

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció kapcsán kialakuló orális mucositis etiológiai faktorai, megelőzésének és kezelésének lehetséges alternatívái

Dr. Gebri Enikő Zsuzsa

Témavezetők: Prof. Dr. Kiss Attila
Prof. Dr. Hortobágyi Tibor



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2021

**Az autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció
kapcsán kialakuló orális mucositis etiológiai faktora,
megelőzésének és kezelésének lehetséges alternatívái**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Gebri Enikő Zsuzsa okleveles fogorvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Hematológiai doktori programja) keretében

Témavezetők: Prof. Dr. Kiss Attila, PhD
Prof. Dr. Hortobágyi Tibor, MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Kappelmayer János, MTA doktora
tagok: Dr. Szerafin László, PhD
Prof. Dr. Piffkó József, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem FOK, 205-ös tanterem
2021. november 26. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora
Dr. Rejtő László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kappelmayer János, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora
Dr. Rejtő László, PhD
Dr. Szerafin László, PhD
Prof. Dr. Piffkó József, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem FOK, 227-es tanterem
2021. november 26. 13 óra

Tartalom

1	A doktori értekezés előzményei és célkitűzései	6
1.1	A hemopoetikus őssejt-transzplantáció	7
1.2	A HSCT során kialakuló mucosa barrier sérülés, az oralis mucositis.....	8
1.3	Az oralis immunitás főbb pillérei.....	9
1.4	Nemi hormonok hatása a szájüreg fiziológiájára ...	10
1.5	A nyál szekretoros immunglobulin A (sIgA) és a szérum immunglobulin A (IgA) szerepe a mucosalis védekezésben. Immunglobulinok glikozilációjának jelentősége.....	11
1.6	Az osteopontin (OPN).....	12
1.7	Az oralis és perifériás vér engraftment fogalma és jelentősége.....	13
2	Anyagok és módszerek.....	14
2.1	Retrospektív analízisben résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése	14
2.2	Prospektív vizsgálatainkban résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése	16
2.2.1	Nyugalmi kevert nyál és szérum 17- β - ösztadiol (E2) és progeszteron (P4) szintjének meghatározása	18
2.2.2	Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata	18
2.2.3	Nyugalmi kevert nyál és szérum OPN szint meghatározása	19

2.2.4	Az orális mucosális és perifériás vér abszolút neutrophil granulocytá mennyiségének meghatározása. Orális és perifériás vér engraftment vizsgálata.....	20
2.2.5	Statisztikai analízis	20
3	Eredmények	21
3.1	Retrospektív adatelemzés	21
3.1.1	Elsődleges eredmények	21
3.1.2	APSCT-n áteső 85 nőbeteg adatainak másodlagos eredményei	22
3.1.3	Átlagos túlélés és az ulceratív mucositis kapcsolata.....	23
3.2	Prospektív vizsgálatok eredményei.....	23
3.2.1	Szérum és nyugalmi kevert nyál E2 és P4 szintjének változása a vizsgált kontroll csoportokban és APSCT alatt	23
3.2.2	Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata ²⁴	
3.2.3	Osteopontin vizsgálata.....	26
3.2.4	Nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája a kontroll csoportban és változása a transzplantáció alatt.	27
3.2.5	Orális és perifériás vér engraftment viszonyának vizsgálata.....	28
4	Megbeszélés, összegzés	29
5	Az értekezés új tudományos eredményei	31
6	Irodalomjegyzék	32
7	Tárgyszavak.....	39

8	Köszönetnyilvánítás	39
9	Támogatások.....	41
10	Függelék	43

1 A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

A malignus hematológiai megbetegedések incidenciája évről évre nő és sajnálatos módon egyre fiatalabb életkorban jelentkeznek. Terápiájukban egyre szélesebb körben és eredményesebben alkalmazzák az autológ-, illetve allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációt (HSCT) (1). Az ekkor alkalmazásra kerülő nagy dóziszú, intenzív citosztatikus kezelés (myeloablatív kondicionáló terápia) és megfelelő indikáció alapján teljestest besugárzás (TBI) egyik leggyakoribb és legsúlyosabb komplikációja, toxicitási tünete a mucosa barrier sérülése (MBI), az oralis (OM) és enteralis mucositis (EM) (2). A kialakuló OM nemcsak az életminőség jelentős romlásával jár (súlyos fájdalom, szájszárazság, ízérzés megváltozása, nem ritkán a parenteralis táplálást szükségessé tevő kiterjedt fekélyképződés, stb.), de a protektív mucosa barrier sérülése révén az oralis kórokozók disszeminálódása egy elhúzódó neutropeniás periódusban az életet veszélyeztető, fatális kimenetelű szepszis kialakulását is eredményezheti, fokozva az adott kórkép mortalitását. Súlyos fokú mucositis kialakulása esetén elhúzódó hospitalizációval, a nosocomialis infekciók rizikójának növekedésével kell számolnunk, mely további terheket ró az egészségügyi ellátórendszerre (3). A terápiás haszon mellett hosszútávú mellékhatásként számolnunk kell az alkalmazott elő- illetve kondicionáló kezelések hatására a másodlagos, elsősorban szájüregi daganatok kialakulásának fokozódó rizikójával is (4).

Az oralis mucositis multifaktoriális etiopatogenezisű kórkép. Kialakulásában számos rizikótényezőnek van szerepe részben a beteg oldaláról, részben az alkalmazott daganatellenes terápia vonatkozásában (5). Számos kiterjedt kutatás és fáradtságos munka ellenére terápiája jelenleg is döntően szupportív és palliatív (6), melyben a „basic oral care” fenntartása, a fájdalomcsillapítás, a megfelelő táplálás biztosítása és az infekciók megelőzése és kezelése jelenti a hétköznapi rutint (7). Továbbá validált biomarkere sincs (8).

Mindezek figyelembevételével célul tűztük ki az orális mucositis rizikó tényezőinek feltérképezését, biomarkerek azonosítását, az autológ perifériás őssejt-transzplantáció (APSCT) lokális immunitásra kifejtett hatásának vizsgálatát és új kutatási irányvonalak kijelölését.

1.1 A hemopoetikus őssejt-transzplantáció

A hemopoetikus őssejt-transzplantációk száma évről évre nő (1). 2019-ben 51 európai ország 700 transzplantációs központjában 48 512 HSCT történt. Európai viszonylatban az autológ HSCT fő indikációját a lymphoid daganatok jelentették (90%), melynek több mint a felét (55%) a plazmasejtes diszkráziák képezték. A hemopoetikus őssejt-transzplantáció lényege, hogy a beteg csontvelői véresejtképzését illetve immunrendszerét a megfelelő kondicionáló és immunszuppresszív kezelésekkel (intenzív, citosztatikus kezelés és/vagy radioterápia) elpusztítják, majd ezt követően egészséges mononuclearis sejtek, közöttük CD34+ multipotens hemopoetikus őssejtek beadására kerül sor, melyek képesek a myelo-és lymphopoetikus rendszer újraképzésére (9,10). Az APSCT-nek három fő lépése van: az őssejtek gyűjtése ('harvesting'), a kondicionálás és az őssejtek visszaadása (9,10), mely része annak a peritranszplantációs eseménysorozatnak, amely optimálisan a diagnózis felállításától a poszttranszplantációs gondozásig terjed. Fogászati-szájsebészeti szempontból kiemelten fontos a cytopeniás periódusokban a krónikus dentális gyulladások megfelelő szanálása, következőképp azok akut exacerbációjának megelőzése, az OM kialakulásának és súlyosságának csökkentése valamint a poszttranszplantációs gondozás során a secunder szájüregi daganatok valamint az orális graft-versus-host disease (GVHD) időbeni felismerése (11-13).

1.2 A HSCT során kialakuló mucosa barrier sérülés, az orális mucositis

Az orális mucositis a HSCT-n áteső betegek 60-100%-nál alakul valamilyen mértékben (14). A létrejövő mucosa barrier sérülése egy komplex és dinamikus biológiai folyamat eredménye, melyben számos molekuláris és celluláris esemény játszik szerepet és a mucosa minden elemét érinti ('panmucosalis') (15). Kialakulásának öt fázisát különíthetjük el: 1. kezdeti fázis 2. primer károsodás fázisa 3. szignalizációs fázis 4. fekélyképződés 5. gyógyulási fázis. Az OM pathobiológiájában több, mint 14 gyulladással és sejtapoptotikus útvonalat azonosítottak (16), melyek ismerete különösen fontos az új megelőzési és terápiás alternatívák feltérképezésében.

Az OM pontos klasszifikációja lehetővé teszi a beteg állapotának optimális követését és a transzplantáció sikerességének megítélését is. Egyben a hatékony kutatás egyik alappillére (17). Jelenleg számos alternatív pontozásos skála ismert. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization (WHO)) klasszifikációja és az Oral Assessment Guide (OAG) terjedt el (18).

