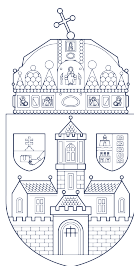


Óbudai Egyetem

Habilitációs tézislevele



Élettani rendszerek modellezése és irányítása

Dr. Drexler Dániel András

Budapest, 2025. november

Tartalomjegyzék

1 A kutatás előzményei	2
2 Új tudományos eredmények	7
2.1 Első tézis: tumornövekedési modellek	8
2.1.1 Az 1.1. altézis kifejtése	8
2.1.2 Az 1.2. altézis kifejtése	16
2.2 Második tézis: impulzív terápiaoptimalizálás . . .	19
2.3 Harmadik tézis: pozitív irányítás	25
2.4 A 3.1. altézis kifejtése	27
2.5 A 3.2. altézis kifejtése	30
3 A kutatás és a bemutatott eredmények hatása, visszhangja	35
Irodalom	40
Irodalmi hivatkozások listája	41
A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények (10 válogatott publikáció)	46

Ábrák jegyzéke

- 2.1. Egérkísérletből származó mérési adatok és a modellalapú szimuláció összehasonlítása. 15
- 2.2. Egérkísérletből származó mérési adatok (piros) és 20 sztochasztikus modellalapú szimuláció (zöld), azonos kezdeti feltételekkel és paraméterekkel. . . 18
- 2.3. Egy kísérleti egér tumortérfogatának, testtömegének és alkalmazott dózisainak időbeli alakulása. A felső ábra a tumortérfogat mért (piros folytonos vonal) és szimulált (zöld szaggatott vonal) értékeit mutatja. A középső ábra az egér testtömegének változását ábrázolja a kezelés során. Az alsó ábra a beadott dózisokat szemlélteti: a standard (kék), az első stratégia (narancs) és a második stratégia (sárga) impulzív terápiás protokoll szerint. . . . 26
- 2.4. A transzformált rendszer eredő modellje a $G(s)$ átviteli függvénnyel leírt lineáris rendszer, bemenete a tetszőleges előjelű $\tilde{u}$ 32

1 A kutatás előzményei

A daganatos megbetegedések kezelése a modern orvoslás egyik legnagyobb kihívása. A kemoterápia továbbra is a daganatellenes kezelések alapvető pillére, még a célzott és immunológiai terápiák térnyerése mellett is. Bár a kemoterápiás szerek klinikai alkalmazása széles körben elterjedt, a kezelések hatékonysága és mellékhatásprofilja nagymértékben függ az egyéni biológiai sajátosságoktól, a tumor heterogenitásától, valamint a terápia ütemezésétől és dózisától. A hagyományosan alkalmazott „egy méret mindenkinek” megközelítés sok esetben nem biztosítja az optimális eredményt: a betegek egy részénél súlyos mellékhatások alakulnak ki, másoknál pedig elégtelen a tumorgátló hatás. Az onkológia fejlődésének egyik kulstkérdése ezért az, hogy hogyan lehetne a kezeléseket személyre szabni, azaz az adott beteghez illeszteni a gyógyszererezést és a terápiás stratégiát (Zhang et al. 2025).

A személyre szabott terápia a matematikai modellezés és irányításelméleti módszerek alkalmazásával új lehetőségeket kínál [1; 2]. A matematika és a mérnöki tudományok eszköztára lehetőséget ad arra, hogy a bonyolult biológiai folyamatokat formalizált

módon, egyenletek és algoritmusok segítségével írjuk le [3; 4], (Gunnarsson, Magnússon és Foo 2025). Az élettani rendszerek modellezése során cél, hogy a modellek egyrészt kellően részletesek legyenek ahhoz, hogy tükrözzék a biológiai realitást, másrészt elég egyszerűek ahhoz, hogy a paraméterek kísérletesen meghatározhatók, az eredmények pedig értelmezhetők legyenek. Az ilyen modellek révén a terápiás folyamat szimulálható, előrejelezhető, és optimalizálható, ami elvezet a kezelések tudományosan megalapozott személyre szabásához.

A tumornövekedés modellezése az elmúlt évtizedekben a kutatások egyik meghatározó irányává vált (Simeoni et al. 2004; Lorenzo et al. 2024). Számos determinisztikus és sztochasztikus megközelítés látott napvilágot, a legegyszerűbb logisztikus modellektől a többkomponensű farmakokinetikai–farmakodinamikai rendszerekig. E modellekben közös, hogy a tumor élettani folyamatait (osztódás, elhalás), valamint a terápiás beavatkozások hatásait kísérlik meg matematikailag formalizálni. A kemoterápiás gyógyszerek modellezése különösen fontos, mivel a dózisok és ütemezések kis különbségei drasztikusan eltérő klinikai kimenetelhez vezethetnek. A farmakodinamikai hatások leírására gyakran használnak Michaelis–Menten- vagy Hill-típusú függvényeket, míg a farmakokinetika jellemzésére többkompartmentes modellek szolgálnak. Ezek összekapcsolásával olyan komplex rendszerek jönnek létre, amelyek egyaránt tükrözik a sejtszintű folyamatokat és a szervezet szintjén mérhető gyógyszereloszlást.

A matematikai modellek azonban önmagukban nem elegendők: elengedhetetlen, hogy ezek kísérletes adatokon keresztül validálásra kerüljenek [2]. Az *in vivo* mérések (például állatkísérletes daganatnövekedési adatok és a gyógyszer koncentrációjának monitorozása) lehetőséget adnak a paraméterek pontosítására, valamint a modellek prediktív képességének értékelésére. E folyamat eredményeképp a modellek nem csupán elméleti konstrukciók, hanem valós terápiás döntéstámogató eszközök alapjai lehetnek.

A kutatásaim első nagy eredménycsoportja ezért a kemoterápia hatását leíró tumormodellek létrehozására irányult. Ezeket a modelleket *in vivo* mérések alapján validáltam, így képesek voltak a biológiai realitás megfelelő megragadására [3; 5; 6; 7].

A tumormodellezés mellett a terápiás algoritmusok fejlesztése vált a kutatás következő központi irányává. A hagyományos kemoterápiás protokollok sokszor merevek: fix dózisokat és fix ütemezéseket írnak elő. A biológiai variabilitás miatt azonban egy adott protokoll hatása eltérhet betegenként, sőt akár ugyanazon betegnél is időben változhat. A terápia optimalizálásának kulcsa ezért az, hogy dinamikusan lehessen illeszteni a dózisokat a biológiai válaszhoz (Gallagher et al. 2025).

Ennek érdekében dolgoztam ki az impulzív terápiatervezési módszert, amely képes kezelni a gyógyszeradagolás diszkrét, impulzusszerű természetét. A módszer lényege, hogy a gyógyszeradagolást matematikai optimalizációval úgy határozza meg, hogy

a gyógyszer szint folyamatosan a terápiás tartományban maradjon, miközben a beadott dózisok száma és mennyisége minimális legyen. A módszert nemcsak szimulációkban, hanem *in vivo* mérésekben is validáltuk, így igazolva annak gyakorlati alkalmazhatóságát [2; 1]. Ez a megközelítés hozzájárul a metronomikus és személyre szabott kemoterápiás protokollok kidolgozásához, és új alapot teremt a gyógyszeradagolás automatizálására.

A harmadik fő kutatási irányom a nemlineáris rendszerek pozitív bemenettel való irányítása volt [8]. A fiziológiai rendszerek tipikus jellemzője, hogy bemenetük, mint például a gyógyszeradagolás, nem lehet negatív. Ez a korlát az irányításelmélet klasszikus módszereit nehezen alkalmazhatóvá teszi, ezért új matematikai eszközökre van szükség. Kifejlesztettem egy pozitív dinamikus kiterjesztésen alapuló módszert, amely lehetővé teszi, hogy a pozitivitási feltétel mellett is stabil és robusztus szabályozók szintetizálhatók legyenek [9]. A bizonytalanságok leírásához elemeztem a paraméterbizonytalanságok hatását az egzakt linearizálásra [10], majd a módszert alkalmaztam pozitív bemenet kiterjesztéssel rendelkező rendszerekre [9]. Ez a módszertan általánosan alkalmazható bármely nemlineáris rendszerre, de különösen releváns a tumor növekedésének és terápiás befolyásolásának irányításában [8; 10; 9].

A három kutatási irány szorosan összefügg. A tumormodellek biztosítják a matematikai alapot, amelyre a terápiatervezési algoritmusok épülnek. Az impulzív irányítási megközelítés köz-

vetlenül kapcsolódik a klinikai gyakorlatban alkalmazott diszkrét gyógyszeradagoláshoz. A pozitív dinamikus kiterjesztés pedig általános keretet ad arra, hogy a biológiai rendszerek sajátosságait figyelembe véve robusztus és megbízható irányítási stratégiák valósuljanak meg. Együttesen ezek az eredmények hozzájárulnak ahhoz, hogy a kemoterápia ne csupán protokollok sorozata legyen, hanem személyre szabott, adaptív, és tudományosan megalapozott kezelési forma.

Összefoglalva, a kutatások során létrehozott tumormodellek, az impulzív terápia tervezési módszer és a pozitív dinamikus kiterjesztésen alapuló irányítási eljárás egymást erősítve mutatják meg, hogyan lehet a kemoterápiát matematikai és mérnöki eszközökkel személyre szabottá, biztonságossá és hatékonyabbá tenni. A következő fejezetben a tudományos eredményeket három téziscsoportba rendezve mutatom be, részletesen ismertetve a modellek, módszerek és algoritmusok kidolgozását és validálását.

