

Opponensi vélemény

Dr. Altorjay István Az ér-endothel működési zavarai, vascularis agresszív tényezők és a keringés rendellenességei tápcsatornai betegségekben című doktori értekezése Rák Kálmán és Udvardy Miklós professzorok nyomdokain haladva, a DOTE klinikai és alapkutatói hagyományainak megfelelően értékes kísérletes és humán vizsgálatokat tartalmaz. Az elvégzett munka jól összeszokott, szorgalmas kutatók együttműködésének az eredménye, melyet 12 magyar nyelvű és 11 külföldi, impakt faktoralal rendelkező újságban tettek közzé. A megjelent közlemények impakt faktora 27,899, amelyből 7 alkalommal utolsó, senior szerzőként, 2 esetben első szerzőként vette ki a részét a jelölt. A disszertációban idézett cikkek impakt faktora és idézettsége eltörpül a szerző összesített és a kandidatura után (120,6 vs. 113,5) szerzett impakt faktora és idézettsége mellett, ami arra mutat, hogy tanszékvezetőként részt vállalt az intézet egyéb irányú publikációs tevékenységében is. Nem tekinthető gyengeségnek a magyar közlemények aránya sem, hiszen az Orvosi Hetilap a PubMed útján hozzáférhető külföldiek számára is és az idézettséget növelve, bizonyos elismertséget kölcsönözhetett a szerzőnek.

Mindez együtt azt a kényelmes pozíciót kínálja az opponensnek, hogy a publikációs tevékenység és az idézettség alapján a munka elfogadásának felelősségét a közlemények bírálóira hárítsa át.

Egy doktori értekezésnek azonban az is feladata, hogy a múltbeli tevékenység tapasztalatait, tanulságait levonva, mintegy összegezve meghatározza a továbblépés lehetőségeit.

A jelölt láthatóan szenvedett a doktori értekezések hagyományos összegező, áttekintő és szintetizáló jellegű felfogásától. Valószínűleg jobban érezte magát a kandidátusi értekezésekben megszokott, 4-5 publikációra alapozott, a cikkek stílusára hasonlító formában. Ez a leginkább megnyilvánult az irodalmi áttekintés terjedelmes, 26 oldalas tagolatlan fejezeténél, ahol az EDRF-NO rendszer felületes áttekintésétől a mikro- és makrocirkuláció zavaráig szakirodalmi ismertetés címén logikátlan, egymással össze-nem függő összefoglalókat kapunk véletlenszerűen összeválogatott közleményekből. A leggyakrabban előforduló szempontnak tűnt: "Egy izgalmas munkában (közleményben) úgy találták..." Legalább alcímekben eligazítást kapnánk miért éppen ezeket a közleményeket idézte és nem más, magas szintű összefoglaló tanulmányok alapján történt a tervezett kísérletek és vizsgálatok kitűzése.

Láthatóan jobban érzi magát a szerző is a tézisek rendszerezett, eredményekre épülő fejezeteiben, ahol a részekre bontott, bevezetés, célkitűzés, anyag és módszer eredmények, majd megbeszélés taglalásban valódi információhoz és konklúzióhoz jutunk.

Még így sem érhető, hogy lehetett ennyire felületes az EDRF-NO rendszer ismertetése (már a rövidítés angol kezdőszava: endothelial endothelium helyett is helytelen). Jellemző az angiogenezis és angiogenetika összekeverése is (angiogenic vs. angiogenetic).

A nitrogén monoxid szintetáz (NOS) 3 formájának ismertetése, még ha felszínes is, úgy ahogy elfogadható, de semmit sem tudunk meg a NO hatásáról, a receptorok és transzmitterek útján aktiválódó adenyl-cikláz és guanyl-cikláz enzimekről és szervspecifikus isoenzimekről, a protein kinázokról (PKA, PKG) azok receptorairól és főleg a 11-féle többé-kevésbé specifikus phosphodiesterase-k (PDE) hatásáról, azok gátlásáról illetve a cAMP és cGMP hatásának megnyúlásáról, a 2 ciklikus nucleotid kooperációjáról és vetélkedőjéről egyes PDE-ra történő kötődéskor, ami a hatásukat módosítja. Talán érdemes számon kérni a CREB/CBP (cAMP response element binding protein) ismertetését, az Nf-kappaB-szerű hatását a sejtmagban, vagy a histon deacetylase/chromatin remodelling jelentőségét, hiszen mégiscsak rákmegelőző állapotról van szó az IBD esetén is, a pancreatitishez hasonlóan, amelyet a szerző is említett más vonatkozásban.

