

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Lakatos Péter László

köztestületi azonosító: 15893

az MTA Doktora

cím elnyerése érdekében benyújtott,

**GENETIKAI, SZEROLÓGIAI ÉS KLINIKAI TÉNYEZŐK SZEREPE A GYULLADÁSOS
BÉLBETEGSÉGEK PATOGENEZISÉBEN, JELENTŐSÉGÜK A KÓRLEFOLYÁS ÉS A
TERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZ ELŐREJELZÉSÉBEN**

című

dc_613_12

iratszámú pályázatáról.

I. ÁLTALÁNOS LEÍRÁS

Dr. Lakatos Péter László „Genetikai, Szerológiai és Klinikai Tényezők Szerepe a Gyulladásos Bélbetegségek Patogenezisében, Jelentőségük a Kórlefolyás és a Terápiára Adott Válasz Előrejelzésében” c. pályázata tartalmazza az MTA Doktori pályázathoz szükséges dokumentumokat illetve kitöltött adatlapokat. A 183 oldalas részletes értekezés illetve a 18 oldalas tézis füzet megfelel a formai kritériumoknak.

A jelölt közleményeinek száma a dolgozat benyújtásának pillanatában: 153, melyek kumulatív impakt faktora: 262,1, Összesített/független citációja: 1414/1738, míg Hirsch index: 26. Annak ellenére, hogy a dolgozat elbírálásánál a benyújtás pillanatában levő adatokat kell figyelembe venni, az opponens nem hagyhatja szó nélkül, hogy a doktorjelölt az elmúlt két évben közel megduplázta mind impakt faktorát, mind citációját. A bírálat időpontjában a jelölt kumulatív impakt faktora 454,033, Összesített/független citációja: 3567/2890, míg Hirsch index: 32. Az adat a kiváló teljesítmény mellett rendkívüli dinamizmusra vall. Az értekezés alapját képező első és utolsó szerzős közlemények száma 23, mely közül több is szakterületének (gasztroenterológia) lapjai közül a legjobb 10%-ban jelent meg (pl. Am J Gastroenterol IF:7,282). A fentiek jelentősen megkönnyítik az opponens feladatát, hiszen az értekezés tartalmi része komoly nemzetközi bírálati szűrőn ment keresztül.

II. TÉMAVÁLASZTÁS

A jelölt munkája során grandiózus célt tűzött ki: hazai- és nemzetközi kooperációban olyan lehetséges genetikai-, szerológiai- és klinikai-környezeti markerek azonosítását tervezte, amelyek segítséget jelentenek a szövődményes betegek azonosításában, a betegség lefolyásának és a várható szövődményeknek az előrejelzésében. Ez rendkívül fontos gyakorlati jelentőséggel bír, hiszen a jelölt eredményeinek terápiás következményei is vannak. Például vizsgálatait során igazolta, hogy egyes esetekben, a klinikai és bizonyos környezeti (dohányzás) tényezők komplex értékelése alapján, a korán megkezdett immunmoduláns terápia csökkenti a hosszútávú sebészeti igényt és a szövődmények (pl. szűkület-tályog-fistula) megjelenésének esélyét Crohn-betegségben, megváltoztatva ezzel a betegség természetes lefolyását. Az eredmény hasznossága mellett kiemelő, hogy ilyen komplex vizsgálat korábban nem volt elérhető.

III. FORMAI ANALÍZIS

A dolgozat 9 fejezetet tartalmaz. A 6 oldalas rövid összefoglalót követően 17 oldalban tekinti át a gyulladásos bélbetegségek ismereteit, majd 1 oldalban saját célkitűzéseit részletezi. Ezt követően 13 oldalban foglalja össze a betegeket és a használt módszereket. Ezt 64 oldal eredmények illetve 59 oldal megbeszélés követ. Már ebből az adatból is kitűnik, hogy a jelölt a „Betegek és Módszerek” részt nagyon rövidre vette értekezésében. A részletes klinikai adatokat tartalmazó táblázatok több alkalommal is csak az eredeti közleményekben érhetőek el, ami megnehezíti a bíráló dolgát. Az experimentális részek is több utalást tartalmaznak. Szerencsésebb lett volna a „Betegek és Módszerek” fejezetet részletesebben leírni, hiszen a

fejezetnek önmagában is informatívnak kellene lennie. A dolgozat végén levő 345 idézet tartalmazza a legfrissebb irodalmi áttekintést. Minimálisan tartalmaz csak önidézetet.