2 Új tudományos eredmények

A kutatás előzményeinek ismertetése után a következőkben a tudományos eredményeket három téziscsoportba rendezve mutatom be. Az első téziscsoport a kemoterápia hatását leíró és *in vivo* mérésekkel validált tumormodellek kidolgozására fókuszál. A második téziscsoportban az impulzív terápia tervezési módszer kerül bemutatásra, amelyet állatkísérletes vizsgálatokban is igazoltunk. A harmadik téziscsoport a pozitív dinamikus kiterjesztésen alapuló irányítási eljárásokat tárgyalja, amelyek általános keretet nyújtanak nemlineáris rendszerek pozitív be-
menettel történő szabályozására.

2.1. Első tézis: tumornövekedési modellek

1. tézis

Kemoterápia hatását leíró tumormodelleket hoztam létre, amelyek *in vivo* mérések alapján lettek validálva.

1.1. altézés

Létrehoztam egy populációs modellt, amely leírja az élő és halott tumor sejtek dinamikáját, a gyógyszer farmakodinamikáját, és a gyógyszer farmakokinetikáját [3; 5; 6; 7].

1.2. altézés

Kiterjesztettem a tumormodellt a dormáns állapotok hozzáadásával, amivel a sztochasztikus kiújulás modellezhető [4].

2.1.1. Az 1.1. altézés kifejtése

Kutatásaim során egy populációs modellt hoztam létre, amely a daganatos sejtek két alapvető csoportját (az élő és az elhalt sejteket) különíti el. A modellben az élő sejtek szaporodása a daganat növekedésének alapja, míg az elhalt sejtek a kezelés

közvetlen hatásának eredményeként keletkeznek. Az elhalt sejtek ugyan nem járulnak hozzá a daganat további növekedéséhez, de jelenlétük klinikai szempontból fontos, mivel befolyásolják az *in vivo* mérhető tumortérfogatot. A modell újdonsága abban rejlik, hogy explicit módon tartalmazza az élő és halott sejtek közötti átmenetet, valamint a halott sejtek kiürülésének, lebomlásának folyamatát, amely sok más korábbi tumormodellből hiányzik. Ezáltal a modell validálható *in vivo* mérések alapján, ahol bőr alá ültetett tumorok kaliperes mérésével a teljes tumorméretről kapunk információt.

A modell fiktív reakcióegyenleteken alapul, amelyek a valós élettani folyamatokat reprezentálják. Ez a megközelítés egyszerre biztosít matematikai formalizmust és biológiai értelmezhetőséget, mivel a reakcióegyenletek a sejtosztódás, sejtpusztulás, gyógyszer-hatás és kiürülés folyamatait írják le. A fiktív reakcióegyenletek alkalmazása megkönnyíti a modell interpretálását orvosok és biológusok számára, mivel a biológiai folyamatok logikusan és közvetlenül követhetők a modell szerkezetében.

A modell második kulcseleme a farmakodinamikai hatás leírása. A kemoterápiás szerek (például az antraciklinek, mint a doxorubicin) hatása dózisfüggő, és a sejtpusztulás valószínűsége a gyógyszer koncentrációjának függvényében írható le. Ezt a kapcsolatot egy farmakodinamikai függvénnyel modelleztem, amely lehetővé teszi, hogy különböző dózisok esetén a tumorsejtek elhalási rátája pontosan meghatározható legyen. A farmakodina-

mikai modell beépítése lehetőséget adott arra, hogy a szimulációk során ne csupán átlagos gyógyszerhatásokat vizsgáljunk, hanem figyelembe vegyük a koncentráció és a biológiai válasz közötti nemlineáris összefüggést.

Ezzel párhuzamosan a modell tartalmazza a farmakokinetikai folyamatokat is. A gyógyszer szervezeten belüli sorsa (felszívódása, eloszlása, metabolizmusa és kiürülése) jelentősen befolyásolja a daganatra gyakorolt hatást. A kutatás során kétkompartmentes farmakokinetikai modellt alkalmaztam, amelyben a vérplazma és a szöveti környezet közötti gyógyszermozgás leírására került sor. Ezzel a megközelítéssel pontosabb kép nyerhető arról, hogy adott időpillanatban mekkora a gyógyszer koncentrációja a tumor mikrokörnyezetében, és ez hogyan befolyásolja a sejtpusztulást.

A modell által leírt élettani folyamatok a következők:

1. Élő tumorsejtek osztódása, amelyet a $X_1 \xrightarrow{a} 2 X_1$ fiktív reakció ír le, ahol X_1 az élő tumorsejteket reprezentáló anyagfajta. A hozzátartozó közönséges differenciálegyenlet létrehozásánál tömeghatás kinetikát feltételeztem, így az x_1 időfüggvénnyel jelölt élő tumorsejt térfogatának az egyenlete

$$\dot{x}_1 = ax_1. \quad (2.1)$$

A tömeghatás kinetika azt jelenti, hogy kétszer annyi élő tumorsejt esetén kétszer annyi fog időegység alatt képződni, nincs felső határa a sebességnek, ami egy exponenciális

jellegű növekedést okoz (ez (2.1) megoldása egy pozitív kezdeti feltétel mellett). Az irodalomban számos modell szaturációs jellegű növekedést feltételez, azonban az állatkísérletekben minden esetben exponenciális növekedést figyeltünk meg. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a tumortérfogat nem tudott elég nagyra nőni ahhoz, hogy a szaturáció jelentkezhessen, mivel az etikai előírásoknak megfelelően, amennyiben a tumor eléri a 2000 mm^3 térfogatot, az állatot el kell altatni.

2. Élő tumorsejtek nekrozisa, a kezeléstől független elhalás, amelyet az $X_1 \xrightarrow{n} X_2$ fiktív reakció ír le, ahol X_2 a halott tumorsejteket reprezentáló anyagfajta. Tömeghatás kinetikát feltételezve a differenciálegyenletekben egy nx_1 tag jelenik meg, azaz az élő sejtek dinamikája és a halott sejt dinamikája nekrozissal kiegészítve

$$\dot{x}_1 = ax_1 - nx_1 \quad (2.2)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1, \quad (2.3)$$

ahol x_2 a halott sejtek térfogatát leíró időfüggvény. Amennyiben $a - n < 0$, a tumor kezelés nélkül is elpusztul, ezért a későbbiekben feltételezzük, hogy $a - n > 0$ teljesül.

3. Halott sejtek kimosódása, amit az $X_2 \xrightarrow{w} \emptyset$ fiktív reakció ír le. Tömeghatás kinetikát feltételezve a halott sejtek

dinamikáját leíró egyenlet a következőre módosul:

$$\dot{x}_2 = nx_1 - wx_2, \quad (2.4)$$

4. A gyógyszer hatását az $X_1 + X_3 \xrightarrow{b, ED_{50}} X_2 + X_3$ fiktív reakció írja le, ahol X_3 egy fiktív komponens, amely a vérben jelenlévő gyógyszer mennyiségét reprezentálja. A reakcióban két tényező játszik szerepet: az élő tumorsejtek és a gyógyszer. Az élő tumorsejtek esetében tömeghatás-kinetikát alkalmazunk, ahol b a maximális gyógyszerhatást kifejező reakciósebességi együttható. A gyógyszer mennyiségére Michaelis–Menten kinetika vonatkozik, amely szaturációt tételez fel, és ED_{50} a medián effektív dózis, vagyis az a gyógyszer mennyiség, amelynél a hatás a maximális érték felét éri el. Ezekkel a feltételezésekkel az élő és halott sejtek dinamikáját leíró egyenletek végső alakja:

$$\dot{x}_1 = ax_1 - nx_1 - bx_1 \frac{x_3}{ED_{50} + x_3} \quad (2.5)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + bx_1 \frac{x_3}{ED_{50} + x_3} - wx_2. \quad (2.6)$$

A folyamat leírásánál feltételeztük, hogy a gyógyszer nem használdik el. A modell első verzióiban azt feltételeztük, hogy a gyógyszer is elhasználdik, azonban a paraméter-identifikációból az jött ki, hogy ez a hatás elenyésző, ezért a modell egyszerűsítése érdekében ezt a hatást elhanyagoljuk.

5. A gyógyszer kiürülését az $X_3 \xrightarrow{c} \emptyset$ fiktív reakció írja le, ami tömeghatás kinetikát feltételezve az

$$\dot{x}_3 = -cx_3 \quad (2.7)$$

egyenletet eredményezi, ahol x_3 a vérben lévő gyógyszer-mennyiség időfüggvénye.

