

## **Sejtaktivációs mechanizmusok és új biomarkerek vizsgálata akut, illetve krónikus gyulladással járó kórképekben**

Az orvostudomány számos diszciplínája közül kiemelkedik a laboratóriumi medicina. Ez az a szakterület, ahol az elméleti eredmények értéke talán a leghamarabb felmérhető a klinikai gyakorlatban, illetve, ahol a klinikai megfigyelések alapján feltett kérdésekre célzottan lehet laboratóriumi körülmények között kutatást építeni.

dr. Nagy Béla eddigi tudományos munkássága ezt a megállapítást teljes mértékben igazolja. Felkért bírálóként áttekintettem doktori disszertációját, ami közel 200 oldalban összegezte 17, nemzetközi, magas presztizsű folyóiratban megjelent közleményének eredményeit és megállapításait.

Kutatásai során az alapszintű in vitro modellektől kezdve állatkísérleteken át klinikai vizsgálatok során, komplex metodikai fegyvertár felhasználásával markánsan bővítette a trombocitákkal, egyes gyakori és súlyos betegségek trombociták működésére gyakorolt hatásával kapcsolatos ismereteket. Ezen túl vérbeli laboratóriumi szakemberként egy új(abb) gyulladós biomarker, a HE4 klinikai alkalmazását is vizsgálta.

Eredményei kapcsán kiemelendő, hogy

1. Rámutatott a thrombocyta PKC $\theta$  izoenzim vérlemezke aktivációs folyamat regulációjában, a stabil vérrögképződés kialakulásában játszott szerepére.
2. A trombociták miRNS-háztartásának a megváltozását jellemezte 2-es típusú diabetes mellitusban.
3. Obezitásban a thrombocyták aktiváltsági szintjét, az ennek háttérében levő molekuláris pathomechanizmusokat leírta, illetve a klinikai állapottal való kapcsolatát jellemezte
4. Egyes szeptikus állapotokra jellemző citokin környezetben a megakaryocyta-thrombocyta RNS profil vizsgálata és kapcsolódó kísérletek alapján kimutatta a vérlemezke-eredetű mikropartikula hatását az endothelsejt diszfunkcióra
5. A koronárisztentek egyes típusai és az endothelsejt-aktiváció eltérései közötti kapcsolat esetében jelezte a miRNS szintek szerepét, leírta a sztentből felszabaduló everolimus endothelsejtműködésre gyakorolt hatását
6. A HE4 vérszint tisztás fibrózisban a predikció és kezelés monitorozására való felhasználására vonatkozóan tett gyökeresen új megfigyeléseket.

A disszertáció áttekintése során néhány kérdésem merült fel. Ezek a kérdések a megállapításokat nem vonják kétségbe, bírálóként csak szeretném jobban átélni a téma összetettségével kapcsolatos problémákat, a kutatással kapcsolatos kihívásokat.

1. Sztentbeültetéssel kapcsolatos kérdések:
  - a. A BMS és a DES indikációs területe kissé eltér (BMS-t akkor alkalmaznak, ha a tartós antiaggregációs kezelés kontraindikált). Ez elméletileg azzal járt, hogy a két betegcsoport klinikai jellemzői eltértek egymással. Mi a véleménye, befolyásolhatta-e ez az eredményeket?

