

BÍRÁLAT

A haematologus bírálónak komoly feladatot jelentett ezen munka átnézése, lévén, hogy a két szakterület a haematológia és a pancreatitis experimentalis vizsgálat is valóban távol esik. Bírálatomban támaszkodtam a pancreatitis kérdésben jártas kollégáim (Palatka Károly) véleményére, illetve kommentárjára is.

Ez a munka a szegedi nagy hagyományú régi és tiszteletreméltó gyökerekre (Varró Vince, Lonovics János, Takács és mások) épülő pancreatitis kutatás újabb eredményeit mutatja be. Ebben sajátosan ötvöződik az imént említett nagy hagyományú iskola koncepciója és gondolati vonalvezetése, de az a nemzetközileg is paradigmaváltást és nagy figyelmet eredményező új koncepció az experimentalis pancreatitis kutatásban, amely Hegyi Péter és a jelölt közös tevékenységének látványos eredménye. A benyújtott tézisek egyik legnagyobb értéke az, hogy a klasszikus és az új koncepció elemeit egységbe foglalja.

Tudományos folyóiratcikk 48, ebből teljes cikk, nemzetközi folyóiratban 44, teljes cikk, hazai magyar nyelvű folyóiratban 3, cikk, tudományos levélként 1. Összesített impakt faktor 146.97, Hirsch index 19, citatio 626.

Az elmúlt évek kiterjedt kutatásainak ellentmondásos adatai nem adnak választ az akut pancreatitis pathomechanizmusának kezdeti lépéseire. Több ismert oki tényező, a gyulladással járó folyamatot triggerelő agresszív faktorok, valamint ismert védő faktorok mellett elfogadott, hogy néhány kulcsfontosságú folyamatnak mint a provokált acináris toxikus Ca^{2+} szignál következtében létrejövő tripszinogén aktivációnak, a proinflammatorikus citokinek szintéziséért felelős transzkripciós NF- λ B aktivitásnak, és mitokondriális károsodásnak kulcsszerepe van a pancreatitis kialakulásában. Ezzel együtt nem ismertek azok a pontok melyek összekapcsolják a különböző tényezőket és melyek egyben potenciális terápiás targetként megcélozhatóak lennének a gyulladással járó kaskád kivédése vagy mérséklése érdekében.

A szerző a SZTE I. sz. Belklinikáján nagy hagyományokkal bíró pancreas kutatást folytatva, egy egységes szemlélet mentén a komplex, részletekbe menő modern vizsgálatrendszer eredményeit mutatja be. Nem invazív patkány modellen elsősorban bázikus aminosavak (L-arginin, L-lizin, L-hisztidin) által kiváltott nekrotizáló pancreatitisben vizsgálja a NF-kappaB, hősokk proteinek (HSP), poliaminok, argináz és a szabadgyökös mechanizmusok szerepét. A pancreas károsodás jellemzésére a legmodernebb technikák igénybevételével próbálkozik biokémiai meghatározások és enzim aktivitás mérések mellett, a gyulladással járó protei expressziót, pancreatikus genomikus DNS analízist végez, valamint szabadgyök meghatározás mellett mitokondriális membránpotenciált és oxigén fogyasztást mér. A kiegészítő szövettani vizsgálatok technikái a kitűzött célnak megfelelően modernnek.

A vizsgálatok során igazolást nyert, hogy az L-arginin mellett az L-lizin és az L ornitin is képes súlyos nekrotizáló pancreatitis kiváltására. Elsőként jellemzi részletesen az új súlyos nekrotizáló pancreatitis modellt. Kimutatja, hogy az L-lizin okozta pancreatitis első, kulcsfontosságú tényezője a mikondriumok funkcionális és morfológiai károsodása. A vizsgálatok felvetették az argináz szerepét a gyulladással járó kiváltásban illetve ennek gátlásával kedvező hatást lehetett elérni. Az indukálódó NF-kappaB aktiváció gátlása pirrolidin-ditiokarbamát (PDTC) és metilprednizolon (MP) előkezeléssel elérhető volt, ami kedvezően befolyásolta az L-arginin indukálta pancreatitis lefolyását. A MP jótékony hatását valószínűleg a NF-kappaB DNS kötődése után fejt ki.

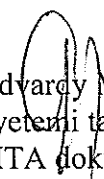
A vizsgálatok jelentős adatokkal gazdagítják ismereteinket az akut pancreatitis pathomechanizmusáról és egyben irányt mutatnak különböző gyógyszeres támadáspontok jövőbeni szerepének tisztázására.

Az értekezés megalapozza és egységbe foglalja és számos tekintetben új összefüggésbe helyezi a pancreatitis új kísérletes pathogenesisét. A haematologus bíráló leginkább azt a kérdést tudja feltenni, hogy milyen összefüggés van, vagy lehet a jelölt vizsgálata, vagy tervei, valamint az irodalom alapján két új koncepció között, nevezetesen a Szegedi Munkacsoport pancreatitis pathologiai vizsgálata, illetve a ductalis pancreas carcinoma esetén egyre nagyobb számban és határozottsággal megjelenő, a leukaemiákhoz hasonló szerepük hasonló markerekkel rendelkező és hasonló jelátviteli út sajátságokkal rendelkező pancreas carcinomás őssejtek keletkezése? A specifikus daganat őssejt koncepció napjaink onkológiájának, haematológiájának legforrongóbb kérdése és a szolid tumorok közül a pancreas carcinomás őssejtek az egyik legtöbbet vizsgálat ilyen sejt az emlőcarcinoma mellett. Nagyon valószínűnek látszik, hogy az experimentalis pancreatitist kiváltó faktorok, illetve cytokinek (különösen interleukin 6, PDGF, stat 3/JAK, HGF), illetve az oxidatív hatásokat szabályozó, s a daganat őssejt dormant állapotát részben előidéző, részben markerként is használt aldehid dehidrogenáz enzim aktivitás és már az intraepithelialis carcinómában abberáns módon a sejtben megjelenő hedgehog milyen mértékben aktiválódnak, illetve involválódnak a gyulladás, illetve ismétlődő gyulladás folyamatnál experimentalisan. Milyen szerepe lehet ebben a jelölt által is említett NF κ B útnak? Kiragadható-e vizsgálataikból e tekintetben olyan összefüggés, ami már jelenleg is körvonalazható?

Összefoglalva:

Tartalmas, szép, modern pancreatitis pathofiziológiai koncepciókat szintetizáló, kitűnő publikációs adatokkal alátámasztott tézis nyilvános vitára bocsátását javaslom és támogatom.

Debrecen, 2012. október 29.


Dr. Udvardy Miklós
egyetemi tanár
MTA doktor