6. Az $X_3 \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} X_4$ fiktív reakció írja le a gyógyszer vér és szövetek közötti mozgását, ahol X_4 a szövetekben lévő vér mennyiségét reprezentáló anyagfajta. Tömeghatás kinetikát feltételezve, és a szövetekben lévő vér mennyiségét leíró időfüggvényt x_4 -gyel jelölve kapjuk a farmakokinetikát leíró kétkompartment modellt, aminek a végső alakja:

$$\dot{x}_3 = -cx_3 - k_1x_3 + k_2x_4 \quad (2.8)$$

$$\dot{x}_4 = k_1x_3 - k_2x_4. \quad (2.9)$$

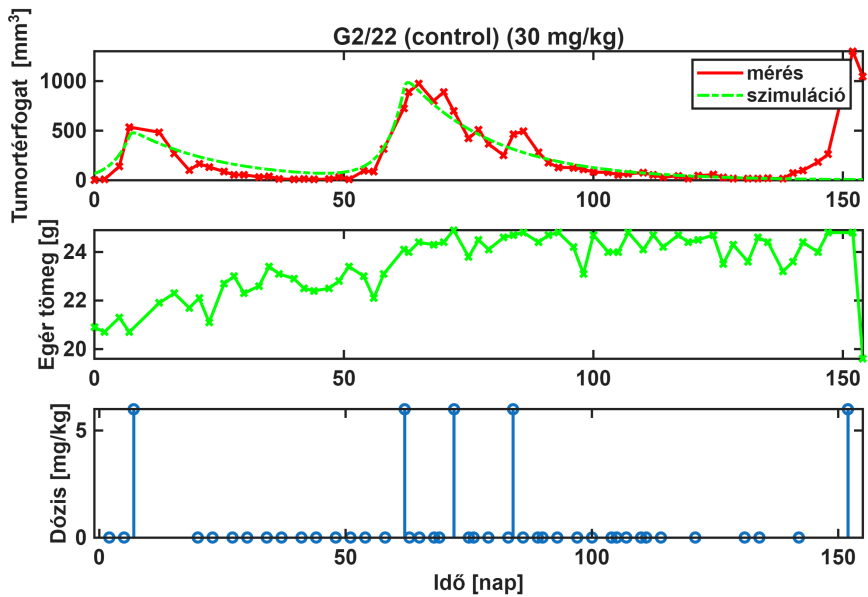
A modell kimenete a teljes tumortérfogat, vagyis az élő és halott tumorsejtek összessége, azaz $y = x_1 + x_2$. A bemenet az x_3 változót befolyásolja; injekciós bemenet esetén a bemenetek szakadást hoznak létre x_3 -ban az injekció időpontjában (2.17).

A modell prediktív képességét *in vivo* kísérletes adatok alapján validáltam. A daganatnövekedési görbéket, valamint a különböző dózisú kezelésekre adott válaszokat összevetve a modell szimulációival azt tapasztaltam, hogy az előrejelzések jól illeszkednek a

mért adatokhoz. Ez igazolta, hogy a modell nem csupán elméleti keret, hanem megbízhatóan használható a terápiás folyamat szimulációjára és előrejelzésére.

A modell alkalmazásával lehetővé vált különböző terápiás protokollok összehasonlítása. Szimulációs kísérletek mutatták, hogy a hagyományos maximálisan tolerálható dózisú kezelések mellett a tumor gyakran gyorsan újrano, míg kisebb, de gyakrabban adott dózisok más dinamika mentén vezetnek átmeneti vagy tartós tumorcsökkenéshez. Ezek az eredmények rávilágítottak arra, hogy a dózis és ütemezés optimalizálása kulcsfontosságú a hatékony terápia kialakításához.

A 2.1 ábra egy egérkísérlet mérési eredményeit szemlélteti. Tartalmazza a mérésekből közelített teljes tumortérfogatot, annak modellalapú szimulációját, továbbá az egér testtömegét és a beadott dózisokat. Az állat nem személyre szabott kezelést kapott, hanem egy térfogat alapú protokollt: amikor a tumor elérte a 200 mm^3 térfogatot, 6 mg/kg dózis beadására került sor, amelyet tíznaponta ismételtek, kivéve, ha a térfogat a 200 mm^3 küszöbérték alá csökkent. Ilyen esetben a kezelést addig szüneteltették, amíg a tumor ismét el nem érte a 200 mm^3 -t. A 2.1 ábra azt mutatja, hogy a modell állandó paraméterek mellett képes jól követni a tumor dinamikáját egészen a késői relapszusig (körülbelül a 140. nap), ahol valószínűleg mutáció következtében a növekedés agresszívebbé vált, és gyógyszerrezisztencia alakult ki.



2.1. ábra. Egérkísérletből származó mérési adatok és a modell-alapú szimuláció összehasonlítása.

Ez a kutatási szakasz tehát igazolta, hogy a modell képes a daganatsejtek populációs szintű dinamikáját és a gyógyszerhatások összetett kölcsönhatásait leírni. Korlátja azonban, hogy konstans paraméterekkel dolgozik, ezért nem alkalmas a kezelés hatására kialakuló rezisztencia vagy a hosszabb remissziós periódusokat követő sztochasztikus relapszus leírására.

2.1.2. Az 1.2. altézis kifejtése

A daganatos betegségek kezelésének egyik legnagyobb kihívása a hosszabb remissziós időszakok után bekövetkező kiújulás. A klinikai és kísérletes megfigyelések azt mutatják, hogy ezért gyakran a dormáns tumorsejtek felelősek, amelyek életképesek, de átmenetileg nem osztódnak, így elkerülik a kemoterápia citotoxikus hatását. Ezek a sejtek később reaktiválódhatnak, és újraindíthatják a tumor növekedését (Bushnell et al. 2021).

A korábbi determinisztikus tumormodellt kiterjesztettem a dormáns sejtek állapotának bevezetésével [4]. A bővített modell egy új állapotváltozóval írja le a dormáns sejtek számát, amelyek létrejöhetnek proliferatív sejtekből terápia-indukált mechanizmus révén, vagy kezdeti mennyiségben már a daganatban is jelen lehetnek. A dormáns sejtek inaktív állapotban maradnak, de reaktiválódhatnak, és proliferatív sejté válva újraindíthatják a tumornövekedést.

A modell két fő mechanizmust különböztet meg. A γ reaktívációs rátát *in vitro* kísérletek alapján állítottam be, amelyek

dormáns sejtek reaktiválódását vizsgálták, és azt mutatták meg, hogy 60 nap alatt egy millió dormáns sejtből átlagosan három válik aktívvá (Bajtai et al. 2025). Az ez alapján számított aktivációs ráta értéke $\gamma = 5 \cdot 10^{-8} \text{ nap}^{-1}$ [4]. Az *in vivo* kísérletek tanulságai alapján 1 mm^3 nagyságrendű (vagy kisebb) a tumor reaktiválódás előtt, így megközelítőleg egy millió dormáns sejtrel tudunk számolni, vagyis a reakció propenzitása $5 \cdot 10^{-2} \text{ nap}^{-1}$, amit sztochasztikusan kell modellezni. Erre a Gillespie-algoritmust használtam (Gillespie 2007).

A másik modellezett hatásmechanizmus a terápia-indukált dormancia, amely azt írja le, hogy a kezelés hatására az élő sejtek egy része dormáns állapotba kerülhet, ennek valószínűségét a gyógyszerkoncentráció és egy szaturációs paraméter szabályozza. Ezt az $X_1 + X_3 \xrightarrow{\alpha, \beta} X_5 + X_3$ fiktív reakcióval modelleztem, amelyek a közönséges differenciálegyenletekben az aktív, élő tumorsejtek számában tömeghatás-, míg a gyógyszermennyiségben Michaelis-Menten kinetikával jelennek meg.

A kibővített modell differenciálegyenletei ezek alapján:

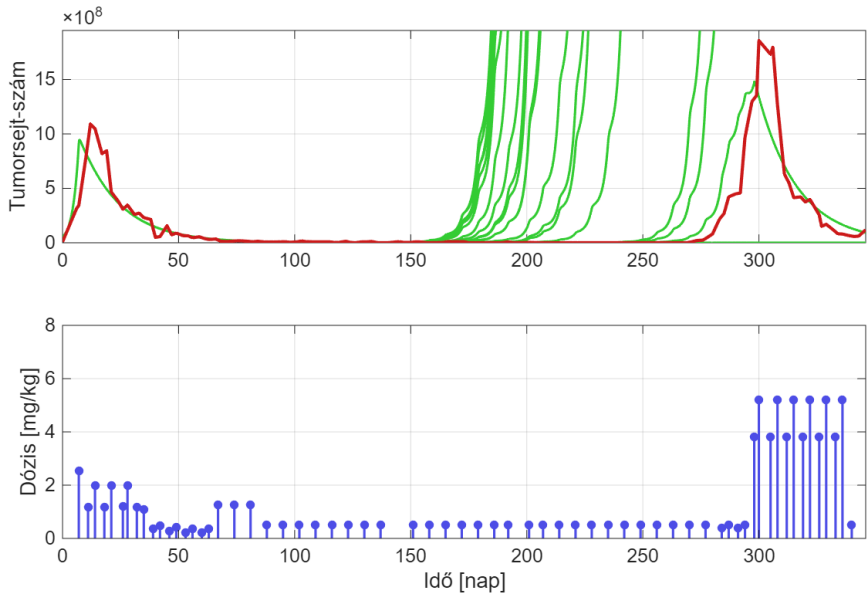
$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} - \alpha x_1 \frac{x_3}{\beta + x_3} + \gamma x_5 \quad (2.10)$$

$$\dot{x}_2 = n x_1 + b x_1 \frac{x_3}{ED_{50} + x_3} - w x_2 \quad (2.11)$$

$$\dot{x}_3 = -c x_3 - k_1 x_3 + k_2 x_4 \quad (2.12)$$

$$\dot{x}_4 = k_1 x_3 - k_2 x_4 \quad (2.13)$$

$$\dot{x}_5 = \alpha x_1 \frac{x_3}{\beta + x_3} - \gamma x_5. \quad (2.14)$$



2.2. ábra. Egérkísérletből származó mérési adatok (piros) és 20 sztochasztikus modellalapú szimuláció (zöld), azonos kezdeti feltételekkel és paraméterekkel.

