



Bírálat

DR. KALABAY LÁSZLÓ

**„A HUMÁN FETUIN-A VIZSGÁLATÁNAK HASZNOSÍTHATÓSÁGA A KLINIKAI
GYAKORLATBAN”**

című MTA Doktori értekezéséről

Dr. Kalabay László a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszékén és III. sz. Belgyógyászati Klinikáján végezte kutatómunkáját. Az MTA Doktori értekezés sokszor, mivel egy nagyobb tudományos pályafutást ível át, meglehetősen diffúz és heterogén. Ennek a disszertációnak a nagy előnye, hogy rendkívül fókuszált, hiszen Kalabay dr egész, 35 évet felölelő munkásságát a humán fetuin-A köré építette. Ebben a disszertációban is 9 aspektusból vizsgálta a fetuin-A-t így a molekuláris vizsgálatoktól egy rendkívül koherens logikai menetrend szerint jutott el az egyes betegségekig. Ezek alapján az itt összefoglalt munka elméleti, translációs és klinikai szempontból is értékes.

Az értekezés igen terjedelmes, 200 oldal feletti, ami jelentős terhet ró az opponensre és gondolom minden olvasóra. Mivel azonban a legkisebb részleteket is tartalmazza, végülis mindent megtudunk a fetuin-A-tól, és az összes kísérlet és vizsgálat a részletekig nyomon követhető. A szerző 16 oldalon bevezeti a témát és felvázolja célkitűzéseit, majd 3 oldalon bemutatja a gyakoribb metodikákat. Ezt követően 9 fejezetben mutatja be a 9 aspektust. A munka tehát nem a hagyományos struktúrát (Bevezetés, összes metodika, összes eredmény, teljes megbeszélés) követi, hanem nagyon helyesen, a 9 aspektus vizsgálata külön egy-egy önálló témának felel meg. A 134 referencia jól alátámasztja a közölt információkat.

Ami a tudományometriát illeti, az értekezés 18 in extenso és 2 rövid közleményen alapul. Ezek közül a jelölt 8-ban első és 8-ban utolsó szerző. Az értekezés alapját képező közlemények független idézettsége 396. Emellett 8 további közleménye van. A Kalabay dr által jegyzett 189 folyóiratcikk közül 62 idegen nyelvű szakcikk, 76 magyar szakcikk, 29 összefoglaló és 22 rövid közlemény. Az összes citáció 1114, a független 864. Az első szerzős cikkek száma 26, az utolsó szerzősöké 74. A H index 20, a g index 30. A tudománymetria bőven megfelel az MTA doktori követelményeinek.

A Bevezetésben mindent megtudunk a fetuin-A-ról. Ez a multipotens fehérje az anyagcserefolyamatok, májfunkció, atherosclerosis, gyulladás, immunitás, csontanyagcsere szabályozásában mind részt vesz, de kapcsolatba hozható a HIV fertőzéssel és a HANO-val is. A jelölt szisztematikusan végighalad a fetuin-A hatásain. Összességében elmondható, hogy a



fehérje alapvetően pozitív hatású a legtöbb kórállapotban. Többek között javítja az inzulin-érzékenységet, véd a kalcifikáció ellen, kedvező hatású terhességben. Termelődése fokozódik egészséges terhességben, elhízásban, inzulinrezisztenciában, gesztációs diabetesben, krónikus gyulladásban (akut gyulladásban csökken). Hiánya elcsontosodáshoz vezet. Csökkent szint mutatható ki atherosclerosisban, krónikus májbetegségben, preeclampsziában, HELLP szindrómában, HIV fertőzésben. Ezért számos kórállapotban felvetődik ellenreguláló szerepe.

Az értekezésben egyértelműen új, klinikailag is releváns eredmények:

1. A csökkent fetuin-A összefügg a krónikus májbetegségekkel, cirrhosisban a halálozás prognosztikai faktora.
2. A fehérje termelődése fokozódik gesztációs diabetesben.
3. A fetuin-A szint emelkedik egészséges terhességben, viszont csökken preeclampsziában és HELLP szindrómában és az alacsony vérszint független meghatározója a preeclampsziának.
4. Atherosclerosisban a fetuin-A metabolikus és nem gyulladásos szerepe feltételezhető. Emellett a fetuin-A szint és az atherosclerosis foka között inverz korreláció figyelhető meg.
5. A fetuin-A gén polimorfizmusai összefüggnek a citokin, adipokin szintekkel, míg a PPAR γ intron polimorfizmus magasabb fetuin-A szinttel társul.
6. HIV fertőzés alacsony fetuin-A szinttel jár.
7. HANO-ban alacsony vérszint mutatható ki, rohamban azonban emelkedik, melynek atheroprotektív szerepe lehet.

Kérdések, melyek a munka értékét nem csökkentik, de az opponens kíváncsiságát tükrözik:

1. Az SPA, Paget-kór és osteopetrosis fokozott csontosodással jár. Lehet-e ezek kialakulásában, progressziójában szerepe a fetuin-A hiánynak?
2. Szerepel, hogy a fetuin-A-t a májsejtek termelik. Vajon immunsejtek (granulocyták, lymphocyták) és csontsejtek termelik-e?
3. Ha egyben nézzük a kórképeket, a többség emelkedett, mások csökkent fetuin-A szinttel járnak. Hogyan lehet akkor általánosságban értékelni a fetuin-A klinikopatológiai 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?
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?



Debreceni Egyetem

Klinikai Központ

NAGYERDEI CAMPUS

Belgyógyászati Klinika, Reumatológia

H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

H-4002 Debrecen, Pf. 400.

Tel./Fax.: 52/255-091.

E-mail: reuma.titkarsag@med.unideb.hu

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

Mindezen kérdéseim semmiben nem módosítják azon véleményemet, hogy nagyszerű, koherens munkáról van szó. Sikeres védekezés esetén az MTA doktori cím odaítélését messzemenően javaslom.

Debrecen, 2021. február 20.

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán