

Opponensi vélemény

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

Dr. Kiss Emese MTA doktori értekezésében a szisztémás lupus erythematosusban tett klinikai és kísérletes megfigyeléseit foglalta össze. Ezen munkákat 1999 és 2007 között a Debreceni Egyetemen Szegedi Gyula akadémikus által vezetett munkacsoportban végezte. A jelölt tudományos érdeklődése mindvégig az SLE körül forgott; a cardiovasculáris szövődmények, a thrombotikus manifesztációk, az osteoporosis, a daganatos betegségek és az SLE kapcsolatára vonatkoztak. Az értekezést megalapozó in extenso közlemények száma 24, melyek közül a jelölt húszban első vagy utolsó szerző. Ezen közlemények összesített impaktfaktora 50. Itt jegyezném meg, hogy dr. Kiss Emese egész tudományos teljesítménye nagyon impresszív, melyet a csaknem 1200 független idézet, és a 25-ös Hirsch index is jelez.

Amikor egy olyan jelölt munkáját kell megítélni, aki egy nagyon produktív munkacsoport tagjaként dolgozott, mindig felmerül az a kérdés, hogy az eredményekből mennyi tekinthető a jelölt saját teljesítményének. Jelen helyzetben könnyű a bíráló dolga, miután a jelölt az értekezés alapjául 24 közleményt tüntetett fel, melyek közül húszban első vagy utolsó szerző volt.

Az MTA doktora tudományos cím elnyeréséhez a jelölt egy 166 oldal terjedelmű, igényesen kivitelezett értekezést nyújtott be. A logikusan felépített műben a négy vizsgált területet, úgymint a cardiovasculáris szövődmények, a thrombotikus manifesztációk, az osteoporosis, a daganatos betegségek és az SLE kapcsolatát végig jól követhetően külön alfejezetekben tárgyalja, ettől az egész értekezés nagyon könnyen áttekinthető.

A *bevezetésben* nagyon tetszett, ahogyan munkáját beillesztette tanítómesterei, a hazai klinikai immunológiai nagy alakjai (Petrányi Gyula, Szegedi Gyula, Fekete Béla, Gergely Péter, Kakuk György, majd a követőik, Pálóczi Katalin, Czirják László, Zeher Margit, Szekanecz Zoltán) munkásságába.

Az SLE kórlefolyásának, a betegek életminőségének és életkilátásait befolyásoló tényezőknek tanulmányozására vonatkozó *célkitűzéseit* világosan fogalmazta meg.

A *módszerek* fejezetben részletesen ismertette DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott betegek kiválasztásainak szempontjait, az egyes célkitűzések megválaszolásához bevont betegcsoportokat. A jelöltnek biztosan nem volt könnyű dolga a folyamatosan változó kritériumrendszerek és diagnosztikai vizsgálmódszerek változása miatt lehetőség szerinti homogén betegcsoportok összeállítására.

A *módszerek* között kis meglepetéssel olvastam a SLE-ben szenvedő betegek jellemzését; a betegek klinikai tüneteinek előfordulási gyakoriságát, a tanulmányozott betegcsoport laboratóriumi jellemzőit, immunszerológiai tüneteinek gyakoriságát, a gondozott betegek sorsának (túlélésének) alakulását. Ezen adatokat általában inkább az eredmények között várná az olvasó.

Az *eredmények* „Cardiovasculáris felmérések eredményei SLE-ban” 4.1.1. alfejezetben fontos megfigyelésnek tartja, hogy a vizsgálatkor az SLE-ben szenvedő betegek közül a lipidcsökkentő kezelésben részesülők közül a betegek 76,5%-ban nem érték el a betegek a célértéket a kezelés ellenére sem. Ennek mi lehetett az oka? A lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegek számában feltehetően elírás miatt egyszer 34, máskor 36 beteg szerepel (35. oldal). Egy másik vizsgálatban (4.1.2. paraoxonáz aktivitás vizsgálata, 38. oldal) ugyanakkor a lipid paraméterek átlagértéke az SLE-s és a kontrollcsoportban is a referencia tartományban volt. Ezek az SLE-s betegek miben különböztek a 4.1.1. alfejezetben leírt betegektől, ami az eltérő lipidszinteket magyarázza?

