

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok:
rizikófaktorok, biomarkerek és közös útvonalak



Dr. Zsuga Judit

DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
PSZICHIÁTRIAI TANSZÉK
2025.

Tartalom

1. Bevezetés	1
2. Nagysúlyú népbetegségek	4
2.1. Vascularis betegségek	4
2.2. Krónikus légúti gyulladásos betegségek	5
2.3. Mentális zavarok	7
2.4. Krónikus nemfertőző betegségek komorbiditásai és rizikófaktorai	8
3. Kis molekulású peptidok és proteolitikus metabolitok	14
3.1. Dimetilargininek, a nitrogén-monoxid homeosztázis endogén regulátorai	14
3.1.1. A metilargininek keletkezése	14
3.1.2. A metilargininek eliminációja	15
3.1.3. A metilargininek hatásai	15
3.2. Irisin, egy új perifériás és potenciálisan centrális hatású myokin	19
3.3. BDNF, az irisin potenciális centrális célpontja	21
4. Célkitűzések	24
5. Vizsgált populációk és módszerek	28
5.1. Betegadatok vizsgálata	28
5.2. Gépi tanulás	28
5.3. Statisztikai elemzés	29
6. Eredmények	33
6.1. A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló komorbid állapotok	33
6.1.1. Az ischaemiás prekondicionálás jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában	33
6.1.2. A diabetes mellitus jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában	33
6.2. A dimetilált L-arginin származékok hatása krónikus betegségek manifesztációjára	35
6.2.1. Az IMT és az ADMA szint kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban	35
6.2.2. Az inzulinérzékenység és az ADMA kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban	36
6.2.3. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben	36
6.2.4. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben	37
6.3. Az irisin-BDNF tengely szerepe krónikus megbetegedések komorbid állapotaiban	39
6.3.1. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben	39
6.3.2. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben	40
6.3.3. A parancsoló nappali aluszékonyosság és az irisin/BDNF tengely kapcsolata kezeletlen obstruktív alvási apnoe betegekben	42

6.4. A nukleotid polimorfizmusok jelentősége a dohányzásról való eredményes leszokás szempontjából krónikus légúti gyulladásos betegek körében	43
6.5. A mentális zavarok kialakulásának hátterében álló közös molekuláris targetek	45
7. A fontosabb eredmények és felismerések	47
8. Rövidítések jegyzéke	52
9. Az értekezést megalapozó saját közlemények listája	54
10. Köszönetnyilvánítás	56

1. Bevezetés

A XXI. század egyik fontos népegészségügyi kihívása a krónikus, nemfertőző betegségek visszaszorítása jelenti, az általuk okozott egyéni és társadalmi teher miatt. A modern népegészségügyben új megvilágításba került a prevenciós tevékenységek célja. Eszerint prevenció alatt azon tevékenységek összességét értjük, melyek egyfelől bizonyos betegségek (pl. veleszületett rendellenességek, fertőző betegségek) incidenciáját mérséklik, másfelől a krónikus, nemfertőző betegségek megjelenését késleltetik, szövődményeik súlyosságát csökkentik.

A primer prevenció alapvető célja az egészség általános védelme, az etiológiai és kockázati tényezők lehetőség szerinti teljes, de legalább részleges kiiktatásával. A szekunder prevenció fókuszában a megbetegedések és azok rizikó tényezőinek (preklinikai fázisban történő) felismerése áll. Ezen megfontolások tükrében egyértelmű, hogy a krónikus betegségek kialakulásának háttérében álló rizikófaktorok széleskörű azonosítása, továbbá az egyes kórképek etiopatogenezisének feltárása alapvető fontosságú. Ezek eszköze lehet egy-egy olyan átfogó elméleti keretrendszer, ami a meglévő ismereteken túlmutatva lefekteti az új megelőzési és kezelési módok alapjait, illetve hozzájárul egyéni vagy populációs szintű intervenciók kidolgozásához.

Több széleskörű kezdeményezés, népegészségügyi program foglalkozik a krónikus nemfertőző betegségek megelőzésének és visszaszorításának kérdéskörével. Ezen népbetegségek öt legjelentősebb csoportjába a cardiovascularis betegségek (myocardialis infarctus és stroke), a daganatos megbetegedések, a krónikus légúti gyulladásos betegségek (elsősorban a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és az asthma bronchiale), a 2-es típusú diabetes mellitus és a mentális zavarok tartoznak.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) globális akcióterve a négy legfontosabb krónikus nemfertőző betegség (cardiovascularis betegségek, 2-es típusú diabetes

mellitus, daganatos betegségek és krónikus légúti gyulladásos megbetegedések) megelőzésére és kezelésére helyezi a hangsúlyt, mivel globálisan ezek határozzák meg a korai halálozást.

A WHO ezzel egyidejűleg külön akciótervet fogalmazott meg a mentális zavarok visszaszorítására. Ennek jelentőségét kiemeli az a tény, hogy a kockázatos egészségmagatartás hozzájárul a négy legfontosabb krónikus nemfertőző betegség kialakulásához, így módon a mentális állapot javítása mérsékelheti az ezek hátterében álló rizikófaktorokat. Ez utóbbiak közül a leglényegesebbek a mértéktelen alkoholfogyasztás, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és az egészségtelen táplálkozás. Az akciótervben megfogalmazott egészségpolitikai intervenciók alkalmazásától a mértéktelen alkoholfogyasztás és a mozgásszegény életmód prevalenciájának 10%-os csökkenését, továbbá a 15 éves életkor feletti dohányzás prevalenciájának 30%-os csökkenését várják. Az intervenció az elhízás és a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulásának csökkenését vonhatja maga után, ezzel párhuzamosan pedig a cardiovascularis betegségek, a krónikus légúti gyulladásos megbetegedések és a daganatos betegségek miatti korai halálozás relatív kockázatának 25%-os csökkenése vetíthető előre.

Az Egyesült Nemzetek Szervezetének (ENSZ) 2015-ben meghatározott „Fenntartható Fejlődési Céljai” szerint minden ország elkötelezte magát amellett, hogy 2030-ig 33,3%-kal csökkenti a nemfertőző betegségek okozta korai halálozást. Ennek ellenére a 2022-es Előrehaladási jelentés szerint csak néhány ország halad a kitűzött célok elérése felé. Nehéz azonosítani az eredmények kitűzött céloktól való elmaradását, mivel ismertek azok a tudományos bizonyítékokon alapuló iránymutatások melyek lehetővé teszik a krónikus nemfertőző betegségek megelőzését és kezelését. Figyelmet érdemel, hogy a diverz szervi manifesztációt mutató krónikus nemfertőző betegségek hátterében álló legfontosabb rizikófaktorok (dohányzás, egészségtelen étrend, mozgásszegény életmód, mértéktelen alkoholfogyasztás) alapvetően közösek. A

nemfertőző betegségek és mentális zavarok közös etiológiáját illetően érdemes figyelembe venni továbbá, a nemfertőző betegségek fogalmi körének kibővítésére irányuló diskurzust is, mely értelmében a gyakori mentális zavarok is a krónikus nemfertőző betegségek körébe sorolhatók. Ezek alapján felmerül, hogy az ezen betegségek háttérében álló patológiás útvonalak több ponton találkoznak, esetleg részben közösek. Ezzel összhangban áll az a megfigyelés, mely szerint az egészségi állapot legjelentősebb meghatározói az életmóddal, vagyis az egészségmagatartással kapcsolatos tényezők. A fentiek előzmények fényében mérlegelendő továbbá, az egyén egészségi állapota iránti felelősségvállalása, különösen annak ismeretében, hogy mind a négy kockázati magatartás összefüggésben áll a mezokortikolimbikus (MCL) rendszer működésével. Felmerül továbbá az is, hogy a jutalom (reward) feldolgozása megváltozik, s ez az a folyamat, ami hozzájárul nemfertőző betegségek kialakulásának háttérében álló kockázati magatartások kialakulásához.

A mezokortikolimbikus rendszer működésének eltérése jól dokumentált az alkoholfüggőség, a nikotinfüggőség és a hedonikus étkezés esetében. Ezen kockázati magatartásokon túl számos mentális betegség, például a skizofrénia, a depresszió, a szorongás, az étkezési zavarok, a kóros szerencsejáték és a poszttraumás stressz zavar is kapcsolatba hozható az limbikus rendszer működésének változásával. Ezért feltételezhető, hogy az limbikus rendszer működésének megváltozása közös tényező lehet számos kockázati magatartás és mentális betegség kialakulásában, így transzdiagnosztikai markerként szolgálhat, amely összekapcsolja a nemfertőző betegségeket és a gyakori mentális zavarokat. A közös molekuláris útvonalak azonosítása új terápiás célpontokat felfedezéséhez vezethet. Tekintettel arra, hogy milyen jelentős nem teljesült orvosi szükséglet áll fenn a krónikus nemfertőző betegségek és a gyakori mentális zavarok terén, sürgető az új terápiás megközelítések kidolgozása. Az új terápiás célpontok azonosítása elősegítheti a célzott, tudásalapú és hálózat-alapú gyógyszer-repozicionálást is.

2. Nagysúlyú népbetegségek

Tudományos tevékenységem során elsősorban a vascularis betegségekkel és a krónikus légúti gyulladásos megbetegedésekkel, illetve ezek hátterével (rizikóbetegségeivel) foglalkoztam.

2.1. Vascularis betegségek

A cardiovascularis betegségek miatti halálozás vezető okai az ischaemiás szívbetegség és a stroke. A globális cardiovascularis eredetű halálozás 2012-ben 17,5 millió főt érintett, melyből 7,4 millió esetben a halál oka myocardiális infarctus és 6,7 millió esetben stroke volt. Az ischaemiás szívbetegség és a stroke a korai halálozás három leggyakoribb oka között szerepelt 2012-ben. E kórképek népegészségügyi jelentőségét fokozza, hogy a cardiovascularis kockázat korai felismerésével és a rizikóállapotok megfelelő gondozásával az akut vascularis események megelőzhetőek, illetve késleltethetőek.

A stroke kialakulásának hátterében számos rizikófaktor, rizikóbetegséget azonosítottak. Ezek egyfelől biológiailag meghatározottak, mint például az életkor, a nem, az etnicitás, a hypertonia egyes formái, a hypercholesteinaemia egyes típusai és a hyperfibrinogenaemia. Másfelől viszont vannak befolyásolható rizikófaktorok is, mint például az életmódtartási tényezők: a dohányzás, az egészségtelen táplálkozás, a túlzott alkoholfogyasztás és a mozgásszegény életmód. Bizonyos fokig befolyásolható rizikófaktoroknak tekinthetők a szociális sajátosságok (végzettség, társadalmi hovatartozás), továbbá a környezet fizikai sajátosságai (hőmérséklet, tengerszint feletti magasság) és a pszichoszociális faktorok. Az egyén anamnézisében szereplő korábbi stroke, ischaemiás szívbetegség, pitvarfibrilláció és inzulin rezisztencia valamin az obstruktív alvási apnoea is mind növelik a stroke kockázatát.

Fel kell azonban hívni a figyelmet arra, hogy a cardiovascularis betegségek klasszikus rizikófaktorai az ischaemiás elváltozások kockázatának csak 20-40%-át magyarázzák, így a kutatás fontos kihívása a további független vascularis rizikófaktorok keresése.

2.2. Krónikus légúti gyulladáisos betegségek

A krónikus légúti gyulladáisos betegségek közül – jelentőségét tekintve – kiemelkedik az alsó légutakat érintő gyulladás, melynek két legfontosabb típusa az asthma bronchiale és a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). Az asthma bronchiale maga is heterogén kórkép, etiológiáját tekintve intrinzik és extrinzik (allergiás) formáját különítik el. A COPD két formája a légúti funkciózavarral járó, krónikus bronchitis és az emphysema pulmonum. E korábban külön betegségként kezelt két forma összevonását az indokolta, hogy a legtöbb COPD-s eset a két forma valamilyen arányú keverékeként áll elő. A BNO-10 (a Betegségek Nemzetközi Osztályozása kódrendszer 10. kiadása) szerinti osztályozásban az asthma bronchiale és a COPD az idült alsó légúti betegségek (J40 - J47) közé tartozik. Általánosságban elmondható, hogy a krónikus alsó légúti gyulladáisos betegségek jelentős gazdasági és társadalmi terhet rónak az egyénre és annak családjára, továbbá az egészségügyi ellátórendszerre. Az adekvát kezelés hiányában (asthma) vagy annak ellenére is (COPD) kifejlődő progresszív dyspnoe és az ennek talaján kialakuló, fokozódó fizikai teljesítőképességi deficit jelentősen rontja az életminőséget. E kórképek jelen ismereteink szerint nem gyógyíthatók, azonban gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléssel progressziójuk lassítható (COPD), sőt akár tartós tünetmentesség is elérhető (asthma bronchiale).

Asthma bronchiale

Az asthma patomechanizmusának fő jellemzője a légutak krónikus gyulladása és hiperreaktivitása, ami (kezdetben, továbbá jól kontrollált esetben a betegség lefolyása során végig) döntően reverzibilis légúti obstrukciót okoz. A légúti obstrukció rohamszerűen, változó súlyosságú expirációs dyspnoe, zihálás és köhögés formájában jelentkezik. Az asthma bronchiale patogenezisében egyaránt szerepet játszanak genetikai és környezeti tényezők. A tünetek az extrinzik formánál az allergénnel (vagy egyéb irritánssal) való találkozáskor, az intrinzik formánál pedig elsősorban éjszaka és/vagy kora reggel jelentkeznek. A légúti obstrukciós roham spontán oldódik, ami gyógyszeres beavatkozással meggyorsítható.

A betegség prevalenciája az Európai Unióban 8,2% volt a felnőttek és 9,4% volt a gyermekek között, 2015-ben. Az asthma krónikus betegség, ami megfelelő gyógyszeres kezeléssel és életmóddal jól kontrollálható, a légzésfunkció hosszú távon az élettani tartományban tartható. Az érvényes nemzetközi GINA (Global Initiative for Asthma) irányelv szerint az asthmás betegek kezelésének sarokpontja a tünetek és a klinikai állapot követése mellett a terápia folyamatos értékelése a megfelelő szintű asthma-kontroll elérése és fenntartása érdekében. A teljes populációt érintő asthma bronchiale, jellemzően változó mértékben csökkent életminőséggel, időszakos munkaképtelenséggel, továbbá a betegség miatti korai halálozással jár együtt. Ezek a hatások elsősorban a megfelelő asthma-kontrollt biztosító kezelés hiányának tulajdoníthatóak a betegek széles rétegében.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A COPD fő tünete a progresszív, perzisztáló légúti obstrukció, melynek alapja a légutak krónikus gyulladása és az azt kísérő kismértékű szisztémás gyulladás. A krónikus gyulladás fokozott nyáktermelést, irritabilitást és oxidatív stresszt okoz a tüdő szövetekben, ami – tekintve a tüdőparenchyma kifesztett állapotát a

mellkasban – idővel progresszív, irreverzibilis strukturális változásokhoz vezet, mint a légúti fibrotikus falvastagodás és az emphysema. A krónikus alsó légúti obstrukció és a következményes dyspnoe miatt permanens, hullámzó mértékű, de alapvetően progresszív hypoxia alakul ki.

