

Válaszok Prof. Dr. Pongrácz Judit Erzsébet tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktorának doktori értekezésem bírálatában feltett kérdéseire

Hálasan köszönöm professzor asszonynak a dolgozatombírálatába fektetett munkáját, az alapos szakmai elemzést és elismerő megjegyzéseket, amelyek rendkívül megtisztelők számomra.

Kérdéseire válaszaim a következők:

1. Hálózatanalízissel azonosított, miRNS-ek, a miR-200c-3p, a miR-124-3p és a miR-30a-5p csökkent expressziót állapítottak meg, melyet a TCGA-adatbázisból származó független betegcsoport felhasználásával validáltak világossejtes veserák mintákon. A hármas miRNS transzfekcióval tovább vizsgálva, majd funkció analízissel kimutatták, hogy sejtmigráció és invázió, immun állapot, mind az azonosított miRNS-ek szabályozása alatt álló gének hálózatának függvényei.

1/1 A modellezés kapcsán primer tumor és metasztázisban is mérve összehasonlításra kerültek a miRNS szintek. Volt-e lehetőség mérni, illetve felmerült-e annak a lehetősége, hogy plazmában vagy szérumban keringő exoszómákban megtalálhatóak-e ugyanezek a miRNS-ek?

Igen, szérumban és vizeletben is vizsgáltuk a miRNS profilt világossejtes veserákos betegeknél. A kérdéses három miRNS egyikének expressziója sem változott a betegektől származó szérumban vagy vizeletmintákban az egészséges kontrollokhoz hasonlítva. Megjegyzendő, hogy ennek a három miRNS-nek az expressziója csökkent a daganatszövetekben, míg biomarkerként talán azokat könnyebb alkalmazni, amelyeknek fokozott az expressziója.

Összevetve a három vizsgálatot, mindössze 2 közös miRNS-t azonosítottunk a daganatszövetek vs. szérumban, valamint 4 közös miRNS-t a daganatszövetek vs. vizeletminták összehasonlításban. Ezek közül mindössze egy, a miR-142-3p változott azonos irányban, mely a mind a szöveti, mind a szérumban mérésénél magasabb expressziót mutatott a daganatos mintákban.

Bár több vizsgálat igazolta a miR-142-3p emelkedett mennyiségét világossejtes veserákban, ennek keringésben betöltött szerepének megítélése rendkívül nehéz, mivel ez a miRNS a humán szövetek összehasonlításában elsősorban hemopoetikus sejtekben expresszálódik magas szinten. A miR-142-3p jellegzetes magas szintje a vérképző sejtekben arra utal, hogy alapvető funkcionális szerepet játszik a vérképzésben és az immunitásban, melyet miR-142-3p knock out állatkísérletek is igazoltak. MiR-142-3p hiánya funkcionálisan károsodott B és T-sejteket eredményezett, ami immunhiányt okozott, de emellett neutrofilek proliferációja és kemotaktikus migrációs válasza is károsodott. A keringésben emelkedett miR-142-3p szintet írtak le több daganattípus esetében is, mint pl. emlőrákban, gyomorrákban vagy vastagbél-daganatokban. Ez utalhat akár egy aspecifikus tumor-immunválaszra is, így szerepét a keringésben veserák vonatkozásában nehéz megítélni.

Sharma S. Immunomodulation: A definitive role of microRNA-142. Dev Comp Immunol. 2017 Dec;77:150-156.

Pritchard CC et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Mar;5(3):492-497.

Fan HB et al. miR-142-3p acts as an essential modulator of neutrophil development in zebrafish. Blood. 2014 Aug 21;124(8):1320-30

Domenico TD et al.. Upregulation of microRNA 142-3p in the peripheral blood and urinary cells of kidney transplant recipients with post-transplant graft dysfunction. *Braz J Med Biol Res.* 2017 Apr 3;50(4):e5533.

Zhang Y et al. MicroRNA-142-3p promotes renal cell carcinoma progression by targeting RhoBTB3 to regulate HIF-1 signaling and GGT/GSH pathways. *Sci Rep.* 2023 Apr 12;13(1):5935

1/2 Milyen molekuláris változások vezetnek oda, hogy a metasztázisokban tovább csökken a tumor szuppresszor miR-124-3p? Ismert-e a miR-124-3p szabályozó mechanizmusa?

