

mait. Kettő az Erdős-száma azoknak, akik olyanokkal írtak közös cikket, akik Erdős-szel is írtak. A kettes Erdős-számot adók között az elsők között állok a sorban. Vagyis én is sokakkal írtam, írok közös cikkeket.

– *A számítógépek mennyire befolyásolják a matematikai kutatásokat.*

– Az informatikában és azon kívül is alkalmaznak függvényegyenleteket, s vannak már olyan programok, amelyek bizonyos, nem túl nehéz, de nem is olyan könnyű, rengeteg számolással járó matematikai műveleteket elvégeznek. „Matematikai gyermekek”, Losonczy László sikeresen használ ilyen programokat nehezebb függvényegyenletek megoldására. De említettem itt még Járai Antalt, Székelyhidi Lászlót vagy Gillányi Attilát.

– *Hogyan látja, a matematika jó irányba halad?*

– A már említett kutatások szerint igen. Vannak ugyanakkor aggasztó jelenségek. A matematikusok óriási tömege megdöbbenő, és nehezen számon tartható. A növekvő ambíciók miatt, sajnálatos módon nő a tudatos plagizációk száma. Ugyanakkor szaporodnak a nem szándékos plágiumok is. Erdős Pál már korábban szót tett, hogy a matematikusok napjainkban többet írnak, de kevesebbet olvasnak. Igaz, akkora a túltermelés a publikációkból, hogy lehetetlen mindent nyomon követni. Ez az egyik árnyoldal. A másik sajnálatos jelenség, hogy ismét kezd kissé széthúzódní a tiszta és az alkalmazott matematika. Volt már ez így, azután ismét közelebb kerültek egymáshoz.

– *A sok matematikusnak ad munkát a jövő?*

– *Hogyne! Amíg ez a világ áll, mindig lesz újabb és újabb megoldásra váró matematikai probléma. Mindig lesznek fontos és érdekes problémák.*

– *Professzor úr, lehet szeretni a matematikát nyolcvanévesen is? Látom, ahogyan beszél róla, csillog a szeme. Miként változik az idő múlásával az ember viszonya a választott tudományához?*

– *Hogyan kezdted?*

– *Lehet szeretni a matematikát nyolcvanévesen is?*

– *Lehet! Lehet szeretni, csak kicsit másképp. Nem olyan nagyon másképp, ahogyan az emberek gondolják. Kicsit másként. Persze, hogy lehet szeretni! Én még publikáló matematikus vagyok, de élelken el tudom képzelni azt az állapotot is, amikor már nem írok, csak olvasok. A matematikát akkor is szeretni fogom. Akkor is szeretem majd, ha már csak beszélgetek róla.*

*Budapest, 2004 júliusában*

Az interjút készítette:  
STAAR GYULA

## A rák, és ami mögötte van Tumorevolúció és terápiás lehetőségek

A szervezetünket felépítő sejtek a legtöbb esetben tudatos közreműködésünk nélkül látják el feladataikat. Ha megvágjuk magunkat, a sejtjeink osztódni kezdenek, differenciálódnak, majd kis idő múlva a seb összeháródik és beforr. Ha fertőzés ér bennünket, a sejtjeink ellenanyagokat termelnek, és megpróbálják ártalmatlanná tenni a betolakodókat.

Molekuláris szinten elsősorban a fehérjék végzik a sejtek és a szervezet működéséhez szükséges – a fenti példához hasonló – feladatokat. Azt az információt, hogy fehérjéink pontosan hogyan épüljenek fel, egy hosszú, négyféle nukleotidból álló molekula, a DNS tárolja. Ezek alapján azt hihetnénk, hogy a DNS igen stabil molekula, és a benne tárolt információ állandó, de ez koránt sincs így. Egy átlagos napon minden sejtünkben a DNS-t felépítő nukleotidból több tízezer módosul úgy, hogy a módosulás megváltoztathatja a tárolt információt, és annak értelmét. Ezek egy részét külső behatás okozza, ilyen az UV-sugárzás, amely a DNS-ben lévő egymással szomszédos timin vagy citozin bázisok között hozhat létre kovalens kötet, vagy akár a dohányfüst egy komponense, amely a guanin bázisokra képes egy metilcsoportot építeni. A változások másik forrása azonban belső eredetű, a sejt normális anyagcseréje során elkerülhetetlenül keletkező reaktív ágensek okozzák.

