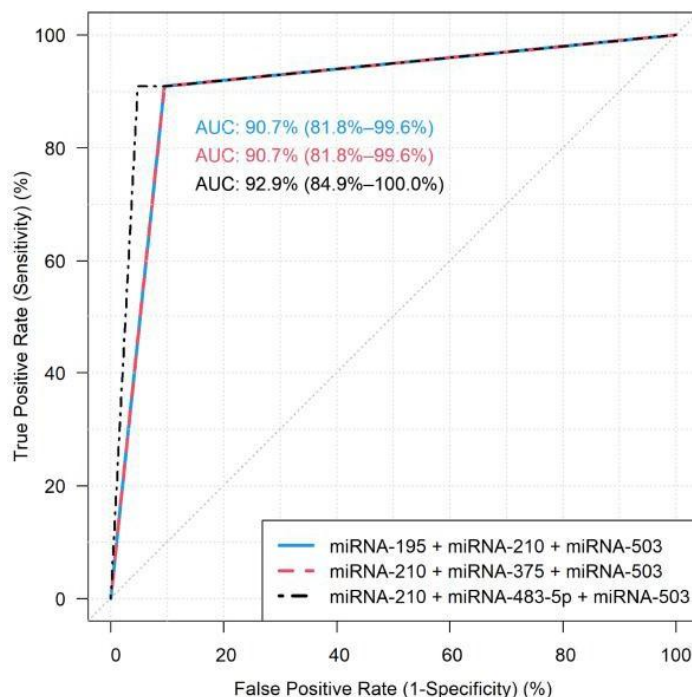


## A. Szöveti mikroRNS kombinációk a jó- és rosszindulatú mellékvesekéreg daganatok elkülönítésére

Mellékvesekéreg daganat szövetmintákból (mind jó-, mind rosszindulatú) izolált RNS mintákon vizsgáltuk ismert mikroRNS-ek kifejeződését RT-qPCR (reverz-transzkripció, kvantitatív polimeráz láncreakció) technikával és gépi tanulás segítségével olyan kombinációkat kerestünk, amelyek a jó- és rosszindulatú daganatok között szignifikáns különbségeket mutatnak.

Három mikroRNS kombinációt sikerült azonosítani, amelyek segítségével a jó- és rosszindulatú daganatok egymástól biztonsággal elkülöníthetők:



A 3 mikroRNS kombináció hatásfokmérő karakterisztikája (ROC). Az AUC (area under curve) a módszer hatékonyságát jelzi.

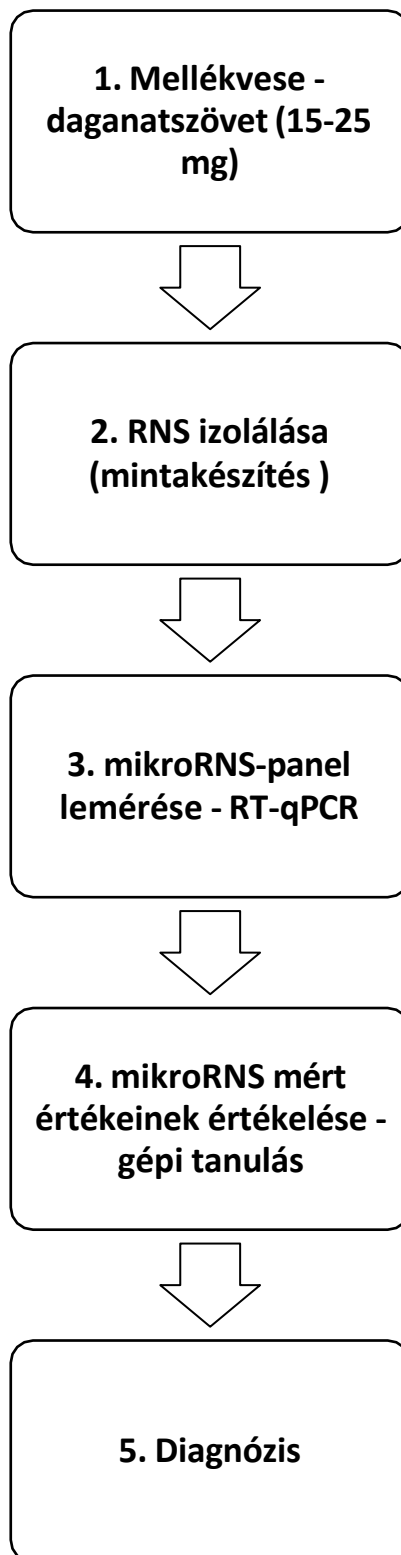
Turai P, ..., Igaz P, Cancers, 2022

MikroRNS-kombinációk szenzitivitása (érzékenysége) és specifikussága (fajlagossága) a jó- és rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok elkülönítésére:

	Szenzitivitás (%)	Specifitás (%)
•miRNA_195+miRNA_210+miRNA_503	90,91	90,48
•miRNA_210+miRNA_375+miRNA_503	90,91	90,48
•miRNA_210+miRNA_483-5p+miRNA_503	90,91	95,24

A kiválasztott öt mikroRNS külön-külön mért érzékenységi és fajlagossági adataihoz képest a fenti kombinációk sokkal jobbak.

