

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Kóbori László

„A transzplantált májgraft optimális vérellátásától a CYP enzim
monitorozásáig” című MTA doktori értekezéséről.

Hivatalos bírálói véleményemet az MTA Doktori Szabályzatának 37.§1,2,3 bekezdése szerint készítettem, ennek megfelelően a doktori értekezés:

- a., tudományos eredményeit,
- b., a tudományos eredmények újdonságát és érdemeit,
- c., hiányosságait,
- d., hitelességét elemzem.

a., A doktori értekezés tudományos eredményei: a 191 oldalas, 301 irodalmi adatot idéző munka logikusan tudatos, jól szelektáló és lényegre törő kérdések feltevésével, progresszív vizsgálódással fókuszál az orvostudomány széles és különböző palettájáról a májtranszplantáció sarkalatos kérdésére, nevezetesen a májtranszplantált betegek túlélésére. A transzplantáció napjainkra a mindennapos gyógyítás eszközévé vált a végstádium betegek gyógyításában és ezen belül a máj átültetése mind klinikai, mind tudományos vonatkozásokban „leap frog” fejlődött, fejlődik, és ebbe az ívbe jól beleillik ezen doktori értekezés.

R. Adam.: Evolutions of indications and results of liver transplantation in Europe. J. Hepatol.; 2012. 57(3) 675-688.

R. Adam et al.: 2018 Annual Report of European Liver Transplant Registry. 50 year evolution of liver transplantation. Transpl. Int. 2018 31(12) 1293-1317.

A májtranszplantáció jelenleg is 15-25 együttműködő tudományág gyors fejlődésének a mozgató ereje és a multidiszciplináris együttműködés iskolapéldája. Ennek a folyamatnak a tudományos tükörképe fejeződik ki Dr. Kóbori László doktori értekezésében, amikor a túlélést befolyásoló tényezőket az optimális vérellátástól a CYP enzim monitorozásig vizsgálja. A célratörő, logikusan tervezett gazdag, túlnyomórészt prospektív vizsgálódások során a klasszikus és a legújabb módszerek kombinálásával tudományos eredmények tárházát hozza létre!

Az oxidatív stressz és MPO enzim összefüggéseit vizsgálva Kóbori professzor megállapítja, hogy a műtét utáni szignifikánsan emelkedett enzimszint egy hét múlva normalizálódik, azonban az akut történésekben (artériás thrombózis, májelégtelenség) magas marad! A kilökődésre viszont nem jellemző a magas MPO szint. A transzplantált máj artériás ellátását vizsgálja portális hypertenzióban, valamint a lépartéria aneurisma (LAA) előfordulása függvényében. Meghatározónak

tartja a megfelelő artéria hepatica nyomást, amely a portális hyperkinetikus keringésben a túlfejlett, tágult lépartéria miatt jelentősen csökkenhet. A lépartéria kóros tágulatát: aneurizmáját (LAA) 8-13%-ban észlelte, azonban a 23 évig nyomon követett 963 hazai betegen nem észlelt egyetlen lépartéria aneurizma (LAA) rupturát sem!

Ebben a tényben viszont a Jelölt által alkalmazott, megelőző technikai megoldásoknak is volt szerepe:

Úgymint a lépartéria szűkítés, lekötés, anasztomózishoz való felhasználás, embolizáció.

Az artéria hepatica fontos tényező a jó keringésű, jól oxygenizált, transzplantált máj további működése szempontjából.

A technikailag jó anasztomózis elkészítését befolyásolhatja a Jelölt szerint az artéria túl kis átmérője, továbbá negatív szerepet játszanak a gyakori fejlődési rendellenességek is. A Jelölt korróziós készítményekben végzett prospektív anatómiai vizsgálataival megállapította, hogy a „normális” anatómia csak mintegy 42%-ban állapítható meg, és a magyar populációban 18%-ban fordul elő a nemzetközi klasszifikációban ismeretlen variáció.

