

**Dr Korponay-Szabó Ilma Rita**

**„A humorális immunválasz coeliakiában”**

című MTA doktori értekezéséről.

Dr Korponay-Szabó Ilma Rita coeliakia betegséggel kapcsolatos kísérletes és klinikai vizsgálatainak összefoglalásaként nyújtotta be fenti címmel MTA doktori értekezését. Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Gyermekegészségügyi Intézetében és a Heim Pál Gyermekkorházban végezte – jelentős részben külföldi együttműködések, hazai- és nemzetközi pályázati források felhasználásával.

A coeliakia (lisztérzékenység) Magyarországon sem ritka, és az érintettek számára egész életen át tartó diétát megkövetelő, súlyos formájában pedig hiányállapotokhoz, kóros soványsághoz, extrém esetben – főként a szövődmények miatt – akár halálhoz vezető betegség. Az európai populáció mintegy 1%-át érinti, jelölt saját reprezentatív adatai szerint Magyarországon a 6 éves gyermekek között 1.4% a gyakorisága. Ezzel az egyik leggyakoribb autoimmun betegségnek tekinthető.

A betegséget a kalászos gabonafélékben lévő gluten fogyasztása provokálja arra genetikailag hajlamos egyéneknél. Az autoimmun reakció fő célpontja a vékonybél, de gyakori egyéb szervek érintettsége is. A glutenfogyasztás megszüntetésével az autoimmun folyamat leállítható, a szövődmények is javulást mutathatnak. A gluten-intoleranciáért felelős egyetlen gén jelenleg nem ismert.

Jelölt célul tűzte ki a coeliakia autoantitestek betegségben betöltött szerepének vizsgálatát, a molekuláris szinttől kezdődően a diagnosztikáig és a klinikai betegellátásig. A tudományos munka az alábbiakra terjed ki.

- 1) Vizsgálta az immunfluoreszcens módszerrel detektálható hagyományos coeliakia autoantitestek (endomysium, reticulín, jejunális antitestek) antigénjeit, potenciális megegyezőségüket a 2-es típusú szöveti transzglutamináz enzimmal,
- 2) a 2-es típusú transzglutamináz fehérje szerkezetét, antitestkötő epitópjainak szerkezetét,
- 3) a coeliakia autoantitestek keletkezési mechanizmusát és patogenetikai szerepét.
- 4) A coeliakia szerológiai diagnosztikájában alkalmazható ELISA eljárásokat fejlesztett ki, és értékelte azok klinikai relevanciáját,
- 5) kutatta a coeliakia diagnosztikájának lehetőségét IgA hiányban szenvedők esetében,
- 6) coeliakia szűrésére alkalmas gyorseszteszt kifejlesztésére törekedett,
- 7) felmérést végzett a coeliakia gyakoriságára vonatkozóan 6 éves gyermekek körében,
- 8) kutatta a coeliakia kialakulására hajlamosító genetikai markereket,

- 9) a klasszikus, szövettani vizsgálaton alapuló diagnosztika helyett nem-invazív diagnózist biztosító lehetőséget keresett.

Jelölt munkája nemzetközi mércével mérve is kiemelkedő eredményekről ad tanúbizonyságot. Impresszionáló a 239,86-os impact faktor, és az 1304 független idézettség. Ezek messze meghaladják az MTA doktora fokozat odaítéléséhez szükséges tudományometriai követelményeket.

Klinikusként számomra legalább ennyire imponáló, hogy mindezek a törekvések, és jelölt eredményei nagyon komoly klinikai relevanciával bírnak. A diagnózis helyes felállításán vagy annak elmaradásán múlhat például, hogy az érintettet indokolatlanul ítéljük élethosszig tartó diétára, vagy éppen hamis negatív diagnózis miatt nem írunk elő diétát, és ezért később jelentős szövődmények alakulhatnak ki. Ugyanígy fontos – egyebek mellett – a rendelőben alkalmazható gyorseszteszt, vagy éppen a nem-invazív diagnosztikus kritériumrendszer létrehozása is (mely utóbbi azóta – jelentős részben éppen jelölt munkái nyomán – bekerült a nemzetközi ajánlásokba). Ennek a lehetőségnek az értékét különösen növeli, hogy a betegséget igen gyakran gyermekeknél szükséges bizonyítani (vagy kizárni), akiknél a szövettani mintavételhez szükséges endoscopos vizsgálat különösen megterhelő és körülményes.

