

Válasz Dr. Szabó Attila egyetemi tanár, az MTA doktora bírálatára

Köszönöm Professzor Úrnak a doktori munkám bírálatát, lelkiismeretes és alapos elemzését. Külön köszönöm, hogy a témaválasztást aktuálisnak és mind klinikai, mind kutatási szempontból fontosnak ítéli. Megtiszteltetés, hogy a korábbi és jelenlegi munkahelyemet is elismert kutatóhelynek tekinti. Külön köszönöm a scientometriai adatok mélatatását.

A gépelési hibákra és elírásokra vonatkozó megjegyzését ismét átolvasva a doktori munkát, elfogadom. Többszöri átnézés és javítás ellenére maradtak elírások. A helyesírás ellenőrző program a szakkifejezések nagy részét nem tudja kezelni. Törekedtem azonban a szakszerű fogalmazásra, a szabatosra és a magyar helyesírás szabályainak betartására. A magyaros-latinos írásmód tekintetében a MTA erre vonatkozó kiadványának ajánlását igyekeztem követni. A táblázatokban annak ellenére, hogy csaknem mindegyiket újra szerkesztettem, ill. az angol nyelvű közleményekben megjelenteket magyarra fordítottam, hol tizedes vessző, hol tizedes pont szerepel, és a keretek nem egységesek. Erre a jövőben figyelni fogok. Az ábrákon elvéve megmaradt az angol szöveg. Az előadás során ezeket javítom.

A „Bevezetés” alfejezetben nem életrajzi adatokkal kívántam terhelni az Olvasót, hanem szerettem volna érzékeltetni, hogy egy szisztémás autoimmun betegcsoport gondozása és egy ilyen volumenű kutatómunka csak horizontális és vertikális együttműködés keretében valósulhat meg a társszakmákkal, elődökkel és utódokkal karöltve. Egyúttal szerettem volna a jelenlegi témaválasztást beleágyazni a munkacsoport által végzett tevékenység egészébe. Továbbá elengedhetetlennek tartottam, hogy a szakmai példaképekről, mentoraimról említést tegyek és megemlékezzem róluk. A megemlékezés a doktori munka beadása után sajnos szomorú aktualitást is nyert Szegedi Gyula akadémikus elvesztésével.

Az „Eredmények” részben szereplő ábrák grafikus megjelenítését másik két Bírálóm is észrevételezte. Azonos választ tudok jelenleg is adni, miszerint a táblázatok hiánytalanul minden adatot tartalmaznak (elemszám, érték, szórás, szignifikancia,..), a szerkesztés és másolások során sajnos ismert módon valamennyi ábra eltolódik, átszerkesztődik, és ezáltal értelmezhetlenné válik. Természetesen elfogadom, hogy az ábráknak önmagukban is értelmezhetőeknek kell lenniük.

A dolgozatban leírtakkal kapcsolatban tett néhány észrevételére:

- A 35. oldalon a CV szövegművelek megjelenése a betegség mellett egyes esetekben pusztán a betegek életkorával is magyarázható volna (40,5 év átlagéletkor és 1-29 éves utánkövetés), azonban hivatkozom itt a doktori munkában is ismertetett irodalmi adatokra, melyek éppen azt igazolják, hogy főként a fiatalabb korosztályban magasabb a populációs átlaghoz viszonyítottan a cardiovascularis események gyakorisága. Igaz ez a 35-44 év közötti SLE-s nők myocardialis infarktusz kockázatára, amely az életkor szerint illesztett és a Framinghami rizikófaktorokra korrigált esetben is közel 8-szoros. Szintén igaz a 45 év alatti SLE-szek szignifikánsan magasabb kardio- vagy cerebrovaszkuláris események miatti hospitalizációs igényére. Saját adataim alapján pedig hivatkozom a 6. ábra adatsorára, mely szerint pl. az áramlás-mediált vazodilatáció életkorfüggő mind a kontroll, mind az SLE-s populációban, azonban az SLE-szek görbéje mindvégig a kontroll csoporté alatt fut.

