

Opponensi vélemény

Dr. Kóbori László:

A transzplantált májgraft optimális artériás vérellátásától

a CYP enzim monitorizálásáig

című MTA doktori értekezéséről

I. Általános megjegyzések

A májtranszplantáció az akut és a krónikusan kifejlődő májelégtelenség kulcsfontosságú, mindemellett a máj daganatsebészetének napjainkban egyre jelentősebb, potens kezelése. Míg előbbiek tekintetében a májbeültetés egy ponton túl gyakorlatilag az egyetlen gyógyító eljárás, addig utóbbi kapcsán szelektált esetekben hatékony, a májreszekcióval összemérhető, sok esetben annál jobb – onkológiai és túlélésbeli – eredményeket nyújtó eljárás. Jelentőségét jól tükrözi, hogy alkalmazási rátája világszerte, így hazánkban is növekedő tendenciát mutat. Mindeközben a transzplantációra szoruló betegek nagy száma ellenére a potenciális donorok, alkalmas graftok száma alacsony, így a meglévők hatékony felhasználása és a graft funkcionális teljesítményének, valamint a recipiens szervezet immuntoleranciájának fenntartása kritikus jelentőségű. Ez ugyanakkor nehézségekbe ütközhet, hiszen mind az allografttal szemben fellépő host-versus-graft reakció, mind pedig a kontrollált immunszuppresszió céljából alkalmazott immunmoduláló vegyületek közvetlen, vagy közvetett graft károsodást idézhetnek elő. Mindezek fényében a jelölt dolgozatának témaválasztása kifejezetten magas klinikai és társadalmi relevanciával bír, amennyiben munkája során a hazai gyakorlatban vizsgálta a májtranszplantáción átesett betegek túlélését befolyásoló tényezők szerepét, különös tekintettel az artériás vérellátás optimális biztosítására, valamint a gyógyszermetabolizmus CYP enzimjeinek szűrésére.

II. Formai szempontok

Formai szempontból ugyanakkor a dolgozat sajnálatosan sok hibával bír. A dolgozatban szereplő számos elütés, karaktertévesztés, adott esetben egy bekezdésen belül

(ld: 10. oldal, első bekezdés: „*elődonoros májátültetés*”, „*programn*”, „*cstalakozás*”) csupán bosszantóan kellemetlen, néhány esetben azonban a tartalom befogadását is zavarja Pl. CYP 2C9 és CYP 2C19 esetében az „1-es” lemaradásával nem egyértelmű, hogy az észlelt eltérések melyik izotípusra vonatkoznak. Az 1. táblázat oszlopainak téves megnevezése (*Transzplantált ill. Alkalmatlan*), ugyancsak értelemzavaró hiba.

A szövegben számos nyelvi és stiláris hiba is előfordul (nem egyeztetett toldalékolás, mondat szerkezet). Helyenként a fogalmazásmód is pontatlan (pl.: „*a donor máj szabadgyök-antioxidáns homeosztázisa redox állapotban van*”; a CYP 3A4 és CYP 3A5 nem „*átfedő szubsztrátok*”, sokkal inkább szubsztrátspecifitásuk átfedő).

Néhol az irodalmi hivatkozások számozása is téves, helyenként elcsúszik a számozás (ld.: 111-114 között)

A dolgozat tagolása megfelelő. A Bevezetés alapos, és adekvát háttérrel biztosít a kutatás, valamint következtetéseinek megértéséhez. Sajnálatosan sok azonban az ismétlés, adott esetben egész bekezdések ismétlődnek szó szerint (ld.: 6. oldal 3. bekezdése és 21. oldal 3. bekezdése).

