A rák megszelídítése - Beszélgetés Kovács Leventével

Kovács Levente Adalbert az Óbudai Egyetem habilitált egyetemi docense, a Neumann János Informatikai Kar oktatási dékánhelyettese. A Biomatikai Intézetben ő vezeti az Élettani Szabályozások Csoportot. Néhány hónapja ERC Starting Grantot nyert el „Tamed cancer” című pályázatával – erre utal az interjú címe.

Mi inspirálta ezt az interdiszciplináris kutatást?

Kovács Levente

A gyógyításban alkalmazott kezelési protokollok empirikusan megszerzett tudásra építenek. Ehhez a gyakorlathoz egy mérnöki, matematizáltabb, jobban definiált rendszert szeretnénk társítani, mert az egyéni paraméterek jelentősen változnak – ezt pedig érdemes figyelembe venni például akkor, amikor valakinek be kell adni egy gyógyszert: a betegség vagy a páciens adatai alapján a beteghez igazíthatnánk a dózist. Ma már az Európai Unió is komoly hangsúlyt fektet az egyénre szabott orvoslásra. Mi szabályozási oldalról közelítjük meg a kérdést, egy automatizálási folyamatot szeretnénk kidolgozni. Ha vannak olyan szerek, amelyeket pontosabban lehet adagolni, célzottabban lehet szabályozni a kezelést. Az „élettani szabályozások” terminológia ezt jelzi: élettani folyamatokat szeretnénk automatizált módon szabályozni. Ettől lesz interdiszciplináris a kutatás: orvosi kérdéseket próbálunk először megérteni, utána pedig mérnöki módszerekkel irányítani.

Érdekes paradoxonnak tűnik, hogy éppen a személyre szabott orvoslásba vezetnek be automatizálást.

Az irányításelmélet tanításakor azt hangsúlyozzuk, hogy nincs általánosan használható szabályozási módszer. Mégis egy általánosan alkalmazható lehetőséget kell megtervezni, vagyis valamilyen robusztus módszertanra van szükség, melyre aztán ráépülhet egy finomított, individualizált (személyre szabott) megoldás. Vegyünk például egy szobát: az ember számtalan módon mehet el egyik pontból a másikba – függetlenül attól, hogy milyen akadályok (asztalok, székek) kerülnek az útjába (vagyis a személyre szabott megoldások halmaza sokrétű). A szoba falai azonban egyértelműen meghatározzák azt a teret, amelyben mozoghat. A kérdés az, hogy szabályozhatjuk-e a mozgásteret egy orvosi feladatban. Ehhez először a feladat „falait” (a robusztus keretet) kell megtalálnunk, ezt garantálnunk. A szabályozás ilyenkor még nem optimális, de ennek az általánosításnak a hiánya számos orvosi protokollból hiányzik egyelőre, mi erre helyezzük a hangsúlyt. Ennek tudatában lehet aztán személyre szabni (adaptálni) a módszert és így optimalizálni a problémát.

Hogyan szelídíthető meg a rák, ha sikerül ilyen szabályozást kidolgozniuk?

Korábbi kutatásom a mesterséges hasnyálmirigyhez kötődött; ez a téma mind a mai napig megmaradt. A doktori munkám általános (robusztus) protokoll kidolgozása volt az inzulin adagolására. A daganatszabályozás esetében részben ennek a szabályozási módszertannak az alkalmazása a cél.

A mesterséges hasnyálmirigyet beültetik, vagy kívülről szabályozza a vércukorszintet?

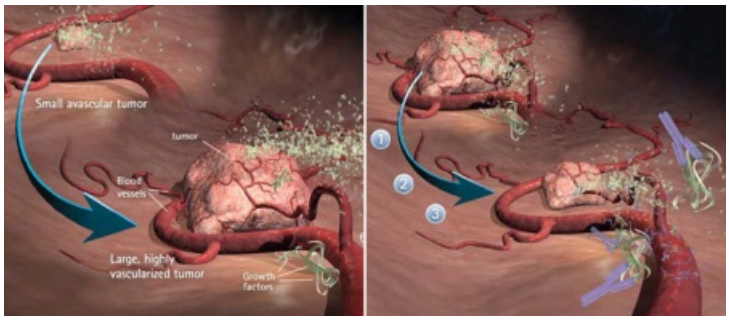
Kívülről fecskendezi az inzulint a szervezetbe, folyamatos – ötpercenkénti – vércukormérés alapján. Ezen a fejlesztésen több kutatólaboratórium is dolgozik, és a nagy kutatócentrumok a járóbeteg- vagy a kórházi ellátásban ma már egyre nagyobb esetszámú kísérletekben alkalmazzák.

A rákkutatáshoz tehát az inzulinszabályozási rendszer vezetett el bennünket. Időközben konzultáltunk mostani partnerünkkel, a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének munkatársaival is. Abból indultunk ki, hogy a jelenlegi praxisban a szokásos protokollok, például a kemo- vagy a sugárterápiás kezelések általánosan hatnak a beteg szervezetére: nemcsak a káros, hanem az egészséges sejteket is roncsolják. Egy ekkora beavatkozás után a beteg immunrendszere komolyan sérül, és ha újra kialakul a rák, érzéketlen lehet az újabb kezelésre.