A modellt *in vivo* egérkísérletek adatai alapján validáltam. Tripla negatív emlőrákos állatmodellekben pegilált liposzomális doxorubicinnel végzett kezelésekhöz illesztve a szimulációk képesek voltak visszaadni a hosszú remissziós szakaszokat, valamint a késői relapszusokat is. A sztochasztikus futások jól tükrözték az állatok közötti variabilitást: egyes esetekben a kiújulás hamarabb következett be, más esetekben viszont jelentősen később.

Ezt szemlélteti a 2.2. ábra. A piros görbe a kísérleti mérésekből számított sejtszámot mutatja, míg a zöld görbék hús

sztochasztikus futtatás eredményét ábrázolják azonos paraméterek és kezdeti feltételek mellett. A kezelési protokoll az eredeti (piros) görbéhez igazodik, ezért ha a relapszus a szimulációban hamarabb jelentkezik, mint a kísérletben, a terápia már nem képes a tumort kontroll alatt tartani, és a szimulált sejtszám gyors növekedésnek indul.

Érzékenységi elemzések kimutatták, hogy a relapszus ideje nagymértékben függ a kezdeti dormáns sejtszámtól és a reakciós rátától. Már viszonylag kis számú dormáns sejt is elég lehet ahhoz, hogy hosszabb idő után a tumor kiújuljon, ami összhangban áll a klinikai tapasztalatokkal.

2.2. Második tézis: impulzív terápiainformatizálás

2. tézis

Impulzív terápiatervezési módszert fejlesztettem ki, amely *in vivo* validálva lett [2; 1].

A kutatás során impulzív terápiatervezési módszert dolgoztam ki, amely alkalmas az injekció formájában történő kemoterápiás kezelések személyre szabására és optimalizálására. A megközelítés lényege, hogy a gyógyszeradagolás nem folyamatos, hanem diszkrét időpontokban, impulzusszerűen történik.

A modellben az impulzív bemenet az adagolási eseményeket diszkrét ugrásokként kezeli az állapottérben. A folyamat két rész-

re bontható: a folyamatos dinamikát leíró differenciálegyenletre, amely a daganat növekedését és a gyógyszer hatását modellezi, valamint az impulzív tagra, amely a dózis hatását azonnali állapotváltozásként írja le. A terápiaoptimalizálási feladat ennek a hibrid dinamikának az irányítása, azaz olyan impulzussorozat megtalálása, amely a tumort a kívánt mértékben csökkenti, miközben a szervezet gyógyszerterhelése korlátozott marad.

A (2.8)–(2.9) egyenletekkel leírt farmakokinetikai modell lineáris, időinvariáns rendszer. A rendszer bemenete pozitív és impulzusszerű, amely az x_3 állapotváltozóra hat. Mivel a centrális kompartment gyógyszer szintje (x_3) közvetlenül befolyásolja a tumornövekedést a (2.5) jobb oldalán szereplő tagon keresztül, a farmakokinetikai modell kimenete $y_p = x_3$. Ennek megfelelően a modell állapotos leírása a következő:

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_3 \\ \dot{x}_4 \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} -c - k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix}}_A \begin{pmatrix} x_3 \\ x_4 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} u \quad (2.15)$$

$$y_p = x_3, \quad (2.16)$$

ahol u az impulzusszerű bemenetek összege, amelyet Dirac-delta disztribúciók segítségével írunk fel:

$$u(t) = \sum_{k=0}^{K-1} u_k \delta(t - t_k) \quad (2.17)$$

$t \geq 0$ esetén, ahol K az injekciók száma, $t_k \geq 0$ ($k = 0, 1, \dots, K-1$) az injekciók időpontja, $u_k \geq 0$ pedig az egyes dózisok nagysága. A δ a Dirac-delta disztribúció, amely teljesíti, hogy

$$\delta(t) = 0, \quad \text{ha } t \neq 0 \quad (2.18)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(\tau) d\tau = 1. \quad (2.19)$$

A (2.15) farmakokinetikai alrendszer kimenete a (2.17) impulzusszerű bemenetek hatására a t -edik időpillanatban a rendszer impulzusválaszainak w összegeként írható fel, azaz

$$y_p(t) = \sum_{k=0}^{K-1} w(t - t_k) u_k. \quad (2.20)$$

A továbbiakban a w jelöli a farmakokinetikai alrendszer impulzusválaszát (nem pedig a (2.6) differenciálegyenletben szereplő kiürülési rátát, amelyre a későbbiekben nem lesz szükség). A farmakokinetikai alrendszer impulzusválasza $t \geq 0$ esetén

$$w(t) = \frac{\lambda_1 + k_2}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} + \frac{\lambda_2 + k_2}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{\lambda_2 t}, \quad (2.21)$$

ahol λ_1 és λ_2 a (2.15) egyenlet $\mathbf{A}$ mátrixának sajátértékei, vagyis

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(c + k_1 + k_2) \pm \sqrt{(c + k_1 + k_2)^2 - 4ck_2}}{2}. \quad (2.22)$$

A farmakokinetikai alrendszer kinetikus rendszer, ezért pozitív

(Tóth, A. L. Nagy és Papp 2018), ami azt jelenti, hogy impulzusválasza minden $t \geq 0$ esetén pozitív.

Az optimalizáló algoritmus első lépése az, hogy meghatározzuk a minimális injekciós dózisokat, amelyekkel a betegben egy előre definiált gyógyszer szint fenntartható. Azaz, megkeressük az optimális u_k dózisokat, amelyeket a t_k időpontokban adunk be ($k = 0, 1, \dots, K-1$), úgy, hogy teljesüljön $x_3(t) \geq MIC$ minden $t \geq 0$ esetén. Ezt a problémát Kusuoka és munkatársai (Kusuoka et al. 1981) vizsgálták, akik rekeszrendszerekre fogalmazták meg és oldották meg az optimalizálási feladatot azzal a megszorítással, hogy a bemenet (az injekció) pozitív legyen.

Legyen $\mathbf{u} = (u_0, u_1, \dots, u_{K-1})^\top$ az injekciós dózisokat tartalmazó vektor, és $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)^\top$ egy K hosszúságú, egyesekből álló oszlopvektor. Legyen továbbá Φ az impulzusválaszokból felépített mátrix,

$$\Phi = \{w(t_i - t_{j-1})\}_{i,j} \quad (2.23)$$

ahol $i, j = 1, 2, \dots, K$, és t_K a legutolsó injekció utáni időpont, ahol még fenn akarjuk tartani az előírt gyógyszer szintet, azaz $t_K > t_{K-1}$.

A cél, hogy teljesüljön $y_p(t) \geq MIC$ minden $t \in [0, t_K]$ esetén, ahol MIC a kívánt gyógyszer szint alsó határa, miközben az injekciók pozitívak, és a teljes beadott mennyiség minimális. Mivel a farmakokinetikai alrendszer pozitív, aszimptotikusan stabil és nem oszcilláló, ezért a $y_p(t) \geq MIC$ feltétel minden

$t \in [0, t_K]$ esetén ekvivalens azzal, hogy $y_p(t_k) \geq MIC$ minden t_k időpontban ($k = 0, 1, \dots, K$). Így az optimalizálási probléma felírható

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{u}} \quad & \mathbf{1}^\top \mathbf{u} \\ \text{feltéve, hogy} \quad & \Phi \mathbf{u} \geq MIC \cdot \mathbf{1}, \\ & \mathbf{u} \geq 0 \end{aligned} \tag{2.24}$$

formában, aminek a megoldása (Kusuoka et al. 1981) szerint:

$$\tilde{\mathbf{u}} = MIC \cdot \Phi^{-1} \mathbf{1}. \tag{2.25}$$

Ez a megoldás adja azokat a minimális, pozitív injekciós dóziseket, amelyek biztosítják, hogy a gyógyszer szint a teljes kezelési idő alatt a kívánt MIC érték felett maradjon.

Az MIC értékét a medián effektív dózis alapján, az

$$MIC = \kappa ED_{50} \tag{2.26}$$

összefüggéssel határoztam meg, két stratégia szerint. Az első stratégia célja a lehető legnagyobb hatás elérése, a toxikusság felesleges növelése nélkül. A Michaelis-Menten kinetikát jellemző függvény alapján $\kappa = 100$ esetén a gyógyszer hatása a maximális hatás 99%-a, és a dózis további növelése elhanyagolható hatásnövekedést eredményez. Amikor a tumor nagy, ezt a stratégiát

alkalmazzuk, és nagy κ értéket választva írjuk elő a kezelést.

