

Opponensi vélemény

Dr. Lakatos Péter:

Genetikai, szerológiai és klinikai tényezők szerepe a gyulladáshoz vezető bélbetegségek patogenezisében, jelentőségük a kórlefordulás és a terápiára adott válasz előrejelzésében

című MTA doktori értekezéséről

A témaválasztás „szomorúan” aktuális. Míg a Hetényi professzor által a vastagbél „endocarditis lentaja”-ként apostrofált súlyos colitis ulcerosa vagy Bugyi István sebészeti monográfiájában 1960-ban még ritka betegségként említett Landois-Crohn féle ileitis terminalis egykoron a sikeres diagnózisfelállítás jogos büszkeségével tölthette el a klinikusokat, addig napjainkban a mind gyakoribb gyulladáshoz vezető bélbetegséggel foglalkozó specialistákban a kórlefordulás olykor szomorú emlékek sebhelyét tépi fel és a hosszan tartó szenvedés „miértjének” filozófiai kérdésére is választ sürget.

A téma összetettségét jól érzékelteti, hogy a gyulladáshoz vezető bélbetegségeket 60 évvel ezelőtt is már olyan multifaktoriális, psycho-somatikus klinikai szindrómának tekintették, melyeknek nincs hatásos, specifikus gyógyszere. Nagyon leegyszerűsítve persze, de joggal merül fel a kérdés: mennyivel is tudunk többet ennél?

A szerző hazai és nemzetközi kooperációban olyan lehetséges genetikai, szerológiai és klinikai-környezeti markerek azonosítását tűzte ki célul, amelyek segítséget jelentenek a szövődényes betegek azonosításában, a gyulladáshoz vezető betegség lefordulásának és várható komplikációinak előrejelzésében.

A doktori munka a szerző témakörben publikált 23 cikke alapján, 166 oldalon, 7 fejezetben foglalja össze a vizsgált témakört. A disszertáció végén 15 oldalon a témát átfogó irodalmi hivatkozást találunk.

Formai szempontból az értekezés jól áttekinthető.

Véleményem szerint a dolgozat neuralgikus pontját a 2. fejezet képezi. Úgy tűnik, mintha időben jóval korábban készült volna, mint maga a disszertáció. Sem szövegezése, sem írásmódja nem hasonlít pl. a 6. fejezetre (amihez egyebekben hasonlítania kellene). A 2. fejezetben sok a magyartalan mondat, ami arra vezethető vissza, hogy a szerző döntően angolul publikálta gondolatait, illetve a forrásdokumentumok is angol nyelvűek. Sok a pontatlan, felszínes megfogalmazás, ami egyébként – a 4., 5. fejezet aprólékos összeszedettségét tekintve – nem jellemző a szerzőre.

Néhány példa a teljesség igénye nélkül:

11. oldal, 2.1. fejezet második mondata: 'A nyugat-európai országokban és Észak-Amerikában a colitis ulcerosa előfordulása a huszadik század közepétől gyorsan növekedett, a Crohn-betegségé egy-két évtizedes késéssel.' *A mondat vége hiányos, helyesen és érthetően: a Crohn-betegségé egy-két évtizedes késéssel követte ezt a tendenciát.*

Ugyanezen bekezdés 5. mondata: „A colitis ulcerosa incidenciája (új betegek száma egy év alatt, 100.000 lakosra viszonyítva) ...” : *egy doktori értekezésben véleményem szerint nem illik megmagyarázni az incidencia fogalmát.*

13. oldal utolsó sora: 'A jelenlegi európai incidencia adatokat a 2. ábrán mutatjuk be.' *Az 1990-es évek közepe nem a jelenlegi incidencia!*

