



Válasz Dr. Vásárhelyi Barna opponensi véleményére

Nagyon köszönöm Vásárhelyi Barna Professor úrnak a doktori értekezésem gondos áttanulmányozását, munkám eredményeinek kiemelését, azok elfogadását és elismerő szavait. Megjegyzéseire, kérdéseire az alábbiakban szeretnék tisztelettel válaszolni:

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

1) A tanulmány megtervezése során figyelembe vettük a Professor úr által is említett klinikai körülményeket. A két kohorsz között a szűkület súlyosságában és a vaszkuláris lézió típusában (A/B1/B2/C) tapasztalt különbségek ($P=0,06$) magyarázzák meg, hogy a betegek miért kaptak végül DES-t BMS helyett. A sztent típusától függetlenül minden beteg 100 mg aszpirint kapott az operáció előtt, amit 600 mg clopidogrel és 100 IU/ttkg nem-frakcionált heparin kezeléssel egészítettek ki az operáció alatt. A sztentelés után volt különbség a gyógyszerelésben: a 100 mg/nap aszpirin mellé a betegek 75 mg/nap clopidogrelt kaptak a BMS beültetés esetén 1 hónapon keresztül, míg DES esetén 1 évig, ez a különbség az 1. hónap végéig tartó betegkövetést nem befolyásolta. A betegcsoportok összeállításakor törekedtünk még arra, hogy a betegek korban és nemben illesztettek legyenek és nem volt különbség a társbetegségek (pl. DM2, magasvérnyomás vagy hiperkoleszterinémia) jelenlétében, továbbá a dohányzási szokásokban sem (6. táblázat). A két csoport között nem volt jelentős különbség a felhasznált sztentek számában, hosszában és átmérőjében. A két eltérő koronárisztent-beültetés hatásának összehasonlításához, bár számos gyártó által készített sztenttípus létezett már akkor a vizsgálat időpontjában, ugyanolyan BMS (Integrity®), illetve everolimus gyógyszerrel bevont DES (Xience®) sztentet kaptak a bevont betegek és ugyanaz a kardiológus végezte a beavatkozásokat.

2) A betegek akut infarktus kapcsán kapták-e a sztentet, vagy pedig 'prevenciós' céllal? Ha keverten, akkor volt-e különbség a kétféle indikáció esetében kapott eredmények tekintetében?



2) A betegek stabil anginában szenvedtek mindkét betegcsoportban, a sztentbeültetés prevenció céljával, tervezett időpontban történt a kardiológiai státusz javítása érdekében. Az akut myocardialis infarktus a kizárási kritériumok között szerepelt a hematológiai betegség, daganatos kórkép, korábbi sztentelés és egyéb krónikus gyulladásos, illetve autoimmun kórképek mellett. Részben ennek is köszönhető, hogy a majd' kétéves bevonási időszak alatt egy mérsékelt betegszámot sikerült elérni, ugyanakkor alkalmas volt kellő statisztikai erő mellett szignifikáns különbségek kimutatására.

3) A DES sztenteknek csak egy része bocsát ki everolimuszt, másik része más szereket, pl. paclitaxelt ad le. Miért pont az everolimuszos DES vizsgálata mellett döntött?

3) A vizsgálatunk időszakában a DES sztentek közül az everolimust kibocsátó sztenteket használták a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetében a legtöbbször, amennyiben nem BMS-t kapott a beteg, ezért az ilyen beavatkozásban részesült beteg körében láttuk azt biztosítva, hogy kellő nagyságú mintaszámot el tudunk érni a BMS betegekkel szemben. Rákeresve a más, citotoxikus gyógyszerrel bevont DES típusokra és azok összehasonlító vizsgálataira, a 3 évig tartó ún. SPIRIT-tanulmány az everolimust kibocsátó sztentet jobbnak találta a mortalitás és sztenttrombózis rizikó tekintetében, mint a paclitaxellel bevont sztentet (Dangas GD, et al. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:914-22.). A humán vizsgálatok mellett találtam egy malacmodellen végzett kísérletsorozatot is, amelyben a diabeteses állatok paclitaxellel (PES), illetve everolimusszal bevont sztentet (EES) kaptak. Azt tapasztalták, hogy a PES-sel történt beavatkozás után fokozottabb gyulladás, több nekrotikus érterület, nagyobb mértékű endothelsejt/simaizomsejt apoptózis és tartósabb fibrinlerakódás látszódott, mint a EES-t követően (Sheehy A, et al. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:75.).

