

#### 4. félévi beszámoló

**Drozdik Emese Judit** (drozsdikemese@gmail.com)

Statisztikus fizika, biológiai fizika és kvantumrendszerek fizikája program

Témavezetők: Madas Balázs Gergely, MTA Energiatudományi Kutatóközpont

Derényi Imre, ELTE TTK Biológiai Fizika Tanszék

A dolgozat címe: A belélegzett radonleányelemek szövetszintű hatásainak matematikai modellezése

##### Bevezetés

A lakosság természetes sugárterhelésének legnagyobb része a radon  $\alpha$ -bomló leányelemeiből származik, amely a második leggyakoribb tüdőrákot okozó tényező. A legtöbb  $\alpha$ -bomló izotóp hatásaira vonatkozó sugárepidemiológiai vizsgálat szintén a radonhoz köthető. Ezekből is látható a radon sugárvédelmi jelentősége.

A radon leányelemeinek egészségkárosító hatását elsősorban bányászokon vizsgálták meg, akik a munkahelyi körülmények miatt napi szinten kerültek vele kapcsolatba. Az  $\alpha$ -bomló leányelemek belélegezve a tüdőbe kerülnek, ahol kiülepedésük rendkívül egyenetlen. Az elágazások csúcaiban az  $\alpha$ -bomló elemek kiülepedése az átlagnál két nagyságrenddel nagyobb is lehet. Ezeket a területeket szokás a kiülepedés szempontjából forró területeknek is nevezni. A radon leányelemei ilyen módon lokálisan nagy sugárterhelést okozhatnak. A belélegzett radonból adódó rákkockázat pontosabb becsléséhez és a radon által okozott betegség kialakulásának megértéséhez nélkülözhetetlen a heterogén terhelés szerepének megértése.

A radonleányelemek esetében különösen fontos annak megértése, hogy a forró területen milyen szöveti változásokat eredményez a krónikus sugárterhelés. Mivel a lokális dózisek akkor is nagyok, amikor a szervezetszintű terhelés még a kis dózis tartományba esik, a forró területek szövetszintű vizsgálata hozzájárulhat a kis dózisek hatásának alaposabb megismeréséhez is.

A kutatás célja a radon leányelemeinek biológiai hatásának pontosabb megismerése. Ehhez szükség van a hámszövet numerikus modelljének elkészítésére. Az ehhez szükséges biológiai paraméterek kísérleti adatokból meghatározhatóak. A következő feladat egy mikrodozimetriai modell megalkotása, amely figyelembe veszi a radon  $\alpha$ -bomló leányelemeire vonatkozó számításokban a heterogén kiülepedést, és megadja a sejtszintű terheléseket. Végül olyan biológiai modelleket kell létrehozni, amelyek tartalmazzák a tüdőben levő hámszövet sajátosságait, és amelyben bemenő adatként lehet alkalmazni a mikrodozimetriai modelltől származó adatokat. A modellel megvizsgálható az  $\alpha$ -sugárzásnak különböző sejtípusokra és a hámszövetre gyakorolt biológiai hatása, többek között a mutációk keletkezési gyakoriságainak változása és a sejtpusztulás, illetve a sejtek túlélési hányadának nyomon követése. További cél a modelltől származó eredmények szövetszintű következményeinek meghatározása.

#### AZ ELŐZŐ HÁROM FÉLÉVBEN ELÉRT KUTATÁSI EREDMÉNYEK

- A meglévő hámszövet és mikrodozimetriai modellel szimulációkat végeztünk arra vonatkozóan, hogy a sugárzás hatására a légúti hámszövetben lévő kehelysejtek száma hogyan változik meg és ez milyen hatással van a sugárzás elleni védekezésben. A kehelysejteknek fontos szerepe van az akut légúti irritációkra adott válaszban. Irritáció hatására a kehelysejtek száma megnövekszik, ezáltal több nyákot képesek termelni, amik az irritációt kiváltó anyagokat képesek eltávolítani. Azt feltételeztük, hogy a radon expozíció hatására ugyanilyen védekező reakció lép életbe. A szimuláció során megvizsgáltuk, hogy egy adott makroszkopikus terhelés, azaz radonkoncentráció, milyen mikroszkopikus terhelést eredményez (mekkora a sejtmagokban elnyelt dózis, hány alfa-részecskével lépnek kölcsönhatásba a sejtmagok) különböző nyákvastagság, illetve kehelysejtszám esetén. A sejtmag dózisek, találatszámok és átlagos szövett dózis mennyiségek meghatározásán keresztül azt láttuk, hogy a sugárzás hatására megnövekedett kehelysejtszám és nyák kiválasztódás miatt a mikroszkopikus terhelés lecsökkent. A bazális sejtek sugárzásra adott válaszával összehasonlítva a kehelysejtek hatásosabban csökkentik a későbbi besugárzások hatásait. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy a radon expozíció során a kehelysejtek lényeges szerepet játszanak a légúti hámszövet adaptációjában.