- A 45. oldalon elfogadom, hogy helyesebb lett volna „laboratóriumi tünet” megfogalmazás helyett laboratóriumi paraméter, érték, vagy eredmény kifejezés használata. Megjegyzem, hogy az SLE 2012-ben legújabbban revidált klasszifikációs kritérium rendszerében a betegség-specifikus laboratóriumi eltéréseket is tünetként, hovatovább klinikai tünetként határozzák meg (*Petri M et al: Arthritis Rheum. 2012;64:2677-2686*) és úgy fogalmazzák, hogy a diagnózis biztos kimondásához szükséges 4 kritérium közül legalább 1 klinikai és legalább 1 immunszerológiai eltérésnek kell lennie.

- Ebből következik, hogy a 47. oldalon azért fogalmaztam úgy, hogy lupus nephritis gyanújakor a vesebiopszia elvégzése klinikai tünetek megjelenése esetén szükséges, hiszen ebbe a Bíráló által említett glomeruláris hematuria, proteinuria, stb... is beletartozik a hivatkozott ajánlás szerint. A vesebiopszia indikációi tekintetében a nemzetközi és az ezekkel harmonizáló hazai ajánlásokat követjük (*Bertsias GK et al.: Ann Rheum Dis. 2012;71:1771-82, Kiss E: Lupus nephritis. In Klinikai nephrologia. Pp.: 203-227. Szerk: Kakuk György. Medicina könyvkiadó 2004, ISBN 963 242 824 2, és „Irányelv a szisztémás lupus erythematosus diagnosztikájáról, kivizsgálásának menetéről és a kompetencia szintekről”, aktualizált változat közlése ezévből várható az Eü Közlönyben*), amelyekben megfogalmazott elvek maximálisan egyeznek a Bíráló által leírtakkal.

- Az 57-58. oldalon található 28. táblázat és felirata sajnálatosan külön oldalra került, amely bizonyára nehezíti az olvasást és értelmezést. Ebben a nyomdai szerkesztő javaslatát kellett elfogadom, mivel a word és pdf formátumok sem fedték teljesen egymást, és bármennyire igyekeztem kerülni a táblázatok szétválasztását, a pdf formátumban ez nem volt mindenütt megvalósítható.

Bírálónak a dolgozat bevezető részéhez kapcsoló kérdéseire:

1. Az akcelerált atherosclerosis folyamatának kialakulásában a nitrogén monoxid szintázok (NOS) közül elsősorban az endothelialis (eNOS) szerepével foglalkozik az irodalom. Egyéb NOS-okra vonatkozó adatokat nem találtam. Ismert, hogy a NOS-nak funkcionálisan 2 típusát azonosították. A konstitucionális forma főként az idegrendszerben (nNOS vagy NOSI) és az endothel sejtekben (eNOS vagy NOSIII) található (ezek kalcium dependensek). Kalciumtól független az indukálható forma (iNOS vagy NOSII), amely számos sejtfeleségben termelődhet, mint pl. leginkább aktivált monocytákban és macrophagokban. Az utóbbi években azonosítottak egy 4. izotípust is, amely a mitokondriumban található (mtNOS vagy NOSIV). Ennek funkciója még kevésbé tisztázott. Ezek közül az atherosclerosis folyamatában az aktivált monocytákban/macrothagokban aktiválódó iNOS szerepét tudom feltételezni. Az iNOS főként gyulladásos ciktokinek - ú.m. TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-17 és INF-gamma - vagy LPS, esetleg tumorokból származó termékek hatására aktiválódik. A felsorolt citokinek szerepe lupusban igazolt. Ennek a folyamatnak egyébként a tumorok elleni védekezés mellett a fertőzések leküzdésében van szerepe. Patofiziológiai jelentősége a septicus shock (befolyásolhatatlan hypotonia) kialakulásában van. Mindemellett tudjuk, hogy a NO a thrombocyták aggregációját fokozza, ezáltal aktiválódnak is, mely folyamat thrombocytá eredetű mediátorok révén a koagulációs kaskád aktiválódását is maga után vonja, valamint az endothel aktiválódása is bekövetkezik. Ennek a plakk ruptúrában lehet szerepe. A NO ismert citotoxikus hatása révén, az atherosclerosis igen korai szakaszában az érfalba migrált monocytákból/macrothagokból felszabadulva lokális hatást fejthet ki. Az endothelre gyakorolt citotoxikus hatása lehetővé teszi, hogy további gyulladásos sejtek könnyebben jussanak be az érfalba. Ismert továbbá, hogy akár az eNOS, akár az iNOS (bár ez utóbbi aktivitása az eNOS-énak sokszorosa lehet) által termelt NO a lipidek peroxidációját hozza létre. Ilyen módon szerepe lehet a lipidek fokozott oxidatív módosulásában, az ox-LDL kialakulásában, amelynek szerepe az atherosclerosisban jól ismert, és a dolgozatban is részletesen tárgyalt. Ahogy feltételeztem, a csökkent PON1, mint endogén antioxidáns, jelentőséggel bírhat az endogén NO elérhetőség csökkenésében, és ezáltal az áramlás-mediált vasodilatatio SLE-ben mért alacsonyabb értékéhez vezethet. Ez alapján összefüggést kell feltételezni a csökkent PON1 és az ox-LDL szint között. A doktori munka 41. oldalán olvasható eredményeimből: „Gyenge negatív korrelációt igazoltunk a PON1 és az anti-oxLDL szint között ($r, -0,253, p=0,131$), bár az összefüggés nem volt statisztikai értelemben szignifikáns. „

