

Dr. Szekanecz Zoltán MTA doktora
Egyetemi tanár, igazgató
Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet
Reumatológiai Tanszék

Válasz Szekanecz Zoltán professzor úr részére a „Celluláris stressz hatása a szervkárosodásra. Szervtranszplantációs és pulmonológiai vonatkozások.” doktori értekezés bírálatára.

Hálásan köszönöm Professzor úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm elismerő szavait, a munka erősségeinek és gyengeségeinek pontos összegzését. A sokszínű munka mellett egy adott terület továbbgondolása, elmélyítése maximálisan célja a jövőbeli munkáimnak.

Köszönöm a gondolatébresztő és alapos bírálói munkája kapcsán feltett kérdéseit, melyekre a következőket válaszolom:

„1. Generálisan mégis megkérdezem, hogy ha így visszatekintünk a sok-sok eredményre néminemű logikus tervezés még szóba jöhetett volna. Pl ha állatmodellben vizsgálták a NOS rendszereket vagy a hsp72-t akkor a humán tanulmányokban ezeket miért nem folytatták? Olyan beteganyagok vannak a kutatók kezében, amelyben reprodukálni lehetett volna néhány állatkísérletes eredményt.”

A NOS rendszerek vizsgálata kiváló folytatása és továbbgondolása lehetett volna a korábbi állatkísérletes tanulmányoknak. Az állatkísérletekben adott táp mellett biztosítható volt a szabályozott nitrát bevitel, így a vizelet és szérum NO metabolitok (NOx) képződését elsődlegesen a szervezetben módosuló NO szintetázok (NOS) aktivitása okozhatta. Számos humán vizsgálatban történt próbálkozás ezen rendszerek vizsgálatára testnedvekből, de nehéz volt a képződés helyére, és a NOS izoformákra következtetni, így nem kerültek ezen mérések a klinikai gyakorlatba pl. vesetranszplantáltaknál.

Tüdőgyógyászati klinikai gyakorlati alkalmazása a kilégzett NO mérésnek van, mely az asztma irányelvekben és nemzetközi dokumentumokban is mint a diagnosztika része megjelenik (Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015; <http://www.ginaasthma.org>, belépve: 2016. szeptember 7.; Egészségügyi szakmai irányelv – Tamási L és mtsai. Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelveiről felnőttkorban. Med Thor 2014; LXVII: 3-38.). Mivel az egész szervezetben képződő NO és ennek lebomlási termékei számos kórállapotban megjelenhetnek, szoros összefüggést mutatnak a táplálékkal bevitt nitrát mennyiségével, a dohányzással, így a szérumból, vagy a vizeletből történő kimutatás jelenleg sajnos még nem jelent specifikus diagnosztikus lehetőséget adott kórállapotok előrejelzésében. Mivel az NO, mint számos élettani folyamatot befolyásoló mediátor továbbra is intenzíven kutatott, így van előrelépés újabb technikák bevezetésével. Hanff és munkatársai cerebrovasculáris betegségben szenvedőknél a szérum kreatininre korrigált NOx esetében igazoltak nemi különbséget, mely koraszülöttekben nem volt kimutatható, csak felnőtteknél (Hanff E, Lützow M, Kayacebi AA, Finkel A, Maassen M, Yanchev GR, Haghikia A, Bavendiek U, Buck A, Lücke T, Maassen N, Tsikas D. Simultaneous GC-ECN-MS measurement of nitrite, nitrate and creatinine in human urine and plasma in clinical settings. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016 Mar 24. pii: S1570-0232(16)30182-9. doi: 10.1016/j.jchromb.2016.03.034.).

A hősokkfehérje (Hsp)72 tekintetében nagyon sok új lehetőség mutatkozik a tüdőbetegségek területén is. Korábbi magyar nyelvű összefoglaló közleményünkre alapozva kerestük ennek a témának a továbbviteli lehetőségét. Kissejtes tüdőrákban (SCLC) a szövettani analízis eredményei és az ehhez kapcsolódó túlélési különbségek rámutattak, hogy érdemes további vizsgálatokat ezen a területen végezni. Sejtkultúrában, alveoláris epithelsejteken igazoltuk, hogy a dohányfüst károsító hatásainak kivédésében a Hsp72 intracelluláris kulcsszereplő. Aktuálisan folyik egy vizsgálatunk asztmás, krónikus obstruktív tüdőbeteg (COPD) és a két kórkép átfedő betegségében (ACOS) plazma mintákból (Hsp72 és Hsp27). A mérések eredményeit összegző munka reményeink szerint 2016 év végére áll össze közlemény formájában. A nemi különbségek vizsgálata a Hsp rendszer tekintetében tüdőbetegségekben mindenképpen szerepel a jövőbeli terveinkben.

