

Válasz Dr. Altorjay Áron, az MTA Doktora opponensi véleményére

Mindenekelőtt köszönöm Altorjay Áron tanár úrnak, hogy vállalta értekezésem bírálatát, köszönöm elismerő szavait a témaválasztást, valamint a közös magyar munkacsoport létrehozását illetően. Köszönöm, hogy a bíráló a megközelítést komplexnek, a vizsgálatokat megalapozottnak, az analízist professzionálisnak és összességében a kutató munkát igényesnek és alaposnak értékelte. Klinikusként köszönöm, hogy a bíráló kiemelte eredményeink klinikai jelentőségét és azt a mindennapi gyakorlat számára releváns következtetések levonására alkalmasnak találta. Nagyon köszönöm továbbá a bíráló gondos, mindenre kiterjedő figyelmét és formai megjegyzéseit.

1. Válasz a formai megjegyzésekre

A bevezetés és a megbeszélés ilyen nagyságrendű munkánál nyilvánvalóan sok szubjektív elemet, egyéni preferenciát, hangvételt és hangsúlyt tartalmaz. A munka szerteágazó természete miatt fontosnak éreztem a bevezetés általános hangvételű megfogalmazását. Az epidemiológia, a klinikum, a patogenezis, a kivizsgálás, a prognózis és a kezelési lehetőségek minden részletre kiterjedően nyilvánvalóan nem mutathatók be, tekintettel arra, hogy az messze meghaladná a jelen értekezés kereteit. Ehelyett kiragadott példákon és számos esetben személyes hangvételű magyarázatokon keresztül szerettem volna a tankönyvi adatokat a hétköznapi gyakorlat számára emészthetően bemutatni, azonban a szokásostól esetenként eltérő megvilágításba helyezni. Kiemelt figyelmet szenteltem a megfogalmazásnak, mivel a cél az összefoglaló bevezetésen túl a jelenlegi elfogadott gyakorlat megfelelő hangsúlyozása volt: egyértelmű kiemelés, iránymutatás ahol ez lehetséges, ugyanakkor a kérdés jelentőségének megfelelő hangsúllyal próbáltam helyt adni a kételyek és bizonytalanságok bemutatásának, ahol az adatok ellenmondásosak. Ugyanígy tudatosan törekedtem az alapfogalmak tisztázására, a definíciók megadására. Az általános bevezetőt magam nagyon fontosnak éreztem, mivel gyakorló klinikusként a kérdések eredője és célja is a beteg, a betegség minél pontosabb megismerése és lelkiismeretes gyógyítása.

Az epidemiológiai adatok a bevezetés részeként, tudatosan tömör formában kerültek ismertetésre. Ennek oka részben az, hogy az epidemiológia - bár lehetett volna - nem tartozik az értekezés közvetlen témájához. Másrészt, mivel kiemelten foglalkozom a területtel, tudatosan törekedtem a rövid, tömör összefoglalásra. Az incidencia adatokat 1960 és 2005 között európai, közép-kelet európai, valamint magyar, észak-amerikai és ázsiai példákon keresztül mutatom be. Az ábra az 1990-es évek közepén megjelent EC-IBD cikk alapján az európai helyzetet mutatja be. Epidemiológiai szempontból az újdonság általában egy hosszabb folyamat „eredménye”, a trendek 20-30 éves viszonylatban érdekesek. Ezeket a

trendeket próbáltam meg érzékeltetni a példákon keresztül, a teljesség igénye nélkül. A dolgozat beadásakor két igen jelentős epidemiológiai tanulmány volt folyamatban. A dolgozatban szándékosan nem szerepel az új, kelet-nyugati trendet vizsgáló multicentrikus, multinacionális európai tanulmány, melynek 2011-től Pia Munkholm professzor asszonnyal együtt a vezetője vagyok. A 2010-es incidencia adatok végleges értékelése az értekezés beadásakor folyamatban volt, a cikk 2014-ben jelent meg végleges formában („EpiCom study” Burisch et al. Gut 2014;63:588). A kohorsz 2011-es incidencia adatai is feldolgozásra kerültek. A cikk munkatársam, Dr. Végh Zsuzsanna elsőszerzőségével a napokban került elfogadásra (Végh et al. JCC in press, elfogadva 2014. június 7.). A másik tanulmány Ázsia és Ausztrália vonatkozásában a hong-kongi munkacsoport vezetésével került feldolgozásra és publikálásra, szintén az értekezés beadását követően („Access study” Ng et al. Gastroenterology 2013;145:158).