Az egyébként igényesen, logikusan összeállított értekezésben talán az egyetlen, de gyakran visszatérő, nem igazán „szerencsés” koncepció, hogy a szövegben, és gyakran az emellett még külön táblázatban is számszerűen kiírt eredményekből - feltehetően az eredmények szemléletesebb ábrázolása céljából – ábrákat is készített. Ez a redundancia még nem is lenne probléma, amennyiben az ábrák tényleg szemléletesebbé tennék az értekezést. Az elemszám, szórás és szignifikancia értékek feltüntetése nélküli igazán „puritán” ábrák nagyrésze így teljesen felesleges. Az ábraalírásban ugyan feltünteti, hogy a szórás és szignifikancia értékek az xy táblázatban olvashatók – ahol ezek tényleg, kivétel nélkül megvannak –, de akkor miért szükségesek a legfőbb adatoktól ilyen módon megfosztott, lecsupaszított ábrák?

A 4.2. fejezetben az antifoszfolipid antitestek jelenlétét és klinikai következményeit vizsgálta SLE-s betegeken. A 24. táblázat eredményeit részletezve arra következtet az adatokból, hogy a vénás thrombosis és embolia inkább az IgG aKL, míg az agyi keringési

zavar inkább az IgM izotípus mellett alakul ki. Az alacsony betegszám miatt véleményem szerint ilyen következtetést levonni nem korrekt. Különösen, ha azt is figyelembe vesszük, hogy azon betegek esetében, akiknél mindkét aKL izotípus előfordult, nem volt különbség a vénás thrombosis és embolia és az agyi keringési zavar előfordulásában. Egyébként mivel magyarázza, az eltérő izotípusok mellett másfajta trombotikus események fordulnak elő, mi lehet ennek a mechanizmusa? A 12. ábra adatai közötti szignifikáns eltérések milyen statisztikai próbával történtek? Kérdezem ezt azért is, mivel a jelölt is említi (53. oldal), hogy a statisztikai elemzés értéke kérdéses a csoportok alacsony elemszáma miatt. A 12. ábra aláírásában emellett számos elírás van.

Az APS-ben szenvedő betegek elég változatos kezeléseket kaptak (27. táblázat). Milyen terápiás algoritmus alapján döntöttek az egyik vagy a másik terápia mellett?

Eredményei alapján milyen terápiás stratégiát javasolna a korábban spontán vetelő APS betegeinek? Befolyásolja-e a választandó terápiát, hogy milyen (gyakori, ritka, izotípus...) foszfolipid elleni antitestet mutatott ki a betegnél?

Az SLE-s betegek D-vitamin ellátottságával kapcsolatban kérdésem, hogy mi lehet annak hátterében, hogy az ANA+ betegeken a D-vitamin szint szignifikánsan magasabb volt, az ANA– betegekhez képest, ugyanakkor a klinikai tünetek pozitivitása esetén alacsonyabb volt a D-vitamin szint? Az SLE-s betegek 80%-nál alacsonyabb volt a D-vitamin szint. Egészségeseken végzett-e vizsgálatot?

Mivel a D-vitamin szérumszintet a nyári hónapok UV sugárzása befolyásolja, vizsgálatait megismételte a nyári hónapokban 177 SLE-s betegeken (83. oldal). Az eredményt azonban nem találtam; volt-e szignifikáns különbség a téli és nyári hónapban mért D-vitamin szintek között? A 83. oldalon tárgyalt D-vitamin szintek (80% alacsony érték) a nyári vérvételi eredményt mutatják?