Emiatt dolgoztak és dolgoznak ki célzott molekuláris terápiákat. Ezek egyike adta számunkra a kutatási ötletet. Amikor a tumor fejlődésnek indul, a környezetéből vesz fel oxigént, de egy határon túl már érhálózatot kell kifejlesztenie a növekedéshez. Nagyjából tíz éve jelentek meg olyan szerek, amelyek az érhálózat kiépítésének megakadályozását célozzák meg. Ezeket még csak empirikus protokollok alapján alkalmazzák: a testtömeg és egyéb általános paraméterek alapján szabják meg a dózist.

A kezelés nagyon sokba kerül az OEP-nek, mert egy ampulla ára (egyhavi adag) körülbelül 400 000 Ft. Mivel a dózist általános paraméterek szerint állapítják meg, a befecskendezés nem optimális, és sajnos nagyon káros mellékhatásai lehetnek. Ekkor jutott eszünkbe az a gondolat, amelyből a cukorbetegség gyógyításakor is elindultunk annak idején: nem hozhatnánk-e létre olyan folyamatot, amellyel nem eltüntetjük, hanem csak minimális szintre, a kezdeti állapotába szorítjuk vissza tumort? Azt az állapotot tartanánk meg, amikor még nincs érhálózat: akármennyire szeretne növekedni, állandóan beavatkozunk, és visszaszorítjuk – megszelídítjük – a tumort. Így nemcsak a terápiát tennénk hatékonyabbá, hanem a költségeket is csökkentenénk, mert összességében kevesebb gyógyszerre lenne szükség.

Hogyan valósítanák meg ezt az elképzelést?



A tumor növekedése (balra) és a növekedés visszaszorítása (jobbra)

Hogyan valósítanák meg ezt az elképzelést?

A Harvard Medical Schoolon még 1999-ben kidolgoztak egy tumornövekedési modellt. Azóta sokat fejlődött az orvostudomány: kiderült, hogy a kezdeti modell javításra szorul. Mi három évvel ezelőtt kezdtünk el foglalkozni ezzel a problémával, és láttuk, hogy a valóságban nem úgy működik a kezelés, ahogy a szimulációs eredmények mutatják. Ekkor indították el az orvoskollégák az egérkísérleteket. Kétféle tumor esetében is alkalmaztuk a módszerünket. Előbb megnéztük, hogy a tumornövekedés valóban úgy zajlik-e, ahogy modelleztük, és a biztató eredmények után az érhálózat növekedését gátló szert is vizsgáltuk. A mostani orvosi gyakorlat, emberek esetén, 2-3 hetente egyetlen nagy dózist ad a betegnek. Mi napi szintre osztottuk az egereknek szánt nagy dózist, sokkal kisebb dózist adva így (de azt mindennap) – ami hatásosnak bizonyult! Az eredményeinket orvosi szempontból véleményeztettük, szakmailag releváns folyóiratoknak küldtük el, és a visszajelzések nagy fantáziát láttak a munkánkban.

Innen indult a pályázatunk ötlete, amelyben három kérdéskört kívánunk megvizsgálni. Az első, hogy a korábbitól eltérő, új és a jelenlegi ismeretek tükrében aktualizált tumornövekedési modellt alkotunk. Ez mérnöki (matematikai modellezési) munka, de egy jó modell már áttörést hozhat a rákkutatásban.

A második a „kvázifolytonos” terápia lehetőségét vázolta fel. Ez az imént említett egérkísérletekből származó eredmények továbbfejlesztését jelenti: napi szintre vinni az adagolt dózist, de még nem automatizált formában, csak a teljes dózis konstans, napi adagolását illetően, és így a jelenlegi protokollnál folytonosabb terápiát kidolgozni. Ha ez a módszertan matematizált formában leírható, megint csak áttörést jelenthet a daganatkutatásban.

Itt akár meg is állhattunk volna, de azoknak az eredményeknek a birtokában, amelyeket az elmúlt három évben kaptunk, merészen azt mondtuk, hogy – ugyanúgy, mint a mesterséges hasnyálmirigy esetében – dolgozzunk ki olyan automatizált módszertant, amelynek alapján, egy hierarchikus (robusztus, majd személyre szabott) irányítási módszer alapján, optimalizálható mind az terápia hatékonysága (az életminőség javítása), mind pedig a terápia költsége.

Ezen túlmenően a legfontosabb talán az a gondolat, amely paradigmaváltásként jelenik meg ma az onkológiában: a cél nem minden esetben a tumor teljes térfogatának eltávolítása, hanem egy ellenőrzött, alacsony térfogaton való tartása. Ha sikerül ebben a „megszelídített” formában tartani a tumort, akkor együtt lehet vele élni. Azt reméljük tehát (ismételten hangsúlyozva), hogy a kontrolált folyamattal jelentősen megnövelhető a betegek élettartama és javítható az életminősége; mindemellett a kezelés költsége is optimalizálható.

A gyógyszerek fejlesztésekor hosszú évek telnek el az alkalmazásig. Egy modelleken alapuló, új protokoll és egy mérnöki megoldás is lassan jut el a klinikai gyakorlatba?

Mi ötéves kutatásra pályáztunk. A munka végeredménye az lehet, hogy elméleti síkon megteremtjük egy mérnöki módon szabályozott terápia lehetőségét, valamint egy valós protokollt dolgozunk ki a kvázifolytonos terápiára, ami még nem szabályozott, de már napi szinten adagolhatja a gyógyszert. Az irányításelméleti módszerekkel támogatott terápia eszközfejlesztés szintjén megvalósuló alkalmazásához szerintünk erre jóval hosszabb időtartamra (tíz-tizenöt évre) van szükség.

Silberer Vera