A betegség kezelését taglaló 2. fejezet szintén általános megállapításokat tartalmaz. Itt kerülnek bemutatásra az alkalmazott gyógyszerek és mellékhatásaik, és ami még fontosabb, kiemelt hangsúlyt kapnak a gyógyszerek jelenlegi, a gyakorlatban alkalmazott indikációja(ói) és az ezzel kapcsolatban esetlegesen felmerülő kétélyek (pl. a dózist vagy a kezelés tartamát illetően). Azaz, az 5-ASA kezelést közel 60 éve alkalmazzuk széles körben colitis ulcerosában és egyre szűkebb indikációval Crohn-betegségben. Az ASCEND és a fejezetben ezzel szembe állított Salofalk (Kruis et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:36) tanulmányok példaként lettek megemlítve, annak szemléltetésére, hogy napjainkban miért ez a maximális dózis terjedt el. A magasabb dózis hatékonyságát vizsgáló újabb tanulmány az új hatásmechanizmusú gyógyszerek bevezetése miatt nem várható. A fejezet következő bekezdésében ezen felül bemutatásra kerül a legújabb, technológiailag modernebb, napi 1x-i adagolású MMX (multi matrix system) készítmény is, melynek az előnye gyakorlatban az egyszerűbb adagolhatóság. A könnyebb követhetőség és érthetőség miatt tekintettem el az adatok minden esetben történő pontos, számszerű bemutatásától is.

Köszönöm a bíráló elismerő szavait a 4. és 5. fejezet szerkezetére, megfogalmazására vonatkozóan. Ez és az ezt követő megbeszélés a dolgozat érdemi része. Az egységes szerkezet és könnyebb követhetőség szempontjából választottam végül azt a megoldást, hogy a patogenezisnek, a prognózisnak és a kezelési lehetőségeknek az értekezéshez szervesen kapcsoló részeit a megbeszélés fejezetben egységesen mutatom be. Ezt az elképzelést szem előtt tartva került egységes formában a megbeszélés fejezetbe a NOD2/CARD15 gén felfedezésének története, majd a korai vizsgálatok, köztük a saját, magyar tanulmányunk értékelése, amit a jelenlegi legújabb ismeretek, ezen belül a genom wide scan tanulmányok bemutatása és klinikai jelentőségének értékelése követ. Ehhez hasonlóan, a jelenleg

legmodernebb biológiai kezeléssel kapcsolatos tanulmányok is a megbeszélés fejezetben kerülnek részletes bemutatásra, az általunk és más kutatócsoportok által is vizsgált prediktív tényezőkkel együtt. Így válik érthetővé, hogy a más-más célt szolgáló általános, mégis gyakorlatias bevezetés, valamint az eredmények előzményeit és letisztult értékelését is részletesen magában foglaló megbeszélés fejezet miért különbözik egymástól.

2. *Kérdésként merül fel, hogy vajon van-e olyan genetikai konstelláció, melyben a természetes bélflórával szembeni csökkent tolerancia tetten érhető?*

Ez izgalmas, a betegség patogenezisének lényegét érintő kérdés, melyre a válasz több szinten adható meg. Az adatok szerint genetikai tényezők a betegség kialakulását csak mintegy 20%-ban magyarázzák (Jostins et al. Nat Genet 2012;44:1137), nem beszélve az ismert földrajzi variabilitásról. Ebből logikusan következik, hogy a betegség kialakulásában és lefolyásában a genetikai, immunológiai és környezeti tényezők együttesen, egymással kölcsönhatásban vesznek részt. Tehát, a genetikai eltérések az esetek többségében nem önmagukban alakítják ki a betegséget, illetve annak fenotípusát. Kimutatták ugyanakkor azt is, hogy a dohányzás, illetve annak elhagyása a bél bakteriális flóráját önmagában is képes jelentős mértékben befolyásolni (Biedermann et al. Plos One 2013;8:e59260).

