

BÍRÁLAT DR. GAÁL JÁNOS „IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI, KLINIKAI ÉS IMMUNOLÓGIAI KUTATÁSOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN” CÍMŰ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSÉRŐL

A doktori munka témaválasztása jól tükrözi a jelölt széleskörű szakmai érdeklődési területeit és jól ötvözi a belgyógyászati, klinikai immunológiai és reumatológiai szakvizsgák során, valamint az izotópdiagnosztikai laboratóriumban megszerzett elméleti és gyakorlati tapasztalatokat.

Jelölt jelen munkában négy konkrét kérdéskörrel foglalkozott. Tanulmányozta különféle izotópdiagnosztikai eljárások alkalmazhatóságát és szerepét autoimmun és gyulladásos reumatológia betegségeiben, így rheumatoid arthritisben, szisztémás sclerosisban, nem-differenciált autoimmun kollagenózisban és kevert kötőszöveti betegségben, keresve az alkalmazott eljárások helyét a diagnózisban, egyes szervi manifesztációk korai felismerésében, valamint a differenciáldiagnosztikában. Elemezte a kimutatott eltérések esetleges prognosztikai szerepét. Jelölt felmérte hazai populációban a D3 vitamin ellátottságot és a D3 vitamin hatásait osteoporosisban és immunmediált reumatológiai betegségeiben. Tanulmányozta psoriasisban a társbetegségek gyakoriságát és a TNF-alfa gátlók kardiális hatásait. Végül vizsgálta, hogy milyen hatással van osteoporosisos betegekben a csontsűrűsége (BMD) és a törési kockázatra, ha a kezelésben a szoros kontroll elvét alkalmazzák.

Tartalmilag:

A témaválasztás fontos és aktuális. Gyulladásos reumatológiai betegségeiben kiemelkedő szerepe van a korai diagnosztikának és a prognózis felmérésének, hiszen ezek terápiás konzekvenciával járnak. A D3 hormonról ismereteink jelentősen gyarapodtak az elmúlt néhány évtized során mind a csontanyagcserére, mind az immunrendszer működésére gyakorolt hatása vonatkozásában. Arra is fény derült, hogy a lakosság jelentős hányadában a D3 vitamin ellátottság különböző mértékben csökkent, mely népbetegségek kialakulására teremt hajlamot. Az ötlet, mely szerint a D-vitamin hiány következtében kialakuló szekunder hyperparathyreosis magyarázatot szolgáltat a biszfoszfonát rezisztencia kialakulására és az, hogy az alfa-kalcidol kezelés ezt áttörheti, kifejezetten elegáns felvetés. A komorbiditások, ezek között is a kardiovaszkuláris események és az erre hajlamosító kóros elhízás, metabolikus szindróma jelentős hatással vannak a gyulladásos reumatológiai betegségek lefolyására, aktivitására és a betegek túlélésére. A gyulladásos mediátorok viszont hatással vannak a szív-érrendszeri folyamatokra. A TNF alfa és inhibítorainak megítélése az irodalmi adatok és a gyakorlati tapasztalatok alapján sem teljesen tisztázott, ezért ennek a kérdéskörnek az elemzése hiánypótló szerepet tölt be és gyakorlati jelentőségű, hiszen reumatológiában a TNF-gátlókat alkalmazták elsőnek biológia terápiaként és a kezelésben való felhasználásuk mai napig sem veszített népszerűségéből. Az osteoporosis és a patológiás csonttörések népegészségügyi jelentősége kiemelkedő, különösen egy előregedő társadalomban. A kezelés költségei magasak. Ezért fontos a kezelés kapcsán az adherencia. Rheumatoid arthritisben és psoriasist kísérő arthritisben már igazolást nyert a szoros kontroll hatásossága, mely Jelölt eredményei szerint osteoporosisban is kimutatható.

Formailag:

A doktori mű formailag mindenben megfelel a támasztott követelményeknek. A dolgozat nyelvezete világos, érthető, szakszerű, könnyen olvasható és élvezetes. A magyar és idegen szavak írásmódja néhány kivételtől eltekintve következetes és helyesen alkalmazott (pl.

cardiovascularis, kardiovaszkuláris). Nyelvhelyességi (pl. indexxel) és szerkesztési hibák kis számban lelhetők fel.

