

dr. Antus Balázs

**A légúti gyulladás és az oxidatív stressz non-invazív vizsgálata tüdőbetegségekben**  
című

MTA doktori értekezésének bírálata

Az egyes megbetegedések felismerése, illetve azok lefolyásának követése a mindennapi orvosi gyakorlat része. Az akut kórképek többségénél a klinikai tünetek, panaszok, fizikális vizsgálatok elegendőek a diagnózishoz, a megfelelő kezelés beállításához és annak eredményességének követéséhez. A krónikus megbetegedések gyanúja esetén már a diagnózishoz is szükség lehet valamilyen mintavételre. Ezeket nyerhetjük non-invazív technikával (vizelet, verejték, széklet, köpet), melyek nyilvánvalóan nem terhelik a beteget. A leggyakrabban alkalmazott módszer: a vérvétel - ha kismértékben is – de már megbontja a szervezet integritását, a citológiai-szöveti mintavétel pedig már egyértelműen invazív beavatkozást jelent.

Természetes törekvés, hogy a megbetegedés helyéről non-invazív módon tudjunk mintát venni. A tüdő erre ideális szervnek tűnik, hiszen a külvilággal állandóan nyitott kapcsolatban áll (nyugalomban percenként átlagosan tizenhat be- és kilégzés). A légúti váladék (köpet) leggyakrabban bakteriológiai, ritkábban onkológiai célú vizsgálata régóta bevett gyakorlat.

Gyakori tüdőbetegségek: asthma bronchiale, COPD, illetve ritka kórképek/állapotok: CF, és a tüdőtranszplantált betegek állapotának követése számos nehézségbe ütközik.

Antus dr. kutatásai középpontjába a tüdő különböző – többségében gyulladásos – kórképeinek patho-mechanizmusát non-invazív módszerekkel: a kilégzett levegő, illetve a köpet összetevőinek vizsgálatával igyekezett feltárni. Az eredmények klinikai használhatóságát is megvizsgálta.

A doktori értekezés 175 oldal terjedelmű. Jól tagolt, olvasmányos, könnyen áttekinthető szerkezetű értekezés, melyben elvétve található gépelési hiba.

A *Tartalomjegyzéket* és a *Rövidítéseket* követő *Bevezetés* fejezetben a Jelölt tömören összefoglalja a választott témakör fontosságát, a kutatás célkitűzéseinek hátterét és ismerteti az elvégzett munka körülményeit.

Az *Irodalmi Háttér* (12.-63. oldal) című fejezet a kutatást megelőző és az azt megalapozó nemzetközi és hazai eredményeket ismerteti. A Jelölt biztosan tájékozódik a választott terület korábbi és újabb publikáció között. Egyes részek – különösen az egyes tüdőbetegségek ismertetése – túl részletes, tankönyvszerű.

Szokatlan, de teljes mértékben elfogadható a *Betegek, módszerek és eredmények* egyazon fejezetben történő tárgyalása. Indokolja ezt a különböző kórképekben szenvedő betegek vizsgálata, akiknél többnyire hasonló paraméterekre vonatkozó vizsgálatok elvégzésére került sor. Valamennyi betegségcsoportban ismertetésre került a kórházi

felvétel utáni vizsgálati protokoll, mely helyenként felesleges. Esetenként az értekezés szempontjából elegendő lenne az adott betegségekre vonatkozó hazai és nemzetközi diagnosztikus és terápiás protokollokra történő hivatkozás (pl. tüdő transzplantáció, COPD eseteiben).

#### *A célkitűzések és azok megvalósítása*

- *A frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid mérés szerepének meghatározása a tüdőtranszplantált betegek pulmonális szövődményeinek diagnosztikájában.*

Igazolták, hogy a FENO koncentráció tüdőtranszplantált betegek légúti infekciója során szignifikánsan emelkedik, amely alkalmas lehet a légúti infekció diagnózisának igazolásához. Az alacsony szenzitivitás miatt e módszer szűrésre alkalmatlan.

Véleményem szerint rendkívül hasznos, klinikai gyakorlatban is hasznosítható non-invazív paraméter. Talán a technika/módszer további finomítása segíthet az infekciók korai felismeréséhez.

Kérdésem: A klinikai tünetek és az esetleges radiológiai jelek megjelenéséhez viszonyítva mennyi idővel jelentkezik a FENO szignifikáns emelkedése?

- *A frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjának vizsgálata a COPD akut exacerbációjában, a mérés prediktív értékének meghatározása a betegek funkcionális válaszkészsége szempontjából.*

Követéses vizsgálatokban igazolták, hogy az exacerbáció miatt kórházi felvételt nyert COPD-s betegek FENO szintje szoros, pozitív összefüggést mutat a kezeléssel elért FEV1 javulással. Kitrált FENO határérték mellett a betegek terápiára reagáló, illetve nem reagáló csoportokba sorolhatók.

Súlyos állapotú (légzési elégtelenségben), akut exacerbációban szenvedő COPD-s beteg légzésfunkciós vizsgálatának elvégzése számos nehézségbe ütközik. Leggyakrabban erre felvételkor nem is kerül sor. A korreláció igazolása a kutatás szempontjából fontos megállapítás. A gyakorlatban hasznosítható eredmény a terápiára reagáló, illetve nem reagáló csoportok azonosítása.

Kérdésem: A reagáló/nem reagáló csoportok meghatározásánál lehetséges homogén betegcsoportokat (életkor, nem, BMI, vérgáz analízis, kísérőbetegségek stb.) létrehozni?

