

## B í r á l a t

Zsuga Judit: „Krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok: rizikófaktorok, biomarkerek és közös útvonalak” c. MTA doktori értekezéséről

A disszertáció krónikus nemfertőző betegségeket és komorbiditásként bizonyos mentális eltéréseket illetően kutatások sorozata, amelyeket rizikótényezők, kiválasztott biomarkerek és közös útvonalak kapcsolnak össze kutatásfüzérre. A dolgozat olvasásának kezdete a karácsonyi ünnepkörre esett és adta magát a lehetőség hogy a bíráló Johann Sebastian Bach *Karácsonyi oratórium* c. művére gondoljon, amely kantátafüzér, hat elkülönülő kantátából áll; ezek külön, vagy különböző párosításokban is előadhatóak, de egyé is össze tud állni, igaz akkor előadva meglehetősen hosszú.

A dolgozattal is ez a helyzet. Terjedelme 223 oldal, rövid bevezetés után a kutató témák irodalmi hátterének leírása 43 oldal, a vizsgált populációk és módszerek bemutatása 29 oldal, az eredmények felsorolása témánkénti tagolásban 54 oldalon történik meg, azok megbeszélése pedig 32 oldalt tesz ki. Az értekezés végén 498 szakirodalmi hivatkozás található.

Már itt az elején kiemelendő, hogy a különféle témakörökben végzett és a disszertáció alapját képező kutatási eredmények jegyzett nemzetközi folyóiratokban jelentek meg, így gondos lektorálásokon estek át. Számszerűen 16 ilyen közlemény felsorolása történik meg, amelyek közül a szerző 9-ben első, 7-ben utolsó szerző; ennek jelentőségét talán e fórumon nem kell külön hangsúlyozni.

A 3-oldalas bevezetés WHO és ENSZ elhivatottsággal és egyéb hivatkozásokkal felsorolja az öt népegészségügyi jelentőségű krónikus nemfertőző betegségcsoportot (cardiovascularis, daganatos, krónikus légúti gyulladásos, 2-es típusú diabetes mellitus és mentális), amelyek közül, mint később részletesen is taglalja, a disszertáció kutatásai ebből négyet is érintenek (ill. hármát a nagy nemzeti jövedelemmel rendelkező országokban tapasztalt vezető halálokokhoz sorolt megbetegedések közül).

Már ennél a fejezetnél föltenném a kérdést, rögtön az 1. ábránál, hogy milyen megfontolásból választotta a jelölt az ábrák esetében azt a megoldást – ami következetesen végigvonul az egész dolgozaton –, hogy az ábramagyarázat a kép vagy diagram *főlé* kerül és nem alá? A nemzetközi és hazai közleményeknél az a

szokás hogy a táblázatoknak címe van, az ábrának aláírása (esetenként a táblázatoknak is van aláírása). Mindazonáltal dicséret illeti az ábramagyarázatok tartalmát, részletekre kiterjedő, világos és a jobb érthetőség érdekében a rövidítések mibenlétét is fölfedi minden egyes esetben.

A vezető halálokok mögött rejlő és befolyásolható négy legfontosabb kockázati tényező (dohányzás, egészségtelen táplálkozás, mozgásszegény életmód, alkoholfogyasztás) már itt említésre kerül, miként a fejezet végén az is, hogy a káros vagy egészségtelen szokásokhoz vezető, kockázatokat is bevállaló viselkedés mögött biológiai háttérként a mezokortiko-limbikus rendszer eltérései húzódnak meg.

A szakirodalmi áttekintés első fejezete a nagysúlyú népbetegségek (vascularis, krónikus légúti gyulladásos, mentális), ill. azok komorbiditásai és kockázati tényezői leírásával foglalkozik hivatkozások tükrében. A következő fejezetben a komorbiditásért felelős folyamatok (mint nitrogén-monoxid útvonal, megerősítő tanulás, cirkadian ritmus, egy pontos nukleotid polimorfizmus genetika) tárgyalására kerül sor.

Szellemes a nagysúlyú népbetegségek után a 'Kis molekulásúlyú peptidek és proteolitikus metabolitok' fejezetcím, azaz nem csak képzeletben, hanem gyakorlatban is eljutunk a *kis molekulásúlyú* peptidek szerepéhez *nagysúlyú* népbetegségekben. Ebben a részben a dimetilargininek (mint a nitrogén-monoxid homeosztázis endogén szabályozói), az irisin (egy új perifériás és potenciálisan centrális hatású myokin) és az agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF, az irisin potenciális centrális célpontja) szakirodalomban föllelhető jellegzetességeinek bemutatása található, mintegy fölvezetésként az értekezés elkövetkező részeihez.