A metasztázisokban általában csökkent tumorszuppresszor miR expressziót várunk. Ezek oka elsősorban a gátolt transzkripció lehet. A miR-124-3p érett miRNS-t kódoló gének a genomban 3 lókuszon helyezkednek el, ezek közül kettő a 8-as, egy pedig a 20-as kromoszómán (hsa-mir-124-1, -2 és -3: MI0000443, MI000444 és MI000445). A három miRNS gén működését összesen 19 transzkripciós faktor szabályozza, mely interakciókat kísérletesen validáltak pl. kromatin-immunprecipitációval vagy luciferáz riporter esszéivel (PMID: 27167114; 24752868; 26071557; 33550188; 33172931; 32207045; 29502204; 29309750; 31493246; 30844390; 25156079; 20811575). Egyik ilyen transzkripciós faktor a MYCN, amely onkogénként jelentős szerepet játszik metasztázis képződésben és kimutatták, hogy gátolja a hsa-mir-124-1 és a hsa-mir-124-3 gén expresszióját. Mindenképp megjegyzendő azonban, hogy ezek az interakciók különböző sejttípusokban kerültek leírásra, így világossejtes veserák esetén validálásra szorulnak. A kísérletesen validált transzkripciós faktorok mellett a TransmiR v3.0 adatbázis alapján a 3 miRNS génexpressziójának szabályozásában összesen 143 transzkripciós faktor szerepe prediktált a különböző típusú szövetekben, így további vizsgálatok szükségesek a pontos mechanizmusok feltárására.

2. A betegekben kialakuló gyógyszerrezisztencia hátterében álló mechanizmusok feltárása céljából in vitro és in vivo rezisztenciamodelleket hoztak létre. A kontroll, szenzitív és rezisztens daganatokat karakterizálták, majd funkcionális vizsgálatokkal miRNS target validálást végeztek, hogy igazolják a miRNS-mRNS párok funkcióját.

2/1 Kimutatható volt-e, hogy az erek permeabilitása változik-e a TyrK gátló anti-angiogenikus szerek alkalmazása esetén?

Irodalmi adatok alapján a szunitinib egereknek szájon át történő kezelése csökkentette az erek permeabilitását amellet, hogy gátolta az új erek képződését és a meglévő érrendszer regresszióját eredményezte (Osusky et al. 2004; Mendel et al. 2003).

A permeabilitás funkcionális vizsgálata in vivo festékek (pl. Evans Blue) bejuttatásával lehetséges, amelyet követően a szerv feldolgozásával mérhető az erekből történő extravazáció festéktől függően spektrofotometriával vagy fluoreszcens detektálással. Felületes pl. ablak-preparátumok esetében intravitális mikroszkópia alkalmazható, esetleg kisállat MRI-vel kontrasztanyagok képalkotás is lehetséges. Saját vizsgálatunkban ezekhez hasonlóra nem volt lehetőség, azonban indirekten a génexpresszió változásokból is következtethetünk az erek permeabilitás változására: pl. a „tight junction” és „adherens junction” gének elemzésével, melyek közvetlenül szabályozzák az erek falának zártságát (pl. CLDN5 (Claudin-5); OCLN (Occludin); TJP1 (ZO-1); CDH5 (vaszkuláris endothél (VE)-cadherin)). Ezek csökkent expressziója gyakran fokozott permeabilitással jár. Vagy, bizonyos gyulladásos és permeabilitást fokozó faktorok (VEGFA, TNF- α , IL-6, IL-1 β , MMP9, ANGPT2), melyek emelkedett expressziója szintén fokozott permeabilitásra utalhat. Bár a felsorolt gének egyike sem mutatott szignifikáns génexpressziós eltérést a szunitinib szenzitív és rezisztens daganatokban a kontrollhoz képest, a génexpressziós profil gén ontológiai elemzése során a sejt permeabilitás funkció

(„permeability of cells”, $p = 6,40E-03$), illetve annak aktivációs z-score-ja egyértelműen permeabilitás fokozódást mutatott a szunitinib kezelés hatására a kontrol tumorokhoz képest, mely a csökkent CLDN2 (claudin 2), CLMP (CXADR-like membrane protein), CXCL8 (chemokine (C-X-C motif) ligand 8) és THBD (thrombomodulin) expressziójának volt köszönhető a génkészlet dúsulási analízis alapján. Ugyanezen 4 gén expressziójának a további csökkenése a permeabilitás további csökkenéséhez vezethetett a rezisztens tumorokban a szunitinib szenzitív daganatokhoz képest, melyet szignifikánsan jelzett a permeabilitás funkció p értéke ($p = 0,0064$) és az aktivációs z-score ebben az összehasonlításában is.