Ezek a módosulások két esetben jelentenek komoly veszélyt a sejtire. Az első, ha az adott DNS-szakaszról RNS-átírás (transzkripció) történik. Az átírást egy RNS-polimeráz nevű enzim végzi. Ez végighalad a DNS-szálon, és azt mintaként felhasználva, létrehozza azt az RNS-molekulát, ami nélkülözhetetlen a sejt számára megfelelő fehérje szintéziséhez. Ha a DNS-en rendellenesség adódik, az RNS-polimeráz nem mindig lesz képes a helyes információt kódoló RNS átírására, így arról nem fog a sejt számára funkcióképes fehérje képződni. A másik eset, amikor a sejt osztódik, és megkettőződik

a DNS-e. Ilyenkor egy úgynevezett DNS-polimeráz enzim halad végig a DNS szálain. Ennek feladata a nagy pontosságú másolás. Ha módosult bázishoz ér, azt nem mindig képes felismerni, és a másolás megakadhat. Ilyen esetben az adott helyen a DNS-szál el is törhet, vagy a másolása nem fejeződik be a rendelkezésre álló idő alatt, és a sejt elpusztulhat, vagy genetikai változásokat szenvedhet.

### DNS-hibajavító folyamatok

Természetesen a sejt védekezik a módosulások ellen, méghozzá úgy, hogy folyamatosan ellenőrzi a DNS-t, és a megváltozott nukleotidokat eltávolítja, helyükre pedig sérülésmentes nukleotidokat épít be. Az ezért felelős rendszereket összefoglaló néven DNS-hibajavító mechanizmusoknak nevezzük. A DNS-hibajavítás jelentőségét az is jól mutatja, hogy jelenleg már több mint 300 különböző fehérjének tulajdonítunk szerepet a DNS-ben tárolt információ integritásának megőrzésében.

A DNS módosulásainak típusa – az említett néhány példán túl – szinte végtelen lehet. A sejtben velük foglalkozó rendszereket legtöbbször a hibafelismerés módzata alapján osztjuk csoportokba. A gyakran előforduló módosulásokra léteznek olyan fehérjék, amelyek közvetlenül felismerik azokat. Ezt a csoportot *báziskivágó hibajavításnak* nevezzük (**1. ábra**). A felismerés után a módosult bázist leválasztják a DNS cukor-foszfát gerincéről, majd bemetszést generálva, kivágják az immár bázis nélküli (ún. abázikus) nukleotidot. A következő lépésben egy, a DNS másolását végző polimerázhoz nagyon hasonló enzim kitölti a folytonossági hiányt a megfelelő nukleotiddal, a másik ép DNS-mintaszálát másolva, így visszaáll a módosulás előtti információtartalom.<sup>1</sup>

Tekintettel a DNS-hibák sokféleségére, a sejtnek nem gazdaságos minden egyes hibára fenntartani egy olyan fehérjét, amely azt speciálisan felismeri. Az úgynevezett *nukleotidkivágó hibajavító*



vító mechanizmusok sokkal általánosabban működnek (1. ábra). Ahelyett, hogy a felismerő fehérjék egy-egy speciális hibát keresnének, sokkal inkább a DNS általános alakját vizsgálják, miközben teljes hosszában folyamatosan pásztázzák a DNS-t, és azokat a részeket azonosítják, amelyek eltérnek a normálistól. Működésükre jellemző, hogy nemcsak a károsodott nukleotidot távolítják el, hanem egy DNS-szakaszt is a hiba környezetében. Ezután egy DNS-polimeráz tölti fel a hiányzó részt (1. ábra).<sup>2</sup>

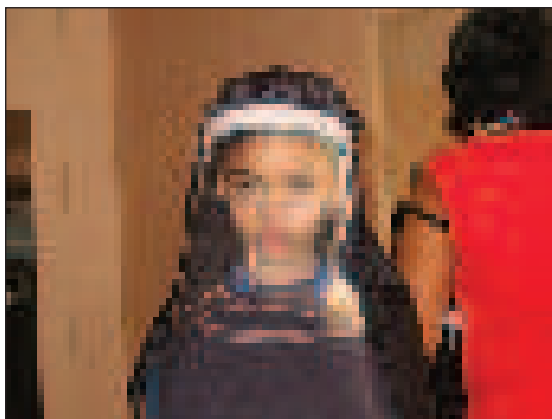
Még ennél is energiatakarékosabb megoldás az, amikor a sejt a hibánál elakadt RNS-polimerázt azonosítja, hiszen így még a módosult szerkezet keresésébe sem kell energiát fektetnie, ráadásul az éppen átíródó, vagyis az adott pillanatban legfontosabb terület meghibásodását javíthatja.

