

## **Dr. Lakatos Péter**

***Genetikai, szerológiai és klinikai tényezők szerepe a gyulladásoos bélbetegségek patogenezisében, jelentőségük a kórlefolyás és a terápiaira adott válasz előrejelzésében című***

### **doktori értekezésének bírálata**

Dr. Lakatos Péter a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikájának gasztroenterológiai osztályáról nyújtotta be komplex, összefoglaló munkáját, amely 4, önmagában is helyét megálló témakört ölel fel:

1. Génmutációk kapcsolata a gyulladásoos bélbetegség rizikójával, a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és asebészeti igényvel
2. Szerológiai markerek jelentősége a differenciáldiagnózisban, kapcsolatuk a fenotípussal, a terápia kimenetelével, sebészeti igényvel
3. Klinikai, környezeti és laboratóriumi faktorok, a terápia szerepe a sebészeti rizikó, relapszusok előrejelzésében
4. A klinikai és laboratóriumi eredmények kapcsolata az adalimumab kezelés hatékonyságával

Dr. Lakatos Péter scientometriai adatai kielégítik, messze túlhaladják a közlemények száma, impakt faktora, illetve citációk tekintetében az akadémiai doktori fokozat megszerzéséhez szükséges szinteket. Figyelemre méltó, hogy a dolgozat alapját adó első és utolsó szerzős közlemények impakt faktora közel 77.1, összesített impakt faktora 262, citációinak száma a dolgozat leadásának időpontjában 1400 feletti (2012).

A dolgozat terjedelme – az irodalomjegyzéket nem számítva – 166 oldal, az irodalomjegyzéke modern és friss de alapokig visszanyúló 345 referenciát tartalmaz. A dolgozat struktúrája kicsit szokatlan, a nagydoktori dolgozatok általános, szintetizáló formájától eltér. A dolgozat tartalmaz egy szinte általános, friss irodalmi áttekintést, összefoglalást a gyulladásoos bélbetegségek témaköréből, majd a diszkusszióban a témakörökhöz kapcsolódóan egy-egy odaillő, rövidebb bevezetést, tudományos irodalmi bevezetést. A gyulladásoos bélbetegségek áttekintése című bevezetés egy tankönyvi fejezetnek felel meg. A célkitűzés ettől függetlenül „in medias res” írja le a jelölt által vizsgált, a cím egy mondatában tökéletesen összefoglalt kutatási feladatokat. A diszkusszió rész tartalmazza az igazi, az egyes kutatási célokat megalapozó új irodalmi áttekintést, problémafelvetést és egyben a saját eredmények diszkusszióját. A jelölt széles, alapos, szakmai irodalmi ismerete, szintetizáló, célt meghatározó, döntéshozó tehetsége itt nagyon megmutatkozik.

Tekintve a fent már leírt, igen különböző témakörök közötti átjárhatóság minimális lehetőségeit, talán ez szerencsésebb is úgy, kivéve a nagyon nehezen asszociálható általános irodalmi részt.

A dolgozat színvonalas megírása, mondatai, ábrái, táblázatai a bíráló számára élvezetes értékelést tesznek lehetővé. A bíráló többszöri átolvasásra is mindössze egy feltűnő formai hibát talált. A 4.2.3.2 fejezet címe „Antimikrobiális antitest vizsgálatok” nyilvánvalóan nem a

benne leírtakra (PAB, GAB antitest vizsgálatok) vonatkozik, hanem egy előző fejezetből került áttemelésre.

Tekintve a dolgozat széles témakörét és különböző megítélési lehetőségeit, bírálatomban a 3, szinte önálló nagydoktori dolgozatot kitevő, és az utolsó, a terápiás kezelésekre vonatkozó részre, észrevételeimet és kérdéseimet külön-külön írom le.

## 1. A genetikai vizsgálatok klinikai jelentősége

Lakatos doktor a magyar IBD csoport egyik kezdeményezőjeként - vezetőjeként több centrumban megszervezte az IBD-s betegek mintavételét. Ez perifériás vért, biopsziát jelentett. Ebből az országos, de nemzetközi szinten is már jelentős, jól dokumentált mintavételi csoportból kerültek ki a genetikai vizsgálatok mintái.

A *NOD2/CARD15* gén esetében 3 különböző lókuszon történt polimorfizmus vizsgálat, a *TLR4* gén esetében egy, a *DLG5* génnél szintén egy pontot vizsgált a jelölt.