Az orális mucositis multifaktoriális etiopatogenezisű kórkép (19). Kialakulásában számos rizikótényezőnek van szerepe, mind az alkalmazott kezelés (TBI, nagy dóziszú citosztatikus kezelés, stb.), mind a beteg oldaláról (alacsony neutrophil granulocyták száma, női nem, elhanyagolt szájhygiéne, stb.) (20). Számos megelőzési és kezelési alternatívája közül az egyetlen, a 'Food and Drug Administration' (FDA) által is elfogadott és jóváhagyott megelőzési alternatíva a human rekombináns keratinocyták növekedési faktor (hrKGF). Járulékos mellékhatásai és a magas költségek azonban limitálják rutinszerű alkalmazását (21).

Az OM kialakulásának megbecslése különösen fontos az onkoterápia hatékony és egyénre szabott megtervezésében.

Ismeretében redukálható a toxicitásból eredő terápiamódosítás, dózis redukció vagy az esetleges hospitalizációs idő, jelentősen javítva a terápiás haszont. HSCT során alkalmazott kondicionáló rezsim hatására kialakuló OM vonatkozásában etekintetben elenyésző számú, releváns klinikai vizsgálat van. Radioterápia (RT) okozta mucositis potenciális, nem validált biomarkereit *Normando és mtsai. (2017)* nyolc csoportba osztották: 1. növekedési faktorok 2. citokinek 3. akut fázis reakció markerei 4. genetikai faktorok 5. általános fehérjék 6. plazma antioxidánsok 7. apoptotikus fehérjék 8. sejtek (22).

1.3 Az orális immunitás főbb pillérei

Az orális immunitás fő pillérei az orális epithelium, a leukocyták, a nyál és a parodontium (23).

Az orális epithelium a lamina propriával együtt a mélyebben fekvő szövetek számára hatékony fizikai barriert képez. A protektív mucosa barriert az immunrendszer katonáinak működése (makrofágok, dentritikus sejtek, természetes ölüsejtek, polimorfonukleáris leukocyták, stb) részben az általuk termelt gyulladásos mediátorok, citokinek, kemokinek révén tovább erősítik. A nyál és a gingivális crevicularis folyadék számos defenzív összetevője (pl. szekretoros immunoglobulin A-sIgA) és funkciója nélkülözhetetlen az orális immunitás komplex, optimális működéséhez. Az orális mucosalis immunitás neutralizálja a szájüreget ért károsító ágenseket, limitálja a patogén mikrobák kolonizációját és biztosítja a kommenzális homeosztázis fenntartását. Diszregulációja esetén különböző patológiás elváltozások, leggyakrabban infekciók, akut-és krónikus gyulladások, tartós perzisztálás esetén malignus elfajulás kialakulása várható (23).

1.4 Nemi hormonok hatása a szájüreg fiziológiájára

A nemi hormonok alapvető szerepet játszanak a szájüregi homeosztázis fenntartásában, szabályozásában. A hormonális hatások a nemi hormon receptorok szövetspecifikus lokalizációja miatt direkt és indirekt úton a teljes szájüregi milieu-t érintik, hatásuk mind az orális epitheliumon, parodontiumon, mikrobiomon, a termelt nyál mennyiségi és minőségi összetételén, valamint az immunrendszer működésén kimutatható (24,25). Az ösztrogén (E2) elsősorban immunmoduláns. Szabályozza a limfocita növekedést, differenciációt, proliferációt, a PMN leukocyták kemotaxisát, az antigén prezentációt, a citokin és antitest termelődést, továbbá a sejt-túlélést. Fokozza a vérkeringést és növeli a kapilláris permeabilitást (24). Stimulálja az epithél sejtek proliferációját és keratinizációját. Szabályozza az extracelluláris mátrix szintézisét, fokozza a gingivális fibroblasztok proliferációját. Befolyásolja a sebgyógyulást, szerepe van a dentoalveolaris infekciók disszeminációjának lokalizálásában az IL-1 termelés modulálásán keresztül (26). A progeszteron (P4) és az androgén ezzel szemben immunszuppresszánsok (27). A progeszteron többek között stimulálja a gyulladásos mediátorok, mint pl. a prosztaglandin E2 termelődését. Fokozza a gingivális struktúrákban a vaszkuláris permeabilitást (24). Emelkedett szintje mellett csökken a keratinizált sejtek száma (24). Szintetikus progesztin napi rendszeres adminisztrációjának hatására a keratinizációs és karyopiknotikus index szignifikánsan csökken. Gátolja a gingivális fibroblasztok proliferációját (24). Szuprimálja a mucosális immunválaszt, gátolva az IgA-asszociált immunválaszt (28). Nagy dózisu P4 alkalmazása mellett a neutrophil granulocyták antibakteriális aktivitása csökken (29). Legújabb kutatási eredmények alapján csökkenti az enterális mucosa permeabilitását, így a szisztémás mikrobiális transzlokációt és a következményes gyulladást a terhesség alatt

részben az NF- κ B gátlásán, részben pedig a tight junction-t alkotó occludin expressziójának upregulációján keresztül (30).

1.5 A nyál szekretoros immunglobulin A (sIgA) és a szérum immunglobulin A (IgA) szerepe a mucosális védekezésben. Immunglobulinok glikozilációjának jelentősége

A glikoproteinek *N*-glikozilációs modifikációja hatékony indikátora számos kulcsfontosságú biokémiai folyamatban bekövetkező változásnak (31,32) és a biomarker kutatásban is új utakkal szolgál (32,33). Az IgG mellett az IgA a legbőségebben előforduló glikoprotein mind a szérumban, mind a nyálban (34). Míg az IgG *N*-glikozilációja széles körben vizsgált, addig az IgA és az sIgA glikozilációjával kapcsolatos ismereteink már szegényesebbek (35,36). A glikoziláció szerepe az immunglobulinok számos funkciójában, mint pl. az sIgA dimerizációjában és a polimer Ig receptor mediált transzcitózisban esszenciális, továbbá meghatározó a patogének mucosális felszínhez történő adhéziójában és az antitestnek a nyákrétegben való optimális lokalizációjában is (36). A szérum és szekretoros IgA biokémiai és immunológiai tulajdonságai különbözőek (37).

A szérum IgA, mint anti-inflammatorikus antitest, “csendes házőrzőként” szabályozza az infektív-gyulladásos folyamatokat (38). Legfőbb funkciói közé tartozik, hogy véd a komplement rendszer túlaktiválódásával szemben, gátolja a fagocitózist, a kemotaxist és az antitest-függő cellularis citotoxicitást (ADCC). Alapvető szerepe van a kórokozók neutralizálásban és eliminálásában kiterjedtebb gyulladásos válasz generálása nélkül (37).

A szekretoros IgA szerepe jóval komplexebb. A nyál sIgA krucialis az “immunológiai kirekesztésben” a mikróbákkal történő direkt interakció által, továbbá nem-virulens immunkomplexek képzésén keresztül eliminálja a virális kórokozókat. Neutralizálja a bakteriális lipopoliszacharidokat

(LPS) és fenntartja a kommenzális homeosztázist, megakadályozva a patogének disszeminálódását (39). Az immunglobulin A-nak két fő izotípusa ismert: az IgA1 és IgA2, melynek további három altípusa ismert: az IgA2m(1), IgA2m(2) és IgA2n). A fő strukturális különbség a „hinge régióban”, valamint az *N*-és *O*-glikozilációs helyek számában és eloszlásában figyelhető meg, mely eltérő funkcionális tulajdonságokat eredményez (37,40). A szérumban az IgA1 a predomináns forma, mely döntően a csontvelőben termelődik, valamint kismértékben a marginális zóna B sejtei és a B1 sejtek által, majd közvetlenül a véráramba jut és többnyire nem éri el a mucosalis felszínt (37,38). Az externális szekrétumokban, mint pl. a nyálban, az IgA2 a predomináns, többnyire dimer formában (41).

Kemoterápia hatására csökken az sIgA szekréció. APSCT alatt a szérum IgA mennyisége szintén csökken (42). Míg a szérumban az IgA mennyisége általában 6-7 hónapon belül visszatér a normál szintre, addig a nyál sIgA-nak mintegy 5 év szükséges a normalizálódásához (43).

1.6 Az osteopontin (OPN)

Az OPN szialsavakban gazdag, kemokin-szerű, multifunkcionális foszfoglikoprotein, mely a tumorigenezisben, progresszióban, gyulladásban és mucosalis védekezésben egyaránt központi szerepet játszik (44). A SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand *N*-linked Glycoprotein) család tagja (45). Az OPN-t számos sejt expresszálja, mint például a különböző immunsejtek, ideg-, epithelialis-, endothél és fibroblaszt sejtek, továbbá a legtöbb testfolyadékba kiválasztódik és ott detektálható mennyiségben jelen van (perifériás vér, cerebrospinalis folyadék, nyál, gingivalis sulcus folyadék). Az OPN génexpresszióját több faktor modulálhatja, mint pl. citokinek (IL-1 β , IL-6), hormonok (E2, P4) és növekedési faktorok (44). Overexpressziója a különböző szolid

tumorokban (pl. emlő carcinoma, szájüregi daganat) (46,47), illetve malignus hematológiai kórképekben (akut leukémia, limfóma, myeloma multiplex) kedvezőtlen prognózisra utal (44). Az OPN az őssejt homeosztázis és a neutrophil migráció szabályozásában is részt vesz (48), továbbá jó néhány nem neoplasztikus folyamatban is szerepet játszik, mint pl. az allogén HSCT-t követő graft-versus-host betegségben (GVHD) (49). Szerepe a mucosalis védekezésben, különös tekintettel a virális kórokozók szemben (50) és a szöveti destrukciót kísérő következményes repair folyamatában, szintén esszenciális (51). Az OPN elsődleges feladata itt a veleszületett és adaptív immunitás közti optimális tranzíció megteremtése és a repair fázisának iniciálása (51).