Amikor a tumor kicsi, stratégiát váltunk, és olyan κ értéket választunk, ami garantálja, hogy a tumor nem tud nőni. A (2.5) egyenlet alapján ez az érték [2, 4. tétel.]

$$\kappa \geq \frac{a - n}{b + n - a}. \quad (2.27)$$

A módszert *in vivo* validáltam tripla negatív emlőrákos egér-kísérleteken, pegilált liposzomális doxorubicinnel végzett kezelésekhöz illesztve. A kezelések időpontját a kísérleteket végző partnerek adták meg, alapvetően minden kedden és pénteken történt kezelés, kivéve, ha valamelyik ünnepnap volt. Mivel az injekciókat az egerek farki vénájába adták, ezért bizonyos számú injekció után az egér farki vénájának megóvása érdekében már csak heti egy injekciót alkalmaztunk. Ezeket az algoritmus rugalmasan kezelte.

A kezelést akkor kezdtük, amikor a tumor térfogata elérte a 200 mm^3 trigger értéket, ami egy bevett kezelési szokás. A 2.3. ábrán lévő egérnél először egy relatív nagy dózist adtunk be ($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ami a maximálisan megengedett fele), aminek a hatására a tumortérfogat csökkent, majd miután újra elérte a tumortriggert, az eddigi mérések alapján illesztettük a modellparamétereket, és az első, maximális hatást célzó stratégia alapján terápiát generáltunk (a 2.3. ábrán PDPK1 néven szerepelnek az így generált dóziszok). Majd miután a tumor legalább két hétig 20 mm^3 alatt volt, átváltottunk a másik stratégiára, és (2.27)

alapján generáltuk a terápiát (PDPK2 dózisok). A tumortérfigatoknál zöld görbe jelzi az identifikált paraméterekkel végzett szimuláció eredményét, ami mutatja, hogy a modell alapján mi volt a kezelésre elvárt válasz.

Összességében az impulzív terápiaoptimalizálás új elméleti és gyakorlati eszközt biztosít a személyre szabott onkológiai kezelések fejlesztéséhez. A módszer *in vivo* validálása alátámasztotta az elméleti eredmények klinikai relevanciáját, és alapot teremtett a jövőbeli automatizált gyógyszeradagoló rendszerek fejlesztéséhez.

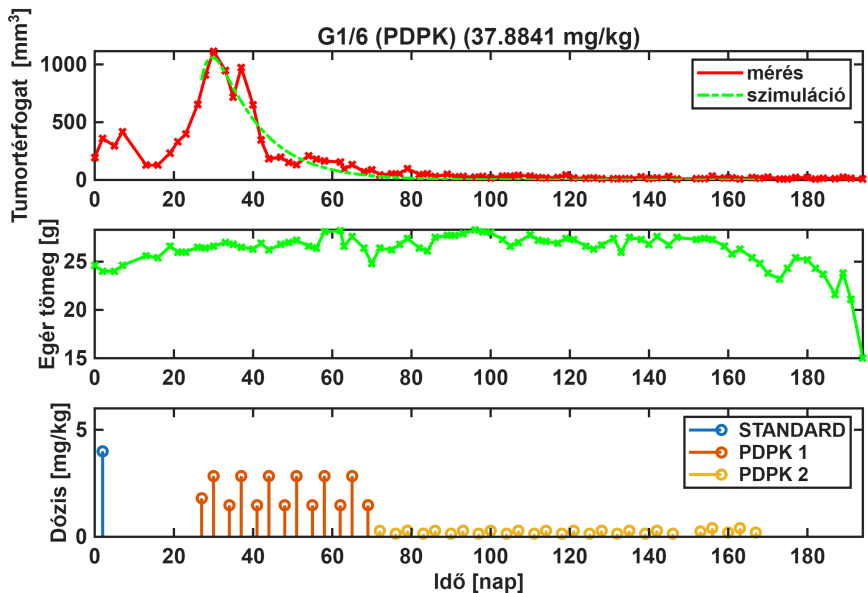
2.3. Harmadik tézis: pozitív irányítás

3. tézis

Módszert fejlesztettem ki pozitív bemenettel rendelkező rendszerek irányítására, amelyet egzakt linearizálással kombináltam, és vizsgáltam az egzakt linearizálás robusztusságát[8; 10; 9].

3.1. altézis

Létrehoztam egy pozitív bemenet kiterjesztésen alapuló módszert, amellyel hagyományos algoritmusokkal tudunk olyan rendszereket irányítani, amelyek bemenete csak pozitív lehet[8].



2.3. ábra. Egy kísérleti egér tumortérfogatának, testtömegének és alkalmazott dózisainak időbeli alakulása. A felső ábra a tumortérfogat mért (piros folytonos vonal) és szimulált (zöld szaggatott vonal) értékeit mutatja. A középső ábra az egér testtömegének változását ábrázolja a kezelés során. Az alsó ábra a beadott dózisokat szemlélteti: a standard (kék), az első stratégia (narancs) és a második stratégia (sárga) impulzív terápiás protokoll szerint.

3.2. altézis

Megvizsgáltam a paraméterbizonytalanságok hatását az egzakt linearizálás robusztusságára, a módszert kiterjesztettem pozitív bemenet kiterjesztés alkalmazására[10; 9].

2.4. A 3.1. altézis kifejtése

Az élettani rendszerek irányításában gyakran előfordul, hogy a bemenet csak pozitív lehet, ilyenek például a gyógyszeradagolási folyamatok. A hagyományos nemlineáris irányítási algoritmusok ezt a feltételt nem tudják garantálni, mivel a beavatkozó jel előjele tetszőleges lehet. Ennek a korlátnak a kiküszöbölésére pozitív bemeneti dinamikus kiterjesztést vezettem be [8].

A módszer lényege, hogy az eredeti rendszer u bemenetét nem közvetlenül irányítjuk, hanem egy dinamikus alrendszeren keresztül, amely biztosítja, hogy u mindig pozitív maradjon. Az alrendszer differenciálegyenlete

$$\dot{u} = -u \tilde{v}, \quad (2.28)$$

ahol $\tilde{v}$ a virtuális beavatkozó jel. Ez egy pozitív rendszer, vagyis pozitív $u(0)$ kezdeti feltétel mellett a kezdeti érték probléma megoldása mindig pozitív. Ez a tulajdonság lehetővé teszi, hogy a rendszer bemenete pozitív maradjon függetlenül a fiktív $\tilde{v}$

beavatkozó jel előjelétől, amely származhat egy hagyományos szabályozótól, amelyet a kiterjesztett rendszerre terveztünk.

Legyen az eredeti bemenet-affin rendszer

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \mathbf{g}(\mathbf{x})u, \quad y = h(\mathbf{x}), \quad (2.29)$$

amelyet kiterjesztünk egy további állapottal, bevezetve a $\tilde{\mathbf{x}} = (\mathbf{x}, u)^\top$ állapotvektort, és kapjuk, hogy

$$\dot{\tilde{\mathbf{x}}} = \tilde{\mathbf{f}}(\tilde{\mathbf{x}}) + \tilde{\mathbf{g}}(\tilde{\mathbf{x}})\tilde{v}, \quad (2.30)$$

ahol a kiterjesztett rendszer drift- és kontroll vektormezői

$$\tilde{\mathbf{f}}(\tilde{\mathbf{x}}) = \begin{pmatrix} \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \mathbf{g}(\mathbf{x})u \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{g}}(\tilde{\mathbf{x}}) = \begin{pmatrix} 0 \\ -u \end{pmatrix}. \quad (2.31)$$

A kiterjesztett rendszer $\tilde{v}$ bemenete már bármilyen előjelű lehet, ugyanakkor az u fizikai bemenet mindig pozitív marad.

Bebizonyítottam, hogy a pozitív bemeneti dinamikus kiterjesztés nem nulla bemenetek mellett nem befolyásolja az eredeti rendszer linearizálhatóságát, azaz megőrzi a relatív fokszámot [9], feltéve, hogy $u \neq 0$. Ezáltal az egzakt linearizálás módszere kiterjeszthető olyan rendszerekre is, ahol a bemenet csak pozitív lehet.

A kiterjesztett modellre az egzakt linearizálás a szokásos mó-

don alkalmazható. Az irányítási törvény:

$$\tilde{v} = \frac{\tilde{w} - L_{\tilde{f}}^{n+1}h(\tilde{\mathbf{x}})}{L_{\tilde{g}}L_{\tilde{f}}^nh(\tilde{\mathbf{x}})}, \quad (2.32)$$

ahol a koordinátatranszformáció:

$$\tilde{\mathbf{z}} = \begin{pmatrix} h(\mathbf{x}) \\ L_{\tilde{f}}h(\mathbf{x}) \\ L_{\tilde{f}}^2h(\mathbf{x}) \\ \vdots \\ L_{\tilde{f}}^nh(\mathbf{x}) \end{pmatrix}. \quad (2.33)$$

A zárt hurkú rendszer egy

$$\tilde{w} = -\tilde{\mathbf{K}}\tilde{\mathbf{z}} + b_{n+1}\tilde{u} \quad (2.34)$$

állapotvisszacsatolással stabilizálható, a pozitivitás pedig dinamikailag garantált.

A tumor-növekedési modellre alkalmazva ez a módszer biztosítja, hogy a gyógyszerinjekció mindig nemnegatív legyen, miközben a szabályzó kimenete tetszőleges előjelű lehet [8; 9]. A megoldás alkalmazható minden olyan rendszerre, ahol a bemenet fizikai vagy élettani okokból nem lehet negatív.