„2. Így pl. a nemi különbségek, amit állati transzplantáltakon találtak, miszerint az I/R károsodás hímeiken, a rejekció nőstényeken volt kifejezettebb, ugyanígy lett volna férfi és női vesetranszplantáltakon? (Hazai vesetranszplantációs regiszterben ezt könnyű lehetett volna megnézni.)”

Köszönöm Professzor Úr kiváló kérdését. Valóban jó lett volna hazai humán adatokon is igazolni állatkísérletes eredményeinket, illetve Meier-Krische és munkatársai adatait (Gender differences in the risk for chronic renal allograft failure. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Levey SF, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, Cibrik DM, Kaplan B. Transplantation. 2001 Feb 15;71(3):429-32.). Magyarország kiváló vesetranszplantációs aktivitást tudhat magáénak, mely a Semmelweis Egyetemet Európában az egyik legnagyobb centrummá teszi. Állatkísérletes eredményeink nemzetközi publikálását követően felvettük a kapcsolatot a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának akkori vezetésével, tekintettel arra, hogy ekkor még csak itt álltak rendelkezésre megfelelő számban adatok. Az akkori megbeszélés eredménye szerint sajnos a szükséges adatok teljességgel nem álltak rendelkezésre, így egy ilyen irányú korrekt analízis nem volt elvégezhető el.

„3. Látjuk, hogy az NKA, hsp72, SGK-1 tekintetében hím és nőstény különbség volt, de ez hogy függ össze a nemi hormonális szabályozással? (ösztadiol, tesztoszteron)”

A nátrium-kálium ATP-áz (NKA) tekintetében állatkísérletekben igazolták, hogy szervfüggően befolyásolható az enzim működése nemi hormonokkal. Agyszövetben mind az ösztadiol, mind tesztoszteron javította az NKA gátlásával létrehozott amnéziát ivartalanított egerekben. A tanulmány szerint a hormonok szabadgyök-kötő tulajdonsága volt a hatás fő közvetítője. (Sato T, Tanaka Ki, Ohnishi Y, Teramoto T, Irifune M, Nishikawa T. Effects of steroid hormones on (Na⁺, K⁺)-ATPase activity inhibition-induced amnesia on the step-through passive avoidance task in gonadectomized mice. Pharmacol Res. 2004 Feb;49(2):151-9.). Vese izolált tubulusokban a glukokortikoszteroid NKA-t stimuláló hatása volt igazolható ösztadiol és tesztoszteron jelenlétében is. (Rayson BM, Edelman IS. Glucocorticoid stimulation of Na-K-ATPase in superfused distal segments of kidney tubules in vitro. Am J Physiol. 1982 Nov;243(5):F463-70.)

Ismert, hogy koraszülöttekben a tüdő érése még nem megfelelő, és azonos gesztációs korú fiúgyermekben magasabb a pulmonális komplikációk valószínűsége, mint lánygyermekben. A klinikai gyakorlatban alkalmazott glukokortikoszteroidok és surfactans alkalmazása mellett is igazolható a nemi különbség a tüdőkárosodásban. Kaltöfen és munkatársai igazolták, hogy a fejlődő tüdő epiteliális sejtjeiben a Na transzport mind a Na csatorna, mind a NKA tekintetében aktívabban működik lányokban, melynek hátterében az ösztrogén- és progeszteronreceptor magasabb expresszióját, és így a női nemi hormonokra

adott fokozott választ lehetett igazolni. (Kaltofen T, Haase M, Thome UH, Laube M. Male Sex is Associated with a Reduced Alveolar Epithelial Sodium Transport. PLoS One. 2015 Aug 20;10(8):e0136178. doi: 10.1371/journal.pone.0136178.)