2. A pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity, PWV) és az augmentációs index (Aix) ismert, lehetséges nem-invazív vaszkuláris vizsgálati módszerek az artéria brachialisson mért oszcillometriás adatok felhasználásával, melyek az érfal merevségével (stiffness) hozhatók kapcsolatba (*Kerekes G et al: Nat Rev Rheumatol 2012; 8:224-34*). Az artéria stiffness új markere a

vaszkuláris diszfunkciónak, amit az utóbbi időben a kardiovaszkuláris betegségek független rizikótényezőjének tekintenek. Az érfa fiziológiás elaszticitása mind vaszkuláris mind extravaszkuláris faktoroktól függ. A strukturális változás a kollagén és elasztin egyensúlyának a megváltozásával jár, ami a vazodilatációs képesség csökkenéséhez vezet. Baulmann és mtsai (*Baulmann J et al: H Hypertens 2008; 26:523-8*) validálták az oszcillometrián alapuló arteriográfiát.

A PWV különféle szisztémás autoimmun (RA, Ssc, IIM, PAPS) betegekben mért változásáról a debreceni munkacsoport későbbi közleményében olvashatunk (*Soltész P et al: Clin Rheumatol 2009; 28:655-62.*) Az autoimmun betegekben szignifikánsan csökkent FMD-t, magas cclMT-t, Alx-et és PWV-t mértek kontrollhoz képest. Szignifikáns pozitív korrelációt igazoltak a cclMT és Alx, valamint a cclMT és PWV között. Az Alx, PWV, és a cclMT pozitív módon, az FMD negatívan korrelált az életkorral. SLE-szek ebben a tanulmányban nem szerepeltek. Később azonban a debreceni munkacsoporttal SLE-s betegekben is meghatároztuk az Alx-et és a PWV-t is. Az eredmények még nem kerültek publikálásra, de konferencián már hallhattuk azokat, és a várakozásnak megfelelő eredmények születtek.

3. A juvenilis SLE kifejezetten ritka betegség, de ismert, hogy lefolyása agresszívabb, ezáltal erősebb immunszuppresszív terápiára is szükség lehet. Egy munkában felnőtt és 11-18 év közötti adolescens SLE-s betegeknél hasonlították össze a betegség kimenetelét (*Amaral B et al: Rheumatology (Oxford). 2014 Feb 6. [Epub ahead of print]*). A fiatal korcsoportban (amelyben magasabb volt a fiúk és az ázsiai eredetű gyermekek aránya, mint a felnőtt populációban), gyakoribb volt a lupus nephritis és a hemolitikus anémia. A daganatok gyakorisága azonban alacsonyabb volt, mint felnőttkorban (4,8% vs. 6,8%), viszont a felnőttekhez viszonyított standardizált mortalitási ráta ijesztően magas: 14,4 volt. Ez részben válasz lehet az Illés Zsolt Professzor által feltett kérdésre is, miszerint mégis van arra utaló adat, hogy a rosszabb túlélési paraméterek mellett relatíve alacsonyabb a tumorok kialakulásának kockázata és fordítva. A másik ismert tény, hogy immunhiány állapotokban, különösen a CVID-ben gyakoriak az autoimmun tünetek és a konkrét autoimmun betegségek. Az is tény, hogy gyermekekben gyakoribb a CVID. Egy közleményben (*Jesus AA et al: Clin Dev Immunol. 2011;2011:428703. doi: 10.1155/2011/428703. Epub 2011 Jun 8*) egy esetet ismertetnek, ahol CVID-et kísérő hepato-splenicus lymphoma SLE klinikai képét utánozta.