2.5. A 3.2. altézis kifejtése

A paraméterbizonytalanság hatásának vizsgálatára az egzakt linearizálás robusztusságát tanulmányoztam. Feltételeket adtam, amelyek mellett a perturbált rendszer relatív fokszáma megegyezik a nominális rendszerével.

Legyen a vizsgált rendszer (2.29) alakú, és tegyük fel, hogy $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ lineáris a $\kappa_1, \kappa_2, \dots, \kappa_P$ paraméterekben, azaz

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \sum_{p=1}^P \kappa_p \mathbf{f}_p(\mathbf{x}) \quad (2.35)$$

és legyen a perturbált drift vektormező

$$\hat{\mathbf{f}}(\mathbf{x}) = \sum_{p=1}^P \hat{\kappa}_p \mathbf{f}_p(\mathbf{x}), \quad (2.36)$$

ahol $\tilde{\kappa}_1, \tilde{\kappa}_2, \dots, \tilde{\kappa}_P$ jelölik a perturbált paramétereket.

A relatív fokszám definíciója szerint a kimenet relatív foka egy $\mathbf{x}$ pont körül r , ha

$$L_g L_f^i h(\mathbf{x}) = 0, \quad i = 0, \dots, r-2, \quad (2.37)$$

$$L_g L_f^{r-1} h(\mathbf{x}) \neq 0. \quad (2.38)$$

Tétel (relatív fokszám invariancia)[10]. Tegyük fel, hogy az eredeti rendszer kimenetének relatív foka egy $\mathbf{x}$ pont körül $r > 1$. A perturbált rendszer megtartja a relatív fokszámot, ha

1. Minden $i = 1, \dots, r-2$ esetén $L_g L_{f_{p_i}} L_{f_{p_{i-1}}} \dots L_{f_{p_1}} h(\mathbf{x}) = 0$ teljesül.
2. Van olyan $\{\bar{p}_1, \dots, \bar{p}_{r-1}\}$ indexhalmaz, amelyre

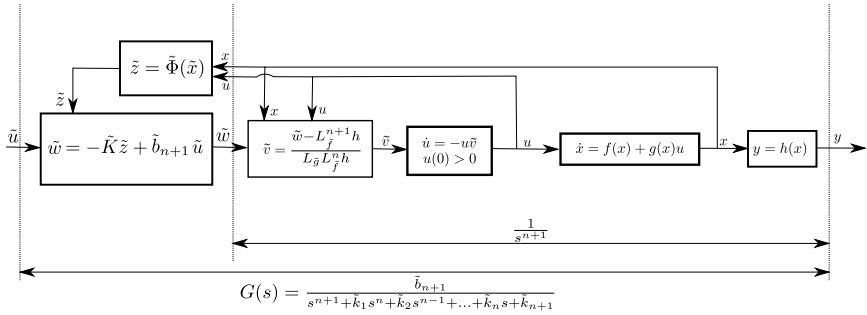
$$L_g L_{f_{\bar{p}_{r-1}}} \dots L_{f_{\bar{p}_1}} h(\mathbf{x}) \neq 0, \quad (2.39)$$

és ez a függvény lineáris független minden más azonos rendű Lie-deriválttól.

Ebben az esetben a perturbált, egzakt linearizált rendszer felírható egy olyan integrátorsor alakjában, ahol a legutolsó deriváltban jelennek meg a bizonytalanságok. A hely hiánya miatt ezt a tételt csak a pozitív dinamikával kiterjesztett rendszerre közlöm.

Tétel (relatív foksám invariancia pozitív dinamikus kiterjesztés esetén)[9]. Legyen az eredeti rendszer kimenetének relatív fokszáma maximális egy $\mathbf{x}$ pont körül, és egészítsük ki a rendszert pozitív bemenet dinamikával. Ekkor a kiterjesztett rendszer kimenetének relatív fokszáma szintén maximális az $\mathbf{x}$ pont körül pontosan akkor, ha $u \neq 0$.

A perturbált, egzakt linearizált rendszer ebben az esetben is felírható egy integrátorsorként, aminek a legutolsó deriváltjában jelenik meg a perturbáció okozta nemlinearitás. Ezt az integrátorsort állapotviisszacsatolással tudjuk stabilizálni, ilyenkor a visszacsatoló vektor elemei befolyásolják a paraméterbizonytalanság hatását.



2.4. ábra. A transzformált rendszer eredő modellje a $G(s)$ átviteli függvényvel leírt lineáris rendszer, bemenete a tetszőleges előjelű $\tilde{u}$.

Tétel (egzakt linearizálás, pozitív bemenet kiterjesztés, és perturbáció)[9]. Tegyük fel, hogy az eredeti és a perturbált modell kimeneteinek maximális a relatív fokszáma egy $\mathbf{x}$ pont körül. Tervezzük meg a dinamikus kiterjesztést, az egzakt linearizálást (2.32), és a belső hurkú stabilizálást (2.34) a nominális modellre, majd alkalmazzuk ezeket a perturbált modellre a 2.4. ábrán látható módon. A zárt hurkú rendszer lineáris perturbált modellje paraméterbizonytalanságok jelenlétében az alábbi alakban írható fel:

$$\dot{\hat{\mathbf{z}}} = \tilde{\mathbf{A}} \hat{\mathbf{z}} + \tilde{\mathbf{B}} \tilde{u} + \mathbf{e}_{n+1} \varphi(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{u}), \quad (2.40)$$

ahol

$$\tilde{\mathbf{A}} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & & & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ -\tilde{k}_{n+1} & -\tilde{k}_n & -\tilde{k}_{n-1} & \dots & -\tilde{k}_2 & -\tilde{k}_1 \end{pmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{B}} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ \tilde{b}_{n+1} \end{pmatrix}, \quad (2.41)$$

$\mathbf{e}_{n+1}$ az $(n+1)$ -edik egységvektor, és

$$\begin{aligned} \varphi(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{u}) &= \tilde{\psi}_{n+1}(\tilde{\mathbf{x}}) + \sum_{i=2}^{n+1} \left(\tilde{\psi}_{i-1}(\tilde{\mathbf{x}}) \tilde{k}_{n+2-i} \right) \\ &+ \tilde{\rho}(\tilde{\mathbf{x}}) \left(- \sum_{i=1}^{n+1} \tilde{\phi}_i(\tilde{\mathbf{x}}) \tilde{k}_{n+2-i} + \tilde{b}_{n+1} \tilde{u} - L_{\tilde{\mathbf{f}}}^{n+1} \tilde{h}(\tilde{\mathbf{x}}) \right) \end{aligned} \quad (2.42)$$

ahol minden $i = 1, 2, \dots, n+1$ esetén

$$\tilde{\psi}_i = L_{\tilde{\mathbf{f}}}^i \hat{\tilde{h}} - L_{\tilde{\mathbf{f}}}^i \tilde{h} \quad (2.43)$$

$$\tilde{\phi}_i = L_{\tilde{\mathbf{f}}}^{i-1} \tilde{h} \quad (2.44)$$

és

$$\tilde{\rho} = \frac{L_{\hat{\mathbf{g}}} L_{\tilde{\mathbf{f}}}^n \hat{\tilde{h}} - L_{\tilde{\mathbf{g}}} L_{\tilde{\mathbf{f}}}^n \tilde{h}}{L_{\tilde{\mathbf{g}}} L_{\tilde{\mathbf{f}}}^n \tilde{h}}. \quad (2.45)$$

Ez a forma lehetővé teszi a robusztus stabilitás és érzékeny-

ségi vizsgálatot, valamint a szabályzó erősítési paramétereinek optimalizálását. A φ perturbációs tag $\tilde{\mathbf{K}}$ erősítésvektortól való függése lehetővé teszi, hogy a perturbáció nagyságát a belső stabilizálással befolyásoljuk, esetenként adaptívan változtassuk. Ezek új lehetőségeket nyitnak meg a nemlineáris rendszerek robusztus irányítása területén.

3 A kutatás és a bemutatott eredmények hatása, visszhangja

Az első tézisben lévő tumormodellt és annak egyszerűsített változatait külföldi kutatócsoportok is használják terápia tervezésre és szabályozótervezésre. Alessandro Borri és munkatársai (Borri, Papa és Palumbo 2025) az általam kidolgozott reakciókinetikai alapú tumormodell sztochasztikus kiterjesztését alkalmazzák annak vizsgálatára, hogy kis sejtszám esetén mekkora a tumor teljes eltűnésének valószínűsége és mennyi az ehhez tartozó várható idő. A sztochasztikus szimulációk eredményei numerikusan megerősítik az elméleti becsléseket, ezáltal igazolva a modell alkalmazhatóságát a daganat eradikációjának valószínűségi elemzésére. Egy másik munkájukban a modell egyik változatának kvalitatív analízisét végezték, vizsgálva a különböző terápiás stratégiák lehetséges hatásait (Papa, Borri és Palumbo 2023). Maria Ghita és munkatársai (Ghita, Ghita et al. 2022; Ghita,

Billiet et al. 2022) a modellt kiterjesztették radioterápia leírására és felhasználták terápiaoptimalizálásra. Emellett a tumormodellt hivatkozzák és használják többek között farmakológiai folyóiratokban (Podina, Ghodsi és Kohandel 2025; Braniff et al. 2024) és a PLOS Computational Biology lapban (Jafari Nivlouei et al. 2021).

