

Bírálat Kiss Emese „Klinikai és kísérletes megfigyelések szisztémás lupus erythematosusban” MTA doktori értekezésének bírálata

Kiss Emese hosszú idő óta a hazai autoimmun betegségek egyik klinikai szakértője. Kiemelten foglalkozik a szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek ellátásával és klinikai vizsgálataival. A SLE egy mai napig teljesen nem tisztázott etiológiájú betegség, amelynek mind a terápiája, mind a szövődményei és hosszú távú kimenetele számos kérdést vet fel. Kiss Emese klinikusi pályája során olyan elismert centrumokban és nemzetközileg is ismert szakemberek mellett dolgozott, ahol az autoimmun betegségekkel kapcsolatban számos kutatás zajlott. Kezdetben e kutatások résztvevője, majd később vezetője is volt.

MTA doktori értekezésében elsődlegesen a SLE szövődményeire fókuszál. Kiemelten foglalkozik a SLE-ben észlelhető kardiovaszkuláris eltérésekkel és rizikófaktorokkal, továbbá az antifoszfolipid szindróma megjelenésével (primer és szekunder APS). Értekezésének következő részében a csontanyagcsere eltéréseket, majd részben ezzel összefüggésben a D-vitamin szintek kapcsolatát tanulmányozza SLE-s betegekben. Végül a rosszindulatú daganatok és a szolubilis tumor-asszociált antigének (TAA) és a SLE összefüggéseit vizsgálja. A választott téma és betegség túl azon, hogy a pályázó klinikai munkásságának évek óta a középpontjában áll, mind a mai napig számtalan megoldatlan kérdést felvető állapotot jelent a klinikus és kutatók számára. A SLE nemcsak mint ezerarcú betegség jelentkezik, de kimenetele és szövődményei is sokfélék lehetnek és minden új ismeret segíthet a betegek életminőségének és a betegség kimenetelének a javításában. A pályázó korábbi és jelen munkahelyén gondozott SLE-s betegek száma jó lehetőséget nyújtott és nyújt arra, hogy klinikailag releváns megfigyeléseket és vizsgálatokat végezzen munkatársaival a jelölt. Kiemelendő, hogy a napi klinikai rutin mellett ez az igény végigköveti Kiss Emese pályáját.

Az értekezés:

A disszertáció formailag megfelel a MTA által támasztott követelményeknek. A fent bemutatott témát összesen 166 oldalon taglalja, amelynek érdemi része 111 oldal terjedelmű. Tagolása megfelel a tudományos dolgozattal szemben támasztott követelményeknek, így „rövidítések jegyzéke”, „bevezetés”, „célkitűzések”, „betegek,

módszerek”, „eredmények”, „megbeszélés”, „új eredmények és gyakorlati jelentőségük”, „köszönetnyilvánítás”, valamint „irodalmi jegyzék” részekre tagolódik. A dolgozat publikációs jegyzéke 322 irodalmi hivatkozást tartalmaz, amelyek alapirodalmi citációk mellett, az elmúlt évek legfrissebb közleményeit is tartalmazzák. Az értekezést megalapozó saját közlemények száma 24, ezek impakt faktora 50,2. Magyar nyelvű közlemény 8, amelyből a pályázó 4 esetben első-, míg 3 esetben utolsószerző. Az idegennyelvű (impakt faktoros angol nyelven publikált) közlemények száma 16, amelyből 3 publikációnál első-, míg 10 esetben utolsószerző. Az utolsó tudományos fokozat után megjelent közlemények száma 126. Az összes in extenso közleményének impakt faktora 227,9, független idézetsége 1142, Hirsch-indexe 25. A fenti scientometriai adatok jóval meghaladják a MTA V. (orvosi) osztályának követelményeit és kiemelkedőek egy klinikus részéről.