1.7 Az orális és perifériás vér engraftment fogalma és jelentősége

Definíció szerint perifériás vér neutrophil engraftmentről (BE) abban az esetben beszélhetünk, ha a transzplantációt követő citopénias periódus után három egymást követő napon az ANC ≥ 0.5 G/L; thrombocyta engraftmentről, ha a thrombocyta szám ≥ 20 G/L; míg orális engraftmentről (OE), ha az öblögetéssel nyert nyálmintában a neutrophil szám - oral mucosal neutrophil count (OMNC) szintén három egymást követő napon $\geq 0.25 \times 10^4$ /ml (52,53). A transzplantáció típusa (autológ vagy allogén), az őssejt-forrás (csontvelői vagy perifériás vér), valamint a HSCT indikációját képező alapbetegség befolyásolják mind az OE, mint a BE kialakulási idejét (52). Az OE hatékonyabb indikátora az OM javulásának, mint a BE. Bár az OM a BE kialakulását követően gyors javulást mutat, a neutrophilek penetrációja és a szájüregben való megjelenése, azaz az OE kialakulása hamarabb járul hozzá az OM szanálódásához, valamint előbb jelzi a csontvelői regeneráció kezdeti fázisát is (52). Az OMNC korábbi indikátora a szervezetben zajló folyamatoknak, a fertőzési fogékonyságnak

és a neutropeniával együtt járó szövődményeknek (mint pl. neutropeniás láz, OM, stb.), mint az abszolút neutrophil granulocytá szám (ANC) (54).

2 Anyagok és módszerek

2.1 Retrospektív analízisben résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése

192 malignus hematológiai betegség miatt 4 év alatt a DE KK Belgyógyászati Klinika Haemopoetikus Transzplantációs Részlegén APSCT-n áteső beteg adatait dolgoztuk fel. A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Értékelési Bizottság engedélyével, a Helsinkai Nyilatkozattal összhangban végeztük (etikai engedély szám: DE RKEB/IKEB 4948-2018).

Két nagy csoportot különítettünk el: a limfómás és a myelomás betegek csoportját. Az alapbetegség diagnóziskor megállapított stádiumánál korai és előrehaladott, míg a transzplantációt megelőző stádiumnál szintén két csoportot különítettünk el, melyben a komplett remissziót (CR) a nagyon jó parciális remisszióval (VGPR) vontuk össze és önállóan szerepelt a parciális remisszió (PR). Az egyes csoportokat az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériuma szerint definiáltuk (55). A transzplantáció során alkalmazott kondicionáló kezeléseket az alábbiak szerint osztályoztuk: Hodgkin-limfóma esetén 4 csoportba osztottuk (1. BEAM-(bischloronitrosurea, etopozid, cytozin arabinoszid, melphalan), 2. R-BEAM, 3. R-BEAM-Adcetris, 4. egyéb). NHL-ban R-BEAM (Rituximab-

BEAM) (1.) illetve Z-BEAM (Zevalin-BEAM) (2.) kondicionálást különítettünk el, a 3. csoportba pedig az ettől eltérő, egyéb terápiákat soroltuk. MM-ben 12 beteg esetében 140 mg/m^2 , míg a többi betegnél 200 mg/m^2 melphalan adásával végezték a kondicionálást. A transzplantációt követően minden beteg kapott granulocita kolónia stimuláló faktort (G-CSF) és részesült antimikrobiális profilaxisban. Az OM-et a WHO javaslata alapján klasszifikáltuk (Gr 0-4) és minden betegnél a transzplantációs periódus alatt észlelt legsúlyosabb fokozatot vettük figyelembe (2). A statisztikai analízishez két nagy csoportot különítettünk el, a nem-ulceratív (OM0-1) és ulceratív (OM2-4) mucositisek csoportját (56). A neutrophil ill. thrombocita engraftment kialakulási idejét vizsgálatunkban a $<0.5 \text{ G/L ANC}$ (abszolút neutrophil granulocita szám-absolute neutrophil count) napok és a $<20 \text{ G/L THR}$ (thrombocita) számú napok számával jellemeztük.

Az adatok elemzése során a transzplantáció során kialakult orális mucositisnek a folytonos változók közül a transzplantációkori életkorral (év); a diagnózis (Dg) felállítása és a transzplantáció (Tx) között eltelt idővel, mint előkezelési idővel (Dg-Tx idő/hó); a beadott őssejtek mennyiségével ($10^6/\text{tskg}$); az őssejtek életképességével (%); a viabilis sejtek ($10^6/\text{tskg}$) és a mononuklearis sejtek (MNC) számával ($10^8/\text{tskg}$); a neutrophil és thrombocita engraftment idővel (ANC, THR) és a laktát-dehidrogenáz (LDH) (U/L) értékkel való összefüggését vizsgáltuk. Kategórikus változók közül a nemmel, az alapbetegség diagnóziskor felállított (korai vs. előrehaladott) illetve a transzplantációt megelőző stádiumával (PR, VGPR, CR), az alkalmazott kondicionálással, a last statusszal, a korai poszttranszplantációs szakban fellépő

infekciós szövődményekkel (pozitív hemokultúra), MM esetén pedig az altípussal való összefüggését elemeztük.

A vizsgálatban résztvevő 85 nőbeteget feltételezett hormonális státuszuk alapján az irodalmi adatoknak megfelelően 2 csoportra osztottuk. Az 50 éves vagy az alatti pácienseket a premenopauzába (n=19), az 51 év vagy afeletti nőket pedig postmenopauzába (n=66) soroltuk (57). A transzplantáción áteső fertilis nők (n=19) noretiszteron-acetát hormonpótlásban részesültek (szokványosan 5-10 mg per os napi dózisban a ciklus 3-27. napjáig, a transzplantációt megelőzően illetve azt követően, a citopénia fennállásáig a menstruáció felfüggesztése érdekében).

2.2 Prospektív vizsgálatainkban résztvevő betegek, a vizsgálat tervezése

Prospektív vizsgálatunkat a Debreceni Egyetem Haematopoietikus Transzplantációs Központja és a Fogászati Ambulancia közti kollaborációban végeztük, 10 APSCT-n áteső beteg és 23 egészséges kontroll személy bevonásával. Minden a kutatásban részt vevő személy részletes szóbeli és írásbeli betegtájékoztatóban részesült és írásos beleegyező nyilatkozatot töltött ki. Prospektív vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság és a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyével (etikai engedély számok: DE RKEB/IKEB 4948-2018; 5570-1/2018/EKU) végeztük, a Helsinki Nyilatkozattal összhangban.

A betegcsoportban beválasztási kritérium az APSCT-t indokló malignus hematológiai betegség volt. Mind a kontroll, mind a betegcsoportban kizárási kritériumnak számítottak egyéb olyan társbetegségek, mint pl. a cukorbetegség, autoimmun betegség, akut vagy krónikus gyulladáshoz vezető megbetegedés illetve korábbi daganatos betegség. Három korcsoportot különítettünk el az

irodalom alapján (58): fiatal felnőttek (25–34 év); középkorúak (35–59 év); és idősek (60 év≤). Minden résztvevő (betegek és kontrollok) az egyéni betegadatokat (kor, nem, peritranszplantációs idő), dohányzási- és alkoholfogyasztási, szájpótlási szokásokat és hormonális státuszt felmérő kérdőívet töltöttek ki.

A kérdőívekben adott válaszok alapján a nőket hormonális státuszuk szerint pre-és postmenopauzális csoportba osztottuk. A minavételek előtt az OM fokát minden nap a WHO, az Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) és Oral Assessment Guide (OAG) szerint klasszifikáltuk (18).

Minden beteg kombinált antimikrobiális profilaxisban részesült.

A transzplantáció négy meghatározott időpontjában (-3./-7. nap-befekvés napja; 0. nap-transzplantáció napja; +7. nap; +14. nap)(59) ugyanabban az időben (7-8 óra között) szérum, nyugalmi kevert nyál és exfoliatív citológiával nyert szájnyalkahártya kenetet vettünk. A fehérvérsejtek meghatározásához minden nap nyál- és perifériás vérmintát gyűjtöttünk. A predilekciós helyeknek megfelelően minden nap fotódokumentációt is készítettünk.

