

Bírálat

Dr. Csutak Adrienne

KÖNNY ÉS CORNEÁLIS BIOMARKEREK SZEREPE SZEMÉSZETI ÉS SZISZTÉMÁS BETEGSÉGEK KORAI DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés fontos, új biomarkereket vizsgált állati és emberi könnyben és corneában fotorefraktív kezelések és sérülések után illetve cukorbetegekben. Elért eredményei a későbbiekben klinikailag potenciálisan hasznosíthatók lehetnek: szaruhártya refraktív sebészete után kialakuló cornea homályok előrejelzésében illetve kivédésében, szaruhártyafekélyek gyógyításában, cukorbeteg szemészeti szűrésében.

Az elvégzett kutatás széleskörű, számos új eredményt ért el. Az értekezés hiteles adatokat tartalmaz, a levont következtetések mértéktartóak. A jelölt az értekezésben leírt kutatási eredményeit 10 közleményben rangos folyóiratokban publikálta, amelyek összesen 23,692 impakt faktort hoztak, amelyből közel 83%-ot első vagy utolsó szerzőként jegyez (8,983 IF első szerzőként, 10,621 IF utolsó szerzőként). Utolsó szerzőként való erős megjelenése mutatja a fiatalokat támogató munkacsoport vezetői sikerességét is. Emellett munkája 2 szabadalom bejegyzéséhez is vezetett. Összesen egyébként 54 közleménye jelent meg, amelyek Hirsch indexe 16, független idézeteinek száma pedig 485.

Az értekezés megfelel a formai követelményeknek, amely 10 fejezetre osztott és 152 oldal terjedelmű. Ebből az érdemi kifejtés 102 oldalt tesz ki. A megértést 32 ábra és 21 jól szerkesztett táblázat segíti. Az irodalomjegyzék bőséges, 324 tételt tartalmaz. A dolgozat nyelvezete megfelel a magyar tudományos szokásoknak, kevés gépelési hibát tartalmaz.

Részletes megjegyzéseim, kérdéseim.

A 14. oldalon helyesen említi, hogy Sato a cornea belső oldalán végezte a bemetszést a myopia csökkentésére. A teljesség igénye megkövetelné, hogy a bemetszés helyét a másik két említett refraktív sebészeti módszer (Barraquer, Fjodorov) esetén is megadná.

A szaruhártya különböző refraktív lézersebészeti beavatkozásainak egyébként helytálló bemutatását túlzottan részletesnek ítélem, mivel ennek jelentős (technikai adatokat bemutató) része nem kapcsolódik szorosan az értekezés témájához (1.3.1.-1.3.3.).

Hiányolom, hogy a cukorbetegség és szemészeti szövődményeinek epidemiológiai bemutatásakor az új és populáció alapú hazai adatokat nem említi (a hazai RAAB-DR study magyar és angol közleményeit nem citálja). Hasonlóan hiányzik a hazai vonatkozások említése a cukorbeteg szemfenéki szűrésére, a hazai működő telemedicinális szűrésekre vonatkozóan (lásd pld: Magyar Belorvosi Archivum 2010;63:81-6., Journal of Telemedicine and Telecare 2015;21:167-73., IME 2019;18:46-51., Szemészet 2019;156: 109-18.). A szerző figyelmébe ajánlom a legfrissebb vonatkozó hazai költséghatékonysági publikációt is, habár ezt nem hiányolom, hiszen valószínűleg megjelenése az értekezés leadásával egybeeshetett (Br J Ophthalmol. 2020 Aug 11).

Az említett hiányok ellenére mindenképpen dicséretes viszont az, hogy jelölt nemcsak az angol nyelvű irodalmat ismeri, használja és idézi, hanem számos magyar szerző magyar és angol közleményét is bevonta munkájába (ami nagyon jó lenne, ha általánosan is jellemző lenne a hazai szemész kutatókra).

A 32. oldalon azt írja: „Azon könnyminták kerültek felhasználásra, ahol a szekréciós sebesség 5-15 μ l/perc volt.” Kérdésem: Milyen módszerrel mérték vagy becsülték meg a könnytermelés sebességét?

A terhesekben végzett urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) szint meghatározások esetén az esetszámok az egyes mérési időpontokban jelentősen eltértek (37-38. oldal). Kérdéseim: Hogyan biztosították az összehasonlíthatóságot. Mivel magyarázható a 3 kizárt kiugróan eltérő érték? Észleltek-e ebben időbeli halmozódást (pld vizsgálatok időpontja, vagy terhességi stádium szerint)?