A Célkitűzés 8 pontot fogalmaz meg a kutatásban konkrétan vizsgált kérdéseket illetően. A dolgozat legfőbb, összefoglaló célkitűzése a májtranszplantáción átesett betegek túlélését befolyásoló tényezők vizsgálata, melynek két fő fókuszja az artériás vérrellátás-, valamint a máj gyógyszermetabolizmus CYP enzim viszonyainak vizsgálata. Előbbi aspektusokra 4, míg utóbbiakra 3 kérdés irányul, további egy kérdés a hazai májátültetés fejlődését vizsgálja ezek tükrében. Több fejezet, így az artériás viszonyokra vonatkozó, artériás vérrellátást, és oxidatív stresszt analizáló 1. és 3. pontok, valamint a CYP enzimek szűrésére irányuló 5. és 7. pontok legalábbis részben átfedőek. Mindemellett a 8. pont kérdése, miszerint: „Hogyan fejlődött a hazai májtranszplantáció a fentiek tükrében?” a megelőző pontok skálájához képest jóval általánosabb tétel. A részletezett átfedések, heterogenitások, és nagyságrendi eltérések ellenére a Célkitűzésben megfogalmazott pontok fontos, klinikailag releváns kérdésekre irányulnak.

A szintézis jellegű Megbeszélés fejezet magas színvonalú, igényesen összeszedett. A jelölt kifejezetten asszertív módon tekinti át és tárgyalja az egyes kérdéskörök eredményeit, a mutatózó szinergiák láttatásával, és az összetartozó eredmények együttes interpretációjával. Az észlelt összefüggéseket, eredményeket korábbi és aktuális irodalmi beszámolókkal is szembesíti, korreláltatja. A Tézisek és Következtetések – bár nem pontról-pontra - de többé-

kevésbé a Célkitűzésekben megfogalmazottaknak megfelelően állapítja meg a dolgozat legfőbb, figyelemre méltó tudományos eredményeit. A fejezet kritikája, hogy a dolgozat viszonylagos tömörségével szemben itt rövid, tárgyilagos megállapítások helyett hosszabb leírásokkal is találkozunk, amelyek helyenként oda nem tartozó elemeket tartalmaznak. Így például elméleti háttérre, irodalmi kitekintőre vonatkozó információkat, amelyek ismertetése más fejezetek feladata.

III. Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek

Figyelemre méltó a prospektív vizsgálat során az oxidatív stressz mértékével korreláló myeloperoxidáz (MPO) koncentráció változásainak igazolása, ennek keretében bazálisan mérsékeltén, illetve posztoperatíván - átmenetileg - jelentősen emelkedett szintjének bizonyítása. Szintén jelentős megfigyelés az MPO szintjének kifejezett, későbbiekben sem rendeződő emelkedése akut májelégtelenség, illetőleg artériás keringészavar esetén.

A dolgozatban több ponton (így a prospektív MPO-vizsgálat során is) említésre kerül az akut májelégtelenség, illetve májfunkció zavar, amely kapcsán a jelölt a bilirubin, máj transzaminázok, protrombin idő (INR), illetve alkalikus foszfatáz, kreatinin paraméterek emelkedésével támasztja alá a máj károsodott funkcióját. Bár a májfunkció pontos mérésének nehézségei ismertek, opponens véleménye szerint a fenti paraméterek különálló ismertetése mellett, vagy azon túl szerencsés lett volna valamely komplex klinikai pontrendszer (Child-Turcotte-Pugh score, a(z) eredeti, vagy valamely módosított) MELD score, 50-50 criteria) egyikének alkalmazása.

A lép artéria aneurysmákkal kapcsolatos vizsgálatok értékes klinikai tanulságokkal szolgálnak. Bár a kórkép és főleg a fatális szövődmények viszonylagos raritása miatt igen nehéz határozott és egyértelmű therápiás algoritmust lefektetni, talán szerencsés lett volna az aneurysmák megoldásának optimális indikációját, idejét és technikáját konkrétabb elvek alapján meghatározni.