Dr. Kóbori László új megfigyeléseihez tartozik a 2-3 segmentum közös epeszájadékanak a ligamentum falciformétól jobbra, 1 cm-re való elhelyezkedése, aminek az az előnye, hogy csak egy biliodigestív anasztomózis varrása szükséges split donor esetén. Az artéria hepatica thrombózis rettegett szövődmény! A Jelölt alapelve: „ideális vérellátás” kialakítására kell törekedni. Ha gond van ez erek átmérőjével, kényszerűségből artériás konduit, interpozitum, fagyasztott érgraft, véna saphena magna alkalmazására kerülhet sor. Azonban a Jelölt szerint a prezerválás, tárolás, kilökődési reakciók artériás stenózishoz, fibrózishoz, sőt teljes elzáródáshoz vezethetnek, ezért új megoldást kellett keresni.

Kóbori László imponálóan logikus kísérletsorozattal bizonyította, hogy a rektusz fasciát (RF) a mezotellel együtt tubuláris érgraftként beültetve kutyák artéria iliaca externájába, idővel elasztin, simaizomelemek és endothel jelenik meg, tehát arterializáció történik. Az RF első sikeres humán alkalmazása is megtörtént. A májgraftok gyógyszermetabolizációs progresszív vizsgálata során a Jelölt erős korrelációt talált a májszövet CYP aktivitása és a leukocyta mRNS expressziója között, és így lehetővé vált a „gyengén metabolizáló” donorok elkülönítése perifériás vérből történő szűréssel. Ezen az új megállapításon alapszik az „egyenre szabott posztoperatív gyógyszeres kezelés” (immunszuppresszió, gyógyszerek számának, adagjának csökkentése), amellyel tovább javítható a graft túlélés és a beteg túlélés!

Dr. Kóbori László megállapítja, hogy a doktori értekezés lezárásáig itthon végzett 963 májtranszplantáció Kaplan-Meyer túlélése 85% feletti, amely eredményhez jelentősen hozzájárult az „optimális korai májgraft funkció biztosításának szemlélete”, az anatómiai variációk időben történő felismerése, és a speciális keringési viszonyok figyelembevételével az optimális májkeringés biztosítás. Az artériás elzáródások 7%-ban fordultak elő, ami messze alacsonyabb mint az irodalmi átlag. A CYP teszt alapján kidolgozott egyénre szabott gyógyszeres kezelés /immunszuppresszív/ progresszív alkalmazásától további eredmények várhatóak.

Összefoglalva a doktori értekezés a magyar májtranszplantáció progresszív kutatási és klinikai eredményeinek összekovácsolásából egy komplex, magas szintű, számos új tudományos tételt felmutató korszakmeghatározó mű.

b., A tudományos eredmények újdonsága és érdemei: Kóbori professzor doktori értekezése rendkívül gazdag: mind a kérdésfeltevések, mind a progresszív módszerek, mind az eredmények sokrétűek, színesek.

Az értekezés szemlélete döntően és alapvetően klinikusi, sebészi, de markáns az anatómiai, az élettani-kórélettani gondolkodás is. Hovatovább a gyógyszermetabolizmus és a klinikum összekapcsolása – ergo a klinikofarmakológia is megjelenik a transzplantáltak egyedi, testre szabott gyógyszerelésének kidolgozásában. Lenyűgöző az alkalmazott vizsgáló módszerek sokasága és változatossága. Megtaláljuk az értekezésben a klasszikus speciális anatómiai korróziós vizsgálatokat, a jól tervezett állatkísérleteket a RF tubuláris érpótlásként történő használatában, és ugyanakkor a legmodernebb expressziós immunhisztokémiai módszereket az endothel vizsgálatára. A Jelölt felvonultatja a máj CYP enzimexpressziót, DNS analízist, a fehérvérsejtek CYP mRNS meghatározását a gyógyszermetabolizáló fenó- és genotípus elkülönítésére. A statisztikai módszerek adaptálása szakértői. A regressziós vizsgálatok biztosítják a következtetések hitelességét.