- A következő kérdés, amit szeretnénk megvizsgálni, hogy a hámszövet sejtszámának sugárterhelés miatti megváltozása megfigyelhető-e sugárepidemiológiai felmérésekben.
- A sejtszám pótlása kétféleképpen történhet: az osztódási gyakoriság növekszik vagy a szimmetrikus osztódás valószínűsége növekszik, ami az osztódó sejtek számának gyarapodásához vezet. Nem egyértelmű, hogy a szervezet hogyan pótolja a sugárzás hatására a légúti hámszövetben bekövetkező nagyszámú sejtpusztulást. Ennek megválaszolásához megvizsgáltuk Lander és társainak cikkét (Lander et al. 2009). Mivel a szimulációkban általában nem az összes differenciált sejt pusztul el, ezért a két módszer együttes hatását kell figyelembe vennünk.
- Egy sejt több állapoton halad keresztül mielőtt rákos sejté válik. A mutáns sejtek kolónia formálásának folyamata a promóció. A sugárzás hatással van a promóció folyamatára, esetünkben a radonleányelemek okozta sugárterhelés miatt megnövekszik a sejtpusztulások száma, és ezáltal a mutáns sejtek gyakrabban osztódhatnak. A tüdőrák kialakulása során fontos szerepe lehet ennek a folyamatnak. Célunk az, hogy összehasonlítsuk a szimulációkkal meghatározott osztódási gyakoriság radonkoncentráció-függését a sugárepidemiológiai vizsgálatokban talált promóció radonkoncentráció-függésével (Zaballa és Eidemüller 2016).
- A radonleányelemekből származó sugárzás promócióra gyakorolt hatásának vizsgálatához ismernünk kell a mutáns sejtek kolóniáinak növekedési rátáját. A kolónia növekedési rátája kiszámítható, ha a szimmetrikus osztódási gyakoriságból kivonjuk az inaktiválódási gyakoriságot (annak gyakorisága, hogy a sejtek meghalnak vagy differenciálódnak) és transzformációs gyakoriságot (annak gyakorisága, hogy a már mutációval rendelkező sejtek újabb mutációt szerezve rákos sejté válnak). Számunkra az az érdekes, hogy a radon expozíció hatására hogyan változik a kolónia növekedési ráta a sugárzás nélküli növekedési rátahoz viszonyítva. Heidenreich és Paretzke cikke (Heidenreich és Paretzke 2008) alapján a szimulációkban a mutáns sejtek osztódási előnyét nem szükséges figyelembe venni, mert ez a radon expozíció és sugárzás nélküli kolónia növekedési ráta hányadosát nem változtatja meg.
- Az osztódásra képes sejtek túlélési valószínűségét a sejtek kolónia formálása alapján becsüljük meg. Ez a módszer azonban nem alkalmazható a nem osztódó sejtek esetében, ezért ezen sejtek túlélési valószínűségének meghatározásához két különböző feltételezéssel számoltunk: a sugárzás vagy egyáltalán nem befolyásolja a nem osztódó sejtek túlélési valószínűségét vagy ugyanolyan mértékben befolyásolja, mint az osztódó sejteket. Annak érdekében, hogy jobb becslést adhassunk az osztódó sejtek osztódási gyakoriságára, amelyek osztódásuk révén képesek pótolni az elpusztult nem osztódó sejteket, módosítani kellett a nem osztódó sejtek túlélési valószínűségeit. A szimulációkban a nem osztódó sejtek túlélési valószínűségének becsüléséhez több esetet vizsgáltunk meg.