A COPD 2030-ra a harmadik leggyakoribb halálok és a hetedik legnagyobb (rokkantsággal korrigált) életév veszteséget okozó betegség lehet. A COPD által jelentett gazdasági terhet jól szemlélteti, hogy az egészségügyi ellátás teljes költségvetésének mintegy 3,36%-át ennek a betegségnek a közvetlen kiadásai teszik ki. A COPD patomechanizmusa a feltárására tett erőfeszítések ellenére a mai napig nem tekinthető teljeskörűen tisztázottnak.

A COPD terápiáját a nemzetközi irányelv szerint a tünetek nyugalmi és rohambeli súlyossága, továbbá a rohamok gyakorisága határozza meg. A fenntartó kezelés része mind a gyógyszeres, mind a nem gyógyszeres terápia, melyektől azonban sajnos nem várható olyan eredményesség, mint asthma bronchiale esetében.

2.3. Mentális zavarok

A mentális zavarok Európa egyik legjelentősebb népegészségügyi kihívását jelentik mind betegségterhüket, mind az általuk előidézett rokkantságot tekintve. A mentális zavarok egy csoportja (elsősorban a depresszió, a szorongás és a schizofrénia) képezi a rokkantság és korai nyugdíjba vonulás egyik legfontosabb okát, ami jelentős gazdasági terhet ró a társadalomra. A mentális zavarok népegészségügyi jelentőségét tovább növeli, hogy gyakran szövődnek más nagysúlyú népbetegségekkel (cardiovascularis betegségek, 2-es típusú diabetes mellitus, daganatos betegségek és krónikus légúti gyulladásos megbetegedések). A mentális zavarok lefolyása módosulhat más krónikus betegségekkel való interakciójuk során, illetve maguk is befolyásolják a krónikus betegségek progresszióját. Ez a kétirányú kapcsolat megmutatkozik a közös rizikófaktorok

szintjén is, hiszen a mozgásszegény életmód, a dohányzás és a mértéktelen alkoholfogyasztás mindkét betegségklaszter kialakulásában szerepet játszik. A krónikus testi és mentális zavarok interakciójának felismerése jelentősen hozzájárulhat a korai mortalitás és rokkantság mérsékléséhez. A potenciális közös patomechanizmusok azonosítása megnyithatja az utat további új terápiás targeteket, terápiás intervenciók kidolgozása felé.

A WHO meghatározása szerint a gyakori mentális zavarok közé sorolhatók a depresszív és a szorongásos zavarok. Mindkettő prevalenciája magas, alapvetően befolyásolják a hangulati és érzelmi életet, mértékük az enyhétől a súlyosig terjedhet, hónapokon, sőt éveken át fennállhatnak. A depressziós és a szorongásos zavarok a hagyományos nozológiai rendszerekben külön diagnosztikai kategóriát alkotnak. Gyakori azonban a két kórkép együttes előfordulása, amit már a legújabb DSM kézikönyv (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) tükröz, ugyanis megjelent a depressziós zavarok jelölői között az egyidejűleg fennálló szorongás. A két entitás gyakori keveredése felveti, hogy a háttérben közös neurobiológiai kórfolyamatok állhatnak.

2.4. Krónikus nemfertőző betegségek komorbiditásai és rizikófaktorai

A komorbiditás fogalmát 1970-ben Feinstein használta elsőként két vagy több szomatikus betegség és/vagy mentális rendellenesség együttes előfordulására. A komorbid állapotok háttérben több folyamat állhat. A legriválisabb két betegség véletlen egyidejű előfordulása, de két kórkép lehet egymással ok-okozati viszonyban, továbbá kialakulhat két betegség úgy is, hogy a háttérben közös etiopatológiai folyamatok állnak.

Napjainkban széles körben ismertek a vasculáris betegségek háttérben meghúzódó komorbid állapotok. Számos klinikai és epidemiológiai vizsgálat támasztja alá az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia kapcsolatát. Az

asymptomaticus atherosclerosis középkorú emberekben inzulinrezisztenciával társul, továbbá az inzulinrezisztencia olyan súlyú prediktora az atherosclerosis súlyosságának, mint az emelkedett alacsony denzitású lipoprotein (LDL) koncentráció. Más kutatócsoportok az artéria (a.) carotis falában mért intima-média vastagság (IMT) és az inzulinrezisztencia közötti egyenes arányosságról számoltak be. Kimutatták továbbá, hogy az inzulinrezisztencia a legerőteljesebb független rizikófaktor a a. carotis IMT-nek idősödő emberekben, hypertóniásokban és diabetes-es betegekben. Ezzel egybevágóan azt tapasztalták hypertóniás betegekben, hogy az inzulinrezisztencia az egyik legfontosabb determinánsa az endothelialis diszfunkció kialakulásának, mely utóbbi az atherosclerosis korai megjelenési formájának tekinthető. Az inzulinrezisztencia mind a prevalens, mind az incidens cardiovascularis betegségek független prediktora lehet 2-es típusú diabeteses betegekben, hozzájárulva a 2-es típusú diabetes, a hyperlipidaemia, a hypertonia és a véralvadás zavarok által nem magyarázható kockázathoz. Az inzulinrezisztenciának jelentős szerepe lehet az atherosclerosis elindításában és fenntartásában is. A vascularis betegségek háttérében álló rizikófaktorok elemzése alapozta meg a komplex cardiovascularis kockázatbecslés rendszerét, hangsúlyozva a komorbid állapotok közös etiopatogenetikai háttérét. Bizonyos metabolikus és cardiovascularis rendellenességek gyakori közös előfordulását ismerte el a metabolikus szindróma kritérium rendszerének definiálása is. Bár a szindrómát többféle kritériumrendszer szerint határozzák meg, közös ezekben a lipid és a szénhidrát anyagcsere rendellenessége, a hypertonia és az elhízás jelenléte.

A krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok együttes előfordulásának súlyos, népegészségügyi szempontból is fontos következményei a betegek alacsonyabb életminősége és rosszabb életkilátásai. Bár a krónikus nemfertőző betegségek és a mentális zavarok kapcsolata jól ismert, az ebből adódó következmények gyakran figyelmen kívül maradnak. Érdeemes azt is megjegyezni, hogy a krónikus nemfertőző betegségek kialakulásának háttérében

álló több rizikófaktor, a dohányzás, a mozgásszegény életmód és a túlzott alkoholfogyasztás egyben bizonyos mentális zavarok rizikófaktorai is, ami még szorosabbá teszi a kapcsolatot a két betegségcsoport között.

A krónikus nemfertőző betegségek hátterében álló, korábban említett négy fő kockázati tényező (dohányzás, alkoholfogyasztás, egészségtelen étrend és elégtelen fizikai aktivitás) mind káros egészségmagatartás. Ezek kognitív- és viselkedésterápiás eszközökkel való kezelése olyan változásokat eredményezhet, melyek következtében a krónikus betegségek progressziója lassul. A magatartásváltozás hátterében az egyik legalapvetőbb tanulási forma, a megerősítéses tanulás által szabályozott motivált viselkedés változása állhat, ami a filogenetikailag ősi mezokortiko-limbikus rendszer működéséhez kötött.

Az alkohol és a nikotin mesocortico-limbikus rendszerre gyakorolt hatása kiterjedten vizsgált és ezért jól ismert. Leírták továbbá az ún. hedonikus szabályozást, ami alapján a közelmúltban definiálták a ‘hedonikus obezitás’ fogalmát. Ez az obezitás azon formája, amelyben az ún. metabolikus set-point magasabb értéken van, hedonikus túlevést eredményezve. Ismert továbbá a hedonikus túlevés és egyes addiktív ágensek közötti keresztszenzitizáció is.

A dohányzás, világszinten az egyik legjelentősebb megelőzhető haláloki tényező. A dohányzás talaján kialakuló betegségek az összes rokkantság miatti elvesztett életév több, mint 25%-át teszik ki a 45 és 79 év közötti felnőttek körében. A dohányzással összefüggő betegségek közé tartoznak a szív- és érrendszeri megbetegedések (pl. iszkémiás szívbetegség és stroke), a daganatos megbetegedések (légcső-, hörgő-, tüdő-, ajak- és szájüregi rák), valamint a krónikus légúti gyulladásos betegségek (így az asthma bronchiale és a COPD). A dohányzással összefüggő betegségek közül ez utóbbiaknak tulajdonítható a második legtöbb dohányzásnak tulajdonítható haláleset, – 1,7 millió halálesetről számoltak be COPD-s betegek és 0,1 millió haláleset tulajdonítható a dohányzásnak asthma bronchialeban szenvedő betegek esetében. A fenti adatok

tükrében egyértelmű a dohányzás káros hatása, a dohányzásról való leszokás egészségügyi előnyei, ennek ellenére nem lehet a dohányzásról való leszokás terén egyértelmű eredményességről beszámolni. Jelentősen eltér azoknak a száma, akik szeretnének leszokni a dohányzásról, akik ezt ténylegesen megpróbálják, és akiknek ez sikerül is. Az ún. Tobacco Atlas adatai szerint az Egyesült Államokban 2018-ban a dohányosok körülbelül 70%-a szándékozott leszokni, 54,1%-uk meg is próbálta, de csak 7,5%-uk járt sikerrel. Ez az alacsony sikerarány részben a nikotin addiktív természetének tulajdonítható, de szerepet játszanak egyes szociodemográfiai tényezők is, mint például az alacsony iskolázottság, a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet, valamint a társas környezet hatása (pl. dohányzó családtagok és kortársak), illetve a dohányzás korai elkezdését. Nem lehet figyelmen kívül hagyni továbbá a rendszeres dohányzás és a nikotinfüggőség kialakulásának örökletességét, ami becslések szerint elérheti rendre a 80%-ot és a 60%-ot. A dohányzásról való leszokás eredményességének hátterében szintén meghatározóak a genetikai tényezők, körülbelül 50%-ban felelősek a leszokás sikerességének eltéréseiért.

Ismeretes továbbá a mozgásszegény életmód, a fizikai inaktivitás köré csoportosuló krónikus betegségeket köre. Ebbe a betegségcsoportba sorolhatók a cardiovascularis betegségek, a 2-es típusú diabetes mellitus, a colon carcinoma, a postmenopausalis emlőcarcinoma, a dementia és a depresszió. Kimutatták, hogy a fizikai inaktivitás metabolikusan aktív visceralis zsírszövet felszaporodásához vezet (alma típusú elhízás), ami szisztémás gyulladás kialakulása mellett krónikus megbetegedések kialakulásához vezet. A mozgáshiány és a metabolikusan aktív visceralis zsírszövet felszaporodása közötti ok-okozati kapcsolatot igazolták egészséges fiatal felnőtt férfiakon, és felvetették a vázizom eredetű, autokrin, parakrin, illetve endokrin szabályozó funkciójú myokinek szerepét.

Összegezve: a kóros egészségmagatartással összefüggő kockázati tényezők hátterében felvethető a mezokortiko-limbikus rendszer diszfunkciója, ami új

megvilágításba helyezheti a nagysúlyú népbetegségek megelőzését, illetve progressziójának lassítását.

Számos vizsgálat és összefoglaló közlemény számolt be arról, hogy szorongás és depresszió gyakrabban fordul elő krónikus légúti gyulladásos megbetegedésekben, ahol a betegek 10-40%-a lehet érintett. Mivel asthma bronchiale-ban és (különösen) COPD-ben előfordulnak életet veszélyeztető, kiszámíthatatlan exacerbációk, a mentális zavarok kialakulása nem tűnik meglepőnek. A szorongás és/vagy depresszió miatt az alsó légúti obstrukció következtében kialakuló dyspnoét különösen fenyegető élményként élhetik meg a tüdőbeteg páciensek. A pszichés okok által felnagyított szomatikus tünetek akár pánikrohamokhoz is vezethetnek. A hiperventiláció emellett a szorongás egyik jellegzetes tünete, ami maga is előidézhethet obstruktív rohamot krónikus légúti gyulladásos kórképekben. A hideg levegő intenzív belégzése is okozhat bronchoconstrictiót asthmás betegekben, ami rohamhoz vezet. A légszomj mérséklésére használt béta-adrenerg agonista medikáció mellékhatásaként pedig palpitatio és szapora pulzus alakulhat ki, ami szorongás kialakulását triggerelheti. Elmondható, hogy a mentális zavarok gyakoribbak a krónikus légúti gyulladásos betegek körében. Nem meglepő tehát, hogy a légúti betegségek és a mentális zavarok közt fennálló kapcsolatot komplex, bidirekcionális patológiás folyamatok eredőjének tekintik.

Az asthmás páciensek között gyakoribbak a mentális zavarok, mint az általános populációban. Ezek előfordulása többnyire rosszabb asthma kontrollal és életminőséggel is párosul. A tünetek szorongás miatti torzult percepciója gyakoribb hospitalizációhoz és nagyobb kortikoszteroid-igényhez vezet. A szorongásos kórképek speciális formái is gyakoribbak ebben a betegségben. Az agoraphobia előfordulása 13% az asthmás, míg 2,8% az általános populációban, a pánikbetegség gyakorisága 6,5% asthmában, szemben az általános populációban tapasztalt 2,3%-os értékkel, a generalizált szorongásos zavar pedig

négyszer nagyobb valószínűséggel alakult ki a súlyos asthmás betegek körében, mint az általános populációban.

A COPD okozta betegségteher talaján kialakuló depresszió szintén jellegzetes, melyről számos elmélet született. Ezek közül egyesek pszichológiai megalapozottságúak, melyek a hiperventiláció szomatikus tüneteit helyezik a szorongáshoz kapcsolódó kogníciók középpontjába, míg más elméletek kórélettani alapokon nyugszanak, pl. a központi idegrendszer széndioxid receptorok rendellenes érzékenységét tekintik a háttérben meghúzódó folyamatnak.

