

## Válasz dr Decsi Tamásnak

Köszönöm dr Decsi Tamásnak, hogy értekezésem bírálatát elvállalta, nagyon köszönöm a gondos, részletekbe menő kritikai értékelést, valamint pozitív bírálatát.


Megjegyzéseire, kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

1. A formai szerkesztésre vonatkozó kritikát elfogadom. Mivel az értekezésben tárgyalt munkák klinikai, diagnosztikai, biokémiai és immunológiai vonatkozásai éppen az antitestvizsgálatok miatt szorosan összefüggnek egymással, ezek merev szétválasztása a tárgyalás során nem volt mindig lehetséges. Ezért elsősorban arra törekedtem, hogy az eredmények és a hozzájuk vezető probléma megoldási stratégia jól érthető és az adott fejezeten belül is jól követhető legyen. Igaz, hogy az említett, a P.N.A.S-ben 2012-ben megjelent Simon-Vecsei és mtsai közlemény több helyen is említésre kerül, azonban ez a közlemény a cikk fő részén kívül 13 nyomtatott oldal online függelék is tartalmaz (supporting information), a fő eredményeket alátámasztó klinikai megfigyelésekkel, laboratóriumi vizsgálatokkal és szerkezeti modellezéssel. A cikk fő része a transzglutamináz ellenes antitestek epitópjának azonosítására végzett molekuláris biológiai és biokémiai vizsgálatokkal foglalkozik, melyet a 5.4 fejezetben használtam fel. Az 5.6.2 alfejezet viszont a transzglutamináz és egyes gliadin peptidok strukturális hasonlóságát tárgyalja a cikk supplementumában közlésre került szerkezeti modellezés alapján, az 5.5.4. alfejezet pedig a coeliakia antitesteknek az 5.5 fejezet előbbi részeiben leírt sejtbológiai hatásának gátlására végzett kísérletet mutatja be, mely alátámasztja, hogy a megfigyelt biológiai hatások tényleg a transzglutaminázra kifejtett hatás részeként jönnek létre.
2. Az értekezés alapjául szolgáló 61 közleményben nem azonos, de azonos elvek szerint vizsgált és diagnosztizált coeliakiás betegek illetve kontrollok vettek részt, így ezek klinikai jellemzőinek részletes tárgyalását nem tartottam szükségesnek. Ezért alkalmaztam az áttekintő, csupán a betegszámra, életkorra és nemzeti illetőségre (magyar, finn stb.) korlátozódó táblázatot, ahol a CD alatt az adott tanulmányban szereplő kezeletlen coeliakiás betegek számát tüntettem fel. Az említett 3. táblázatban a csillaggal jelölt, kerek zárójelben megadott számok a kezeletlen coeliakiás betegeken felül az adott közleményben glutenmentes diéta mellett (is) vizsgált, nem feltétlen azonos betegek számát jelölik, akik az össz betegszámban nem szerepelnek. Pl. a 8. sorban szereplő 2005-ös, a helyszíni gyorseszteszt alkalmazását értékelő közleményben 137 kezeletlen coeliakiás és 65 kontroll beteg, valamint 84 családtag és ezeken kívül 263 további, már glutenmentes diétát folytató ismert coeliakiás beteg vett részt. Vagyis a zárójelben szereplő szám nem összege a másik kettőnek és nincs hozzáadva az össz betegszámhoz.
3. A 41. ábrán az R, RE és REM mutánsokhoz való kötődésben a manifeszt coeliakiával diagnosztizált (boholyatrófiával rendelkező) coeliakiás betegek savómintái hasonló kötődési mintázatot mutattak, mint a korai fázisban, még a boholyatrófia kialakulása előtt vizsgált latens coeliakiás betegek savómintái. Az ábrán a latens betegeknél mért reakció alacsonyabbnak tűnik, de a különbség sem az ábrán szereplő 11 manifeszt coeliakiás beteghez képest, sem a későbbiekben értékelt nagyobb számú coeliakiás beteghez képest nem volt szignifikáns, így nem beszélhetünk a különbség eltűnéséről. Ez abból adódik, hogy számos manifeszt coeliakiás betegnél is a diagnózis idején nagyon alacsony volt ezekkel a mutánsokkal a reakció és ezért nagy volt a két csoport közötti átfedés.

4. Az 5.8.2. fejezetben más kutatók által mért és közölt IgG transzglutamináz antitest vizsgálatok szenzitivitását és specificitását értékeltük. Az IgG transzglutamináz antitestek kimutatása technikailag nehéz, a háttérreakció néha magas, a meghízhatóság saját korábbi tanulmányaink szerint nagymértékben függ a kalibrátor antitest szintjétől is – nem mindegy, hogy IgA hiányos vagy nem IgA hiányos coeliakiás savó a kalibrátor, mivel az azonos epitópra kötődő IgA interferenciát okozhat. Normál IgA szintű coeliakiás betegeknel ELISA eljárással csak az esetek felében lehet emelkedett IgG transzglutamináz antitest szintet mérni, míg folyékony fázisban, immunprecipitációval végzett izotópos vizsgálatok (RIA) esetén sokkal magasabb a szenzitivitás. A metaanalízis beválogatási kritériumainak 4 olyan gyermekeket vizsgáló közlemény felelt meg, ahol IgG transzglutamináz antitestet mértek (Agardh és mtsai, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41:322-327, Agardh és mtsai. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1276-1281, Bazzigaluppi és mtsai, Dig Liver Dis 2006; 38:98-102, Prause és mtsai J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49:52-58). A négy közlemény a fenti sorrendben 26%, 13%, 99% és 86% szenzitivitást talált. A magas statisztikai heterogenitás miatt értékelésünk során összesített statisztikai mutatókat nem lehetett megadni. Bazzigaluppi RIA eljárással, míg a másik három tanulmány ELISA eljárással mérte az IgG transzglutamináz antitesteket, de mindhárom más-más gyári ELISA-t és más módon készített antigént és kalibrációs görbét használt. Meg kell azt is jegyezni, hogy az Agardh 2007-es és a Prause tanulmányban az elsődlegesen vizsgált teszt a deamidált gliadin peptidek elleni IgG vizsgálata volt, az IgG transzglutamináz antitesteket egyféle referenciaként mérték. Az eredmények azt jelzik, hogy az IgG transzglutamináz antitestmérés ma nemzetközi szinten sincs kellően optimalizálva és standardizálva. Saját, a metaanalízis beválogatási időszaka után megjelent vizsgálatunkban (Dahlbom J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50:140-6) úgy találtuk, hogy az ELISA vizsgálatokkal kapott IgG transzglutamináz antitest pozitívítási arány a betegcsoport klinikai tüneteinek súlyosságától is függ, alacsony a mérsékelt emésztőszervi tünetekkel vagy bőrtünetekkel jelentkező nagyobb gyermekeknel (67%), míg magas a súlyos malabszorpcióval járó kisdedkori manifesztációnál (100%), akkor is, ha a cut-off értékeket optimalizáljuk, mely alacsonyabb a gyártó által megadott értéknél. Ezért a fenti négy vizsgálatban a nagyfokú különbségek a technikai okok mellett a beválogatott betegcsoportok összetételében lévő különbségekből is adódhattak.

5. Az új megállapítások javasolt összevonásával egyetérték.

Budapest, 2013. május 23.



Dr Korponay-Szabó Ilma