Mendel DB, Laird AD, Xin X et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337.

Osusky KL, Hallahan DE, Fu A et al. The receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248 impedes endothelial cell migration, tubule formation, and blood vessel formation in vivo, but has little effect on existing tumor vessels. *Angiogenesis* 2004; 7: 225–233.

Christensen JG. A preclinical review of sunitinib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor with anti-angiogenic and antitumour activities. *Ann Oncol*. 2007 Sep;18 Suppl 10:x3-10.

Sara M. Weis, *Evaluating Vascular Leak In Vivo*, Methods in Enzymology, Academic Press, Volume 444, 2008, Pages 99-114, ISSN 0076-6879, ISBN 9780123743138, [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)02805-X](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)02805-X).

2/2 Minden tumorra ugyanolyan mechanizmussal értelmezhető-e a gyógyszerrezisztencia kialakulásának ténye, vagy tumor típus specifikusan módosul az aktivált miRNS hálózat és ennek következtében a jellemző jelátviteli útvonalak?

Az általunk vizsgált két antiangiogenezis gátló hatásmechanizmusa hasonló, azonban spektrumunkban különböznek. Míg a szunitinib erőteljesebben blokkol sejtfelszíni receptor tirozin kinázokat (elsősorban VEGFR, PDGFR, c-KIT), addig a szorafenib kettős hatással bír: gátolja az angiogenezist (VEGFR, PDGFR) és emellett a tumorsejt proliferációt is befolyásolja a MAPK/ERK jelátvitelen gátlásán keresztül.

Ha gyógyszerrezisztencia alatt a szunitinib és szorafenib rezisztenciát értjük, akkor itt a hasonló hatásmechanizmus magyarázhatja a hasonló gyógyszerrezisztencia mechanizmusát, nevezetesen az érbefogást, amelyet mind veserákban, mind hepatocelluláris karcinómában igazoltunk. Ezek molekuláris háttere azonban sejtspecifikusan különböző volt. Bár mindkét esetben az EMT folyamata és egy fokozott migrációs aktivitás magyarázta a jelenséget, molekuláris szinten a szenzitív vs. rezisztens daganatok összehasonlításakor a két modellben (veserák és hepatocelluláris karcinóma) a transzkriptom és miRNome eredmények csak átfedők voltak. Míg a két tumor modellben 21 jelátviteli útvonal változott közösen, 126 olyan miRNS-ek által szabályozott jelátvitelt azonosítottunk, mely eltérő volt a két daganattípus között. Azaz, a hasonló „fenotípus” háttérben sejtspecifikus miRNS és transzkriptom eltérések álltak. Más hatásmechanizmusú gyógyszerek vizsgálatánál más rezisztencia mechanizmus léphet fel, pl. szerzett rezisztencia mutáció vagy target gén amplifikáció, de ezek lehetnek reverzibilis eltérések is, mint pl. alternatív jelátviteli útvonalak aktivációja vagy a tumormikrokörnyezet modulációja.

Ou X, Gao G, Habaz IA, Wang Y. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitor-targeted therapy and overcoming strategies. *MedComm* (2020). 2024 Aug 24;5(9):e694.

Kuczyński EA, Sargent DJ, Grothey A, Kerbel RS. Drug rechallenge and treatment beyond progression--implications for drug resistance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Oct;10(10):571-87

3. Az agyalapi mirigy onkocitómáit összehasonlítva a normál hipofízis szövetekkel, a teljes miRNS profil-t összesen 54 eltérően kifejeződő miRNS-t azonosított PitNET onkocitómában és 8 miRNS-t visszatérő onkocitómákban vs. primer tumorban. Az mRNS expressziós adatok újraelemzésével 485 különböző expresszált gént azonosítottak, melyek leginkább a sejtciklust befolyásolták.

3/1 Terveznek-e, avagy lehetségesnek tartja-e, hogy a Drosha szint helyreállítása terápiás célponttá váljon?