A formai és scientometriai megfelelés mellett, sajnálatos módon ki kell emelni, hogy a disszertációt olvasó a szokottnál több elírást, pontatlan megfogalmazást talál, amely végigköveti az egész értekezést. Talán az egyik legfájóbb elírás, amely a dolgozat fedőlapján, a címben jelenik meg. A felfedezett számos pontatlan megfogalmazás és elírás jelentős része még egy egyszerű számítógépes hibajavító program átfuttatásával is megelőzhető lett volna. A dolgozat a magyaros és latinos írásmód tekintetében sem teljesen egységes. A dolgozatban a számszerű adatok megadásánál a táblázatok és ábrák egy részében a tizedesvesszőt vesszővel, míg más esetekben az angolszász területen használt ponttal jelzi. A dolgozat jelentős részében az ábrák felirata magyar nyelvű, van azonban ettől eltérő angol nyelven feliratozott ábra is (pl. 7. ábra). Tekintettel arra, hogy saját adatokat bemutató ábráról van szó, szerencsés lett volna magyar nyelven feliratozott ábrát készíteni.

A „bevezetés” rész életrajzi adatokkal és leírással kezdődik, amely nem illik egy MTA doktori disszertáció elejére. Bár a pályázó életútja fontos és meghatározó az elért eredmények szempontjából, de az önéletrajz a pályázat egy másik, kötelezően beadandó részét képezi, illetve megjelenik a köszönetnyilvánításban.

A disszertáció során végig problémát jelent, hogy a táblázatok formai megjelenítése nehezen áttekinthetővé, néhol követhetetlenné teszi a megadott adatokat. Egy táblázat esetében jelentősen megkönnyíti a vizuális feldolgozást, ha az egyes sorok és oszlopok egymástól jól elkülönülten (vonallal) elválasztva jelennek meg. A dolgozat táblázatainak többsége ezt a megjelenítést nem követi.

Az „eredmények” részben grafikusán, oszlopdiagram formájában megjelenített adatok esetében több helyen hiányzik a statisztikailag számolt szórás (SD) vagy az átlag szórása (SEM). Bár egyes helyeken a szövegben találunk utalást a diagramban megjelenített adatok szórásáról, ezek elhagyása nemcsak szokatlan, de nehezen érthető egy tudományos dolgozat esetén. A szórás (átlag szórása) mellett a szignifikanciák feltüntetésére sem került minden ábrán sor, ami tovább nehezíti az eredmények értelmezését.

Néhány konkrét megjegyzés a dolgozatban leírtakkal kapcsolatban:

A 35. oldalon „Cardiovascularis szövődmények” eredményeinél a CV szövődmények megjelenése a betegség mellett egyes esetekben pusztán a betegek életkorával is magyarázható (40,5 év átlagéletkor és 1-29 éves utánkövetés).

A 45. oldalon leírt „laboratóriumi tünet” megfogalmazás több mint szokatlan. Egy laboratóriumi mérés lehet paraméter, érték, eredmény, vagy a referencia tartománytól történő eltérés, de nem tünet.

A 47. oldalon a lupus nephritis esetén a vesebiopszia elvégzését klinikai tünetek megjelenése esetén tartja indokoltnak a pályázó. A SLE-ben szenvedő betegeknél nemcsak nephrológiai érintettségre utaló klinikai tünetek, de laborvizsgálatok során észlelt eltérések esetén is indokolt a vesebiopszia elvégzése (glomeruláris hematuria, proteinuria).

Az 57-58. oldalon található 28. táblázat és felirata külön oldalra került, amely nehezíti az olvasást és értelmezést.

A dolgozat bevezető részéhez kapcsolódva a bírálóban a következő általános kérdések merültek fel:

1. A dolgozat bevezető részében az endothel funkciózavar és a kialakuló akcelerált atherosclerosis egyik lehetséges okaként a nitrogén monoxid szintázok (NOS) szerepéről ír, elsődlegesen az endothelialis(e)NOS szerepét említve. Vajon szerepet játszanak-e egyéb, NOS enzimek a fenti folyamatban és ha igen, milyen mechanizmussal?
2. A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) mérése egy nem-invazív metodika a vaszkuláris elváltozások, így a korai, akár szubklinikus atherosclerosis kimutatásában és felvilágosítást ad az érrendszer funkciójáról is. Hogyan változik a PWV SLE-s betegeknél? Vannak-e saját adatok a SLE-s betegek PWV mérésével kapcsolatban?

