

Válasz Dr. Szekanecz Zoltán egyetemi tanár, az MTA doktora opponensi bírálatára

Köszönöm dr. Szekanecz Zoltán egyetemi tanárnak, az MTA doktorának, hogy értekezésemet megbírált.

A bírálat tartalmi részét érintő észrevételekre és kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

1.

Az SPA, Paget-kór és osteopetrosis fokozott csontosodással jár. Lehet-e ezek kialakulásában, progressziójában szerepe a fetuin-A hiánynak?

Mivel a fetuin-A az irányított kalcifikációért felelős, hiányának szerepe lehet a patológiás csontosodás kialakulásban és progressziójában ezekben a kórképekben. Kimutatták, hogy SPA-ban a szérumban a fetuin-A koncentráció csökken az egészségesekhez képest és fordítottan korrelál a betegség gyulladásos aktivitását jelző CRP szinttel [1]. Beszámoltak emelkedett fetuin-A szintről is, de ezeket a vizsgálatokat kis számban, nem jellemzett betegeken végezték, ahol a betegek majdnem fele TNF α -gátlóadalimumab kezelést is kapott, ami minden bizonnyal befolyásolta a fetuin-A koncentrációt [2-4].

Paget kórban a csökkent fetuin-A koncentráció mutatható ki, mely a fordítottan arányos az alkalikus foszfataz aktivitásával és a betegség biszfoszfonát vagy kalcitonin kezelésére normalizálódik [5]. Osteopetrosisban az egészségeshez képest alacsonyabb a csontszövet fetuin-A tartalma [6].

2.

Szerepel, hogy a fetuin-A-t a májsejtek termelik. Vajon immunsejtek (granulocyták, lymphocyták) és csontsejtek termelik-e?

A fetuin-A-t granulocyták nem termelik, de monocytákban, cytotoxikus T lymphocytákban, NK sejtekben kimutatható termelődése¹. A csontsejtek közül az osteocyták, kisebb mértékben az osteoblastok termelik [7].

3.

Ha egyben nézzük a kórképeket, a többség emelkedett, mások csökkent fetuin-A szinttel járnak. Hogyan lehet akkor általánosságban értékelni a fetuin-A kliniko-patológiai szerepét és az ok-okozati összefüggéseket? Ha egy betegségben emelkedés tapasztalható, az következmény (ellenreguláció; pl. HANO roham) vagy ok? Lehet, hogy a hiány az ok (fetuin hiány $\rightarrow$ betegség), de az emelkedés az ellenreguláció (betegség $\rightarrow$ fetuin-szint emelkedés)? Minden betegség esetében tisztázható ok-okozati összefüggés vagy van ahol csak párhuzamos asszociáció van?

¹ <https://www.proteomicsdb.org/proteomicsdb/#human/proteinDetails/P02765/expression>, megtekintve: 2021.05.15-én.

Az ok-okozati összefüggés nem tisztázható minden esetben.

A fetuin-A koncentráció csökkenésének oki szerepe tételezhető fel a kalcifikációval járó állapotokban. Ide tartozik a krónikus veseelégtelenséghez és a dialízishez társuló akcelerált atherosclerosis (maga a dialízis hypofetuinaemiához vezet).

Az elhízással járó állapotokhoz és a cukorbetegséghez társuló fetuin-A emelkedés is következmény, de oki szerepe van annak, hogy a fetuin-A a szabad zsírsavakat az adipocyták és monocyták TLR4 receptoraihoz kötve elindítja és fenntartja a következményes zsírszöveti gyulladást [8].

Az általam legrészletesebben vizsgált májcirrrosisban is következményről van szó, bár a fetuin-A markáns csökkenése jól jelzi a májelégtelenséget. A szöveti hypoxia esetén mért emelkedett fetuin-A is minden bizonnyal következmény - ellenreguláció eredménye. Az általam vizsgált további betegségekben oki-okozati összefüggés egyértelműen nem állapítható meg.

Említést érdemel, hogy egy iráni család 7 tagjában azonosították a fetuin-A gén homozigóta misszensz (Arg317His) mutációját, mely érintette a D2 domént és egy foszforilációs helyet is, klinikailag pedig az igen ritka alopecia és mentális retardáció (APMR) szindrómát eredményezett [9]. Máig ez az egyetlen közlés arról, fetuin-A gén hibája emberben betegséget okoz.

4.

