

Opponensi bírálati vélemény **Dr. Csutak Adrienn** „*Könny és corneális biomarkerek szerepe szemészeti és szisztémás betegségek korai diagnosztikájában*” című MTA doktori értekezéséről

A cornea lézeres korrekcióját követő szövődmények és a diabetes mellitus során kialakuló retinopátia patogenezise a mai napig is csak részlegesen ismert, az érintett betegek nagy száma miatt a területtel kapcsolatos alapkutatások, állatmodellek, szűrőprogramok és a kapcsolódó klinikai kutatási területek nagy figyelmet és hozzáértést igényelnek. Dr. Csutak Adrienne és munkatársai ezeken a területeken kezdték meg alap- és klinikai-kutatói pályafutását, majd a Debreceni Egyetem több tanszékével együttműködésben folytatta szakmai tevékenységét. Tevékenységét kezdetektől fogva jellemezte a nyitottság az alapkutatás, az állatmodellek és modern elemzési területek felé, így nem meglepően újabb eredményei modern klinikai vizsgálóeljárásokkal és azokkal kapcsolatos korábban nem, vagy csak korlátozottan vizsgálható klinikai kérdésekkel kapcsolatosak. A bíráló bizottság előtt fekvő doktori mű egy értékes szeletet mutat be a főként a DE Szemészeti Klinika és elméleti intézetekben működő kutatócsoportok, valamint egyes külföldi kutatóhelyek közös munkásságáról, melynek központjában a szaruhártya refraktív lézersebészeti beavatkozásaival kapcsolatos szövődmények patogenezise, a diabeteses retinopátia szűrővizsgálatára alkalmas módszerek fejlesztése és az ezekkel kapcsolatos kérdések állnak. Kiemelendő, hogy a szerző folyamatosan, egész pályafutása alatt magas színvonalú alap- és klinikai kutatások résztvevője volt, kutatási eredményeit sikeresen ültette át a napi betegellátási gyakorlatba, melynek legfontosabb mérföldköve a plazminogén aktivátor inhibitor 2-es típusának terápiás alkalmazása (és az azzal kapcsolatos szabadalom). Fontos megemlíteni, hogy munkája során kiemelkedő jártasságú elméleti és klinikai kutatócsoportokkal tudott együttműködni (itthon és külföldön), ami nagy mértékben hozzájárult kutatásai színvonalának növeléséhez.

A mű témaválasztása rendkívül aktuális, szerkezeti felépítése és következtetései hűen tükrözik a hosszú elméleti és klinikai kutatómunkát. Az értekezés világosan szerkesztett mű, a szerkesztés vezérfonala a bemutatott eredeti munkák és eredmények (cikkek) sorrendisége.

Általános bírálat

Formai szempontok

Az értekezés formai szempontból megfelel a doktori művekkel szemben támasztott kritériumoknak, a szerző világosan tagolt fejezetekben tárja az olvasó elé munkája összefoglalását, konkrét célkitűzéseit, azok hátterét, majd a részletes „Anyagok és módszerek”, „Eredmények” és „Megbeszélés” szakaszokban következik a mű lényegi része. Felsorolásra kerülnek az új eredmények és azok gyakorlati alkalmazásai is. Dolgozatát 324 adekvát tételt felsoroló irodalmi hivatkozási lista zárja. A mű magyar nyelven, összesen 152 számozott oldalon készült el, melyet 32 számozott ábra és 21 számozott táblázat illusztrál. A doktori mű nem tartalmazza azokat a cikkeket, amelyek eredményeire közvetlenül épül, ezekre a cikkekre mindig az eredmény bemutatása során, a szövegben található utalás (a doktori mű alapját képező cikkek bibliográfiája a referencialistában szerepel). A doktori mű alapját képező 11 saját cikk és 2 szabadalom fordított időrendi listán sorolja fel az értekezés végén.