A 23 év során nyomon követett 963 beteg a hazai transzplantációs programból impreszionáló. A demográfiai és klinikai adatok, radiológiai módszerek elemzését a Jelölt főként a pre-, intra, és postoperatív keringési viszonyokra koncentrált. A lép artéria aneurisma (LAA) vizsgálat 23 éves nyomonkövetési ideje az irodalomban is kiemelkedő. A speciális, korróziós vizsgálatok különösen gyümölcsözőek, az 50-es szám hiteles következtetésekre ad módot.

A RF érpótlás hosszú nyomonkövetési ideje a talált arterializációra utaló változásokkal meggyőző és új. A májdonorok CYP aktivitásának a szűrése és prospektív klinikai alkalmazása, egyénre szabott gyógyszeres kezelés beállítása perifériás vérből történő meghatározás alapján európai szabadalom!

A klinikum szempontjából meghatározóan fontos tudni, hogy „gyenge” vagy „extenzív” feno ípusú májról van szó, nyilván a szélesebb klinikai alkalmazás a jövő feladata.

Dr. Kóbori László munkássága és a doktori értekezés egyaránt tükrözik a csoportmunka, a „teambuilding” a horizontális feladatmegosztás és a multidiszciplináris együttműködés jelentőségét, gyümölcsözőségét.

c., A doktori értekezés hiányosságai: Dr. Kóbori László gazdag, elegáns, nagyjelentőségű értekezése a magyar tudományos élet és az orvostudomány kiemelkedő alkotása, fontos és lényegi célkitűzésekkel, sokrétű, progresszív módszerrel, kutatással, elemzéssel, nemzetközileg összehasonlítható beteganyaggal és számos új megállapítással, ezért döntően és alapvetően csupán kérdéseket tennék fel hiányosságok felsorolása helyett:

1., A lépartéria aneurisma vizsgálata jelentős részt foglal el az értekezésben. (legyen szabad zárójelben megjegyezni, hogy a májtranszplantáció őskorában, Pittsburgben személyesen jómagam szemtanúja voltam egy katasztrófális lépartéria rupturának hazatérés előtt álló fiatal májtranszplantálon). Sőt összefoglaló közlemény ez időből még 80%-os halálozást közöl: O. Bronsther, H Merhav, D. Van Thiel, Th.E. Starzl: Splenic Artery Aneurisms Occuring in Liver Transplant Recipients. Transplantation 1991.52(4):723-724) 150 magyar és 337 holland májtranszplantált beteg vizsgálatából (mindösszesen 487 beteg /2 CT angiográfia/ év/egyen) 8,6% és 17% a lép artéria aneurizma (LAA) előfordulás.

A kérdésem arra vonatkozik, hogy az a tény, hogy a 23 éves nyomonkövetés során a 963 beteg között egyetlen esetben sem adódott LAA ruptura, nem csökkenti -e a LAA jelentőségét?

További kérdés is adódik a LAA felismerésével kapcsolatban: ha a recipiensen a transzplantáció időpontjában már ismeretes, hogy lép artéria aneurizmája (LAA) van, szükséges-e splenectomia, amire indikáció lenne a hiperszplenizmus, a LAA és a splenorenalis shuntok? (N.Golse, K. Mokham, A. Rode et al.: Splenectomy during whole liver transplantation. A morbid procedure which does not adversely impact Long term survival rate. IHBA 2017. 19 (8)498-507.)

2., A CYP teszt, a „gyenge” és „extenzív” fenotípus máj gyógyszerlebontó képesség milyen mértékben és eredményekkel került alkalmazásra egyéb transzplantáltakon. Befolyásolta -e szignifikánsan a grafftúlélést?

3., A „májkeringés” kifejezés gyakran kerül alkalmazásra az értekezésben. Azonban a máj afferens keringése nem kizárólag az artéria hepatica keringése, hanem jelenti

a portális keringést is, amelyről vajmi kevés említés történik. A SFSS (Small For Size Syndrome) a portális bő véráram túl kicsinyre tervezett és méretezett volumenű graftra történő ráeresztésekor alakul ki.

4., Splitgraft esetében májszövet mikro cirkuláció mérése (pl. Laser Doppler) révén hasznos következtetésekre lehet jutni a véna hepatica outflow block mértékére. Mi a Jelölt tapasztalata, véleménye?