Az aneurysmáknak ismert atheroscleroticus és gyulladásos formája. Volt-e olyan aneurysmás alcsoport, akiknél gyulladásos mechanizmust feltételeztek, és ezekben milyen lehetett a fetuin-A-val való összefüggés?

Mi összesen 45 aorta aneurysmás beteget vizsgáltunk, közülük 15 Marfan szindrómás és 30 atheroscleroticus esetet. A klasszikus gyulladásos aorta aneurysma az esetek 4-7%-át teszi ki², ilyen alcsoportunk nem volt. Irodalmi adat erről nincs, de feltételezem, hogy a klasszikus gyulladásos aorta aneurysma esetében a fetuin-A szint az általánosult gyulladás miatt csökken.

A betegek adatait újra átnézve, az összes Marfanos és 12 atheroscleroticus aneurysmás betegnek 20 mm/óra alatti vörösvérsejt süllyedés és 5 mg/l alatti CRP értéke volt. Az atheroscleroticus csoportban ezeket a vágóértékeket figyelembe véve a gyorsult vörösvérsejt süllyedés, ill. az emelkedett CRP esetén a fetuin-A koncentráció nem szignifikáns mértékben alacsonyabb volt³. Természetesen ez nem jelent gyulladásos aneurysmát.

² Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve az infrarenális aorta aneurysma invazív ellátásáról 2020_euk_20_szam_emmi_szakmai_iranyelv_3.pdf

³ (We: 664 ± 98 mg/l, n = 17 vs. 704 ± 101 mg/l, n = 13, p = 0,330, CRP: 694 ± 93 mg/l, n = 9, 698 ± 110, n = 21, p = 0,923)

5.

Bár a *H. pylori* státusz és a fetuin-A közt nem volt összefüggés, az anyagban volt-e vizsgálat más gastroenterológiai kórképekkel (ulcusbetegség, gyulladásos bélbetegség)?

Az értekezésben leírt anyagban nem volt vizsgálat más gasztroenterológiai kórképekben, de korábban Crohn betegekben az egészséges kontrollokhoz képest alacsonyabb fetuin-A szintet mértünk [10].

6.

A 9 külön fejezetben bemutatás egyik hátránya, hogy nincs olyan diszkusszió, ami összekapcsolná a 9 témát és ami alapján komplex következtetéseket lehetne levonni. Kérem foglalja össze, mely betegségben van akkor kimeneteli prediktív értéke az alacsony vagy magas fetuin-A szintnek.

Az általam vizsgált betegségek közül szérumban fetuin-A koncentráció kimeneteli prediktív értékét a következő kórképekben látom:

1. Májcirrhosisban a fetuin-A koncentráció csökkenésének van kimeneteli prediktív értéke (etiológiától függetlenül).
2. Várandósság alatt a fetuin-A szint emelkedése előrejelezheti a gesztációs diabétesz kialakulását.

Irodalmi adatok alapján krónikus veseelégtelenségben, különösen dializált betegek esetében a fetuin-A szint csökkenése jól jelzi a kardiovaszkuláris és össz-mortalitás fokozódását [11].

7.

Ugyanígy, a 9 területen nagyon sok korrelációt írtak le gyulladásos markerekkel, citokinekkal, adipokinekkal és egyéb fehérjékkel. A leírásokon túl ezek közül mely korrelációknak van közvetlen gyakorlati jelentősége?

Májcirrhosisban a prothrombin és az albuminszinttel talált pozitív, az INR-rel talált negatív korreláció fontos, jól jelzi a májelégtelenséget. Ugyanitt a betegség súlyosságát jelző indexek komponenseihez (Child-Pugh: szérumban bilirubin, albumin, INR, ascites, encephalopathia, MELD score: INR, szérumban bilirubin, kreatinin) a fetuin-A szint csökkenése hozzá is tud adni.

Fontosnak tartom elhízásban a BMI-vel talált pozitív korrelációt.

Konzekvensen negatív korrelációt találtunk a szérumban adiponektin koncentrációval. A két fehérje kölcsönösen gátolja egymás szintézisét [12]. Az adiponektint a zsírszövet termeli, fokozza az inzulinérzékenységet és a zsírsavak β -oxidációját, gátolja a TNF α termelését. Szintjének csökkenését a metabolikus szindróma diagnosztikus markerének is tekintik. A fetuin-A/adiponektin hányados az adiponektinnél és a fetuin-A-nál is jobban jelzi a metabolikus szindrómát, mint ahogy ezt később mások is megerősítették [13].