14. oldal, „Életkor, nemi előfordulás” című fejezet második bekezdése: „Az életkor az IBD diagnózisakor a klasszikus adatok szerint bimodális megjelenést mutat, az egyik csúcs a huszas-harmincas életévekben, a másik hatvan fölött van. Ezt a megjelenést azonban többnyire csak a brit tanulmányokban mutatták ki, mások ezt nem tudták megerősíteni. A későbbi életkorban megjelenő betegséget **egyese**k későn felismert esetnek, vagy ischaemiás colitisnek tartják. Megfigyelték viszont, hogy egyre kevésbé éles az életkor szerinti megoszlás. A fiatalkori csúcs után csaknem minden felmérésben fokozatos csökkenést mutat a görbe.” *Egyesek - ?, kik figyelték meg? Hivatkozás?*

16. oldal, 7. sor: „Különböző epidemiológiai tanulmányokban mutatták ki, hogy a perinatális kanyaróvírus fertőzés, továbbá a kanyaróoltás is fokozza a későbbi IBD, elsősorban a Crohn-betegség kialakulásának az esélyét.” *Ki a kontroll csoport? Minden gyermek oltott kanyaró ellen? Ha elmaradott ország: a kontroll összehasonlítható-e?*

24. oldal 14. sora: „Jelenleg általában még jobban archiválhatók a röntgenfelvételek...” *zavaros, helytelen szórend, felesleges szavakkal, melyek a mondanivaló megértését még tovább nehezítik. Helyesen, érthetően: ... jelenleg a röntgenfelvételek jobban archiválhatók....*

31. oldal, második bekezdés: „A legújabb tanulmányok közül az ASCEND I és az ASCEND II vizsgálatban nagyobb dózis mellett (4,8 g mesalazin/nap vs. 2,4/nap) szignifikánsan nagyobb arányban és gyorsabban javultak a tünetek (széklet szám, rectalis vérzés, stb.), bár a remisszió arányában nem volt különbség. *A hivatkozott tanulmány 2005-ös. Kérdés, hogy a 2005-ben megjelent publikáció legújabb tanulmánynak tekinthető-e 2014-ben, vagy akár csak a beadás évében?*

33. oldal, utolsó előtti bekezdés: „Az azathioprin (és metabolitja, a 6-mercaptopurin) CD-ben hatékonynak bizonyult aktív, gyulladáisos formában, fistulosus betegségben, a remisszió fenntartására és a szteroid csökkentésére. *A magyar nyelvtani szabályoknak megfelelő ragokat alkalmazva helyesen és érthetően így hangzana: „Az azathioprin (és metabolitja, a 6-mercaptopurin) CD-ben hatékonynak bizonyult aktív, gyulladáisos formában, fistulizáló betegségben, a remisszió fenntartásában és a szteroid adagjának csökkentésében.”*

Ugyanezen bekezdés utolsó előtti sora: „Nem tudjuk, meddig kell/lehet adni az azathioprint, az ezt vizsgáló tanulmányok legalább 4-5 évet jelölnek meg, de mások nem jelölnek meg végső határidőt.” *Érthetően, szóismétlés nélkül: „Nem tudjuk, meddig kell/lehet adni az azathioprint. A kérdést megválaszolni igyekvő tanulmányok egy része 4-5 éves időintervallumot jelölnek meg, míg mások nem foglalnak állást a kezelés végső határidejének tekintetében.”*

53. oldal 4. táblázat: az előző táblázatban a „Controls” kontroll szóként szerepel, s a szöveges részekben is, mivel ez egy magyar nyelvű tanulmány a magyar nyelvű verzió volna a helyes.

59. oldal, utolsó bekezdés: „Ezzel ellentétesen, bár a tendencia hasonló volt, nem találtunk szignifikáns különbséget UC-ben CD (p=NS). - ? – *hiányzik az adat.*

87. oldal, utolsó előtti bekezdés, idézem: „Az első sebészeti beavatkozás előtt csupán 7 beteg részesült együttes immunszupresszió nélkül csak biológiai kezelésben, míg 13 a teljes követés során. – *Mivel hol számok, hol csak százalékok szerepelnek a szövegben, szerencsésebb lett volna egy táblázatban összefoglalni az adatokat, a mondanivaló általa könnyen „emészthető” lenne.*

Az opponens éberségét tesztelendő a 100. oldal kétszer is szerepel, első ízben színes 17. ábrával.