A nyálminta gyűjtése standard metodika szerint történt (60). Mind a kontrollok, mind a betegek a mintavétel során nyitott szemmel, enyhén előrehajtott fejjel ültek. 25 ml fiziológiás sóoldattal (B. Braun, Mesulgen AG, Németország) 30 másodpercig szájöblítést végeztek. A nyálat egy külsőleg előzetesen dezinficiált 15 ml-es zárható kupakos Falcon-csőbe (Sigma-Aldrich, St.Luis, MO, USA) ürítették 5 percen keresztül. A mintavétel előtt a betegek kb. 5 percig adaptálódtak a vizsgálati körülményekhez. Figyelembe véve a nyálösszetevők diurnális ingadozását, a mintavételek meghatározott időablakban: reggel 7 és 8 óra között történtek éhgyomorra, étkezés és fogmosás után legalább egy órával a kontamináció elkerülése érdekében.

A nyálmintákhoz a gyűjtést követő 1 órán belül proteáz gátlót (Halt Protease Inhibitor Coctail – HPIC (Sigma-Aldrich, St.Luis, MO, USA)) adtunk, és homogenizálás után azt 1.5 ml-es Eppendorf csövekbe aliquotoltuk, majd a további feldolgozásig -70°C tároltuk.

A perifériás vérmintákat a gyűjtést követő 1 órán belül 1200 g-n 30 percig centrifugáltuk és a szérum frakciókat szintén a további feldolgozásig -70°C tároltuk.

2.2.1 Nyugalmi kevert nyál és szérum 17- β -ösztadiol (E2) és progeszteron (P4) szintjének meghatározása

A 17- β -ösztadiol és a progeszteron szinteket szérumban és nyálban 7 pre- és postmenopauzális kontroll, és 7 APSCT-n áteső postmenopauzális nőbetegben vizsgáltuk a transzplantáció négy időpontjában (-3./-7. nap; 0. nap; +7. nap; +14. nap). A -70°C -on tárolt nyál és szérum-mintákat szobahőmérsékleten felolvasztottuk és 4°C -on 10 percig 3000 rpm-en centrifugáltuk. A felülúszóból a szérum minták esetén 500 μl -t, a nyálmintákból 150 μl -t 450 μl Hanks' Balanced Salt solution-nal (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) hígítva 70 μm -es szűrőn (EASY strainer cell sieve (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Németország) átszűrtünk. A hormonszintek meghatározásához az így előkészített mintákat ECLIA assay (electrochemiluminescence immunoassay-elektrokémiai lumineszcencia) (Roche, Basel, Svájc) segítségével mértük (DE KK Laboratóriumi Medicina, Debrecen).

2.2.2 Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata

A vizsgálatba 8 malignus hematológiai betegség miatt APSCT-n áteső beteget és 10 korban- és nemben megegyező kontroll személyt választottunk be. A szérum IgA mennyiségét Sysmex

XN-2000 Hematology Analyzer (Sysmex Hungary, Budapest, Magyarország) segítségével határoztuk meg (DE KK Laboratóriumi Medicina, Debrecen).

Az sIgA mennyiségének meghatározását IDK sIgA ELISA kit (Immundiagnostik, Bensheim, Németország) segítségével a gyártó utasításai szerint végeztük. Meghatároztuk a nyugalmi kevert nyál IgA szekréción rátáját ($\mu\text{g}/\text{min}$) is, tekintettel arra, hogy stabilabb értéknek tekinthető, mint az IgA koncentráció (41).

A tervezett glikomikai vizsgálatokhoz olyan módszer kidolgozására volt szükség, melynek segítségével mind a szérumból, mind a nyálból jelentősebb veszteség és sérülés nélkül, szelektíven kinyerhető az analízishez szükséges IgA. Ehhez először egy, az IgA-t specifikusan és erősen kötő fehérje került megtervezésre. Ehhez el kellett készíteni a megfelelő génkonstrukciót, optimalizálni a fehérje termelési protokollt, valamint kidolgozni egy hatékony fehérjetisztítási módszert, aminek segítségével nagy mennyiségben nyílt lehetőség a munkához szükséges megfelelő tisztaságú és mennyiségű Z(IgA1) előállítására (61). A munkafolyamat megvalósítását Prof. Dr. Guttman András kérésére Prof. Dr. Vonderviszt Ferencnek és Dr. Jankovics Hajnalkának köszönhetjük (Pannon Egyetem, Mérnöki Kar, Veszprém). Ezt követően a glikomikai analízis lépései a következők voltak: IgA kifogás, N-glikán felszabadítás és flouorofór jelölés, exoglikozidáz alapú N-glikán szekvenálás, kapilláris elektroforézis.

2.2.3 Nyugalmi kevert nyál és szérum OPN szint meghatározása

A vizsgálatba 10 APSCT-n áteső és 23 egészséges kontroll személyt vontunk be. A -70°C -on tárolt szérum és nyálmintákat szobahőmérsékleten kiolvastottuk. A szérum mintákat 4°C -on 30 percig 1200 rpm-en, míg a nyálmintákat 4°C -on 10

percig 3000 rpm-en centrifugáltuk. A mérésekhez 4x-es illetve 2x-es hígítású szérum és nyálmintát használtunk, és a méréseket a gyártó utasítása szerint Human Osteopontin ELISA Kit RAB0436-KT (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) segítségével végeztük. A totál protein koncentrációt BCA protein assay kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) segítségével határoztuk meg.

2.2.4 Az orális mucosalis és perifériás vér abszolút neutrophil granulocytá mennyiségének meghatározása. Orális és perifériás vér engraftment vizsgálata

Az öblögetéssel nyert nyálmintákat 200 x g-n 15 percig centrifugáltuk. A felülúszó leöntését követően a pelletet felszuszpendáltuk 1 ml 3.6 %-os formaldehid oldattal. A felszuszpendált pelletet 10 percig 70 µm-es szűrőn (EASY strainer cell sieve (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Németország)) átszűrtük, majd az így kapott fixált mintát 4 °C-on tároltuk a minta elemzéséig, melyet Sysmex XN-2000 Hematology Analyzer (Sysmex Hungary, Budapest, Magyarország) segítségével végeztünk (DE KK Laboratóriumi Medicina Intézet).

2.2.5 Statisztikai analízis

A statisztikai analízisekhez IBM SPSS22 software-t (IBM, Armonk, NY, USA) használtunk.

Az eloszlás vizsgálathoz Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk. Folytonos változók vizsgálatakor normál eloszlás esetén két csoport összehasonlítását független mintás T próbával, ellenkező esetben Mann-Whitney és Wilcoxon teszttel végeztük. Kategorikus változók esetén *Khi*-négyzet próbát, kis esetszám mellett Fischer-féle egzakt tesztet

alkalmaztunk. A túlélés analízishez Kaplan-Meier módszert használtunk log-rank teszttel. Az esélyhányadost (Odds Ratio-OR) bináris logisztikai regresszióanalízissel nyertük.

A glikomikai analízis során a normalitás vizsgálatot Shapiro-Wilk teszttel végeztük. Normális eloszlás esetén a vizsgált csoportokban az azonosított glikán struktúrákhoz tartozó csúcshintenzitásokat egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) követően Tukey *post hoc* teszttel hasonlítottuk össze, egyebekben Kruskal-Wallis-próba után Dunn-tesztet alkalmaztunk.

A különbséget minden vizsgált esetben szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a *p* érték 0.05 vagy annál kisebb volt.

3 Eredmények

3.1 Retrospektív adatelemzés

3.1.1 Elsődleges eredmények

Többváltozós analízis alapján az összbetegcsoportban és a limfómás csoportban a neutrophil engraftment (OR 1.492, 95%CI 1.228-1.813, $p < 0.001$; OR 1.476, 95 % CI 1.061-2.052, $p = 0.021$) és a női nem (OR 2.301, 95 % CI 1.124-4.714, $p = 0.023$; OR 4.190, 95 % CI 1.081-16.240; $p = 0.038$) tekinthető független prediktív faktornak ('Classification ratio': 67.7%, Nagelkerke együttható: 0.172); ('Classification ratio': 78.8%, Nagelkerke együttható: 0.236) OM2-4 kialakulásában, míg a myelomás csoportban csak a neutrophil engraftment (OR 1.39 95% CI 1.09-1.773, $p = 0.008$); ('Classification ratio': 62.6%, Nagelkerke együttható: 0.105). A limfómás csoportban a neutrophil engraftment kialakulási ideje (L-HL: 7.774 ± 2.10) szignifikánsan ($p < 0.001$) hosszabb volt, mint a myelomás csoportban (MM: 5.80 ± 2.07). Többváltozós analízissel az NHL csoportban legerősebb prediktív faktornak a neutrophil engraftment (OR 1.598, 95% CI 1.101-2.321, $p = 0.014$)

bizonyult (thrombocyta engraftment: OR 1.239, 95 % CI 1.004-1.529, $p=0.046$; női nem OR 5.320, 95% CI 1.077-26.276, $p=0.040$).