- A kolónia növekedési ráta nem-lineárisan növekszik a radonkoncentrációval és egy adott koncentrációnál telítődésbe megy, azonban a mögötte levő mechanizmus nem ismert. A krónikus radon expozíció bazális sejtes hiperpláziát idézhet elő. Feltételeztük, hogy a sejtosztódási gyakoriság arányos a kolónia növekedési rátával, amelyet epidemiológiai adatok matematikai analízisével becsültek meg. Ezt felhasználva az osztódási gyakoriság expozíciós ráta függése felírható ugyanazzal a függvényvel, mint a kolónia növekedési ráta expozíciós ráta függése (Zaballa és Eidemüller 2016). Tehát az osztódási gyakoriság epidemiológiai adatok alapján megbecsülhető. Ugyanakkor az osztódási gyakoriság numerikus modellek alapján is megbecsülhető, mint a biológiai rendszer sugárzásra adott szövetszintű válasza.
- Az osztódási gyakoriságok becsüléséhez numerikus szimulációkat végeztünk a meglévő mikrodozimetriai modellel. A kezdeti eredmények azt mutatták, hogy egy meghatározott osztódási gyakoriság eléréséhez valószínűtlenül nagy hiperpláziára lenne szükség. Ugyanis nem várható, hogy sugárzásra a szövet négy vagy többszörös bazális sejtszám növekedéssel válaszoljon. Majd megvizsgáltuk, hogy mi történik, ha a sugárzás következtében nemcsak a bazális sejtek száma, hanem a hámszöveten lévő nyákréteg vastagsága is változik, pl.: rétegvastagság növelésével. Az eredményeként továbbra is valószínűtlenül nagy hiperplázia (kb. háromszoros) adódott egy meghatározott osztódási gyakoriság reprodukálásából. Majd a mikrodozimetriai modell módosításával, az eddigiekkel ellentétben már nem a kiülepedési forró területekre koncentráltunk, hanem az átlagos kiülepedésű területekre. Az előzőhöz képest ezeken a területeken jóval kevesebb alfa-bomlás történik, ennek következményeként kevesebb sejt pusztul el, kevesebbet kell pótolni és így kisebb mértékű hiperplázia alakul ki. Az átlagos kiülepedésű terület szimulációjához szükség volt a felületi bomlássűrűség számítására, hiszen itt a forró területekhez viszonyítva jóval kisebb alfa-részecskeszám tapasztalható. A számításokhoz szükséges adatokat Farkas Árpád doktori disszertációjából (Farkas 2006) vettem, amelyben az új-mexikói uránbányára és lakásra vonatkozó adatok (izotóp aktivitás, koncentráció arány, légzés típusa, térfogatáram, stb.) és szimulációk szerepelnek. A kiülepedett alfa-részecskeszám és az első öt légúti generáció felületének hányadosával