Mivel cukorbetegekben végzett könnymintagyűjtések kontroll csoportjának életkora sokkal alacsonyabb volt, mint a betegeké (41. oldal), az a kérdés merül fel, hogy ismert-e, hogy egészségesekben a könnyminta összetétele minként változik az életkorral (22 év vs 64 év) a vizsgált paramétereket illetően, illetve, hogy az eltérő életkor hozzájárulhatott-e az észlelt eltérésekhez.

A tanuló algoritmusok fejlesztéséhez illetve teszteléséhez különböző személyek mintái szükségesek. A leírásból (43-45. oldal) nem egyértelmű, hogy hány mintát használtak a fejlesztéshez illetve hányat a teszteléshez, és hogy volt-e közöttük átfedés.

A széles látószögű kamera validálására a DR és AMD esetében hasonló méretű jellemző elváltozások alapján AMD-s betegeket vizsgáltak (47-50. oldal). Azonban a MA-k és a drusenek színe illetve háttérhez viszonyított színkontrasztja nagyon is eltérő. Véleményük szerint áthidalható-e ez a különbség, és az AMD-s eredmények ennek figyelembe vételével is általánosíthatók-e a DR szűrésére?

A 21. ábra és a 7. táblázat egymással ellentétes eredményeket közöl, mert az ábrán majdnem minden vizsgálati időpontban a kezelt csoportban mutat kifejezettebb haze-t, míg a táblázat ezzel ellentétesen, a kontrollokban. Ugyan az eltérés nem szignifikáns, de mégis tisztázandó, hogy melyek a valós adatok? Mi az ellentmondás magyarázata?

Zavaró, hogy fordított színekkel jelölte a kezeltet és kontrollokat a 22. ábrán a 21. ábrához viszonyítva.

A 23. ábra típusa nem felel meg a kontextusnak, mert olyan csoportokat köt össze vonallal, amelyek egymástól függetlenek. Ilyen vonaldiagram időbeli változás bemutatására lett volna alkalmas, de a jelen esetben pld. oszlopdiaagram alkalmazása volna inkább helyénvaló. Az egészségesekre vonatkozóan nem tüntetett fel statisztikai eltérést, sem a szövegben, sem az ábrán. Kérdésem: Az egészségesek értékei nem mutatnak szignifikáns különbséget egyik DR alcsoporttal szemben sem?

24. ábra és 10. táblázat. Érdemes lett volna a rövidítések (N, NP, P) jelentését az aláírásban megadni, attól függetlenül, hogy ez már szerepelt egy korábbi alfejezet ábraaláírásában.

4.2.1.1. Kérdésem: létezik-e, illetve vizsgáltak-e olyan könny alkotórészt, amely bizonyítottan azonos koncentrációjú egészségesekben és DR különböző stádiumaiban szenvedőkben? Ha igen, akkor ennek értéke illetve követése referencia-kontrollként szolgálhatna annak bizonyítására, hogy a DR súlyosságával párhuzamosan észlelt nagyobb koncentrációk, nem a könny „besűrűsödése” miatt mérhető relatív növekedések, hanem valóban többlettermelődést jelentenek. Ugyanitt azt írja jelölt, hogy „*a könny teljes fehérje tartalma proliferatív DR esetén szignifikánsan csökken*”. Kérdésem: Ez saját vagy irodalmi adat? Saját vizsgálatukban is észlelték a könny teljes fehérjetartalmának csökkenését?

A 25. ábra (a 23. ábrához hasonlóan), mintegy növekedésként mutatja be a könnyfehérjék expressziós változásait, holott tulajdonképpen nincs szó változásról vagy növekedésről, mert a 3 csoport egymástól független keresztmetszeti mintavétel. Tehát nem személyek életét, és bennük a DR súlyosságát és következményeit követték időbelileg az N stádiumtól a P stádiumig eltelő 1-2 évtizeden át, hanem egymástól független 3 súlyossági mintát hasonlítottak össze, és a súlyosabb esetekben nagyobb expressziós értékeket találtak. Tehát pld. a könny lakritin tartalmáról helyesebb lenne azt mondani, hogy 2,5-ször nagyobb a P csoportban, mint a NP csoportban, ahelyett, hogy 2,5-szeres növekedést mutat be eredményként. Az más kérdés, hogy a megbeszélésben már elfogadható, hogy az eredményeket úgy interpretálja, hogy azok feltételezhetően a betegség súlyosságának romlásával együtt járó változások következményei.