A jelenlegi miRNS terápiás alkalmazások általában szintetikus miRNS-t vagy miRNS inhibitorokat alkalmaznak. Tumorsuppresszorok funkciójának visszaállítása nehezebb, gondolva akár a *BRCA1/2* génekre vagy *TP53*-ra. A ClinicalTrials.gov adatbázis adatai alapján egyelőre nem fut olyan klinikai vizsgálat, amely a DROSHA szint visszaállítását célozná, és az irodalomban sem találtam olyan közleményt, amely akár kísérletesen vizsgálta volna ennek hatását a daganatok vonatkozásában. Mindenesetre traumás agysérülés (traumatic brain injury, TBI) esetében hatékonynak bizonyult a DROSHA funkció indirekt helyreállítása a neuroprotektcióban (Huang et al. 2024). A TBI egy multifaktoriális kaszkádot foglal magában, amelyben a különböző kinázok, például a ciklinfüggő kináz 5 (Cdk5) aktivációjának fontos szerepe van. A mechanizmus, amellyel a Cdk5 neuronális károsodást idéz elő tisztázatlan, azonban kimutatták, hogy a DROSHA enzim a kórosan aktivált Cdk5 egyik kulcsfontosságú szubsztrátja. A Cdk5 csökkenti a DROSHA expresszióját és súlyosbítja az idegkárosodást TBI-ben. Bizonyították, hogy a Cdk5 gátlók alkalmazásával a DROSHA expresszió fenntartása neuroprotektív hatással bírt, így az indirekt DROSHA moduláció hasznos terápiás célpont lehet.

Huang, L. et al. Maintaining Drosha expression with Cdk5 inhibitors as a potential therapeutic strategy for early intervention after TBI. *Exp Mol Med* 56, 210–219 (2024)

3/2 Csupán feltételezés szintjén kérdezem, hogy hogyan látná esetleg megvalósíthatónak a Drosha szint helyreállítását és ez elegendő lehetne-e a hipofízis onkocitómák gyógyításához?

A hipofízis onkocitómák kialakulásában központi elem a mitokondriális komplexek károsodása. Ebben a daganattípusban a nukleáris genomra nem jellemző a genetikai eltérés, de a mitokondriális DNS szomatikus mutációi igen és a légzési lánc komplexek működése károsodik. Metabolikus elemzéssel bizonyították, hogy az oxidatív foszforiláció csökkenését a kóros mitokondriumok replikációja kompenzálja és a glikolitikus aktivitás nem emelkedik. Ennek mintegy kiegészítője lehet az általunk leírt globális miRNS expresszió csökkenés, amely a citrát ciklusban az ACO2 expressziójának emelkedéséhez vezet. Az ACO2 amellett, hogy részt vesz a citrát ciklusban, része a mitokondriális légzési komplexeknek (I., II. és III. komplex), amelyek elősegítik az elektrontranszportot. A citrát ciklus második lépése során katalizálja a citrát izocitráttá történő átalakulását. Az ACO2 csendesítésével humán fibroblaszt sejtekben csökkent a proliferáció: a sejtciklus S fázisba történő belépésének és a DNS szintézis csökkenése volt kimutatható (Konieczna A et al. 2015).

Mindezek miatt hipofízis onkocitómában a miRNS szabályozás helyreállítása a mitokondriális komplexek kijavitása nélkül véleményem szerint valószínűleg nem lenne elegendő a betegség gyógyításához.

A génexpresszió visszaállításához további kísérleteket folytatnék, hasonlóan a TBI kísérlethez, hogy a DROSHA csökkenés okára fény derüljön. Hasonlóan akár a Cdk5 gátláshoz, az ok felderítését követően merülhet fel terápiás lehetőség. Ennek hiányában mindössze sejtspecifikusan lehet szükség helyreállítani a DROSHA expressziót, pl. génterápiás módszerekkel.

Rouault TA et al. Iron-sulfur cluster biogenesis and human disease. *Trends Genet* 2008; 24:398–407.