A jól felépített igen informatív irodalmi bevezető után kisebb meglepetés a Célkitűzések fejezet. Stílusa nem annyira tudományos, nem célirányosan 'feszés', inkább elbeszélő és kissé szubjektív; személyes módon arról szól 2 és fél oldalon keresztül, hogy a jelölt (és a munkacsoport) mit csinált, mit tervezett, vagy mi volt az érdeklődésük tárgya és hozzáállása a kutatásokhoz. A célkitűzések nincsenek pontokba szedve (persze azért a szövegben fel-feltűnnek bizonyos konkrét célok), nincsenek határozott tudományos kérdések megfogalmazva, amelyekre a vizsgálatok eredményei megerősítő vagy megcáfoló módon válaszolhatnának.

Csak példaként idézetek (tehát célkitűzésekről van szó): „*Munkám során törekedtem a vizsgálatok gondos tervezésre (sic), kivitelezésére, és nagy hangsúlyt fektettem a kapott eredmények megfelelő interpretálását megalapozó elemző*

*munkára.” Vagy: „Az ADMA hatását az atherosclerosis előfordulására először egy speciális populációban, 55 évnél fiatalabb, de legalább 30%-os arteria carotis interna szűkülettel rendelkező egyéneken vizsgáltuk.” Vagy: „A BDNF megerősítéssel tanulásban és a cirkadian ritmus szabályozásában játszott szerepéből kiindulva az irisin szérumszintjének változásával potenciálisan összefüggő klinikai jelenségeket elemeztünk.”*

A vizsgált populációk és módszerek leírása részletes, gondos. A bíráló számára (tekintve hogy ideg-elmegyógyász de kémiai és morfológiai kutató laboratóriumokban elméleti területeken is dolgozott) különösen a pulmonológiai műszeres eljárások sok újdonságot jelentettek, tanulni lehetett belőle.

Megjegyzendő, de ezt a jelölt is többször kiemeli hogy a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőív (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) a légzési funkciók és fizikális aktivitás megítélése mellett nem kifejezetten a depressziós és szorongásos tüneteket méri, hanem a betegséggel összefüggő specifikus életminőséget, a pszichológiai distresszt, amely viszont korrelációban áll a jelzett mentális eltérésekkel (pl. *Hynninen, Pallesen és Nordhus, Int J COPD 2(3): 323–328, 2007*). A bíráló, tekintve hogy érdekelte a téma, az eredeti angol nyelvű közleményeket is elolvasta e tekintetben.

Az Eredmények rész első főfejezetén ('A vascularis betegségek manifesztációját befolyásoló komorbid állapotok') belül az ischaemiás prekondicionálás szerepe a vascularis betegségek lefolyásában vizsgálatban többek között azt az eredményt kapták hogy stroke-ban a kórházi halálozás (mint több nemzetközi elemzéshez képest 'kemény' kimeneteli végpont) esélye az életük első stroke-ját elszenvedett betegekhez képest (13,36%) szignifikánsan alacsonyabb volt azokban, akik korábban tranziens ischaemiás attack-on (TIA) estek át (7,69%), míg magasabb azokban akik korábban is már stroke-ot kaptak és fölépültek (20,95%). Az idősebb kor és a férfi nem, a vércukor 1 mmol/L-rel történő emelkedése, valamint az embolisatio (a nagyér elzáródáshoz képest) növelte a kórházi elhalálozás esélyét.

Később a megbeszélés részben a jelölt utal arra hogy a stroke kimenetelének kedvezőbbé tételében új terápiás beavatkozások kidolgozását is eredményezhetné, amennyiben az ischaemiás prekondicionálás hátterében lévő celluláris és molekuláris folyamatokat megismernénk. Mit lehet ezekről az élettani mechanizmusokról pontosabban tudni?

A következő alfejezet kutatásai nagy adatbázisban vizsgálták a diabetes mellitus szerepét vascularis betegségek kimenetelében. Azt találták hogy akut

stroke-ban *nem* diabeteses betegek körében a felvételtől észlelt hyperglycaemia rosszabb 30-napos túléléssel járt együtt, amely jelenség kevésbé volt kifejezett (vagy nem szignifikáns) cukorbeteg populációban.