Az rekombináns fetuin-A-val végzett kísérletek eredményeinek tükrében fetuin-A és a TNF α koncentrációnak az inzulinrezisztencia indirekt paramétereivel (C-peptid és C-peptid/vércukor

arány) talált pozitív korrelációnak szintén konkrét gyakorlati jelentőségét látom gesztációs diabéteszben.

8.

Elvi felvetéseken túl nem találtam konkrét utalást a fetuin-A esetleges terápiás szerepére. Ez csak laboratóriumi biomarker, mely folyamatokat követ, vagy, ha feltételezzük, hogy alacsony szintje (pl. génkiütés) betegségekhez vezet, lehet-e értelme adagolni a fetuin-A-t az ilyen kórképekben (pl. elcsontosodás, atherosclerosis, preeclampsia)?

Az Interneten elérhető, a fetuin-A-val foglalkozó 16 klinikai tanulmány⁴ csak a molekula diagnosztikus jelentőségét vizsgálja. Humán terápiás alkalmazásával kapcsolatos tanulmányról nem tudok.

Az Albright-féle heretider osteodystrophiát brachydactylia, gonadotropin rezisztencia, hypothyreosis, pseudohypoparathyreosis és heterotóp osszifikáció jellemzi. Ez utóbbi gyakran érinti a maxillofaciális régiót. Az osteoblast differenciálódás megállítására fetuin-A adását javasolják kanadai szerzők [14]. Az extraosseális kalcifikáció gátlására calciphylaxisban is alkalmazható lenne.

Az állatkísérletes peritonitis és stroke modellen tett megfigyelések [15, 16] alapján a fetuin-A adásának terápiás jelentősége lehet sokszervi elégtelenség, septicus shock, és heveny ischaemiás károsodás esetén, heveny májelégtelenségben, valamint a sebgyógyulás elősegítésére [17].

Végül még egyszer köszönöm dr. Szekanecz Zoltán professzor úrnak, hogy értekezésemet megbírálta és támogatólag véleményezte.

Budapest, 2021. május 27.

dr. Kalabay László

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Fetuin-A&cond=fetuin-a> Megtekintve: 2021.05.27-én.

Hivatkozások jegyzéke

1. Przepiera-Bedzak H., Fischer K., et al. Serum Interleukin-18, Fetuin-A, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, and Endothelin-1 in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8).
2. Harman H., Tekeoglu I., et al. Comparison of fetuin-A and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016.
3. Sari I., Kebapcilar L., et al. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(1):75-81.
4. Tuylu T., Sari I., et al. Fetuin-A is related to syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: a case control study. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(10):688-693.
5. Ashton B. A., Smith R. Plasma alpha-2-HS-glycoprotein concentration in Pagets-disease of bone - its possible significance. *Clinical Science.* 1980;58(5):435-438.
6. Quelch K. J., Cole W. G., et al. Noncollagenous proteins in normal and pathological human bone. *Calcif Tissue Int.* 1984;36(5):545-549.
7. Mattinzoli D., Rastaldi M. P., et al. FGF23-regulated production of Fetuin-A (AHSG) in osteocytes. *Bone.* 2016;83:35-47.
8. Pal D., Dasgupta S., et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2012;18(8):1279-1285.
9. Reza Sailani M., Jahanbani F., et al. Association of AHSG with alopecia and mental retardation (APMR) syndrome. *Hum Genet.* 2017;136(3):287-296.
10. Kalabay L., Cseh K., et al. [Diagnostic value of the determination of serum alpha2-HS-glycoprotein]. *Orvosi Hetilap.* 1992;133(25):1553-1554; 1559-1560.
11. Stenvinkel P., Wang K., et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int.* 2005;67(6):2383-2392.
12. Hennige A. M., Staiger H., et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One.* 2008;3(3):e1765.
13. Zhou Z., Sun M., et al. Fetuin-a to adiponectin ratio is a sensitive indicator for evaluating metabolic syndrome in the elderly. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):61.
14. DuVal M. G., Davidson S., et al. Albright's hereditary osteodystrophy with extensive heterotopic ossification of the oral and maxillofacial region: how fetuin research may help a seemingly impossible condition. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(9):845-850.
15. Wang H., Sama A. E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):625-633.
16. Zhang P., Shen H., et al. Intraperitoneal administration of fetuin-A attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver failure in mouse. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1789-1797.
17. Wang X. Q., Hayes M. T., et al. Fetuin-A: a major fetal serum protein that promotes "wound closure" and scarless healing. *J Invest Dermatol.* 2008;128(3):753-757.