

Opponensi vélemény

Dr. Gaál János: „IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI, KLINIKAI ÉS IMMUNOLÓGIAI KUTATÁSOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN”

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Gaál János a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kenézy Gyula Campus Reumatológiai Osztályának osztályvezető főorvosa egyetemi doktori (PhD) fokozatát 2001-ben szerezte meg, majd 2011-ben habilitált. 2013 óta a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok, valamint a Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskolák oktatója. Szakmai irányítása mellett eddig egy munkatársa szerzett PhD fokozatot. Tudományos munkásságát 81 folyóiratcikk fémjelzi, melyek közül 26 angol, 55 magyar nyelvű, első és utolsó szerzős közleményeinek impakt faktora 26.

Dr. Gaál János MTA doktori pályázatának alapjául reumatológiai kórképekben végzett izotópdiagnosztikai vizsgálatait, osteoporosisban, psoriasisban és arthritis psoriaticában D3 vitamin ellátottsággal és annak hatásával kapcsolatos kutatásait, valamint a psoriasis komorbiditásaival és a TNF-alfa-gátló kezelés cardiális hatásaival foglalkozó elemzései szolgálnak.

Az értekezés témaválasztása időszerű, mivel a szisztémás autoimmun kórképek progressziójának előrejelzésében, célzott terápiájában a scintigraphias vizsgálatok eredményei támpontul szolgálhatnak. A D-hormon –és ezen belül is az alfacalcidol– osteoporosisban és gyulladásos reumatológiai kórlépekben való alkalmazása iránti tudományos érdeklődés jelentősen megnőtt az elmúlt években. A spondyloarthritis betegségkörbe tartozó kórképek komorbiditásainak és a kezelésben kulcsfontosságú TNF-alfa-gátlók cardiális hatásának pontosítása hozzájárulhat a személyre szabott és mellékhatásoktól mentes terápia kiválasztásához. Az osteoporosisban eddig csak korlátozott sikerrel alkalmazott célérték-vezérelt kezelés napi alkalmazásához nyújthat támpontot a jelölt a szoros kontroll mellett történő terápia eredményeinek elemzésével.

A 169 számozott oldalt tartalmazó értekezés tagolása, a három fő kutatási területnek megfelelő felosztás, mely a Bevezetés, Célkitűzések, Betegek és módszerek, Eredmények és Megbeszélés fejezetben is végig követhető, jól áttekinthetővé és követhetővé teszi a jelölt tudományos munkájának bemutatását. A bevezetés mintegy 30 oldala kellő részletességgel, de nem

terjengősen mutatja be kutatásainak előzményeit és tudományos háttérét. Szerencsés lett volna a számmal már nem megjelölt fejezetcímeket is kiemelni, illetve néhány elütés és a rövidítések helyenként következetlen alkalmazása említhető meg kritikaként. A célkitűzések egyértelműek, jól definiáltak. A Betegek és módszerek fejezet a vizsgált betegpopuláció demográfiai adatait, a laboratóriumi és képalkotó módszerek pontos leírását adja, ugyanakkor kissé hiányos a komorbiditásokat elemző részben az egyes szervi manifesztációk definíciója. Az Eredmények fejezet jól szerkesztett táblázatai és ábrái segítik a kapott tudományos adatok megértését, külön kiemelendő a statisztikai módszerek körültekintő, releváns megválasztása. Egy-két apró elírás található, mint pl. a V.9. táblázatban a jobb kamra szabadfal csúcssebessége esetén. A megbeszélés fejezetben kritikusan elemzi saját eredményeit részben a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából, részben a nemzetközi kutatási előzmények részletes, de nem zavaróan bőséges bemutatása mellett. Az Új megállapítások, az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága c. fejezetben a célkitűzésekkel összhangban jól áttekinthetően mutatja be kutatásainak alkalmazhatóságát a napi gyakorlatban, és utal egyben a tudományos munkája folytatásának fő irányaira és szükségességére is.