A depresszió prevalenciája a COPD súlyosságával párhuzamosan nő: a súlyos állapotú egyéneknél átlagosan mintegy 2,5-szerese az általános populációban tapasztalhatónak. Kimutatták azt is, hogy a depresszióval szövődő COPD-ben nagyobb az exacerbációk aránya és kedvezőtlenebb a betegség kimenetele. A COPD-s betegek körében gyakoribbak a szorongásos tünetek: stabil állapotban 10-19%, míg akut exacerbáció után 58% az előfordulásuk. COPD-s betegeknél az általános populációhoz képest nagyobb mind a depresszió, mind a szorongás prevalenciája: a COPD-s betegek 20-40%-ánál áll fenn depresszió és 30-50%-ánál fordul elő szorongás.

Összegezve elmondható, hogy a hangulatzavar nemcsak tovább növeli a légúti betegség okozta korlátozottságot, hanem befolyásolhatja a betegség lefolyását is azáltal, hogy fokozza a betegségtudatot és rontja a betegek terápiás adherenciáját. Ezen megfontolások alapján alapvető fontosságú a hangulatzavarok és a krónikus légúti gyulladásos betegségek háttérében feltételezhető közös patológias folyamatok feltárása.

3. Kis molekulású peptidek és proteolitikus metabolitok

3.1. Dimetilargininek, a nitrogén-monoxid homeosztázis endogén regulátorai

Több évtizede írták le először, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA), egy endogén molekula, szintjének jelentős megemelkedését. Később kimutatták, hogy az ADMA plazma koncentrációja több más betegségben is eléri azt a szintet (3-15 $\mu\text{mol/l}$), ami már elegendő a NOS klinikailag jelentős következményekkel járó gátlásához.

3.1.1. A metilargininek keletkezése

A metilált arginin-származékok a normális fehérje metabolizmus során keletkeznek. Az ADMA, a szimmetrikus dimetilarginin (SDMA) és az L-N-monometilarginin (L-NMMA) a poszttranszlációs metiláláson átesett fehérjék proteolysis során keletkezik. Az aszimmetrikusan metilált származékok (ADMA, L-NMMA) a NOS kompetitív gátlói, míg a szimmetrikusan metilált SDMA ilyen direkt gátló hatással nem bír. Mivel az ADMA plazmakoncentrációja mintegy tízszerese az L-NMMA-énak, utóbbi szerepe alárendelt jelentőségű. Az ADMA az endotheliális NOS (eNOS) működésének szétválasztásával reaktív oxigén-gyökök keletkezését is előidézheti. Megfigyelések szerint az ADMA koncentrációfüggően növeli a szuperoxidok termelődését, így módon redox-potenciál által szabályozott transkripciós faktorokat aktivál, melynek eredményeként endothelialis adhézis molekulák expresszálódnak és fokozódik a monocyták adhézioja.

Poszttranszlációs fehérjemetiláció során a protein metiltranszferáz (PRMT) enzimszám egy tagja irreverzibilisen metilcsoportot helyez bizonyos

aminosavak nitrogén vagy kén atomjára. A sejt turnover során idővel sor kerül a metilált fehérjék proteolízisére, az így felszabadult ADMA, L-NMMA és SDMA a cytoplasmába, majd a szisztémás keringésbe kerül. A szervezetben a teljes ADMA termelés egyik fő forrása a tüdő, azon belül is a légúti epitélisejtek. A metilargininek tehát keletkezhetnek magában a NOS-t tartalmazó sejtben (pl. endothelium), de a keringésből is felvételre kerülhetnek egy koncentratív kationos aminosav carrier, az y^+ transzporter révén, ami az NO prekursorát, az arginint is szállítja. Noha a NOS-t közvetlenül az ADMA és az L-NMMA gátolja, közvetve minden metilált arginin akadályozza a sejtek NO szintézisét az L-arginin sejtbe jutásának kompetitív gátlásával az y^+ transzporterén.

3.1.2. A metilargininek eliminációja

Az ADMA két úton eliminálódik a szervezetből. Kisebb része, mintegy 5%-a a vizelettel ürül ki (filtrálódik, majd a vesetubulusokban részben visszaszívódik az y^+ transzporterén keresztül, kompetícióban az L-argininnel és más metilált L-argininekkel). Az ADMA jelentős része metabolizálódik, intracellulárisan a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH) révén dimetilaminra és citrullinra hasad.

3.1.3. A metilargininek hatásai

Az ADMA és az L-NMMA (együttesen) a neuronokban az nNOS aktivitását több mint 50%-osan gátolják, tehát az nNOS működését már fiziológiás körülmények között is modulálják. Az eNOS ADMA általi gátlásának IC_{50} értéke $3,9 \mu\text{mol/l}$ endothelialis sejt kultúrákban (Cardounel és Zweier, 2002; Mugge et al., 2003). Ezzel szemben már $1 \mu\text{mol/l}$ ADMA is képes az indukálható NOS-t (iNOS) majdnem teljesen gátolni. Ez azt jelenti, hogy már a referenciatartomány ($0,35$ és $1 \mu\text{mol/l}$) felső részébe eső, illetve azt csak kismértékben meghaladó (1 és 2

μmol/l közötti) ADMA-szint elegendő ahhoz, hogy a gyulladásos szövetben jelentősen csökkentse a NO eredetű oxidatív stresszt. Az iNOS ugyanis cytotoxicus és pro-atherogen hatással bír, mivel hozzájárul az igen reaktív peroxinitritek keletkezéséhez. A három NOS izoforma eltérő, sokszor ellentétes hatásokat közvetít, ezzel magyarázható, hogy az eNOS gátlása atherosclerosist, az nNOS-é inzulinrezisztenciát indukál, az iNOS gátlása viszont antiatherogen hatású. Állatkísérletek igazolták, hogy az ADMA facilitálja a NOS mindhárom formájának szétkapcsolódását (monomerizációját) is, ezáltal növeli a szuperoxid anion termelést, ami fokozott oxidatív és nitrozatív stresszhez vezet. Ezen keresztül az ADMA aktiválja a redox-potenciál által szabályozott transkripciós faktorokat, mint pl. a nuclearis factor κB (NFκB), ami elősegíti bizonyos endothelialis és monocyta adhesiós faktorok upregulációját. Ennek megfelelően az ADMA mind protektív, mind káros hatásokat kifejthet.

Az ADMA direkt NOS gátló szerepe mellett figyelmet érdemel az a körülmény is, hogy az ADMA azáltal is mérsékli az NO termelődését, hogy csökkenti az arginin hozzáférését az y^+ transzporterhez, ami az arginin sejtbe juttatásáért felelős. Ez a hatás megfigyelhető az ADMA szimmetrikus sztereoizomere, a SDMA esetében is.

Számos kórképben találtak emelkedett ADMA-szintet, így például hypercholesterinaemiában, hyperhomocysteinaemiában és krónikus veseelégtelenségben. Egyes vizsgálatok szerint az ADMA szintje pozitív korrelációt mutat a korrallal, a glükóz intoleranciával és az inzulinrezisztenciával. Mindezek mellett az ADMA szoros összefüggést mutatott az IMT-vel (az atherosclerosis egyik prognosztikus markerével) és az endothelium funkcionális állapotával (emelkedett ADMA-szint mellett az endotheliális NO-függő vazodilatáció kisebb volt). A NOS ADMA általi gátlása tehát olyan független patogenetikai tényező, ami hozzájárulhat az atherosclerosis iniciálásához és progressziójának fenntartásához.

Kutatásaink során felvetettük, hogy az ADMA azáltal, hogy gátolja az nNOS-t és az eNOS-t, inzulinrezisztenciát és az atherosclerosis felgyorsulását eredményezi, vagyis az ADMA olyan molekula, ami oki szereplő az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis párhuzamos progressziójában.

Inzulinérzékenység

Bár az inzulinrezisztencia és az atherosclerosis együttes előfordulásáról már évtizedekkel ezelőtt is beszámoltak, a két elváltozás kapcsolatának részleteit a mai napig vizsgálják.

Korábban az ADMA plazma-szintjének normál tartományt jelentősen meghaladó emelkedéséről számoltak be atherosclerosis és 2-es típusú diabetes mellitus esetén. Felvetették, hogy egyes metabolikus kórállapotok (pl. hypercholesterinaemia, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, uraemia, hypertonia, obesitas) talaján kialakuló inzulinrezisztencia hátterében az ADMA-szint emelkedése is állhat. Az inzulinérzékenyítő hatásáról ismert rosiglitazon adása párhuzamosan csökkentette az ADMA plazmakoncentrációját és az inzulinrezisztencia mértékét hypertóniás betegekben. Feltételezésünk szerint ennek hátterében az nNOS gátlásával károsodott postprandialis inzulinérzékenység állhat. A fenti metabolikus kórképek talaján kialakuló atheroscleroticus folyamatokban pedig szerepet játszhat az eNOS gátlása. Fontos azt is megjegyezni, hogy az inzulinrezisztencia által okozott metabolikus eltérések tovább emelik a szisztémás ADMA koncentrációt, ezáltal gyorsíthatják mind az inzulinrezisztencia, mind az atherosclerosis progresszióját.

Közvetlen bizonyítékokkal szolgált továbbá az a klinikai vizsgálat, melyben az inzulinérzékenység és a szisztémás ADMA-szint változását egyidejűleg nézték. Jelentős kapcsolatot tártak fel az ADMA plazma szintje és az inzulinsuppressziós teszt segítségével kvantifikált inzulinrezisztencia között. Vizsgálati eredményeik többszörös lineáris regressziós analízise során az

egyensúlyi plazma glükóz koncentráció (az inzulinérzékenységet quantifikáló paraméter) az ADMA koncentráció legerőteljesebb prediktorának bizonyult. Mindezek mellett hypertensív betegekben csak akkor találtak emelkedett ADMA-szintet, ha a betegek inzulinrezisztensek is voltak.

A diletilarginin származékok részvétele gyulladásos légúti megbetegedésekben

Az ADMA az NO homeosztázisban betöltött szerepe révén az alsó légúti gyulladásos betegségek számos kórfolyamatával kapcsolatban állhat. Oxidatív és nitrozatív stresszorok fokozott termelődését tapasztalták ADMA jelenlétében a légúti hámsejtekben. In vitro kísérletek tanúsága szerint az ADMA az oxidatív stressz növelésén keresztül apoptózist indukál. Mivel az ADMA a sejtbe való bejutás során kompetícióban áll az a NOS szubsztrátjával, az L-argininnel, koncentrációjának növekedése intracelluláris L-arginin hiányt okozhat. Ismert továbbá, hogy az ADMA légúti hiperreaktivitást okozó hatása.

Asthma bronchiale-ban és COPD-ben (hasonlóan más, gyulladásal járó állapotokhoz) a proinflammatorikus citokinek által aktivált NF- κ B transzkripciós faktor fokozza az NOS indukálható izoformájának expresszióját és a gyulladás helyén jelentősen és tartósan megnő az NO mennyisége. A nagy feleslegben képződő NO egy része a gyulladásos környezetben jelen levő szuperoxid anionnal ($O_2^{\cdot-}$) peroxinitritet ($ONOO^{\cdot-}$) képez. Az oxidatív ($O_2^{\cdot-}$) és nitrozatív ($ONOO^{\cdot-}$) stressz fokozza az ADMA szintjét azáltal, hogy növeli az ADMA-t előállító PRMT enzim expresszióját és csökkenti az ADMA-bontásban résztvevő DDAH expresszióját. Az ADMA – NOS gátlás és szétkapcsolás révén - csökkenti ugyan az NO termelést, de fokozza a szuperoxid anion keletkezését. Az ADMA emellett növeli az argináz aktivitását, ami fokozott kollagén szintézishez és (feltehetően reverzibilis) tüdőfibrózishoz vezet. Az ADMA tehát az L-arginin-t a NOS-tól az argináz irányába shunt-öli. Emellett az asthmában alkalmazott kortikoszteroid

terápia a gyulladás által fokozott iNOS expressziót (és sok más destruktív folyamat) hatékonyan gátolja (a szteroidok többek között gátolják az NF- κ B expresszióját is). A iNOS gátlása miatt mérséklődik a NO és az ADMA szintje, így az oxidatív és nitrozatív stresszorok termelődése is.

Az asthmára jellemző szérumszerű ADMA koncentrációt illetően ellentmondásosak az eddigi eredmények, egyesek emelkedett, mások normál tartományba eső értékekről számoltak be. COPD-ben kevesebben foglalkoztak a szérumszerű ADMA koncentrációval, közülük egyes szerzők emelkedett szintet tapasztaltak, mások nem kaptak eltérést az egészséges populációhoz képest.

3.2. Irisin, egy új perifériás és potenciálisan centrális hatású myokin

A megerősítő tanulás háttérében álló központi idegrendszeri képletek neurobiológiai funkcióit több humorális faktorok, modulátorok is befolyásolják. A közelmúltban tárták fel a vázizom endokrin funkcióját az izom eredetű peptid transzmitterek azonosítását követően. Ezzel olyan mediátorok sorát karakterizálták, melyek a periférián kifejtett hatásaikon túl centrális hatással is rendelkeznek. A myokinek olyan, vázizom által expresszált peptidek, amelyek felszabadulva endokrin, parakrin és autokrin hatásokat váltanak ki. Azonosítottak metabolikus, angiogén és myogén folyamatok szabályozásában résztvevő myokineket. A myokinek egyik alosztálya, a kontrakció által szabályozott myokinek azért kerültek a figyelem középpontjába, mert a harántcsíkolt izom, az agy és a zsírszövet közti kommunikáció mediátoraiként magyarázhatják a fizikai aktivitás kedvező hatásainak egy részét.

Az irisin rendkívül konzervatív fehérje, aminosav szekvenciája közel 100%-os homológiát mutat az emlősökben, felvetve állandósult funkcióját. Az irisint 2012-ben azonosították egér és human mintákban. Az irisin a fibronectin type III domain-containing protein 5-ből (FNDC5) proteolízissel szabadul fel és jut a

keringésbe. Az FNDC5 expressziót egy transzkripciós ko-aktivátor, a PGC-1 α szabályozza, ami jelentős szerepet játszik a barna zsírszövet oxidatív folyamatainak szabályozásában. Az FNDC5 és a PGC-1 α expressziója mind egymással, mind a fizikai aktivitással pozitív korrelációt mutat. Az irisin az izomszövet mellett expresszálódik a zsírszövetben, a rectumban és az agyban is.

