

Válasz

Dr. Molnár Béla Professzor Úrnak

Először is tisztelettel szeretném megköszönni Dr. Molnár Béla Tanár Úrnak, hogy elvállalta doktori munkám opponensi feladatát.

Kérdéseire a válaszaim a következők:

1. A HUPIR egy WEB alapú információs rendszer? A betegadatok biztonságát hogy garantálják?

Válasz: A 2007-ben indult HUPIR nem WEB alapú rendszer. A célunk az induláskor az volt, hogy a 27 egészségügyi intézmény bevonásával biztosítsuk az országos lefedettséget. A 27 hellyel e-mail kapcsolatban állunk, és minden hónapban a kollégák elküldik az újonnan kórismezett-, illetve kontrollra érkezett IBD-s gyermekek adatlapját. Az olyan intézmény, aki 1 hónap után nem jelentkezik, azt először e-mail-, majd telefon segítségével aktivizáljuk. Akinél ezek a modern módszerek nem segítenének, ott a hagyományos út lehetőségét ajánljuk fel, vagyis a személyes megkeresést és a segítségünk felajánlását. Utóbbira a HUPIR 6,5 éves működése alatt egyszer lett volna szükség, de az adott intézményben történő személyes segítségünk fölajánlását követően a kolléga másnapra elküldte az adatokat. A betegadatok biztonságának garanciáját az jelenti, hogy a gyermekek egy kódszámot kapnak, és csak a kezelőorvos tudja, hogy a kódszám mögött ki áll.

Visszatérve a WEB-kérdésre, a most júniusi, Tihanyban rendezett Magyar Gasztroenterológiai Társaság éves kongresszusán Nagy Ferenc professzor úrral történt megbeszélésünk alapján szeretnénk mi is WEB alapúvá tenni a HUPIR-t. Nagy Ferenc professzor a felnőtt IBD regisztert évek óta sikerrel vezeti, és felmerült az igény, hogy ehhez mi is csatlakozzunk. Ennek az egyik legnagyobb eredménye az lenne, hogy a 18-19 éves korban a felnőtt gondozásba kerülő gyermek adatait nem kellene bevinni a rendszerbe akkor, ha mi is ezt a rendszert használnánk a kezdeti ponttól. Az első konkrét egyeztető tárgyalások most augusztusban megtörténtek, a véglegesítést 2013. október elejére tervezzük, még az októberi Gyermekgasztroenterológiai Társaság éves kongresszusa előtt. Az új WEB regisztert ezen a kongresszuson szeretnénk bemutatni. Végezetül csak egy momentumot szeretnék kiemelni a helyzet komplexitásával kapcsolatban: eddig az e-mail útján történt kommunikáció térítésmentes volt, egy

WEB alapú rendszer fenntartása minden intézmény számára jelentős anyagi terhet ró. Szerencsére ennek finanszírozására megfelelő ígéretet kaptunk.

2. **A rendszer működésének adatainak ismertetése csak 2007 és 2010-et ölel fel. Egy 2013-ban opponálásra kerülő doktori dolgozatnál érthetetlen, hogy csak ilyen korai adatokról kapunk információt. Mi ennek az oka? Ha a HUPIR még működik, hogyan változtak 2010 óta a bemutatásra került adatok?**

Válasz: A HUPIR működik és reményeink szerint most fog csak igazán-, legalábbis nemzetközi vonatkozásban működni. Jelen disszertáció leadási határideje 2012 szeptemberében volt. Azóta eltelt időszak nemzetközi szinten legnagyobb sikere az volt, hogy idén júniusban a HUPIR nyomon követéses adatait az amerikai gyermekgasztroenterológia lap (JPGN) közlésre érdemesnek találta. Ez a tény azért fontos a jövőben, mert bármilyen valid és értékes adat jövőbeli közlésénél erre a közleményre lehet majd hivatkozni.

A HUPIR adatai alapján átlagosan 7,8 új IBD-s beteg van 100 000 gyermekre számolva. A növekvő trend a viszonylag rövid idejű obszervációs periódus ellenére is már megfigyelhető: az IBD incidenciája a kezdeti $7/10^5$ -ről $8,6/10^5$ -re emelkedett (2007-2011).

Örömteli adat, hogy ezen időszakban az ileo-colonoscopia gyakorisága 51%-ról 70%-ra növekedett, továbbá a felső endoszkópia 51%-ról 74%-ra nőtt. Itt is szeretném megköszönni mind a 27 intézményben dolgozó kollégának az önzetlen és precíz adatok rögzítését és továbbítását.

3. Az endoszkópos vizsgálatok eredményei 9 és 36%-os diagnosztikus hozamot adtak. A jelölt arányosnak tartja a gasztroszkópos beavatkozás rizikóját, nehézségeit és panaszait ezzel az eredménnyel? Új generációs, nagy felbontású endoszkópok emelhetik-e ezt a hozamot?