4) 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?

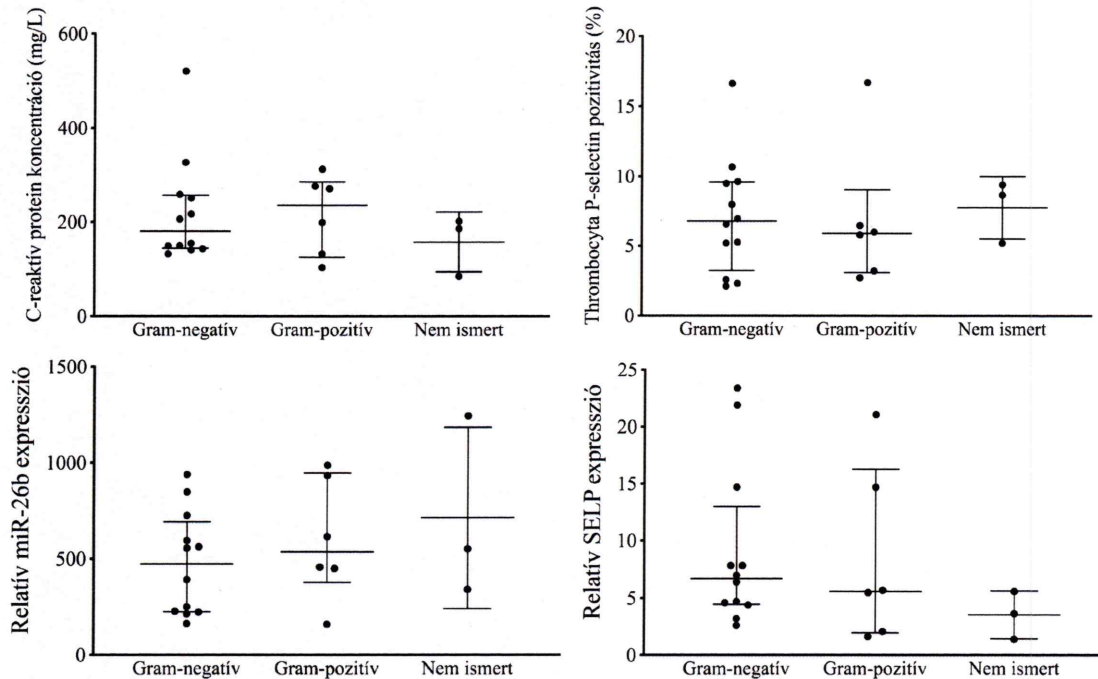
4) Bár a Debreceni Egyetem intenzív osztályain több száz szeptikus beteget kezelnek évente, az életveszélyes klinikai állapot kialakulásának hátterében különböző alapbetegségek állnak. A tanulmányunk tervezése során törekedtünk arra, hogy minél homogénebb beteganyagot



dolgozzunk fel a thrombocyta RNS expresszió vizsgálatokhoz. A beválogatás során a 21 beteg közül 18 szenvedett súlyos tüdőgyulladással járó szepszisben, 3 pedig uroszepszisben. A szepszis kialakulását megelőzően 9 fő már *per os* antibiotikum kezelésben részesült háziorvosi előírásra, mely nem bizonyult hatékonynak és végül szepszisbe progrediálódott. Alapbetegségüket illetően a 21 szepszises betegből 14 beteg krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD), míg 5 másik fő 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett, és orális antidiabetikumot szedtek. Kiemelendő, hogy a szepszises és a kontroll csoport között nem volt különbség a vérlemezkefunkciót gátló gyógyszerek használata tekintetében, ami befolyásolhatta volna az eredményeket.

5) 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?

5) A szeptikus betegmintákból a Gram pozitív baktériumok (n=6) közül a *Streptococcus pneumoniae* és *Staphylococcus aureus*, a Gram negatív baktériumok (n=12) közül az *Escherichia coli* és *Haemophilus influenzae* baktériumokat tenyésztették ki, míg 3 fő esetén nem volt beazonosított baktérium, de a szepszis klinikai kritériumai megvoltak. Utólagos ellenőrzés alapján eredményeinket a baktériumok típusa jelentősen nem befolyásolta: hasonló mértékű szisztémás gyulladás mellett statisztikailag nem szignifikáns különbséget találtunk a felszíni P-selectin expresszióban, a thrombocyta miR-26b, valamint a SELP mRNS szintekben. Tekintettel arra, hogy a bevont betegek több, mint felének Gram-negatív fertőzése volt, ezért az *in vitro* vizsgálatokat LPS-sel modelleztük mint fontos TLR4 receptor stimulátor.