HSP70-es család fehérjéi kimutathatók a plazmában, de nem függenek a nemtől egészséges fiatalokban. Ezzel szemben környezeti hatások, mint a koffeint és fehérjebevitel jelentősen változtatják a szintjét. (Contreras-Sesvold C, Revenis BD, O'Connor FG, Deuster PA. Association of Plasma Heat Shock Protein 70, Interleukin 6, and Creatine Kinase Concentrations in a Healthy, Young Adult Population. J Biomark. 2015;2015:967120. doi: 10.1155/2015/967120.)

A nemi hormonok Hsp70 fehérjére kifejtett fontos szerepét igazolta Romani és munkatársa patkány izom vizsgálatokban. Hím állatokban a gonadectomia csökkentette a HSP70 szintet, mely tesztoszteron kezelés mellett jelentősen nőtt. Nőstényeknél szintén jelentős emelkedést okozott az ösztrogén kezelés gonadectomia után. (Romani WA, Russ DW. Acute effects of sex-specific sex hormones on heat shock proteins in fast muscle of male and female rats. Eur J Appl Physiol. 2013 Oct;113(10):2503-10. doi: 10.1007/s00421-013-2686-8.). A fizikai terhelést követően kialakuló, több szervben mérhető Hsp70 szint emelkedését hím állatokban az ösztadiol jelentősen csökkenti, míg nőstényekben az eleve kisebb emelkedést nem befolyásolja. (Paroo Z, Tiidus PM, Noble EG. Estrogen attenuates HSP 72 expression in acutely exercised male rodents. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1999 Aug;80(3):180-4.)

Szérum és glukokortikoid regulálta kináz-1 (SGK-1) esetében a nemi hormonok hatásáról kevés adat áll rendelkezésre. A közelmúltban megjelent összefoglalóban a nem szerepe elsődlegesen az emlődaganat, petefészekdaganat és prosztatadaganat progressziójában igazolta az SGK-1 szerepét. (Lauro D, Pastore D, Capuani B, Pacifici F, Palmirotta R, Abete P, Roselli M, Bellia A, Federici M, Di Daniele N, Sbraccia P, Guadagni F, Lauro R, Della-Morte D. Role of Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase (SGK)-1 in Senescence: A Novel Molecular Target Against Age-Related Diseases. Curr Med Chem. 2015;22(33):3765-88.) A petefészekben, hipofizektomizált és ösztadiol kezelt patkányokban nagyon alacsony a granulózasejtek SGK-1 szintje, mely hipofízis hormon hozzáadásával (FSH) néhány óra alatt jelentősen megnő. (Alliston TN, Gonzalez-Robayna IJ, Buse P, Firestone GL, Richards JS. Expression and localization of serum/glucocorticoid-induced kinase in the rat ovary: relation to follicular growth and differentiation. Endocrinology. 2000 Jan;141(1):385-95.). Egy másik tanulmány igazolta, hogy prosztatákarcinóma sejtekben az SGK-1 gént az androgén receptor stimulálja, és ez a kináz szükséges az androgén receptor függő sejttúléléshez. (Shanmugam I, Cheng G, Terranova PF, Thrasher JB, Thomas CP, Li B. Serum/glucocorticoid-induced protein kinase-1 facilitates androgen receptor-dependent cell survival. Cell Death Differ. 2007 Dec;14(12):2085-94.)

„4. Az EPO kedvező túlélést növelő hatása főleg hímekben jelentkezett, hogyan hat az EPO a hím és női hormonrendszerre? Szó van arról, hogy az EPO fokozza az NKA- t és SGK-1-t, de hogy hat a hsp72-re?”

Az EPO-k renális károsodásban betöltött protektív szerepének vizsgálatok elsődlegesen azt a szempontot tartottuk szem előtt, hogy a vese az EPO termelés fő helye, továbbá az EPO rendelkezik extra-hematopoietikus hatásokkal is. Ez utóbbiak pedig védő szereppel bírhatnak szervkárosodások esetén (gyulladáscsökkentő, antiapoptotikus és sejtvédő hatások). Renális károsodás esetén csökken az EPO termelés, mely így tovább súlyosbíthatja a vesekárosodást. A bíráló fontos pontot érint, hiszen a korábbi vizsgálatok szerint a nemi hormonális hatások fontos szerepet játszottak a szervkárosodásban. Az EPO-k valóban hatnak a reprodukív rendszerre. Növelik veseelégtelenségben a szexuális funkciót, és több tanulmányban igazolták, hogy növelik a tesztoszterontermelést (Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's alter ego: erythropoietin has multiple actions. Stem Cells. 2002;20(6):485-92.). Az EPO-k női nemi hormonokra kifejtett hatásáról kevés adat áll rendelkezésre, és főleg ováriumkarcinóma sejtekkel történtek vizsgálatok. Ezek szerint az ovárium csírasejtjein is van EPO receptor, de ezek hatását nem a

