

## Vélemény

**Dr. Ferencz Andrea**

**„A vékonybél autotranszplantáció kísérletes vizsgálata és  
különböző klinikai kórállapotok termoanalitikai monitorozása”**

**című MTA doktori értekezéséről**

Ferencz Andrea Tanárnő a hazai és nemzetközi kísérletes sebészeti közösség ismert és elismert személye. Oktatói, kutatói munkáját a Pécsi Tudományegyetem ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézetében kezdte, 2011-től a Semmelweis Egyetem ÁOK Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézet egyetemi docense. 2018-tól intézetvezető, illetve 2020-tól tanszékvezető.

A Jelölt fő kutatási területe a vékonybél autotranszplantáció során fellépő oxidatív stressz és a károsodások kivédési lehetőségeinek vizsgálata, valamint különböző klinikai kórképekben (psoriasis, pancreatitis, pancreas daganat, melanoma, emlőtumor) szenvedő betegek vérplazmájának termoanalitikai vizsgálata a betegek aktuális állapotának, a betegség súlyosságának, a gyógyszeres vagy műtéti kezeléssel való összefüggésének elemzésével. Emellett eredményes munkát végzett a nanotechnológiai módszerekkel előállított mesterséges „scaffold”-ok, a sebészeti technológiai innovációk alkalmazhatóságának vizsgálataiban, valamint az oktatásmódszertan fejlesztése terén.

A disszertáció fő témaköre a vékonybél ischaemia-reperfusio, amely a sebészet, az intenzív terápia, a laboratóriumi és képzőközpontú medicina, valamint ezeket a területeket segítő technológia fejlődése ellenére komoly kihívást jelent napjainkban is. Az ischaemia-reperfúziós folyamatok komplex pathofiziológiájának feltárása még nem mondható teljesnek, számos megoldatlan kérdés fogalmazható meg, leginkább az ischaemiás és a reperfúziós károsodások reverzibilitása - irreverzibilitása határának vonatkozásában. Ebben még nagyon sok az empirium és számos tényező befolyásolja a lokális és a szisztémás változásokat. Nem véletlen tehát, hogy a vékonybél ischaemia-reperfusio egyik klasszikus témaköre a kísérletes sebészeti kutatómunkának, amelyben a Jelölt Pécsen, majd később Budapesten komoly munkát végzett. A pécsi Kísérletes Sebészeti Műhely a témakörben nemzetközi szinten is jelentős eredményeket mutatott fel. Ilyen relációban is nagy örömmel vettem kézbe Ferencz Andrea doktori művét.

A disszertáció 205 oldalban készült, 117 ábra és 26 táblázat megjelenítésével. A Bevezetésben a szervelégtelenség és ezen belül a vékonybél jelentősebb szakasza hiányából vagy funkció kieséséből származó bélelégtelenség témaköréről tesz a Jelölt összegző gondolatokat, amelyből továbbszövi a részletes irodalmi áttekintést a vékonybél ischaemia-reperfusio klinikai hátteréről, kórlelettanáról, a komplex pathomechanizmus, valamint a vékonybél prezerváció és transzplantáció problémaköréről, kitérve az ischaemiás pre- és poszt-kondicionálás, valamint a szintén jelentős pécsi vonatkozású hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) a témában mutatkozó

létjogosultságára. Külön fejezet foglalkozik a differenciált pásztázó kalorimetria (DSC) módszeréről és alkalmazási lehetőségeiről. Az Anyag és Módszer fejezetekben pontosan dokumentált kísérletes modellekre és klinikai vizsgálatok részeként betegekből származó minták analízisére vonatkozó módszertani leírást olvashatunk, amely átfogó, pontos és dicséretesen részletes. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények legfontosabb eredményeit 60 oldalas fejezet mutatja be részletesen. A közel 40 oldalas Megbeszélés fejezet pontosan követi az egyes kísérletek témaköreit az eredmények kontextusba helyezésével, értelmezésével.

A vizsgálatok főbb eredményei és megállapításai az alábbiakban foglalhatóak össze:

1. A meleg ischaemia-reperfusio hatására a vékonybélben az ischaemiás idővel arányos súlyosságú oxidatív stressz és a bélfal minden rétegét érintő strukturális károsodás alakul ki. Csökken az endogén PACAP38 neuropeptid immunreaktivitása és súlyos metabolikus acidózis jelenik meg. A reperfusiókor alkalmazott ischaemiás poszt kondicionálás és az intravénásan adott exogén PACAP38 egyaránt mérsékli a károsító hatásokat.
2. A hideg konzerválás a prezerváció idejével arányos módon önmagában is csökkentette a bél szöveti károsodását. Az Eurocollins oldattal szemben a University of Wisconsin oldatban való konzerválás előnyösebb volt a szöveti szerkezet és a vér sav-bázis értékei tekintetében.
3. A konzervált és autotranszplantált bélszövet károsodásait az ischaemiás prekondicionálás klasszikus és késői formája, valamint az ischaemiás poszt kondicionálás is csökkenti. Ennek hátterében az NF-kappaB transzkripció faktor által aktivált sejtvédelem áll.
4. Hideg konzerválás csökkenti a bél endogén PACAP38 és PACAP27 immunreaktivitását. A konzerváló oldathoz adott „exogén” PACAP hatására a bélben emelkedik az immunreaktivitás, csökken az oxidatív stressz és a szöveti károsodás mértéke. Ennek hátterében az intracelluláris kináz útvonalak aktiválása és a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek expressziójának gátlása állhat.
5. Különböző klinikai kórképekben (melanoma malignum, emlőtumor, pancreas tumor, pancreatitis, psoriasis) a betegek vérplazmáinak differenciál pásztázó kalorimetriás mérései során kapott egyedi, de a betegségekre jellemző DSC-görbék összefüggést mutattak a betegség súlyosságával, előrehaladottságával vagy a kezelésre adott válasszal.