Mindezek alapján a problémakör vizsgálata egyértelműen aktuális, indokolt.

A benyújtott MTA doktori értekezés 150 oldalon foglalja össze jelölt munkáját, 62 mutatós kivitelezésű ábrával, és 14 jól szerkesztett táblázattal. A munka emellett feltünteti az értekezéshez felhasznált, a PhD fokozat megszerzése után publikált 61 in extenso közlemény listáját, jelölt további 33 közleményének listáját, és tartalmazza jelölt 2004-ben a Gut című folyóiratban, és 2012-ben a PNAS-ben megjelent közleményének másolatát.

A munka formai szempontból megfelel az MTA doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeknek. A részletes formai értékeléstől eltekintik, mert a bírálói véleményt illetően relevanciája nincs (és korrigálására egyébként sincsen lehetőség).

Tartalmi szempontból dicsérendő, hogy az összesen 61 közleményen alapuló értekezéshez sikerült arányos, és egységes bevezetést, irodalmi áttekintést, jól megfogalmazott célkitűzéseket, áttekinthető metodikai fejezetet kialakítani, az eredményeket egységesen, és a környezetben jól elhelyezhető módon bemutatni. A megbeszélés mértéktartó, az új megállapítások felsorolása reális. Tekintettel arra, hogy az értekezésben szereplő vizsgálatok mindegyike korábban külön-külön átesett szakmai bírálaton, közleményként elfogadásra került, és megjelent, érdemi szakmai kifogásom nincsen. Ehelyett csupán néhány kérdésre, észrevételre várom jelölt választát:

- 1) Jelölt a coeliakia szűrésére és a diéta megfelelő betartásának követésére szöveti transzglutamináz alapú gyorsesztesztet fejlesztett ki. A teszt értékelésekor lehetséges-e, és szükséges-e az antitesttiter szemi-kvantitatív értékelése, azaz

a klinikai döntéshozatal szempontjából fontos információ-e az antitesttiter-szint?

- 2) Költséghatékony lehet-e a coeliakia teljes populáció szintű szűrése (például gyors teszttel) – illetve ha nem, hogyan határozható be a tünetmentes egyének azon köre, akiknél a szűrővizsgálat elvégzése indokolt.
- 3) Jelölt interpretációja szerint azok a betegek is coeliakiásnak tekintendők lehetnek, akiknél alacsony vagy határérték a plazma endomysium és szöveti transzglutamináz antitesttiter-szint, és szövettannal nem mutatható ki boholyatrophia. Ugyanakkor a jelölt által hivatkozott közlemény (11.) szerint ilyen egyének háromnegyed részénél 3-6 hónapos gluten expozíció után sem alakult ki boholyatrophia. Milyen adatok támasztják alá, hogy ezeknél a betegeknél is szükséges az élethosszig tartó diéta, nem elégséges-e ezeknek az egyéneknek a követése?
- 4) Jelölt hisztológiai módszerrel szöveti transzglutamináz elleni antitest kötődést talált szeronegatív egyének vékonybél mintáiban, és az emésztőrendszer más területein is, valamint extraintesztinális manifesztációk esetén egyéb szövetekben. Hasznos lehet-e ez utóbbi felismerés szeronegatív egyéneknél a diagnózis felállításában, illetve kiket, és milyen mintákat javasol vizsgálni?
- 5) Jelölt nem-humán, a betegségre jellemző patológiai történéseket nem generáló „blokkoló” antitesteket azonosított. Ha, és amennyiben lehetséges ilyen blokkoló antitestekkel az arra genetikailag fogékony, és a betegséget okozó saját antitestekkel már rendelkező egyéneknél az autoantitestek által okozott patológiai folyamatok kivédése, elképzelhetőnek tartja-e hogy ezek enterális úton is hatékonyak lehetnek, vagy azt, hogy nem-fehérje természetű kismolekulájú vegyületek is képesek lehetnek erre?
- 6) Jelölt munkájában jelentős felismerésekről számol be a betegségre hajlamosító genetikai tényezők vonatkozásában. Ezek a genetikai tényezők azonban nem feltétlenül specifikusak a coeliakára, és önmagukban nem feltétlenül elegendők a diagnózis felállításához. Ugyanakkor a genetikai tényezők vizsgálata meglehetősen költséges. Mely helyzetekben tudja elképzelni, hogy a genetikai tényezők vizsgálata költséghatékonyan járulhat hozzá a klinikai döntéshozatalhoz? Például a HLA DQ mintázat, vagy single nucleotid polymorphismusok vizsgálata mennyivel nyújthat többet az autoantitest szintű diagnosztikánál vagy szűrésnél? Megéri-e az információ a többletköltséget?