3.1.2 APSCT-n áteső 85 nőbeteg adatainak másodlagos eredményei

Tekintettel arra, hogy a statisztikai analízis eddigi eredményei alapján úgy találtuk, hogy az OM2-4 kialakulásában jelentős szerepe van a női nemnek, a további analízist végeztük.

A 85 nőbetegét a korábban említetteknek megfelelően 2 csoportra osztottuk hormonális státuszuk alapján (57). Az 50 év vagy az azalatti pácienseket a premenopauzába, az 51 év vagy afeletti nőket pedig postmenopauzába soroltuk. Ez alapján 19 nő volt pre- és 66 postmenopauzális státuszú. A 19-ből 15-nek (78.95%), míg a 66-ból 49 betegnek (74.24%) alakult ki ulceratív mucositis (OM2-4). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p=0.771$).

Hasonló eredményeket kaptunk, ha nem az összbetegcsoportra, hanem külön-külön betegcsoportonként végeztük a számításokat. A limfóma alcsoportban 18 postmenopauzában lévő nőbetegből 16-nál (88.89%), míg a 15 premenopauzában lévő női páciensből 14-nél (93.33%) alakult ki súlyos fokozatú OM. A különbség itt sem volt szignifikáns ($p=1$).

A myelomás csoportból a 49 postmenopauzában lévő nőbetegből 33-nál alakult ki ulceratív OM (67.37%), míg a 3 premenopauzában lévő női páciensből 1-nél (33.33%). Szignifikáns különbséget itt sem találtunk ($p=0.114$).

Az ulceratív mucositis ugyanakkor szignifikánsan gyakoribb volt a limfómás, mint a myelomás nők között (a 33 limfómás nőből 30-nál – 90.9 %; míg az 53 myelomás nőből 34-nél-65.38 % alakult ki OM2-4; $p=0.009$).

3.1.3 Átlagos túlélés és az ulceratív mucositis kapcsolata

Az átlagos túlélés és az ulceratív mucositis kapcsolatának vizsgálata során az összbetegcsoportban (HL, NHL, MM) 5.17 hónappal rövidebb átlagos túlélési idő igazolódott OM2-4 kialakulása esetén (OM 2-4: 35.34 hó (31.83-38.85) OM 0-1: 40.51 hó (26.42-44.61) $p=0.10$).

3.2 Prospektív vizsgálatok eredményei

3.2.1 Szérum és nyugalmi kevert nyál E2 és P4 szintjének változása a vizsgált kontroll csoportokban és APSCT alatt

A szérum E2 szint fiziológiás szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető postmenopauzában a premenopauzális kontroll csoporthoz képest ($p=0.004$), míg a nyál E2 szintjében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Mind a szérumban, mind a nyálban a P4 csökkenése szignifikáns volt postmenopauzában a premenopauzális kontroll csoporttal összevetve ($p=0.017$, $p=0.004$).

A szérum P4 a transzplantáció mind a négy vizsgált időpontjában emelkedett volt a postmenopauzális kontrollhoz képest, a +7. napon szignifikánsan ($p=0.026$). A nyál P4 szintje a +7. és +14. napon nem szignifikánsan magasabb volt, mint a transzplantáció két másik meghatározott időpontjában illetve a kontroll csoportban (≥ 51). Bár a P4 csökkenése a nyálban szignifikáns volt a postmenopauzális kontroll csoportban a premenopauzálishoz képest, a transzplantáció +7. és +14. napján észlelt emelkedett tendencia nemcsak a postmenopauzális, hanem a premenopauzális kontroll csoporthoz képest is kifejezett volt. A szérum E2 szint szignifikánsan ($p=0.004$) csökkent a transzplantált csoportban a premenopauzális kontrollal összevetve, míg sem a szérum, sem a nyál E2 szintjében nem volt szignifikáns különbség az

APSCT-n áteső postmenopauzális nőbetegek és a postmenopauzális kontroll között.

Összességében elmondható, hogy E2 tekintetében nem találtunk az alapbetegséggel és/vagy az APSCT-vel összefüggő szignifikáns változást a transzplantált csoportban.

3.2.2 Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA vizsgálata

3.2.2.1 Szérum IgA és nyugalmi kevert nyál sIgA mennyiségének változása APSCT alatt és összefüggése az OM súlyosságával

A szérum IgA mind a kontroll csoporthoz ($p=0.024$; $p=0.005$; $p=0.004$), mind a befejezés napjához ($p=0.027$; $p=0.028$; $p=0.028$) képest folyamatos, szignifikáns csökkenést mutatott az APSCT alatt (0. nap, +7. nap, +14. nap). Az IgA szekrécióna a -3/-7. napon alacsonyabb volt, mint a kontroll csoportban, az APSCT többi vizsgált időpontjában (0. nap, +7. nap, +14. nap) pedig szignifikánsan csökkent tovább ($p=0.015$; $p=0.001$; $p<0.001$). Sem a szérum IgA mennyisége (g/L), sem a nyál sIgA szekrécióna rátája ($\mu\text{g}/\text{min}$) és az OM foka között nem igazolódott szignifikáns összefüggés ($p=0.685$; $p=0.1729$).

3.2.2.2 Azonosított *N*-glikán struktúrák. Kontroll és APSCT-n áteső betegek szérum és nyál IgA totál *N*-glikán profiljának összehasonlítása

A szérum és nyál IgA totál *N*-glikán profil analízise során összesen 44 struktúrát azonosítottunk, 31-et a szérumban és 38-at a nyálban. A nyálban található 38 struktúrából 13 volt nyál-specifikus, 25 pedig a szérumban is kimutatható. A 25 átfedő/közös struktúrából 8 volt szialilált; 15 neutrális és 2

magas mannóz típusú struktúra. A nyálra specifikus struktúrák a következő megoszlást mutatták: egy szialilált, a négy neutrálisból három volt afukozilált, öt oligoszacharid magas mannóz típusú és három struktúra ismeretlen.

A szérumban 14 *N*-glikán struktúra mutatott szignifikáns különbséget ($P < 0.05$) a kontroll csoport és az APSCT valamely vizsgált, meghatározott időpontja között.

A core fukozilált, szialilált biantennáris glikán (FA2BG2S2) volt az egyetlen olyan struktúra, mely szignifikánsan változott a transzplantáció két meghatározott időpontja között (-3/-7. és +14. nap között; $p = 0.0279$). Az A1[3] csak a kontroll és a +7. nap között.

3.2.2.3 A sziálsavas és neutrális glikánok arányának vizsgálata szérumban és nyálban

A sziálsavas és neutrális glikánok arányát (SF/NF ratio) három lehetséges forgatókönyv szerint vizsgáltuk (a szérumban, a nyálban és mindkettőben megjelenő közös, ún. 'overlapping' struktúrák szerint) mind a kontroll csoportban, mind pedig a transzplantáció négy meghatározott időpontjában. Ez az arány a szérumban az APSCT minden vizsgált időpontjában szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban ($p = 0.002$; $p = 0.001$; $p = 0.002$; $p = 0.043$). A transzplantáció -3/-7. napja és a 0. nap között szintén szignifikáns változást mutatott ($p = 0.05$). Az SF/NF ratio a nyálban az APSCT során a befekvés napján és a transzplantáció napján volt szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p = 0.021$; $p = 0.009$). Átfedők struktúrák esetében az arány a szérumban a transzplantáció mind a 4 időpontjában szignifikánsan magasabb volt ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; $p = 0.006$), míg a transzplantáció napjához képest a +14. napra szignifikáns csökkenés volt észlelhető ($p = 0.036$).

3.2.3 Osteopontin vizsgálata

3.2.3.1 Szérum osteopontin szint alakulása a vizsgált kontroll csoportban és APSCT-n áteső betegek körében

A kontroll csoportokban a szérum OPN szintekben sem az egyes korcsoportok, sem hormonális státusz alapján a pre- és postmenopauzális csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget. Ugyanakkor az APSCT során mind a 4 vizsgált időpontban (-3/-7. nap, 0. nap, +7. nap, +14. nap) jelentős overexpresszió volt megfigyelhető a kontroll csoporthoz képest ($p=0.013$; $p=0.02$; $p=0.011$; $p=0.028$).

3.2.3.2 Nyál osteopontin szint alakulása a vizsgált kontroll csoportban és APSCT-n áteső betegek körében

A nyál OPN szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az idősödő (60+ év) korcsoportban, mint a középkorú (35-59 év) illetve a fiatal felnőtt (25-34 év) korcsoportban ($p=0.001$; $p=0.01$), míg nem igazolódott számottevő különbség a fiatal felnőtt és középkorú csoport között ($p=0.305$). A premenopauzális csoportban a postmenopauzális kontrollhoz képest a nyál OPN szintje szignifikánsan magasabb volt ($p=0.001$). A nyálban mért totál protein koncentráció sem életkor, sem hormonális státusz alapján nem mutatott különbséget a kontroll csoportok között. Az OPN-totál protein koncentráció arány (normalizált OPN koncentráció) az idősödő korcsoportban mind a középkorú, mind a fiatal felnőtt csoporthoz képest jelentősen alacsonyabb volt ($p=0.003$; $p=0.012$). Nem volt szignifikáns különbség a középkorú és a fiatal felnőtt csoport között ($p=0.945$), ugyanakkor a postmenopauzális csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a premenopauzálishoz képest ($p<0.001$), összhangban az abszolút, nem normalizált OPN

szintek változásával. Ez arra enged következtetni, hogy a detektált OPN szint csökkenés nem a totál protein koncentráció csökkenésének következménye. Az APSCT alatt a +7. napon a kontrollhoz ($p=0.011$), míg a +14. napon a kontrollhoz ($p=0.034$) valamint a befekvés és a transzplantáció napjához ($p=0.039$; $p=0.011$) képest volt szignifikáns mértékű emelkedés megfigyelhető az OPN mennyiségében.