hormontermelésre, hanem a sejttúlélésre vizsgálták elsődlegesen. (Suszynska M, Poniewierska-Baran A, Gunjal P, Ratajczak J, Marycz K, Kakar SS, Kucia M, Ratajczak MZ. Expression of the erythropoietin receptor by germline-derived cells - further support for a potential developmental link between the germline and hematopoiesis. J Ovarian Res. 2014 Jun 17;7:66. doi: 10.1186/1757-2215-7-66.). Az EPO Hsp70 családra kifejtett hatásával egy tanulmány foglalkozik behatóbban (Yang CW, Li C, Jung JY, Shin SJ, Choi BS, Lim SW, Sun BK, Kim YS, Kim J, Chang YS, Bang BK. Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. FASEB J. 2003 Sep;17(12):1754-5.). Yang és munkatársai vese I/R patkánymodelljében megfigyelték, hogy human-recombináns EPO előkezelés dózis függően emeli a Hsp70 szintjét és renoprotektív hatása. Továbbá megfigyelték, hogy Hsp70 gátlás mellett az EPO renoprotektív hatása megszűnt. Diabeteszes patkánymodellben a retinakárosodás EPO kezelés mellett kevésbé volt kifejezett, minek hátterében az oxidatív stresszfolyamatok csökkenése és emelkedett Hsp27 szintje állt. (Wang Q, Pfister F, Dorn-Beineke A, vom Hagen F, Lin J, Feng Y, Hammes HP. Low-dose erythropoietin inhibits oxidative stress and early vascular changes in the experimental diabetic retina. Diabetologia. 2010 Jun;53(6):1227-38. doi: 10.1007/s00125-010-1727-7.)

Az EPO termelődésében a hipoxia indukálta faktor-1 (HIF-1)-nek is fontos szerepe van, melynek pulmonológiai jelentőségét magyar összefoglaló közleményben összegeztük. (Odler B, Müller V. A hypoxia indukálta faktor (HIF)-1 szerepe és lehetséges terápiás felhasználhatósága pulmonológiai kórképekben. MedicinaThoracalis 2012; 65:67-74.).

„5. A vesekárosodás-modellekben a szerző leírja, hogy az F344 és Lewis törzsek ellentétes módon viselkednek transzplantációkor és az F344-ben a glomerulus térfogat nő, a glomerulus-szám csökken. Ennek mi a magyarázata? Ha a glomerulus-szám csökken akkor minek a felfszaporodása révén nő a térfogat? Kizárólag oedema? Esetleg fibrosis is?”

A fenti két patkánytörzs tekintetében megfigyelt vesekárosító hatásokra adott eltérő válasz más törzsek esetében is (pl. a sóérzékenység) megfigyelhető (Dahl patkányok). Brenner hipotézise szerint a vesekárosodást a funkcionáló egységek - vese esetében nephronok - száma határozza meg (Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. Kidney Int. 1996 Jun;49(6):1774-7.). Annak a speciesnek, ahol kevesebb a funkcionáló nephronok száma ott hamarabb, vagy kisebb károsodásra alakul ki vesekárosodás. A károsodást a rendszer először hiperfiltráció hatására kialakuló glomeruláris hipertrófiával ellensúlyozza. Az emelkedett glomeruláris nyomás miatt nő a glomeruláris volumen. A tartós nyomásemelkedés és celluláris stresszhatások miatt későbbiekben gyulladás és fibrózis, végül feltartóztathatatlan funkcióvesztés alakul ki. Ez az ún. hiperfiltrációs elmélet, amely magyarázza a kiváltó októl független közös patofiziológiai utat a végállapotú veseelégtelenség kialakulásában.