IV. RÉSZLETES VÉLEMÉNY - KÉRDÉSEK

A dolgozat alapját képező vizsgálatok legfőbb érdeme, hogy a betegeket hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban monitorozták, mely lehetőséget adott, komoly, klinikai jelentőséggel bíró konklúziók levonására. Kimutatták, hogy a gyulladásos bélbetegségben szenvedők esetében a betegség kezdeti klinikai jellemzői, a gyógyszeres kezelési stratégia és az egyes környezeti faktorok független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben. Sajnos manapság is nagyon magas a dohányzók száma, ezért külön kiemelendő a doktorjelölt azon megfigyelése, mely szerint az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a sebészeti végpontokat Crohn-betegségben, és képes kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását. Fontos megfigyelés volt a jelölt populációs alapú vizsgálata is, melyben igazolta, hogy az elmúlt 3 évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye, valamint a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívvabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és korábbi azathioprin használattal. Az UC-ben endoszkópos követés során felismert colorectális daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben egyértelműen szerepe volt a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance colonoscopiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak. Remélhetőleg ezen vizsgálati eredményeket megismerhetik azon döntéshozók, akik még

2014-ben is haboznak a vastagbélrák szűrés colonoscopiával történő bevezetésében Magyarországon.

Az alábbi kérdéseim lennének a jelölthöz:

1. Az egyes vizsgálatokba különböző számú betegek lettek bevonva. Hogyan lettek kiválasztva? Mennyi volt a különböző tanulmányok között betegekben az átfedés?
2. Mit gondol, miért van a dohányzásnak különböző hatása CU-ban és Crohn betegségben? Milyen mechanizmus révén csökkentheti a dohányzás a gyulladásos tüneteket CU-ban?
3. A környezeti tényezők közül vizsgálták-e a városi/falu környezet, költözés/migráció illetve iskolai végzettség hatását?
4. Saját adataiban a colorectális rákrizikó alacsonyabb volt a nemzetközi irodalomhoz képest. Mi lehet ennek a hátterében?
5. A jelölt igazolta, hogy a LBP, sCD14 illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető. Javasolná-e ezeket a vizsgálatokat rutin vizsgálatként? És ha igen milyen kombinációban?
6. A szérumban LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére. Szükségesnek ítéli-e mind a két marker prediktív alkalmazását a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben?

Összefoglalva, Dr. Lakatos Péter László által vizsgált klinikai, laboratóriumi és molekuláris markerek komplex vizsgálata segítséget jelenthet a gyakorló klinikusok számára

a gyulladásos bélbetegek követése során mind a várható relapszusok, mind a hosszútávú lefolyás előrejelzésében. A doktorjelölt vizsgálatai hozzájárulnak ahhoz, hogy a jövőben már a diagnózis felállításakor egyénre szabott terápiás és betegkövetési tervet lehessen felállítani, ami a modern betegellátás alappillére.

Összességében Dr. Lakatos Péter László doktorjelölt munkája az MTA doktori szabályzatának teljes mértékben megfelel. A kérdések megválaszolását illetve sikeres nyilvános védést követően a fokozat odaítélését javaslom.

Új eredménynek fogadom el az alábbiakat:

1. Kapcsolatot mutattak ki a NOD2/CARD15, az ATG16L1, az IRGM, az IL23R, illetve az NKX2-3 variánsok és a Crohn-betegség, valamint az NKX2-3 és a colitis ulcerosa között magyar és (cseh) betegekben.

2. A genotípus-fenotípus vizsgálatokból kiemelendő, hogy kapcsolatot mutattunk ki a NOD2/CARD15 valamint az ileális érintettség, a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulás között.

3. A NOD2/CARD15 mutáció a sebészeti beavatkozás független rizikófaktor a Crohn-betegekben.

4. Kapcsolatot mutattak ki egy DLG5 variáns SNP és a szteroidrefrakter betegség lefolyás között Crohn-betegekben. A 113A variáns allél hordozása független rizikófaktornak bizonyult multivariancia analízisben.

5. Elsőként írtak le összefüggést a PAB antitest pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritisz, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), mely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól.

6. Hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban leírták, hogy a betegség kezdeti klinikai jellemzői (kiterjedés-viselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégia és az egyes környezeti faktorok (pl. a dohányzás) független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben.

7. Igazolták, 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.

8. Az UC-ben endoszkópos követés során felismert colorectális daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben szerepe lehet a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance colonoscopiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak.

9. Az LBP, sCD14, illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető.

10. A szérumban LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben.

Tisztelettel:



Prof. Dr. Hegyi Péter
az MTA doktora

Levelezési cím:

SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8-10
email: hegyi.peter@med.u-szeged.hu
Mobil: 70 375 1031
Munkahely: 62 545 200

Szeged, 2014. május 17.