Az irisin elsődleges hatása a zsírszövet thermogenesisének és ehhez kapcsolódó oxigén-fogyasztásának fokozása, ami a fehér zsírszövetben található bézs adipocyták barnulásának formájában valósul meg. Korábban kimutatták a rekombináns irisin kedvező hatásait egerekben, miszerint a thermogén gének (UCP-1 és PGC-1 α) upregulációját a testtömeg csökkenése és a szénhidrát homeosztázis javulása kísérte. Ezek háttérében felvetették a p38 mitogén aktivált protein kináz (p38 MAPK) és az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK) szerepét. Ez alapján az irisinnek köze lehet az obesitás és az obesitas talaján kialakuló metabolikus betegségek kialakulásában, mint például az insulin rezisztencia, a 2-es típusú diabetes mellitus és a polycystas ovarium szindróma, bár az eredmények egyelőre nem egyöntetűek.

Az irisinnek a perifériás hatásain túl központi idegrendszeri hatásai is vannak. Rágcsálókban FNDC5 mRNS-t izoláltak a megerősítéses tanulás szempontjából releváns idegrendszeri struktúrákból, többek között a hippocampusból (modell-alapú tanulás) és a mesencephalonból (modell-független tanulás). Ezzel összhangban állnak azok a vizsgálatok, melyekben egerek állóképességi mozgásprogramját követően fokozódott a hippocampális FNDC5 expresszió. Fontos továbbá megjegyezni, hogy a perifériás irisin képes átjutni a vér-agy gáton.

Indirekt bizonyítékok szólnak a mozgás és a PGC-1 α /FNDC5 tengely közötti kapcsolatról. Egy vizsgálatban nyolchetes állóképességi tréninget követően az izom és az agy mitochondriális biogenezisét jellemezték mitochondriális markerek (pl. PGC-1 α) meghatározásával. A mozgásszegény protokollt követő egerekkel szemben az állóképességi tréninget végzőkben szignifikánsan magasabb

volt a PGC-1 α szint több, a megerősítéses tanulás szempontjából érdekes idegi struktúrában (pl. frontális lebeny, hippocampus, köztiagy). Kimutatták azt is, hogy az FNDC5 expressziója alacsonyabb a PGC-1 α -/- egerekben, így arra a következtetésre jutottak, hogy a PGC-1 α képes a neuronális FNDC5 expresszió fokozására, hasonlóan a harántcsíkolt izomban megfigyelhető jelenséghez. Az irisin kimutatható volt továbbá a liquor cerebrospinalisból és a hypothalamusból, azon belül a nucleus paraventricularis neurpeptic Y-t tartalmazó sejtjeiből.

Az irisin megerősítéses tanulás, így a magatartás befolyásolása szempontjából legfontosabb hatása a BDNF expresszió fokozása a releváns idegi struktúrákban. Az FNDC5 forszírozott expressziója például BDNF expressziót eredményezett, továbbá a szisztémás irisin szint emelkedésével párhuzamosan megfigyelhető volt a hippocampalis BDNF expresszió fokozódása. Az FNDC5 expresszió kortikális neuronokban történő gátlása a kortikális BDNF expresszió egyidejű csökkenését eredményezte.

3.3. BDNF, az irisin potenciális centrális célpontja

A BDNF egy a neuronális plaszticitás szempontjából meghatározó neurotrophin, ami egyes neurotranszmitterek, pl. a szerotonin és a dopamin felszabadulását szabályozza. A BDNF-szint csökkenése tehát tartós potenciációt (long-term potentiation) okoz, amivel befolyásolja a szinapszisok erősségét, a viselkedésmódosulás hátterében álló megerősítéses tanulás egyik alapvető mechanizmusát. A közelmúltban felvetették, hogy a BDNF lehet az egyik kulcs az intermittáló éhezés és fizikai aktivitás hatására javuló kognitív teljesítmény értelmezéséhez. Preklinikai és klinikai eredmények mutatnak arra, hogy az önkéntes fizikai aktivitás a szérumban BDNF-szint emelkedésével párhuzamosan fokozza a kognitív teljesítményt. A BDNF-szint emelkedését figyelték meg azután, hogy fizikai

aktivitás hatására perifériás és neuronális FNDC5 upreguláció következett be, melyet a perifériás irisin-szint növekedése is kísért.

Keletkezése során először pre-pro BDNF képződik, ami pro-BDNF-ként kerül a plazmába, ahol BDNF-fé konvertálódik. A BDNF az irisinhez hasonlóan átjut a vér-agy gáton. A BDNF hatását specifikus, nagy affinitású receptorához, a tropomyosin-receptor kináz B-hez (TrkB) kötődve fejt ki.

A BDNF szintézisét leírták mind a központi idegrendszerben (pl. a ventrális tegmentális területben (VTA), a hippocampusban, a NSC-ban), mind a perifériás szövetekben (többek között a harántcsíkolt izomban, a májban és a zsírszövetben). Megfigyelték továbbá, hogy a BDNF és az FNDC5 expressziós mintázata hasonló.

A mesocorticolimbikus rendszer és a BDNF közti kapcsolat fennállását alátámasztja a megerősítéses tanulás szempontjából fontos neuronális struktúrákban leírt BDNF expresszió, továbbá ezen struktúrákra gyakorolt hatása is. A BDNF meghatározó szerepet játszik a dopaminerg rendszer kifejlődésében, amit humán és patkány mesencephalonból származó dopaminerg neuronális sejtkultúrákban igazoltak. A BDNF fokozta a dopaminerg neuronok túlélését és hozzájárult a neuronok tyrosin hydroxylase és dopamin tartalmának kialakulásához. MicroRNS technológiával sikerült módosítani a VTA dopaminerg neuronjainak BDNF expresszióját, ami kedvezően hatott ezen neuronok plaszticitására és túlélésére is.

Vizsgálataink szempontjából érdemes ezen a ponton megemlíteni a depresszió neurotrophiás hipotézisét. Eszerint a BDNF (agyi neurotrófikus faktor) oki szerepet játszhat a depresszió kialakulásában. Megfigyelték például, hogy a depressziós betegekben észlelt alacsonyabb plazma BDNF-szint együtt jár a betegek post mortem vizsgálata során észlelt alacsonyabb hippocampalis szöveti BDNF-szinttel. Beszámoltak a BDNF-szint antidepresszánsok hatására bekövetkező szignifikáns emelkedéséről is. Mindazonáltal meg kell jegyezni,

hogy a rendelkezésre álló preklinikai és klinikai vizsgálatok között vannak a BDNF-nek a depresszió kialakulásában játszott szerepét megkérdőjelező eredmények is. Az ellentmondások háttérében módszertani eltérések is állhatnak.

A fentiek alapján felvethető, hogy a fizikai aktivitás miatt felszabaduló irisin befolyásolja a megerősítéses tanulás talaján kifejlődő jelenségeket a BDNF-szintre kifejtett hatásán keresztül. Ebben mind a perifériás irisin (a vér-agy gáton átjutva), mind a mezokortiko-limbikus rendszer idegi struktúráiban keletkezett irisin szerepet játszhat. A BDNF mediálása révén az irisin hathat a megerősítéses tanulással összefüggő folyamatokra, többek közt a neuronális plaszticitásra, ami egyes elméletek szerint a depresszió létrejöttében is fontos szerepet tölt be.

A BDNF krónikus nemfertőző betegségek kibontakozásában betöltött potenciális szerepe szempontjából fontos megemlíteni a BDNF részvételét a cirkadián rendszer központi órájában, a NSC-ban, zajló fótikus szabályozásban is.

A BDNF expressziója fluktuál a NSC-ban, szintje a szubjektív éjszaka folyamán nő a bazális nappali szinthez képest. Ebből adódóan a nappali alap BDNF-szint nem teszi lehetővé, hogy a fény excitatorikus neurotranszmitter felszabadulást idézzon elő. A BDNF szint emelkedése a szubjektív éjszaka során TrkB receptor aktivációt és következményes strukturális változásokat okoz, melyek potenciózzák a fényre adható választ. Ez az oka annak, hogy a fótikus ingerek nem tudják a központi „mester” órát befolyásolni nappal, azonban éjszaka, fényinger hatására az óra fázisa jelentősen eltolódhat. A BDNF ezen kapuzó szerepét támasztotta alá patkányban az a megfigyelés, hogy a NSC-ba injektált BDNF lehetővé tette a központi óra fázisának módosulását szubjektív nappali körülmények között. A fótikus ingerek szabályozó hatásának csökkenéséről számoltak be BDNF-deficiens knock-out egerekben és olyan patkányokban, melyek NSC-ába tyrosin kináz gátlószert infundáltak. Összegezve tehát a BDNF permisszív szerepet kap a NSC-ban a központi óra fótikus ingerek általi szabályozásának kapuzása révén.

4. Célkitűzések

Munkám során törekedtem a vizsgálatok gondos tervezésre, kivitelezésére, és nagy hangsúlyt fektettem a kapott eredmények megfelelő interpretálását megalapozó elemző munkára. A diverz klinikai kép hátterében álló biológiai jelenségek vizsgálatával igyekeztem potenciálisan új biomarkereket és terápiás célpontokat azonosítani.

Meghatározó volt számomra egy-egy újonnan azonosított molekula vizsgálata, melyek krónikus nemfertőző betegségekből játszott szerepét - a Debreceni Egyetem gazdag beteganyagából merítve - igyekeztem pontosítani. Experimentális tevékenységem középpontjában a sejtek turnover során keletkező kismolekulájú proteolitikus metabolitok (dimetilált arginin-származékok), kis molekulású peptidek, mint az irisin és a BDNF, egyes neurotranszmitterek szintjét befolyásoló nukleotid polimorfizmusok, valamint általános laboratóriumi paraméterek (például a vércukorszint) vizsgálata állt. Érdeklődésem középpontjában ezen molekulák vascularis és gyulladásos légúti betegségek manifesztációjára gyakorolt hatásainak, illetve az ezeket a betegségeket a jellemző komorbid állapotokkal összekapcsoló etiopatogenetikai útvonalak feltárása állt.

Az ADMA hatását az atherosclerosis előfordulására először egy speciális populációban, 55 évnél fiatalabb, de legalább 30%-os arteria carotis interna szűkülettel rendelkező egyéneken vizsgáltuk. Kiindulva abból, hogy az eNOS által termelt NO-t ubikviter antiatheroscleroticus molekulaként tartják számon, logikusnak tűnhet, hogy a szérumban ADMA koncentráció emelkedése - az eNOS gátlásán keresztül - gátolja az atherosclerosis progresszióját. Másrészt viszont az ADMA gátolva iNOS-t az atheroscleroticus folyamatokat triggerelő peroxinitrit termelésének mérséklésével akár kedvező hatást is kifejtethet. Célunk tehát annak vizsgálata volt, hogy az ADMA inkább rizikófaktor vagy protektív tényező a

fiatal életkorban kezdődő, emelkedett gyulladásos marker szintekkel kísért atherosclerosisban. Elemeztük az ADMA-szint kapcsolatát az arteria carotis communis intima-média vastagságával, mely paraméter a coronaria és cerebrovascularis szövődmények ismert prediktora.

A vascularis betegségek és a diabetes mellitus ismert komorbiditására való tekintettel, továbbá a klinikai evidenciák és a NOS gátlók indukálta inzulinrezisztencia modellek alapján munkacsoportunk felvetette, hogy az ADMA az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia szimultán kialakulásáért felelős egyik molekula lehet, mivel egyaránt gátolja az eNOS-t és a plexus hepaticus anteriorban található nNOS-t, mely utóbbi az inzulinérzékenység szabályozásával hozható kapcsolatba. Ebből a hipotézisből kiindulva megvizsgáltuk az inzulinrezisztencia kialakulásának szignifikáns tényezőit atheroscleroticus betegekben, különös tekintettel az ADMA, a SDMA és az arginin szerepére. Az ADMA krónikus gyulladásos légúti betegségek manifesztációjára gyakorolt potenciális hatását fenntartó kezelésben részesülő, asthma bronchialeban és COPD-ben szenvedő betegek légúti áramlási korlátozottságával való összefüggésében elemeztük. Vizsgálataink során hangsúlyos szerepet kapott a betegség kialakulásában szerepet játszó tényezők feltárása és potenciális zavaró hatásaikra történő korrekció.

Vizsgáltuk továbbá az akut ischemiás stroke kimenetelét meghatározó jelenségek körét is, többek között a stroke-ot megelőző átmeneti keringészavar (TIA) potenciálisan protektív hatását, valamint a vércukorszint és a stroke miatti 30 napos halálozás közti kapcsolatot.

Kutatásaink másik irányát az irisin és a BDNF központi idegrendszeri struktúrákra (hippocampus, VTA, hypothalamus) gyakorolt hatásának vizsgálata jelentette. A BDNF megerősítéses tanulásban és a cirkadián ritmus szabályozásában játszott szerepéből kiindulva az irisin szérum szintjének változásával potenciálisan összefüggő klinikai jelenségeket elemeztünk.

Tekintettel arra, hogy a viselkedés változásának háttérében kiemelkedően fontosak a jutalomhoz kapcsolódó megerősítéssel tanuló folyamatok, e jelenség részleteinek megismerése különösen érdekes a krónikus nemfertőző betegségek kontextusában. Ennek jelentőségét az is aláhúzza, hogy ezen keresztül esetlegesen befolyásolhatóak lennének a legjelentősebb rizikómagatartások. Kiindulva abból a feltételezésből, hogy a legjelentősebb népbetegségek háttérében álló rizikómagatartások kialakulásában oki szerepet játszik a mesocortico-limbicus rendszer funkciójához kapcsolható megerősítéssel tanulás zavara, megvizsgáltuk a krónikus légúti gyulladásos kórképek kísérőjelenségeként kialakuló szorongásos/depresszív (distressz) rendellenességek egyes összefüggéseit is. Kiindulva abból, hogy a szorongásos és depressziós zavarok klinikai tünetei jól értelmezhetőek a megerősítéssel tanulás keretében, megvizsgáltuk a hangulati élet rendellenességének összefüggését az irisin/BDNF tengely változásával mind asthma bronchiale-ban, mind COPD-ben szenvedő betegeken.

Továbbá, a BDNF NSC-ban betöltött szabályozó szerepére alapozva, mely szerint a cirkadián ritmust szabályozó központi óra fótikus beállítása (entrainment) során a BDNF permisszív szerepet játszik, feltételeztük, hogy az irisin a BDNF-szint befolyásolásával a cirkadián ritmus finomhangolásában is részt vesz. Vizsgálatainkat a beválogatás során diagnosztizált obstruktív alvási apnoe-s betegeken végeztük. Ismert, hogy az obstruktív alvási apnoe a stroke egyik meghatározó rizikóbetegsége, ami gyakran társul obezitással. Célunk a rendellenes cirkadián ritmusra jellegzetes „parancsoló nappali aluszékonyság” és az irisin/BDNF tengely kapcsolatának vizsgálata volt ebben a kórállapotban. Az irisin/BDNF tengellyel kapcsolatos klinikai vizsgálataink jelentősen hozzájárultak elméleti munkánk alátámasztásához.