„6. Milyen mechanizmus révén védi ki a dexamethason a dohányfüst okozta apoptosist a hsp72 rendszeren kívül?”

A dexamethason (DEX) esetében alveoláris epitelsejteken végzett vizsgálataink szerint a Hsp72 központi szerepet játszott a dohányfüst okozta sejtpusztulás - döntően apoptózis - csökkentésében. Természetesen más hatások is hozzájárulhattak a DEX dohányfüst okozta védő szerepéhez, melyek közül kiemelendő az autofágia kérdése. A dohányfüst és a nikotin növeli az autofágiát és ennek révén is a sejthalált sejt kultúrában és COPD-ben (Ryter SW, Choi AM. Autophagy in the lung. Proc Am Thorac Soc. 2010 Feb;7(1):13-21.; Chen ZH, Kim HP, Scierba FC, Lee SJ, Feghali-Bostwick C, Stolz DB, Dhir R, Landreneau RJ, Schuchert MJ, Yousem SA, Nakahira K, Pilewski JM, Lee JS, Zhang Y, Ryter SW, Choi AM. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2008 Oct 2;3(10):e3316.; Pelissier-Rota MA, Pelosi L,

Meresse P, Jacquier-Sarlin MR. Nicotine-induced cellular stresses and autophagy in human cancer colon cells: A supportive effect on cell homeostasis via up-regulation of Cox-2 and PGE(2) production. Int J Biochem Cell Biol. 2015 Aug;65:239-56. doi: 10.1016/j.biocel.2015.06.013.). A DEX daganatsejtekben csökkenti az autofágiát, mely így szintén hozzájárulhatott megfigyeléseinkhez. (Grandér D, Kharaziha P, Laane E, Pokrovskaja K, Panaretakis T. Autophagy as the main means of cytotoxicity by glucocorticoids in hematological malignancies. Autophagy. 2009 Nov;5(8):1198-200). Fontos kiemelni, hogy az A549 sejtek is immortalizált sejtek, és a mi vizsgálatainkban a DEX növelte a sejtszámot és csökkentette az apoptózist.

Vizsgáltuk az SGK-1 lehetséges szerepét is A549 CSE +/- DEX kezelt rendszerben, azonban nem sikerült reprodukálható és megbízható méréseket ezzel a fehérjével kialakítanunk. A munkák folytatásaként a hypoxia indukálta faktor-1 (HIF-1) szerepét vizsgáltuk még dohányfüst és DEX kezelés mellett, mely felveti, hogy ez a fehérje is szerepet játszhat a DEX hatásában.

„7. A tüdőtranszplantáltak követése részben az 5.3/1 táblázatban az Y tengely bizonyára nem az észlelt patogének számát, hanem a fertőzött betegek számát (a 12-ből) mutatja. Történik-e rutinszerű prevenció, hogy elkerüljék a Pseudomonas fertőzést?”

Az ábra az adott periódusban vett mintákból igazolt patogének számát jelöli. A *P. aeruginosa* esetén észlel magas szám háttérében az áll, hogy az adott periódusban egy betegnél többször is történni lehetett mintavétel, az ezek során igazolt kórokozó(k) mind hozzájárulnak a számokhoz. Szintén emeli a kórokozók abszolút számát, ha egy mintából több kórokozót lehetett együttesen kimutatni (ez nem ritka, hogy valakinél egy bronchoszkópos mintában 3-4 kórokozó is igazolódott). További tényező, hogy a transzplantációs indikáció sok esetben cisztás fibrózis (CF) miatt történt, és ezen betegek felső légútjai a betegségük miatt nagyon magas arányban kolonizáltak *P. aeruginosa*-val. A transzplantáció során a tüdőt a tüdőkapuban illesztik a recipiens jobb és bal főhörgőjéhez, így a trachea és a főhörgők kezdeti szakaszán továbbra is fennáll a CF okozta mucus-rendellenesség, mely továbbra is fokozza az infekciós hajlamot. CF betegek esetében, ha tartósan igazolható *P. aeruginosa* jelenléte, mely megfelel alsó légúti infekciónak (csíraszám a bronchoalveoláris lavage-ban $\geq 10^3$) inhalációban adott colomycin, vagy tobramycin alkalmazható, érzékenység függvényében.