Adódhatnak olyan szituációk, amikor olyan nagy a DNS-károsodás mértéke, hogy az említett rendszerek nem képesek az összes hiba eltávolításra. Így a módosulások megmaradnak addig, amíg a

1. ábra. Néhány DNS-hibajavító útvonal



DNS megkettőződésére kerül a sor. Mivel a folyamatot végző DNS-polimeráz csak az ép nukleotidokon képes áthaladni, hiba esetén a másolás elakadhat. Ilyenkor az úgynevezett *hibatolerancia mechanizmusok* lépnek működésbe. Ezek feladata, hogy átjuttassák a másolást végző replikációs komplexet az akadályt jelentő módosulásra. Ekkor a nagy pontosságú DNS-polimeráz szerepét



2. ábra. A Xeroderma pigmentosumban szenvedő betegek csak speciális öltözékben tartózkodhatnak a napon, amely megvédi őket a káros sugárzásoktól

olyan ún. DNS-hibaátíró polimerázok veszik át, amelyek képesek nukleotidot illeszteni a hibás bázisokkal szemben is. Bár a módosulás így megmarad, ezt egyéb javító mechanizmusok a későbbiekben még eltávolíthatják. A sejt számára a problémát inkább az jelenti, hogy sok esetben a módosult bázissal szemben már nem az eredeti információtartalmat jelentő nukleotid épül be, és az információtartalom visszafordíthatatlanul és végérvényesen megváltozik. Ezt nevezzük mutációnak. A mutáció azon kívül, hogy az evolúció hajtóereje, közvetlenül felelős a karcinogenezisért, vagyis a sejtek rákos elváltozásáért.

**DNS-hibajavításban szerepet játszó génekhez köthető betegségek**

A különféle DNS-hibajavító mechanizmusok működése elengedhetetlen a sejt életben maradásához. Ezekben a folyamatokban számos fehérje, fehérjekomplex vesz részt, bonyolult hálózatokat alkotva. Ezek a fehérjék ugyanúgy keletkeznek, mint a sejteink összes egyéb folyamataiban résztvevő fehérjéi, így jogosan merülhet fel bennünk a kérdés, hogy mi történik, ha az őket kódoló DNS-szakaszban következnek be valamilyen változás. Ha a javítást végző fehérjék, fehérjekomplexek egyes tagjai hiányoznak, vagy hibásan működnek, súlyos betegségek léphetnek

fel, amelyek közös jellemzője lehet például a rákra való hajlam, a fényérzékenység, és/vagy a korai öregedés. A betegek egy részénél előfordulhat egyéb idegrendszert (látás, hallás, mozgás) érintő rendellenesség is.<sup>3</sup>

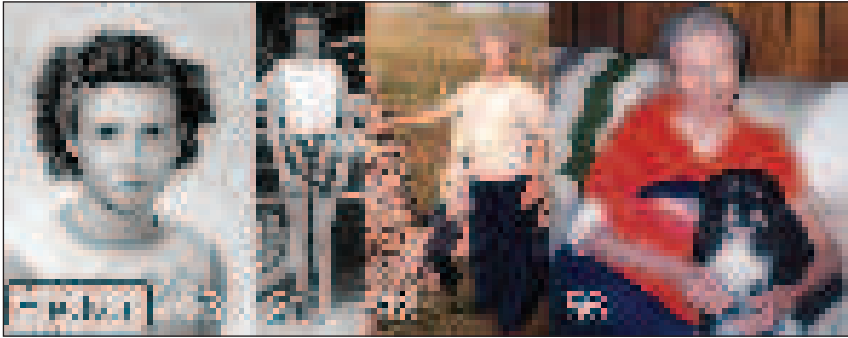
A nukleotidkivágó hibajavító mechanizmusokban résztvevő fehérjekomplex valamely tagjának hiánya a *Xeroderma pigmentosum* (XP) betegség kialakulásához vezethet. A betegségben szenvedők különösen érzékenyek a napsugárzásra. Számukra akár pár perces napfény is hetekig tartó hólyagos bőrpírt okozhat, míg más esetekben a bőr szárazságát (xeroderma), illetve elszíneződését (pigmentosum) okozza. Esélyük a daganatos megbetegedésre igen nagy (2. ábra)<sup>4</sup>.

Az úgynevezett *Cockayne-szindróma* (CS) hátterében a CSA- és CSB-fehérjék valamelyikének a hiánya áll. Ezek ismerik fel az RNS-polimerázt, mely egy adott hibának köszönhetően nem képes folytatni az átírást. Fehérjéket toboroznak a károsodás helyére, melyek kijavítják a hibát. Ha ez nem történik meg, az RNS szintézise és ebből következőleg a fehérjeszintézis is gátakba ütközik. A betegségre jellemző az idegrendszer, a belső szervek, szervrendszerek, csont, valamint az ízületek nem megfelelő fejlődése, halláscsökkenés, szemrendellenességek és korai öregedés.