Válasz a disszertáció saját eredményeivel kapcsolatos kérdésekre:

1. Az kardiovaszkuláris eltérések gyakoriságát minden bizonnyal befolyásolta az is, hogy a vizsgált betegek között idősebbek is nagyobb számban fordultak elő, azonban a bevezető részben feltett kérdéséhez hasonlóan itt is azzal a konkrét adattal tudok válaszolni, hogy pl. a FMD az életkor függvényében ábrázolva SLE-s populációban mindvégig alatta volt a kontroll populációhoz képest. A kontrollcsoport korban és nemben illesztett volt. Ez betegség-asszociált tényezők jelentőségére hívja fel a figyelmet. Hasonlóan pozitív korrelációt igazoltam a cclMT és az életkor vonatkozásában (46.o.) A doktori munkában vizsgált betegek visszahívása azóta megtörtént. Az ötéves longitudinális vizsgálat azt igazolta, hogy bár a cclMT és az FMD is életkor függő paraméterek, azonban mindkét paraméter (bár változásuk ellenkező irányú) meredekebben fut SLE-szekben, mint a kontrollban, ami arra utal, hogy SLE-ben valóban akcelerált az atherosclerosis folyamata. Ugyancsak magyarázatot arra, hogy az észlelt elváltozások nem magyarázhatók pusztán az SLE-s betegpopuláció magas életkorával.

Más publikációk is arról számolnak be, hogy ezek a paraméterek - tekintetbe véve az életkori sajátosságokat is - SLE-ben kontrollhoz képest kórosak. Professzor Úr megjegyzi, hogy a betegek számos olyan gyógyszerrel szedettek (immunszuppresszívumok), amelyek önmagukban is növelik a kardiovaszkuláris elváltozások előfordulását. Kérdezi, hogy elemeztem-e ezek hatását a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulására? Ilyen elemzést nem végeztem, mivel nemcsak az alkalmazott immunmoduláns szereket (leginkább a szteroid-mely kettős hatású – és az antimaláris szereket is számításba e tekintetben), hanem a betegek által szedett egyéb készítményeket, így pl. sztatinokat, ACE-gátlókat, egyéb antitenzív készítményeket, thrombocytá aggregációt gátlókat, antikoagulánsokat, vagy akár a D-vitamint is befolyásolhatták a CV események gyakoriságát, és egy ilyen elemzés messze túlmutat metodikailag is a doktori munka keretein.

2. Az, hogy a 8. táblázatban szereplő adatok alapján a SLE-s betegeknek szignifikánsan alacsonyabb össz-koleszterin és LDL-C szintje volt azzal magyarázható, hogy a kontroll egyének között is kellett olyannak lennie, akinek magasabbak voltak ezek az értékei. Annak ellenére, hogy az atherogén diszlipidémia negatívan befolyásolja a PON1 aktivitást, még így is alacsonyabb értéket mértünk SLE-s betegekben, mint a kontrollcsoportban. A másik ok az lehetett, hogy éppen a szigorúan korlátozott betegbeválasztás miatt az SLE-sekben a fiziológiás lipid értékekre nagyobb hangsúlyt fektettünk. Végül meg kell említenünk az ú.n. lipid paradoxont, amely jelenséget először Rheumatoid arthritises betegekben észleltek, ahol az SLE-hoz hasonlóan fokozott a kardiovaszkuláris betegségek (CV) kockázata. Szignifikáns, nem-lineáris asszociációt igazoltak éppen az összkoleszterin (TC) szint és a CV kockázat között. Míg pl. 4 mmol/l alatti TC mellett a CV rizikó 3,3-szoros volt, addig 4 mmol/l feletti TC érték esetén nem találták fokozottnak a CV kockázatot (*Myasoedova E et al: Ann Rheum Dis 2011; 70:482-7*). Ebben szerepe lehet a HDL gyulladáshoz közeli mediátorok hatására bekövetkező változásában, mely esetben elveszíti anti-atherogén hatását és pro-inflammatorikussá, pro-atherogénné válik. Ennek egyik eleme éppen a PON1 enzim mennyiségének és/vagy aktivitásának a csökkenése (*Madhian S et al: Curr Med Chem. 2014 Apr 13. [Epub ahead of print]*).