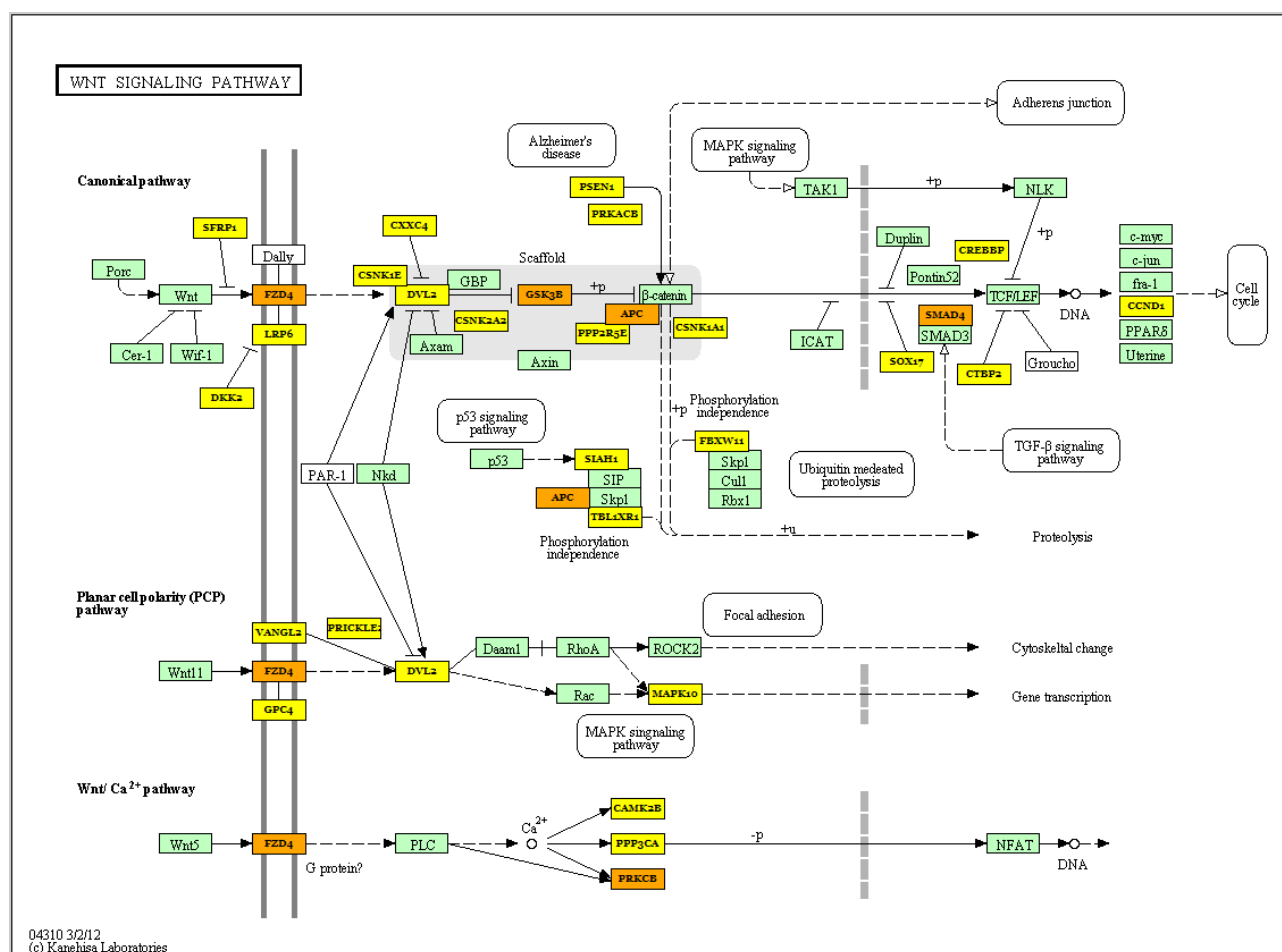
Konieczna A et al. Effects of partial silencing of genes coding for enzymes involved in glycolysis and tricarboxylic acid cycle on the entrance of human fibroblasts to the S phase. *BMC Cell Biol.* 2015;16:16.

Gregory GL, Copple IM. Modulating the expression of tumor suppressor genes using activating oligonucleotide technologies as a therapeutic approach in cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2022 Dec 27;31:211-223.

4. Wnt-szignalizáció szignifikáns változását mutatták ki glükokortikoid hatására, melyben miRNS-k játszanak szerepet. Azt is leírták, hogy különböző modellekben a miRNS profil változása sejt/szövetspecifitást mutatott, de a szabályozott funkciók redundánsak voltak, és elsősorban a WNT jelátvitel szerepelt.

