

Prof. Dr. Benyó Zoltán MTA doktora
Igazgató
Simmelweis Egyetem
Klinikai Kísérleti Kutató Intézet

Válasz Benyó Zoltán professzor úr részére a „Celluláris stressz hatása a szervkárosodásra. Szervtranszplantációs és pulmonológiai vonatkozások.” doktori értekezés bírálatára.

Hálásan köszönöm Professzor úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm rendkívüli alaposságát a munka bírálatában, építő és elgondolkodtató kérdéseit.

Formai és tartalmi kritikai megjegyzések

A bíráló formai kritikai megjegyzéseivel egyetérték, az ábrák, elírások, számozási hibák miatt elnézést kérek. Az 5.1/1. ábra D paneljében szereplő * jelölés a kontroll (A panel) hím állataihoz képest szignifikánsan jobb túlélést jelzi LU135252 kezelt hím állatokban. A jelmagyarázat hiányzott az ábramagyarázatból.

Az eredményeknél megjelölt hiányosságok tekintetében a cél a fő eltérések bemutatása volt. Tekintettel arra, hogy ezek a munkák a témához kapcsolódó, de társszerzős közlemények, így ezen munkák esetén csak a legfontosabb eredmények kerültek leírásra a háttérben álló adatok és ábrák megjelölése nélkül.

Az 5.2/3. ábra az alveoláris epithelsejtek HSP72 mRNS expresszióját mutatja. A bal oldali panel a kontroll médium, míg a jobb oldali a cigarettafüst extraktum (CSE) kezelés mellett észlelhető értékeket ábrázolja. A két kezelés között észlelt jelentős eltérések miatt egy ábrán történő ábrázolás nem mutatta volna jól a vizsgálatunk fő eredményeit. A jobb oldali panel mutatja, hogy a CSE kezelés mellett a HSP72 mRNS expressziója rendkívül alacsony, míg CSE mellett alkalmazott dexamethasone (DEX) kezeléssel a HSP72 mRNS jelenősen nőtt, mely a DEX kezelés CSE mellett észlelt sejtprotekcióban játszhat fontos szerepet.

Az értekezés tudományos eredményivel kapcsolatos kérdések

„1. Mi okozhatja a szisztémás vérnyomás megemelkedését a vese reperfüziója során nőstény állatokban (2.1/2. ábra)? Mi lehet az oka annak, hogy ez a jelenség a hím állatokban nem alakul ki?”

Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a hím állatokban az iszkémia/reperfüzió (I/R) hatására jelentősen nő az endotelin szintézis, mely elhúzóó érösszehúzó hatásánál fogva elnyújtott renális vazokonstriktiót okoz. A magasabb artériás középnyomás (MAP) nőstényekben nehezebben magyarázható. E tekintetben további vizsgálatokat nem végeztünk, így csak feltételezéseink lehetnek. Felmerül, hogy az I/R után a nőstényekben prezervált vesekeringés olyan mediátorokkal áraszthatja el a szisztémás keringést, mely a vérnyomás emelkedéséhez vezethetett.

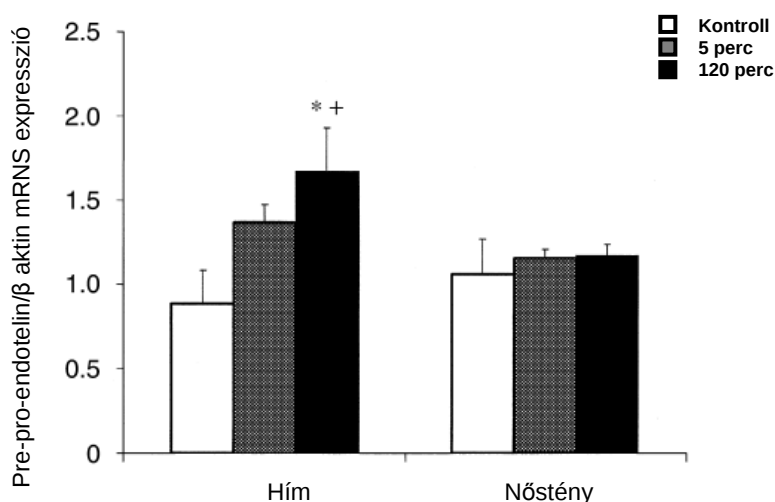
A nemek között észlelt jelentősen különböző renális I/R válaszreakciókat számos kutatócsoport vizsgálja azóta is. Újabb vizsgálatok igazolták, hogy az ösztrogén endotél védő hatású, mely

alátámaszthatja a mi kísérletünkben nőstényekben észlelt MAP emelkedés hátterében a renális keringésből felszabaduló mediátorhatást (Hutchens MP, Fujiyoshi T, Komers R, Herson PS, Anderson S. Estrogen protects renal endothelial barrier function from ischemia-reperfusion in vitro and in vivo. Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Aug 1;303(3):F377-85.)