A mű összesen 169 számozott oldal terjedelmű. A szokványos fejezeteket tartalmazza. A Bevezetés a témában járatos olvasó számára is érdekes, élvezetes, logikus és mindenre kiterjedő felvezetést tartalmaz. A tanulmányozott témával nem foglalkozók számára adekvátan vázolja fel az irodalomban már publikált eredményeket. Egyúttal rávilágít azokra a pontokra, amelyekre még keressük a választ. A bevezetés alapján a Célkitűzések szinte maguktól értetődően olyan kérdéseket vetnek fel, melyek a doktori mű megírásakor még „fehér foltok” voltak. A kutatási célok megfogalmazása világos. A Módszerek fejezetben széleskörű metodikai jártasságról tesz bizonyosságot az izotópdiagnosztikától az echokardiográfián keresztül a csontbiokémiai markerek és az osteodensitometria alkalmazásáig. Az alkalmazott Módszerek leírása pontos, alapos. Jól mutatják, hogy a Jelölt elméletben és gyakorlatban is jártas az adott metodikák területén. Jól ötvözi az eljárások kiválasztásakor az izotóp laboratóriumi, reumatológiai és immunológiai ismereteit, melyeket a belgyógyászra jellemző módon rendszerez. A Betegek és vizsgálati csoportok leírása, jellemzése, behatárolása jól követhető, logikus. A bevonás és kizárás feltételeit körültekintően választotta meg. A jól definiált restriktciók miatt az esetszám néhol alcsoport elemzésre nem nyújtott lehetőséget. A Statisztikai módszerek korrektek, adekvátak. Az Eredmények bemutatása világos, érthető, interpretálásuk kellően visszafogott. A kapott eredmények megértését, szemléltetését 17 táblázat és 41 ábra segíti, amelyek önmagukban is értelmezhető adatokat, információt tartalmaznak. A Megbeszélésben szolgáltat magyarázatot a kapott eredmények jelentőségére. Összeveti saját eredményeit a nemzetközi irodalomban publikáltakkal, rámutatva a korábbi eredmények esetleges hiányosságára, illetve, hogy a jelen kutatás hol tudott a korábbiakhoz képest új információval szolgálni. A dolgozatot 377 irodalmi hivatkozás zárja, melyek igényesen kerültek kiválasztásra, a téma szempontjából relevánsak és tartalmazzák hazai szerzők nemzetközi szinten elismert eredményeit is.

Jelölt kutatási eredményeit nemzetközi és hazai lektorált közleményekben, elismert színvonalú folyóiratokban publikálta. Az értekezés alapjául szolgáló 24 in extenso közleményből 13 idegen nyelvű és 11 magyar nyelven jelent meg, melyek közül 13 első és 7 utolsó szerzős. Ezek impakt faktora 24,698, idézettségük 304, független idéző: 277.

Tudományos inextenso közlemények száma az MTMT adatbázisa szerint 2020 01 30.-án 71, ebből 31 első és 20 utolsó szerzős. Ezen túl 3 könyvrészlet és 7 egyéb közlemény gyarapítja a publikációit. Összes hivatkozásuk 554, független hivatkozások száma 503, Hirsch index: 13.

Új megállapításként a következőket fogadom el:

I. Az izotópdiagnosztikai vizsgálatok vonatkozásában

1. Szisztémás sclerosisban a Ga-67-citráttal végzett myocardium szcintigráfia során észlelt fokozott radiofarmakon felvétel az idősebb és késői betegségkezdettel jellemezhető populációban alkalmas lehet a myocardialis manifesztáció korai kimutatására és kedvezőtlenebb prognózis előrejelzésére.
2. Az ízületek jelzett leukocyta szintigrafiás vizsgálata képes differenciálni a gyulladásos és degeneratív folyamat között. Kvantifikálása terápiás döntésben nyújthat segítséget.
3. A nyelőcső szintigráfia MCTD-s betegekben segíti az oesophagus motilitászavarának korai felismerését, UCTD-ben pedig prognosztikai értékkel bír definitív autoimmun kórképbe

történő kifutásra vonatkozóan.

II. A D3 vitamin ellátottság és szubsztitúció osteológiai és immunológiai hatására vonatkozóan

1. Osteoporosisban meghatározható egy olyan PTH szint, amely biszfoszfonát rezisztenciát eredményez, és amely érték felett a D3 vitamin raktárak feltöltése javíthatja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát.

2. PsA-ban negatív korreláció igazolható a perifériás (DAS28) és az axiális (BASDAI) betegségaktivitás jellemző paraméterekkel. A szisztémásan alkalmazott alfa-calcidol immunmoduláns hatást fejt ki és javíthatja a PsA kezelésének hatékonyságát.

III. A psoriasisban (PSO) észlelhető társbetegségek és a TNF-alfa gátlók kardiális hatása témakörben

1. Psoriasisban a betegség kezdetkor az életkor alapján korai és késői betegségforma különíthető el. Előbbiben a reumatológiai és pszichiátriai, utóbbiban a kardiovaszkuláris komorbiditások jellemzőbbek.

2. Kezeletlen PSO betegekben szubklinikus myocardium diszfunkció igazolható (szignifikánsan rosszabb a jobbkamra szisztolés és globális funkciója), melyet TNF-gátló kezelés javít. Ez alapján a TNF-alfa inhibitorok alkalmazásának kardiológiai szempontú restriktójának újragondolása szükséges.

IV. Osteoporosisban a szoros kontroll elvének alkalmazása vonatkozásában

1. A betegek gondozása és a csontátépülés biokémiai markereinek három havonkénti reguláris kontrollja javítja a terápiás adherenciát.