A sejtosztódásban szerepet játszó BLM-fehérje hiányára vezethető vissza a *Bloom-szindróma*, melyre növekedési problémák, fényérzékenység, daganatos megbetegedésre való hajlam, illetve csökkent immuntevékenység jellemző. A BLM-fehérje DNS-helikáz aktivitással rendelkezik, mely a DNS-spirál „széttekercését” végzi a hibajavítás során. Ezen kívül a BLM-fehérje kapcsolatba lép más fehérjékkel, melyekkel a DNS stabilitásának fenntartásában vesz részt. Hiányában ezek a mechanizmusok nem működnek, ami nagymértékű kromoszóma-átrendeződésekhez és végül a Bloom-szindróma kialakulásához vezethet.

Egy másik DNS-helikáz, a WRN-fehérje abnormális formája okozza a *Werner-szindrómát*, mely korai öregedést okoz. Ez a genetikai betegség nem túl gyakori, nagyjából tízmillió születésre jut egy eset (3. ábra).

A *Rothmund-Thomson-szindrómát* is egy meghibásodott DNS-helikáz okozza. A betegség során emésztőrendszeri, csontozat-fejlődési rendellenességek,



**3. ábra. Werner-szindrómás betegeknél a korai öregedés jelei már a késői kamaszkorban jelentkeznek** (Forrás: University of Washington)

bőr-, haj-, köröm-, fogkialakulási problémák jelentkezhetnek. Kiemelkedően magas a daganatok kialakulásának kockázata is, különösen csont-, és bőrrák fejlődhet ki.

### A rák kialakulása

Ha a sejt védelmi mechanizmusa a DNS-károsodásokkal szemben zavart szenved, ennek kétféle fő következménye lehet, amelyek az említett betegségeknél is megfigyelhetők. Egyrészt hatással lehet a transzkripcióra, ezáltal a fehérjeszintézist érinti. Ez a szervek, szövetek fejlődésére gyakorol hatás. Másrészt a genetikai állomány gyors változása rák kialakulásához is vezethet.

Mit is jelent valójában a rák? A rák egy olyan sejtcsoport, ami kiesik a szervezet ellenőrzése alól, a szabályzó ingerekre nem reagál, és kontrollálatlan osztódásba kezd, ezáltal daganatot képez. Míg a jóindulatú daganat nem képez áttétet, és csak akkor károsítja az életfunkciókat, ha a mérete miatt zavarja a többi szerv működését, addig a rosszindulatú daganat a véráram segítségével eljuthat a szervezet bármely pontjára, és áttéteket képezhet.

Miben más a ráksejt, mint az összes többi? Valójában genetikai másságról van szó, ugyanis legtöbbször számos gén sérül, köztük olyanok is, amelyek különös fontosságúak a rák kialakulása szempontjából. Ezek a proto-onkogének és tumorszuppresszorok.

A *tumorszuppresszorok* funkciója, ahogyan a nevük is erre utal, a tumorképződéssel járó folyamatok visszaszorítása. Szerepük normális esetben például a *sejtosztódás féken tartása*, vagy annak biztosítása, hogy a sejt megfelelő időben a megfelelő módon pusztuljon el. Ha ezek szabályzása zavart szenved, igen gyakran alakul ki rák. A p53 fehérje például tipikus tumorszuppresszor. Fehérjeterméke DNS-károsodás hatására leállítja a

sejtciklust, időt hagyva a javító mechanizmusoknak a hiba kiküszöbölésére. A p53 a daganatok közel 50%-ában mutációt szenvedett vagy hiányzik. Ha a p53 nem képes betölteni funkcióját, a javító mechanizmusoknak nem lesz elég idejük elvégezni feladatukat, melynek következtében további mutációk halmozódnak fel a sejtben.<sup>5</sup>

A *proto-onkogének* az egészséges sejtek normális működéséhez szükségesek, például a sejt osztódását segítik. Ha egy proto-onkogénben mutáció következik be, onkogénné alakulhat. A krónikus mieloid leukémia egyik típusában kimutatták az úgynevezett Philadelphia-kromoszómát. Ebben az esetben a 9. és 22. kromoszómák végei cserélődnek ki egymással (reciprok transzlokáció), melynek következtében egy kisebb méretű 22. (Philadelphia) kromoszóma keletkezik. A csere következtében a kromoszómavégeken elhelyezkedő bcr és az abl gének összeolvadásával egy bcr-abl hibrid gén keletkezik, amely onkogénként viselkedik. A róla képződő fehérje olyan egyéb fehérjék aktiválásában vesz részt, amelyek elősegítik a kontrollálatlan sejtosztódást (4. ábra)<sup>6</sup>.