3. A 45. oldal 6. ábráján az áramlás-mediált vazodilatáció néhány SLE-s betegnél a változás százalékos arányában kifejezve negatív. Konkrétan egy betegnek éppen a 0%-os határvonalra esik az értéke, vagyis nem változott az érátmérő. Ennek oka lehet, hogy már merev az érfa, vagy nem szabadul fel elegendő endogén NO a vasodilatatio kiváltásához. Egy betegnek -1%-on belüli lett az értéke, amely lehet a mérés variabilitásának a következménye is. Két betegnek pedig -1 és -5% közötti az FMD értéke. Ennek oka lehet metodikai hiba, de mivel a méréseket egy ugyanazon gyakorlott személy végezte, szigorúan azonos körülmények között és egy-egy adat megadásakor több mérés átlagát adtuk meg, ennek legcsekélyebb az esélye. Abban azonban lehet egyéni variabilitás a betegek között, hogy a pangást követően az art. brachiálisra gyakorolt kompresszió feloldása után kinél pontosan mennyi időn belül jelentkezik azonos mértékű reperfüzió és vazodilatáció. A negatív FMD változás egyébként ismert, és az endothel diszfunkció legsúlyosabb formája, amikor a fokozott nyíróerő hatására vazokonstriktív jön létre. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert. Felvethető az endothel nyíróerőt érzékelő receptorainak megbetegedése éppúgy, mint az endothel egyéb noxák miatti eltávolítása pro-inflammatorikus, pro-thrombotikus és következményes vazokonstriktív irányba.

4. A 40. táblázatban a BMI értékek helyére valóban a felette lévő sorban szereplő követési idő vagy betegségtartam években kifejezett értéke került (ahogy ezt jelzik a számok is). A BMI sorában a medián (min-max) értékek, míg a felette lévő sorban a $\text{mean} \pm \text{SD}$ került feltüntetésre. A BMI helyes értékei (amelyek kimaradtak a táblázatból) a napi $0, \leq 7,5$ mg/nap és a $>7,5$ mg/nap szteroidot szedő csoportokban ennek sorrendjében: $24,9 \pm 4,2$, $26,7 \pm 3,2$ és $25,4 \pm 3,9$ kg/m² volt.

5. A csontanyagcsere vizsgálatban szereplő betegek közül volt olyan, aki D-vitamint szedett. Ennek szerepét külön nem elemeztem. De mint pl. a férfiakban kapott eredmények alapján a betegek közel 60%-a volt D-vitamin hiányos. A csontanyagcsere vonatkozásában annak van nagyobb jelentősége, hogy milyen volt a D-vitamin ellátottság, nem annak, hogy szedett-e valaki szubsztitúciót. A D-vitamin hiány kontextusában azonban valóban kérdés, hogy vannak-e és jól vannak-e szubsztituálva a betegek, illetve, hogy a hatékony szubsztitúció ugyanolyan adaggal érhető-e el, mint nem SLE-s betegekben. SLE-s betegek D vitamin pótlásával kapcsolatosan 2 hazai ajánlást tudok említeni (a válasz azonos Dr. Illés Zsolt professzornak adott válasszal): 1. A „Második magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében”, amely a Magyar Orvos című lap évi, XXII. Évfolyam 2014/1-es szupplementumában jelent meg az 5.-26. oldalak között. Ennek kidolgozásában a klinikai immunológia oldaláról Bodolay Edit professzornővel vettem részt. A konszenzus megállapításai a következők: „Megfelelő D-vitamin pótlás immunregulatórikus hatása révén az autoimmun betegségek szupportív kezelésében kedvező hatású. Elsődleges profilaxisként alkalmazva csökkentheti az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét. Nem tisztázott

