

Válasz Professzor Dr. Molnár Béla az MTA doktora opponensi véleményére MTA doktora pályázatommal kapcsolatban

Tisztelt Professzor Úr!

Hálásan köszönöm elismerő véleményét munkásságommal kapcsolatban és bírálói munkáját az „Új lehetőségek a gyomor-bélrendszer diagnosztikájában és kezelésében” című MTA doktori értekezésemről. Külön köszönöm a pályázatban ismertetett új eredmények kiemelését és javaslatát az MTA doktora fokozat odaítélésére.

Az opponensi kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

1. Az endoszkópia előtti parenterális pantoprazol kezelés hatásvizsgálati tanulmányában a pantoprazol csoportban $6,9 \pm 13,2$ óra, a NaCl csoportban $5,4 \pm 12,9$ óra volt az infúziós kezelés hossza az endoszkópia előtt. Professzor Úr észrevételezte a két időtartam közötti 1,5 órás különbséget. Az eltérésnek több oka volt, (bár a kezelési időtartamok közötti eltérés elsősorban a nagy szórás miatt nem szignifikáns) :
 - Két különböző időszak - 2007-2009 közötti és 2009-2011 közötti- adatait retrospektíven elemeztük.
 - A retrospektív vizsgálatban a két időszakban különböző ügyeleti ellátási protokollok voltak érvényben.
 - A pantoprazol csoportban- amelyben az előkészítő infúzió kezelés 1,5 órával volt hosszabb- szignifikánsan több (9,2 %)beteg érkezett shock tüneteivel, mint a NaCl csoportban (3,2 %), $p=0,06$. A shocktalanító kezelés, a keringés rendezése és a betegek előkészítése az endoszkópiára a pantoprazol csoportban emiatt hosszabb időt vett igénybe.
2. Az endoszkópos vérzéscsillapítás utáni intravénás pantoprazol és ranitidin kezelési multicentrikus és multinacionális vizsgálatban osztályunkon 84 beteget randomizáltunk, ez az esetszám az összes esetszám 6,7%-a. A saját adataink átfedtek a nemzetközi eredményekkel. Randomizált betegeink Forrest szerinti megoszlása az alábbi volt: Forrest Ia 12 (14,2%), Forrest Ib 47 (5,9%), Forrest IIa 25 (29,8%). A pantoprazol csoportban 2,3%-os (1/43), a ranitidin csoportban 4,8%-os (2/41) újvérzési arányt találtunk.
3. Az új endoszkópos vérzéscsillapító módszerek közül az első közlések óta a Hemospray

hazánkban is elterjedt és a hazai módszertani ajánlások közé is bekerült. A gyártó és forgalmazó a Hemospray munkahelyi használatát felkészítő elméleti és gyakorlati képzéshez kötötte. A hazai képző programokat 2012-2016 között osztályunk endoszkópos laboratóriumában tartottuk.

A klipp-endoloop kombinációt csak esetenként és csak ún. rescue terápia formájában végeztük osztályunkon a közlés óta. Szélesebb körű hazai alkalmazásáról adatot nem találtam.

4. Az akut fekélyvérzés sikeres vérzéscsillapítás utáni tervezett ellenőrző endoszkópiák sem a hazai, sem a nemzetközi irányelvekbe nem kerültek be. Az Európai Endoszkópos Társaság (ESGE) 2015-s, majd 2021-es kezelési irányelve sem javasolja a „second look” endoszkópia általános bevezetését (Referencia 18,19). Saját osztályunkon a fekélyvérzők 24-72 órán belüli tervezett ellenőrző endoszkópiáját egyéni döntés alapján csak azoknál végeztük el, akiknél az aktív, Forrest Ia típusú spriccelő vérzés endoszkópos megállítása szokatlanul nehezen és többszörösen kombinált módszerrel volt csak elérhető. Ezekben az esetekben a váratlan, alattomos újravérzés gyakori és a megismételt endoszkópos vérzéscsillapítás tapasztalatunk szerint sokszor szükséges.
5. A vékonybél kapszulás endoszkópos képanyag értékelésekor mesterséges intelligencia (AI) alapú tanuló algoritmust mi nem használtunk. A colorectalis polypok szövettani leletének megállapítására kifejlesztett szoftver tanuló algoritmusát az alábbiak szerint állítottuk be:

Az Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction (AIPHP) szoftver betanítása a polypok alaki tulajdonságainak számszerűsített értékei (feature) alapján történt. Öt feature-t hozzárendeltük minden polypképhez. A hisztológiai leletek hozzáadásával létrejött a 373 sorból álló táblázat. Ez a táblázat szolgált a betanítás alapjául. Ezután a support vector machine (SVM) módszerrel klasszifikáltuk az adatokat. Az SVM összefüggést keresett arra, hogy az öt feature milyen algoritmusához lehet hozzárendelni a szövettani leletet. A szoftver betanítása 373 polypkép felhasználásával történt oly módon, hogy ciklikusan váltakozva a polypképek 90%-át betanításra, 10%-át tesztelésre alkalmaztuk.

Opponens Úr kérdésében felsorolt AI modellek közül az AI alapú large language modell és a generative AI módszerek kipróbálását is tervezzük a későbbiekben.

Saját további mesterséges intelligencia alapú polyp vizsgálatainkban - mint azt az

értekezésemben is jeleztem - az „egy polyp- több kép” eljárást és az erre alapozott deep learning típusú neural network szoftver betanító polyp felismerő módszert tervezzük alkalmazni.

6. Az első vékonybél kapszulás endoszkópiás közleményünk óta az obskurus vérzésekben végzett kapszulás vizsgálatok diagnosztikus hozama („diagnostic yeald”) számottevően javult. Az esztergomi munkacsoporttal közösen 2009-ben írt közleményünkben (Referencia: 120) obskurus vérzésekben 78,7%-os eredményességgel mutattuk ki a vérzésforrást. Multicentrikus vizsgálatban Rondonotti E és munkatársai 2010-ben 62,5%-os vékonybél kapszulás diagnosztikus eredményességgel mutattak ki obskurus vérzésekben (Rondonotti E és munkatársai, Eur J Gastroenterol Hepatol 2010 Nov;22(11):1380-1386.).
7. A COX-2 inhibitorok tanulmányozása során az 5. évben, a 2 évvel a korábban celecoxibbal kezelt csoportban több új adenomát észleltünk, mint a korábban placeboval kezeltékben. Vizsgálatunkban a celecoxib kezelés felfüggesztését követően kialakult új adenomák és elsősorban kis adenomák nagyobb arányát ún. „unnaturális”, túlkompensációs hatásnak, azaz - Professor Úr megfogalmazásával egyetértve - rebound effektusnak minősítettük. A jelenséget a COX-2 gátló hatás elmaradására vezettük vissza.
8. A COX-2 gátlók molekuláris hatásmechanizmusáról az irodalmi adatokra támaszkodva igyekszem válaszolni Professor Úr kérdéseire.
A humán tumor sejtekre általában jellemző a COX-2 overexpressio és a tumorigenezisben a COX-2 központi szerepet játszik. A szelektív COX-2 gátlók csökkentik a prostaglandin szintézist, restaurálják az apoptosist és gátolják a carcinoma sejtek proliferációját is. Ezzel szemben az aszpirin típusú non-szelektív NSAID szerek nem csak a proinflammatorikus COX-2 hatást gátolják, hanem a COX-1 enzimet is és így thrombocita diszfunkciót, gastrointesztinális fekélyt és vesekárosodást okoznak. Colon carcinoma szövetkultúrákban a COX-2 gátlók sejttömeg növekedést indukáló hatását észlelték (HCA-7 és Moser-S), de csak a COX-2 enzimet expresszálóokban, más tumorsejtekben (HCT-116 tumorsejtek) ilyen hatást nem észleltek. Az NS-398, egy új COX-2 gátló szer, az apoptosist indukálja a prosztata carcinoma sejtvonalban, de meglepő módon az S/1KA colon carcinoma sejtekben is, amelyek nem expresszálnak COX-2-t. Ez az apoptosist indukáló hatás az oxidatív phosphorylatio kikapcsolása és az anti-apoptotikus hatású Bcl-2 protein termelés down-regulációján alapszik. Ez a hatásmechanizmus már a külső mitochondrialis membran permeabilitásának regulációján történik. Újabb vizsgálatok szerint a COX-2 mRNA és a

COX-2 protein expresszió meghatározó módon a vesében, agyban, gerincvelőben és dominánsan a pancreas szigetsejtekben is zajlik. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a COX-2 inhibitor hatás sejttípustól függő és némileg csökkentik a jelenlegi COX-2 gátló szerek generális carcinoma prevenciók potenciálját, de nem hátráltatják a sikerességet a humán carcinoma kezelésben.