3.2.3.3 Korreláció-analízis eredményei

Szignifikáns negatív korreláció igazolódott mind a nyál, mind a szérum OPN szintek és az OM súlyossága között APSCT alatt ($r=-0.791$, $p=0.019$; $r=-0.973$, $p=0.001$). A nyál P4 szint (62) szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a nyálban mért OPN szinttel a postmenopauzális kontroll csoportban (45) ($r=0.944$, $p=0.001$). Sem a transzplantációt megelőző LDH értékek, sem az előkezelési idő nem mutatott szignifikáns összefüggést a szérum OPN mennyiségével a befekvés napján. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az OPN szintek és a beadott őssejtek mennyisége, az őssejtek életképessége és a viabilis sejtek valamint a mononuklearis sejtek mennyisége között a transzplantáció napján. A CRP szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a szérum OPN szinttel a +14. napon ($r=0.700$, $p=0.036$).

3.2.4 Nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája a kontroll csoportban és változása a transzplantáció alatt

A prospektív vizsgálatunk mindhárom részében meghatároztuk mind a kontroll, mind a transzplantált csoportban a nyugalmi kevert nyál mennyiségét.

A hormonális vizsgálatok során nem találtunk szignifikáns különbséget a 7 pre- és 7 postmenopauzális kontroll páciens között ($p=0.628$). Az APSCT alatt a transzplantáció napján, a +7. és +14. napon mind a befekvés napjához képest ($p=0.043$; $p=0.043$; $p=0.043$), mind pedig a pre-és postmenopauzális csoporthoz ($p=0.004$; $p=0.004$; $p=0.004$); ($p=0.048$; $p=0.030$; $p=0.018$) képest szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető. Szignifikáns pozitív korreláció ($p=0.008$, $r=0.928$) igazolódott továbbá a szérum E2 szint és a nyugalmi kevert nyál mennyisége között a premenopauzális csoportban.

Az IgA vizsgálatok során a várttal ellentétben, remisszióban nem volt szignifikáns a nyugalmi kevert nyál csökkenése a kontrollhoz képest. Ugyanakkor APSCT alatt a 0., +7. és +14. napon mind a kontrollhoz ($p=0.008$; $p=0.004$; $p=0.001$), mind a befekvés napjához ($p=0.012$; $p=0.012$; $p=0.012$) viszonyítva szignifikánssá vált a csökkenés mértéke. Szignifikáns negatív korreláció igazolódott a nyugalmi kevert nyál szekréciós rátája és a kialakult OM súlyossága között ($r=-0.3622$; $p=0.0416$).

Az OPN vizsgálatok során a kizárásra került 7 páciensen kívül a teljes kontroll csoportot vizsgáltuk korcsoportonként és hormonális státusz alapján is. A kontroll csoporton belül ezek alapján szignifikáns különbséget az egyes csoportok között a nyugalmi kevert nyál mennyiségének vonatkozásában nem találtunk. A korábbi eredményekkel összhangban a transzplantáció napjától a hazabocsájtásig a nyugalmi kevert nyál mennyisége szignifikánsan csökkent a befekvés napjához és a kontrollhoz viszonyítva is ($p=0.008$; $p=0.004$; $p=0.001$; $p=0.012$; $p=0.012$; $p=0.012$). Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a nyál OPN és P4 szint között a postmenopauzális kontroll csoportban (63).

3.2.5 Orális és perifériás vér engraftment viszonyának vizsgálata

Meghatároztuk az engraftmentek kialakulási idejét. Az orális engraftment (OE) átlagos kialakulási ideje 14.14 ± 5.815 , a perifériás vér engraftmenté (BE) 12.13 ± 2.532 nap volt. Vizsgáltuk továbbá a nyálban és a perifériás vérben lévő fehérvérsejteket, és megállapítottuk, hogy a nyálban csak a +7. napon ($p=0.005$), míg a perifériás vérben az APSCT mind a négy vizsgált időpontjában szignifikáns változást mutattak.

4 Megbeszélés, összegzés

A protektív mucosa barrier sérülése a hemopoeticus őssejt-transzplantáció súlyos, esetenként fatális kimenetelű komplikációja, mely növeli a mortalitást. Terápiája jelenleg is döntően szupportív és palliatív, valamint validált biomarkere sincs.

A retrospektív adatelemzés során megállapítottuk, hogy a női nem az ulceratív mucositis független prognosztikus faktora limfómában. Megvizsgáltuk a két fő női nemi hormon (17- β -östradiol, progeszteron) változását szérumban és nyálban a transzplantáció alatt, értékeltük összefüggését az OM kialakulásával és megállapítottuk, hogy az APSCT alatt megemelkedett progeszteron nemcsak pre-, hanem postmenopauzában is hozzájárul a mucosa barrier meggyengüléséhez. Eredményeink alapján a szérum progeszteron változásának monitorozását alkalmasnak találtuk a mucosális immunitás és funkció értékelésére, valamint az OM súlyosságának megbecslésére APSCT során.

Kutatásunk következő részében a szérum és nyál IgA N-glikozilációs változását vizsgáltuk. Ehhez először egy, az IgA-t specifikusan kötő fehérje került megtervezésre és előállításra, majd igazoltuk, hogy a kifejlesztett Z(IgA1) affibody és a nagy felbontású lézer-indukált detektorral ellátott kapilláris elektroforézissel (CE-LIF) végzett glikoanalízis az IgA

kinyerésére (szérumból és nyálból) valamint *N*-glikozilációs változásának monitorozására alkalmas hatékony és szenzitív módszer. Megállapítottuk, hogy a szérum és nyál totál IgA *N*-glikán profil változása APSCT alatt potenciális biomarker lehet orális mucositisben.

Az osteopontin a mucosalis immunitásban és az epitheliális barrier integritásának megőrzésében esszenciális szerepet játszik. Vizsgálataink során megerősítettük az OPN jelentőségét a mucosalis védekezésben APSCT alatt is. Megállapítottuk, hogy a nyál OPN OM-ben potenciális biomarker lehet, valamint különböző endokrin abnormalitások kiszűrésének és monitorozásának hatékony eszközéül is szolgálhat. A szérum OPN a malignus hematológiai betegségek hatékony markerének bizonyult APSCT alatt is.

A nyálban lévő leukocyták meghatározására a hétköznapi klinikai rutinban is könnyen és jól használható módszert állítottunk be. Segítségével megállapítottuk, hogy a nyálban lévő fehérvérsejtek individuális poolja ellenállóbb a cytotoxikus szerekkel szemben, mint a perifériás vérben lévőké.

Elővizsgálataink során – behatóan vizsgálva a nyálat, mint az orális immunitás egyik fő pillérét, - az OM kialakulásában szerepet játszó új etiológiai faktorokat és potenciális biomarkereket azonosítottunk, amelyek terápiás alternatívaként is szerepelhetnek. A glikoanalitika az orális diagnosztikában és patológiában gazdag információtartalommal szolgáló, széles körben, könnyen és hatékonyan alkalmazható módszernek bizonyult. Előzőek segítségével új kutatási irányvonalakat tudunk kijelölni az orális immunitás és a szájüregi gyulladásos folyamatok patogenezisének mélyebb megismeréséhez.

5 Az értekezés új tudományos eredményei

1. A P4 szintje postmenopauzában, APSCT alatt, a szérumban (+7. napon szignifikánsan), és a nyálban (+7. és +14. napon tendenciaszerűen) is megemelkedik mind a post,- mind a premenopauzális kontroll csoporthoz viszonyítva. A szérum progeszteron változásának monitorozása APSCT alatt így alkalmas lehet a mucosális immunitás és funkció értékelésére és az OM súlyosságának megbecslésére.
2. A kifejlesztett, IgA-t specifikusan kötő Z(IgA1) affibody segítségével jelentősebb veszteség és sérülés nélkül, szelektíven kinyerhető a glikomikai analízishez szükséges IgA szérumból és nyálból.
3. A nagy felbontású lézer-indukált detektorral ellátott kapilláris elektroforézissel (CE-LIF) végzett glikoanalízis az IgA N-glikozilációs változásának detektálására és monitorozására alkalmas hatékony és szenzitív módszer.
4. A szérum és nyál IgA N-glikozilációs változása potenciális biomarker lehet orális mucositisben APSCT alatt.
5. A szérum és nyál osteopontin és az OM foka közti szignifikáns negatív korreláció megerősítette az OPN mucosális védekezésben betöltött szerepét APSCT alatt.
6. A nyál OPN potenciális biomarker lehet orális mucositisben.
7. A nyál OPN vizsgálata különböző endokrin abnormalitások kiszűrésének és monitorozásának hatékony eszközül szolgálhat.
8. A szérum OPN APSCT alatt is a malignus hematológiai megbetegedés megbízható markere.
9. A nyálban lévő fehérvérsejtek individuális poolja ellenállóbbnak bizonyult a cytotoxikus szerekkel szemben, mint a perifériás vérben lévők.