Az *ATG16L1*, az *IL23R* az *IRGM*, *NKX2-3*, az *ECM1* gén esetében szintén 1-1 nukleotid eltéréseit vizsgálták. A polimorfizmusok eredményeit a betegséggel a betegség fenotípusával, terápiás igényével, válaszával korreláltatták.

A diszkusszióból kiderült, hogy a jelölt más géneket (*NOD1CARD4*, *MDR1*, *ABCG2*, *NFKB*, *NFKBIA*) is vizsgált, azonban ezek eredményeit csak a diszkusszióban ismerteti.

Az eredmények bemutatásánál a jelölt különböző formai megoldásokat alkalmazott: homo-, heterozigóta, génvariánsok, illetve mutáns/vad típusmegjelöléseket. Ez zavaró volt a genetikai fejezet áttekintése során.

A *NOD2/CARD15* terén a betegség előfordulása, a polimorfizmus az ideális érintettség, szűkületes betegségforma és a korai betegség indulás között kapcsolat mutatható ki. A többi gén esetén fokozott negatív és pozitív hajlam is megfigyelhető volt. A legérdekesebb ebből a szempontból az *ATG16L1* gén, melynek *THR300THR/THR* variánsa esetén csökkent, az *ALA/ALA* variánsa esetén fokozott volt a Crohn betegség előfordulása.

A bíráló kérdése e fejezethez: A mintagyűjtési DNS izolációs eljárások egységes volta nem derül ki ebben a fejezetben. Hiányzik az információ arról, hogy az 500-600 CD-s minta hány centrumból, hogyan került összegyűjtésre, a DNS izolálásokat egy helyen, vagy a vizsgálóknál végezték-e el?

Az egyes centrumok között volt-e különbség a géntípusok eloszlásában? Egyenlő arányban kerültek-e minták a végső poolba a donorcentrumokból? Egy-egy domináns centrum eredményei nem torzították-e az összképet?

## 2. A szerológiai vizsgálatok jelentősége

„A szerológiai vizsgálatok” fejezet önálló része a nagydoktori dolgozatnak. A 3. fejezetben azonban megint értékel a jelölt immunológiai, de szintén szérumban paramétereket, mint például CRP, LBP, CD14.

A bíráló rögtön fel is teszi a kérdést: mi indokolta ezen vérvizsgálatok külön fejezetben történő kezelését?

Az antibakteriális, mikotikus autoantitestek alkalmazását a differenciáldiagnosztikában látja a jelölt, a hsCRP-t, az LBP-t és a CD14-t pedig az aktivitás jelzésben.

Átfedő alkalmazások nem lehetségesek, vagyis az antibakteriális antitesteket nem lehet aktivitás jelzésre használni?

Az antimikrobiális tesztek összefüggést mutattak a *NOD2/CARD15* genotípussal a súlyos klinikai képpel: vékonybél érintettség, szövődmenyes betegség. A szerológiai válasz száma és nagysága a klinikai fenotípussal és a műtéti rizikóval.

A bírálóban felmerül a kérdés, hogy a makroszkópos vastagbél gyulladás kiterjedése is hasonló korrelációt mutathat a szerológiai válasz mértékével? Azaz a makroszkópos fekélyesedés mértéke lehetséges, hogy a beáramló, az immunrendszer számára direkt terhelést jelentő mikrobákkal arányos lehet?

A *NOD2/CARD15* mutáción kívül a többi vizsgált genetikai eltéréssel mutattak összefüggést a vizsgált szerológiai markerek?

## 3. Klinikai, környezeti és további laboratóriumi markerek jelentősége a betegség lefolyásának előrejelzésében.

Az elmúlt 3 évben a Crohn betegség természetes lefolyása megváltozott. A klinikai kép enyhébb a betegség diagnosztizálásakor, a kórlefordulás során. A jelölt vizsgálatait ezt 30 éves vizsgált időszakban igazolták.

A betegség lefordulásának ilyen pozitív változását minek tulajdonítja? Jobb, korábbi diagnosztika, jobb terápiák? Környezeti, életmódbeli változások? Befolyásolhatja-e az IBD megjelenésének ilyen irányú változását a gyakoribb, szélesebb körű antibiotikus terápiák alkalmazása?

A magyar IBD-s betegekben a vastagbélbetegségek megjelenése ritkább, mint ahogy arról a nemzetközi irodalomban olvashatunk, túlélésük kedvezőbb, mint a sporadikus vastagbélrákban szenvedőké. Magyarországon ezeknél a betegekben gyakoribb a kolonoszkópiás vizsgálat, mint a nemzetközi gyakorlatban? Lehet összefüggés a Crohn betegekben ritkábban előforduló vastagbélrák és a jelölt által leírt magyarországi komplex terápiák alkalmazása között?

