

Bírálat Dr. Kiss Emese „Klinikai és kísérletes megfigyelések szisztémás lupus erythematosusban” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés kb. 120 oldalon tárgyalja a témakörben végzett klinikai kísérletes munkákat és jelentőségüket.

Az értekezés igényesen elkészített, logikusan felépített, színvonalas munka.

Bár egy betegsége (SLE) koncentrált, a munka rendkívül szerteágazó, és jól tükrözi a Dr. Kiss Emese kiemelkedő jártasságát a klinikai és klinikai kísérletes területen egyaránt. Az értekezés négy nagy területre összpontosít: (i) a vasculáris kockázati tényezők epidemiológiája, és új biomarkerek vizsgálata; (ii) az antifoszfolipid szindróma; (iii) a D vitamin és a csontrendszer változásai részben a szteroid terápiával összefüggésben; (iv) a tumorok és a tumor-asszociált antigének SLE-ben.

Az első, 10 oldalon tárgyalt Bevezetés kiváló alapot nyújt a értekezés kiterjedt és átfogó klinikai kísérleteinek megértéséhez. A Célkitűzések megfogalmazása egyértelmű, pontos. A 7 oldalon át részletezett Módszerek fejezet hűen tükrözi a széles spektrumú metodikát. Az Eredmények fejezet közel 60 oldal, majd a Megbeszélés fejezet 20 oldalon tárgyalja, és helyezi kontextusba az eredményeket. Az új eredmények 5 oldalon összefoglalt részletezése, majd azok gyakorlati jelentőségének megbeszélése jól segíti a fontosabb eredmények súlypontozását, és távlati kitekintést is nyújt. A közel 340 hivatkozás a munka széles spektrumát tükrözi. Az értekezés 24 közleményen alapszik, melyek kumulatív impakt faktora 50. A 24 közlemény döntő része színvonalas nemzetközi folyóiratokban jelent meg.

Az értekezés nyelvezete jól érthető, gépelési hiba, elírás szinte nem fordul elő.

A felépítés megfelel az értekezések általánosan elvárt igényeinek.

Az értekezéssel kapcsolatban néhány formai kritikai megjegyzésem lenne:

1. A felépítés az doktori értekezés igényeinek megfelel, de ilyen alapos és szerteágazó munka esetén talán érdemesebb lenne az eredmények ismertetését összevonni azok megbeszélésével. Az értekezés megértését és olvasását kissé nehezíti, hogy az eredmények értelmezéséhez folyamatosan lapozni kell.
2. Az ábrák és táblázatok nagy részénél a statisztikai értékelés nincs feltüntetve, ami nehezíti azok valós értékelését.

3. Az angolból közvetlenül fordított, és a magyar klinikai kutatási szaknyelvben szinte általánossá vált „normális értékek” helyett talán szerencsésebb lenne a „fiziológiást” vagy „élettanit” alkalmazni.
4. A táblázatok formai megjelenítése nem egységes, ami nem zavaró, de egyes táblázatoknál a vízszintes vonalak hiánya az adatok átláthatóságát nehezíti (pl. 3A és 3B táblázat).
5. Az irodalmi hivatkozásokat a Megbeszélés fejezetben alkalmazza. Célszerű lett volna az Eredmények fejezetben is a kísérletek részletezésénél néhány helyen referenciát jelölni.

Az értekezés kísérleteivel, eredményeivel kapcsolatos kérdéseim a következők:

1. Az 5. táblázatban a TIA és stroke mellett cerebravascularis katasztrófa is szerepel. Ez milyen betegségeket fed a TIA-n és stroke-on kívül? Együttesen e 3 kategória gyakorisága 50 betegnél közel 45%. Ez az adat nagyon magasnak tűnik: klinikai vagy MRI feldolgozáson alapul?
2. A paraoxonáz 1 (PON1) aktivitás értékek alacsonyabbak voltak egészséges kontrollhoz képest és cardiovascularis szövődmények mellett is. Ezzel kapcsolatban két kérdés merülhet fel: (i). Hasonlóan alacsony volt-e az aktivitás cerebrovascularis szövődmények esetén is? (ii) Továbbá, érdemes lenne vizsgálni, hogy milyen a PON1 aktivitás SLE-ben *nem* szenvedő, cardiovascularis és cerebrovascularis kontroll csoportban.
3. A 7. táblázat kapcsán célszerű lett volna definiálni a „magas” CR értéket és a hypertoniát.
4. Miért szükséges a PON1 aktivitást ApoAI-re korrigálni?
5. Milyen az ISZB és a thrombosis kapcsolata az Lp(a)-val? A lupus nephritis pozitív és negatív csoport Lp(a) koncentrációja és e két szövődmény gyakorisága különbözött; az értekezés e két szövődmény gyakoriságát az eltérő Lp(a) koncentrációval hozza kapcsolatba, nem elemzi azonban azok Lp(a) koncentrációját.
6. A 22. táblázatnál nem egyértelmű, hogy a szignifikancia milyen összehasonlításban értendő.
7. Az értekezés megállapítása szerint az aPL-ek gyakorisága az összes beteg illetve az aPL pozitív betegek vonatkozásában eltérő. A 10. ábra alapján azonban ez pontosan ugyanaz.