Homayounzade és munkatársai (Homayounzade, Homayounzadeh és Khooban 2023; Homayounzade 2025) az általam korábban publikált tumormodell kétállapotos, egyszerűsített változatát [8; 9] alkalmazzák robusztus és pozitív bemenetű szabályozók fejlesztésére, amelyek célja az antiangiogén terápiák automatizált irányítása. A kutatások olyan szabályozási eljárásokat mutatnak be, amelyek képesek a tumor növekedését stabilizálni paraméterbizonytalanságok mellett is, miközben a bemenet fiziológiai korlátait is figyelembe veszik. Eredményeik hozzájárulnak a modell nemzetközi elismertségéhez és a daganatellenes kezelések irányításelméleti megközelítéseinek továbbfejlesztéséhez.

A második tételben bemutatott eredmény segítségével állatkísérletes környezetben elsőként sikerült pegilált liposzómális doxorubicinnel (Doxil) teljes gyógyulást elérnünk tripla negatív emlőrákos egérmódelben, az eredmények publikálás alatt vannak. Ez az eredmény bizonyította, hogy a számítógépes terápitervezés nem csupán elméleti koncepció, hanem gyakorlati, kísérletesen validált módszer a kezelések optimalizálására. A kísérlet során alkalmazott modellalapú dózistervezés lehetővé tette

a gyógyszeradagolás pontos illesztését az egyedi tumorválaszhoz, így minimalizálva a mellékhatásokat és maximalizálva a terápiás hatékonyságot.

A tumormodellünkre építve olyan pozitív bemenetű, impulzív, nemlineáris modellprediktív szabályozót (NMPC) fejlesztettünk, amely képes a kemoterápiás kezelések optimalizálására valós, állatkísérletes környezetben (Kovács, Czakó et al. 2022). A szabályozó egy mozgó horizontú állapot- és paraméterbecslőt (MHE) használ, amely képes a tumor dinamikájának időbeli változását követni, így egyénre szabott terápia generálható minden állatkísérleti alany számára. Az algoritmust tripla negatív emlőrákos egérmodellen validáltuk, ahol a zárt hurkú szabályozás 28 nap alatt részleges vagy teljes remissziót eredményezett több kísérleti alanynál. Az eredmények bizonyították, hogy a pozitív bemenetű, impulzív modellprediktív irányítás képes hatékonyan és biztonságosan optimalizálni a daganatellenes kezeléseket, ezzel új szintre emelve a tumorterápiák kísérletes és elméleti integrációját. A módszer hátránya, hogy rendkívül zajérzékeny, ezért az egérkísérletek során fellépő nagymértékű zaj erősen befolyásolja a generált dózisok nagyságát.

A harmadik tételben bemutatott pozitív bemeneti kiterjesztést az Élettani Szabályozások Kutatóközpontban fejlesztett mesterséges hasnyálmirigy rendszerben is sikeresen alkalmaztuk, hogy biztosítsuk az inzulinadagolás nemnegativitását (Novák et al. 2023). A módszert a modellprediktív szabályozó predikciós mo-

delljébe integráltuk, így az irányítás dinamikusan garantálja, hogy az inzulinadagolás soha ne legyen negatív, miközben megőrzi a szabályozás stabilitását és pontosságát. A zárt hurkú szimulációk eredményei szerint a pozitív bemeneti kiterjesztéssel ellátott modellprediktív szabályozó teljesítménye elérte vagy meghaladta a hagyományos, szaturációt használó megoldásokét, különösen az étkezések utáni glükózsztint-szabályozásban. Ez az alkalmazás demonstrálta, hogy a pozitív bemeneti dinamikus kiterjesztés nemcsak onkológiai, hanem más élettani rendszerek (mint például az inzulin-glükóz szabályozás) esetében is hatékony és stabil irányítási elvet biztosít.

A bemutatott kutatási eredmények alapján az Élettani Szabályozások Kutatóközponton belül a vezetésemmel megalakult a Számítógépes Terápioptimalizálás Kutatócsoport (SzTK), amelynek célja a daganattellenes kezelések matematikai modellezése, személyre szabása és irányításelméleti optimalizálása (Drexler, Dömény et al. 2024). A kutatócsoport tevékenysége az Óbudai Egyetem Élettani Szabályozások Kutatóközpontjának nemzetközileg is elismert irányításelméleti és élettani modellezési hagyományaira épül, és multidiszciplináris együttműködésben zajlik mérnökök, matematikusok, és biológusok részvételével.

A kutatócsoport eredményei nemcsak a modellezésben, hanem a mérési hibák kvantifikálásában és a kísérletes adatfeldolgozásban is új irányt jelöltek ki. A (Puskás és Drexler 2025) közleményben bemutatott mérési zajmodell hozzájárult ahhoz,

hogy az állatkísérletekben végzett tumormérések pontossága javuljon, és az *in silico* vizsgálatok valósághűbben tükrözzék a biológiai mérések bizonytalanságát (Gergics, Puskás et al. 2024).

A (Puskás, Gombos et al. 2025) tanulmányunkban közölt nemlineáris kevert hatású modellillesztés alapú eljárás módszertani újdonságként szolgál a paraméterbecslés terén, amely lehetővé tette a fiziológiai paraméterek populációs és egyedi szintű azonosítását. A nemlineáris kevert hatású modellillesztést alkalmazzuk *in vitro* modellezésre, amelynek célja, hogy a tumormodell parametrikus és struktúrális identifikációját *in vitro* kísérletekkel támogassuk (Gergics, Kovács et al. 2025).

A kutatócsoportunk vizsgálja mesterséges intelligencia módszerek alkalmazását személyre szabásra és terápiaoptimalizálásra. Neurális hálózatok segítségével elvégeztük a tumormodell parametrikus identifikációját (Kisbenedek, Drexler és Kovács 2025). Genetikus algoritmus segítségével terápiát optimalizálunk egyénre, illetve hasonló alpopulációkra, törekedve arra, hogy a generált protokoll minél jobban illeszkedjen a jelenlegi klinikai kezelési eljárásokba (Dömény et al. 2024).

Összességében a bemutatott kutatások bizonyítják, hogy a tumormodellezésre és terápiaoptimalizálásra épülő multidiszciplináris megközelítés nemcsak elméleti, hanem gyakorlati szinten is képes hozzájárulni a precíziós onkológia fejlődéséhez. Ezt támasztja alá az npj Precision Oncology folyóiratban jelenleg minor revision státuszban lévő közleményünk, amely a tumor-

modell kísérletes validálását és a számítógépes terápia tervezés klinikai alkalmazhatóságát tárgyalja állatkísérletek segítségével. Az elért eredmények, a modell nemzetközi alkalmazásától kezdve a robusztus szabályozási eljárások fejlesztésén és a kísérletes validáláson át az adatvezérelt személyre szabási módszerekig, azt mutatják, hogy az Óbudai Egyetem Élettani Szabályozások Kutatóközpontjában zajló munka nemzetközi szinten is meghatározó irányt képvisel a számítógépes terápia tervezés és az élettani rendszerek irányításelméleti kutatásában.

Irodalom

Irodalmi hivatkozások listája

- Zhang, X., J. Xie, Z. Yang, C. K. W. Yu, Y. Hu és J. Qin (2025). “Tumour heterogeneity and personalized treatment screening based on single-cell transcriptomics”. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 27, 307–320. old. DOI: 10.1016/j.csbj.2024.12.020.
- Gunnarsson, E. B., B. V. Magnússon és J. Foo (2025. aug.). “Optimal dosing of anti-cancer treatment under drug-induced plasticity”. *npj Systems Biology and Applications* 11.1. DOI: 10.1038/s41540-025-00571-5.
- Simeoni, M., P. Magni, C. Cammia, G. De Nicolao, V. Croci, E. Pesenti, M. Germani, I. Poggesi és M. Rocchetti (2004. febr.). “Predictive Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Tumor Growth Kinetics in Xenograft Models after Administration of Anticancer Agents”. *Cancer Research* 64.3, 1094–1101. old. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2524.

- Lorenzo, G., S. R. Ahmed, D. A. Hormuth, B. Vaughn, J. Kalpathy-Cramer, L. Solorio, T. E. Yankeelov és H. Gomez (2024. júl.). “Patient-Specific, Mechanistic Models of Tumor Growth Incorporating Artificial Intelligence and Big Data”. *Annual Review of Biomedical Engineering* 26.1, 529–560. old. DOI: 10.1146/annurev-bioeng-081623-025834.
- Gallagher, K., M. A. R. Strobl, A. R. A. Anderson és P. K. Maini (2025). “Deriving Optimal Treatment Timing for Adaptive Therapy: Matching the Model to the Tumor Dynamics”. *Bulletin of Mathematical Biology* 87.10. DOI: 10.1007/s11538-025-01525-y.
- Bushnell, G. G., A. P. Deshmukh, P. den Hollander, M. Luo, R. Soundararajan, D. Jia, H. Levine, S. A. Mani és M. S. Wicha (2021). “Breast cancer dormancy: need for clinically relevant models to address current gaps in knowledge”. *npj Breast Cancer* 7.1. DOI: 10.1038/s41523-021-00269-x.
- Bajtai, E., C. Kiss, É. Bakos, T. Langó, A. Lovrics, É. Schád, V. Tisza, K. Hegedűs, P. Fürjes, Z. Szabó, G. E. Tusnády, G. Szakács, Á. Tantos, S. Spisák, J. Tóvári és A. Füredi (2025). “Therapy-induced senescence is a transient drug resistance mechanism in breast cancer”. *Molecular Cancer* 24. DOI: 10.1186/s12943-025-02310-0.
- Gillespie, D. T. (2007). “Stochastic Simulation of Chemical Kinetics”. *Annual Review of Physical Chemistry* 58.1, 35–55. old. DOI: 10.1146/annurev.physchem.58.032806.104637.