A felvetett kérdések nem csökkentik az MTA doktori értekezésben bemutatott munka értékét, nem kérdőjelezik meg annak eredményeit. Az értekezésben összefoglalt munka számos új, a PhD fokozat megszerzése óta született megállapítást tartalmaz. Jelölt munkája nemzetközileg is kiemelkedő, új, eredeti tudományos eredményekkel gyarapította az általa művelt tudományterületet, hozzájárul a tudomány továbbfejlődéséhez. A magas szintű, korszerű módszertant és új megállapításokat tartalmazó tudományos munka az opponens véleménye szerint kimeríti a nyilvános vitára bocsátás és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktori fokozat odaítélésének kritériumait.

Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktora cím odaítélését.

## **Az értekezés új megállapításaként javaslom elfogadni:**

1. Igazolta, hogy a coeliakiában észlelhető endomysium, reticulín és jejunális antitestek kizárólagos és közös antigénje a 2-es típusú transzglutamináz enzim. Azonosította a transzglutamináz-ellenes antitestek jellemző kötődési epitópját.
2. Igazolta, hogy a közös autoantitest-jellemzők alapján a gluten ataxia a coeliakia formakörbe tartozó betegség.
3. Coeliakia extraintesztinális tünetei esetén elsőként írta le az érintett szervekben gluten-dependens autoantitestek lerakódását.
4. Elsőként azonosította a coeliakiás antitestek szöveti kötődését-, és hatásait specifikusan gátló, kompetitor antitestet.
5. A coeliakia antitestek prompt kimutatására alkalmas gyorsesztesztet fejlesztett ki, mely azóta szabadalmaztatásra és kereskedelmi forgalmazásra került.
6. A coeliakia szűrésére alkalmas metodikát alakított ki IgA hiányos egyéneknél.
7. Reprezentatív populáció szűrésével megállapította, hogy Magyarországon a 6 éves gyermekek körében a coeliakia előfordulás 1.4%.
8. Hozzájárult a coeliakia nem-invazív diagnózisát lehetővé tévő módszertan, és új európai irányelvek kialakításához, új, a coeliakia diagnosztizálásának alapját képező pontrendszert fejlesztett ki.
9. Elsőként mutatott ki a placentába lerakódott anyai antitesteket coeliakiában, és elsőként írta le a klinikai és immunológiai jelenségeket az anyából az újszülöttbe átvivő passzív antitest transzfert.
10. Új, coeliakiára hajlamosító genetikai eltéréseket írt le, és új, a betegséggel összefüggő géneket ismert fel (haptoglobin, THEMIS, RUNX3, TNFRSF14, MMEL1, PLEK, CCR4, CD80, KTELC1, BACH2, MAP3K7, PTPRK, ZMIZ1, ETS1, CIITA, SOCS1, CLEC16A, ICOSLG).

Kaposvár, 2013. április 20.

Prof. Dr. Hunyady Béla  
egyetemi tanár  
az MTA doktora