8. Mi lehet az oka annak, hogy vénás thrombosis és embólia inkább IgG aKL, míg agyi keringészavar inkább IgM izotípus mellett alakul ki? Az agyi keringészavar definíciója klinikai adatokon alapul? Érdemes lenne azt is vizsgálni, hogy ezek a szövődmények nagyérterületre lokalizálódó ischaemiás események (territorialis stroke), vagy kiserekkel kapcsolatos lacunaris stroke-ról van szó (MRI).
9. A 4.2.2. fejezettrészben az SLE betegek ötéves prospektív követésénél sem a szövegből sem az ábrákból, táblázatokból nem egyértelmű, hogy az aPL pozitív csoportban az aPL-asszociált tünetek szignifikánsan gyakrabban fordultak-e elő.
10. A primer APS-sel induló és SLE-be progrediáló betegcsoporttal kapcsolatos megfigyelések a értekezés egyik legszínvonalasabb részét képezik. Bár a primer és szekunder APS nagyon hasonló - míg az APS nélküli SLE-től mindkettő különbözik -, a habituális vetélések a primer APS-ből SLE-be progrediáló csoportra jellemzőek a szekunder APS-sel szemben. Figyelembe véve a két APS csoport hasonlóságát (33. táblázat), lehetséges-e, hogy ez az egyetlen különbség a az APS későbbi megjelenésével függ össze (24 vs 41 éves kor), és a ritkább terhességeket tükrözi a magasabb életkor miatt?
11. Bár a genotípus megfigyelések mindenképp figyelemre méltóak, megfelelő a mintaszám a genetikai asszociáció meghatározásához? Történt-e vizsgálat statisztikai erősségre (statistical power)? Van-e funkcionális magyarázat az eltérő MHCII asszociációra (pl. antigén vagy T sejt receptor összefüggések)?
12. A férfiakban és nőkben végzett osteoporosis vizsgálatok rendkívül érdekesek. A férfiaknál a csont biomarkerek és a szteroid dózisa között összefüggés igazolódott. Történtek-e hasonló vizsgálatok a nőbetegekben? Ha igen, hasonló-e az összefüggések?
13. A hormonpótló kezelés klinikai tanulmányánál mi volt az elsődleges végpont?
14. A Megbeszélés fejezetben a SELINA tanulmányra történik hivatkozás, de annak eredményére nem. A két klinikai tanulmány eredményei megegyeznek? Ezek alapján javasolt-e hormonpótlás: mi a két tanulmány végső konklúziója?
15. Sclerosis multiplex betegek a skandináv országokban D vitamin pótlásban részesülnek. Van-e hasonló adat vagy javaslat SLE vonatkozásában, különösen az értekezés eredményei alapján?
16. A értekezés adatai arra utalnak, hogy a tumorok a betegek közel 60%-ában a követés első 10 évében jelentkeznek (27. ábra). Ugyanakkor a növekvő daganatos gyakoriságot a hosszabb túléléssel magyarázza. Hogyan egyeztethető ez össze? Ha a

hosszabb túléléssel lenne kapcsolatos, akkor nem késői szövődményként kellene-e észlelni?

17. Észlelhető-e a daganatos betegségek gyakoriságának növekedése egyéb szisztémás autoimmun betegségekben? Van-e adat arra, hogy az SLE esetén gyakrabban észlelt emlődaganat, NHL és cervixrák egyéb szisztémás autoimmun betegségekben is gyakoribb, vagy ez SLE-specifikus jelenség? Ha SLE-specifikus, vajon mi állhat a hátterében?

Összefoglalva, az értekezés magas színvonalú, számos érdekes és izgalmas eredményt tartalmaz, melyek kiváló alapot nyújtanak további fontos kísérletek elvégzéséhez.

A értekezés egyik értékeként kiemelném, hogy a Megbeszélés fejezetben, minden fejezetrész diszkusszióját követően további kísérletek felvetése és tervek megbeszélése is feltüntetésre kerül.

Az értekezés fontosabb, a négy témakörrel kapcsolatos megállapításai röviden és vázlatosan az alábbiak:

1. Elsőként ismerteti a cardio- és cerebrovascularis betegek kockázati tényezőivel kapcsolatban végzett komplex klinikai és új biomarker (pl. PON1 aktivitás, lipoprotein (a)) vizsgálatok eredményét SLE betegeknél. Ennek megfelelően javasolja a rendszeres és komplex cardiovascularis állapotfelmérést, különösen veseérintettség esetén. Az áramlás-mediált vasodilatatio alkalmas lehet az endothel funkciózavarának korai igazolására.
2. A primer antifoszfolipid szindróma és az SLE asszociáció új szemléleti megközelítést nyújt. Az aPL az SLE folyamán bármikor megjelenhet, a rosszabb vascularis prognózis miatt rendszeres szűrés, a kockázati tényezők, prognosztikai markerek azonosítása szükséges, és a tartósan pozitív betegeknél primer aszpirin profilaxis javasolt.
3. SLE-ben szenvedő férfiaknál az alacsony D vitamin, tesztoszteron és DHEAS szint ellenére a BMD nem csökken szignifikáns mértékben; nőbetegekben a BMD csökkenés a menopausa előtt korrelál a szteroid dózisával. Férfiakban és nőkben évente osteodensitometriás ellenőrzés javasolt. A transzdermalis ösztadiol az egyéves, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált tanulmány alapján effektív. A D vitaminhiány a nyári időszakban a betegek 80%-ra jellemző, D vitamin ellen szisztémás antitestek mutathatók ki.

4. A daganatok morbiditása és mortalitása az SLE populációban emelkedik, a betegek felében korán jelentkeznek tumorok. Az emlőrák, az NHL és a cervixrák a leggyakoribb, és gyakoribb a tumormarkerek pozitivitása is. A daganatok fokozott kockázata miatt rendszeres szűrés, gyanú esetén szigorúbb kritériumok szerinti átvizsgálás, és az immunszuppresszív terápia optimalizálása javasolt

Az értekezés tudományos eredményei az MTA doktori cím megszerzésének feltételeit teljesítik, a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Odense, Dánia, 2014. március 20.

Tisztelettel:



Prof. Dr. Illés Zsolt

egyetemi tanár, MTA doktora

University of Southern Denmark

és Pécsi Tudományegyetem