A jelölt egyik fő eredményének tartja a korai azathioprin terápia pozitív hatásának felismerését. Az azathioprin terápia egyik korábbi ellenjavallata a súlyos mellékhatások fellépése, az intolerancia volt. A jelölt a betegek közel 14.3 % -ban észlelt azathioprin terápia iránti intoleranciát.

Van-e a jelöltnek adata arról, hogy a 30 éves megfigyelés alatt változott-e az azathioprin terápia elleni intolerancia mértéke? A mellékhatás profil változott?

A jelölt megfigyelései alapján a nagyon korán (diagnózis után kevesebb mint 2 évvel) elindított azathioprin terápia pozitív hatásai egyértelműek. Ennek általános bevezetéséhez azonban az azathioprin terápia elleni általános félelmet kellene és lehetne ilyen adatokkal csökkenteni.

#### 4. A biológiai kezelés hatékonysága, a nyálkahártya gyógyulásának prediktorai

A jelölt az adalimumab terápiával kapcsolatos megfigyeléseit, analízisét önálló fejezetben foglalta össze. A vizsgálatok oka, hogy ez a terápia egy éves viszonylatban csak a betegek közel 25-50 %-ánál eredményes. Hiányosak ennek a drága terápiának a hatásosságát előrejelző ismereteink. A klinikai felmérés eredménye szerint a 12. héten elért hatékonyság, a CRP szint, a kombinált immunosuppresszív kezelés, a lúminális betegség a dohányzás mutat kapcsolatot a klinikai hatékonysággal és a nyálkahártya gyógyulással.

A bírálóban a dolgozat átolvasása után felmerül a kérdés a genetikai faktorok elváltozásai, a polimorfizmus, a szerológiai paraméterek eltérései nem adnak segítséget e tekintetben?

Dr. Lakatos Péter nagydoktori dolgozatát „Szerológiai és klinikai tényezők szerepe a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében, jelentőségük a kórlefolyás és a terápiára adott válasz előrejelzésében” címmel nyújtotta be 2012-ben. A dolgozatot a bíráló közel 2 éves késéssel kapta meg és kezdte el a kiértékelését.

A munka nagy ívű, több betegség ( Morbus Cohn, colitis ulcerosa, IBD kapcsolt vastagbél daganatok) területén lényeges, új diagnosztikai, prognosztikai és terápiás eredményekkel szolgált. A jelölt hazai és nemzetközi szintű új eredményeket közölt hazai és nemzetközi lapokban. A nagydoktori dolgozat ennek a munkának az összefoglalása.

#### **A bíráló által elfogadott új megállapítások:**

1. A jelölt kapcsolatot mutatott ki a *NOD2/CARD15*, az *ATG16L*, *IRGM*, *IL23R* és az *NKX2-3* genetikai variánsok és a Crohn betegség között.
2. A *NOD2/CARD15* gén eltérései Crohn betegségben az ileális érintettség, a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulással járnak együtt.

3. A Crohn betegség és Colitis ulcerosa között differenciál diagnosztika marker az AScA, pANCA, OMP glikán és PAB markerek.
4. A Crohn betegség diagnózisakor a szövődményes betegek aránya kisebb, csökkent a sebészeti beavatkozások száma a 30 évvel ezelőtti adatokhoz viszonyítva.
5. A korán megkezdett azathioprin alapú gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a sebészeti rizikót.
6. Az LBP, sCD14 és a hsCRP az aktív státusz azonosítására szolgálhat a Crohn betegségben.
7. Az adalimumab terápia egy éves hatékonyságával a 12. héten elért klinikai hatékonyság, a CRP szint, a kombinált immunszuppresszív kezelés, a lumenális betegség és a dohányzás mutatott kapcsolatot.

Lakatos doktor akadémiai doktori értekezése jól megalapozott, széleskörű koncepció alapján született. Új ismeretekkel szolgált a vastagbél gyulladós betegségének klinikai területén. Lakatos doktor teljesítette a formális és szakmai igénypontokat. A nagydoktori dolgozat sikeres előadása, bírálatának megválaszolása és eredményeinek megvédése esetén az akadémiai doktori cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2014. június 9.

Dr. Molnár Béla

az MTA doktora