Vizsgálataink további célja volt annak igazolása, hogy a COMT rs4680 és a MAO-A rs2235186 egy nukleotid polimorfizmusai összefüggésben állnak a dohányzásról való leszokás képességével. Megvizsgáltuk, hogy a két gén esetén

az A minor allél jelenléte összefüggésbe hozható-e a dohányzásról való leszokás képességével (azaz alacsonyab-e a leszokás esélye, a minor allél jelenléte esetén) krónikus légúti gyulladásos betegségben szenvedő betegek körében.

Végezetül munkám során rendszerszintű vizsgálatot végeztünk, mely azon a feltételezésen alapult, hogy azon diverz kórképek, rizikófaktorok esetén, melyek hátterében ismert a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes működése, olyan közös transzdiagnosztikus markerek azonosíthatók, melyek segítségével egy közös etiopatogenetikai útvonal elemei tárulnak fel. Vizsgálataink ezért egy olyan gépi tanuláson alapuló modell felé fordultak, mely eredményeként ismert és új terápiás célpontok azonosítása vált lehetővé.

5. Vizsgált populációk és módszerek

5.1. Betegadatok vizsgálata

Vizsgálataink gericét öt betegpopuláció klinikai adatainak elemzése adta. A vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága (DEOEC RKEB/IKEB 3632-2012, DEOEC RKEB/IKEB 3715-2012), illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Humán Reprodukciós Bizottságának állásfoglalása alapján a Nemzeti Népegészségügyi Központ (IF12617-9/2015) hagyta jóvá. A vizsgálatok előtt minden résztvevő írásos beleegyezését adta a vizsgálatokban való részvételhez. A vizsgálatok megfeleltek a Helsink Deklarációban lefektetett elveknek, továbbá összhangban voltak a keresztmetszeti vizsgálatokra vonatkozó STROBE egyezmény irányelveivel is.

5.2. Gépi tanulás

Vizsgálataink gépi tanulási szakaszában arra kerestük a választ, hogy tekinthető-e közös etiopatogenetikai tényezőnek a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes működése azon kórképekből kiindulva, melyek kapcsán e rendszer kóros működésére vonatkozóan elérhetőek irodalmi adatok, valamint szerepeltek a Thomson Reuter's IntegritySM és MetabaseTM adatbázisaiban. A vizsgálatához, az alábbi kórképek képezték a kiindulási pontot: Alzheimer kór, anorexia nervosa, bulimia, szorongásos zavar, depresszió, mánia, kényszerbetegség, Parkinson kór, patológiás szerencsejáték zavar, fóbiás zavarok, poszttraumás stressz zavar és schizofrénia (a továbbiakban, mint mezokortiko-limbikus kórképek (MKL kórképek)). A mentális zavarok körének meghatározása után hálózat- és útvonal-alapú algoritmusok alkalmazásával, tudás- és statisztikai dedukció eszközével élvesegítségével, a kórképek és jellegzetes target fehérjék közti kapcsolatok kerültek feltárára. Az IntegritySM (<http://integrity.thomson-pharma.com>, egy

nem nyilvános adatbázis), 400 000 vegyülettel kapcsolatosan tartalmaz biológiai, kémiai és farmakológiai információt. Az adatbázis ezen vegyületek kapcsán tartalmazza a molekuláris célpontot, az alkalmazás indikációját, a klinikai fejlesztés fázisát. Minden, a vizsgálatban szereplő kórkép esetén meghatározásra kerültek az Entrez-Gene – gyógyszer célpont asszociációk, és ezek lettek a valódi pozitív targetek a későbbi predikciók során. Azon targetek szolgáltak pozitív kontrollként, melyek legalább két MKL kórkép kapcsán pozitív célpontként lettek azonosítva. Összesen 137 gyógyszer-célpont került azonosításra a meghatározott MKL kórképek kapcsán az IntegritySM adatbázisból.

5.3. Statisztikai elemzés

A folytonos változók normalitását a Shapiro-Wilk teszt segítségével vizsgáltuk. Normál elosztás esetén, amennyiben két csoportot hasonlítottunk össze, Student t-tesztet végeztünk, három csoport esetén pedig varianciaanalízis segítségével hasonlítottuk össze a csoportokat. A gyakoriságokat Pearson χ^2 próbával hasonlítottuk össze. Amennyiben az eloszlás nem volt normális, a Kruskal-Wallis tesztet vagy Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. A normális eloszlást mutató paraméterek átlag $\pm$ standard deviáció, a nem normális eloszlású paraméterek medián (interkvartilis tartomány), míg a gyakorisági paraméterek x/y formátumban kerültek interpretálásra.

Két, normális eloszlást mutató folytonos változó közötti kapcsolat feltárására Pearson korrelációt végeztünk. Nem normális eloszlás esetén Spearman-féle rangkorreláció-elemzés történt. A folytonos változóval jellemezhető jelenségek zavaróhatásokra korrigált vizsgálata érdekében többszörös lineáris regressziót végeztünk, mely első lépésében meghatároztuk a kimeneteli változó lehetséges determinánsainak körét (ideértve a vizsgálni kívánt független változót, az életkort, a nemet, és a további zavaró hatást eredményező paramétereket). Ezt követően

megtörtént a folytonos változók normalitásvizsgálata. Amennyiben egy folytonos változó nem mutatott normális eloszlást, megfelelő transzformáció segítségével normális eloszlású transzformátumát képeztük (log transzformáció, inverz, négyzetgyök, stb). Amennyiben transzformációval sem sikerült megfelelő illeszkedést biztosítani, a változót kategorikus változóként vittük be a modellbe. A regresszióanalízis első lépéseként egyszerű lineáris regressziót végeztünk a fenti paraméterekkel. Ezt követően a minden szignifikáns tényezőt, továbbá az életkort és a nemet többszörös lineáris regressziós modellbe vontunk be annak érdekében, hogy kvantifikáljuk a kimeneteli változó és a vizsgált független változó közti kapcsolatot. A változókat egyszerre vittük be a modellbe, majd ezt követően egyenként eltávolítottuk azon nem szignifikáns paramétereket, melyek nem járultak hozzá a modellhez. Az eredményt a regressziós koefficienssekkel és ezek 95%-os konfidencia intervallumával jellemeztük. A modell illeszkedését a Ramsey teszttel jellemeztük, a heteroszkedaszticitást pedig a Breusch-Pagan teszttel vagy a Cook-Weisberg teszttel vizsgáltuk. A regressziós modellek illesztését helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) vizualizáltuk. Lehetséges interakciók vizsgálata végett a korreláció elemzést, továbbá a többszörös lineáris regressziót elvégeztük az adatok rétegzését követően is. A rétegeképző változót a vizsgálni kívánt kérdés határozta meg.

A logisztikus regresszió során exploratív logisztikus regressziót végeztünk az irodalomfeldolgozás során azonosított tényezőkkel és a hagyományos demográfiai változókkal (nem és életkor). A kiindulási többszörös logisztikus regressziós modell tartalmazta a demográfiai változókat és azon a priori azonosított változókat melyek egyszerű logisztikus regresszióval szignifikánsnak bizonyultak (esélyhányados szignifikancia szintje $<0,05$). Amennyiben egy változó esetén sok volt a hiányzó érték (>100) a hiányzó értékeket indikátor kódoltuk. Az összes változó egyszerre került bele a többszörös modellbe, majd a demográfiai változókat kivéve eltávolítottuk azokat, melyek nem járultak hozzá szignifikánsan a modellhez. A végső többszörös modell illeszkedését a Hosmer–

Lemeshow tesztel vizsgáltuk, a modellt $p > 0,05$ érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

A túlélési elemzések során a betegeket a felvételnél mért vércukorszintjük szerint kvartilisekre bontva vizsgáltuk. A mintát bontottuk továbbá a diabetes mellitus jelenléte szerint is. Ennek megfelelően mind a cukorbeteg, mind a nem cukorbeteg körében elvégeztük a Kaplan-Meier elemzést a felvételnél mért vércukorszintek négy kvartilisének összehasonlításával. A túlélési görbék közötti eltérés szignifikanciáját log-rang statisztikával jellemeztük.

Cox arányos kockázati modell esetén exploratív Cox regressziót végeztünk az irodalomfeldolgozás során azonosított releváns tényezőkkel és a hagyományos demográfiai változókkal (nem és életkor). A kiindulási többszörös Cox regressziós modell tartalmazta a demográfiai változókat és azon *a priori* azonosított változókat melyek egyszerű Cox regresszióval szignifikánsnak bizonyultak (esélyhányados szignifikancia szintje $< 0,05$). Az utánkövetés során elvesztett betegeket cenzoráltuk. Az összes szignifikáns változó belekerült a kiindulási többszörös modellbe, majd a nemet és az életkort kivéve eltávolítottuk azokat, melyek nem járultak szignifikánsan hozzá a modellhez (valószínűségi hányados $p > 0,05$, jelezve, hogy a két modell között nincs szignifikáns eltérés). A végső modellt rétegeztük továbbá a diabetes mellitus jelenléte és hiánya szerint is. A végső modell esetén az arányos kockázat meglétét a Schoenfeld tesztel vizsgáltuk.

Az egy nukleotid polimorfizmus vizsgálatok során meghatározásra került a Hardy-Weinberg egyensúly az alábbi egyenlet szerint: $p^2 + 2rp + r^2 = 1$ (a p és r allélfrekvenciákat jelöl). Az rs4680 COMT gén esetén a teljes mintára nézve, míg az rs2235186 MAO-A gén esetén a nőkre vonatkozóan vizsgáltuk az egyensúly fennállását. Egyszerű és többszörös logisztikus regressziót végeztünk a dohányzástól való leszokás eredményességének vizsgálatára. A modellezés során vizsgáltuk az egy nukleotid polimorfizmusok hatását lehetséges domináns,

recesszív és kodomináns öröklésmenetet feltételezve. Domináns öröklésmenet esetén a heterozigótákban a feltételeztük, hogy a COMT magas aktivitású fenotípusának van jelen, mely a G/G genotípusra jellemző, ezért a G/G és G/A genotípusok kerültek összehasonlításra az A/A genotípussal. Ezzel szemben a recesszív öröklésmenet feltételezésekor a heterozigótákat a COMT alacsony aktivitású fenotípusának tekintettük, így a G/A és A/A genotípusok alkottak egy csoportot. Tekintve, hogy egyes tanulmányok az rs4680 gén polimorfizmusa kapcsán kodomináns, míg mások domináns vagy recesszív öröklésmenetről számoltak be, ezen gén esetén megvizsgálásra került mind a három öröklésmenet potenciális hatása. Ezzel szemben az rs2235186 polimorfizmus esetében kimutatták, hogy a heterozigóták MAO-A aktivitása intermedier szintű, míg azok a nők, akik homozigóták a két 2A (minor) alléllre, illetve azok a férfiak, akik hemizigóták egy A minor allélre, 75%-kal alacsonyabb enzimaktivitást mutatnak. Ezért ebben az esetben additív (kodomináns) öröklésmenet szerint végeztük el a vizsgálatot.

A statisztikai elemzéseket a Stata 8.2-15.0 (Stata Corporation) szoftverrel végeztük.

6. Eredmények

6.1. A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló komorbid állapotok

6.1.1. Az ischaemiás prekondicionálás jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában

A kórházi halálozás nem korrigált esélyhányadosa a TIA-n átesett betegek vizsgálatakor 0,54 (95%-os konfidencia intervallum (KI), 0,31 - 0,93; $p=0,026$) volt míg a korábbi stroke-on átesett betegek esetén 1,708 (95% KI, 1,37 - 2,15; $p<0,001$) volt.

A kórházi halálozás korrigált esélyhányadosa gyakorlatilag változatlan maradt, 0,53 (95% KI, 0,29 - 0,98; $p=0,041$) volt a TIA-n átesett betegek körében, míg valamelyest csökkent és elvesztette szignifikanciáját a korábban stroke-on átesettek esetén 1,26 (95% KI, 0,95 - 1,67; $p=0,104$). A végső összetett modell a Hosmer-Lemeshow teszt alapján szignifikáns volt ($p=0,328$).

A végső modell értelmében elmondható, hogy az idősebb kor és a férfi nem egyaránt növeli a kórházi halálozás esélyét. Megállapítható továbbá, hogy a vércukorszint 1 mmol/l-re történő emelkedése esetén az esélyhányados 1,42 szerezére nő (95% KI, 1,29 - 1,55; $p<0,001$). Továbbá eredményeink felvetik, hogy az embolizatio talaján kialakuló stroke kimenetele kedvezőtlenebb, mint a nagyér elzáródás miatt kialakuló stroke-é.

6.1.2. A diabetes mellitus jelentősége a vascularis betegségek lefolyásában

A 30 napos halálozással kapcsolatos korrigálatlan veszélyhányadosok (VH) az egyes vércukor kvartilisek tekintetében rendre a következők szerint alakultak (a 2., 3., és 4. vércukorszint kvartilisek az 1. kvartilishez való viszonyítás során):

2,01 (95% KI, 1,36 - 2,98; $p < 0,0001$); 2,56 (95% KI, 1,75 - 3,72; $p < 0,0001$) és 3,75 (95% KI, 2,62 - 5,36; $p < 0,0001$).

A 2496 beteg adatait elemezve azt tapasztaltuk, hogy a halálozás korrigált veszélyhányadosa az egyes kvartilisekben növekszik, eszerint a VH 1,96 (95% KI, 1,07 - 3,60; $p = 0,03$), 1,56 (95% KI, 0,83 - 2,94; $p = 0,17$), és 3,04 (95% KI, 1,70 - 5,44; $p = 0,0001$) volt rendre a második, harmadik és negyedik kvartilist tekintve. A nem diabeteses betegek adatainak elemzésekor a diabetes szerint rétegzett mintában a veszélyhányados hasonló tendenciájú, azonban még kifejezettebb emelkedését észleltük az egyes kvartilisekben, míg ez a kapcsolat nem volt szignifikáns a diabeteses betegek körében.

A teljes populáción végzett további elemzések szerint a 4. vércukorszint kvartilisbe eső betegek esetén 3,04-szeres a 30 napos kórházi halálozásnak a kockázata (95% KI, 1,70 - 5,44; $p < 0,0001$). A nem cukorbeteg rétegben végzett elemzés hasonló eredményt hozott (VH 3,43 (95% KI, 1,84 - 6,40; $p < 0,0001$), azonban a veszélyhányados kevésbé volt magas a cukorbeteg körében VH 2,00 (95 % KI, 0,26 - 15,44; nem szignifikáns). Érdeemes megjegyezni továbbá, hogy a 2. vércukorszint kvartilis értékei esetén, mely értékeket általában a normál tartományon belülnek tartanak (2. kvartilis 5,2 - 6,1 mmol/l) a 30 napos halálozás kockázata majdnem kétszeres VH 1,96 (95% KI, 1,07 - 3,60; $p = 0,031$) volt. A diabetes mellitusban szenvedő betegek eredményeit elemezve azonban lényegesen magasabb vércukorszint esetén is alacsonyabb volt a veszély (nem szignifikáns).

