



DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
REUMATOLÓGIAI TANSZÉK



Bírálat

Prof. Dr Müller Veronika

Celluláris stressz hatása a szervkárosodásra. Szervtranszplantációs és pulmonológiai vonatkozások

c. MTA doktori értekezéséről

Nagy érdeklődéssel olvastam Müller Veronika professzor asszony disszertációját. Egy több évtizedes kutatómunka általában vagy fókuszált és egy adott, gyakran szűk területre korlátozódik, vagy, mint e munka esetében is, egy színes kaleidoszkóp, mely megcsillantja szerzője sokrétű érdeklődését. Magam részéről mindkettőt el tudom fogadni. Müller Veronika számos témát kutatott a vese transzplantációtól a COPD-n keresztül a tüdőrákig, állatmodellektől humán klinikai tanulmányokig, genetikai, sejtes pathogenezistől a terápiáig. A disszertáció cím nem is tudja igazán kifejezni ezt a sokrétűséget, mert a „celluláris stressz” (jelentsen ez bármit is) Müller Veronika munkásságában a transzplantációs immunológia, rejekció pathogenezis, redox folyamatok, gyulladás, tumorigenezis mindegyikét igyekszik egy kalap alá hozni. Mivel számos témával foglalkozik, mindegyik területen csak rövid-közepes időt tölt, így nem is érdemes arra rákérdezni, miért nem ment egy-egy folyamat mélyére, hiszen láthatóan nem is ez volt a cél. Vannak mechanizmusok (pl. NOS rendszer, hsp72, apoptosis) amely többször is visszaköszön de nagy általánosságban az mondható el: többféle betegségben, többféle állati vagy humán rendszerben, rengeteg kérdést vet fel. Ezek többségét, legalábbis részben, megválaszolja, de ugyanennyi nyitott kérdés marad és ezáltal tonnányi feladat a jövőre nézve saját munkacsoportjának és másoknak.

A disszertáció formailag megfelel az előírásoknak, az Irodalomjegyzék kivételével 140 oldal, ami befogadható. Ennyi mindenről ilyen terjedelemben írni önmagában is bűvészműtárvány. A mintegy 30 oldalas Bevezető jó áttekintést nyújt még a nem kutató számára is, ebben transzplantációs immunológia, öregedés, hormonok, endothelin, hősokkfehérjék, dohányzás, fertőzések egyaránt szerepelnek. Mindenről nyilván csak röviden lehet szólni ezért nem meglepő, hogy a Bevezetéshez 304 referencia tartozik, hogy a kép még

teljesebb lehessen. Összesen tíz Célkitűzés van, ami soknak tűnik, de látva a kutatói érdeklődés sokszínűségét ez mégis rendben van. A lehetőségekhez mérten részletesen mutatja be a módszertant (14 oldal). Az Eredményeket 47 oldalon mutatja be, és a 25 oldalas Megbeszélés is mértéktartó. Összesen 458 hivatkozást csatol az értekezéshez.

A szcientometria kiemelkedő. Már a PhD-hez 10 közleményt használt fel (IF 14,1, SCI független 163). Ezt követően az értekezés témájához 12 első- vagy utolsó szerzős (IF 25,9, SCI 133) illetve 28 társszerzős cikk kapcsolódik (IF 88,6, SCI 438). Emellett, az MTA doktori témán túlmutatóan még 4 első- vagy utolsó szerzős (IF 5,8, SCI 3) és 10 társszerzős (IF 26,2, SCI 60) nemzetközi közlemény, valamint 15 magyar cikk kapcsolódik. Dicséretes tehát, hogy a komoly nemzetközi publikációs aktivitás mellett a hazai irodalmat is gazdagította. Összességében a tollából megjelent 79 közlemény össz-IF értéke 160,6, az összes független citáció 814.

A disszertáció formailag példamutató, alig van elírás, kisebb-nagyobb formai hiba. Számok vagy görög betűk helyén helyenként □ látszik (54., 57., 58. oldal). A 94. oldalon az 5.3.4.3. alcim kisebb fonttal mutatkozik.

