



Prof. Dr. Klivényi Péter  
tanszékvezető egyetemi tanár

## BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

BAGOLY ZSUZSA

### „HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK CEREBROVASZKULÁRIS KÓRKÉPEKBEN: ÚJ BIOKÉMIAI ÉS KLINIKAI VONATKOZÁSOK”

című MTA doktori értekezéséről

A jelölt a disszertációban a hemosztázis különböző aspektusait tárgyalja ischaemiás cerebrovaszkuláris kórképekben. Az igen hosszú, összesen 201 (!) oldal terjedelmű (amelyből csak a tudományos rész is 167 oldal), igényesen szerkesztett, magyar nyelvű disszertáció 66 ábrát és 27 táblázatot tartalmaz. A munkát a saját közleményeinek felsorolása után, 346 hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék zárja. A disszertáció szerkezete nagyjából arányosnak tartható, a 43 oldalnyi bevezetést a célkitűzések követik 2 oldalon, 3 betegcsoport köré felépítve. Külön fejezetet szentelt a jelölt az alkalmazott módszereknek, ill. a statisztikai elemzéseknek összesen 21 oldalon. A szokásos elv szerint ezt követi az eredmények és a megbeszélés fejezetek mintegy 96 oldalon át, amelyet az új eredmények összefoglalása követ. A formai követelményeknek megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék, illetve a rövidítések jegyzéke, valamint a disszertáció végén található a szerző tagolt publikációs jegyzéke is.

Az értekezés felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű előírt *formai* követelményeinek, azonban azt az alaposág jegyében számos helyen kissé túlzónak érzem. Ezek közé tartozik a bevezetés fejezet is ahol a számos olyan részletes információ található, amely tankönyvi adat és a tudományos munkához csak áttételesen csatlakozik (például a neurológiai skálák, vagy a stroke terápiák részletes ismertetése). Ez a részletesség végigkíséri az egész munkát, és megmutatkozik a számos (és gyakran bonyolult) ábra és táblázat beillesztésében, ill. a nagyszámú irodalmi hivatkozásban is, amelyek között szintén számos tankönyvi tétel hivatkozása is megtalálható. E nagy terjedelem jelentősen megnehezíti a bíráló (és az olvasó) tájékozódását, az új tudományos eredmények pontos azonosítását.

A doktori mű alapjául szolgáló 20 angol nyelvű tudományos közleményből 11 D1/Q1 besorolású és közülük 17 esetben a jelölt első vagy utolsó szerző. Ezek kivétel nélkül a PhD fokozat megszerzését követően jelent meg. A jelen munkához közvetlenül nem kapcsolódó további 47 szintén javarészt kiemelkedő besorolású dolgozat is feltüntetésre került. Ez a kiemelkedő és folyamatos tudományos publikálás számomra egy jelentős tudományos karrier szakasz lezárását mutatja.

Az értekezésben számos új tudományos eredményt sorol fel a jelölt szakirodalomban ismert tény, de annak hazai megerősítése még nem történt meg, és vannak, amelyek nemzetközi szinten is új eredménynek számítanak.

**Ezek közül az alábbiakat tartom a legjelentősebbeknek:**

1. Elsőként írták le egy nagyobb létszámú, intravénás trombolízisben részesülő AIS kohorszban egyes hemosztázis és fibrinolízis tényezők szintjeinek a változását a trombolízis kezelés során.
2. Megállapították hogy a súlyosabb AIS-t szenvedett betegek esetén a VWF antigén szintek a betegek beérkezésekor szignifikánsan magasabbak, míg az a2-PI szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az enyhébb stroke-ot elszenvedett betegekhez képest.
3. Igazolták hogy a trombolízist követően azonnal és 24 órával később detektált emelkedett FVIII és VWF antigén szintek a rossz hosszú távú kimenetel független rizikótényezői.
4. Kimutatták, hogy a FXIII-A p.Val34Leu polimorfizmus jelentős hatással volt az alvadék méretére in vivo és in vitro kísérletes körülmények között egyaránt.
5. A hemorrhagiás transzformációval a vizsgált hemosztázis paraméterek közül csak a felvételnél mért alacsony  $\alpha$ 2-PI, valamint lízis utáni emelkedett VWF antigén szintek mutattak szignifikáns kapcsolatot. Az általunk vizsgált kohorszban a PAI-1 5G/5G genotípus a lízis követő intrakraniális vérzés független prediktorának bizonyult.
6. Kidolgoztak egy módosított, PGE1-et tartalmazó ADP-indukálta trombocita aggregációs módszert, mely a clopidogrel hatás tesztelésére alkalmasnak bizonyult.

7. megállapították, hogy a FVIII aktivitás és a VWF antigén szint a pitvarfibrilláló betegekben szignifikánsan emelkedett a kontrollokhoz képest mind az intrakardiális, mind a perifériás vérmintákban.
8. Kimutatták, hogy a pulmonális véna izoláció előtt a megszakítás nélküli orális antikoaguláns kezelés jelentősen gátolja a hemosztázis aktiválódását, valamint, hogy a dabigatran hatásosabb gátlást biztosít az intrakardiális hemosztázis aktivációja és következményes fibrinolízissel szemben, mint a VKA.

**Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim, megjegyzéseim és kérdéseim:**

1. A közlemények részében a véralvadási kaszkád ill. a fibrinolízis aktuális változásait tanulmányozta a jelölt magyar akut ischaemiás stroke-on átesett betegekben. A magyar betegpopuláció jellegzetességeit tekintve elmondható, hogy közülük sajnos számos alkoholbeteg is található. Mivel a hemostasisban részt vevő faktorok döntő többsége a májban keletkezik, így joggal felmerül a kérdés, hogy vajon a májérintettség hogyan befolyásolja az eredményeket. Ennek ellenére csak a thrombocyta aggregációs vizsgálatoknál került ez megemlítésre a májfunkció. A többi vizsgálatnál, hogyan zárták ki a májérintettséget?
2. Epidemiológiai adatok támasztják alá azt a megfigyelést, hogy azok az egyéneknél akiknél a XI faktor hiány vagy deficiencia van, azok között az ischaemiás stroke előfordulása sokkal alacsonyabb. Ennek a kórállapotnak a genetikai formája különösen gyakori az askenázi zsidó leszármazottak között, míg a szerzett formája a májbetegségek között. A jelölt végzett-e XI faktor aktivitással kapcsolatos vizsgálatokat és vajon ezek hogyan befolyásolnák az eredményeiket?
3. A Leyden mutáció az egyik leggyakoribb hereditér eltérés a hemostasisban. Ennek ellenére 5 heterozygota és 5 homozygota beteg került tanulmányozásra, amely megítélésem szerint nem alkalmas statisztikai elemzésre és valamiféle következtetések levonására.
4. Az utóbbi időben került előtérbe a Protein Z szerepe a véralvadásban, illetve az ellene (és más véralvadási faktorok ellen) képződő antitestek szerepe a vascularis események kialakulásában. Ennek szerepéről van-e információja a jelöltnek, illetve elképzelhetőnek tartja-e, hogy ezek az antitestek befolyásolhatják-e az eredményeit.

5. A thrombin antithrombin komplex szint megemelkedését tapasztalták az intracardiálisan nyert vérmintákban pitvarfibrilláció esetén. Azonban van arra vonatkozólag is hogy a TAT szint az elzáródás közelében és a stroke etiológiájától függően is más-más értéket mutathat. Végeztek-e arra vonatkozólag vizsgálatokat, hogy a TAT szint hogyan változik a különböző etiológiájú stroke-ok esetében, ill. hogy stroke-ot nem elszenvedő, de pitvarfibrilláló betegeken ez hogyan változik?
6. Sőt azt is felmerült, hogy a TAT szint korrelál a vérzéses transzformáció gyakoriságával. Erre vonatkozólag végeztek-e elemzést?
7. A hemostasis vizsgálatok során a thrombolyisben részesült betegek analízisének a klinikai hatékonyság megítélésére a 90 napos időpontot választották, holott az irodalomban legtöbbször a 30 napos állapot értékelik. A rövidebb időtartam választásnak az lehet az oka, hogy a 30 és a 90 nap közötti állapotváltozásban nemcsak a stroke, hanem az azt követő rehabilitáció hozzáférhetősége, ill. az ápolás minősége is szerepet játszhat. A munkájukban miért a 90 napos időpontot választották?
8. A clopidogrel rezisztencia vizsgálatok kapcsán mind a nem specifikus, mind a jelölt munka csoportja által vizsgált specifikus tesztekben magas (megkockáztatom igen magas) rezisztenciát, vagy gyenge hatást mutattak ki. Ennek hátterében azért genetikai faktorok szerepe szokott felmerülni, de ismert, hogy az ezért felelős CYP2C19\*2 polymorfizmusok előfordulása a kaukázusi populációban 2-5% közé tehető. Akkor a fennmaradó esetekben mi játszhat szerepet a rezisztencia kialakulásában?
9. A BMI is befolyásolhatja a trombocytá aggregáció szerek hatékonyságát/hatástalanságát. Érdekes módon a jelölt munkáiban vizsgált esetekben a páciensek csak túlsúlyosak voltak, holott a mindennapi gyakorlatban a vascularis betegek sokszor (súlyosan) elhízottak. Ennek mi lehetett az oka?
10. Tudomásom szerint arra nézve nem végeztek vizsgálatokat (és ezzel kapcsolatban az irodalom sem egységes), hogy a laboratóriumi clopidogrel rezisztencia, hogyan korrelál a klinikai rezisztenciával/hatástalansággal, holott ez lenne az egyik legfontosabb paraméter.

A megjegyzések és kérdések nem érintik alapvetően az értekezés megítélését. A bíráló véleménye szerint a jelölt átfogó aktivitása, jelentős új tudományos eredményeket tartalmaz, melyeket hiteles adatokkal támasztott alá. A jelölt tudományos eredményei több esetben új

kutatási irányokat indítottak el és jelentős hatást eredményezett ezen a területen. Ismételten kiemelném, a jelölt széleskörű és folyamatos publikációs és pályázati aktivitását, a széles metodikai repertoárját, valamint külön kiemelném a direkt munkájának klinikai irányultságát.

A doktori munka tudományos eredményei kielégítik az MTA doktori cím megszerzésének követelményeit.

A nyilvános védés kitűzését javaslom, sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését messzemenőleg támogatom.

Szeged, 2024. augusztus. 14.



Dr. Klivényi Péter  
tanszékvezető egyetemi tanár  
az MTA doktora