Mivel magyarázható a jelenség? A disszertáció szerint a diabetes mellitus önmagában kedvezőtlenebb akut stroke kimenetelhez vezet és ez elfedheti, maszkolhatja a stroke kezdetekor a vércukorszint akut hatását. Csak ez, vagy esetleg egyéb tényezők is? (Teljes populációra nézve a negyedik vércukorszint kvartilisba tartozó betegek 30-napos kórházi elhalálozási kockázata 3-szoros volt.)

Az Eredmények rész következő főfejezete ('A dimetilált L-arginin származékok hatása krónikus betegségek manifesztációjára') első blokkjában az arteria carotis communis ultrahanggal mért intima media vastagsága és az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) vérszint között negatív korrelációt találtak a carotisban atherosclerosist mutató viszonylag fiatal korú személyek körében, míg ez a jelenség nem volt megfigyelhető atherosclerosist nem mutató kontroll egyénekben.

Érdekes magyarázat hogy az aszimmetrikus dimetilarginin protektív hatást fejt(het) ki az indukálható nitrogén-oxid szintetáz (iNOS) emelkedésével járó állapotokban (pl. gyulladásos folyamatok), amennyiben az ADMA koncentráció abban a tartományban mozog, ahol az endotheliális nitrogén-oxid szintetáz (eNOS) gátlása még nem számottevő.

Megadja a két nitrogén-oxid szintetáz izoforma gátlhatóságának mintegy négyszeres koncentráció különbségét (már a bevezetőben is utal rá); itt inkább érdeklődésből kérdezném (mivel a vasculatura szempontjából talán nincs olyan jelentősége), hogy ezekhez képest milyen a neuronális nitrogén-oxid szintetáz (nNOS) ADMA-val való gátlhatósága? A bevezetőben írja, hogy már fiziológiás körülmények között is modulálják (az ADMA együtt az L-N-monometilargininnal) neuronokban az nNOS aktivitását. Neuronális sejt kultúrában kimérték ennek a gátlásnak az  $IC_{50}$  értékét? (Miként endotheliális tenyészetben amint írja megtették és kapták az eNOS ADMA általi gátlásának  $IC_{50}$  értékét 3,9 mikromol/L-nek.)

Az ezirányú kutatások újabb tömbjében hasonló populációkban az inzulinérzékenységet vizsgálták a dimetilált arginin származékok szintjeivel összevetve. Az eredmények az inzulinrezisztencia és *szimmetrikus* dimetilált arginin koncentrációk statisztikailag negatív kapcsolatát mutatták atherosclerotikus személyekben, míg az aszimmetrikus dimetilált argininnel nem volt korreláció.

A következő blokk asthma bronchiális betegekben végzett megfigyeléseket tartalmaz, jelesen hogy a légúti áramlási ellenállás logaritmus a szérumban aszimmetrikus dimetilarginin koncentráció logaritmusával szignifikáns pozitív kapcsolatban állt, amely a tünetileg jól kontrollált betegcsoportra volt jellemző. Egy másik pulmonológiai betegpopulációban, a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD), a rosszul kontrollált csoport mutatott e tekintetben szignifikáns pozitív korrelációt. Föltételezéseik szerint kortikoszteroiddal kezelt ambuláns asthma bronchiálisban a szisztémás gyulladásos jelek hiányában az indukálható nitrogén-oxid szintetáz (iNOS) nem számottevő, tehát az ADMA a konstitutív NOS enzimek gátlásával fejthette ki kedvezőtlen hatását.

Kérdés, hogy tekintve a tüdőszövetet, a neuronális nitrogén-oxid szintetáz részese-e ebben a gátolhatóságban mennyire jelentős, vagy elhanyagolható inkább az endotheliális NOS-hoz képest (annak tudatában hogy a bronchiális simaizomzatot és mirigyeket innerváló vegetatív idegekben jelen van és a beidegzés intenzitása a tracheától a bronchiolusokig egyre csökken)? Továbbmenve, az indukálható NOS konstitutívan is jelen van a tüdő epithel sejteiben (tehát nem csak a proinflammatorikus citokinek által indukálható módon); ennek mi lehet a részese-e?

Az Eredmények rész harmadik főfejezete ('Az irisin-BDNF tengely szerepe krónikus megbetegedések komorbid állapotaiban') első két tömbje az előzőekben említett pulmonológiai betegcsoportokban (asthma bronchiale, COPD) végzett irisin és agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF) mérések eredményeit tartalmazza a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőív (SGRQ) Hatás (Impact) komponens értékeivel összevetésben.