A szerző fő megállapításai a bíráló szemszögéből:

1. A Ga-67-citráttal végzett myocardium szcintigráfia során észlelt fokozott radiofarmakon felvétel a myocardium érintettségre utalhat, mely idősebb populációban és késői betegségkezdet esetén alkalmas lehet myocardialis érintettség korai kimutatására és a kedvezőtlenebb prognózis előjelzésére.
2. Az ízületi leukocyta szcintigráfia segítségével rheumatoid arthritisben a gyulladás differenciálható az inaktív állapotot esetlegesen kísérő mechanikus fájdalomtól, valamint hozzájárulhat betegség-aktivitás objektív megítéléséhez.
3. A kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedők nyelőcső szcintigráfiás szűrése a korai nyelőcső érintettség kimutatásával hozzájárulhat a terápiás döntéshozatalhoz, nem-differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD) ezen módszer prediktív értékkel bír a definitív kórképbe való későbbi kifutása szempontjából.
4. Az osteoporosisos betegek biszfoszfonát kezelésével együtt alkalmazott alfakalcidiol a biszfoszfonát rezisztencia áttörésével javítja az osteoporosisos betegek csontsűrűségét.
5. A szisztémásan adott alfakacidiol immunmoduláns hatásánál fogva javítja az arthritis psoriaticas betegek kezelésének hatékonyságát.

6. A korai kezdetű (40 éves kor alatti) psoriasisnál a mozgásszervi és psychiatriai, a késői kezdetű formánál pedig a cardiovascularis betegségek irányában való szoros obszerváció indokolt.
7. A TNF-alfa-gátlók kamrafunkciókra gyakorolt kedvezőtlen hatása nyilvánvaló kamrai diszfunkcióban nem szenvedő páciensek esetén nem igazolható, ebben a populációban a szubklinikus (elsősorban diasztolés) miokardiális diszfunkció javulására, nem pedig romlására lehet számítani súlyos psoriasisos betegekben.
8. A 3 havonkénti kontroll és a csont „turnover” markerek célértékként való alkalmazása osteoporosisos betegek gondozásakor javítja a betegek terápiás adherenciáját, így módon a kezelés hatékonyságát.

A disszertációval kapcsolatban felmerülő kérdéseim:

1. A sclerodermás betegek myocardium scintigraphias vizsgálata során csak az életkorral találtak szignifikáns összefüggést. Tapasztalható-e fokozott radiofarmakon felvétel sclerodermában nem szenvedő idősebb egyének esetén fiatalabb személyekkel összehasonlítva?
2. Mely előnyei és hátrányai vannak a nyelőcső scintigraphias vizsgálatnak a hagyományos röntgen kontrasztos nyeletéses vizsgálathoz képest? A scintigraphiának a beteg fekvő helyzetében való végzése nem befolyásolja-e az eredmények alkalmazhatóságát, megbízhatóságát?
3. Rheumatoid arthritisben a jelzett leukocyttal végzett scintigraphias vizsgálat helyettesíthető-e más izotóppal vagy módszerrel, mely szükségtelenné teszi a leukocyt izolálás elvégzését?
4. Rheumatoid arthritisben az MRI-vel kimutatható gyulladás és a betegség-specifikus antitestek magasabb szintje prediktív értékkel bír a betegség kimenetele szempontjából. Az MRI vizsgálatok egyre szélesebb körben hozzáférhetők. Hol látja ennek fényében a scintigraphias módszerek használhatóságát a betegségkimenetel megítélése vagy a terápiás döntések meghozatala szempontjából?
5. Az aktív D-vitamin gátolja a myeloid prekursorok dendritikus sejté differenciálódását, csökkenti az antigénprezentációban szerepet játszó sejt felszíni molekulák expresszióját. Mivel magyarázható, hogy ennek ellenére nem fokozódik a fertőzések iránti fogékonyság?
6. Az osteoporosis kezelés egyik nagy kihívása –mint dolgozatában említi- a betegek compliance-ének csökkenése. Hogyan ellenőrizhető ez? Véleménye szerint elegendő a

rákérdezés vagy célszerű lenne rendszeres laboratóriumi vizsgálatot (pl. 25-OH-D3 meghatározás) végezni?

7. Eredményei alapján javasolná-e az alfacalcidiol rutinszerű alkalmazását osteoporosis kezelésében a hagyományos D-vitamin pótlás helyett? Az alfacalcidiol és kalcium együttes alkalmazása nem növeli-e a vesekövesség veszélyét?
8. Mi lehet a magyarázata túlsúlyos egyéneknél az alacsony D-vitamin szintnek?

Összegzésül megállapítom, hogy Dr. Gaál János dolgozatában szereplő fontos tudományos eredményei alapján az értekezést védésre alkalmasnak tartom, annak kitűzését javaslom, és az MTA doktora cím adományozását támogatom.

Debrecen, 2021. február 14.

Dr. Szántó Sándor
egyetemi tanár, az MTA doktora