6) 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).

6) A DM2-s betegek beválogatása során törekedtünk olyan betegektől mintát venni, akiknek az orális antidiabetikum kezelés ellenére továbbra is magas volt a HgA1c értéke. Így a tartósan fennálló hiperglikémia direkt hatását meg tudtuk vizsgálni a thrombocytosis funkcióra vonatkozóan, míg a gyógyszerhatás véleményem szerint kevésbé volt befolyásoló tényező. A jól beállított orális antidiabetikum (pl. metformin) - megfelelő beteg „compliance” mellett - a vércukorszint normalizálása révén jelentősen csökkentheti a thrombocytosis aktiváció mértékét (Formoso G, et al. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(3):231-7.). Az új típusú készítmények, pl. a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2) gátlók (pl. apagliflozin) szintén kedvezően befolyásolják az atherotrombotikus rizikót: LDL-receptor hiányos (hiperkoleszterinémias)



egerekben jelentősen csökkent a thrombin generáció és kevesebb P-selectin pozitív vérlemezke volt mérhető a keringésben már 8 hetes kezelés után (Kohlmorgen C, et al. *Diabetologia*. 2021;64(8):1834-1849.). Az össz koleszterin és az LDL-koleszterin koncentrációban nem volt szignifikáns különbség az obez kontrollok és a DM2-csoport között, mivel valóban mindkét csoportban sztatín kezelésben részesültek a résztvevők, ugyanakkor a DM2 és az obez kohorsz meglehetősen magas BMI értékükkel jelentősen eltértek a normál kontrolloktól, így lehetőségünk nyílt a súlyos elhízás hatásának vizsgálatára is egészséges személyekkel szemben.

Mivel kiegészítő inzulin kezelés a mintavétel előtt nem állt fenn egyik DM2 beteg esetén sem, így annak befolyásoló hatásáról ezen betegek körében nem tudok beszámolni. Korábban megállapításra került, hogy az inzulin normál körülmények között mérsékli a vérlemezke aggregációt a P2Y12 útvonal gátlásán keresztül. DM2-ben az inzulin hatásának fokozatos elvesztése miatt megnő ezen receptor-mediálta szignalizáció működése, fokozódik a vérlemezkék reaktivitása és egyúttal csökken az ADP-receptor gátló gyógyszerek hatékonysága (Ferreira IA, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(2):417-22.). Ugyanakkor az exogén inzulin kezelés után ellentmondásos eredményeket publikáltak: míg voltak olyan tanulmányok, ahol az inzulin protektív hatását igazolták a mikrovaszkuláris eltérések jelentős csökkenése révén (Muis MJ, et al. *Diabet Med*. 2005;22(2):118-26.), addig mások az ADP-indukálta thrombocytá aggregációt inkább fokozottabbnak találták inzulin mellett, mint a nem inzulin kezelésben részesült diabeteses betegekben (Angiolillo DJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):298-304.).

7) 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?

7) Ebben az obez kohorszban a csökkent glükóztolerancia az éhomi glükóz szint (< 7,0 mmol/L) és az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) 120. perces eredménye (< 7,8 mmol/L) alapján került kizárásra. Társbetegségnek tekintettük ebben a vizsgálatban a magasvérnyomás betegséget, a DM2-t és a diszlipidémiát.

8) 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.