A dolgozat nyelvezete egységes, a szöveg jól követhető, a legtöbb helyen olvasmányos, azonban néhány résznél a mondat szerkesztés és a feleslegben használt vesszők azt a benyomást keltik az olvasóban, hogy a szöveg angol nyelvről került "visszafordításra". Elütést vagy hibát csak elvétve lehet találni a dolgozatban, ezek részletezésétől eltekintek, ugyanis a szöveg értelmezését nem zavarják.

Scientometriai szempontok

Az értekezés részét képezi az MTMT adatbázis 2020. július 2-i összefoglaló táblázatának másolata, melyből az derült ki, hogy Dr. Csutak Adrienn teljes munkássága során 45 tudományos dolgozat (ebből 35 eredeti szakcikk), 1 szakkönyv (szerkesztés), és 2 könyvrészlet (szerző) megírásában vett részt, az összes tudományos közleményre kapott független hivatkozások száma 485. A PhD fokozat megszerzése, tehát 2002 óta publikált cikkekre kapott összes független hivatkozások száma 467. Az értekezéshez felhasznált 11 cikk közül 10 esetben állapítható meg jelölt vezető szerepe (első vagy utolsó szerző). Mindezen mutatók alapján megállapítható, hogy jelölt tudományos aktivitása megfelelő, meghaladja az MTA doktori eljárásban elvárt küszöbértékeket.

Részletes bírálat, kérdések

1, *Az uPA és a PAI-2 haze kialakulásában játszott szerepével kapcsolatos kérdések:*

Az új eredmények (6.1. szakasz) között a következő állítás szerepel: "...a komplikált sebgyógyulás (haze)...szerin proteáz inhibitor alkalmazásával indukálható". Nem találtam a doktori műben ezzel kapcsolatos eredményeket vagy elemzést. Az 51. oldalon a szövegben szerepel, hogy az aprotininnal kezelt állatszemek esetében haze kialakulása volt megfigyelhető, azonban a hivatkozás a 11. ábrára történik, amely az uPA aktivitás posztoperatív kinetikáját mutatja (és nem a haze kialakulásának arányát). Szintén nem találtam olyan eredményt, ami az új eredmények között felsorolt következő állítást támasztaná alá: "A haze kialakulása.....szignifikánsan csökkenthető uPA lokális (szemcsepp) pótlásával." Az erre vonatkozó táblázat a 187-es sorszámon felsorolt cikkben megtalálható, miért nem kerültek be ezek az eredmények a doktori műbe?

2, *Az uPA és a PAI-2 hatásával kapcsolatos kérdés:* a 6.1-es "Új eredmények" pontban felsorolt összefoglalás szerint mind az uPA (szemcsepp), mind a rekombináns PAI-2 (szemcsepp) hatására csökkent a haze kialakulásának rizikója vagy súlyossága. Az uPA hatása a plazmin aktivitásának fokozása, míg a PAI-2 a plazmin inhibitora. Kérem oldja fel ezt a látszólagos ellentmondást, ami abból adódik, hogy a plazmin aktivitásának fokozása és csökkentése is azonos irányba ható biológiai választ okoz eredményei szerint!

3, *Az adatok bemutatásával és elemzésével kapcsolatos kérdések*

A corneális rekonstrukciós műtétekkel kapcsolatos kísérletek bemutatásánál (4.1 fejezet) számos esetben átlag és szórás értékekkel táblázatban (vagy oszlop diagrammon) mutatja be az eredményeit. Sok esetben nincs feltüntetve a csoportok elem/esetszáma, és pl. 7-8. táblázat (és 21-22. ábra is?) esetén az átlag standard hibáját tünteti fel, nem is a szórást. A szórás (és máskor a SEM) esetenként (pl. 15. ábra) olyan nagy, hogy már pusztán ebből a tényből is kiolvasható, hogy nem normál eloszlású mintához tartozik. A 60. oldalon a könnymintákban mért uPA aktivitás leírása során az eloszlás bimodális jellege miatt az adatait két csoportra bontotta az elemzéshez (mérhető és nem mérhető aktivitás). Elképzelhető, hogy a 4. táblázatban bemutatott könny PAI-2 szintek is bimodális eloszlásúak voltak (pl. műtét előtt csoport n=41, átlag 19,8, SD 23,4, min. 0), és előfordultak mérhetetlenül alacsony szintek? Ha volt ilyen csoport, azonos következtetéseket vontak volna le, ha ezeket az adatokat is (helyesen) elkülönített csoportokban vizsgálgják, hasonlóan az uPA analízishez?