Formai értékelésként az alábbi összegző gondolatok, észrevételek fogalmazódtak meg:

1. A disszertáció szerkesztése és kivitelezése igényes, stílusa egységes. Meg kell azonban említeni, hogy összességében kissé terjedelmes műről van szó. Itt-ott talán túl bőszavú is és nem mindig egy doktori értekezésben megszokott megjegyzések és információk is



olvashatóak (pl. élethelyzetek, munkahelyek, vagy bizonyos körülményekre való utalások formájában).

2. Az értekezésben keveredik a magyaros és latinos írásmód, sokszor nem következetes módon.
3. A terjedelmes munka ellenére a gépelési hibák száma elhanyagolható.
4. Az irodalmi áttekintés részben több ábránál hiányzik a forrás megjelölése.
5. A klinikai résznél a lokalizáció, a méret, a klinikai kép és a társbetegségekre utaló információk hiányoznak. Érdeemes lett volna ezeket megjeleníteni.
6. További megjegyzésként fogalmazható meg, hogy az eredményeknél a szövettani ábrák kevésbé látványosak, lehetnek volna nagyobbak (5.2., 5.6., 5.15., 5.19., 5.24., 5.29., 5.32., 5.34, stb. ábrák).
7. Általában az ábrák feliratai, jelölései (szignifikancia) aprók, kevésbé látszik minden megfelelően.

Az értekezés tanulmányozása során az alábbi kérdések merültek fel:

1. A kísérletes munkában szereplő különböző állatfajok és az ember vonatkozásában az eredmények extrapolálhatósága hogyan fogalmazható meg? Ismert-e, lehet-e faji, nemi és korbéli különbséggel számolni a vizsgált paraméterek tekintetében?
2. A bemutatott kísérletek vonatkozásában számos helyen meglepően alacsony esetszámú csoportokat is kialakítottak (n=2, 3 vagy 4: 41., 48., 51., 53. és 56. oldalak). Miért került beállításra ez az elemszám? A kísérleteknél milyen módszerrel végezték a szükséges elemszám becslést?
3. A jelölt a dolgozatban Eurocollins és University of Wisconsin oldatban végzett statikus hideg perfúziót és konzerválást alkalmazott különböző fajok vékonybelén és megállapította, hogy a hideg konzerválás is okoz károsodásokat a szöveti szerkezetben. Mi a véleménye a normotermiás gépi perfúziós (normothermic machine perfusion: NMP) módszerről, melyet több szerv esetén is ígéretes megoldásnak írtak le? Van-e a NMP-nak, illetve az eljárásban művér alkalmazásának lehetősége és jelentősége vékonybél átültetés esetén?
4. A dolgozat 4. fejezetében, 8 modell esetében a bél szerkezeti károsodásait H&E festett metszeteken kvalitatív módon a Park-féle hisztológiai klasszifikáció kritériumrendszerének felhasználásával adták meg. Miért nem a Szerző által is említett, széles körben elterjedt Chiu-féle pontrendszert használták?
5. Mi tudható a PACAP jótékony hatásáról más ischaemia-reperfúziós folyamatokban és általában a szöveti regenerációban?
6. A PACAP dózist, adagolási módját mi alapján határozták meg? A felszívódás dinamikája, a lokális és a szisztémás hatások miként értékelhetőek?

7. A villus/cripta arány meghatározása egzakt értéket ad a bélfal hisztológiai kiértékelése során. A bélfal károsodás megelőzésére vagy kivédésére alkalmazott metodikák (pl. prekondicionálás, posztkondicionálás, PACAP, stb) közül melyik adta a leginkább megfelelő védelmet, ha ezt a paramétert nézzük?
8. Az 5.6. fejezetben ismertetett kísérletes ischaemia-reperfusiós modellben a differenciál pásztázó kalorimetriás (DSC) vizsgálatok eredményeit bemutató fejezet adatai felvetik azt a kérdést, hogy vajon miért csökkenhetett a kalorimetriás entalpia három órás meleg ischaemia után a teljes bél vonatkozásában. Hat órás meleg ischaemiában ez nőtt, hat órás hideg ischaemiában csökkent (5.53. és 5.56. ábra; 5.4. és 5.5. táblázat). Hogyan oldható fel ez az ellentmondás?
9. A különböző betegségekben, tumorokban a DSC vizsgálat közös nevezője miként fogalmazható meg? Tehető-e ajánlás erre a vizsgálatra vonatkozóan? Az akut fázis proteinek, a fibrinogén vagy más markerek tekintetében mennyivel mond többet ez a vizsgálat összevetve így a „klasszikus” laboratóriumi paraméterek analízisével?

Összességében Dr. Ferencz Andrea munkássága és MTA doktori értekezésének tartalma, színvonala alapján a nyilvános vita kitérését egyértelműen javaslom, sikeressége esetén az MTA doktora cím odaítélését támogatom.

Debrecen, 2023. június 29.



Prof. Dr. Németh Norbert  
az MTA doktora,  
egyetemi tanár, tanszékvezető  
Debreceni Egyetem ÁOK  
Sebészeti Műtéttani Tanszék