Fontos azonban kiemelni, hogy a gyulladással járó bélbetegségekkel, és ezen belül kiemelten a Crohn-betegséggel kapcsolatba hozható genetikai mutációk, illetve variánsok egy része funkcióját tekintve egyértelműen a bakteriális, intracelluláris kórokozókval szembeni védekezéssel hozható kapcsolatba (pl. NOD2/CARD15, TLR4, IRGM, ATG16L1). A pontos *in vivo* mechanizmus a fenti génvariánsok esetén részleteiben nem ismert. Legpontosabban a NOD2/CARD15 mutációk funkcionális következményeit vizsgálták. Számos mechanizmus került leírásra, pl. az α -defenzin degranuláció gátlása (Wehkamp et al. Gut 2004;53:1658), a bél-permeabilitás fokozódása (Buhner et al. Gut 2006;55:342, illetve a TLR2 válasz befolyásolása (Netea et al. Eur J Immunol 2004;34:2052). A fenti lehetséges mechanizmusok mindegyike együtt járhat a normál (vagy akár a patológiás) bélflóra által indukált megváltozott/fokozott immunválasszal. Amerikai és német adatok alapján továbbá a NOD2-nek kiemelt szerepe van mind az emberben, mind egérben a bélflóra összetételének a kialakításában (Rehman et al. Gut 2011;60:1354, Petnicki-Ocwieja et al. PNAS 2009;106:15813).

A normál, és nem a patológiás bélflórával szembeni csökkent tolerancia indirekt bizonyítékként értékelhetők továbbá a megismert genotípus-fenotípus kapcsolatok is. Így a NOD2/CARD15 mutációt hordozó Crohn-betegeknél a klinikai megjelenés jellegzetesen

ileális lokalizációval és szűkületes viselkedéssel járt együtt mind a nemzetközi, mind a saját tanulmányunkban (Lakatos et al. WJG 2005;11:1495, Ahmad et al. Gastroenterology 2002;122:854), míg ezzel ellentétesen egyes β -defenzin variánsok vastagbél lokalizációval jártak együtt (Fellermann et al. Am J Hum Genet 2006;79:439). Egy újabb tanulmányban belga szerzők 70, potenciálisan jelentőséggel bíró génvariánst vizsgáltak (Cleynen et al. Gut 2013;62:1556). Klinikailag a fenotípus előrejelzése szempontjából a NOD2/CARD15 gén bizonyult a leghasznosabb markernek a hosszú távon követett 1528 betegben.

A másik lényeges kérdés, hogy mi a normál/természetes flóra. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy a flóra összetétele egyedi, az egyes egyének között viszonylag jelentős variabilitás került leírásra a normál bakteriális flóra összetételét illetően (Eckburg et al. Science 2005;308:1635), amit több tényező (pl. testsúly/kövértség) képes tartósan befolyásolni (Turnbaugh et al. Nature 2009;457:480). Ugyanakkor az adott egyénben a „normál” flóra összetétele viszonylag állandó a gastrointestinális traktusban (Lepage et al. Inflamm Bowel Dis 2005;11:473). A gyulladással járó bélbetegségeknél, különösen Crohn-betegségben ugyanakkor a bakteriális flóra összetételének megváltozását írták le (Seksik et al. Gut 2003;52:237): több a mucosalis baktérium (Swidinski et al. Gastroenterology 2002;122:44), gyakoribb az adherens-invazív *E.coli* törzs (Darfeuille-Michaud et al. Gastroenterology 2004;127:412), ritkább a *Faecalibacterium prausnitzii* jelenléte (Sokol et al. PNAS 2008;105:16731 és Inflamm Bowel Dis 2009;15:1183, Machiels et al. Gut 2013 online), ami részben legalábbis a betegség aktivitásával mutatott kapcsolatot. Az, hogy a gyulladással járó bélbetegségeknél a megváltozott flóra mennyiben ok vagy következmény, egyelőre inkább kutatás tárgyát képezi. Így például az *F. prausnitzii* adása védő hatású volt állatkísérletes colitis modellben (Martin et al. Inflamm Bowel Dis 2014;20:417).

Még egyszer köszönöm Altorjay Áron professzor úr részletes, mindenre kiterjedő, alapos bírálatát. Köszönöm, hogy a bíráló az értekezést sokrétűnek, a kutatómunkát igényesnek, a megállapításokat tényekkel megalapozottnak és a gyakorlat számára relevánsnak ítélte, továbbá azt, hogy az értekezést és a téziseket elfogadásra méltónak találta.

Budapest, 2014. június 17.

Dr. Lakatos Péter László