4/1 A bemutatott vizsgálatok eredményeként csak a β -katenin-függő WNT jelátvitelre van hatással a glükokortikoid kezelés. Vizsgálták-e esetleg, hogy a sokszor egymást is irányító három fő WNT jelátviteli útvonal működése módosul-e glükokortikoidok hatására?

Kísérletünkben a Wnt útvonal összesen 43 génjét szabályozták miRNS-ek glükokortikoid hatására. A KEGG útvonalon színessel jelölve látható, hogy valóban a Wnt nemcsak kanonikus, hanem a nem-kanonikus sejt polaritás és Ca^{2+} jelátviteli útvonalában részt vevő gének is érintettek, nyolc gén esetében több miRNS által is. A sárgával jelölt gének esetében egy, a narancsszínnel jelölt gének esetében több miRNS szabályozó szerepe is felmerült.



5. A tumormarkerként alkalmazható miRNS-eket vizeletből, plazmából és szérumból mérték különféle módszerekkel. Kimutatták, hogy a testfolyadékokban található miRNS-ek extracelluláris vezikulákhoz társulhatnak, és potenciálisan érzékenyebb biomarkerekként szolgálhatnak a frakcionálatlan miRNS ekhez képest.

5/1 Mely forrásokat találták legmegbízhatóbban azonosítható és legkönnyebben mérhető markernek? Volna-e javaslata a diagnosztikát végző laboratóriumoknak, hogy mely technikákat alkalmazhatják a legkisebb befektetéssel?

A testfolyadékokból (plazma, szérum, vizelet) származó miRNS-ek ígéretes non-invazív biomarkerek a daganatok diagnosztikájában, mégis, klinikai alkalmazásuk még várat magára, elsősorban specifitási és technikai problémáknak köszönhetően.

Irodalmi adatok alapján, melyet saját tapasztalatunk is alátámaszt, a miRNS-ek extracelluláris vezikulákhoz (EV-khez), például exoszómákhoz társulva stabilabbak és specifikusabbak lehetnek, mint a szabadon keringő formáik, mivel magukon hordhatják az anya szövetre/sejtre jellemző markereket. Azonban az exoszómákkal való munka nehézkes, hosszú időt és speciális műszerezettséget igényel, valamint egyelőre még drága a klinikai alkalmazhatóság tekintetében.

A vizelet elsősorban a vese és húgyúti daganatok esetében lehet hasznos és specifikus a fizikai közelségből fakadóan, valamint annak köszönhetően, hogy viszonylag sejtmentes közegről van szó, összehasonlítva a vérrel. A vizelet esetében mindenképpen hátrány a vizeletválasztás volumenének aktív változása, amely kihívást jelenthet a miRNS-ek kimutatási határa, illetve mennyiségi meghatározás vonatkozásában.

A vérben a keringő miRNS-ek túlnyomó többsége a vér és endothél sejtekből származik, amely rendkívül megnehezíti, illetve maszkolja a szövetspecifikus miRNS-ek kimutatását. Mindennemű vérkép eltérés vagy trombocita, immunsejttaktiváció durván befolyásolja a keringő miRNS összetételt. Emellett kimutathatóan az életkor, diéta, dohányzás és nagy valószínűség szerint, egyéb külső tényezők is hatnak a keringő miRNS-ek expressziójára a vérben.

A biológiai variancia mellett, technológiai problémákkal szintén számolni kell, melyek ugyanazon kiindulási minta esetében is nehezítik egy potenciális diagnosztikai teszt validálását. Mind a kiindulási minta (akár már a mintavételi cső típusa, de a minta típusa is: pl. plazma vagy szérum), a különböző RNS izolálási módszerek, a kvantifikáláshoz használt módszer, belső kontrolok alkalmazása mind befolyásolja a mérési eredmények harmonizálhatóságát. A biológiai variancia mellett, ezen lépések komoly standardizációjának hiányával is magyarázzák a publikációk eltérő eredményeit.

