

Vélemény

Kovács Levente „Personalized physiological modeling and control by robust control methods” (Személyre szabott élettani modellezés és szabályozás robusztus irányításelméleti módszerekkel) címmel benyújtott doktori (az MTA doktora cím elnyeréséért) értekezéséről.

A doktori értekezést elolvasva arra a meggyőződésre jutottam, hogy Kovács Levente pályázata mind tartalmilag, mind formailag teljesíti a fokozat megszerzéséhez szükséges feltételeket. Jelölt hosszú idő óta végez magas színvonalú kutatómunkát, eredményesen pályázik és tudományos eredményeit szakterülete rangos folyóirataiban és konferencia kiadványaiban publikálja. A megjelent dolgozatokat számon tartja a mind a nemzetközi, mind a hazai tudományos közösség; eredményeit, megállapításait nagy számban idézik, használják referenciaként is. Kutatási tevékenysége széles természettudományos alapokon nyugszik, és jól példázza az interdiszciplináris megközelítések igényét és lehetőségét orvosbiológiai problémák megoldásában is. Kutatásaiba számos fiatalot vont és von be, körülötte eredményes alkotóközösség jött létre, melynek kialakításában és fenntartásában Kovács Leventének elévülhetetlenek az érdemei.

A doktori munka angol nyelven íródott, igényes kialakítású és mutatós. A mellékletekkel, referenciákkal együtt 217 oldalas, amely számos gondolatot ébreszt a bírálóban és a potenciális olvasókban egyaránt. (Első sorban azt a kérdést nehéz megválaszolni, hogy kinek is íródott a mű. Az élettudományi része inkább jól megírt ismeretterjesztő munka - kis hiányosságokkal-- míg a matematikai modellezés rész kevésbé részletezett és számol az olvasó alapos előképzettségével és speciális absztrakciós képességével)

A Bíráló feladata természetesen az, hogy kiemelje a benyújtott disszertáció érdemeit, rámutasson a szerző legfontosabb tudományos megállapításaira és amennyiben létezik hiányossága vagy hibája, akkor azt is felfedje. Miután a dolgozatban szereplő eredmények már korábban megjelentek és a kéziratok szigorú szakmai bírálaton mentek keresztül, a legfontosabb feladatnak a benyújtott dolgozat tartalmának és formájának megítélését tekintettem.

A doktori értekezés alapos és átgondolt, ugyanakkor sajátos logika szerint épül fel, amely többnyire eredményesen szolgálja Szerző munkássága egy részének bemutatását.

Néhány gondolat a tartalom és a forma egységéről:

A munka formailag tetszetős, az érdeemi rész 99 oldalas úgy, hogy az utolsó 3 oldal a tézisek ismertetése, illetve a további kutatási irányok felvázolása.

Az olvasó (bíráló) számára nem világos, hogy mi a célja a mintegy 624 irodalmi hivatkozás felsorolásának, hiszen a szerző a szövegtörzsben (1-99 oldal) csak 115 dokumentumra hivatkozik, míg supplementumként szereplő élettani/kórtani fejezetekben sem jut tovább a 170-nél.

Kérem, hogy a nyilvános vita során segítsen ennek az ellentmondásnak a feloldásában.

A címválasztást nem tartom szerencsésnek. Az élettan bár definíció szerint az élő szervezet működésével foglalkozó tudomány, elsősorban nem a kóros elváltozások összefüggéseivel foglalkozik, hanem az egészséges szervezet szabályozási folyamatait hivatott feltárni. Jelölt, itt bemutatott két területen végzett munkája (diabetes mellitus és tumor biológia) kórtani folyamatokat ír le átfogó matematikai modellekkel és számításokkal. Kétségtelen, hogy az életfolyamatok kóros irányú változása is szabályozott (így törvényszerű, bár gyakran több, feltáratlan véletlen komponenst is tartalmaz), ugyanakkor feltételezhetően nem-írhatók le egységes matematikai formalizmussal. Kíváncsi vagyok, hogy mi a pályázó véleménye arról, hogy az életfolyamatok esetében érdemes-e olyan általános, a determinizmust sugalló matematikai összefüggéseket keresni, amiből a részjelenségek kibonthatók? Van-e ennek jelenleg megalapozott biológiai/élettani háttere? Tehát a cím többet és mást sejtet, mint amiről a dolgozat szól.