„2. A kísérleteikben alkalmazott nem szelektív endothelin receptor antagonist LU135252-nek kedvezőtlen mellékhatása lehetett az ET_B receptorok által közvetített vazodilatáció gátlása. Vizsgálták-e esetleg specifikus ET_A receptor antagonist hatását a vese I/R károsodására?”

Kísérleteinkben az abban az időben elérhető, orálisan adható, nem szelektív ET receptor antagonist LU135252-t alkalmaztuk.

A szelektivitás tekintetében az LU135252 ET-A receptor kötődése $K_i=1,4$ nM, míg az ET-B receptor kötődése $K_i=184$ nM, vagyis mintegy 100-szoros szelektívebb affinitást mutat humán ET-A receptorokhoz az ET-B-vel összevetve (Rohmeiss P, Birck R, Braun C, Munter K, van der Woude FJ, Kirchengast M. Pharmacology of the Endothelin_A Receptor Antagonist: LU 13525. Cardiovascular Drug Reviews. 1998; 16: 391-412.). Az 50 perces vese iszkémia után mért pre-pro endothelin mRNA expressziót a következő ábra mutatja:



* $p < 0.05$ vs. nőstény, + $p < 0.05$ vs. kontroll

Azóta végeztek szelektívebb ET_A receptor antagonistával is I/R vizsgálatokat hím állatokban, melyek szintén jelentős renoprotektív hatást mutattak, részben a renális NO szint emelése, részben antioxidáns hatások révén (Erdogan H, Fadillioglu E, Emre MH. Protection from renal ischemia reperfusion injury by an endothelin-A receptor antagonist BQ-123 in relation to nitric oxide production. Toxicology. 2006 Dec 7;228(2-3):219-28.).

„Mivel magyarázható, hogy endotélprotektív hatású kezelés hatására az I/R-t követően csökkent a vese-kéregben az nNOS és eNOS enzimek szintje, de változatlan maradt az NO szintáz aktivitás (5.1/11. ábra)?”

A TEMPOL kezeléssel nem tudtunk valódi endotelprotektív hatást elérni. Numerikusan valóban csökkent a kezelés mellett az eNOS és nNOS expresszió, de az enzimek aktivitásában nem mutatkozott különbség. Feltételezésünk szerint a kezelés mellett észlelt alacsonyabb NOS expresszió egyik magyarázata, hogy ezen enzim effektívebb működést mutathat, igazolva az aktivitás mérése kapcsán észlelt azonos szintet mindkét csoportban.

„Milyen mechanizmussal okozhatja a D-vitamin hiány a légzésfunkciós paraméterek megváltozását a COPD és ACOS betegcsoportokban? Végeztek-e D-vitamin pótlást ezen betegeknél, és ha igen, volt-e ennek kedvező hatása a légzésfunkcióra?„

A 1,25(OH)₂D₃-vitamin magas lokális koncentrációja a tüdőben szerepet játszhat a sejtek proliferációjának és differenciálódásának szabályozásában, az autofágiában, antimikrobiális anyagok termelésében vagy a különféle citokinek termelődésének szabályozásában (Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. Thorax. 2012; 67: 1018–1020.). A D-vitamin a légzésfunkciós paraméterek megváltoztatását a többszintű sejthatáson keresztül fejtheti ki, a hörgőfali simaizomsejtek, epitélsejtek, légúti gyulladás és nyáktermelés befolyásolásával. Alacsony D-vitamin szint a terhesség alatt, a főtális és a korai gyermekkorban összefüggést mutat a későbbi gyermekkorban megjelenő magasabb légúti ellenállás, zihálás és asztma megjelenésének rizikójával (Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 788–795. Gazibara T, den Dekker HT, de Jongste JC, McGrath JJ, Eyles DW, Burne TH, Reiss IK, Franco OH, Tiemeier H, Jaddoe VW, Duijts L. Associations of maternal and fetal 25-hydroxyvitamin D levels with childhood lung function and asthma: the Generation R Study. Clin Exp Allergy. 2016; 46(2): 337-346.). COPD-ben a D-vitamin képes befolyásolni az izomműködést, illetve a D-vitamin pótlása kedvező hatással lehet az izomerő növelésére, illetve az oxigén felhasználás javítására (Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. Clin Exp Immunol. 2009; 158(1): 20-25. Hornikx M, van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Troosters T, Janssens W. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. Respir Res. 2012; 13: 84.).

