerekkel segítettem a kutatás előrehaladását.

Ebben a félévben mindezek mellett belekezdtem két új témába is. Az egyik szintén a hierarchikus szövetek témakörébe tartozik, erről bővebben írtam az előző beszámolóban, ahol az osztódási fák különböző topológiájának szerepét vizsgáljuk a rákkialakulási kockázataikra vonatkoztatva. Emelett egy teljesen különböző tudományterületre is kitekintettünk, mely Deep Learning módszerekkel vizsgálja a fehérjék térszerkezetének jóslását fehérje szekvenciákból kiindulva. Ezt filogenetikai módszerek kidolgozására szeretnénk felhasználni.

Publikációk:

Két cikk elkészült. Nagy valószínűséggel már idén publikálásra is kerülhetnek.

Konferenciák:

Több konferenciát is terveztünk, de sajnos a vírusra való tekintettel ezek lemondásra kerültek.

Oktatási tevékenység:

Továbbra is folytatom laborvezetői tevékenységeimet a Modern Fizika laboratóriumban, ahol a Foyladékristályok mérés vezetem. Külön öröm számomra, hogy egy olyan mérést vezethetek, melyet annó nekem is mérnem kellett Bsc-n. Rengeteget tanulok ebből, és jó érzéssel tölt el a hallgatóktól kapott pozitív visszajelzés.

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)