### Tumorevolúció

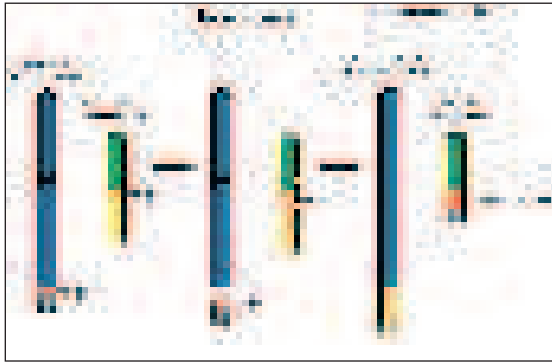
A tumorok kialakulása korántsem egyszerű folyamat. A leírtak alapján megállapíthatjuk, hogy számos ponton történhet hiba a sejtben, ami rákos elfajuláshoz vezethet, de általában egyetlen gén mutációja nem elég ehhez. A sejt több ponton is ellenőzi önmagát, és az immunrendszerünk is monitorozza a sejteinket a szervezetünk védelmében. A rendszer azonban nem tökéletes. Esetenként túlél egy-egy sejt, ami daganatot képezhet. A legtöbb tumor visszavezethető egyetlen sejtre. Hiba lenne azonban azt hinni, hogy a daganatot alkotó sejtek nem változnak. Egyetlen tumort is általában heterogén ráksejtek populációja alkotja. A különböző sejtszétételű daganat könnyen alkalmazkodik a környeze-

ti változásokhoz, tartalmazhat olyan sejteket, melyek ellenállóak az alkalmazott terápiákra, ami a betegség kiújulásához vezethet. A folyamat hátterét két elmélet magyarázza: a klonális evolúció és a tumorösejt-modell.

A *tumorösejt-hipotézis* állítása szerint a daganat egyes sejtei összejéhez hasonló tulajdonságúak, így irányítják a tumor kialakulását, fejlődését, terjedését vagy kiújulását. Ezeknek a sejteknek – egy egészséges sejthez hasonlóan – korlátlan önmegújító képességük van, és differenciálódásra is alkalmasak. Ezek következtében a tumorösejtek képesek különböző tulajdonságú sejteket létrehozni, így kialakítva a heterogén tumort. Ezen modell alapján az áttétek kialakulásáért a tumorösejtek terjedése tehető felelőssé, míg a rák kiújulása a tumorösejt-terápiára mutatott rezisztenciájának eredménye (5A. ábra).

A *klonális evolúció* elmélete alapján a daganat sejtei idővel mutációk különböző kombinációira tesznek szert, így lépésről lépésre kiválasztódnak a legmegfelelőbb, legagresszívabb sejtek, amelyek irányítják a tumor fejlődését. Eszerint a tumor kialakulása egy adott sejtben jelentkező többszörös mutáció megjelenésével történik. A tumor fejlődése során a genetikai instabilitás és a kontrollálatlan osztódás miatt létrejöhetnek újabb mutációkat hordozó sejtek, újabb tulajdonságokkal. Ezek a sejtek további nagy mennyiségű, azonos tulajdonságokkal rendelkező utódsejtet hozhatnak létre, vagy további mutációkat szerezhetnek, növelve a tumor heterogenitását. Az újonnan keletkező, újabb mutációkon átesett sejtek még nagyobb növekedési előnyre tesznek szert, ezáltal más tumorsejtekkel szemben. A klonális evolúció hipotézise alapján számos ráksejt-típusból kialakulhat olyan sejt, amely potenciálisan áttétet képezhet, ellenállóvá válhat a terápiákra és hozzájárulhat a betegség kiújulásához (5B. ábra).

A tumorösejt-modell és a klonális evolúciós hipotézis is egyetért abban, hogy a tumor egyetlen, többszörös mutáción át esett sejtől ered, mely később korlátlan osztódásra és utódképzésre válik képessé. A két hipotézis jól megfér egymás mellett. A mellrák kutatása során végzett tanulmányok alapján a tumorok heterogenitására felelős folyamatok a klonális evolúció mellett a tumorösejt-modell jellegzetességeit is mutatják. Eszerint a differenciáció és a klonális szelekció kombinációja vezet az önmegújító képességgel rendelkező sejtek kialakulásához. A tumort alkotó különböző sejtek között lehetnek differenciáltak, melyek szaporodó képessége csökkent, és olyanok is, melyek fokozott önmegújító és szaporodó képességgel rendelkeznek (6. ábra).



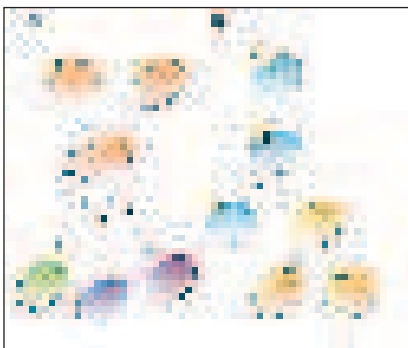
**4. ábra. A kromoszómaátrendezés következménye a bcr-abl hibrid gén, melynek terméke foszforiláció segítségével aktiválni képes egyéb, a sejtosztódás serkentésében szerepet játszó fehérjéket**

**Tumorterápia**

A daganatokkal szembeni harcot megnehezíti az a tény, hogy a ráksejtek a legtöbb tulajdonságukban megegyeznek a testi sejtjeinkkel, hiszen azokból alakulnak ki. Létezik azonban néhány olyan tulajdonság, melyekben eltérnek, ilyen a gyors osztódási képesség vagy a megnövekedett energiaigény. A hagyományos gyógyszeres terápiák ezeket a lehetőségeket próbálják kiaknázni.