A máj érképleteinek variációit feldolgozó korróziós vizsgálatok érdekes és meglepő eredményt adtak. Bár a kérdés filozofikus jellegű, óhatatlanul felmerül az opponensben, hogy beszélhetünk-e a máj érképleteinek „normál” lefutásáról, ha azt mindössze az esetek 42%-ában sikerült igazolni...? A számos variáció ismerete mindenesetre fokozott óvatosságra kell intsen minden májsebészt.

A rectus izomzat peritoneummal fedett fasciájának érgraftként történő felhasználása valóban egyszerű, gyors, olcsó és megbízható módszer, amint ezt a jelölt is igazolta. A módszer azonban a pancreas és májsebészetben már ismert, egy francia munkacsoport több mint 50 betegnél alkalmazta sikeresen a technikát. Bár elsősorban vénás rekonstrukciók, pótlások során került alkalmazásra, ezen szerzők a peritoneumot tubuláris érgraftként is felhasználták (*S Dokmak et al, Ann Surg 2015; 262:366-71; S Dokmak, Ann Surg Oncol, 2015 Dec; 22 Suppl 3: 343-4*). Noha a jelölt új területen, májtranszplantáció során alkalmazta a módszert, a fenti, klinikai tárgyú közlemények megemlítését hiányolom a disszertációból.

Jelentősek a dolgozat eredményei a máj CYP-mediált drogmétabolizmusának májtranszplantáció során bekövetkező változásai kapcsán. E téren robosztus, magas klinikai relevanciával bíró eredmény a hepatikus CYP enzimaktivitás profil felmérése cadaver donor májából, ill. split liver graftokból. Mindez a nagy esetszámra való tekintettel reprezentatív erővel bírhat az átlagpopuláció drogmétabolizmusát illetően is. Az opponens külön említendőnek és előremutatónak tartja, hogy mindezen deskriptív értékek mellett a jelölt - statisztikailag korrekt módon definiált - „cutoff”, azaz határértékeket állapított meg az alacsony- és extenzív metabolikus kapacitással bíró populációk elkülönítésére. További jelentős, a munkacsoport által az irodalomban elsőként dokumentált eredmény a korreláció igazolása az egyes CYP enzimek máj enzimaktivitása és leukocytákban észlelt expressziójuk mértéke között, amely értékes, klinikailag is fontos lehetőséget kínál az egyén CYP enzim aktivitásainak gyors és minimál invazív követésére, felmérésére.

A dolgozat egyik legjelentősebb vizsgálódási területe a máj CYP enzim kapacitásaihoz adaptált gyógyszeradagolás. Ennek kapcsán jelölt fordított kapcsolatot állapít meg az egyén adott CYP enzimeinek metabolikus státusza és a beadandó gyógyszerdózis között. Mindezek, tekintettel például a graft immuntoleranciáját elősegítő immunszuppresszánsok központi jelentőségére, valamint meglehetősen szűk terápiás koncentrációjukra, kifejezetten értékes és fontos következtetések.

IV. A disszertáció megállapításaival kapcsolatos konkrét kérdések

1. Elképzelhető-e, és ha igen, milyen lehetséges módon az MPO szérumkoncentráció prognosztikai szerepe májtranszplantáció kapcsán?

