

# Harmadik féléves beszámoló

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

Fizika doktori iskola / Biológiai fizika

Témavezetők : Dr. Derényi Imre és Dr. Szöllösi 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 elősegítik 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 vezetünk 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.

### **Az aktuális félév előtt elvégzett kutatások ismertetése:**

Ebben a félévben a második témánkba kezdtünk bele, mely röviden azt hivatott körüljárni, hogy az osztódási fák topológiájának szerepe lehet a rákkialakulás kockázatának csökkentésében.

A hierarchikus szöveti modellben lehetőség van néhány paraméter hangolásával arra, hogy az osztódási fa topológiáját változtathassuk, a tökéletes bináris fától egészen a „fésű” szerű osztódási fákig (ekkor főleg az őssejtek osztódnak és néhány osztódással már el is jutunk a terminális levelekig). Vizsgálódásaink közben kiderült, hogy a különböző topológiák, különböző rákkialakulási kockázatot hordoznak, mivel vannak olyan szerkezetű osztódási fák, melyeken hosszabb sejtvonalak alakulnak ki. Ezt a jelenséget többféle számítógépes szimuláció és egy mean field számolás segítségével járjuk körül, melyeket önállóan fejleszttek. A téma a második cikkünk alapját képezi majd. Érdekes továbbá megemlíteni, hogy amennyiben olyan szimulációkat generálunk, amikor a fa topológiájának finom szerkezete „kiátlagolódik” (mean field közelítés), akkor ez a különbség a topológiákhoz tartozó rákkialakulás kockázatát tekintve eltűnik, így feltételezzük, hogy egy többsejtű élőlény élettartama során létrehozott osztódási fa finomszerkezete is számít a rák elleni védekezésben.

### **Publikációk:**

Az első cikket szeretnénk minél hamarabb publikálni, a második cikk is talán még ebben az évben megjelenésre kerülhet.

## **Konferenciák:**

Tervezünk menni az idei SMBE konferenciára amit idén Kanadában rendeznek, illetve az MCEB - Mathematical and Computational Evolutionary Biology Hameau de l'Etoile, melyet pedig Montpellier-ben.

## **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 Haegebarth, 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)