Az „A” módszer menetének rövid ismertetése:



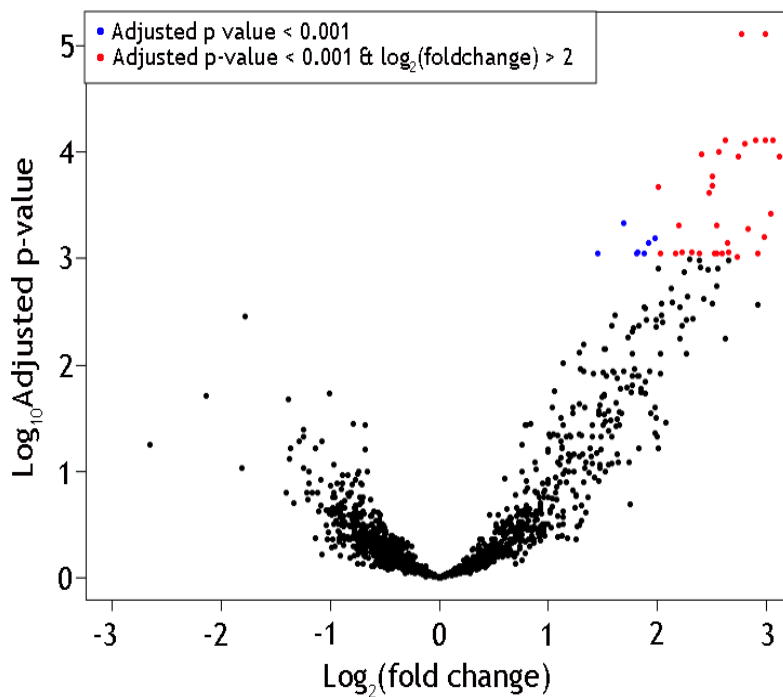
**Az A. munka alapját képező publikáció:**

Turai PI, Herold Z, Nyirő G, Borka K, Micsik T, Tőke J, Szücs N, Tóth M, Patócs A, **Igaz P**  
Tissue miRNA Combinations for the Differential Diagnosis of Adrenocortical Carcinoma  
and Adenoma Established by Artificial Intelligence  
CANCERS: 14 (4), 895, 2022, IF: 5,2, doi: 10.3390/cancers14040895 – Q1 közlemény

## B. Az egy- és kétoldali elsődleges aldosteron-túltermelés (primer hyperaldosteronismus) elkülönítése

Ebben a munkában mellékvesevéna katéterezés során nyert mellékvesevéna mintákat ill. perifériás vérmintákat vizsgáltunk mellékvesevéna-katéterezéssel igazolt egy- és kétoldali primer hyperaldosteronismusban szenvedő páciensekből egy nemzetközi együttműködés keretében. 126 mintán vizsgáltuk. Először újgenerációs szekvenálást végeztünk az egy- és kétoldali folyamatra jellemző mikroRNS expressziós profil meghatározására egy felfedező mintacsoporton (cohors) mellékvesevéna mintákon. Sikerült olyan mikroRNS-eket azonosítani, amelyek az egy- és kétoldali forma között szignifikáns különbségeket mutattak.

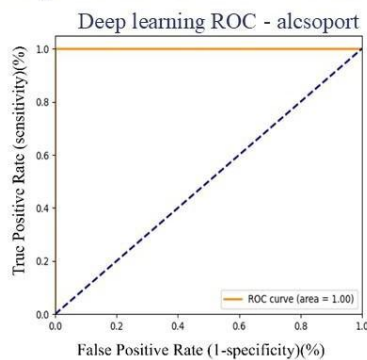
### Egy oldali vs. Kétoldali



Vulkán-ábrázolás (volcano plot), ami az egy- és kétoldali primer hyperaldosteronismus eltérő mikroRNS expresszióját mutatja Vékony B,..., Igaz P, Hypertension, 2024

Második lépésben, gépi tanulással kiválasztott mikroRNS-ek expresszióját vizsgáltuk mind mellékvese, mind perifériás vérmintákon RT-qPCR (reverz- transzkripció, kvantitatív polimeráz láncreakció) technikával. Kiderült, hogy a perifériás minták is megfelelőek, ezért ezeket vizsgáltuk tovább és meghatároztunk egy olyan, 6 mikroRNS-ből álló kombinációt (miR-146a-5p, miR- 24-3p, miR-130b-3p, miR-99b-5p, miR-151a-3p, miR-199a-3p) mélytanulási (deep learning) módszerrel, ami nagy hatékonysággal képes az egy- és kétoldali formát elkülöníteni.