„8. Amikor a dohányzást vizsgálták speciális populációkban, a 13. táblázat számos paramétert mutat, de a proteinuriát nem. Hogyan befolyásolja a dohányzás a proteinuriát, mint az egyik legfontosabb preklinikai markert? Alkalmaznak-e valamilyen rendszeres dohányzás-leszoktatási programot ezen speciális populációkban? (A jelöltnek van magyar nyelvű cikke leszoktatásról.)”

A felmérés sajnálatos eredményt adott, hiszen ilyen speciális beavatkozás, mint a szervtranszplantáció után is kimutattuk, hogy a magyar vesetranszplantáltak jelentős része továbbra is dohányzik. A vizsgálat keresztmetszeti vizsgálat volt, és nem vizsgálta a populáció ennél részletesebb klinikai adatait, így a proteinuriát sem. Egyetértek a bíráló megjegyzésével, hogy a protein ürítés adatai érdekesek lehetnek volna a vizsgálatban. Bár a proteinuria fontos jelzője a veseműködés károsodásának, csak igen kevés közlemény foglalkozik a dohányzás hatásával a fehérjeürítésre. Ezek azonban egyértelműen igazolják a dohányzás proteinuriát fokozó szerepét (Omoloja A, Jerry-Fluker J, Ng DK, Abraham AG, Furth S, Warady BA, Mitsniefes M. Secondhand smoke exposure is associated with proteinuria in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2013 Aug;28(8):1243-51.). A vizsgálat idejében Magyarországon ~34% körüli volt a felnőtt lakosság tekintetében a dohányzók aránya, és a

vesetranszplantáltaknál ez a betegek ~25%-a volt, ami jelentősen alacsonyabb arányt jelent, mégis szomorú, hogy ilyen sokan rendelkeztek ezzel az egyén által elkerülhető rizikófaktorral. A dohányzás elhagyását minden dohányzó betegnél az orvos-beteg találkozás esetén javasolni kell (minimális intervenció), azonban ennek dokumentációban történő rögzítése általában több idő, mint maga a beavatkozás, így ez az adat nem volt visszakereshető. Programszerű leszokás támogatásban motivált betegek lehet, hogy részt vettek, de erre vonatkozóan nincsenek hazai adatok. Valamennyi ilyen jellegű intervenció csak motivált betegnél eredményes, a motivációról általában annyi tudható, hogy a dohányzók ~70%- szeretne leszokni. (Emberi Erőforrások Minisztériuma. Egészségügyi Államtitkárság. Egészségügyi Szakmai Kollégium. Egészségügyi szakmai irányelv: A dohányzásról való leszokás támogatásáról. <https://www.doki.net/tarsasag/tudogyogyasz/upload/tudogyogyasz/document/>)

A legtöbb tüdőtranszplantációs centrumban csak minimum 6 hónapja nikotin absztinens beteg kerülhet listára, sajnos még tüdőtranszplantáció után is több beteg visszatér ehhez a legális droghoz. Valamennyi szervtranszplantációt vizsgáló tanulmány igazolta a sokkal rosszabb transzplantáció utáni kimenetelt dohányzóknál. (Duerinckx N, Burkhalter H, Engberg SJ, Kirsch M, Klem ML, Sereika SM, De Simone P, De Geest S, Dobbels F; B-SERIOUS consortium. Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. Transplantation. 2016 Jul 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27479162.)

„9. A tüdőrák kezelésére vonatkozó adatok, amelyek főleg platináról szólnak, nyilván még a ma ismert célzott (biológiai) szerek bevezetése előtt történtek. A platina kifejezett neutropeniát és thrombopeniát okozott. Ismeretei szerint az újabb antitestek e vonatkozásban hogy teljesítenek a platínával összevetve? A kezelés okozta anaemiát az EPO jól kivédi, nem romlik a hgb és a halasztás ritkább. Az EPO ilyen irányú hatékonysága mennyire függ a kemoterápiás/biológiai gyógyszer fajtájától? Van-e olyan protokoll amely mellett kevesebb az anaemia illetve jobban hat az EPO? Ha már más vonatkozásban foglalkozott dohányzással, akkor kérdelem, hogy a citotoxikus kezelés megnövekedett szövődményeit, szervi károsodásokat (pl. nephrotoxicitás) az egyidejű dohányzás mennyire befolyásol(hat)ja?”