Leginkább javasolt módszer hasonló lehet, ahhoz, amit jelenleg is alkalmaznak a molekuláris patológiai vizsgálatok esetében is: a liquid biopszia, amely segítségével pl. rezisztencia mutációkat vagy potenciális célzott terápiák targetjeit keressük DNS szinten. Elsősorban egy-egy specifikus miRNS célzott vizsgálata lehet célravezető, a nukleinsav izolálást is harmonizáló spike-in kontroll használatával, valós idejű PCR segítségével. Természetesen ezekben az esetekben is, a preanalitikai faktorok vizsgálata és ezek egységesítése mindenképpen szükséges. Eddig tesztikuláris daganatokban a M371-TEST (miR-371a-3p) áll rendelkezésre, mint CE minősített qPCR alapú diagnosztikai teszt a hererák diagnosztikai vizsgálatára és nyomon követésére.

Pritchard CC et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Mar;5(3):492-497.

Welsh JA et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024 Feb;13(2):e12404.

Aveta A et al. Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 29;24(13):10846.

Kirschner MB et al. Cell-free microRNAs: potential biomarkers in need of standardized reporting. *Front Genet*. 2013 Apr 19;4:56.

Butz H. Circulating Noncoding RNAs in Pituitary Neuroendocrine Tumors-Two Sides of the Same Coin. *Int J Mol Sci*. 2022 May 4;23(9):5122

Butz H, Patócs A, Igaz P. Circulating non-coding RNA biomarkers of endocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Oct;20(10):600-614.

Pycha S et al. Evaluation of the M371-Test Under Real-life Conditions for Diagnosis and Follow Up of Testicular Germ Cell Tumors. *Anticancer Res*. 2023 Apr;43(4):1649-1653

5/2. Tapasztalataik szerint mennyiben térnek el a teljes vizeletből vagy plazmából/szérumból származó adatok az exoszómákból származó mérési eredményektől?

Saját mintákon végeztünk ilyen jellegű összehasonlítást. Pool-ozott mintákon végzett előkísérletet követően kiválasztottunk 48 olyan miRNS-t, amely nagy valószínűséggel jól mérhető vizeletben. Ezt a 48 miRNS-t vizsgáltuk 30 világossejtes veserákos beteg és 20 kontrol, egészséges személy teljes vizeletéből, és exoszóma frakció izolálást követően. Minden mintából azután kvantifikáltuk a kiválasztott 48 miRNS-t preamplifikációt követő TaqMan qPCR array segítségével.

Ugyanazon mintákon mérve a cell-free és exoszómális miRNS-ek között statisztikailag szignifikáns korrelációt találtunk (Spearman $R=0,0603$, $p<0,05$). Ugyanakkor sok miRNS vagy csak az egyik, vagy csak a másik frakcióban volt kimutatható, és csak az esetek negyedében volt mindkét frakcióból amplifikálható a kiválasztott miRNS.

5/3 Eredményeik tükrében gyorsabbnak és hatékonyabbnak látja-e a jövőben a hasnyálmirigy daganatok diagnosztizálását?

Eredményeink alapján a keringő miRNS-ek mérése növeli a kromogranin A (CgA) diagnosztikai pontosságát metasztatikus hasnyálmirigy-neuroendokrin tumorok esetében. Bár összességében eredményeink biztatók, és támogatják a miRNS-ek integrálását a hasnyálmirigy daganatok diagnosztikai folyamatába, mindenképpen további validálást igényelnek. Mivel a CgA mérések rutinszerűen szérumból kerülnek lemérésre, adódott a klinikai maradék szérumminták alkalmazása. Azonban a szérum mellett plazma mintából is megerősíteném az eredményeket, mellyel elkerülhető a szérumban található, alvadás során a trombocita aktiváció következtében kikerülő rengeteg miRNS zavaró hatása, melynek biológiai variációja egyelőre nem ismeretes.

Emellett független kohorszon lenne javasolt megismételni a vizsgálatot, valamint a betegeket kiegészíteni nemcsak metasztatikus, hanem korábbi stádiumú hasnyálmirigydaganatos betegekkel is, növelve a tumor marker potenciális alkalmazhatóságát. Ez az alacsony CgA szinttel rendelkező betegek esetében még hangsúlyosabb lenne, hiszen segíthetné a korai felismerést, mivel jelenleg hatékony szűrővizsgálat nem áll rendelkezésre ebben az egyre magasabb incidenciát mutató daganatban.

Remélem, hogy a kérdésekre adott magyarázataim kielégítőek, és Professzor Asszony megfelelőnek ítéli majd azokat.

Budapest, 2025. 04. 14.



Butz Henriett