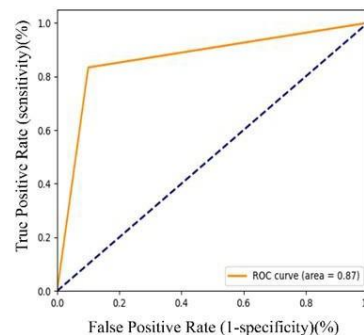
- Deep learning:
- Alcsoport  100%
- Teljes kohorsz  87%



Deep learning ROC – Validációs kohorsz

Szenzitivitás  82%

Specifitás  91%



ROC görbék a módszer hatékonyságának jelzésére. Vékony B,..., Igaz P, Hypertension, 2024

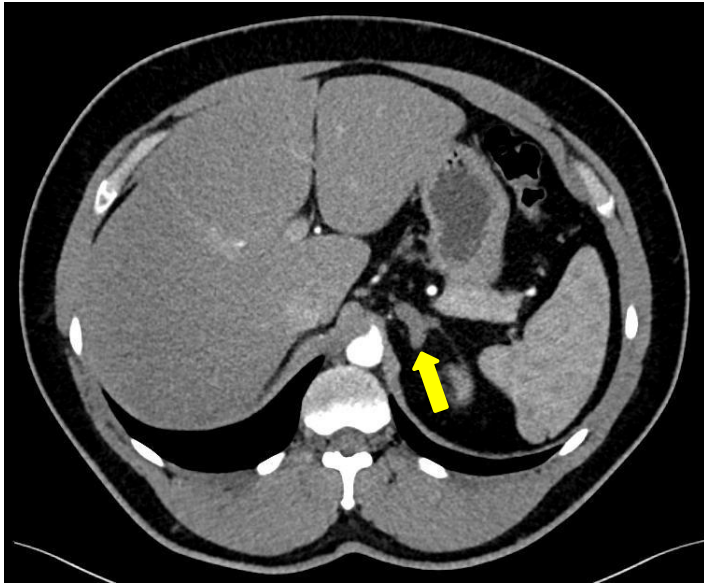
### A B. munka alapjául szolgáló publikáció:

Vékony B, Nyirő G, Herold Z, Fekete J, Ceccato F, Gruber S, Kürzinger L, Parasiliti-Caprino M, Bioletto F, Szücs N, Doros A, Szeredás BK, Nazri SMSK, Fell V, Bassiony M, Dank M, Azizan EA, Bancos I, Beuschlein F, **Igaz P** Circulating miRNAs and machine learning for lateralizing primary aldosteronism HYPERTENSION, 81 (12) pp 2479-2488, 2024 – D1-es közlemény

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23418, IF: 8.2

### E módszer (B munka) jelentősége egy eset kapcsán:

A 41 éves férfi páciens több éve szenvedett súlyos hypertoniában és hypokalaemiában. Mégis több évbe telt, mire felmerült, hogy betegségét primer hyperaldosteronismus okozhatja. Mellékvese CT vizsgálaton a bal mellékvese megnagyobbodását írták le.



A bal mellékvese a szokásosnál vaskosabb, sárga nyíllal jelölve.

Hormonvizsgálataink a primer hyperaldosteronismust igazolták (magas aldoszteron, alacsony renin, sóterhelés során nem szupprimálódó aldoszteron). Mellékvesevéna katéterezést végeztünk, ennek során egyoldali folyamatra utaltak a mért paraméterek, de nem a bal, hanem a jobb oldalra! Tekintettel arra, hogy az oldaliság eldöntése ebben az esetben kritikus jelentőséggel bír, ennek az eredménynek a megerősítését tartottuk szükségesnek.

**A páciens plazmamintáján a hat mikroRNS-ből álló kombinációt meghatároztuk RT- qPCR-rel, majd a gépi tanulási eredményt összevetve a vizsgálati kohors eredményeivel, ezen eredmények, a mellékvesevéna-katéterezés eredményével ellentétben kétoldali folyamatra utaltak.**

Tekintettel arra, hogy módszerünk még kísérleti fázisban volt, erre klinikai döntés még önmagában nem alapozható, de mindazonáltal további kivizsgálás igényét jelezte.

A további kivizsgálás keretében mellékvesekéreg scintigraphiát is végeztünk, ami ugyan nem a mellékvesevéna-katéterezés érzékenységét és fajlagosságát elérő módszer, de további információt ad. Ennek során mindkét mellékvese dúsította a jelzett norkoleszterolt, ami kétoldali folyamatra utalt.

Mindezekre tekintettel a mellékvesevéna-katéterezés megismétlése mellett öntöttünk, ami ekkor szintén kétoldali folyamatot igazolt egyezően a mellékvesekéreg-scintigraphia és a mikroRNS-kombináció eredményével. Ennek nyomán a páciens műtétjére nem volt szükség, hanem mineralokortikoid antagonistá eplerenon bevezetésére került sor, ami mellett vérnyomása jelentősen javult, káliumigénye megszűnt.