

Opponensi vélemény Dr. Kalabay László „A humán fetuin-A vizsgálatának hasznosíthatósága a klinikai gyakorlatban” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Kalabay László egyetemi tanár a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszékéről adta be MTA doktori pályázatát. A jelölt szerteágazó kísérletes és klinikai kutatásokat végzett a fetuin-A molekulával kapcsolatban, az értekezés alap, transzlációs és klinikai kutatásainak az összefoglalását is tartalmazza. Kalabay professzor tudományos munkája során vizsgálta a fetuin-A szerkezetét, hatásait, fiziológiás, patológiás szerepét, továbbá biomarkerként történő alkalmazásának lehetőségeit. A fetuin-A szabályozza a szénhidrát anyagcserét, az inzulin rezisztencia kialakulásában betöltött szerepe jól ismert. Ebben a témában MTA doktori értekezés eddig nem született.

Az értekezés első fejezete az irodalmi háttér bemutatását továbbá a világosan és lényegre törően ismertett célkitűzéseket tartalmazza. Bemutatja más hazai munkacsoportok fetuin-A-val kapcsolatos eredményeit. Áttekinti a fetuin-A felfedezésének főbb mérföldköveit és igen részletesen ismerteti a molekula szerkezetét, beleértve a fetuin-A gén promoter szerkezetét is. Összeveti a fetuin-A szerkezeti és funkcionális tulajdonságait a cisztatin szupercsalád többi tagjainak a jellemzőivel. Ismerteti a szérumban lévő fetuin-A szint életkori változásainak főbb jellemzőit. Rámutat a fetuin-A szerepére az inzulinrezisztencia kialakulásában és a kognitív funkciók működésében. Áttekinti a fetuin-A szerteágazó fiziológiás szerepét a kalcifikáció szabályozásában, az akut fázis válaszban, az elhízás és a diabetes mellitus kialakulásában, a szöveti regenerációban és a daganatos betegségekben. Bemutatja a vizsgált betegcsoportok főbb jellemzőit és az alkalmazott laboratóriumi és statisztikai módszereket.

A dolgozat felépítése:

A dolgozat magyar nyelvű, terjedelme 223 oldal, az értekezéshez 508 irodalmi hivatkozás kapcsolódik. A dolgozat kifejezetten igényes, jól áttekinthető, részletes tartalomjegyzék és rövidítésjegyzék segíti a dolgozat megértését. A bevezetés és célkitűzések 15 oldal terjedelemben kerülnek ismertetésre, a főbb módszereket és betegcsoportokat bemutató fejezet 3 oldal. Ezt követően a főbb kutatási eredményeit és az egyes eredmények diszkusszióját kilenc fejezetben ismerteti, minden fejezet tartalmazza az adott vizsgálata vonatkozó módszereket, a vizsgált beteganyagot és a diszkussziót. A főbb eredmények

bemutatása összességében 156 oldalt vesz igénybe. Az eredményeket számos szemléletes ábrával és táblázattal szemléltetve ismerteti. A megbeszélés a saját eredmények kritikus elemzése az irodalmi adatok tükrében, a témában megjelent legfontosabb közleményeket idézi. Az értekezés végén tárgyalja a fetuin-A további vizsgálatára vonatkozó javaslatait.

Helyesírási, stilisztikai és formai hibák (ezek részletes ismertetésétől a védésen eltekintek):

- 1: az 1.1 ábra kissé elmosódott
- 2: 18. oldal 3. bekezdés „emelkedettnek találták” helyesebb lenne „magasabbnak találták az egészséges kontrollokánál”
- 3: 18. oldal utolsó bekezdés 2. sor „partikulumok” helyesebben „partikulák”
- 4: 21. oldal, 2. bekezdés, 3. sor „Fetuin-A adása” inkább „Fetuin-A kezelés”
- 5: 42. oldal utolsó sor „az INR szinttel” helyesebben „az INR-értékével”
- 6: 43. oldal a táblázat alatt „rank korreláció” magyarosabban „rang korreláció”
- 7: 44. oldal 1. bekezdés 5. sor „erős korreláció” helyett szerencsésebb „szignifikáns korreláció”
- 8: 44. oldal 2. bekezdés, 4. sor: „messze a fetuin-A mutatta a legmarkánsabb különbséget” helyett „egyértelműen a fetuin-A mutatta a legmarkánsabb különbséget”
- 9: 45 oldal, 5. sor „meghalt” helyesebben „elhunyt”
- 10: 92. oldal utolsó bekezdés „tud differenciálni” inkább „differenciál”
- 11: 101. oldal, utolsó bekezdés „gyulladásos folyamatokban betöltött szerepe” helyesen „gyulladásos folyamatokban betöltött szerepe”
- 12: 125. oldal 2. bekezdés „bőven a normál tartományon belüli” helyesebben „egyértelműen a normál tartományon belüli”
- 13: 166. oldal alján „elemző programmal elemeztük” szerencsésebb lett volna „elemző programmal vizsgáltuk”.
- 14: 184. oldal, 2. bekezdés közepén: „ezekkel kittel meghatározott” helyesebben „ezekkel a módszerekkel meghatározott”

Saját eredményeik közül az alábbiakat emelem ki:

- 1: A rekombináns fetuin-A szabályozza a patkány embrió fibroblasztokból és izomsejtekből származó inzulin receptor tirozin kináz aktivitását.