5., A Hepatic Arterial Buffer Response kísérlete jól dokumentált jelenség. Van-e szerepe a denervált, transzplantált máj keringésének szabályozásában?

6., A transzplantált máj nemcsak denervált, hanem elvben a nyirokútjai is átmetszésre kerülnek. Befolyásolja ez a grafttúlélést?

7., A transzplantált betegeken a Doppler keringésvizsgálat obligát módon rendszeres alkalmazásra került. Használták-e a Doppler keringésvizsgálatokat fiziológiai vizsgálódásokra és következtetésekre a keringésspatológiai diagnosztikán túlmenően? Kétségtelen, hogy már 2012-ben direkt áramlásmérések alapján levonták a következtetést, hogy az artéria hepatica keringés meghatározó a graft túlélés, és így az LT vonatkozásában. (S. Pratchke, G. Melmarakis, S. Mayr et al.: Arterial Blood Flow Predict Graft Survival in Liver Transplant Patients. Liver Transpl. 2011.17(4) 436-445)

8., Az artériás konduit (főleg az aorto-hepatikus konduit) lényegesen magasabb %-ban jár együtt artériás szövődménnyel (21%) Mondható-e ennek függvényében, hogy az aorto-hepatikus konduit alkalmazására „rescue” műtét keretében kerül sor?

9., A gazdag elegáns doktori értekezésben és főleg a tézisekben vannak elütések, a jelen és a múlt idő keveredése egészen értelemzavaró szintig

Részletesen: Jelen és múlt idő keveredés: Tézisek, 9 oldal, Genotipizálás, Elütés: Tézisek 20 oldal: „hyperspelnizmus”

d., **A doktori értekezés hitelessége:** Kóbori László doktori értekezésében közölt adatok hitelességét a Magyar Tudományos Művek Tárháza (MTMT) adatbázis, a Dr. Kóbori László részére összeállított Scientometriás dokumentum, az Eurotranszplant adatbázisai, éves statisztikai jelentései, valamint az Euroszabadalom adatai garantálják.

II. Nyilatkozat: új tudományos eredményként az alábbi téziseket fogadom el :

1., A máj „optimális artériás vérellátása“ meghatározó tényező a májtranszplantáció kimenetelében, a graft túlélésben a reperfüziós károsodás mellett. Az „optimális artériás vérellátás“ biztosítása csökkenti az artériás szövődmények gyakoriságát (7%-ra). A portális hipertenzióban a hiperkinetikus keringés csökkentésére alkalmazott módszerek nemcsak a májgraft artériás keringésének javítására szolgálnak, hanem megelőzhetővé válik a lép atéria aneurizma (LAA) ruptura.

2., A máj artériás vérellátásában mindössze 42%-ban várható „normál anatómia“, ezért időben fel kell ismerni az anatómiai variációkat. A kulcsszerepet játszó artériás anasztomózis elkészítéséhez és a jó artériás keringés biztosítására az RF (rektusz faszcia) tubuláris graft használható, az arterializáció kísérletesen bizonyított.

3., A Jelölt speciális humán korróziós vizsgálataiból ismertté vált a ligamentum falciformétól jobbra, 1 cm-re elhelyezkedő S 2-3 közös epeútszájadék, amely lehetővé teszi egyetlen biliodigestív anasztomózis varrását split liver esetén.

4., A donor máj gyógyszerlebontó képességét a CYP enzimaktivitás kifejeződésével vizsgálta. Megállapította, hogy szoros korreláció van a CYP enzimaktivitás és a leukocyták mRNS expressziója között. Így a perifériás vérből történő szűrés alapján lehet következtetni az átültetett graft gyógyszerlebontó képességére és ezért egyéni gyógyszeres kezelés határozható meg.

III., Nyilatkozat: Dr. Kóbori László doktori értekezését tudományos eredményei, új megállapításai miatt a nyilvános vitára **ALKALMASNAK tartom**, a nyilvános vita kitűzését és az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2019, augusztus 22.

Prof. Dr. Jakab Ferenc
az orvostudomány doktora
MTA doktora