6 Irodalomjegyzék

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56, 1651–1664.
2. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: An overview. *Haematologica.* 2007;92(2).
3. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;(1):i36–40.
4. Abram TJ, Pickering CR, Lang AK, Bass NE, Raja R, Meena C, et al. Risk Stratification of Oral Potentially Malignant Disorders in Fanconi Anemia Patients Using Autofluorescence Imaging and Cytology-On-A Chip Assay. *Transl Oncol.* 2018;11(2):477–486.
5. Shouval R, Kouniavski E, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, Geva M, et al. Risk factors and implications of oral mucositis in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2019;103(4):402–409.
6. Satheesh Kumar PS, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009;15(2):95–102.
7. Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: Current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol. Med.* 2014; 81–90.
8. Pulito C, Cristaudo A, Porta C La, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):210.
9. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. *The EBMT Handbook.* 2019.

10. Ho AD, Haas R, Champlin RE. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Transplantation*. 2000;1–604.
11. Zimmermann C, Meurer MI, Grando LJ, Gonzaga JÂ, Moral D, Beatriz Da I, et al. Dental Treatment in Patients with Leukemia. *J Oncol*. 2015; 571739.
12. Bogusławska-Kapała A, Hałaburda K, Rusyan E, Gołabek H, Strużycka I. Oral health of adult patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Pre-transplant assessment and care. *Ann Hematol*. 2017; 96(7):1135–1145.
13. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, et al. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(3):237-242.
14. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: Biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: An overview. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(12):1269–1278.
15. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277-284
16. Chen C, Zhang Q, Yu W, Chang B, Le AD. Oral Mucositis: An Update on Innate Immunity and New Interventional Targets. *J Dent Res*. 2020;1122–1130.
17. Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20(1):22–29.
18. Quinn B, Stone R, Uhlenhopp M, McCann S, Blijlevens N. Ensuring accurate oral mucositis assessment in the European Group for Blood and Marrow Transplantation Prospective Oral Mucositis Audit. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11.
19. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury.

- Front Pharmac. 2017;(8)8:354.
20. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003;39(2):91–100.
 21. Jilani S, Kanaan Z, Agarwal R. Palifermin for Prevention of Oral Mucositis in Hematological Malignancies: Present Position and Future Perspectives. 2014;1(2):1–6.
 22. Normando AGC, Rocha CL, de Toledo IP, de Souza Figueiredo PT, dos Reis PED, De Luca Canto G, et al. Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2017; 25(9):2969-2988.
 23. Feller L, Altini M, Khammissa RAG, Chandran R, Bouckaert M, Lemmer J. Oral mucosal immunity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116(5):576–583.
 24. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med.*1994.5(1):27–53.
 25. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, et al. Estrogen receptor- β is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004;180(1):55–62.
 26. Youssef H, Stashenko P. Interleukin-1 and estrogen protect against disseminating dentoalveolar infections. *Int J Oral Sci.* 2017 Mar 1;9(1):16–23.
 27. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: Actions and interactions. *Int. Immunopharmacol.* 2001;1(6):995–1008.
 28. Gómez E, Ortiz V, Saint-Martin B, Boeck L, Díaz-Sánchez V, Bourges H. Hormonal regulation of the secretory IgA (sIgA) system: estradiol- and progesterone-induced changes in sIgA in parotid saliva

- along the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol.* 1993;29(4):219–23.
29. Roth JA, Kaeberle ML, Hsu WH. Effect of estradiol and progesterone on lymphocyte and neutrophil functions in steers. *Infect Immun.* 1982;35(3):997–1002.
 30. Zhou Z, Bian C, Luo Z, Guille C, Ogunrinde E, Wu J, et al. Progesterone decreases gut permeability through upregulating occludin expression in primary human gut tissues and Caco-2 cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):8367.
 31. Varki A, et al. *Essentials of Glycobiology.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015-2017.
 32. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease. *Cell.* 2006;126(5):855–867.
 33. Varki A: Sialic acids in human health and disease. *Trends Mol. Med.* 2008;14:351-360.
 34. Lodish H, *et al.* *Molecular Cell biology.* New York, NY W.H. Freeman and Co 2003.
 35. Goonatilleke E, Smilowitz JT, Mariño K V., German BJ, Lebrilla CB, Barboza M. Immunoglobulin A N-glycosylation presents important body fluid-specific variations in lactating mothers. *Mol Cell Proteomics.* 2019;18(11):2165–2177.
 36. Hovav A-H, Bos NA, Plomp R, De Haan N, Bondt A, Murli J, et al. Comparative Glycomics of Immunoglobulin A and G From Saliva and Plasma Reveals Biomarker Potential. *Front Immunol.* 2018;9:2436.
 37. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270–282.
 38. Leong KW, Ding JL. The Unexplored Roles of Human Serum IgA. *DNA Cell Biol.* 2014;33(12):823-829.
 39. Corthésy B. Multi-Faceted Functions of Secretory IgA at Mucosal Surfaces. *Front Immunol.* 2013;4:185.
 40. Lopez E, Shattock RJ, Kent SJ, Chung AW. The

Multifaceted Nature of Immunoglobulin A and Its Complex Role in HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018; 34(9): 727-738.

41. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. *J Oral Microbiol.* 2013;5(1):20401.
42. Norhagen G, Engström PE, Björkstrand B, Hammarström L, Smith CI, Ringdén O. Salivary and serum immunoglobulins in recipients of transplanted allogeneic and autologous bone marrow. *Bone Marrow Transplant.* 1994;14(2):229–234.
43. Rani DP, Budiardjo SB, Suharsini M. Salivary secretory immunoglobulin A level of children with acute lymphoblastic leukemia in maintenance phase. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018; 11: 50.
44. Castello LM, Raineri D, Salmi L, Clemente N, Vaschetto R, Quaglia M, et al. Osteopontin at the Crossroads of Inflammation and Tumor Progression. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 4049098.
45. Wei R, Pik J, Wong C, Kwok HF. Osteopontin-a promising biomarker for cancer therapy. *J Cancer.* 2017;8(12):2173–2183.
46. Devoll RE, Li W, Woods K V., Pinero GJ, Butler WT, Farach-Carson MC, et al. Osteopontin (OPN) distribution in premalignant and malignant lesions of oral epithelium and expression in cell lines derived from squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Oral Pathol Med.* 2007;28(3):97–101.
47. Aravind T, Janardhanan M, Rakesh S, Savithri V, Unnikrishnan UG. Immunolocalization of osteopontin in dysplasias and squamous cell carcinomas arising from oral epithelium. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(1):18–23.
48. Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. *Br J Haematol.*

- 2006;134(5):467–474.
49. Shevde LA, Samant RS. Role of osteopontin in the pathophysiology of cancer. *Matrix Biol.* 2014;37:131–141.
 50. Sampayo-Escobar V, Green R, Cheung MB, Bedi R, Mohapatra S, Mohapatra SS. Osteopontin plays a pivotal role in increasing severity of respiratory syncytial virus infection. *PLoS One.* 2018;13(4):e0192709.
 51. Sodek J, Batista Da Silva AP, Zohar R. Osteopontin and mucosal protection. *J Dent Res.* 2006;85(5):404–415.
 52. Cheretakis C, Dror Y, Glogauer M. A noninvasive oral rinse assay to monitor engraftment, neutrophil tissue delivery and susceptibility to infection following HSCT in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(3):227–232.
 53. Pink R, Vondrakova J, Tvrdy P, Michl P, Pazdera J, Faber E, et al. Salivary neutrophils level as an indicator of bone marrow engraftment. *Biomed Pap.* 2009;153(4):263–269.
 54. Akpek G, Knight RD, Wright DG. Use of oral mucosal neutrophil counts to detect the onset and resolution of profound neutropenia following high-dose myelosuppressive chemotherapy. *Am J Hematol.* 2003;72(1):13–19.
 55. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1467–1473.
 56. Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, Litzow MR, Hogan WJ, Patnaik MS, et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 605–616.
 57. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal

- menopause transition. *Am J Hum Biol.* 1992;4(1):37–46.
58. Grubbs, J.B.; Exline, J.J.; McCain, J.; Campbell, W.K.; Twenge, J.M. Emerging adult reactions to labeling regarding age-group differences in narcissism and entitlement. *PLoS ONE.* 2019; 14, e0215637.
 59. Gebri E, Kovács Z, Mészáros B, Ferenc T, Ádám S, Hajnalka J. N-glycosylation alteration of serum and salivary immunoglobulin A is a possible biomarker in oral mucositis. *J Clin Med.* 2020;9(6):1747.
 60. Bhattarai KR, Kim HR, Chae HJ. Compliance with Saliva Collection Protocol in Healthy Volunteers: Strategies for Managing Risk and Errors. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):823-831.
 61. Meszaros B, Kovacs Z, Gebri E, et al. N-glycomic analysis of Z(IgA1) partitioned serum and salivary immunoglobulin A by capillary electrophoresis. *Curr Mol Med.* 2020;20:781-788.
 62. Gebri E, Kiss A, Tóth F, Hortobágyi T. Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation. *Sci. Rep.* 2020;10:1-12.
 63. Gebri E, Kiss A, Tóth F, Hortobágyi T. Salivary osteopontin as a potential biomarker for oral mucositis. *Metabolites.* 2021;11(4):208.