6.2. A dimetilált L-arginin származékok hatása krónikus betegségek manifesztációjára

6.2.1. Az IMT és az ADMA szint kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban

Az IMT és az ADMA szint között erőteljes negatív korreláció mutatkozott a teljes adatbázis adatainak elemzését követően (Spearman korrelációs koefficiens: -0,300; $p=0,0041$) és az atheroscleroticus rétegben (Spearman korrelációs koefficiens: -0,323; $p=0,012$). Ezzel szemben nem volt statisztikailag szignifikáns korreláció a nem atheroscleroticus csoportban.

Az egyszerű lineáris regressziót követően többszörös lineáris regressziót végeztünk az IMT és a szérumszint ADMA szintje közti kapcsolat jellemzésére. A két tényező közti szignifikáns negatív kapcsolat továbbra is szignifikáns maradt (β : -0,51; 95% KI, -0,894 – -0,127; $p=0,010$). Érdekes módon ez a negatív kapcsolat még kifejezettebbé vált az atheroscleroticus rétegre korlátozva az elemzést (β : -0,67; 95% KI, -1,16 – -0,18; $p=0,008$), ezzel szemben nem találtunk szignifikáns összefüggést az atheroscleroticus mentes betegek vizsgálatakor (β : -0,367; KI, -1,31 – 0,576; $p=0,418$). Ezen túlmenően azt találtuk, hogy az ADMA koncentrációján kívül a korábban felállított atherosclerosis diagnózis is szignifikánsan kapcsolódott az IMT növekedéséhez (β : 0,094; KI, 0,014 – 0,17; $p=0,022$), míg a szérumszint HDL-C szintje védelmet biztosított, vagyis negatívan korrelált az IMT-vel mind a teljes adatbázisban (β : -0,081; KI, -0,156 – -0,006; $p=0,035$), mind az atheroscleroticus rétegre korlátozva a megfigyeléseket (β : -0,11; KI, -0,21 – -0,021; $p=0,018$).

6.2.2. Az inzulinérzékenység és az ADMA kapcsolata fiatal kori carotis atherosclerosisban

Az egyszerű lineáris regresszió eredményei alapján figyelemre méltó a SDMA és az inzulinrezisztencia között fennálló statisztikailag szignifikáns negatív kapcsolat (β : -0,55; 95% KI, -1,6 – -0,44; $p=0,033$), továbbá az ADMA és az inzulinrezisztencia között a kapcsolat hiánya. Ennek megfelel az összetett modell eredménye, ami az inzulinrezisztencia és az ADMA/SDMA arány között szoros pozitív korrelációt mutat (β : 6,76; 95% KI, 2,13 – 11,39; $p=0,005$). Érdekes módon ez a kapcsolat még kifejezettebbé vált, amikor az atheroscleroticus réteg adatait önállóan elemeztük (β : 8,29; 95% KI, 1,43 – 15,15; $p=0,019$), ugyanakkor nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az a. carotison található atherosclerosismentes egyének csoportjára korlátozva a vizsgálatot (β : 1,39; 95% KI, -5,46 – 8,26; $p=0,671$).

6.2.3. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben

A teljes asthmás betegpopulációt vizsgálva a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) érték 10-es alapú logaritmusa szignifikánsan, pozitívan korrelálalt a szintén logaritmikusan transzformált szérum ADMA koncentrációval (Spearman korrelációs koefficiens: 0,27; $p<0,001$). Az asthma kontroll mértéke szerinti rétegzés eredményeként azt tapasztaltuk, hogy a jól kontrollált csoportban ez a pozitív korreláció megmaradt (Spearman korrelációs koefficiens: 0,30; $p<0,001$), a rosszul kontrollált csoportban azonban nem volt jelen (Spearman korrelációs koefficiens: 0,12; $p=0,51$). (Az asthma tüneti kontrollját a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve (SGRQ) kérdőív 4. kérdésére adott válasz szerint vettük figyelembe itt és a lineáris regresszió során is).

A korrelációanalízis eredményével összhangban a R_{aw} logaritmusa és a szérum ADMA-szint logaritmusa az egyszerű lineáris regresszió szerint is szignifikánsan összefüggnek.

A $\log R_{aw}$ és $\log ADMA$ közötti pozitív kapcsolat szignifikáns volt a többszörös lineáris regresszió szerint is mind a teljes betegpopulációban (β : 0,22; KI, 0,054 – 0,383; $p=0,01$), mind a jól kontrollált csoportban (β : 0,25; KI, 0,08 – 0,41; $p=0,005$). Ezzel szemben a rosszul kontrollált csoportban ez a kapcsolat meggyengült és elvesztette szignifikáns jellegét (β : 0,14; KI, -0,40 – 0,67; $p=0,60$). A végső többszörös lineáris regressziós modellben a $\log R_{aw}$ szignifikáns negatív összefüggést mutatott a kislégutak diszfunkcióját jellemző FEF25-75% % pred értékkel, továbbá szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott az SGRQ aktivitás pontszámával. Ezzel szemben a $\log R_{aw}$ negatív összefüggést mutatott az SGRQ összpontszámával.

A végső többszörös lineáris regressziós modellben nem volt kimutatható heteroszkedaszticitás (teljes populáció: $p=0,57$; jól kontrollált csoport: $p=0,78$; rosszul kontrollált csoport: $p=0,19$). A végső modell továbbá jól illeszkedett a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) végzett illesztése alapján (Cook-Weisberg teszt: $p=0,57$).

Érdekesség képpen megjegyezhető, hogy a légutak állapotának jellemzésére széles körben alkalmazott paraméter, a FEV1% pred, szintén szignifikáns lineáris összefüggést mutatott a szérum ADMA-szinttel (β : -0,0035; KI, -0,0067 – -0,00020; $p=0,01$).

6.2.4. A légúti ellenállás és az ADMA szint kapcsolata kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben

A $(\log) R_{aw}$ és $(\log) ADMA$ közötti lineáris kapcsolat vizsgálata során szignifikáns pozitív korrelációt kaptunk a teljes populációra (Pearson korrelációs

koefficiens: 0,25; $p=0,03$), valamint rosszabb tüneti kontrollt mutató rétegre (Pearson korrelációs koefficiens: 0,35; $p=0,04$) nézve. Ezzel szemben gyengébb és a statisztikai szignifikanciát el nem érő kapcsolat volt jelen a jobb tüneti kontrollt mutató rétegben (Pearson korrelációs koefficiens: 0,08; $p=0,61$). (A tüneti kontroll szerinti rétegzést az SGRQ kérdőív Tünet komponens pontszám mediánja szerint végeztük (a jól és rosszul kontrollált csoportban a Tüneti komponens pontszám rendre $< 32,66\%$, illetve $\geq 32,66\%$ volt.)

A R_{aw} és a szérum ADMA koncentráció szignifikáns regresszorainak meghatározása érdekében egyszerű lineáris regresszióanalízist végeztünk. Ez, összhangban a korrelációanalízis eredményével, a R_{aw} és az ADMA-szint (logaritmusai) között fenálló szignifikáns kapcsolatot jelezte.

A pozitív összefüggés a többszörös lineáris regresszió során is szignifikáns maradt (β : 0,42; KI, 0,06 - 0,77; $p=0,022$). Megemlítendő továbbá, hogy a R_{aw} és az ADMA közötti pozitív kapcsolat szignifikáns maradt a rosszul kontrollált csoportban (β : 0,84; KI, 0,25 – 1,43; $p=0,007$). Ezzel szemben a jól kontrollált csoportban ez a kapcsolat meggyengült és elvesztette szignifikáns jellegét (β : -0,17; KI, -0,61 – 0,27; $p=0,45$). A (log) R_{aw} többszörös lineáris regressziójának végső modellje szerint, az emelkedett CPR érték magasabb R_{aw} értékekkel jár együtt, továbbá a (log) FEF25-75% % pred értéke negatív kapcsolatot mutatott a (log) R_{aw} értékkel a végső modellben (β : -0,33; KI, -0,51 - -0,15; $p<0,001$), ami a COPD-re jellemző fokozott légúti ellenállást illetően a kislégutak érintettségét mutatja.

A Cook-Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást a végső többszörös lineáris regressziós modelben ($p=0,18$), a végső modell továbbá jó illeszkedést mutatott mind a Ramsey tesztrel ($p=0,75$), mind a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással vizsgálva (LOWESS).

6.3. Az irisin-BDNF tengely szerepe krónikus megbetegedések komorbid állapotaiban

6.3.1. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő asthma bronchiales betegekben

Az SGRQ Hatás pontszám és a szérum irisin-szint reciproka szignifikáns pozitív korrelációt mutatott (Pearson korrelációs koefficiens: 0,19; $p=0,014$) a teljes betegpopulációban.

A teljes asthmás betegpopulációt a BDNF koncentráció közéértéke alapján rétegezve ($\text{BDNF} < 311,4 \text{ ng/ml}$, illetve $\geq 311,4 \text{ ng/ml}$), azt tapasztaltuk, hogy a korreláció erősödött és szignifikáns maradt a magasabb BDNF-szintű csoportban (Pearson-féle korrelációs koefficiens: 0,25; $p=0,025$), ugyanakkor gyengült és elvesztette szignifikáns voltát az alacsonyabb BDNF koncentrációjú csoportban (Pearson-féle korrelációs koefficiens: 0,11; $p=0,30$). Nagyobb szérum irisin koncentráció esetén tehát az asthmás páciensek hangulati életét jellemző paraméter kedvezőbb képet mutatott, különösen akkor, ha a nagyobb szérum irisin koncentráció nagyobb szérum BDNF-szinttel társult.

Egyszerű lineáris regresszióval elemezve, az SGRQ Hatás pontszám és az irisin-szint reciproka között erős, statisztikailag szignifikáns pozitív kapcsolat volt kimutatható (β : 147,74; KI, 42,17 – 253,30; $p=0,006$), ami még kifejezettebb volt a nagyobb BDNF-szintet mutató csoportban (β : 213,38; KI, 56,38 – 370,38; $p=0,008$). Ezzel összhangban a kisebb BDNF-szintet mutató csoportban csak gyenge és nem-szignifikáns kapcsolat volt a Hatás pontszám és az irisin-szint reciproka között (β : 60,89; KI, -108.55 – 230.33; $p=0,48$).

A többszörös lineáris regresszió végső modellje az irisin-szint reciproka és az *a priori* paraméterek mellett csak az anamnézisben szereplő diszlipidémiát tartalmazta. A diszlipidémia tehát érdekes módon szignifikáns pozitív kapcsolatban van az SGRQ Hatás pontszám által kifejezett hangulatzavar

súlyosságával az asthmás betegek körében (β : 7,01; KI, 0.85 - 13.35; $p=0,026$). Ez a kapcsolat csak a teljes populációban (tehát nagy esetszám mellett) volt szignifikáns.

Mindhárom modell (a teljes betegpopuláció, a nagyobb BDNF koncentrációjú csoport és a kisebb BDNF-szintű csoport) szignifikáns volt ($p<0,001$; $p=0,040$; $p=0,003$). A Cook-Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást egyik modell esetében sem ($p=0,55$; $p=0,22$; $p=0,79$, a fentebbi említés sorrendjében).

A modellek jó illeszkedése volt megfigyelhető, mind a Ramsey teszt, mind a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással végzett vizsgálat szerint (LOWESS), mind a teljes betegpopuláció, mind annak BDNF-szint szerint bontott két alcsoportja esetében ($p=0,51$; $p=0,28$; $p=0,55$).

6.3.2. A hangulati élet és az irisin/BDNF tengely kapcsolata, kontroll-alapú kezelésben részesülő COPD-s betegekben

Az SGRQ Hatás komponens pontszám és a szérum irisin szint normális eloszlását biztosító reciprok forma közti korreláció vizsgálata során statisztikailag szignifikáns pozitív korreláció volt megfigyelhető a teljes COPD-s populáció vizsgálatakor (Spearman korrelációs koefficiens: 0,26; $p=0,02$), összhangban azzal, hogy a szérum irisin szint kisebb volt a magasabb Hatás komponens pontszámú csoportban.

A BDNF szint mediánja szerint rétegzett modell ($\text{BDNF} < 345,6 \text{ ng/ml}$, illetve $\geq 345,6 \text{ ng/ml}$) vizsgálata során ez a korreláció szorosabbá vált (bár szignifikanciáját elveszítette) az alacsonyabb BDNF szintű rétegben, azonban gyengébbé vált (és szintén nem volt szignifikáns) a magasabb BDNF szintű rétegben (Spearman korrelációs koefficiensek rendre: 0,32 és 0,22; $p=0,055$ és $p=0,19$ értéket vettek fel).

A Hatás komponens pontszám és a szérum irisin reciproka közti kapcsolatot egyszerű lineáris regressziós elemzés során nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,08$).

A többszörös lineáris regressziót követően azonban, a demográfiai adatokra és a potenciális zavaró hatásokra történt korrekciót után, a Hatás komponens pontszám és a szérum irisin szint reciproka között szoros, statisztikailag szignifikáns kapcsolat igazolódott (β : 419,97; KI, 204,31 - 635,63; $p<0,001$). Ez a kapcsolat még kifejezettebbé vált az alacsonyabb BDNF szintű rétegben (β : 434,11; KI, 166,17 - 702,05; $p=0,002$), azonban lényegesen gyengült és elvesztette statisztikai szignifikanciáját a magasabb BDNF szintű rétegben (β : 373,49; KI, -74,91 - 821,88; $p=0,10$). Mindhárom modell szignifikánsnak bizonyult ($p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,009$). A Cook-Weisberg teszt szerint nem mutatkozott heteroszkedaszticitás sem a teljes modellben, sem az alacsonyabb, sem a magasabb BDNF szintű rétegekben (rendre, $p=0,92$; $p=0,67$ and $p=0,82$). A modellek jól illeszkedtek a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással történő illesztése során (LOWESS) illetve a Ramsey teszt szerint is ($p=0,82$; $p=0,53$ és $p=0,79$; rendre a teljes vizsgálati populáció, az alacsonyabb és magasabb BDNF szintű réteg tekintetében).