- b. A betegek akut infarktus kapcsán kapták-e a sztentet, vagy pedig 'prevenációs' céllal? Ha keverten, akkor volt-e különbség a kétféle indikáció esetében kapott eredmények tekintetében?
    - c. A DES sztenteknek csak egy része bocsát ki everolimuszt, másik része más szereket, pl. paklitaxelt ad le. Miért pont az everolimuszos DES vizsgálata mellett döntött?
  2. Szepszissel kapcsolatos kérdések:
    - a. A szepszis általában valamilyen alapbetegség talaján jön létre, erre pedig gyógyszert kapnak a betegek. A szeptikus vizsgálat esetében milyen gyógyszerek alkalmazása volt megengedett? A szeptikus, gyógyszer-naív betegeknek mit lehet tudni az alapbetegségéről?
    - b. Szepszist különböző típusú kórokozók okozhatnak, ez a szisztémás LPS expozíciót eltérő mértékben befolyásolhatja. A klinikai vizsgálat során megfigyeltek-e eltérést a Gram pozitív és a Gram negatív szepszisben szenvedő betegek esetében?
  3. Diabeteses- obesez vizsgálattal kapcsolatos kérdések:
    - a. A betegek jelentős részénél az anyagcsere-kontroll szuboptimális volt (a HbA1c mediánérték jóval a célérték felett volt). Mi a véleménye, a T2DM betegek esetében alkalmazott kezelés (pl. orális antidiabetikum és/vagy inzulin) önmagában befolyásolhatta-e a trombocitákon tett megfigyeléseket? Megjegyzés: Ugyanebben a csoportban a koleszterinszint jóval a magyar átlag alatt volt, de sztatinkezelést nem említett. (Érdekes jelenség, hogy rossz vércukorkontroll mellett a vérzsírszintek nem voltak emelkedettek).
    - b. Volt egy külön obez csoport, amelyiknek nem volt vércukor-háztartási zavara és nem volt társbetegsége sem. Milyen módszerrel zárták ki az esetükben a csökkent glükóztoleranciát? A társbetegséget hogyan definiálták?
    - c. A 93. oldalon az obez (átlagosan 37 kg/nmtf) társbetegség nélküli 56 beteg egyikének sem volt dyslipidemiája. Mi a véleménye, ez mennyire általános ebben a populációban, ill. az ebben a dyslipidemia nélküli csoportban kapott eredményeket mennyire lehet általánosítani? Ugyanitt: vannak adatok a cigarettázásra vonatkozóan is. Mi a tapasztalata, mennyire lehet a dohányzásra vonatkozó adatokban megbízni, ill. rákérdeztek-e a passzív dohányzásra is?
  4. A HE4 szinttel kapcsolatos kérdések:
    - a. A HE4 szintet többek között az életkor és a tápláltsági állapot (BMI) is befolyásolja. Hogyan változnak az értékek, ha a HE4 szintet a BMI-re korrigálja? (Megjegyzés: CF-ben a BMI célértéke férfiak és nők esetében 23, ill. 22 kg/nmtf. A betegek közel felénél kezelés előtt is magasabb volt a BMI-je a célértéknél, ami optimális kezelést jelezhet.)
    - b. A HE4-et az epiteliális sejtek termelik. Mi a véleménye, a HE4 emelkedésnek a CF-ben gyakori pancreas-érintettség is lehet-e az oka? Ha CF-s beteg pancreas enzimet kap (és ezzel a pancreasra háruló teher csökken), akkor csökkenhet-e a HE4 szint?
  5. Sejtvonallakkal kapcsolatos vizsgálatok:
    - a. A 2-s típusú DM egyik integráns eleme a magas glükózsztinten túl az inzulin rezisztencia. Mi a véleménye, az in vitro kísérletekben magas glükózsztintnek kitett MEG01 sejtvonallal (melyeknél az inzulin rezisztencia nem feltétlenül van jelen) mennyire jól modellezi ezt az állapotot?

- b. A megakariociták komplex csontvelői környezetben működnek. In vivo egy adott stimulusra (pl. LPS) adott válaszukat nemcsak a stimulus maga, hanem a stimulus által a környezet által adott reakció is befolyásolhatja. A szeptikus megakariocita in vitro modellt milyen egyéb játékosokkal javasolná kiegészíteni, vannak-e erre próbálkozások?
- c. Egyes adatok szerint az antibiotikumok, pl. penicillin befolyásolják a trombocita-funkciót. A MEG-01 sejtvonalas kísérletben ez a hatás jelen lehetett?
- d. A sejtvonalakon alapuló kísérletekben FBS-t használt. Az FBS mindenféle növekedési faktort tartalmaz. Mi a véleménye, ezek per se hatást gyakorolhattak-e az eredményekre? Ha igen, akkor pl. mennyire lehetett a 10%-os FBS-t alkalmazó kísérleteknek az eredményére alapozni a 15% FBS-t alkalmazó kísérletek során?
- e. A miRNS vizsgálatok egy részénél az RNU-43 gént használták referencia génként. A szakirodalom számos egyéb gént említ; miért pont ezt választották?

A feltett kérdésektől (és a rájuk adott válaszoktól) függetlenül a munka teljes mértékben kielégíti az akadémiai doktori címmel kapcsolatos feltételeket.

Fontosnak tartom azt is kiemelni, hogy a jelen disszertációban szereplő megfigyeléseken túl a jelölt számos más kutatási területen dolgozott vezető, illetve közreműködő kutatóként, amit több mint 70 közleménye jelez. Nemzetközi szinten is elismert kutatói munkája mellett aktív szerepet játszik a betegellátásban, valamint az egyetemi graduális és posztgraduális oktatásban is.

Összefoglalva tehát a jelölt habitusa, a bemutatott disszertációban szereplő adatok, vizsgálati eredmények és az ezek alapján tett mértéktartó következtetések alapján a jelölt megfelel az akadémiai doktori cím viselőjétől elvárt kritériumoknak, számára a doktori cím odaítélését teljes mértékben javaslom és támogatom.

Budapest, 2024 április 22



dr. Várhelyi Barna

felkért bíráló