7 Tárgyszavak

oralis mucositis, nyál, progeszteron, immunglobulin A, szekretoros IgA, osteopontin, engraftment, glikoanalitika, Z(IgA1), *N*-glikán profil, biomarker, hemopoetikus őssejt-transzplantáció

8 Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönet szeretnék mondani témavezetőimnek, Prof. Dr. Kiss Attilának és Prof. Dr. Hortobágyi Tibornak éveken át tartó támogatásukért, bizalmukért, türelmükért és fáradhatatlan együttműködésükért. Köszönettel tartozom Kiss Attila professzor úrnak, hogy hallgatói éveimtől kezdve lehetővé tette a Transzplantációs részleg rendszeres látogatását, a kongresszusokon való aktív részvételek támogatásával az egyes szakterületek közötti hatékony, interdiszciplináris együttműködés lehetőségének megteremtését és a transzplantációra készülő hematológiai betegek fogászati gondozásának megvalósítását. Köszönettel tartozom Hortobágyi Tibor professzor úrnak, hogy hozzásegített a kutatásban és a tudományos életben való megerősödésemhez, szaktudásával, rutinjával és építő jellegű észrevételeivel a magas szintű publikációs jártasság elsajátításához és mindvégig támogatott és lelkesített oktató-kutatói és tehetséggondozó céljaim és törekvéseim megvalósításában.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar dékánját Dr. habil. Bágyi Kinga Ágnes, hogy támogatta kutatási tevékenységemet és a doktori értekezés elkészülését.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Hegedűs Csabának, a DE FOK korábbi dékánjának, a Bioanyagtan és Fogpótlástani nem önálló Tanszék vezetőjének az éveken át tartó támogatásáért, bizalmáért és a kutatáshoz szükséges laboratóriumi háttér biztosításáért.

Kiemelt köszönettel tartozom Prof. Dr. Guttman Andrásnak az MTA-PE Transzlációs Glikomika Kutatócsoport vezetőjének és a Horváth Csaba Elválasztástudományi Laboratórium igazgatójának támogatásáért, bizalmáért, mindenkor készséges szakmai segítségnyújtásáért, valamint hogy lehetővé tette a transzlációs glikomika világában való kellő jártasság megszerzését. Köszönettel tartozom MTA-PE Transzlációs Glikomika Kutatócsoport és a Horváth Csaba Elválasztástudományi Laboratórium munkatársainak, kiemelten Dr. Kovács Zsuzsannának, Dr. Simon Ádámnak, Mészáros Brigittának, Farkas Annának a glikomikai vizsgálatokban nyújtott segítségéért és Dr. Jankovics Hajnalkának valamint Prof. Dr. Vonderviszt Ferencnek a munkánkhoz elengedhetetlen metodikai fejlesztés kivitelezéséért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. habil. Varga Istvánnak a DE FOK általános dékánhelyettesének barátságáért, lelkesítéséért, bizalmáért valamint a hétköznapi rutinban nyújtott hatékony segítségéért, amellyel mindvégig támogatta szakmai fejlődésemet.

Köszönet illeti Hodosi Katalint, a DE KK Belgyógyászati Intézet transzplantációs koordinátorát, a statisztikai elemzésekben nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért, bátorításáért.

Külön köszönettel tartozom a DE KK Fogászati Ambulancia minden korábbi és jelenlegi dolgozójának, kiemelten Mezei Dorinának és Lábszkiné Bucskó Mártának, hogy biztosították a hétköznapi feladatok között is a kutatáshoz szükséges nyugodt háttérrel és mindenkor segítettek annak gördülékeny előrehaladását.

Köszönettel tartozom a DE KK Fogorvostudományi Kar, Bioanyagtan és Fogpótlástani nem önálló Tanszék laboratóriumának dolgozóinak, kiemelten Dr. Tóth Ferencnek a laborvizsgálatok elvégzésében nyújtott nélkülözhetetlen

segítségéért és Dr. Szalóki Melindának mindig készséges támogatásáért, barátságukért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a DE KK Belgyógyászati Intézet Haemopoietikus Transzplantációs Központ jelenlegi vezetőjének, Prof. Dr. Illés Árpádnak támogatásáért és valamennyi dolgozójának a mintagyűjtésekhez szükséges háttér biztosításáért, segítségükért, támogatásukért.

Köszönettel tartozom a kutatásban résztvevő minden betegnek támogató együttműködésükért.

Kiemelt köszönettel tartozom korábbi TDK hallgatóimnak, Dr. Ágoston Rékának és Dr. Sipos Helgának a kitartó, közös jó munkáért és az elért példamutató eredményekért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönettel tartozom Édesanyámnak a doktori értekezés elkészüléséhez szükséges türelméért, lemondásáért és barátaimnak, kiemelten Dr. Bársony Olgának, Ménesné Mirgay Katalinnak, Szabó Erikának és Katona Imrénének, akik mindvégig mellettem álltak.

9 Támogatások

N-glycomic Analysis of Z(IgA1) Partitioned Serum and Salivary Immunoglobulin A by Capillary Electrophoresis

DE FOK Kutatási Támogatás (GINOP-2.3.2.15-2016-0001)

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NN127062, 2018-2.1.17-TÉT-KR-2018-00010).

BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017

ÚNKP-19-4

N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis

DE FOK Kutatási Támogatás (GINOP-2.3.2.15-2016-0001)

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH-SNN-NN-132999-2019);(NN-127062);(2018-2.1.17-TÉT-KR-2018-00010)

ÚNKP-19-4

BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017

Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation

DE FOK Kutatási Támogatás GINOP-2.3.2.15-2016-0001

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), (GINOP-2.3.2-15-2016-00043)

SZTE ÁOK-KKA NO. 5S 567 (A202)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA-NKFIH-SNN-132999)

DE ÁOK Kutatási Keret (TH)

Salivary Osteopontin as a Potential Biomarker for Oral Mucositis

DE FOK Kutatási Támogatás (GINOP-2.3.2.15-2016-0001)

Nemzeti Agykutató Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002)

Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH-SNN-132999)

SZTE-ÁOK Kutatási Keret (TH)

10 Függelék



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@ib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/370/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Gebri Enikő Zsuzsa
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Gebri, E. Z., Kiss, A., Tóth, F., Hortobágyi, T.:** Salivary Osteopontin as a Potential Biomarker for Oral Mucositis.
Metabolites. 11 (4), 1-16, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11040208>
IF: 4.932 (2020)
- Gebri, E. Z., Kiss, A., Tóth, F., Hortobágyi, T.:** Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation.
Sci. Rep. 10 (1), 1-12, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-72592-5>
IF: 4.379
- Mészáros, B., Kovács, Z., **Gebri, E. Z.**, Jankovics, H., Vonderviszt, F., Kiss, A., Simon, Á., Botka, S., Hortobágyi, T., Guttman, A.: N-glycomic analysis of Z(IgA1) partitioned serum and salivary immunoglobulin A by capillary electrophoresis.
Curr. Mol. Med. 20 (10), 781-788, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1566524020666200413114151>
IF: 2.222
- Gebri, E. Z., Kovács, Z., Mészáros, B., Tóth, F., Simon, Á., Jankovics, H., Vonderviszt, F., Kiss, A., Guttman, A., Hortobágyi, T.:** N-Glycosylation Alteration of Serum and Salivary Immunoglobulin A Is a Possible Biomarker in Oral Mucositis.
J Clin Med. 9 (6), 1-14, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9061747>
IF: 4.241





További közlemények

5. Jakab, Á., Antal, K., Emri, T., Boczonádi, I., Imre, A., **Gebri, E. Z.**, Majoros, L., Pfliegler, V. P., Szarka, M., Balla, G., Balla, J., Pécsi, I.: Effects of hemin, CO₂, and pH on the branching of *Candida albicans* filamentous forms.
Acta Microbiol. Immunol. Hung. 63 (4), 387-403, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/030.63.2016.023>
IF: 0.921
6. **Gebri, E. Z.**, Kiss, A., Hegedűs, C., Baksa, B.: Symptoms of acute leukemias in the oral cavity.
Remedy OA. 1, 1-7, 2016.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,695

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 15,774

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.09.01.