Asthma bronchiálisban az SGRQ skála Hatás tételtömb pontszáma szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az irisin koncentráció reciprokával a medián szerint rétegzett (elválasztott), magasabb BDNF szintet mutató csoportban. COPD-ben demográfiai és egyéb tényezők miatt végzett korrekciók után a „hangulati” életet jellemző Hatás pontszám és az irisin szint reciproka között szignifikáns pozitív korreláció adódott, de az alacsonyabb BDNF szinttel rendelkező betegpopulációban.

Már korábban utalás történt rá, hogy a jelölt jól ismeri: a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőív (St. George's Respiratory Questionnaire) nem kifejezetten a hangulati életet értékeli/méri (a kérdések sem ilyenek) a Hatás

(Impact) kérdések csoportjában, hanem inkább a pulmonológiai betegséggel kapcsolatos pszichológiai distresszt (amelyre többször is utal a jelölt) és amely azért a szorongást és depressziót becslő skálák értékeivel korrelációt mutat (e.g. a már idézett *Int J COPD* 2(3): 323–328, 2007). Viszont miért választotta végül is az értekezésben következetesen a „hangulat”, „hangulatzavar”, „hangulati élet”, „hangulati élet zavara” kifejezéseket erre a lelkiállapatra, fejezetcímekben is (7.3.1., 7.3.2.) és végig a disszertáció szövegében, a diszkussziót is beleértve? A vizsgálati módszerekben külön fejezetben (6.5.5.) röviden leírja a Beck Depresszió Kérdőv jellegét (69–70. oldal); ennek használatára hol került sor?

A disszertáció következő alfejezete az alvási apnoés betegpopulációban végzett kutatásokat tartalmazza. Azt találták hogy többszörös lineáris regressziós modelljük szerint az Epworth Aluszékonysági Teszt pontszáma (amely a parancsoló nappali aluszékonyság jelzője) pozitív összefüggésben állt a szérum irisin – amely egy fizikai aktivitás talaján felszabaduló myokin – és BDNF koncentrációkkal, valamint, fölvetve az irisin és a BDNF dóziszfüggő hatását, interakció mutatkozott az irisin és a BDNF szintek között az Epworth pontszám tekintetében. A kapott adatok összhangban állnak azon föltevésükkel, hogy a szisztémás BDNF termelődésnek csak egy (bár fontos) tényezője az agyi BDNF képződést serkentő irisin.

Arra vannak-e adatok a szakirodalomban, hogy szisztémás BDNF-szint mérésnél mennyi származhat a perifériáról, azaz a trombocytákból, pulmonális simaizom és epithel sejtekből, a tüdő perifériás idegvégződéseiből és egyéb esetleges forrásokból?

A negyedik főfejezetben (‘A nukleotid polimorfizmusok jelentősége a dohányzásról való eredményes leszokás szempontjából krónikus légúti gyulladásos betegek körében’) az értekezés megállapítja hogy az adatok többszörös logisztikai regressziós elemzése szerint mind a domináns, additív és recesszív modellben a COMT (katekol-O-metiltranszferáz) gén rs4680 (Val158Met aminosavcserét eredményező guanin-adenin báziscsere a codon 158-ban) polimorfizmusa szerepet játszhat a dohányzásról történő sikeres leszoktatásban az egyéb tényezők mellett, mint az életkor, a nem, a dohányzás időtartama, közeli hozzátartozók között a dohányosok száma (több v. kevesebb), ill. a recesszív modellben az iskolai végzettség is (érettségi mint elválasztó faktor). A MAO-A rs2235186

génpolimorfizmus hatása csak a trend szintjén jelezte (nem érte el a statisztikai szignifikanciát), hogy befolyása lehet a dohányzásról történő sikeres leszokásban.

A katekol-O-metiltranszferáz aminosav cseréhez (Val158Met) vezető egy pontos nukleotid variáció a dopamint katabolizáló enzim aktivitásában jelentős változásokat okoz, következésképpen a dopamin mennyisége több vagy kevesebb lesz a nucleus accumbensben, de a prefrontális cortexben is; utóbbinak bizonyos kognitív funkciókban lehet szerepe. Hogyan illeszthető ezen enzimaktivitás változása a dopamin eltérő tónusos és fázisos felszabadulása egyensúlyának megbomlásához, amely rizikóvállaló, örömkereső, jelentőség-tulajdonító *etc.* magatartás mögött meghúzódhat?