Az értekezés nagyon helyesen rámutat arra, hogy a diabetes mellitus (DM) népbetegség és a betegek ellátása hatalmas terhet ró az egyénre, családra és a társadalomra egyaránt. Az is világosan kitűnik a dolgozatból, hogy a betegek mintegy 10%-át kitevő, ún. 1-es típusú DM olyan betegcsoportot érint, akik számára a külsőleg bevitt inzulin életfontosságú és a hormon szakszerű adagolása lehetővé teszi szinte teljes élet élését. Ehhez szükség van az ún. endokrin hasnyálmirigy modellezésére és a modell alapján készített, az élettani folyamatokat hűen tükröző szabályozó és adagoló berendezésekre (ún. mesterséges hasnyálmirigy-, ami természetesen csak a hasnyálmirigy endokrin funkcióját hivatott helyettesíteni). Ugyanakkora

teljességhez hozzátartozik annak megbeszélése is, hogy miért nem, vagy ha igen, akkor milyen kompromisszumok árán modellezhető a 2-es típusú diabétesz, hiszen ezen a betegek egy jelentős része előbb utóbb inzulin terápiában is részesül.

Hasonlóan, a dolgozat a tumorokat bizonyos vonatkozásban igen nagyvonalúan kezeli, és kizárólag az ún. szolid daganatokkal foglalkozik. Ezek általában egy szervből indulnak ki, jól körül írható határuk van; és gyakran adnak távoli áttéteket. A teljességhez azonban az is hozzátartozik, hogy a vérképző szervek és a nyirokrendszer daganatai is tumorok, és kezelésük legalább olyan komoly feladatok elé állítja az orvosokat, mint a szolid tumorok esetében (különösen akkor, ha ezen utóbbi esetekben a sebészi beavatkozás lehetősége szinte teljesen korlátozott).

Azaz a disszertáció egyik hiányossága az, hogy hiányzik az alkalmazott modellek érvényességi körének pontos behatárolása

Első tartalmi kérdéseim az ún. Cambridge modell használatához tartoznak.

1. Az inzulin hagyományos bevitele szubkután injekció formájában valósul meg. A különböző vivőanyagok és a szubkután zsírszövet nagysága, víztartalma, mikrokeringési viszonyai együttesen határozzák meg az inzulin felszívódás dinamikáját. Ez milyen módon épül be modellbe és milyen referenciamérések szolgálnak/szolgálhatnak a paraméterezés alapjául?

2. Továbbá, elsősorban fertőzések minimalizálása miatt a közvetlen vénás inzulinadagolás csak különleges esetekben jön szóba. Ilyenkor akár glükóz bevitel is lehetséges. Hogyan módosul ilyen esetben az alkalmazott matematikai modell?

Dolgozatában említi, hogy a robosztus modellek jól szolgálják, szolgálhatják a személyre szabott orvoslást.

3. Amennyiben tanuló algoritmusok segítik/segíthetik az algoritmusok kiindulási paramétereinek becslését, mely fiziológiai változók mérésére kellene koncentrálni (pl. a vese funkció, vagy a cukor felszívódási viszonyai a bélben).

4. Miért nem foglalkozik (vagy ha igen, akkor milyen vonatkozásban) a modellrendszer a különböző diabetogén cukrok hatásával?

5. Mi indokolta, hogy a 3.3.11 fejezetben közölt szimulációs adatokat 4000 percig számolta. Az életfolyamatok periodicitásának egyik fontos jellemzője az ún. diurnális (vagy cirkadián) ritmus, amely szinte minden élettani paraméter esetében rendelkezik 24 órás komponenssel is. Ez igaz a táplálékfelvételre, a vércukor szintet emelő kortizol és egyéb hormonok

elválasztására is. Hogyan egyeztethető ez össze a modell validálására vonatkozó pozitív állításaival?

Az összetett biológiai rendszerekben igen nehéz (szinte lehetetlen) független folyamatokat definiálni. A DM1-es betegek egy részének magas vérnyomással is számolnia kell.

6. A magas vérnyomás hatással van a diurézisre is: mikor kell ezt figyelembe venni a cukorürítésnél és ez miként építhető be a modellbe?

Amint a dolgozat helyesen megállapítja, a zárt hurkú szabályozás egyik veszélye lehet a rezonáns viselkedés, amely a vércukorszint periodikus változásai miatt nem zárható ki ebben a modellben sem.