Ami a disszertáció konkrét témáit illeti, állatkísérletekre és humán klinikai tanulmányokra osztja fel munkáját. Előbbiek közé vesetranszplantációs vizsgálatok (hormonális tényezők, immunszuppresszió szerepe) és a dohányfüst alveolaris epithelsejtekre gyakorolt hatásainak vizsgálata, utóbbiak közé pedig a tüdőtranszplantáltak követéses vizsgálata, a dohányzás populációs hatásainak elemzése, valamint a tüdőrák és a légúti gyulladás számos vonatkozása tartozik. Valóban minden egyes résztanulmányban valahol megjelenik a celluláris stressz vagy szöveti károsodás.

Dicséretes, hogy az Eredményeket a szerző teljes részletességgel írja le szövegesen vagy mutatja be táblázatokban, ezért a transzparencia maximális, minden apró leletre magyarázatot ad. Ebből adódóan a tengernyi eredmény közül sok semleges vagy éppen kevésbé releváns, viszont számos valóban konkluzív eredményt közöl, melyek véleményem szerint az alábbiak:

1. Vesetranszplantáció során az ischaemia-reperfúziós károsodásban nemi különbségek vannak. A károsodás hímeiben súlyosabb, hátterében az endothelin, NKA, hsp72 és SGK-1 szerepet játszhat. Az EPO terápia kedvező hatású.
2. Maga a rejekció is nemi meghatározottsággal bír, itt a nőstények veszélyeztetettebbek.

3. Az immunszuppresszív gyógyszerek közül a rapamycin kedvezőtlenebb lehet a ciklosporinnál a graft károsodás tekintetében, főleg az NO-termelés erőteljesebb gátlása miatt.
4. Állatkísérletekben a vesekárosodás mértéke függ a rágsálótörzstől és az egyes törzsekben eltérő módon működő NOS rendszerektől.
5. A dohányfüst légúti epithelsejteken jelentős necrosist és apoptózist okoz, melyet a szteroid kivédhet. E védő funkció egyik kulcseleme lehet a hsp72 védő fehérje.
6. Tüdőtranszplantált betegekben figyelni kell a citosztatikumok toxicitására, gyakran az anaemiára és a vesekárosodásra.
7. A hsp72 génben (HSPA1B) egy polimorfizmus (A1267G) összefügg a hsp72 termeléssel és a daganatprogresszióval. Az A->G csere révén csökken a hsp72 expresszió és nő a progresszivitás.
8. Számos kiváló inhalációs készítmény kapható az asthma kezelésére. Számítógépes modellezéssel lehetőség nyílik az egyéni kezelés optimalizálására.
9. Krónikus obstruktív légúti betegségekben is D-vitamin hiány lehet, mely összefügg a klinikai tünetekkel és az életminőséggel.
10. SLE-s betegekben is lehet pulmonalis manifesztáció, mely összefügghet bizonyos T-sejt szubpopulációk változásával.

Mivel a téma sok részletemet érint, számos kérdés lenne felvethető, többnyire abban a vonatkozásban, hogy még ez és ez lenne szükséges az ilyen kérdés megválaszolásához. Ezért ilyen jellegű kérdéseket nem teszek fel. Néhány konkrét kérdés, megjegyzés, ami a bíráló érdeklődését jelzi és esetleg a továbbgondolkozást.

1. Generálisan mégis megkérdezem, hogy ha így visszatekintünk a sok-sok eredményre néminemű logikus tervezés még szóba jöhetett volna. Pl ha állatmodellben vizsgálták a NOS rendszereket vagy a hsp72-t akkor a humán tanulmányokban ezeket miért nem folytatták? Olyan beteganyagok vannak a kutatók kezében, amelyben reprodukálni lehetett volna néhány állatkísérletes eredményt.
2. Így pl. a nemi különbségek, amit állati transzplantáltakon találtak, miszerint az I/R károsodás hímeken, a rejekció nőstényeken volt kifejezettebb, ugyanígy lett volna

férfi és női vesetranszplantáltakon? (Hazai vesetranszplantációs regiszterben ezt könnyű lehetett volna megnézni.)