2. Arteria lienalis aneurysma kapcsán, a jelölt által is meghatározott méretbeli indikáció esetén (2 cm-nél nagyobb átmérő) melyik beavatkozást tartja optimálisnak? Pre-, intra-, vagy postoperatív embolizációt; az aneurysma resectióját; vagy az arteria lienalis lekötését? Milyen tényezők befolyásolják, hogy melyik legyen a választandó módszer?
3. A máj érellátásának anatómiai variációi kapcsán fontos klinikai megfigyelés, hogy ha split donáció során a resectio sík a ligamentum falciforme-től 1 cm-re jobbra esik, sokkal nagyobb az esélye annak, hogy a sebész csak egy, közös epeutat talál, így egyszerűbb a bilio-digestiv anastomosis elkészítése. Élődonáció esetén nem jelent-e fokozott kockázatot, hogy így könnyebben sérülhet a IV. segment érellátása?
4. Mivel támasztja alá jelölt azt a (májrezekcióra is vonatkoztatott) megállapítást, miszerint „az 5 mm feletti középső vena hepaticába ömlő S5-S8 vénákat adott esetben rekonstruálni kell és külön vénás interpozitummal direkt a vena cava inferiorba kell szájztatni”?
5. Komoly jelentőséggel bírnak a nagy esetszámban vizsgált máj CYP enzim aktivitás értékek. Ezek azonban jelentős szórást, ill. variabilitást mutattak. Milyen klinikai következtetés vonható le ebből?
6. A hepatikus CYP enzim aktivitások tekintetében megfogalmazott „cutoff” értékekre utalva, mely konkrét CYP izoenzim aktivitásának szűrővizsgálat-szerű, preoperatív mérése lehet indokolt májtranszplantáció kapcsán?
7. Májtranszplantáció vonatkozásában az immunszuppresszáns gyógyszerek, mint például cyclosporin, tacrolimus jelentősége tagadhatatlan, szűk terápiás ablakuk ismert. Májtranszplantáció során mely további gyógyszerek, gyógyszer-csoportok kapcsán lenne indokolt az aktuális hepatikus CYP enzim aktivitásokhoz szabott dózálás?
8. Májtranszplantáció, illetve a dolgozatban érintésre kerülő, májfunkció csökkenéssel járó állapotok, akut májelégtelenség kapcsán a májfunkciót minősítő egyes szérummarkereken túl az ismert klinikai pontrendszerek közül (pl. CTP, MELD, módosított MELD score-ok, 50-50 criteria, stb...) melyiket tartja a legalkalmasabbnak a májfunkció tájékozódó követésére?

V. A doktori értekezés új megállapításai

1. Prospektív klinikai vizsgálat során bizonyította, hogy az oxidatív stressz fokának megítélésére az MPO enzim szint mérése májtranszplantációt követően is alkalmazható.
2. Igazolta, hogy portalis hypertensioban javítható az arteria hepatica nyomása, csökkenthető a hyperkinetikus lépkeringés, csökken az artériás szövődmények száma. Definiálta, hogy milyen körülmények között szükséges a lép artéria aneurysmájának pre-, vagy intraoperatív megoldása.
3. Igazolta, hogy a hazai populáció mindössze 42%-ban található normál artériás lefutás a májban. Ajánlást tesz a split vagy élődonoros transzplantáció kapcsán a rezekciós sík optimális kijelölésére.
4. Kísérletes módszerrel igazolta, hogy a peritoneumból képzett tubuláris érgraft artériás érpótlásra is alkalmas.
5. Prospektív módon vizsgálta a hazai májdonor poolban a CYP enzim fenotípusokat. A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek mRNS expresszió közti korreláció igazolása után kidolgozta a perifériás vérből történő szűrés módszertanát, amelyet sikeresen alkalmazott a klinikai gyakorlatban is.

VI. Összegzés

A disszertáció témaválasztása komoly klinikai jelentőséggel bír, az alapjául szolgáló tudományos munka és kutatás magas színvonalú, kellően integrált. Az ezekből származó, hiteles eredmények, illetve az ezek alapján levont és irodalmi adatokkal összevetett következtetések jelentős klinikai relevanciával rendelkeznek, a vizsgált kutatási terület – a máj transzplantációs sebészete és a máj drogmetabolizmusa - előrelépéséhez hozzájárulnak. Jelölt a tudományos kutatások magas színvonalú kivitelezésének, eredményei interpretációinak birtokában áll. Fentiek alapján javaslom a Doktori Bizottságnak dr Kóbori László doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, sikeres védelem esetén pedig az MTA doktora cím odaítélését.

Győr, 2019.08. 12.

Prof. Dr. Oláh Attila
az MTA doktora