megkaptuk a felületi bomlássűrűséget, miszerint bányában dolgozva 5,7 WLM sugárterhelés  $1,13 \times 10^{-3} \mu\text{m}^{-2}$  felületi bomlássűrűséget eredményez. Azonban ezekkel a szimulációkkal becsült osztódási gyakoriság nem érte el a meghatározott osztódási gyakoriságot.

- A kérdést, miszerint a hiperplázia indukciója magyarázatot adhat-e a kolónia növekedési ráta expozíciós ráta függésére, másik oldalról is megközelíthetjük, kihasználva, hogy a kolónia növekedési ráta expozíciós ráta függése nem-lineáris tulajdonságot mutat. Egy adott expozíciós tartományon belül telítődésbe megy a görbe, ahol a kolónia növekedési ráta alig változik. Ezért a különböző hiperpláziák között olyan osztódási gyakoriság tartományt kerestünk, amely a kolónia növekedési rátához hasonlóan, alig változik. Azonban ez irányú szimulációink nem jártak sikerrel, mert a hiperplázia mértéke a telítődési tartományban minden esetben növekedett.
- Az osztódási gyakoriság számolása során lényeges paraméter a normál osztódási gyakoriság, amely a sugárzás nélküli esetben megadja a bazális sejtek osztódási gyakoriságát a hámszövetben. Ennek meghatározásához tanulmányoztuk Adamson munkáját (Adamson 1985), amely könyvfejezet összefoglal több a tüdő sejtkinetikájával kapcsolatban megjelent tanulmányt és vizsgálatot. A sejtek osztódási gyakorisága és megújulása sejtípusonként és tüdő régióként változhat. A légcső-hörgő szakaszban a sejtek megújulására nincs egyértelmű adat. Ennek oka lehet a mintavételezési nehézség, az autoradiográfiás mérésekben az izotóp körülmények használata és a különböző állati fajok közötti anatómiai különbségek. A légcső-hörgő szakaszban a bazális sejtek a progenitor sejtek, amelyek osztódási gyakorisága 7 és 100 nap között változhat. Azaz a kísérletekből meghatározott paraméter igen bizonytalan, ezért több esetre is elvégeztük a szimulációkat: 7, 30 (kezdeti paraméter) és 100 nap. Az eredmények alapján az mondható, hogy 100 napos osztódási gyakoriság, normál nyákvastagság és átlagos kiülepedésű területen végzett szimulációk esetén nincs szükség kb. másfélszeresnél nagyobb hiperpláziára, hogy egy meghatározott osztódási gyakoriságokat megkapjuk.

## AZ AKTUÁLIS FÉLÉV KUTATÁSI EREDMÉNYEI

- Az eddigi eredményeket statikus hámszövet modelleken végzett mikrodozimetriai szimulációkkal kaptuk. Felmerül a kérdés, hogy egy statikus szövet mennyire hitelesen adja vissza a sugárzás hatására és a külső hatások nélkül bekövetkező változásokat a szervezetben. A sugárzás hatására fellépő hiperplázia következményeinek modellezéséhez megfelelő a statikus modell. Azonban a preneoplasztikus sérülések növekedésének modellezéséhez egy időfüggő szövetmodellre lenne szükség (Heidenreich and Paretzke 2008). A félévben az volt a célunk, hogy az időbeli folyamatok modellezéséhez alkalmazható hámszövetmodellt hozzunk létre.
- Először megvizsgáltuk Newman cikkét (Newman 2005), amelyben bemutat egy a többsejtű rendszerek modellezéséhez kifejlesztett/használt szubcelluláris elem módszert (subcellular elements, SCE). A módszer lényege, hogy egy többsejtű rendszer alapegységeit szubcelluláris elemek alkotják, amelyek mozgásegyenletét három folyamat befolyásolja. Egyrészt a sejten belüli biomechanikai erőkre adott rugalmas válasz, másrészt a sejtek közötti biomechanikai erőkre adott rugalmas válasz. Harmadrészt pedig egy gyenge sztochasztikus komponens, amely a sejt citoskeletonjában zajló fluktuációkat reprezentálja. Feltételezzük, hogy nincs kémiai jelátvitel és a sejtelemek mozgása túlcillapított. A sejtelemek közötti kölcsönhatásokat az általánosított Morse potenciál határozza meg. A módszer előnye, hogy nincs szükség rácsra, adaptív sejtalkak dinamika és a sejten belüli biológia rugalmasan alkalmazható. Ezek alapján sikerült reprodukálnom az SCE módszert egy soksejtű modell létrehozásához.
- Egy hámszövet időbeli változása azonban nemcsak a szubcelluláris elemek mozgását takarja, hiszen ezzel egy időben biológiai folyamatok is lejátszódnak (pl. sejtosztódás, differenciálódás, sejthalál). A következőkben ezeket a folyamatokat építjük be a modellbe. Ehhez nyújthat segítséget Gord és társainak cikke (Gord et al. 2014), amelyben a epidermis rétegzett struktúrájának fejlődését modellezték anizotróp szubcelluláris elem (ASCE) módszerrel. Ez az SCE módszer kiterjesztése anizotróp tulajdonságokkal, amely magyarázatot adhat komplexebb sejt-morfológiákra és intercelluláris kölcsönhatásokra. A szubcelluláris elemek mozgásegyenletét itt is három folyamat határozza meg, a sejten belüli erők, a sejtre ható külső erők és egy zaj. A sejtnövekedés implementálásához rendszeres időközönként minden egyes sejthez hozzáadtak két sejtelemet. Bazális sejtek szimmetrikus növekedés esetén a bazális elemtípusokból egyet-egyet hozzáadtak a sejthez, míg aszimmetrikus növekedés esetén két szuprabazális