Az Eredmények rész ötödik főfejezete ('A mentális zavarok kialakulásának hátterében álló közös molekuláris targetek') érdekes és jövőbe mutató szellemi kirándulást tesz fehérré a gépi tanulás alapú integrált prioritizálása témában a mezokortiko-limbikus rendszer vonatkozásában. A gépi tanulással azonosított és eddig ismert célfehérré (dopamin 2 receptorcsalád, monoamino-oxidáz A és B, neurotranszmitter transzporterek, kolinerg és glutamát receptorok *etc.*) mellett magasan rangsorolva új, a mezokortiko-limbikus rendszer szempontjából eddig nem ismertek is feltűntek, mint a dipeptidil-peptidáz 4, a peroxiszoma proliferátor-aktivált receptor gamma, a proopiomelanocortin, a neuronális nitrogén-monoxid szintetáz 1, az agyi eredetű növekedési faktor, az angiotenzin-konvertáló enzim, feszültség-függő kalcium csatorna alegységek, az interleukin-1, interleukin-6 és egyebek.

Az eredmények megbeszélése rész a kapott adatokat a szakirodalomban találtak tükrében adekvátan helyezi el. Helyenként rámutat a disszertáció erősségeire (esetenként hiányosságaira), azon túl egy-egy témában a vizsgálatsorozat világviszonylatban elsőségére, valamint az értelmezés nehézségeire is egyéb nemzetközi kutatásokkal összehasonlításban. Máskor a nehezen értelmezhető vagy ellentmondásos adatokat molekuláris biológiára alapozott tudással, frappáns összefüggésekkel vagy teóriákkal képes feloldani és magyarázni.

Amint a bevezetés, a módszerek, az eredmények és a megbeszélés fő- és alfejezeteinek száma és témaköre is jelzi, a disszertáció igen széles és diverz területek kutatását foglalja magába. Ilyenkor általában nem könnyű megtalálni hogy mi lehet az a vonal, a fonál (Örkény István: *Az élet értelme* c. egyperces novellájában a paprikakoszorúnál a madzag), az a közös út, amelyre föl lehet fűzni a témákat.

A disszertációban mindez sikerült. Az egyik a kis súlyú dimetilált arginin származékok és az irisin, a másik a nagysúlyú népbetegségek kialakulásához hozzájáruló egészségmagatartás hiány, a káros szokásokat felvállaló viselkedés, amely mögött jelentős részben az agyi mezokortiko-limbikus rendszer húzódik meg.

'A fontosabb eredmények és felismerések összefoglalása' fejezettel ugyanaz a gond mint a célkitűzésekkel: pontokba *nem* szedve, elbeszélő stílusban, redundáns, helyenként személyes módon próbálja megfogalmazni az egyébként nagy munkával elért értékes kutatási eredményeket.

Az értekezés ortográfiája kifogásolható, kívánnivalót hagy maga után. Nagy számban találhatók benne betűhibák. Utóbbiak – lévén részint genetikai munkáról szó – besorolhatók a genetikában ismert deléció (itt: betűkihagyás), duplikáció (itt: betűkettőzés) és rekombináció (itt: betűcsere) kategóriákba. Megemlíthető, hogy – mintegy beköszöntőként – a doktori értekezés szövegének indító, legelső mondatfele nem követi a magyar nyelvtan szabályait („A XXI. század egyik fontos népegészségügyi kihívása a krónikus, nemfertőző betegségek visszaszorítása jelenti”). Tekintve a disszertáció terjedelmét, a bíráló – szokásától eltérően – nem készített ezekről külön listát. A formai hibák, elütések olvasás közben azért nem akadályozták az érthetőséget (pl. a 22. oldalon lehetett azért érteni a betűhibás szavakat mint „cikradian” /2x is/, „hőmérsékelt”, „ügynevezet”), még ha helyenként átmeneti meghökkenést okoztak is egyes szavak hogy mit is jelenthetnek (mint pl. „belős”, vagy „render”).

A értekezés tartalmi meritumai meghaladják annak (elsősorban formai) hiányosságait. A disszertáció gondos szervezésben megteremtett nagyméretű és szerteágazó klinikai kutató munkát ölel fel. A vizsgálatokból értékes adatok és megfigyelések születtek, amelyek rangos nemzetközi folyóiratokban publikációkra kerültek. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az 'MTA doktora' cím megszerzéséhez. Ennek alapján a nyilvános vita kitűzését javaslom.

2026. január 6.



/Janka Zoltán/  
az MTA doktora