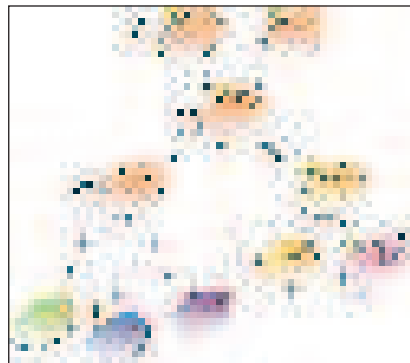
A kemoterápiáról a legtöbb embernek a daganatos megbetegedések kezelése, a ráksejtek elpusztítása jut eszébe. Ez a fogalom azonban nemcsak erre vonatkozik, hanem összefoglaló neve minden betegség gyógyszeres kezelésének. A műtétől és a sugárkezeléstől abban tér el, hogy majdnem mindig szisztematikus eljárásként használják. Míg a sugárkezelés a testnek csak egy bizonyos részén fejt ki hatását, addig a kemoterápia esetében a gyógyszer-

**5. ábra. A tumorok keletkezését és fejlődését magyarázó elméletek modelljei. A tumorössejt-modell (A) és a klonális evolúció hipotézise (B). A villám a DNS-károsítást, a csillag a létrejött mutációt jelzi (az első csillag minden esetben azt a többszörös mutációt jelenti, amely következtében létrejön egy ráksejt)**



nek általában az egész testen át kell haladnia, mire eljut a ráksejtekhez. A terápia során az első és legfontosabb cél a ráksejtek elpusztítása, és visszatérésének megakadályozása. Azonban előfordulhat, hogy a betegség már olyan stádiumban van, ahol ez nem lehetséges. Ilyenkor a kontrollálás válik fontosná, tehát a terjedés és növekedés megakadályozása, illetve a daganat méretének csökkentése. Előrehaladott állapotban a tünetek enyhítése, és az életminőség javítása kap központi szerepet.

A kemoterápia alkalmazásának időpontját a betegség stádiuma nagyban befolyásolja. Az orvosok a rák típusa, a beteg egészségi állapota és kora alapján mérik fel, hogy milyen szereket, mekkora dózisban és mennyi ideig használjanak a terápia során. A gyógyszerek bejuttatásá-

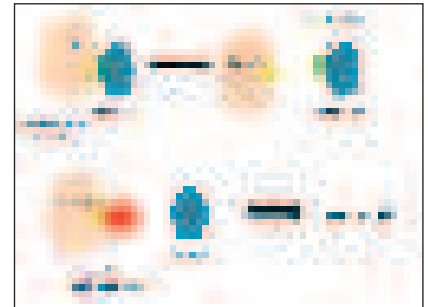


**6. ábra. A tumorössejt-modell és a klonális evolúció hipotézise szerint a leírt folyamatok – napjaink mellrákja irányuló kutatásai alapján – a tumor heterogenitásáért egyaránt felelősek<sup>7</sup>**

ra több lehetőség van. Történhet szájon át, intravénásan, izomba adva vagy bőr alá injekciózva. Az intravénás a leggyakrabban használt módszer. Az orális bevitel hátránya, hogy az emésztőrendszer sok esetben nem engedi a felszívódást, míg a többi lehetőség esetében gyakran bőr vagy izom irritáció léphet fel. A kemoterápia során a betegek többségének életét a gyógyszerek okozta mellékhatások is nehezítik. A további nehézségek elkerülése végett fontos, hogy a betegek tájékozottassák kezelőorvosukat minden általuk szedett gyógyszerrel, étrend kiegészítővel, vitaminnal, ezek ugyanis kölcsönhatásba léphetnek a kemoterápiás szerekkel, és csökkenthetik, illetve módosíthatják hatásukat.<sup>8</sup>

Az elmúlt években nagy hangsúlyt kapott az úgynevezett célzott terápia. A ha-

gyományos kemoterápia legtöbb esetben nem specifikus módon gátolja a sejtek osztódását, és azt használja ki, hogy a ráksejtek gyorsabb osztódásra képesek egészséges társaikhoz képest. Azonban a szervezetünkben is találhatóak olyan sejtek, amelyeknek nagyobb az osztódási rátá-