elemtípust adtak a sejthez. Ahogy növekszik a sejt méret, úgy nő az osztódás valószínűsége is. Sejtszétválás esetén (amikor egy bazális sejt felfelé migrál és megközelítőleg eléri az alapmembrántól számított egy sejt magasságot), feltételezték, hogy megtörténik a szuprabazális sejté váló differenciálódás. Eredményeik alapján az aszimmetrikus osztódás egy robosztus, kiszámítható rétegképződéshez vezet, ami konzisztens a cikkben hivatkozott megfigyelésekkel. A továbbiakban célunk az ASCE módszer implementálása a hörgők hámszövet modelljében, ahol már több sejtet, sejtelemet különböztetünk meg.

## A KUTATÁSI EREDMÉNYEK PUBLIKÁCIÓI

A PhD témakörében készült publikációk listája (cím, társszerző, kiadvány, benyújtva/elfogadva):

- Effects of mucus thickness and goblet cell hyperplasia on microdosimetric quantities characterizing the bronchial epithelium upon radon exposure, Balázs G. Madas, Emese J. Drozdik, International Journal of Radiation Biology – Benyújtva.
- Quantitative analysis of the potential role of basal cell hyperplasia in the relationship between promotion and radon concentration, Drozdik Emese J., Madas Balázs G., Radiation Protection Dosimetry – Benyújtva.
- Computational modelling of low dose hyper-radiosensitivity applying the principle of minimizing mutation rate, Madas Balázs G., Drozdik Emese J., Radiation Protection Dosimetry – Benyújtva.

## TANULMÁNYI TEVÉKENYSÉG AZ AKTUÁLIS FÉLÉVBEN

Elméleti evolúcióbiológia (Meszéna Géza, FIZ/3/005E, 6 kr.)

## TUDOMÁNYOS RENDEZVÉNYEKEN VALÓ RÉSZVÉTEL AZ AKTUÁLIS FÉLÉVBEN

2017. november 24. Madas Balázs G., Drozdik Emese: Biológiai rendszerek alkalmazkodási módjai az ionizáló sugárzással szemben, XVI. Nukleáris Technikai Szimpózium, Budapest

2018. május 14. Részvétel az MTA Atommagfizikai Tudományos Bizottság SUKO Albizottság, A korszerű energetika környezeti kihívásai c. konferencia, Budapest

2018. augusztus 21-25. Részvétel és előadás vagy poszter bemutatása a „44th European Radiation Research Congress” c. konferencián, Pécs (benyújtva)

Részvétel az MTA EK Sugárvédelmi szemináriumain, Budapest

Budapest, 2018. június 1.

Irodalomjegyzék:

Adamson, I. Y. R. 1985. “Cellular Kinetics of the Lung.” In *Toxicology of Inhaled Materials*, edited by Hanspeter Witschi and Joseph D. Brain, 75:289–317. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69521-6\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69521-6_11).

Gord, Alexander, William R. Holmes, Xing Dai, and Qing Nie. 2014. “Computational Modelling of Epidermal Stratification Highlights the Importance of Asymmetric Cell Division for Predictable and Robust Layer Formation.” *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society* 11 (99). <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0631>.

- Heidenreich, W. F., and H. G. Paretzke. 2008. "Promotion of Initiated Cells by Radiation-Induced Cell Inactivation." *Radiation Research* 170 (5): 613–17. <https://doi.org/10.1667/RR0957.1>.
- Lander, Arthur D, Kimberly K Gokoffski, Frederic Y. M Wan, Qing Nie, and Anne L Calof. 2009. "Cell Lineages and the Logic of Proliferative Control." Edited by Charles F Stevens. *PLoS Biology* 7 (1): e1000015. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000015>.
- Newman, T J. 2005. "Modeling Multicellular Systems Using Subcellular Elements." *Mathematical Biosciences and Engineering: MBE* 2 (3): 613–24.
- Zaballa, I., and M. Eidemüller. 2016. "Mechanistic Study on Lung Cancer Mortality after Radon Exposure in the Wismut Cohort Supports Important Role of Clonal Expansion in Lung Carcinogenesis." *Radiation and Environmental Biophysics* 55 (3): 299–315. <https://doi.org/10.1007/s00411-016-0659-0>.