A végső többszörös lineáris regressziós model eredményei mintánkban azt tükrözték továbbá, hogy a Hatás komponens pontszámot szignifikánsan befolyásolja a testtömeg index, a triglycerid szint (logaritmus) és a testtömeg. Ezen paramétereken túl a FEV1% által jellemzett légúti akadályoztatottság szignifikáns negatív kapcsolatban állt a Hatás komponens pontszámmal (β : -0,52; KI, -0,71 - -0,32; $p<0,001$).

6.3.3. A parancsoló nappali aluszékonyosság és az irisin/BDNF tengely kapcsolata kezeletlen obstruktív alvási apnoes betegeknél

A Epworth Aluszékonyossági Teszt által jellemzett parancsoló nappali aluszékonyosság és a szérumban irisin szint közötti kapcsolat lineáris regresszióval történő elemzése során a statisztikai szignifikancia határán mozgó összefüggést találtunk ($p=0,051$), azonban az aluszékonyosság és a szérumban BDNF szint között nem volt szignifikáns a kapcsolat ($\beta = 0,008$; 95% KI, $-0,0023 - 0,017$; $p=0,129$). Amennyiben a szérumban irisin és BDNF közötti interakcióra is korrigáltunk a modellben a kapcsolat ismét közelített a statisztikai szignifikancia határához ($p=0,055$). A parancsoló nappali aluszékonyosságot jellemző pontszámot a nem, az egy háztartásban élők száma, egyes polysomnográfias paraméterek, az elhízás, a Beck depressziós skála pontszámának négyzetgyöke, és az alvásminőséget jellemző Pittsburgh Alvásminőség pontszám (logaritmus) határozta meg.

A parancsoló nappali aluszékonyosság kialakulásának vizsgálatakor két fő független változó, az irisin és a BDNF-szint hatását szeretnénk volna feltárni. A végső többszörös lineáris regressziós modellben ezért mind a szérumban irisin, mind a szérumban BDNF szint szerepelt. Megfigyelésünk szerint mindkét tényező jelentős, szignifikáns kapcsolatot mutatott a kimeneteli változóval ($\beta_{\text{irisin}}: 1,53$; 95% KI, $3,55 - 2,70$; $p=0,012$; $\beta_{\text{BDNF}}: 0,014$; 95% KI, $0,005 - 0,023$; $p=0,002$). A modell ezeken kívül a demográfiai alapadatokat és az alvásminőséget jellemző PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Alvásminőség Index) (logaritmusát) tartalmazta. Továbbá a két független változó között interakció is szignifikánsnak mutatkozott a végső lineáris regressziós modellben.

Mind az interakciós paramétert nélkülöző, mind az azt tartalmazó modell szignifikánsnak bizonyult ($p<0,001$ mindkét modell esetén). A Cook-Weisberg teszt eredménye nem tükrözött heteroszkedaszticitást egyik modell esetén sem (rendre $p=0,08$ és $p=0,08$). A Ramsey teszt szerint mindkét modell illeszkedése megfelelő volt (rendre $p=0,42$; $p=0,46$).

A megfelelő illeszkedést tükrözte továbbá az interakciós tényezőt nem tartalmazó modell helyileg súlyozott simítással illesztett pontdiagrammja.

Hasonlóan ehhez, az interakciós tényezőt tartalmazó háromdimenziós ábrák is megfelelő illeszkedést mutattak (itt az X tengelyen a szérumszintet, az Y tengelyen a szérumszintet és a Z tengelyen az Epworth pontszámot ábrázoltuk), mind az eredeti nyers adatokra, mind pedig a modell által illesztett adatokra.

Az irisinszint és BDNF szintek közötti interakciót tartalmazó modell ábrázolása során érdemes megfigyelni, hogy az Epworth Skálán történő szignifikáns változást akkor eredményez egy egységnyi irisinszint változást, ha a szérumszint a ~280 és 470 ng/ml közötti tartományban mozog. Hasonlóképp az Epworth skálán akkor mutatkozik szignifikáns változás az egységnyi BDNF szint változás hatására, ha a szérumszint a ~6,1 és 8,1 ng/ml közötti tartományban mozog.

A végső többszörös regressziós modellben a demográfiai paramétereken kívül csak az alvásminőséget jellemző PSQI logaritmus szerepel, jelezve, hogy a parancsoló nappali aluszékonytságot az alvás minősége is meghatározza az általunk vizsgált kezelt alvászavaros betegekben (β : 2,965; KI, 1,49 – 4,44; $p < 0,001$ és β : 2,972; KI, 1,51 – 4,44; $p < 0,001$ rendre az interakciós, és az interakciótól mentes modellben).

6.4. A nukleotid polimorfizmusok jelentősége a dohányzásról való eredményes leszokás szempontjából krónikus légúti gyulladásos betegek körében

Az rs4680 COMT polimorfizmus és a dohányzásról való leszokás sikeressége közötti összefüggés vizsgálata során szignifikáns kapcsolatot találtunk az additív modellben ($p = 0,044$), míg a domináns modellben az összefüggés a szignifikancia határán mozgott ($p = 0,071$), a recesszív modellben pedig nem volt szignifikáns

($p=0,137$). Az MAO-A rs2235186 polimorfizmus esetében nem mutatkozott szignifikáns kapcsolat a dohányzásról való leszokással.

A többszörös logisztikus regresszió alkalmazásával, amely során minden szignifikáns és a priori meghatározott változót figyelembe vettünk, a COMT rs4680 polimorfizmus hatása még kifejezettebbé vált, és mindhárom modellben szignifikáns eredményeket mutatott. A domináns, additív és recesszív modellekben az esélyhányadosok rendre a következők voltak:

- 0,22 (0,079–0,63; $p=0,005$) a domináns modellben,
- 0,37 (0,20–0,69; $p=0,002$) az additív modellben,
- 0,34 (0,13–0,89; $p=0,028$) a recesszív modellben.

Ez azt jelenti, hogy a minor A allél jelenléte csökkenti a dohányzásról való sikeres leszokás esélyét.

Az MAO-A rs2235186 polimorfizmus hatása nem érte el a statisztikai szignifikanciát, azonban az esélyhányadosok 1,23 és 1,31 között voltak, ami arra utal, hogy magasabb minor allél terheltség esetén trend szintjén nagyobb lehet a dohányzásról való sikeres leszokás valószínűsége.

A végső többszörös logisztikus regressziós modellek szerint megállapítható továbbá, hogy minden egyes életévvel nőtt a sikeres leszokás esélye, illetve a férfi nem, valamint a nem dohányzó ismerősök nagyobb száma is szignifikánsan növelte a sikeres leszokás esélyét. A dohányzással töltött évek számának növekedése azonban a leszokás esélyének csökkenését vonta maga után. Megfigyeltük továbbá, hogy a recesszív modellben az érettségi megléte is magasabb esélyhányadossal járt (esélyhányados: 3,22 (1,09–10), $p=0,035$).

A Hosmer-Lemeshow illeszkedési próba a modell jó illeszkedését jelezte mindhárom modell esetén ($p=0,150$, $p=0,347$ és $p=0,174$ a domináns, additív és recesszív modellek esetében).

6.5. A mentális zavarok kialakulásának háttérében álló közös molekuláris targetek

A fehérjék gépi tanulás alapú integrált prioritizálása több potenciálisan új terápiás célpontot eredményezett. A legmagasabban rangsorolt 250 célpont között 73 (53%) szerepelt a 137 előre meghatározott pozitív kontroll gén/target közül, ami az alapszinthez képest, megközelítőleg 36,6-szoros ismert target dúsulásnak (target enrichment) felel meg. A legmagasabban rangsorolt 250 célpont átlagos rangpontszáma 188,4 volt (medián: 189,3), a minimális érték 4,2, míg a maximális 339,4 volt. Az teljes adatbázis 18 493 génjének összességét figyelembe a legalacsonyabb pontszám 16 589 volt.

A kontroll célgének közül a legmagasabban rangsorolt célpont a D2 dopamin receptor (DRD2) volt. Érdeemes megjegyezni, hogy minden dopamin receptor magas, bár eltérő pontszámot kapott, az alábbiak szerint:

DRD2 – 1. hely, DRD3 – 9. hely, DRD4 – 19. hely, DRD1 – 45. hely,
DRD5 – 278. hely.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a D2-szerű dopamin receptor csoport (D2, D3, D4) nagyobb jelentőséggel bír az MKL kórképek szempontjából, mint a D1-szerű csoport (D1, D5). Egy másik jól ismert, magas pontszámot elért célpont a monoamin-oxidáz B (MAO-B) volt, amely a második legmagasabb pontszámot érte el a modell előrejelzéseiben.

Összességében az elemzés a rangsor élén számos olyan jól ismert célpontot visszanyert, amelyek az MKL kórképek csoportjába sorolt betegségekkel összefüggésben állnak. Ez azt sugallja, hogy az alkalmazott gépi modell sikeresen ragadta meg az aktuálisan ismert tudást, így alkalmas lehet új gyógyszerfejlesztési célpontok azonosítására az MKL kórképek területén.

A modell által azonosított 25 legmagasabban rangsorolt új terápiás célpontok értékelése meglepő eredményeket hozott. A legmagasabb rangsorolást elért új

célpontok között szerepelt a dipeptidil-peptidáz 4 (DPP-4), a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR-gamma), a nitrogén-monoxid szintáz 1 (NOS-1), a BDNF, az interleukin-1 (IL-1), és az interleukin-6 (IL6). A legmagasabban rangsorolt új terápiás célpont a dipeptidil-peptidáz 4 volt, amely egy széles körben előforduló, membránhoz kötött glikoprotein. Ezt a célpontot jelenleg főként hiperlipidémia, hipertónia és cukorbetegség kezelésére használják, de az MKL zavarokkal való kapcsolata eddig nem volt ismert. Egy másik magas pontszámot elért célpont a PPAR-gamma volt. Hasonlóan a DPP4-hez, ez a receptort főként anyagcsere-betegségek kezelésében alkalmazott készítmények célpontja, de jelentőségét pszichiátriai vonatkozásban eddig kevésbé vizsgálták. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) és az angiotenzin II receptor 1-es típusa (AGTR1) is előkelő helyet foglalt el a rangsorban. Ezek elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer és az anyagcsere működésével állnak összefüggésben, de a jelen eredmények tükrében a MKL kórképekkel való kapcsolódásuk szintén figyelemre méltó. Érdeemes kiemelni továbbá, hogy egy kulcsfontosságú neurogenetikus faktor, a BDNF is magasan rangsorolt új targetként jelent meg, felvetve szoros kapcsolódását a MKL kórképekkel.

Meglepő módon az IL-1 β és az IL-6 interleukinek is viszonylag magas pontszámot kaptak az új célpontok között (55. és 69. helyezés több ezer fehérje közül), ami arra utal, hogy a gyulladásos folyamatok fontos szerepet játszhatnak az MKL rendellenességek kialakulásában és kezelésében.

7. A fontosabb eredmények és felismerések

Vizsgálataink során célom az volt, hogy hozzájáruljak a nagysúlyú népbetegségek megjelenését és jellemző komorbiditásait befolyásoló tényezők feltárásához, ezáltal pedig a betegségteherből társadalmi hatásai által manifesztálódó kihívások mérsékléséhez. A Debreceni Akut Stroke Adatbázis munkacsoportom általi elemzésének eredményei rávilágítottak arra, hogy az akut stroke kórházi halálozásának esélye szignifikánsabban alacsonyabb (a zavaró hatásokra korrigált esélyhányados 0,53 volt) azon betegek körében, akik a stroke-ot megelőzően TIA-t szenvedtek el, szemben azokkal, akiknél már korábban is stroke alakult ki. Ez megerősíti az agyi ischaemiás prekondicionálás jelenlétét klinikai körülmények között. Az ischaemiás prekondicionálás hátterében álló molekuláris mechanizmusok feltárása a stroke prevencióját és kimenetelét kedvezően befolyásoló, kiegészítő terápiás megoldásokhoz vezethet (pl. farmakológiai prekondicionálás).

A krónikus nemfertőző betegségek és jellemző komorbid állapotaik vizsgálata során kiemelt szerepet szántunk az atherosclerosis és a szénhidrát anyagcsere rendellenességeinek. A prospektív Debreceni Akut Stroke Adatbázis további elemzése során azt tapasztaltuk, hogy akut stroke-ban a felvételnél tapasztalt hyperglycaemia rosszabb 30 napos túléléssel jár együtt, sőt a felső-normál tartományba tartozó (5,2-6,1 mmol/l-es) vércukorszint is közel kétszeresére növelte a 30 napos halálozás veszélyét a nem diabeteses betegpopulációban. Megállapítottuk továbbá, hogy a felvételnél vércukorszintnek lényegesen kisebb szerepe van a 30 napos halálozás szempontjából a cukorbetegség körében, hiszen nálunk nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a halálozás veszélye és a felvételnél mért vércukorszint között.

A metilált arginin-származékok hatásainak fényében újraértékeljük az atherosclerosis és a szénhidrát anyagcserezavar közötti összefüggéseket. Az

atherosclerosis kialakulása és az eNOS által termelt NO csökkenése közötti kapcsolat jól ismert, hiszen az endothel dysfunctiót (vagyis az endothel dependens NO felszabadulás károsodását) már régóta az atherosclerosis előhírnökének tekintik. Emellett ismert egy, az nNOS által termelt NO-hoz köthető inzulinérzékenyítő mechanizmus, ami a vázizomzaton fokozza az inzulin hatását. Ezek alapján felvetettük, hogy az ADMA – feltehetően az eNOS és az nNOS egyidejű gátlásával – hozzájárul az atherosclerosis és az inzulinrezisztencia szimultán kialakulásához, és így a vascularis beteségek és a diabetes mellitus comorbid állapotainak manifestációjához.

A vasculáris betegségek patogenézisének vizsgálata során kimutattuk továbbá, hogy a normál tartományban levő szérum ADMA-szint negatívan korrelál az IMT-vel, a cardiovascularis betegségek súlyosságának helyettes markerével, és ez a negatív korreláció a többszörös lineáris regressziót követően is szignifikáns maradt. Ez arra utal, hogy már a normális koncentráció-tartomány felső részéhez közel eső szérum ADMA-szint is kedvező hatást vált ki atheroscleroticus betegekben a NOS indukálható izoformájának gátlása révén. Ez alapján felmerül az optimális ADMA szint meghatározásának szükségessége és a terápiás intervenciók (pl. hemodialysis) ezzel összhangban levő optimalizálása.