A PDE-4 (Apremilast, Tetomilast) és ismert PDE-5 gátlók terápiás hatása vagy éppen a methylxantinok (theophyllin, coffein, pentoxyphyllin), mint általános PDE gátlók sőt TNF-alfa inhibitorok sikertörténete mellett, az utóbbiak állítólagos chitinase gátló tulajdonságaik miatt is (innate immunitás) említést érdemeltek volna. Éppen a HUVEC technika alkalmazása megfontolandó ezeknek a perspektivikus terápiás lehetőségeknek a tesztelésére, ami oly egyszerűen bizonyította az EDRF-NO rendszer másodlagos változását a TNF-alfa és Remicade függvényében „50%” IBD szérum alkalmazásával.

A tézisek nyomvonalát követve nagyszerű a magas színvonalú módszerek jól érthető ismertetése, a klinikai vizsgálatok fejezetben a haptoglobin polymorfizmus jelentőségének rövid összefoglalása. Ez a nemzetközi irodalomban valóban egyedülálló klinikai vizsgálat sorozat több fontos felismerést eredményezett: a 2-1 fenotípus és a gyulladással Crohn forma összefüggését, valamint a stricturáló forma ritkább előfordulását, és a PSC-ben hiányzó 1-1 fenotípus jelenségét. Érthetetlen, miért nem vizsgálták a szerzők, legalább utólag, megfelelő számú colitis ulcerosa szérumot, hogy az 1-1 fenotípus várható ritkaságát igazolják ebben a betegcsoportban is. Ennek akár a pathomechanizmus szempontjából is fontos jelentősége lehetne, nem szólva a differenciál diagnosizról! Remek a mannóz-kötő lektin fejezet is, mind a máj, mind az IBD vonatkozásában, hasonlóan a haptoglobinhoz, csak ennek a területnek az irodalmi reprezentációja kiterjedtebb más szerzők által is.

A tápcsatornai vérzések fejezetben több vitatható állásfoglalás van. A helyben kifejlesztett kockázati score alapján is látható, hogy masszív vérzés esetén a halálozás sebészeti beavatkozás nélkül is rendkívül magas. Ezek a betegek már műtetre sem alkalmasak, nyilván a késői orvoshoz kerülés és a késői, ezért eredménytelen operatív endoscopia is szeret játszhatott a halálozásban. Hogyan lehet azt feltételezni, hogy ezeknek a betegeknek a továbbszállítása nagy volumenű centrumokba eredményesebb lehetne? Inkább fel kellene szerelni a helyi, kisebb betegszámú központokat is accessoriumokkal, hogy már itt, minél hamarabb eredményes legyen az első beavatkozás!

A varix vérzésben a bevont nyelőcső fémstent behelyezés, majd másnap a TIPS kezelés, később a tervezett májtranszplantáció Európa gazdagabbik felén már rutin algoritmus (Wiesbaden).

Az új megállapítások fejezet újra kiváló összefoglalását adja a disszertáció eredményeinek. Talán helyesebb lett volna itt a nemzetközi szinten is elismert eredményeket taglalni.

Sajnálatosan elnagyolt a gyakorlati hasznosíthatóság és a jövő perspektívái nagyon hiányoznak. Az opponens a régi barátságokra és szakmai kapcsolatra építve csak remélni tudja, hogy a tőle megszokott kritikai megjegyzések (PDE gátlók, rákmegelőzés, IBD differencial diagnostica, haptoglobin 1-1 fenotípus CU-ban) termékeny talajra hullanak és a sok munka a jövőben meghozza azt a perspektívát, amiért a kutatómunka harangjai szólnak.

A hiteles kísérletes és klinikai vizsgálatok alapján a bíráló a nyilvános vita kitűzését javasolja. A kandidátusi fokozat megszerzése után végzett csapatmunka néhány jelentős eredménnyel gazdagította a gastroenterológiát és hozzájárult a határterületek eredményeinek jövőbeni klinikai hasznosításához is.

Budapest, 2014. 03. 14.

Prof. Dr. Pap Ákos
az orvostudomány doktora