3. Látjuk, hogy az NKA, hsp72, SGK-1 tekintetében hím és nőstény különbség volt, de ez hogy függ össze a nemi hormonális szabályozással? (ösztradiol, tesztoszteron)
4. Az EPO kedvező túlélést növelő hatása főleg hímekben jelentkezett, hogyan hat az EPO a hím és női hormonrendszerre? Szó van arról, hogy az EPO fokozza az NKA-t és SGK-1-t, de hogy hat a hsp72-re?
5. A vesekárosodás-modellekben a szerző leírja, hogy az F344 és Lewis törzsek ellentétes módon viselkednek transzplantációkor és az F344-ben a glomerulus térfogat nő, a glomerulus-szám csökken. Ennek mi a magyarázata? Ha a glomerulus-szám csökken akkor minek a felszaporodása révén nő a térfogat? Kizárólag oedema? Esetleg fibrosis is?
6. Milyen mechanizmus révén védi ki a dexamethason a dohányfüst okozta apoptosist a hsp72 rendszeren kívül?
7. A tüdőtranszplantáltak követése részben az 5.3/1 táblázatban az Y tengely bizonyára nem az észlelt patogének számát, hanem a fertőzött betegek számát (a 12-ből) mutatja. Történik-e rutinszerű prevenció, hogy elkerüljék a Pseudomonas fertőzést?
8. Amikor a dohányzást vizsgálták speciális populációkban, a 13. táblázat számos paramétert mutat, de a proteinuriát nem. Hogyan befolyásolja a dohányzás a proteinuriát, mint az egyik legfontosabb preklinikai markert? Alkalmaznak-e valamilyen rendszeres dohányzás-leszoktatási programot ezen speciális populációkban? (A jelöltnek van magyar nyelvű cikke leszoktatásról.)
9. A tüdőrák kezelésére vonatkozó adatok, amelyek főleg platináról szólnak, nyilván még a ma ismert célzott (biológiai) szerek bevezetése előtt történtek. A platina kifejezett neutropeniát és thrombopeniát okozott. Ismeretei szerint az újabb antitestek e vonatkozásban hogy teljesítenek a platínával összevetve? A kezelés okozta anaemiát az EPO jól kivédi, nem romlik a hgb és a halasztás ritkább. Az EPO ilyen irányú hatékonysága mennyire függ a kemoterápiás/biológiai gyógyszer fajtájától? Van-e olyan protokoll amely mellett kevesebb az anaemia illetve jobban hat az EPO? Ha már más vonatkozásban foglalkozott dohányzással, akkor kérdem, hogy a

- citotoxikus kezelés megnövekedett szövődményeit, szervi károsodásokat (pl. nephrotoxicitás) az egyidejű dohányzás mennyire befolyásol(hat)ja?
10. Egy genetikai polimorfizmus nem mindig egyértelműen függ össze egy fehérje expressziójával. Az adott hsp génben leírt polimorfizmus mennyire függ össze a hsp72 fehérje termelésével? Csak a hsp72 fehérjével függ össze, vagy ugyanez a gén más hsp-k (pl hsp65, hsp90) termelésében is részt vesz?
11. A D-vitaminnal kapcsolatban más területeken mindig az a gond, hogy bár sok krónikus betegségben leírják az alacsony D-vitamin szintet, ritkán sikerül igazolni, hogy a D-vitamin pótlás javítja a betegséget. Ez jelen esetben hogy áll? Van-e prospektív vizsgálat, melyben D-vitamin pótlás mellett javul az asthma vagy COPD?
12. Nem teljesen világos mi alapján osztották be az SLE betegeket tüdőmanifesztációval járó vs nem járó csoportban? A tüdőmanifesztáció klinikai diagnózis (anamnesis, képalkotó) volt? Azért kérdezem, mert a tüdőmanifesztációval nem járó csoportban is a betegek 33%-ának volt légzésfunkciós eltérése és 7%-nak PAH-ja is. Hogyan lehet azt megmondani, hogy egy betegben a tüdőbetegség az SLE miatt alakult ki, vagy más okok miatt (pl dohányzás, környezeti ártalom, egyébként is kialakuló asthma, COPD)?

Mint jeleztem, mindezek a megjegyzések csak a továbbgondolkozást célozzák. Össességében a celluláris stressz-kaleidoszkóp nagyon érdekes és színes munkásságot tükröz. Müller Veronika professzor kutatói tevékenysége, kiváló publikációs aktivitása alapján a doktori munkát nyilvános vitára messzemenően alkalmasnak tartom.

Debrecen, 2016. július 6.



Prof. Dr. Székanez Zoltán