- *A frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid és a köpet sejtprofil kapcsolatának vizsgálata COPD akut exacerbációjában.*

COPD akut exacerbációja során a köpet eosinophiliát mutató betegek funkcionális válaszkészsége (FEV1 változásában mérve) jobb, mint a csak tisztán neutrophil profilt mutató betegeké. A FENO szoros korrelációt mutat a köpet eosinophil sejtszámával és a FENO jó prediktív biomarkere a köpet eosinophiliának COPD akut exacerbációjában.

Elméleti és gyakorlati szempontból is ismert, hogy az eosinophil sejtes gyulladás jobban befolyásolható a rendelkezésünkre álló terápiás lehetőségeinkkel, mint a neutrophil sejtes gyulladás. A FENO – akár a eosinophil sejtek jelenlétén keresztül – prognosztikai jelentőséggel bír, a klinikai gyakorlatban is hasznosítható, értékes adat. Kérdésem: Található-e összefüggés a vér eosinophil sejtszáma és a köpet eosinophil sejtszáma között, illetve a FENO és a vér eosinophil sejtszáma között?

- *A kilégzett levegő kondenzátum pH-jának vizsgálata asthma bronchiale és COPD akut exacerbációjában.*

Kórházi felvételre kerülő asthma bronchiale-ban szenvedő betegek EBC mintái savasabbak, mint az egészséges kontrolloké, mely a klinikai állapot javulásával párhuzamosan rendeződik. Ez az eredmény felveti az EBC pH mérésének lehetséges biomarker szerepét. Ugyanez a folyamat COPD-s betegeknél nem figyelhető meg. Kérdésem: A vizsgált beteganyagban a COPD-s és az asthmas betegek között leírt különbség a vér eosinophil sejtek számában mutatkozott. Történt-e a köpetből sejtprofil vizsgálat? Magyarázhatja-e a pH mérés eredményeinek különbségét az eosinophilia?

- *A kilégzett levegő kondenzátum pH-jának vizsgálata CF-ben, rosszindulatú tüdődaganatokban és BOS-ban szenvedő tüdőbetegekben.*

Keresztmetszeti vizsgálatok során megállapították, hogy az EBC pH-jának vizsgálata CF-ben, rosszindulatú tüdődaganatok és korai BOS-ban szenvedő tüdőtranszplantáltak esetén nem alkalmas e kórképek klinikai jellemzésére.

- *A kilégzett levegő kondenzátum citokin mintázatának vizsgálata rosszindulatú tüdődaganatokban és BOS-ban szenvedő tüdőbetegekben.*

Nem meglepő eredmény, hogy a tüdődaganat szövetének citokin mintázata eltér a nem tumoros egyénekétől. EBC-t vizsgálva hasonló eredményt találtak, mely igazolja, hogy az EBC citokin mintázata is követi tüdőben a megbetegedés folyamatát. Hasonló összefüggést találtak BOS-ban szenvedő, illetve BOS-ban nem szenvedő tüdőtranszplantáltak esetén. Miután a vizsgálatokat poolozott EBC mintákon végezték, Antus dr. szerint is szükséges az individuális vizsgálatok elvégzése. Ha további vizsgálatok is megerősítik a fenti eredményeket, akkor egy további érdekes kutatási terület lehet a korai stádiumú betegek (daganatok, BOS) kiemelése.

Kérdés: A citokin microarray vizsgálatokhoz milyen szempontok szerint válogattak a citokineket?

- *Az oxidatív stressz vizsgálata COPD-ben a légúti malondialdehid koncentráció meghatározása alapján*

Az irodalmi adatokkal ellentétben az eredmények azt igazolják, hogy a köpet MDA

szintjének (oxidatív stressz) mérésével a COPD betegek klinikai állapota jól követhető. EBC-ben közölt ellentétes adatokat Antus dr. az MDA koncentrációjának napi ingadozásával magyarázza.

Kérdés: Történtek-e a napi ingadozások mérésére hosszabb időszakra vonatkozó vizsgálatok?

- *Eikozanoidok vizsgálata COPD-ben szenvedő betegek köpetében.*

Az eredmények azt igazolják, hogy stabil állapotú COPD-s betegek köpetében a PGE<sub>2</sub> koncentráció alacsony, mely akut exacerbáció esetén kifejezetten emelkedik, hatékony terápia mellett pedig csökken. Az LTB<sub>4</sub> és a 8-izoprosztán szintje szintén emelkedik, azonban a klinikai javulás mellett továbbra is magas marad. Pozitív korrelációt észleltek COPD akut exacerbációjában a sejtprofil (lymphocyta-, és neutrophil granulocyta szám) és a PGE<sub>2</sub> szint között. A köpet PGE<sub>2</sub> szint monitorozása hasznos gyulladáshoz vezető markernek tűnik COPD akut exacerbációjának követésében.

**Összefoglalva** dr. Antus Balázs doktori értekezése formailag és tartalmilag megfelel az MTA Doktori Szabályzatának. A különböző tüdő (többségében gyulladáshoz vezető) megbetegedésekben non-invazív mintavételi módszereket alkalmazott (FENO, EBC, köpet), melyek nehezen standardizálhatóak és reprodukálhatóak, de előnyük, hogy a vizsgálati anyagok a megbetegedés közvetlen környezetéből származnak. Megbízható kísérleti körülmények között kihasználta a vizsgálóhely páratlanul gazdag beteganyagát. Az alap kutatás jellegű eredményeket következetesen és kellő óvatossággal a klinikai hasznosíthatóság szempontjából is értékelte.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez és a nyilvános védelem kitűzését javaslom.

Budapest, 2015. 05. 26.

Strausz János  
MTA Doktora