3. Vajon megnövekszik-e a tumorok előfordulásának rizikója juvenilis SLE-ben szenvedőkben, akiknél mind a betegség lefolyása hosszabb lehet, mind agresszívabb immunszuppresszív terápiára szükség lehet?

A disszertáció saját eredményeivel kapcsolatos kérdések:

1. Az észlelt kardiovaszkuláris eltérések mennyiben tulajdoníthatók az alapbetegségnek? Mennyiben befolyásolhatta az eredményeket, hogy a vizsgált betegek között idősebbek is nagyobb számban fordultak elő, akiknél eleve magasabb a kardiovaszkuláris kockázat? Továbbá a betegek számos olyan gyógyszert szedhettek (immunszuppresszívumok), amelyek önmagukban is növelik a kardiovaszkuláris elváltozások előfordulását. Elemezték-e, hogy a kezeléseknek volt-e hatása a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulására?
2. Mivel magyarázza, hogy a 8. táblázatban szereplő adatok alapján a SLE-s betegeknek szignifikánsan alacsonyabb össz-koleszterin és LDL-C szintje volt?
3. A 45. oldal 6. ábrája az áramlás-mediált vazodilatációt szemlélteti az életkor függvényében egészséges egyéneknél és SLE-s betegekben. Néhány SLE-s betegnél a változás százalékos értéke negatív, ami nem vazodilatációt, hanem vazokonstriktiót jelez. Mivel magyarázza, hogy néhány betegben egy jól ismert vazodilatatív inger vazokonstriktiót vált ki?
4. A 40. táblázatban szereplő BMI értékek valószínűtlenül alacsonyak. Mennyi volt a vizsgált csoportok valódi BMI értéke?
5. A csontanyagcseré vizsgálatban szereplő betegek közül volt-e olyan, aki D-vitamint szedett? A vizsgálati eredményei alapján kiknek és milyen dózisban javasolná a D-vitamin szubsztitúciót?
6. Az 55. táblázatban szereplő, 2001-2004 közötti daganatos morbiditási adatok jóval meghaladják az előző periódusokét. Mivel magyarázható ez a hirtelen emelkedés?
7. A tumorok előfordulásának vizsgálata során a non-Hodgkin limfóma és a méhnyakrák előfordulásának relatív kockáztnövekedését írták le, míg bőrtumorok esetén szignifikánsan csökkent az előfordulás. Li és munkatársai egy 2014-ben megjelent meta-analízis során (Lupus 2014;23(3):284-92.) szignifikánsan alacsonyabbnak találták SLE-s férfiakban a prosztatarák kialakulásának rizikóját. Mivel magyarázható ez a csökkenés?

Összefoglalva, a dolgozat a fent részletezett kritikai megjegyzések mellett is, mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel a MTA doktori disszertációval kapcsolatban támasztott követelményeknek. A dolgozat és a dolgozat alapjául szolgáló közlemények igazolják a jelölt alkalmasságát a MTA doktori értekezés megvédésére, így a nyilvános vita lefolytatását, valamint a tudományos disszertáció elfogadását javaslom.

A jelölt munkásságából a következő megállapításokat javaslom önálló eredményként elfogadásra:

1. Igazolták, hogy SLE-s betegekben csökkent a paraoxonáz (PON1) aktivitás, amelynek háttérében állhat, hogy a betegekben nagy aktivitású BB fenotípus nem mutatható ki. Ez összefüggésben állhat a fokozott kardiovaszkuláris rizikóval SLE-s betegekben.
2. Primer antifoszfolipid szindrómás betegek követése szükséges SLE-ba történő progresszió felismerése céljából, illetve SLE-s betegekben indokolt az anti-foszfolipid rendszeres mérése.
3. SLE-s betegekben a csontanyagcsere ellenőrzése mellett célszerű a D-vitamin status felmérése és szükség esetén a szubsztitúció.
4. SLE-s betegekben egyes tumorok előfordulási gyakorisága nő, ezért a betegek időszakos szűrése és gyanú esetén szigorú kritériumok alapján történő kivizsgálása javasolt.

Budapest, 2014-03-04

Szabó Attila