A 4.2.2. alfejezetben a gépi tanulólendszereket mutatja be, ahol a DR fennállásának azonosítását vagy elvetését mikroaneurizma jelenlétére alapozták, amellyel nagyon széles kör kiszűrése lehetséges, a háttér retinopátiától a súlyos állapotokig. A Megbeszélésből tudható, hogy a módszert előszűrésként kívánja alkalmazni, és a biztosan normális eseteket elkülöníteni (amely képeket nem kell emberi értékelésre küldeni), amelyre a módszere alkalmas is. Ezzel kapcsolatban és a kombinált módszertannal kapcsolatban is, a jövőre vonatkozóan, a következő kérdések merülnek fel: Elérhetőnek tartja-e, és hogyan, hogy módszertanával a szűrés során a kezelést igénylő (vagy nem igénylő) eseteket is azonosítsák? A kifejlesztett módszertan mennyiben alkalmas a diabeteszes makula odema (DMO) kimutatására? Ha jelen formájában nem alkalmas erre, akkor: lehet-e és miként lehet a módszert ilyen irányban kiterjeszteni? A cukorbeteg makula odemájának szűrése azért fontos, mert a DR bármely stádiumában jelentkezhetsz, független a DR súlyosságától, és mint tudjuk, igen sok cukorbetegben éppen a DMO vezet a látásromláshoz.

A 83. oldalon nem világos a következő mondat jelentése: „Drusen kategóriában; a hagyományos digitális képek alapján 77 szemet, még a P200C AF képek osztályozása alapján 74 szemet soroltunk.”

A jelölt 86. oldalon lévő kijelentésének megfogalmazásával nem értek egyet: „*Tekintettel arra, hogy a műtétek szinte "egészséges", mindössze refraktív fénytörési hibával rendelkező szemeken történnek, felmerülő komplikáció kevésbé elfogadható, mint beteg szemek kezelése esetén.*” Nem érzem szerencsésnek a kijelentést, hiszen legfőbb törekvésünk, mind egészségesek, mind betegek esetében a műtétek komplikációinak a lehető legalacsonyabb szintre való csökkentése, amire jelen értekezés is kiváló példát mutat. A komplikáció

kockázata az alkalmazott eljárás velejárója, és abban egyetértek, hogy ezt a kockázatot a fennálló betegségek növelhetik.

Milyen hosszabb távú elképzelései, tervei vannak jelöltnek az uPA terápia gyakorlati bevezetésére?

Új eredménynek ismerem el:

Annak felismerését, hogy az emberi könny urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) mintázat szignifikánsan eltérő refraktív lézerkezelést követő komplikált sebgyógyulás (haze) során, és hogy a haze kialakulás szerin proteináz inhibitor alkalmazásával indukálható.

Annak kimutatását, hogy a haze kialakulási valószínűsége refraktív lézerműtétek után szignifikánsan csökkenthető az uPA lokális pótlásával.

Rekombináns PAI-2 szemcsepp előállítását, és annak bizonyítását, hogy állatkísérletben vegyi sérülést követően alkalmazva csökkenti a haze súlyosságát.

DR-ban szenvedő betegek könnyfilmjében megjelenő olyan specifikus fehérjék azonosítását, amelyek a DR szűrésére potenciálisan alkalmazhatóak könnyminták felhasználásával.

Annak igazolását, hogy az automatizált szemfenéki képeken alapuló szűrőprogramok kombinálása a könny-proteomikai elemzésével javíthatja a szűrőprogramok találati pontosságát.

In vivo corneális konfokális mikroszkópiával észlelhető morfológiai eltérések összefüggésének kimutatását a retinopátia jelenlétével, illetve súlyosságával 1-es típusú diabétesz mellituszban szenvedő fiatalokban.

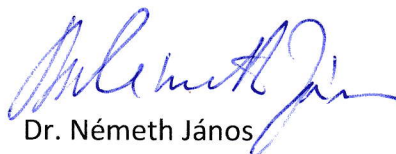
Elsőként dokumentálták fiatal diabéteszes betegek longitudinális vizsgálata során a korai és progresszív corneális idegrost-morfológia károsodást.

Hagyományos (45°) és ultraszéles látószögű (200°) digitális fundusképek makuláris osztályozási eredményeinek összehasonlítását AMD-ben, amelyek jó egyezést mutattak.

Összefoglalva. Dr. Csutak Adrienne értékes és sokrétű kutatást végzett, amelyek új és klinikailag is jelentős eredményekhez és felfedezésekhez vezettek. Olyanokhoz, amelyek további fejlesztések lehetőségét nyitják meg, és amelyek a klinikai gyakorlatban is hasznosíthatók lesznek.

Fentiek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és az MTA doktora fokozat odaítélését.

2021. április 18.



Dr. Németh János
egyetemi tanár
az MTA doktora