A tüdőrák kezelése, ezen belül is elsődlegesen az adenokarcinomák vonatkozásában óriási előrelépés történt a terápiában. Bizonyos aktiváló mutációk azonosítása ma már a klinikai rutin része, és az onko-teamen hozott terápiás döntési algoritmusnak ma ez az egyik alapja. Kiterjedt (IIIB és IV stádiumú) daganatok estében jó általános állapot mellett a terápia megválasztása valóban teljesen eltér a néhány évvel ezelőtti algoritmustól (Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.). Platina és egy másik sejtproliferációt gátló kezelés mellett (ha nem centrális a daganat, nincs vérzésveszély/terápiás antikoagulálás, kezelést igénylő agyi metasztázis) vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) elleni antitest is adható. Az egyes készítmények anaemiát okozó hatását a készítmények alkalmazási előiratában megtalálható adatok szerint összegeztük (Müller V, Vincze K, Eszes N, Zahorecz G, Bohács A, Losonczy G, Tamási L. Supportive care of palliative chemotherapy for advanced stage lung cancer patients: Summary for the daily practice. Journal of Nursing Education and Practice. 2014, 4: 101-111.). A kemoterápiás készítmények esetén valamennyi esetben nagyon gyakori mellékhatás az anémia (1/10), de anti-VEGF esetén is gyakori (1-10/100). A klinikai tapasztalatunk szerint a beteg általános állapota, társbetegségei is nagyban hozzájárulnak a vérképzőszervi és egyéb kemoterápia okozta mellékhatások kialakulásához. Így sajnos pontos kemoterápia indukálta anémia-rizikó és EPO-ra adott válasz az alkalmazható készítmény-kombinációk tekintetében nem becsülhető.

A dohányzás az onkológiai kezelés hatásosságát rontja, valamennyi modalitás, így a kemoterápia tekintetében is (Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 18;103(16):6332-7.). A kemoterápiára adott válasz is rosszabb dohányzóknál, így ebben a betegcsoportban is javasolt a dohányzás elhagyás és a dohány dependencia kezelése.

„10. Egy genetikai polimorfizmus nem mindig egyértelműen függ össze egy fehérje expressziójával. Az adott hsp génben leírt polimorfizmus mennyire függ össze a hsp72 fehérje termelésével? Csak a hsp72 fehérjével függ össze, vagy ugyanez a gén más hsp-k (pl hsp65, hsp90) termelésében is részt vesz?”

Teljes mértékben egyetértek a bírálóval, hiszen az egy nukleotidot érintő polimorfizmusok (SNP) fehérje szinten nem minden esetben okoznak eltérést. A HSPA1B A(1267)G (rs1061581) polimorfizmus nem a fehérje kódoló régiójában található, de lokalizációjánál fogva befolyásolhatja a gyulladásos (immunfolyamatokat igénylő) kórképek kialakulását/súlyosságát. A HSPA1B a 6p21.3 helyezkedik el, az MHC III osztályt kódoló gének régiója mellett. Az általunk is vizsgált polimorfizmust számos kórképben vizsgálták (pl. kardiovaszkuláris kórképek, szepszis, SLE stb.), de a fehérje megjelenését különböző szövetekben, szervekben nézték. Vizsgálatunk szerint kissejtes tüdőrákban a genetikai SNP befolyásolta a daganat Hsp72 expresszióját. Fontos kiemelni, hogy míg a sejteken belüli Hsp70 a sejt túlélésben fontos, addig a nekrozis/apoptózis során a környezetbe kerülő Hsp70 az immunrendszerre van kiemelt hatással. Nehéz az eredmények alapján pontosan megmondani, hogy azon esetekben, amikor nem alakul ki a tüdőrák, mely mechanizmusnak köszönhető az egészséges állapot. A Hsp-k bizonyos interakciókat mutatnak a sejtekben, de az általunk vizsgált SNP hatása más Hsp-k termelésére nem valószínű. (Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? Cell Stress Chaperones. 2016 May;21(3):379-404. doi: 10.1007/s12192-016-0676-6.)

„11. A D-vitaminnal kapcsolatban más területeken mindig az a gond, hogy bár sok krónikus betegségben leírják az alacsony D-vitamin szintet, ritkán sikerül igazolni, hogy a D-vitamin pótlás javítja a betegséget. Ez jelen esetben hogy áll? Van-e prospektív vizsgálat, melyben D-vitamin pótlás mellett javul az asthma vagy COPD?”