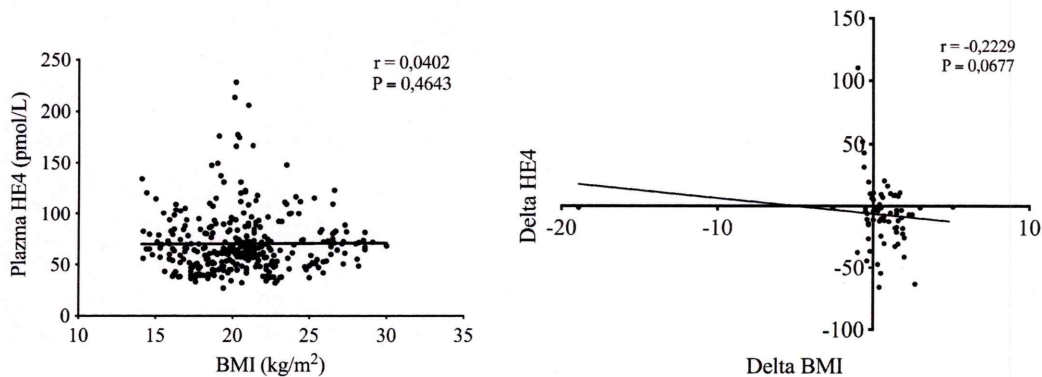


az ebben a dyslipidemia nélküli csoportban kapott eredményeket mennyire lehet általánosítani? Ugyanitt: vannak adatok a cigarettázásra vonatkozóan is. Mi a tapasztalata, mennyire lehet a dohányzásra vonatkozó adatokban megbízni, ill. rákérdeztek-e a passzív dohányzásra is?

8) Valóban nem nevezhetjük általánosnak ezt a populációt és egyben kissé „mesterkél” is. A tanulmány tervezése során ugyanis igyekeztünk az obez kohorszon belül 2 alcsoportot létrehozni, hogy a diszlipidémia/hipertónia/előrehaladott IMT közvetlen hatását vizsgáljuk a thrombocyta aktivációra hasonló BMI és haskörtérfogat értékek, valamint dohányzási szokások mellett. A betegek a beválogatásukkor egy részletes adatlapot töltöttek ki, akik önkéntesen nyilatkoztak a dohányzási szokásaikról. A passzív dohányzásra külön nem kérdeztünk rá, mert nehezen ellenőrizhető információ.

9) 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 korigálja? (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.)

9) A plazma HE4 szintek és a BMI nem korrelált egymással ebben a beteganyagban. Ez azt jelentheti, hogy bár a tápláltsági állapot javulása a gyógyulást előre jelzi és jobb légzésfunkciós státuszt feltételez, mégis a kapcsolat a két paraméter (abszolút és delta formája) között csak áttételes. A betegek kezelés előtti állapotáról több részletet nem tudok megosztani, mivel egy korábbi nemzetközi tanulmány (PROSPECT-study) részeként voltak ezek a külföldi CF-es betegek beválogatva, akiknek a fagyasztott mintáit retrospektív módon mértük le HE4-re, viszont a *lumacaftor/ivacaftor* kezelés hatására már 3 hónap után szignifikáns BMI emelkedés (+0,52 kg/m²) volt mérve.



10) 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?

10) Tekintettel arra, hogy CF-ben a tüdőn kívül a hasnyálmirigy exokrin (és endokrin) funkciói károsodhatnak, ezért valóban felmerül annak lehetősége, hogy a pancreas eredetű HE4 is hozzájárulhat a keringésben mérhető magasabb fehérje koncentrációhoz. Bár az egyik vizsgáltunkban a hasnyálmirigyelgtelen CF-es betegekben a HE4 szérumkoncentrációk szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egészséges pancreas funkcióval bíró betegekben (122,2 [84,1-149,6] pmol/L vs. 96,8 [73,8-108,8] pmol/L; $P=0,037$) hasonló légzésfunkció mellett, mégis direkt *in vitro* evidenciánk jelenleg nincs arra vonatkozólag, hogy a CFTR-csatorna diszfunkció a hasnyálmirigy ductális sejtjeiben mennyivel járulhat hozzá a CF-es vérmintákban mérhető magasabb HE4 szintekhez. Bár nincs adatom arról, hogy a pancreas enzim kezelés modulálná-e a fokozott HE4 szekréciót, azt feltételezem, hogy maga az enzimpótlás talán nem, inkább ductális sejtekben a CFTR-specifikus kezelés járulhat hozzá a HE4 expresszió csökkenéséhez.

11) A 2-es típusú DM egyik integráns eleme a magas glükózsztinten túl az inzulin rezisztencia. Mi a véleménye, az *in vitro* kísérletekben magas glükózsztintnek kitétt MEG01 sejtvonallal (melyeknél az inzulin rezisztencia nem feltétlenül van jelen) mennyire jól modellezi ezt az állapotot?