- Tóth, J., A. L. Nagy és D. Papp (2018). *Reaction kinetics: exercises, programs and theorems*. Springer.
- Kusuoka, H., S. Kodama, H. Maeda, M. Inoue, M. Hori, H. Abe és F. Kajiya (1981). “Optimal control in compartmental systems and its application to drug administration”. *Mathematical Biosciences* 53.1, 59–77. old. DOI: 10.1016/0025-5564(81)90039-0.
- Borri, A., F. Papa és P. Palumbo (2025). “Estimating Eradication Time and Probability in Stochastic Tumour Models”. *IEEE Control Systems Letters* 9, 553–558. old. DOI: 10.1109/LCSYS.2025.3576309.
- Papa, F., A. Borri és P. Palumbo (2023). “Tumour growth control: analysis of alternative approaches”. *Journal of Theoretical Biology* 562, 111420. old. DOI: 10.1016/j.jtbi.2023.111420.
- Ghita, M., M. Ghita, D. Copot, I. R. Birs, C. Muresan és C. M. Ionescu (2022). “Optimizing radiotherapy with chemotherapy using PKPD modeling for lung cancer”. *Proceedings of the 2022 IEEE 20th Jubilee World Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMI)*, 299–000304. old. DOI: 10.1109/SAMI54271.2022.9780850.
- Ghita, M., C. Billiet, D. Copot, D. Verellen és C. M. Ionescu (2022). “Model Calibration of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Lung Tumour Dynamics for Anticancer Therapies”. *Journal of Clinical Medicine* 11.4. DOI: 10.3390/jcm11041006.

- Podina, L., A. Ghodsi és M. Kohandel (2025. ápr.). “Learning Chemotherapy Drug Action via Universal Physics-Informed Neural Networks”. *Pharmaceutical Research* 42.4, 593–612. old. DOI: 10.1007/s11095-025-03858-8.
- Braniff, N., T. Joshi, T. Cassidy, M. Trogdon, R. Kumar, K. Poels, R. Allen, C. J. Musante és B. Shtylla (2024. nov.). “An integrated quantitative systems pharmacology virtual population approach for calibration with oncology efficacy endpoints”. *CPT: Pharmacometrics amp; Systems Pharmacology* 14.2, 268–278. old. DOI: 10.1002/psp4.13270.
- Jafari Nivlouei, S., M. Soltani, J. Carvalho, R. Travasso, M. R. Salimpour és E. Shirani (2021. jún.). “Multiscale modeling of tumor growth and angiogenesis: Evaluation of tumor-targeted therapy”. *PLOS Computational Biology* 17.6. Szerk. P. K. Maini, e1009081. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009081.
- Homayounzade, M., M. Homayounzadeh és M. H. Khooban (2023). “Robust positive control of tumour growth using angiogenic inhibition”. *IET Systems Biology* 17.5, 288–301. old. DOI: 10.1049/syb2.12076.
- Homayounzade, M. (2025). “Predictor-Based Output Feedback Control of Tumour Growth With Positive Input: Application to Antiangiogenic Therapy”. *IET Systems Biology* 19.1, e70005. DOI: 10.1049/syb2.70005.
- Kovács, L., B. Czakó, M. Siket, T. Ferenci, A. Füredi, B. Gombos, G. Szakács és D. A. Drexler (2022. jan.). “Experimental Closed-

- Loop Control of Breast Cancer in Mice”. *Complexity* 2022.1. DOI: 10.1155/2022/9348166.
- Novák, K., M. Siket, L. Kovács, D. A. Drexler, I. Rudas és G. Eigner (2023). “Model Predictive Control with Dynamic Positive Input Extension for Artificial Pancreas Applications”. *2023 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, 1313–1319. old. DOI: 10.1109/SMC53992.2023.10394179.
- Drexler, D. A., M. F. Dömény, T. Ferenci, B. Gergics, L. Kisbenedek, M. Puskás, T. D. Szűcs és L. Kovács (2024). “Cyber-Medical Systems in Chemotherapy Treatment Optimization”. *Recent Advances in Intelligent Engineering: Volume Dedicated to Imre J. Rudas’ Seventy-Fifth Birthday*. Szerk. L. Kovács, T. Haidegger és A. Szakál. Cham: Springer Nature Switzerland, 245–269. old. DOI: 10.1007/978-3-031-58257-8_13.
- Puskás, M. és D. A. Drexler (2025). “Modeling the Error of Caliper Measurements in Animal Experiments”. *IEEE Access* 13, 54836–54852. old. DOI: 10.1109/ACCESS.2025.3555148.
- Gergics, B., M. Puskás, L. Kisbenedek, M. Dömény, L. Kovács és D. A. Drexler (2024). “Chemotherapy Optimization and Patient Model Parameter Estimation Based on Noisy Measurements”. *Acta Polytechnica Hungarica* 21.10, 475–494. old. DOI: 10.12700/aph.21.10.2024.10.29.
- Puskás, M., B. Gombos, L. Kovács és D. A. Drexler (2025). “Mixed-effects Model Fitting Based on in vivo Data from

- Animal Experiments”. *Acta Polytechnica Hungarica* 22.10, 47–64. old. DOI: 10.12700/aph.22.10.2025.10.4.
- Gergics, B., L. Kovács, A. Füredi és D. A. Drexler (2025). “Mixed-effects Model Fitting Based on in vitro Data”. *Acta Polytechnica Hungarica* 22.10, 29–45. old. DOI: 10.12700/aph.22.10.2025.10.3.
- Kisbenedek, L., D. A. Drexler és L. Kovács (2025). “Tumor Model Fitting Using Neural Network Estimator”. *Acta Polytechnica Hungarica* 22.10, 11–27. old. DOI: 10.12700/aph.22.10.2025.10.2.
- Dömény, M. F., M. Puskás, L. Kovács, T. T. Mac és D. A. Drexler (2024). “Detecting critical supervision intervals during in silico chemotherapy treatments”. *Acta Polytechnica Hungarica* 21.9, 247–261. old. DOI: 10.12700/aph.21.9.2024.9.17.

A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények (10 válogatott publikáció)

- 1 Drexler, D. A., B. Gergics, M. Puskás, T. P. Haidegger és L. A. Kovács (2024). “Personalized therapy using drug delivery devices”. *IFAC-PapersOnLine* 58.24. 12th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems BMS 2024, 550–555. old. DOI: 10.1016/j.ifacol.2024.11.096.

- 2 Kovács, L., T. Ferenci, B. Gombos, A. Füredi, I. Rudas, G. Szakács és D. A. Drexler (2023). “Positive Impulsive Control of Tumor Therapy—A Cyber-Medical Approach”. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics: Systems* 54, 597–608. old. DOI: 10.1109/TSMC.2023.3315637.
- 3 Drexler, D. A., J. Sági és L. Kovács (2017). “Modeling of Tumor Growth Incorporating the Effects of Necrosis and the Effect of Bevacizumab”. *Complexity* 2017. DOI: 10.1155/2017/5985031.
- 4 Drexler, D. A., A. Füredi, B. Gombos, G. Szakács és L. Kovács (2025). “A Hybrid Model for Tumor Growth and Dormancy with the Combination of Deterministic and Stochastic Dynamics”. *2025 IEEE 64th Conference on Decision and Control (CDC)*. IEEE, accepted for publication.
- 5 Drexler, D. A., T. Ferenci, A. Lovrics és L. Kovács (2019). “Tumor dynamics modeling based on formal reaction kinetics”. *Acta Polytechnica Hungarica* 16, 31–44. old. DOI: 10.12700/APH.16.10.2019.10.3.
- 6 Drexler, D. A., T. Ferenci, A. Füredi, G. Szakács és L. Kovács (2020). “Experimental data-driven tumor modeling for chemotherapy”. *IFAC PAPERSONLINE* 53, 16245–16250. old. DOI: 10.1016/j.ifacol.2020.12.619.
- 7 Drexler, D. A., I. Nagy és V. Romanovski (2024). “Stability analysis of the singular points and Hopf bifurcations of a tumor growth control model”. *Mathematical Methods in the*

- Applied Sciences* 47, 5677–5691. old. DOI: 10.1002/ma.9885.
- 8 Drexler, D. A. és L. Kovács (2020). “Robust positive control of a nonlinear tumor growth model”. *IFAC PAPERSON-LINE* 53, 16239–16244. old. DOI: 10.1016/j.ifacol.2020.12.618.
 - 9 Drexler, D. A. és L. Kovács (2023). “Positive control of uncertain physiological systems”. *2023 1st International Conference on Health Science and Technology (ICHST)*, 1–7. old. DOI: 10.1109/ICHST59286.2023.10565306.
 - 10 Drexler, D. A., M. Ghita és L. Kovács (2022). “On the relative degree of perturbed nonlinear systems”. *2022 13th Asian Control Conference (ASCC)*, 1759–1764. old. DOI: 10.23919/ASCC56756.2022.9828296.