**7. ábra. Inhibitor alkalmazása krónikus mieloid leukémia kezelésére. A bcr-abl foszforilációért felelős régiójához kapcsolódni képes a gátló molekula. Ennek köszönhetően az nem tudja betölteni funkcióját, így megszűnik a jel a korlátlan sejtosztódásra**

juk, ilyenek például a haj növekedésében szerepet játszó sejtek. Ezek a hagyományos kemoterápia során szintén nagymértékben pusztulnak, és szervezetünk más sejtjei is sérülhetnek. Ezzel ellentétben, a célzott terápia általában olyan molekulák gátlásán keresztül történik, amelyek a tumor fejlődéséhez és növekedéséhez nélkülözhetetlenek (7. ábra). A célzott terápia olyan betegek számára is reménytelenebb lehet, akiknél más kezelés hatástalan. Ezt a módszert általában a hagyományos kezelésekkkel kombinálva, azok mellett, és nem pedig helyette alkalmazzák.<sup>9</sup>

Igazán hatásos módszer az úgynevezett személyre szabott terápia lenne. Ennek alkalmazásakor személyre szabott molekuláris diagnózis felállítása szükséges. Ez azonban igen nagy feladat, ismerve a tényt, hogy az egyes tumorok, sőt a tumorokat alkotó sejtek genetikai háttere is eltérő lehet.

A daganatos megbetegedések milliók haláláért felelősek évente. A tudomány előre haladásával egyre többet tudunk meg a háttéréről. Legtöbb esetben a rák kialakulásáért a DNS-ben felhalmozódó hibák felelősek. Az evolúció során kialakultak olyan DNS-hibajavító mechanizmusok, melyek bonyolult fehérjehálózatok segítségével igyekeznek féken tartani a mutációkat, és helyreállítani a genom stabilitását. A folyamat azonban nem mindig tökéletes, és a rizikófaktorok (dohányzás, UV-fény, egészségtelen életmód) mindennapos halmozásával túlterheljük őket, ezért felgyorsul a

DNS-hibák és -mutációk keletkezésének a sebessége, amely gyakran vezet az egészséges sejtek rákos transzformációjához és daganatok képződéséhez. A rák elleni küzdelmet tehát nagyban nehezíti, hogy igen heterogén betegségről van szó, ugyanis kimondható, hogy minden daganat egyedi, ráadásul a terápia során valójában a saját módosult sejtjeinket kell elpusztítanunk. Az a tény, hogy ezek a sejtek az idő előrehaladtával is további genetikai változásokon mehetnek keresztül, még inkább bonyolítja a terápiás lehetőségeket. Mindezek miatt fontos, hogy minél több molekuláris részletét feltárjuk a DNS-mutációk kialakulásának, valamint ezek hatását a karcinogenezisre, hiszen a rákkal folytatott küzdelemben csak akkor van esélyünk nagy biztonsággal győzni, ha megismerjük a kialakulásának pontos részleteit. ☺

DÖME LILI–BERCZELI ORSOLYA–  
DEMCSÁK ANETT–PINTÉR LAJOS  
SZUKACSOV VALÉRIA–  
HARACSKA LAJOS

A kutatásokat az OTKA 101225 számú pályázata támogatja.

## Irodalom

- [1] Robertson AB, Klungland A, Rognes T, Leiros I.: *DNA repair in mammalian cells: Base excision repair: the long and short of it.*, Cell Mol Life Sci., 2009
- [2] Wouter L. de Laat, Nicolaas G.J. Jaspers, Jan H.J. Hoeijmakers: *Molecular mechanism of nucleotide excision repair*, Genes & Dev., 1999
- [3] Lisa Wiesmüller, James M. Ford, Robert H. Schiestl: *DNA Damage, Repair, and Diseases*, J Biomed Biotechnol., 2002
- [4] Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M.: *Xeroderma pigmentosum*, Orphanet J Rare Dis., 2011
- [5] A Sigal, V Rotter: *Oncogenic mutations of the p53 tumor suppressor: the demons of the guardian of the genome*, Cancer Res, 2000
- [6] Claus R. Bartram, Annelies de Klein, Anne Hagemeijer et al.: *Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia*, Nature, 1983
- [7] Lauren L. Campbell, Kornelia Polyak: *Breast Tumor Heterogeneity, Cancer Stem Cells or Clonal Evolution?*, Cell Cycle, 2007
- [8] American Cancer Society: *Chemotherapy Principles, An In-depth Discussion of the Techniques and Its Role in Cancer Treatment*, 2013
- [9] Gerber DE.: *Targeted therapies: a new generation of cancer treatments*, Am Fam Physician, 2008

# Egy Nobel-díjas, aki a mai akadémiai rendszer számára nem lenne eléggé termelékeny

**P**eter Higgs brit fizikus, akiről a Higgs-bozont elneveztek, úgy gondolja, hogy a mai akadémiai rendszerben egyetlen egyetemet sem alkalmazná, mivel nem tartaná őt eléggé „termelékenynek”.