azonban, hogy humán autoimmun betegségekben ugyanolyan dózissal pótolható-e, illetve korrigálható-e a D-vitamin hiány, mint más kórképek esetében. Mindezek alapján autoimmun betegekben javasolt a 25(OH)D-vitaminpótlás különösen az őszi-téli időszakban. Javasolt megfelelő és ellenőrzött szubsztitúció, valamint gyakran aktiválódó autoimmun betegség, tartós kortikoszteroid igény esetén nemcsak terápiás, hanem profilaktikus céllal is.” A másik ajánlás az SLE diagnosztikai irányelveiben található (melyre már a vesebiopszia kapcsán is hivatkoztam). Ennek javaslata szerint rendszeresen ellenőrizni és sz.e. pótolni kell a megfelelő D-vitamin ellátottságot. Primér D-vitamin profilaxis indítása kívánatos azoknál, akiknek a betegségben aktív és tartósan legalább 6 hónapig napi 7.5 mg PED-nél nagyobb mennyiségben szednek szteroidot.

6. Az 55. táblázat azt mutatja, hogy 2001-2004 közötti daganatos morbiditási adatok jóval meghaladják az előző periódusokét. A hirtelen emelkedésnek többféle oka is lehet. A 315-ös referencia és több közlemény is arra utal, hogy Európa-szerte növekszik a tumoros betegségek gyakorisága (Boyle P et al: *Annals of Oncology* 2005;16:481–8, Kásler M: *Orv Hetil.* 2005;146:1519–30). A tumor frekvencia növekedés lehetséges okai: nagyobb szakmai figyelem, érzékenyebb diagnosztikai lehetőségek, korábbi diagnózis és adekvát terápia, szigorúbb jelentési kötelezettség, továbbá a provokáló környezeti ártalmak fokozódása. A tumoros morbiditás mutatói Magyarországon SLE-s betegekben követik a nemzetközi trendet, ugyanakkor hazánkban a tumoros mortalitás magasabb, mint a nemzetközi irodalomban. Kérdés, hogy valóban megkezdődik-e időben a daganatok adekvát kezelése, mennyire nehezíti a tumor elleni kezelést az autoimmun háttérbetegség vagy annak szükségszerű terápiája. Kérdés az is, hogy a tumoros betegek a daganat miatt halnak-e meg nagyobb gyakorisággal vagy infekció, esetleg egyéb ok áll-e a magas mortalitás hátterében.

7. A tumorok közül az irodalom egységes a non-Hodgkin limfóma és a méhnyakrák előfordulásának relatív kockázatnövekedését illetően, és doktori munkában én is ezt találtam. A bőrtumorok SIR –ja már kérdéses, mely vonatkozásában a Kemény Lajos professzor kérdésére és az arra adott válaszomra utalok. Bár Nived még a prosztataraák gyakoribb voltáról számolt be (Nivel O et al.: *Lupus.* 2001; 10: 500-504.), Li és munkatársai egy 2014-ben megjelent meta-analízis során (Li et al: *Lupus* 2014;23:284-92.) szignifikánsan alacsonyabbnak találták SLE-s férfiakban a prosztataraák kialakulásának rizikóját. Hasonló megfigyelésről számolt be Bernatsky is, aki eddig a legtöbb közleményt jelentette meg az SLE és daganatok témakörében (Bernatsky S et al: *Int J Cancer.* 2011 December 15; 129: 2966–2969). Azért fontosak ezek a megfigyelések, mert az SLE ugyan férfiakban ritkán manifesztálódik, de általában súlyosabban zajlik. A prosztataraák egyébként a férfiak egyik leggyakoribb daganat félesége. Bernatsky SLE-ben kb 6000 beteg közel 38000 betegév megfigyelése alatt 80 prosztataraák tumort talált. A SIR 0,72 volt. A csökkent kockázat hátterében felvethető az androgének eltérő metabolizmusa (saját vizsgálataim szerint is csökkent a férfi nemi hormonok szintje). Emellett közös genetikai faktorok szerepét is feltételezik, mely további vizsgálatokat igényel.

Még egyszer köszönöm Szabó Attila egyetemi tanárnak, az MTA doktorának, hogy jobbító szándékú kritikai észrevételei ellenére doktori munkámat úgy értékelte, hogy a disszertáció mind formailag, mind tartalmilag, mind pedig számszaki mutatóit illetően megfelel a MTA által támasztott követelményeknek. Köszönöm, hogy ezek fényében javasolta a nyilvános vita lefolytatását, valamint a tudományos disszertáció elfogadását.

Budapest, 2014. április 24.

Dr. Kiss Emese Virág