Eredményeink szerint az ADMA vasculáris kórképekben játszott szerepén túl a légúti betegségek manifestációját is befolyásolja. A krónikus légúti gyulladással járó kórképek közül népegészségügyi szempontból a legfontosabb az asthma bronchiale és a COPD. E két kórkép közös jellemzői a légutakban jelentkező (igaz, patomechanizmusában eltérő) gyulladás, a fokozott légúti ellenállás, továbbá a légutak szöveti átépülése (remodeling). A NOS enzimek expresszióváltozása mindkét kórképben megjelenik, azonban az NO-nak a légutakban káros (fokozott oxidatív stressz) és kedvező (légúti szűkületet csökkentő) hatása is lehet (az azt termelő NOS isoformájától nem függetlenül, melynek oka nem egyértelműen tisztázott). COPD-ben fokozódik továbbá az

argináz útvonal aktivitása, ami a légúti remodelinget eredményezhet. Az ADMA csökkenti az NO termelést, ami fokozhatja az oxidatív stresszt és a légutak funkcionális szűkületét, továbbá az L-arginint – a NOS és argináz enzimek közös szubsztrátját – az argináz útvonal irányába terelheti. Vizsgálatunk ezért az ADMA-szint és a légúti áramlási ellenállás kapcsolatának elemzésére irányult asthmás és COPD-s betegek körében. Összességében elmondható, hogy eredményeink szerint az emelkedett ADMA-szint mind asthma bronchiale-ban, mind COPD-ben káros hatású, hozzájárul a kedvezőtlen kimenetelhez.

A krónikus nemfertőző betegségek és a mentális zavarok együttes megjelenéséhez vezető mechanizmusok vizsgálatában meghatározó szerepet kapott egy 2011-ben azonosított kis molekulású polipeptid, az irisin. Korábban állatkísérletes modellen igazolták, hogy az irisin - egyfelől a szisztémás keringésből a vér-agy gáton átjutva, másfelől a központi idegrendszer bizonyos területein termelődve - BDNF expresszót indukál. A BDNF depresszióban betöltött etiopatogenetikai szerepét preklinikai és klinikai eredmények is alátámasztják. Ismeretes továbbá, hogy a szorongás és a depresszív hangulatzavar (distressz zavar) klinikai tünetei, mint például az örömtelenség, a reményvesztettség és az anhedonia értelmezhetőek a megerősítési tanulás paradigmáján keresztül. Vizsgálataink feltételezése az volt, hogy a BDNF-termelés szabályozásának zavara károsítja a megerősítési tanulást és ezen keresztül a hangulati életet is.

Tekintettel arra, hogy a krónikus légúti gyulladásos megbetegedések gyakori komorbiditása a distressz zavar, vizsgálatunkat asthma bronchiale-s és COPD-s betegek körében végeztük. Egyfelől megállapítottuk, hogy az irisin – BDNF tengely működésének zavara összefügg a hangulati élet zavarának megjelenésével asthmás betegek körében. Eredményeink szerint a szérum irisin-szint reciproka és a hangulati élet jellemzésére szolgáló SGRQ hatás pontszáma között pozitív összefüggés mutatható ki. Hasonló változást figyeltünk meg COPD-s betegeinknél is. A magasabb irisin-szint tehát mérsékeltabb distressz zavarral,

vagyis jobb hangulati étellel jár együtt a krónikus légúti megbetegedésben szenvedő betegek körében. Ennek a jelenségnek a hátterében felmerül, hogy az irisin jótékony hatással van a hangulatra azáltal, hogy BDNF expressziót indukál a megerősítéses tanulás szempontjából releváns agyi struktúrákban, azonban az oksági viszonyok bizonyítása további vizsgálatokat igényel. Ennek fontos következménye lehet, hogy ezekben a krónikus betegségekből a distressz zavarhoz társuló megerősítéses tanulás zavara korlátozhatja a légúti betegség kezeléséhez szükséges adherenciáját, ezáltal csökkentve a kezelés hatékonyságát és rontva az alapbetegség prognózisát.

Az irisin centrális BDNF-termelésre gyakorolt hatásának másik, nagyszűlyú népbetegségekhöz társuló komorbid állapotok szempontjából fontos lehetséges következménye, a cirkadián ritmus szabályozásának befolyásolása, a BDNF ugyanis permisszív hatású a centrális cirkadián szabályozásban. A cirkadián ritmus felborulása számos krónikus betegség kialakulásában játszik oki szerepet, ilyen pl. a depresszió és a demencia. Vizsgálataink során a stroke egyik rizikóbetegségében, az obstruktív alvási apnoe-ban elemeztük a cirkadián ritmus rendellenességére jellegzetes parancsoló nappali aluszékonyosság és az irisin- illetve BDNF-szintek közötti kapcsolatot. Eredményeink szerint a parancsoló nappali aluszékonyosság súlyossága szoros összefüggésben áll az irisin és BDNF koncentrációk változásával. További eredményünk, hogy a rossz alvásminőség és a parancsoló nappali aluszékonyosság, noha szorosan összetartozónak látszanak, eltérő patológias folyamatok eredményeként alakulhatnak ki. Míg a rossz alvásminőséget elsősorban a légúti obstrukció miatti hypoxia hozza létre, addig a parancsoló nappali aluszékonyosság hátterében részben cirkadián ritmus zavara állhat. Ezek alapján felvetettük, hogy a cirkadián ritmus zavarának hátterében az irisinnek a centrális BDNF-termelésre gyakorolt hatása állhat, ami a BDNF NSC-ban leírt permisszív hatása révén mediálódik.

Vizsgálataink során rámutattunk a monoaminok lebontásáért felelős enzimek – COMT, illetve MAO-A – génjeiben bekövetkező funkcionális genetikai polimorfizmusok dohányzásról való leszokásra gyakorolt hatására, krónikus légúti gyulladásos betegségben szenvedő betegek körében. Ez a betegcsoport különösen érintett a dohányzás tekintetében, mivel a dohányzás a kórkép progressziójában közvetlen oki szerepet játszik. A rs4680 COMT polimorfizmus minor alléljának jelenléte csökkentette a sikeres leszokás esélyét. Fontos megjegyezni, hogy a dohányzásról való leszokás eredménytelensége a folyamatos orvosi gondozás ellenére volt megfigyelhető, és a vizsgált COMT egy nukleotid génpolimorfizmussal állt összefüggésben. Eredményeink felvetik, hogy ebben a betegcsoportban célzott farmakogenomikai megközelítések alkalmazás hozzásegíthet a dohányzásról való leszokás sikeréhez.

Eredményeink alátámasztják továbbá azt a hipotézist is, hogy egyes pszichiátriai zavarok hátterében közös, transzdiagnosztikai marker lehet a MKL rendszer zavara, s ezek a közös molekuláris útvonalakon osztozhatnak, melyek oksági kapcsolatban állhatnak a nemfertőző krónikus betegségek hátterében álló molekuláris útvonalakkal.

Összegezve elmondható, hogy a krónikus nemfertőző betegségek manifesztációjának hátterében több olyan biomarker is azonosítható, melyek eltérő etiopatogenetikai útvonalak csomópontjában állva magyarázatul szolgálhatnak a különböző krónikus megbetegedések talaján kifejlődő komorbid állapotok, különösen a mentális zavarok párhuzamos kialakulására.

8. Rövidítések jegyzéke

a.: arteria

ACE gátló: Angiotensin receptor blokkoló

ADMA: Aszimmetrikus dimetilarginin

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Agyi neurotrófikus faktor)

BNO 10.: Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. kiadása

COPD: Krónikus obstruktív tüdőbetegség

D1 D2, D3, D4, D5: D1 dopamin receptor , D2 dopamin receptor, D3 dopamin receptor, D4 dopamin receptor, D5 dopamin receptor

DEOEC: Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum

DDAH: Dimetilarginin-dimetilaminohidroláz

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

eNOS: Endotheliális nitrogén monoxid szintetáz

ERK: Extracellular signal-related kinase

FEF25-75%: A vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség

FEV1: Erőltetett kilégzési másodperctérfogat

FNDC5: Fibronectin type III domain-containing protein 5

GINA: Global Initiative for Asthma

HDL-C: HDL-koleszterin

IC50: Maximális gátló hatás 50%-ának kiváltásához szükséges koncentráció

IKEB: Intézményi Etikai Bizottság

IL-6: Interleukin 6

IMT: Intima-média vastagság

iNOS: Indukálható nitrogén-monoxid szintetáz

KI: Konfidencia intervallum

Ki: Félmaximális gátlóhatáshoz tartozó koncentráció

LDL: Alacsony denzitású lipoprotein

L-NMMA: L-N-monometilarginin

LOWESS: Helyileg súlyozott szórásgörbe illesztése simítással

mRNS: Messenger (hírvivő) ribonukleinsav

% pred: A referenciaérték százalékában kifejezve

NF- κ B: Nukleáris faktor kappa B

NOS: Nitrogén-monoxid szintetáz

nNOS: Neuronális nitrogén-monoxid szintetáz

O²⁻: Szuperoxid anion

ONOO-: Peroxinitrit

p38 MAPK: p38 mitogén aktivált protein kináz

PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

PRMT: Protein arginin metiltranszferáz

PSQI: Pittsburgh Alvásminőség Index

R_{aw}: Légúti áramlási ellenállás

RKEB: Regionális Kutatásetikai Bizottság

RNS: Ribonukleinsav

SDMA: Szimmetrikus dimetilarginin

SGRQ: St' George's Respiratory Questionnaire (Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőíve)

STROBE: Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TIA: Transziens ischaemiás attack

TrKB: Tropomyosin-related kinase B receptor (tropomyosin receptor kinase B)

UCP-1: Uncoupling protein-1

y⁺ transzporter: Kationos aminosav transzporter

γ GT: Gamma-glutamil-transzferáz

VH: Veszélyhányados

VTa: Ventral tegmental area (Ventrális tegmentális terület)

WHO: Egészségügyi Világszervezet

9. Az értekezést megalapozó saját közlemények listája

1. Papp, C., Mikaczo, A., Szabo, J., More, C. E., Viczjan, G., Gesztelyi, R., & Zsuga, J. (2024). Mesocorticolimbic and Cardiometabolic Diseases—Two Faces of the Same Coin? *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9682.
2. Mikaczo, A., Papp, C., Erdei, T., Posa, A., Zahuczky, G., Varga, C., Szabo, J., Gesztelyi, R., Szilasi, M., & Zsuga, J. (2024). Association of monoaminergic gene polymorphisms in chronic inflammatory pulmonary disease patients with successful smoking cessation. *BMC Pulmonary Medicine*, 24(1), 411.
3. More, C. E., Papp, C., Harsanyi, S., Gesztelyi, R., Mikaczo, A., Tajti, G., Kardos, L., Seres, I., Lorincz, H., Csapó, K., Zsuga, J. (2019). Altered irisin/BDNF axis parallels excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients. *Respiratory Research*, 20, 1-15.
4. Zsuga J, More CE, Erdei T, Papp C, Harsanyi S, Gesztelyi R. Blind Spot for Sedentarism: Redefining the Diseasome of Physical Inactivity in View of Circadian System and the Irisin/BDNF Axis. *Front Neurol*. 2018; 9: 818.
5. Tajti G, Papp C, Kardos L, Keki S, Pak K, Szilasi ME, Gesztelyi R, Mikaczo A, Fodor A, Szilasi M, Zsuga J. Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14: 2.
6. Szilasi ME, Pak K, Kardos L, Varga VE, Seres I, Mikaczo A, Fodor A, Szilasi M, Tajti G, Papp C, Gesztelyi R, Zsuga J. The Alteration of Irisin-Brain-Derived Neurotrophic Factor Axis Parallels Severity of Distress Disorder in Bronchial Asthma Patients. *Front Neurosci*. 2017; 11: 653.
7. Papp C, Pak K, Erdei T, Juhasz B, Seres I, Szentpéteri A, Kardos L, Szilasi M, Gesztelyi R, Zsuga J. Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2023-33.
8. Tajti G, Gesztelyi R, Pak K, Papp C, Keki S, Szilasi ME, Mikaczo A, Fodor A, Szilasi M, Zsuga J. Positive correlation of airway resistance and serum

asymmetric dimethylarginine level in COPD patients with systemic markers of low-grade inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 873-884.

9. Zsuga J, Biro K, Papp C, Tajti G, Gesztelyi R. The "proactive" model of learning: Integrative framework for model-free and model-based reinforcement learning utilizing the associative learning-based proactive brain concept. *Behav Neurosci*. 2016a; 130(1): 6-18.

10. Zsuga J, Biro K, Tajti G, Szilasi ME, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function. *BMC Neurosci*. 2016b; 17(1): 70.

11. Zsuga J, Tajti G, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Med Hypotheses*. 2016c; 90: 23-8.

12. Zsuga J, Gesztelyi R, Kemeny-Beke A, Fekete K, Mihalka L, Adrienn SM, Kardos L, Csiba L, Bereczki D. Different effect of hyperglycemia on stroke outcome in non-diabetic and diabetic patients - a cohort study. *Neurol Res*. 2012; 34(1): 72-9.

13. Zsuga J, Gesztelyi R, Juhasz B, Kemeny-Beke A, Fekete I, Csiba L, Bereczki D. Prior transient ischemic attack is independently associated with lesser in-hospital case fatality in acute stroke. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62(6): 705-12.

14. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, Valikovics A, Gesztelyi R, Kéki S, Csiba L, Zsuga M, Bereczki D. Serum asymmetric dimethylarginine negatively correlates with intima-media thickness in early-onset atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23(5-6): 388-94.

15. Zsuga J, Török J, Magyar MT, Valikovics A, Gesztelyi R, Lenkei A, Csiba L, Kéki S, Zsuga M, Bereczki D. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metabolism*. 2007; 56(3): 394-9.

16. Zsuga J, Gesztelyi R, Török J, Kéki S, Bereczki D. Asymmetric dimethylarginine: a molecule responsible for the coexistence of insulin resistance and atherosclerosis via dual nitric oxide synthase inhibition. *Med Hypotheses*. 2005; 65(6): 1091-8.

10. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni valamennyi társszerzőnek az együttműködésüket, nevük az irodalomjegyzékben szerepel, ezért külön nem sorolom fel őket.

Néhány tanárom, kollégám emberi és szakmai támogatása végigkísérte pályafutásomat. Köszönöm Dr. Csiba László bátorítását és tanácsait. Köszönettel tartozom Dr. Bereczki Dánielnek munkám támogatásáért.

Köszönöm PhD hallgatóimnak a kitartást és a közös munkát.

Köszönöm a Magyar Tudományos Akadémia, hogy a „Gyermekek nevelő kutatók” ösztöndíjjal támogatta a doktori cím iránti pályázatom elkészítését.

Köszönök a férjemnek, a gyermekeimnek, a szüleimnek, a húgomnak – mindent.