Az Edinburgh Egyetem emeritus professzora, aki azt mondja, soha nem küldött egyetlen e-mailt, nem böngészett az interneten vagy egyetlen hívást sem bonyolított le mobiltelefonnal, kevesebb mint 10 cikket publikált úttörő munkája után, amely 1964-ben jelent meg, és amelyben azonosította a mechanizmust, amellyel a szubatomi anyag tömeghez juthat.

Kéti, hogy hasonló áttérés elérhető a mai akadémiai kultúrában, ahol a kutatóktól elvárják, hogy együttműködve sorozatosan termeljék a cikkeket. Azt mondta: „Nehéz elképzelni, hogyan lenne elegendő béke és nyugalom számomra a mai viszonyok között azt csinálni, amit 1964-ben tettem.”

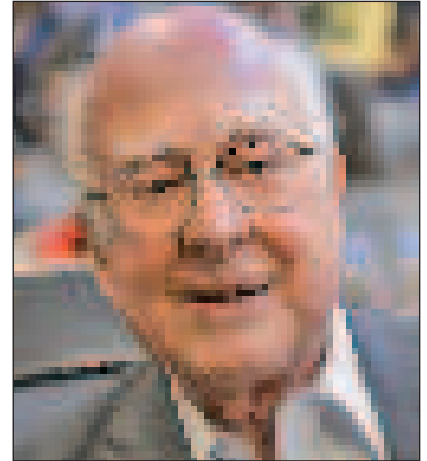
Útban Stockholmba a 2013-as Nobel-díj átvételére, a 84 éves Higgs azt mondta, majd-nem biztos abban, hogy kirúgták volna, ha 1980-ban nem jelölik őt Nobel-díjra.

Ahogy később megtudta, az Edinburgh Egyetem vezetői azt a nézetet vallották, „lehet, hogy megkapja a díjat, ha pedig nem. Még mindig meg tudunk szabadulni tőle.”

Higgs azt mondja, „jelenléte kínos lett a tanszék részére, amikor a kutatási eredményeket összegezték.” A tanszéken mindenki üzenetet kapott: „Kérem, adják le új publikációik listáját” Erre Higgs: „Visszaküldtem egy üzenetet: Nincsen.” Mire 1996-ban nyugdíjba vonult, kínosan érezte magát az új kutatási kultúrában.

„Miután nyugdíjba vonultam, sok idő eltelt, míg visszamentem a tanszékre. Úgy gondoltam, már nincs ott a helyem. Többé már nem az én szokásom szerint mentek a dolgok. Ma már nem kapnék egy kutatói állást. Ilyen egyszerű a dolog. Nem gondolom, hogy eléggé termelékenynek tekinténe.”

Higgs felfedte, hogy karrierje veszélybe került az 1960–1970-es években, mivel vitába keveredett főnökével, Michael Swann-nal, aki később a BBC elnöke lett. Higgs tiltakozott az ellen, ahogyan Swann kezelte a diáktüntetések, valamint az egyetem részvénytulajdonát dél-afrikai társaságokban az apartheid rendszer alatt. „Swann nem értette a problémákat és elítélte a diákok vezetőit.



Peter Higgs

Sajnálja, hogy a részecske, amelyet 1964-ben azonosított, az „Isteni részecske” becenevet kapta. „Néhány ember összekeveri a tudományt és teológiát. Azt hiszik, az történt, hogy CERN-ben bebizonyították isten létezését.”

Tízéves kora óta ateista, és attól fél, hogy a becenev „megerősíti a zavaros gondolkodást azok fejében, akik már eddig is zavarosan gondolkodtak. Ha elhiszik, hogy a teremtés hét napig tartott, akkor ők intelligensek lehetnek?”

Elmondta, hogy 1999-ben visszautasította a lovagi címet. „Őszintén szólva eléggé cinikus vagyok azzal kapcsolatban ahogy a kitüntetések rendszerét használják. Az egész rendszert a hatalmon lévő kormány politikai célokra használja fel.”

Még nem döntötte el, hogyan fog szavazni a skót függetlenséggel kapcsolatos népszavazáson. „A hozzáállásom kicsit attól függ, hogy mekkora haladást ér el a Konzervatív Párt örült jobboldala az Európából való kilépés terén. Ha az Egyesült Királyság azzal fenyeget, hogy visszavonul Európából, akkor határozottan arra fogok szavazni, hogy Skócia lépjen ki ebből.”

Soha nem érzett kísértést arra, hogy televíziót vásároljon, de rábeszéltek, hogy nézze meg a Big Bang Theory című műsort tavaly, de azt mondja, nem tetszett neki. ☹

(Decca Aitkenhead, *The Guardian*, 2013. december 6.)

Fordította : Bence Gyula