További észrevételek

Nem világos, hogy a 3. táblázatban a "haze" oszlopokban szereplő számok pontosan mit takarnak. A táblázat címe "kezelést követően kialakult haze", míg az eredeti cikkben "haze grade" szerepel. A doktori műben nem találtam pontos leírást a haze súlyosságát értékelő

pontrendszeréről, pedig ezek az eredmények fontos részét képezik a műnek. Hivatkozás történik Hanna 1960-as cikkére, utánaolvasással megállapítható, hogy egy 5 fokozatú pontskála kerülhetett alkalmazásra. Ezt a skálát változtatás nélkül használták? A 7-8. táblázatok esetében is hasznos lett volna utalás, vagy rövid leírás, hogy mit is jelentenek az adott pontértékek. A 7. és 8. táblázatokban szintén átlag és standard hiba értékek szerepelnek, ami megkérdőjelezhető egy 5 értékű ordinális változó esetén. Nem próbálták megismételni az elemzést úgy, hogy a változót kategorikusnak tekintették (Chi-square test for trend)?

Új megállapítások

A fenti kérdésekre adott válaszoktól függetlenül a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el a következőket:

- A szaruhártya refraktív lézerkezelését követően fellépő komplikált sebgyógyulás és haze patogenezisének és kezelésének vizsgálatához könnyű uPA és PAI méréseket állított be (humán vizsgálat és nyúl modell). A posztoperatív időszak jellemző uPA és PAI értékeit megmérte, valamint leírta a jellemző mintázatokat is a szövődménymentes és szövődményes állapotokban. Felismerte, hogy a kísérleti állatok vemhessége jelentős rizikófaktor a posztoperatív haze kialakulása szempontjából, valamint fokozott a haze rizikó csökkent uPA expresszió vagy a fokozott PAI-2 koncentráció esetén.
- A lokális PAI-2 kezelés csökkentette a vegyi sérülést követően kialakuló haze súlyosságát nyúl modellben.
- Értékes könnyű proteomikai és képalkotó (fundus képanalízis) vizsgálatokat végzett a diabeteses retinopátiával kapcsolatban, igazolta, hogy kombinált (biomarker és képanalízis) vizsgálattal és elemzéssel javítható lenne a szűrési program hatékonysága.
- Vizsgálataival elsőként írta le corneális konfokális mikroszkópiával a korai progresszív corneális idegrost morfológia károsodás jeleit 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő fiatalokban.
- Igazolta, hogy a hagyományos (45 fokos) és az ultraszéles (200 fokos) kamerákkal készített digitális fundusfotók osztályozása egyezést mutatott a vizsgált makulaelváltozások vonatkozásában.

Összefoglalás, javaslat

Tekintettel arra, hogy jelölt kiterjedt kollaborációban sikeres elméleti és klinikai kutatómunkát végzett az elmúlt években, és hogy korábbi tudományos fokozata megszerzése óta végzett önálló munkássága magas színvonalú és kellően bizonyított, valamint a fent felsorolt pontok vonatkozásában új, hiteles és eredeti tudományos megfigyelésekkel járult hozzá a cornea lézeres korrekcióját követő szövődmények és a diabetes mellitus során kialakuló retinopátia patogenezisének kutatásokhoz, javaslom az értekezés nyilvános vitára tűzését, és sikeres védelem esetén részére az *MTA doktora* cím odaítélését.

Prohászka Zoltán

Budapest, 2021-07-12

MTA doktora

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Kutatólaboratórium

Tel.: (1)-3551122/7379 vagy 06-20-8250962 FAX: (1)-2129351

e-mail: prohaszka.zoltan@med.semmelweis-univ.hu