A kérdéssel maximálisan egyetértek, hiszen a D-vitamin pótlása nem jár jelentős mellékhatásokkal és általában jelentős terápiás költség sem jelentkezik. Asztma esetén a Cochrane elemzés igazolta, hogy D vitamin bevitel csökkenti az asztma exacerbációk rizikóját és az egészségügyi szolgáltatás igénybevételét enyhe-középsúlyos esetekben. (Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Sheikh A, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 5;9:CD011511.). COPD-ben is számos tanulmány igazolta, hogy a D-vitamin deficiencia/hiány nagyon gyakori. Jelenleg zajló klinikai vizsgálat fogja igazolni, hogy D-vitamin pótlás befolyásolja-e ebben a kórképben az exacerbációk számát, súlyosságát. (Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, Heijdra YF, Taube C, Daniels JM, Lips P, Bet PM, Hiemstra PS, van der Ven AJ, den Heijer M, de Jongh RT. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. BMC Pulm Med. 2015 Sep 23;15:106. doi: 10.1186/s12890-015-0101-4.).

„12. Nem teljesen világos mi alapján osztották be az SLE betegeket tüdőmanifesztációval járó vs nem járó csoportban? A tüdőmanifesztáció klinikai diagnózis (anamnesis, képalkotó) volt? Azért kérdezem, mert a tüdőmanifesztációval nem járó csoportban is a betegek 33%-ának volt légzésfunkciós eltérése és 7%-nak PAH-ja is. Hogyan lehet azt megmondani, hogy egy betegben a tüdőbetegség az SLE miatt alakult ki, vagy más okok miatt (pl dohányzás, környezeti ártalom, egyébként is kialakuló asthma, COPD)?”

SLE esetében a pulmonális panasszal rendelkező azon esetekben soroltuk a betegeket a pulmonális érintettséggel rendelkező csoportba, ahol a klinikai kép és elvégzett vizsgálatok alapján a tüdőeltérések háttérében legnagyobb valószínűséggel az alapbetegség állhatott. Évek óta speciális ambulancián nézzük e betegeket (kooperációban Dr. Kiss Emese, Dr. Polgár Anna, Dr. Bazsó Anna és a többi ott dolgozó immunológussal), így a vizsgálatot végzők (Vincze Krisztina és Müller Veronika) nagy tapasztalattal rendelkeznek ennek a speciális betegcsoportnak a pulmonológiai vizsgálatával és az eredmények értékelésével. (Vincze K, Odler B, Müller V. [Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus]. Orv Hetil. 2016 Jul;157(29):1154-60. doi: 10.1556/650.2016.30482.). Helytálló a bíráló megjegyzése, hogy a pulmonális manifesztációval nem rendelkező SLE csoportban is voltak betegek, akiknél légzésfunkciós eltérés volt kimutatható, de ezen esetekben inkább egyéb gyakori kórállapot (asthma és/vagy COPD) következményének és nem az SLE manifesztációjának tartottuk az eltérést. Önmagában enyhe légzésfunkciós eltérést SLE pulmonális manifesztációnak megfelelő tünetek és egyéb eltérések nélkül nem soroltunk a pulmonális eltéréssel járó SLE csoportba. Ezen ritka betegcsoport továbbra is klinikai kutatásaink célpontjában áll, így a doktori értekezés leadása óta Odler Balázs és Vincze Krisztina PhD hallgatóimmal ezen betegcsoportokban igazoltuk, hogy a pulmonális manifesztációk kialakulásában két citokinnek is lehet szerepe, melyek a perifériás vérben kimutathatók (Odler B, Bikov A, Streizig J, Balogh C, Kiss E, Vincze K, Barta I, Horváth I, Müller V. CCL21 and IP-10 as blood biomarkers for pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2016 Sep 10. pii: 0961203316668418. [Epub ahead of print]).

Még egyszer szeretném megköszönni Szekanecz Zoltán professzor úr alapos munkáját, építő kritikai megjegyzéseit és elgondolkodtató, jövőbemutató izgalmas kérdéseit.

Budapest, 2016. október 5.

Dr. Müller Veronika Judit