11) A MEG-01 sejt kultúrán végzett *in vitro* kísérletek során a médiumba magas koncentrációban hozzáadott glükózzal (33 nM) valóban csak a hiperglikémiás körülményeket



biztosítottuk, hasonlóan, mint egy korábbi tanulmányban tették (Westerweel PE, et al. *PLoS One*. 2013;8:e60357.). Ugyanakkor az inzulinrezisztencia additív hatását ily módon nem modelleztük, pl. exogén inzulin hozzáadásával, ami szintén hozzájárulhat a thrombocyták túlzott aktiválódásához és a megakaryocyták abnormális működéséhez. Ugyanakkor DM2-ben elsősorban a kóros glikémiás állapotnak köszönhető, hogy akár alacsonyabb koncentrációjú agonista hatására is bekövetkezhet a thrombocyta aggregáció, ami megnövekedett TXA₂ szintézishez vezet (Ferroni P, et al. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1282-91.). A diabeteses vérlemezkékben kimutatható továbbá nagyobb ic. Ca²⁺ mobilizáció, fokozott tirozin kináz foszforiláció, kevesebb NO és több reaktív oxigéngyök (ROS) termelődése, míg a felszíni glikoproteinek nem enzimatis glikációja is bekövetkezik. A magas Ca²⁺ koncentráció számos thrombocyta aktivációs mechanizmust indukál, többek között bizonyos PKC izoenzimek funkcióját. A ROS termékek felszaporodása vérlemezkéfehérje nitrációhoz vezet, ami inaktíválja a sarcoendoplazmaticus reticulum Ca²⁺-ATPáz enzimét, és ez még magasabb ic. Ca²⁺ szintet okoz fokozott calpain aktivációval, ami felelős számos thrombocyta fehérje proteolíziséért (Ferreiro JL, et al. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7:251-9.). A thrombocyta aktivációjától függő gyulladáshoz vezető mediátorok, pl. CD40 ligand (CD40L), P-selectin, és a nemrégiben leírásra került LIGHT protein fokozott expressziója még több heterotipikus aggregátum és mikropartikula termelődését segíti elő, ami jól érzékelteti a trombo-inflammáció kialakulásának a veszélyét (Kahn SE, et al. *Lancet*. 2014;383:1068-83.). Kóros szénhidrátháztartásban a vérlemezkék RNS expressziója is jelentősen megváltozik, ami szintén hozzájárulhat a kóros vérlemezke reaktivitáshoz. Hu és munkatársai a miénkhez nagyon hasonló hiperglikémiás körülmények között vizsgálták a MEG-01 sejteket *in vitro*, illetve diabeteses patkányokból izolált megakaryocytákat *in vivo*, hogy a P2Y12 expresszió mRNS és fehérjeszinten valóban fokozódik, amiben a magas glükóz koncentráció által indukált NF-κB útvonalnak van jelentősége (Hu L, et al. *Circulation*. 2017;136:817-33.). Szintén ilyen hiperglikémiás endothelsejt kultúrában az endothelsejtek működése is jelentősen eltért, amikor a kóros glükóz szint által lecsökkentett miR-24 szint emelkedett vWF expresszióhoz és szekrécióhoz vezetett (Xiang Y, et al. *Blood*. 2015;125:3377-87.).

12) 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?

12) Az előbb említett hiperglikémiás kondíciókhoz hasonlóan ez esetben is egy konkrét agonista hatását vizsgáltuk, hogy feltérképezzük, bakteriális szepszis esetén az LPS képes-e hasonló TLR4-mediálta szignalizációt és RNS szintű változásokat előidézni a megakaryocytákban, mint a vérlemezkékben (Beaulieu LM, et al. *Thromb Res.* 2010;125(3):205-9.). Valóban ilyenkor *in vivo* számos más citokin/kemokin is felszabadul, ami más receptorokon keresztül további aktivációs mechanizmusokat indukálhatnak, pl. a TNF- α a TNFR1 receptoron, vagy a thrombopoietin a THPO receptoron keresztül, amik szintén megtalálhatók a megakaryocyták felszínén. Ráadásul más TLR-en keresztül is stimulálódhatnak a megakaryocyták, pl. Gram-pozitív baktérium eredetű peptidoglycan által TLR2-n keresztül (Beaulieu LM, et al. *Blood.* 2011;117(22):5963-74.). Jelenleg nem ismert olyan irodalom, amely szerint egy „citokin-koktél” használtak volna a szeptikus megakaryocyták modellezésére. Inkább az ún. coecum ligációs és punkciós (CLP) szepszises egérmódellet alkalmazták ilyen célra. Egyik ilyen vizsgálat szerint az LPS is képes penetrálni az állatok csontvelőjébe és a megakaryocyták fokozott IL6 mRNS expressziót mutattak (Shannon O. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;5(1):27-37.).