9. Professzor Úr a COX-2 gátlás celluláris folyamatokban játszott szerepéről feltett kérdésére is csak a szakirodalom adatainak felhasználásával kísérhetek meg válaszolni. A kérdést mi magunk nem vizsgáltuk. Az irodalomban tájékozódva a COX-2 inhibíciónak senescence modulált sejtszintű folyamataival találtam összefüggést (Kim SR és munkatársai, *Mechanisms of Ageing and Development* 2008;129(12):706-713.). A COX-2 gátlók kulcsszereplők az öregedés („aging”) folyamatában. Kutatás tárgya az, hogy a COX-2 pro-inflammatorikus aktivitása játszik-e szerepet az aging folyamatában vagy a COX-2 gátlók mérséklék az aging-et (öregedést). A kérdés eldöntésére COX-2 inhibitorok hatását dermális fibroblast izolátumokban celluláris senescence modellben vizsgálták. A COX-2 katalitikus aktivitása és a szelektív COX-2 gátló celecoxib egyaránt akcelerálták a senescence folyamatot.

A non-szelektív COX-2 inhibitorok senescence reguláló hatása nem korrelált sem a szövetek celluláris reaktív oxigén szintjével, sem a p53 valamint a p21 protein szintekkel. A vizsgálok összefoglaló megállapítása szerint a szelektív COX-2 gátlók modulálják a humán bőr fibroblast sejtek senescence folyamatát, de ez a hatás a COX-2 indukálta katalitikus enzim aktivitástól független úton valósul meg.

10. A vékonybél polypok és carcinomák kemoprevenciójában a COX-2 gátlók mellett a folsav szerepét is vizsgálták. Professzor Úr kérdés formájában a két kemoprevenciók eljárás (celecoxib és folsav) hatás és mellékhatás összehasonlítását kezdeményezte. A DNS szintézisben, repair-ben és a metilációban a folsav az 1-carbon metabolikus út részeként vesz részt. Ennek a metabolikus útnak a károsodása része a carcinogenetikus folyamatoknak.

A folsav pótlással és folsav hiánnyal kapcsolatos vizsgálatok ellentmondásosak. Egyes vizsgálatok a folsav hiányt, más vizsgálatok a folsav suplementációt a colorectalis carcinoma kialakulás rizikó faktorának találták (Kim YL és munkatársai, *Curr Pharmacol Rep*: 2016;2:21-33.; Choi SW és munkatársai, *J Nutr* 2000;130:129-132 és Lindzon GM és munkatársai, *Carcinogenesis* 2009;30:1536-1543.). Két metaanalízis egybeeső következtetése szerint nincs meggyőző evidencia arról, hogy az átlag vagy akár magas

vastagbél rák rizikójú populációban a folsav a colon carcinoma és a colorectalis adenoma hatásos kemoprevenziós szere lenne (Carroll C és munkatársai, Aliment Pharmacol Ther 2010;31:708-718; Qin T és munkatársai, Sci Rep 2015;5:12044.).

A polypectomiák, colorectalis adenomák endoszkópos eltávolítása után kontrollált vizsgálatban a napi 600 µg folsav hatását vizsgálták a colon nyálkahártyában 6 hónappal a polypectomia után. A folsavpótlásban részesülő karon a polypectomia körüli colon szövetmintáiban a folsav koncentráció növekedését és az aberráns DNS biomarkerek csökkenését észlelték. A közleményben jelzik, hogy adverz eseményt nem észleltek (O'Reilly és munkatársai, The Journal of Nutrition 2016; doi:10,3945/jn. 115.222547.).

A folsav pótlás lehetséges mellékhatásáról ugyanakkor figyelemfelkeltő összefoglaló közlemény jelent meg a Gastroenterology-ban, mely szerint a folsavpótlás az adenoma formációval szemben védő hatású, de a már kialakult colorectalis carcinomában elősegíti a progressziót (Arber N, Levin B, Gastroenterology, 2008;134:1224-1237.).

Ismételten köszönöm Professzor Úr gondos bíráló munkáját. Tisztelettel kérem, hogy a munkám bírálatra adott válaszaimat és az irodalom elemzésére alapozott válaszaimat is fogadja el.

Győr, 2024. június 24.



Dr. Rác István