Bírálóban felmerülő észrevételek, kérdések:

- A tanulmányozott 4 témakör sorrendje a doktori értekezés során konzekvensen alkalmazott. Ez a felosztás valamennyi fejezetben megtalálható, amely kiváló didaktikai megoldás, a Bíráló számára jól követhetővé teszi a gondolatmenetet. Bár a témakörök sokrétűen összefüggenek, Bíráló szerint az 1-2-4-3 sorrend logikusabbnak tűnik.
- Több helyen használja a diagnosztikai kritérium elnevezést, de klasszifikációs kritériumokról van szó.
- Szisztémás sclerosisban (SSc; inkább ezt használjuk a PSS elnevezés helyett) a Ga-scan mellett elvégzett MRI utalt-e a szívizom érintettségére, vagy az MRI csak a nyirokcsomók izotóp vizsgálatot zavaró hatásának kizárására korlátozódott? Az MRI egyre kiterjedtebben alkalmazott a szívizom betegségeinek vizsgálatára. Ennek fényében hogyan látja és hová pozicionálja a Ga-scan szerepét a kardiális MRI-hez viszonyítva?
- RA-ban a HMPAO vizsgálatot és az anti-granulocita scant össze lehet-e vetni? Az utóbbi technikailag nehezebb és megterhelőbb a beteg számára. Helyettesítheti-e a HMPAO scan?
- MCTD-ben a nyelőcső scan szignifikánsan érzékenyebb, mint a Rtg. Mi lehet a magyarázata annak, amikor a Rtg pozitív a scan pedig negatív? (Isd 80.o. 5.1. Táblázat) UCTD-ben a pozitív nyelőcső scan utal-e a definitív CTD kifutásának várható irányára (SSc, MCTD) vagy pusztán az UCTD progresszióját jelzi?

- Mi a magyarázata a PTH eltérő hatásának a lumbális gerincen és a femurnyakon mért BMD értékekre? (Isd pl. 88.o. V.14. ábra)
- A PsA betegek immunstátusának vizsgálatakor össze kellett volna vetni induláskor az alfa-calcidollal kezelt és nem kezelt betegcsoport immunológiai paramétereit. (Isd. 91. és 92. o. V.3.- és V.4. Táblázat 0. havi értékeit) Mi támasztja alá azt a megállapítást, hogy „az életkor nem befolyásolja az immunstátust”?
- Van-e arra vonatkozó elképzelése, hogy azon immunparaméterek, amelyekben alfa-calcidol hatására kedvező irányú változás következett be a 0. és 3. hónap között, azok a 6. hónapra kezelés ellenére miért álltak vissza az induláshoz közeli értékre? (pl. 92.o. V.18. ábra) Mi lehet a magyarázata, hogy alfa-calcidollal nem kezelték bár nem szignifikáns mértékben, de csökkent az aktivált (CD3/CD69 poz) T sejtek aránya?
- Nem hagyható figyelmen kívül PsA-ban, hogy az axiális forma (kiszívületi arthrosis és szalagmeszesedés következtében) a lumbális gerincen mért BMD-t befolyásolhatja. Nem lehet, hogy ezért találta magasabbnak a L BMD-t PsA-ban PSO-hoz viszonyítva? (Isd 99.o. V.24. Ábra)
- Minor észrevétel, hogy néhány ábrán az X és y tengely elnevezése, feliratozása, vagy a mértékegysége hiányzik. Ezeket pótolni kell. (pl: 1.) 77.o. V.4. ábra: y tengelyen synovitis. Mit jelentenek a számok 1 és 20 között? 2.) 87.o. V.13. ábra: y tengely mértékegysége?, 3.) 96.o. V.21. Ábra: y tengely mértékegysége, jo. grafikonon az x-tengelyen a BMI mértékegysége?, 4.) 97.o. V.22. ábra jo. y tengelyen a BSA % rövidítést magyarázni kell, 5.) 99.o. V.24. ábra: BMD mértékegységét az y tengelyen fel kell tüntetni, 6.) 100.o. V.25. Ábra: y tengelyen aBMD, x tengelyen az életkor értékegységét fel kell tüntetni,)

Mindezek a kérdések a dolgozat lényegét nem érintik, mindössze azt jelzik, hogy a Bíráló szakmai érdeklődését is felkeltette a doktori munka és az abban foglaltak.

Gaál János MTA doktori pályázata új eredményekkel gazdagítja a reumatológiai ismereteket, a tudományterületet. Megfigyelései elméleti és gyakorlati jelentőségűek. A munka mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel az MTA doktora fokozat elnyerésével szemben támasztott követelményeknek, melynek nyilvános vitára bocsájtását és a Magyar Tudományos Akadémia doktora cím odaítélését messzemenően javaslom.

Budapest, 2021. január 23.

Prof. Dr. Kiss Emese

egyetemi tanár, az MTA doktora