

## VÁLASZ OPPONENSI VÉLEMÉNYRE

Bíráló: Prof. dr. Strausz János, MTA doktora

Tisztelt Professor Úr!

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani Tanár úrnak akadémiai doktori értekezésem bírálatáért, a bírálatban megfogalmazott észrevételeiért, értékes megjegyzéseiért, s nem utolsó sorban munkámat méltató, elismerő szavaiért. Az opponensi kérdésekre azok sorrendjében az alábbiakban válaszolok.

1. A FENO koncentrációjának emelkedése tapasztalataink szerint időben egybeesik a légúti infekció klinikai tüneteinek, illetve az esetlegesen fellépő radiológiai elváltozások megjelenésével. A megemelkedett NO termelés hátterében az iNOS enzim aktivációja áll, melyet virális vagy bakteriális infekciók egyaránt okozhatnak. Morris és Billiar vizsgálatai alapján az iNOS mRNS expressziójának fokozódása az infekció után 3 órával már kimutatható, és az enzim termelődése 12 órával később éri el csúcspontját (Morris és Billiar. Am J Physiol 1994; 266: E829-39). Az infekciót tehát a FENO szint-emelkedése néhány órás eltolódással már jelzi.
2. Az exacerbáció kezelése során a terápiára reagáló és nem reagáló (FEV<sub>1</sub>-növekedés szempontjából) betegek életkora (59.9±3.1 vs. 63.9±3.3 év, p>0.05), nemi megoszlása (férfi/nő arány: 15/9 vs. 21/13, p>0.05) és vérgáz értékei (PaO<sub>2</sub>: 51.1±3.3 vs. 55.2±2.1 Hgmm, p>0.05) az utólagos számításaink alapján hasonlóak voltak. Mivel a BMI értékét, valamint a kísérőbetegségeket vizsgálatunkban nem rögzítettük, e paraméterek megoszlása a két alcsoport között nem ismert. Összességében – az általunk figyelembe vett szempontok alapján – a reagáló és a nem reagáló betegcsoportok hasonló demográfiai mutatókkal rendelkeztek.
3. Az említett vizsgálatban a vér és a köpet eosinophilszám között szignifikáns korrelációt nem találtunk (p>0.05). Ugyanakkor – amint azt az értekezésem 83. oldalán említettem – a vér százalékos eosinophilszám nagyobb volt a köpet eosinophiliát mutató betegekben a köpet neutrophiliát mutató betegekhez képest. A légúti és szisztémás eosinophilia jelentőségének megítélése napjainkban élénk vita tárgya, melyet az is bizonyít, hogy az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (ATS) 2015. évi kongresszusán e kérdéssel külön tudományos szekcióban foglalkoztak. Az ott elhangzottakról a

közelmúltban *Medicina Thoracalis* folyóiratban készítettem rövid tartalmi összefoglalót (Antus B, Barta I. *Med Thor* 2015; 68: 295-7).

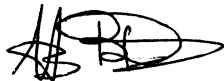
4. Az értekezés ezen (5.4. fejezet, 83. oldal) fejezetében bemutatott asztmás és COPD-s betegekben köpetvizsgálat nem történt, így e betegek köpet sejtprofiljának mintázata nem ismert. Ugyanakkor – amint azt bírálóm meg is jegyezte – a perifériás vérben az eosinophils sejtek száma az asztmásoknál magasabb volt. Az eosinophils sejtek szerepe az asztma exacerbációt kísérő légúti savasodás kialakulásában pontosan nem ismert. Van Dalen és Kettle vizsgálatai alapján azonban tudjuk, hogy az eosinophils sejtekben lévő granulumokból eosinophil-peroxidáz szabadul fel, ami – többek között – haloid sav keletkezését katalizálja, és ez a folyamat kiválthatja az asztmások légúti pH-jának csökkenését (van Dalen CJ és Kettle AJ. *Biochem J* 2001; 358: 233-9).

Az eosinophils sejtek közvetlen szerepére utal az is, hogy egyes kutatók szerint közepesúlyos asztmásokban szignifikáns negatív korreláció mutatható ki az EBC pH-ja és a köpet eosinophils sejtszáma között (Tseliou és mtsai. *Chest* 2010; 38: 107-13; Kostikas és mtsai. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1364-70). Elgondolkodtató ugyanakkor, hogy súlyos asztmásokban hasonló összefüggést az imént említett kutatók sem tudtak igazolni.

5. A citokin microarray technikával végzett méréseinkbe az ismert pro-inflammatorikus citokinek mellett igyekeztünk a sejtciklus szabályozásában és a sejtproliferációban érintett molekulákat is az assay-be beválogatni. A beválasztást természetesen befolyásolta, hogy a kereskedelmi forgalomban milyen beosztású panelek voltak elérhetők. Választásunk a RayBiotech cég által forgalmazott VI-os és a VII-es számú kitek beszerzésére esett, amelyek kombinációjával összesen 120 citokin és kemokin egyidejű vizsgálatára nyílt lehetőségünk.
6. Az említett vizsgálatban hosszabb időszakra vonatkozó visszaméréseket nem végeztünk, mivel az MDA-méréseknek már a napok-közötti reprodukálhatósága is jelentősen gyengébbnek bizonyult az EBC-ben, mint a köpetben. A nagy variabilitást a variációs koefficiens magas értéke és a széles egyezési tartományok mutatták. A hosszabb időszakra, például egy vagy több hétre, esetleg hónapra vonatkozó reprodukálhatósági vizsgálatoknál további zavaró tényezők léphetnek fel (betegek gyógyszerszedésének változása, társbetegségek súlyosbodása), amelyeket el akartunk kerülni.

Végezetül ismételten köszönetet mondok Professor úrnak munkámat illető elismerő szavaiért, észrevételeiért, gondolkodásra ösztönző kérdéseiért.

Tisztelettel,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'AB' followed by a stylized flourish.

dr. Antus Balázs PhD  
osztályvezető főorvos

Budapest, 2015. augusztus 24.