Válasz: Való igaz, hogy a 9%-os diagnosztikus hozam nem igazán magas szám, bár a felső endoszkópia rizikója nagyon alacsony, így az a tény, hogy minden 10. gyermeknél van értelme ezt elvégezni: javasolható lenne. A kérdést egy más aspektusból megközelítve egyszerűbb helyzetben vagyok a válaszadás szempontjából. Ugyanis gyermekkorban az alsó és felső endoszkópiát altatásban végzik. Vagyis ebben a helyzetben egy felső endoszkópia elvégzése a biopsziákkal együtt kb. 10 perc, amit a nemzetközi ajánlások, ideértve a Portói kritériumokat is - nem tartják komoly rizikónak.

A kérdés másik részének megválaszolását azzal kezdem, hogy az új generációs, nagy felbontású endoszkópoknak megvan a helyük az IBD diagnosztikájában és a szövödmények minél korábbi felismerésében. Klinikánkon is olyan endoszkópot használunk, ami a Narrow Band Imaging (NBI) technikával rendelkezik, így a diszpláziás léziókat sokkal jobban tudjuk detektálni.

A diagnosztikus hozam megállapításában azonban egy jobb minőségű és korszerűbb endoszkópia nem jelentene előnyt. Miért nem? A Crohn-betegségben a felső endoszkópiánál a kórképre karakterisztikus makroszkópos elváltozásokat kell észrevennünk, vagyis a fekélyt, eróziót, aftát és utcakőrajzolatot. Ez a 4 ismerv a hagyományos endoszkóppal felismerhető. Egy korszerűbb eszközzel apróbb elváltozások felismerhetők lennének, pl. fokális eritéma, de ezek nem karakterisztikusak erre a kórképre.

4. Az Infliximab kezelés eredményei hosszabb időtartamban milyen változást mutatnak? Itt a felnőttekéhez hasonló terápiás hasznosulás, eredmény változás megfigyelhető-e?

Válasz: Klinikánkon közel 80 IBD-s gyermek kap vagy kapott infliximab kezelést. A betegek túlnyomó többségénél már rendelkezünk legalább egy éves nyomon követési adatokkal. Szabó Dolóresz PhD hallgató dolgozta fel ezeket az adatokat, amely nemzetközi viszonylatban is hiánypótló, hiszen ez olyan prospektív módon történt, ahol az aktivitási index, laborparaméterek mellett újdonságként egy validált életminőségi kérdőív, az IMPACT-III is regisztrációra került. Adataink lényegében megegyeznek a korábbi publikációkkal: az anti-TNFalfa terápia következtében a PCDAI aktivitási index szignifikánsan csökkent. Itt jegyezném meg, hogy a gyermekkori PCDAI aktivitásra jellemző index 30 fölött súlyos aktivitásra utal. A mi nyomon követéses vizsgálatunkban a kezdeti PCDAI medián érték (két szó) 35 (pc 25-75: 25- 40,6) volt, amely a kezelés 6. hetére 10-re csökkent (pc 25-75: 0-15,6). Az infliximab kezelés fenntartó fázisában a PCDAI medián értéke a 30. héten 10-re (pc 25-75: 5-18,1), az 53. hétre pedig 5-re csökkent (pc 25-75: 0-25). A kérdést más aspektusból megvizsgálva: a PCDAI aktivitási index alapján az infliximab kezeltékben a remissziós arány ($PCDAI < 12,5$) a 6. héten 58,8%, a 30. héten 65,1% és az 53. héten 61,9% volt.

5. Az MBL szint meghatározás során észlelt szignifikáns eltérés milyen p érték mellett mutatkozott? Ez sem a fejezetben, sem a táblázatokban nem került megadásra.

Válasz: Való igaz, a szignifikancia számjele itt kimaradt, ez $p < 0,05$.

6. A PAB, rPAB, GAB, ASCA és pANCA tesztek eredményei a célkitűzésben megadottakkal szemben a NOD2/CARD15 genotípussal nem került összehasonlításra. Nem volt korreláció, vagy pedig a jelölt ezt kihagyta az ismertetésből?

Válasz: A kritikai megjegyzés jogos. Negatív eredmény feltüntetése is eredmény. Főként akkor, ha ez a célkitűzésekben szerepel. Nem észleltünk összefüggést az MBL deficiencia és a NOD2 variánsok között. A NOD2/CARD15 mutációk előfordulása statisztikailag nem különbözött a magas (> 500 ng/ml, 20,6%) vagy az alacsony (< 500 ng/ml, 33,3%) MBL szinttel rendelkező Crohn-betegek között.

7. A TLR család 2,3,4 tagjainak vizsgálatai során volt e különbség a CD és UC között? Ha nem, milyen molekuláris markereket ismer a jelölt, mely a CD és UC differenciál diagnosztikájában szerepelhet?

Válasz: A TLR 2,3,4 tagjainak vizsgálatakor nem találtunk különbséget az UC-s vagy CD-s betegek mukózális expresszióját tekintve. Itt szeretném megjegyezni, hogy a két kórkép között 10-20%-ban különbséget tenni nem tudunk, ezt a köztes betegséget hívjuk IBD-U-nak (undetermined: nem meghatározott). Tudomásom szerint jelenleg nincs olyan molekuláris módszer, amely teljes biztonsággal meghatározná, hogy az adott betegnél CD vagy UC áll fent.