Jelen vizsgálatunk keresztmetszeti vizsgálat volt, melyben a D-vitamin pótlásának hatását nem vizsgáltuk. Fontos azonban kiemelni, hogy a bíráló kérdése a napi terápiás gyakorlatban releváns. A D-vitamin pótlása nem jár jelentős mellékhatásokkal és általában jelentős terápiás költség sem jelentkezik. Asztma esetén a Cochrane elemzés igazolta, hogy D vitamin bevitel csökkenti az asztma exacerbációk rizikóját és az egészségügyi szolgáltatás igénybevételét enyhe-középsúlyos esetekben. (Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Sheikh A, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 5;9:CD011511.). COPD-ben is számos tanulmány igazolta, hogy a D-vitamin deficiencia/hiány nagyon gyakori. Jelenleg zajló klinikai vizsgálat fogja igazolni, hogy D-vitamin pótlás befolyásolja-e ebben a kórképben az exacerbációk számát, súlyosságát. (Rafiq R, Aleeva FE, Schruppf JA, Heijdra YF, Taube C, Daniels JM, Lips P, Bet PM, Hiemstra PS, van der Ven AJ, den Heijer M, de Jongh RT. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. BMC Pulm Med. 2015 Sep 23;15:106. doi: 10.1186/s12890-015-0101-4.). ACOS esetében először igazoltuk D-vitamin hiányát ezen betegeknél és szoros összefüggését a betegségspecifikus életminőség kérdőívek eredményeivel. A D-vitamin szubsztitúció légzőrendszerre kifejtett hatásának vizsgálata ACOS betegeknél a jövőben ígéretes új kutatás lehet.

„Milyen következtetéseket lehet levonni a tüdőtranszplantált betegeknél a légúti kórokozók kimutatását célzó vizsgálat eredményeiről?„

Tüdőtranszplantáció után számos recipienstől és donortól függő tényező befolyásolja a graft rövid és hosszútávú működését. Az alsó légúti infekciók a kezdeti szakaszban akár halálos infekciót is jelenthetnek. Az eddigi adatok igazolják, hogy a recipiensekben fellépő infekciók jelentősen rontják a graft hosszútávú túlélését (Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The Impact of Infection on Chronic Allograft Dysfunction and Allograft Survival After Solid Organ Transplantation. Am J Transplant. 2015 Dec;15(12):3024-40.). A recipiens esetén a korábbi kolonizáló flóra jelentősége nagy, hiszen pl. cisztás fibrózis esetén a felső légutak klórcsatorna hibája és az ezzel összefüggő légúti megbetegedések továbbra is fennállnak. A beültetett tüdő esetén az anasztomózisok és a bronchiális rendszer nem megfelelő vérellátása, illetve a bronchiális nyirokelvezetés károsodása miatt jelentősen romlik a légúti védekezés. A donorszerv is hordozhat kórokozókat, az agyhalott lélegeztetése és intenzív osztályos kezelése miatt. Az immunsuppresszió kezdeti, drasztikus mértékű bevezetése tovább emeli a légúti fertőzések kockázatát.

A kezdeti eredményeink rámutattak arra, hogy a légúti infekciókban a kontinentális éghajlaton a téli időszakban jelentősen emelkedik az alsó légúti infekciók száma tüdőtranszplantált betegekben. Eddigi megfigyeléseink szerint az első évben igazolható alsó légúti infekciónak fontosabb prediktora a téli időszak, mint az immunsuppresszió mértéke (Kovats Zs, Bohacs A, Sutto Z, Vincze K, Lukacsovits J, Losonczy G, Müller V. Seasonal changes of lower respiratory tract infections in lung transplant recipients during the first posttransplant year. The Hungarian experience. Transplant Infectious Disease. Accepted for publication). E megfigyelések szerint különösen nagy figyelmet kell fordítani a téli időszakban a tüdőtranszplantált betegeknél a légúti infekciók megelőzésére, illetve korai és célzott kezelésére.

Még egyszer szeretném megköszönni Benyó Zoltán professzor úr alapos munkáját, építő kritikai megjegyzéseit és kérdéseit.

Budapest, 2016. november 5.

Dr. Müller Veronika Judit