A tumorok gyakorisága és az SLE összefüggés vizsgálata kapcsán érdekes megfigyeléseket tett. Azon tumorok esetében, melyek az észlelési időben csak 1-2 esetben fordultak elő (56. és 57. táblázatok), véleményem szerint a várt daganat gyakoriságot figyelembe vett kalkuláció szerintem nem, vagy csak korlátozottan alkalmazható. Nem tüntette fel a referenciát a várt daganatgyakoriságra (56. és 57. táblázat). A 100.000 főre megadott bőrdaganatok száma mindössze egy (57. táblázat), amely véleményem szerint biztosan nem stimmel. Ennek megfelelően a bőrrákok alacsonyabb prevalenciájára vonatkozó megállapítását és ennek interpretációját, hogy a betegek fokozott fényvédelmi szokására vezeti a csökkent tumorszámot, nem tartom elfogadhatónak (110. oldal), különösen, ha figyelembe vesszük, hogy pl. a laphámrák hátterében gyakran a HPV vírusok kóroki szerepe

feltételezhető, és az immunszuppresszió elősegíti ezen tumorok kialakulását. Ezzel összhangban mások (Dreyer és mtsai, Arthritis Rheum 2011; 63:3032-37) SLE-s betegeken HPV asszociált bőrrákok nagyobb előfordulási gyakoriságáról közölnek adatokat.

A *megbeszélések* fejezetben eredményeit - az irodalmi adatokkal összevetve - mértéktartóan elemzi. Kutatási eredményei a klinikai gyakorlat számára is hasznosíthatók.

Új eredményeknek a következőket tudom elfogadni:

1. Elsőként végeztek komplex felmérést SLE-s betegek cardiovascularis állapotáról és a szív-érrendszeri betegségek rizikófaktorairól. SLE-s betegekben összefüggést találtak a csökkent paraoxonáz aktivitás és a macrovascularis szív-érrendszeri betegségek, valamint a microcirculatio zavarával járó Raynaud szindróma között; ez csökkent PONI aktivitás genetikai hátterében mutatkozó különbségre utal.
2. Elsőként mutatták ki, hogy SLE-ben egészséges kontrollhoz képest az áramlás-mediált vasodilatatio csökkenése ellenére a nitrát-mediált vasodilatatio megtartott.
3. Elsőként igazolták, hogy klinikai tünet gyakrabban jelentkezik lupus antikoaguláns jelenlétében, tartósan magas aPL titer és többszörös antifoszfolipid antitest pozitivitás esetén, valamint ha a betegnek már volt korábban thrombotikus manifesztációja. Elsőként igazolták, hogy tünetmentes aPL pozitív betegek primer aszpirin profilaxisa csökkenti a klinikai szövődmények jelentkezését.
4. Elsőként vetették fel annak lehetőségét, hogy az APS nem a lupus manifesztációjaként jön létre, hanem önálló betegségként társul az SLE-hoz.
5. Elsőként igazolták, hogy SLE-s férfiakban az alacsony D-vitamin ellátottság, tesztoszteron és DHEAS szintek ellenére a BMD nem csökkent a kontrollokhoz képest, és nem mutatott összefüggést az SLE aktivitás tartamával és az alkalmazott szteroid dózissal.
6. Elsőként igazoltak negatív korrelációt a 25-OH D-vitamin szint és az SLE aktivitása között. Elsőként mutattak ki D-vitamin elleni antitestet SLE-s betegek szérumból, amely anti-DNS antitest jelenlétével asszociálódott.

Összefoglalóan megállapítom, hogy a doktori mű önálló tudományos eredményeken alapul, a PhD fokozat megszerzését követően jelentős eredeti tudományos eredménnyel gyarapította a tudomány szakot, hozzájárult a tudomány továbbfejlődéséhez. Formai és tartalmi szempontból messzemenően megfelel az

MTA doktora tudományos címmel szemben támasztott követelményeknek, ezért a nyilvános vita kitűzését, valamint a mű elfogadását javaslom, és a jelölt számára az MTA doktora tudományos cím odaítélését javaslom.

Szeged, 2014. március 31.

Dr. Kemény Lajos
az MTA doktora