A 4. – 5. fejezet minden tudományos igényt kielégítő részletességű, a statisztikai analízis professzionális. A szerző elévülhetetlen érdeme a Hungarian IBD Study Group munkájának koordinálása, bekapcsolása a nemzetközi vérkeringésbe, az adatok elemzése és olyan genetikai, szerológiai, környezeti faktorok és klinikai jellegzetesség keresése, amelyek valószínűsítik a betegség várhatóan súlyosabb lefolyását, hogy ezáltal a korán megkezdett, emelt dózisú, kombinált gyógyszeres kezeléssel nagyobb esély kínálkozzon a szövődmények megelőzésére, a klinikai lefolyás kedvező irányú megváltoztatására.

Vizsgálatai alátámasztották, hogy a nagyon komplex klinikai kép valóban rendkívül heterogén genetikai hátteret takar, de a diagnózist egy adott egyénre vetítve - talán csak a NOD2/CARD15-t leszámítva – valószínűleg a legújabb technikák (a génchip, a genom wide association scan, illetve az immunoschip) sem teszik pontosabbá.

Kapcsolatot mutatott ki a NOD2/CARD15 és az ileális érintettség, a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulás között. A TLR4 variáns együttes jelenléte esetén a kapcsolat a lokalizációval és a korai betegségindulással még szorosabb volt.

További fontos megfigyelés, hogy a NOD2/CARD15 mutáció a sebészi beavatkozás független rizikófaktora Crohn-betegekben.

Kérdésként merül fel, vajon van-e olyan genetikai konstelláció, melyben a természetes bélflórával szembeni tolerancia csökkenése érhető tetten?

Mivel a korai immunmoduláns és/vagy biológiai kezelések bevezetése szükséges lehet a potenciálisan rossz prognózisú betegekben, fontos a magas rizikójú betegek mielőbbi azonosítása. A klinikumban eddig a perianális léziók, a korai szteroidkezelés, az ileum és együttes colon érintettsége, valamint a betegség korai megjelenése bizonyult prediktív tényezőnek a szövődményes betegség kialakulása szempontjából.

A jelölt anyagában az ileális érintettség és a szövődményes betegségforma mutatott kapcsolatot az első sebészeti beavatkozásig eltelt idővel, míg a perianális érintettség a gyakori klinikai relapszus és a reoperáció előtt észlelt (penetráló) betegség viselkedés kapcsolatban volt a fokozott reoperáció rizikójával.

A mindennapos klinikai gyakorlat számára fontos üzenet, hogy érdemes a Crohn-betegeket a diagnóziskor CRP érték alapján csoportosítani. A kezdetben is CRP pozitív betegekben az aktuális CRP érték prediktív pontossága jelentősen magasabb. A diagnózis felállításakor CRP pozitív betegekben kapcsolatot mutatott a 3 és 12 hónapon belül bekövetkező klinikai relapszus eséllyel.

Összefoglalva kijelenthető, hogy a disszertáció sokrétű, igényes kutatómunka eredménye. Megállapításai tényekkel alátámasztottak. Eredményei a klinikai gyakorlat számára is releváns következtetések levonására alkalmasak. A tudományos minősítés megszerzését támogatom, a disszertáció nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Nemzetközi szinten is magasan jegyzett új megállapításoknak tartom:

- Elsőként írt le összefüggést a PAB (hasnyálmirigyellenes antitest) pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritis, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), mely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól.
- Elsőként igazolta, hogy az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a fenti kemény végpontokat Crohn-betegségben, és – legalábbis a sebészeti rizikó szempontjából – képes kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.
- A ASCA, glikán és Omp mikrobiális antigének elleni szerológiai válasz Crohn-betegségben multivariancia analízisben is összefüggést mutatott a vékonybél érintettséggel, a szövődményes (penetráló/szűkületes típusú) betegséggel és a NOD2/CARD15 genotípussal.
- Az LBP, sCD14, illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető.
- A szérumban LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét.

Székesfehérvár, 2014. június 7.

Altörjay Áron