- 2: A szérumbilirubin-A különböző májbetegségekben használható biomarker: alkoholos májcirrhosisban, primer biliaris cholangitisben, krónikus C-vírus hepatitisben és Wilson-kórban jó korrelációt mutat a prognózissal.
- 3: A gestációs diabéteszben a 3. trimeszterben szignifikánsan magasabb a fetuin-A koncentráció és korrelál az inzulinrezisztenciával.
- 4: Praeclampsziában és HELLP szindrómában csökken a szérumbilirubin-A koncentráció.
- 5: A fetuin-A elsősorban metabolikus úton (továbbá kisebb mértékben gyulladásos mechanizmussal) játszik szerepet az érlelésesedés folyamatában; a szérumbilirubin-A koncentráció fordítottan korrelál a kalcifikációs és a Bollinger score-ral.
- 6: Egészségesekben a fetuin-A rs4917 polimorfizmus alacsonyabb TNF α (TNFSF2) és magasabb leptin szinttel társul.
- 7: A PPAR α intron 7 G2467C polimorfizmus magasabb szérumbilirubin-A szinttel jár együtt, mint a non-C allél.
- 8: H. pylori pozitivitás gyakrabban fordul elő nem differenciált kötőszöveti betegségekben, mint más gyulladásos autoimmun betegségekben.
- 9: Hereditár angioneurotikus ödémában a szérumbilirubin-A koncentráció alacsonyabb, mint az egészségesekben, ugyanakkor roham alatt a szérumbilirubin szint növekszik.

Kérdéseim:

- 1: Az inzulin hatásának gátlása mellett milyen további funkcionális következményei lehetnek a fetuin-A poszttranszlációs modifikálásának?
- 2: A fetuin-A milyen molekulákhoz sejtekhez kötődhet? Létezik fetuin-A receptor?
- 3: A fetuin-A genetikai változékonyságának lehet szerepe az elhízásra való hajlamban? Milyen hatása lehet a pajzsmirigy hormonoknak a fetuin-A termelésre?
- 4: Hogyan alakul a fetuin-A szint hemochromatosisban, vagy a májtranszplantációt követően?
- 5: A fetuin-A milyen rutin klinikai alkalmazását javasolja májbetegségben? Elképzelhető olyan módosított Child-Pugh score vagy MELD score változat, ami a fetuin-A szintet is tartalmazza?
- 6: Lehet-e szerepe a szérumbilirubin-A koncentráció mérésének a praecclampsia és a HELLP szindrómába korai diagnosztikájában?
- 7: A máj és a zsírszövet mellett milyen más szövetekben termelődhet fetuin-A és mi ennek a klinikai jelentősége?

- 8: A fetuin-A termelésének a szabályozásában milyen gyulladásos és gyulladástól független tényezők vesznek részt?
- 9: Milyen napi ingadozást mutat a fetuin-A szérumszintje, milyen módon függ a táplálkozástól, mozgástól?
- 10: Milyen direkt bizonyíték (a korrelációs eredmények mellett) támasztja alá a fetuin-A részvételét az érlelmeszesedés folyamatában?
- 11: H. pylori pozitivitást hogyan befolyásolhatja az immunszuppresszív kezelés gyulladásos autoimmun kórképekben?

Összegzés:

Kalabay László nemzetközileg is elismert kutató, munkája jelentősen gyarapította a humán fetuin-A klinikai alkalmazhatóságára vonatkozó ismereteinket. A jól karakterizált betegcsoportok mintáinak vizsgálata és a kutatás transzlációs jellege jelentősen emeli a munka értékét. A kardiovaszkuláris betegségek és a krónikus májbetegségek világszerte igen komoly egészségügyi problémát jelentenek, Kalabay professzor munkája alapján mindkét betegcsoportban prognosztikus szerepe lehet a fetuin-A mérésének. Új biomarkerek azonosítása a személyre szabott orvoslásnak elengedhetetlenül fontos elemei. Az MTA doktori értekezésének a témájában két hallgatója PhD fokozatot szerzett. Kutatásai eredményei a napi klinikai gyakorlatban hasznosíthatóak. A dolgozat a jelölt saját tudományos kutatásainak eredményeire épül, a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak találom.

Budapest, 2021. március 26.



Dr. Nagy György
egyetemi tanár
az MTA doktora