13) Egyes adatok szerint az antibiotikumok, pl. penicillin befolyásolhatják a trombocita-funkciót. A MEG-01 sejtvonalas kísérletben ez a hatás jelen lehetett?

13) A MEG-01 sejteket a forgalmazó ajánlása szerint többek között 100 U/mL Penicillint is tartalmazó RPMI-1640 médiumban tenyésztettük 37 °C-on, 5%-os CO₂ és 95%-os relatív páratartalom mellett. Ez biztosítja azt, hogy az úszósejtek életben maradhassanak, *in vitro* stimulálhatók legyenek, így ezzel a technikai körülménnyel sajnos számolni kell. Úgy gondolom, hogy mivel a kontroll mintákban is egységesen ugyanolyan médiumot használtunk, és az LPS hatása ehhez képest került értékelésre, ezért, ha történt is kis mértékű sejtaktiváció, ez érdemben nem befolyásolta az erős agonistának számító LPS mellett kapott eredményeinket.



14) 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?

14) Az előző válaszban megfogalmazott hasonló okokból voltunk kénytelenek FBS-t is használni. A korábbi protokollok szerint a MEG-01 sejtek esetén a 10%-os FBS (López E, Berna-Erro A, et al. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):969-81.), a HUVEC sejteknek a 15%-os FBS az optimális (Sun X, et al. *J Clin Invest.* 2012;122:1973-90.). Mivel két különböző vizsgálatsorozatról van szó, ezért nem érzem aggályosnak, hogy eltérő FBS koncentrációt használtunk. A transzfektálás hatékonyságát ugyanakkor befolyásolhatta az FBS tartalom és a sejtek növekedése, ezért a transzfekciót csökkentett FBS tartalmú (2-3%) médiumban végeztük.

15) A miRNS vizsgálatok egy részénél az RNU-43 gént használták referencia génként. A szakirodalom számos egyéb gént említ; miért pont ezt választották?

15) Erre vonatkozólag az irodalomban nincs egyértelmű javaslat, hogy a sok referenciagén közül melyik a legalkalmasabb. A fő kritérium a génnel szemben, hogy az adott experimentális körülmények között stabil expressziót mutasson, amit a mérések beállításakor mindig teszteltünk. Az RNU-48 olyan kis nukleáris RNS, ami számos betegség, illetve körülmény között is stabilan expresszálódik, ezért alkalmas a miRNS eredmények normalizálására. Kipróbáltuk az U-6 és U-18 referencia géneket is, amelyek a MEG-01 sejtekben szintén alkalmasnak bizonyultak, de a thrombocyta mintákban kevésbé expresszálódtak, ezért végül az RNU-43-at választottuk. A TaqMan Open array mérésekhez a normalizálásához a thrombocyta mintákhoz RNU-48-at (ez volt gyárilag a lemezen), a plazma mintákhoz expressziós változást nem mutató miR-24-et, míg a miRNS specifikus qPCR vizsgálatokhoz RNU-43-t használtunk (Czimmerer Z, et al. *PLoS One.* 2013;8:e55168.). Extracelluláris miRNS vizsgálatokhoz újabban már „spike-in” kontrollt használunk, ami egy exogén miRNS (cel-miR-39) mintákhoz való hozzáadásár és kvantálását jelenti.



**DEBRECENI
EGYETEM**

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Laboratóriumi Medicina Intézet
H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 94.
Tel: 52/340-006, Fax:52/417-631

Végezetül még egyszer nagyon köszönöm Professzor úr gondos munkáját, elismerő véleményét és számos érdeklődő kérdését. Tisztelettel kérem, hogy a kérdéseire adott válaszaimat elfogadni szíveskedjen.

Debrecen, 2024. szeptember 10.

Dr. Nagy Béla