7. Mi a biztosíték arra, hogy nem alakul ki veszélyes ingadozás, azaz mitől lehet alulról és felülről is korlátos a szabályzás? A gyakorlatban ez miként valósítható meg?

Ehhez a részhez tartozó, formainak tűnő megjegyzésem:

Nem tartom szerencsésnek, hogy ugyan hivatkozva a forrásra, a megfelelő ábraszöveg nélkül közli az 1.3-as ábrát. Kétségtelen, hogy a beavatottak egy része ismeri az amylin nevű peptid hormont és annak indirekt vércukorszint csökkentő hatását. A pramlintide mint hatóanyag adagolás ugyan fel van tüntetve az említett ábrán, de különösebb magyarázat nélkül (és magában a dolgozatban sem fordul elő). Hasonlóan: az egyszerű és összetett cukrok érzékelője is fel van tüntetve. Ugyanakkor erről sem esik szó a dolgozatban. Ezért talán szerencsésebb lett volna, ha a hivatkozott ábra alapján egy egyszerűsített, módosított változat kerül be a disszertációba.

A dolgozat második részében a daganatnövekedés és az érújdonképződés gátlását modellezi. Talán a fő szövegtörzsben sem ártott volna bemutatni, hogy a tumor növekedésének gátlása több támadásponton is bekövetkezhet. Egyik lehetőség magának a kóros szövetnek a roncsolása (citosztatikumokkal, vagy besugárzással), vagy a daganatot ellátó érhálózat növekedésének hatékony gátlása, azaz a tumoros sejtek tápanyag és oxigén ellátásának szigorú korlátozása. A tárgyalt Bevacizumab terápia egy a lehetséges beavatkozások közül. Lényege, hogy az új kapillárisok növekedését elősegítő faktort semlegesíti a vérplazmában. Sajnos, sok esetben emellett még egyéb angigenetikus faktorok is szerepet játszanak, így a gátlás csak részlegesen valósul meg. Kétségtelen, hogy a beavatkozás sok esetben hatékony, de a mellékhatások elkerülése indokoltá teszi a személyre szabott adagolási séma kialakítását.

8. Laikus kérdésem, hogy miként kezeli modell a tumor növekedése során keletkező relatív oxigénhiányt (és a következményes metabolikus változásokat), amely további angiogenetikus/gyulladásos faktorok felszabadulásához vezet.

A 3.4.1 fejezetben angiogén terápiát említ a bevezetőben. Gondolom, helyesen anti-angiogén terápiát kell érteni ez alatt.

A 3. 8 ábra négy részből áll. A jobb felső esetében a daganatot ellátó érhálózat térfogatát mutatja be.

9. A növekszik-zsugorodik oszcillációnak létezik biológiai realitása? Ha igen, mitől és hogyan csökken az érhálózat, mi lesz vele?

Hasonlóan: a 3.9 ábra jobb felső panelja szerint 10-20 órán keresztül nincs vérellátása a tumornak,

10. Miért nem hal el, ha ez valóban így van?

11. Nyilvánvaló kérdés, hogy miként határozható meg az érhálózat volumene valós körülmények között, azaz miként validálható a modell és annak kb. mekkora a hibája?

Összefoglalva:

Kovács Levente doktori értekezése hosszú idő óta végzett, eredményes kutatómunka összefoglalása. A dolgozat többszöri olvasásakor meggyőződtem Pályázó sokrétű jártasságáról. Az egyenetlenségek- hol túl nagyvonalúan bánt a fogalmakkal, hol túlságosan is tömör és általános a matematikai formalizmus- ellenére a munka nagyfokú hozzáértést tükröz. Ugyanakkor megmutatja az MTA doktora cím elnyerésével szemben támasztott követelmények ellentmondásosságát is (egyéni érdemeket kell megjeleníteni egy olyan interdiszciplináris kutatói tevékenység során, amelynek talán a legfontosabb komponense az együttműködés és a csoportban való gondolkodás. Azzal, hogy Pályázó már a munka elején sokrétűen köszönetét fejezi ki munkatársainak, jól feloldja ezt az ellentmondást.)

A tézisek megjelent és többségében jól idézett publikációkon alapulnak, így számomra mind a három elfogadható.

A dolgozat számos új megállapítást tartalmaz, magas színvonalú kutató munka dokumentuma. A doktori munka minden szempontból megfelel az MTA Doktori Szabályzatában megfogalmazott követelményeknek. A doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak ítélem.

Dr. Bari Ferenc

az MTA doktora