8. Az iAP mRNSexpressziós vizsgálat eredményeinek bemutatására a 20-as ábra szolgál. Ennek y tengelyén mi látható? Ez egy abszolút ciklus szám, korrigált ciklus szám? Ha korrigált, mi volt az alkalmazott house-keeping gén?

Válasz: A 20. ábrán az iAP mRNS expresszió nem mutatott szignifikáns eltérést a vizsgált csoportokban ($p=NS$). Az „y” tengelyen iAP/GAPDH relatív egységet ábrázoltam. Ez egy korrigált ciklusszám, ahol a house-keeping gén a GAPDH volt.

9. A cöliakia fokozott bélpermabilitással járhat. Ehhez képes a talált fokozott klaudinexpresszió hogyan magyarázható? A klaudinok meghatározása csak IHC módszerrel történt, PCR-rel nem?

Válasz: A mukózális barriert alkotó elemek komplex struktúrák, melyek legalább 50-féle fehérjéből tevődnek össze, biztosítják a sejt-sejt kapcsolatot, és fenntartják a paracelluláris teret. A sejtek között, az apikális felszínhez közeli kapcsolódást „tight junction”-nak nevezik, amelynek 24 alcsoportja ismert. Ennek az összekötő struktúrának legfontosabb komponenseit az okkludinok mellett a klaudinok (CLDN) adják. A cöliakiás gyermekek mukózájában kimutatott fokozott klaudin expressziónak a hátterében az állhat, hogy a sérült nyálkahártya kompenzációs úton („response to injury”) fokozza az integritásért felelős apikális fehérje szintézisét. Vizsgálatunkban a CLDN meghatározás IHC módszerrel történt. Itt PCR vizsgálatot nem végeztünk.

10. Cöliakiában és IBD-ben is kimutatta az iAP és a TLR 4 fehérje kolokalizációját. Mi lehet ennek a fiziológias szerepe a jelölt szerint?

Válasz: Cöliakiások és IBD-ben szenvedők mukózájában kimutatott iAP és TLR4 fehérje kolokalizáció arra utalhat, hogy a 2 fehérje fizikailag is egy helyen, egy intraepiteliális kompartmentben van. Kutatásunk szempontjából az iAP legfontosabb funkciója, hogy segít fenntartani a mukózális integritást, így a bél fontos mukózális védelmi tényezője. Ugyanis az iAP detoxifikálni képes a Gram-negatív baktériumok külső membránjának alkotórészét, az LPS-t, amely a TLR4 ligandja. A 2 különböző betegségben kimutatott csökkent iAP szintnek feltehetően szerepe van a kórképek patomechanizmusában, hiszen a csökkent iAP szint emelkedett LPS szinttel jár. Az

LPS a baktériumok külső membránjának legfőbb alkotóeleme, és különböző fertőzések, gyulladásos kórképek elindítója.

Ennek az eredményünknek, főleg IBD-ben - terápiás konzekvenciája is lehet, hiszen Lukas és mtsai sikeresen alkalmazták 21 UC-ben szenvedő betegben az iAP terápiát (Lukas és mtsai, IBD, 2010).

11. Az allergiás kolitist differenciál diagnosztikailag az IBD-től kell elkülöníteni. Mi indokolta ennek a betegségnek és a vizsgálatok eredményeinek utolsóként, és nem közvetlenül az IBD-re vonatkozó fejezet utáni ismertetését?

Válasz: Való igaz, hogy szerencsésebb lett volna, ha az allergiás-eozinofilsejtes kolitisz az IBD fejezet után-, és nem a dolgozat végére került volna. 2012 szeptemberében, amikor a disszertációt befejeztem, az allergiás-eozinofilsejtes kolitisszel kapcsolatos fő munkámat még nem sikerült publikálni. Annak ellenére, hogy hazai- és nemzetközi publikációm már volt a témával kapcsolatban, az igazán fontos közlemény még váratott magára. Mint „mostohagyerek”, tettem ezt a témát a disszertáció végére. Időközben néhány hónappal ezelőtt sikerült publikálni ezt a 31 csecsemőt bevont, prospektív, hosszabb távon nyomon követett, kolonoszkópiával igazolt allergiás-eozinofil kolitiszes populációt. Ennek a közleménynek is köszönhetően 2013. június 23-án Bécsben egy nemzetközi szakértőkből álló megbeszélésen megbíztak az Eozinofil kolitisz „guideline” vezetésével.

Ha most írnám a disszertációm, akkor egészen biztos vagyok benne, hogy előre venném ezt a fejezetet. Bár be kell ismernem, hogy eleve jobb lett volna az IBD utáni részre tenni ezt.

Budapest, 2013.08.15.

Dr. Veres Gábor

egyetemi docens