

Felkért bírálata

Antal-Szalmás Péter értekezésében az elmúlt húsz esztendő során különböző területeken folytatott vizsgálatainak eredményét összegezte.

Laboratóriumi szakemberként végzett munkásságának célja új biomarkerek fejlesztése, a meglévő biomarkerek alkalmazási területének a jobb megismerése volt. Témaválasztása nem meglepő: az ilyen típusú kutatások eredményei az alapkutatásokhoz képest nagyon hamar a napi gyakorlat részévé válnak. Segítik a vizsgálatkérés racionalizálását, a klinikus és a laboratóriumi szakorvos közötti párbeszédet; összességében a javítják a betegellátás színvonalát. A biomarkerek kutatása napjainkban a személyre szabott orvoslás koncepciójának az általánossá válásával különösen hangsúlyossá vált; ez az a terület, ahol a jövőben a laboratóriumi diagnosztikának az eddigiekhez képest még hangsúlyosabb szerep fog jutni az optimális kezelés meghatározásában.

Az értekezés számos új eredményt mutat be. A nemzetközi folyóiratokban közöltek közül a dolgozat bírálójaként kiemelem és egyben új megállapításként javaslom elfogadni az alábbiakat:

1. Az egyes immunsejtek CD14 expressziója változó mértékben alkalmas atópiás dermatitis, illetve SLE aktivitásának, valamint terápiára adott válaszána a monitorozására.
2. Új áramlási citometriás technikát fejlesztett ki, mely a laboratóriumi diagnosztikus munka keretein belül alkalmas lehet egyes immunmediált folyamatok jellemzésére.
3. Cirrhosisban a CRP szint mérése és az ANCA antitest titer meghatározása segíthet a fertőzések detektálásában és monitorozásában.
4. Bizonyos tumormarker-kombinációk segíthetik tüdőrákban a prognózis becslését.
5. Adhéziós tumormarkerek szintjét autoimmun betegségben fenntartással kell értékelni.
6. A sclerostin szérumszintjét a veseműködés befolyásolja.
7. Akut myeloid leukémiában az FLT3-ITD biomarkerrel kapcsolatos metodikai kérdéseket

A bemutatott munka egyértelműen jelzi, hogy a pályázó számos szakterületen nemzetközileg kiemelkedő munkát végzett, melyről vezető szaklapokban meghatározó szerzőként beszámolt.

Opponensként az eredmények méltatásán túl megragadom azt a lehetőséget, hogy a bemutatott munkákkal kapcsolatosan pár olyan kérdést tegyek fel. Ezek zöme a vizsgált csoportokra vonatkozik, ugyanis ezek megfelelő jellemzése elengedhetetlen az eredmények értelmezéséhez.

1. A vizsgálatok jelentős részénél használt egészséges kontroll csoportot és eredményeit is ennek tagjaihoz hasonlította. Kérem, határozza meg, Ön szerint ki az egészséges, milyen vizsgálatok szükségesek és egyben elégségesek ahhoz, hogy ezt ki lehessen jelteni valakiről. Mi a véleménye: a véradók használata egészséges kontrollként milyen mértékben tükrözi az általános populációt (különösen akkor, ha a betegcsoport már idősebb)?
2. Az orvoshoz forduló emberek jelentős (túlnyomó) része valamilyen panasz miatt teszi ezt. A napi orvosi gyakorlatban a differenciál diagnosztika célja a panaszok hátterében álló különböző okok elkülönítése. Mi a véleménye: egy biomarker kutatása, értékelése során nem lenne-e célszerűbb az egészséges kontroll csoport helyett/mellett inkább hasonló panaszokkal járó, de más kórképekben szenvedő betegcsoportot használni?
3. Atópiás dermatitis betegeknel az allergén specifikus IgE szintek alapján sorolta be a beteget intrinsic vagy extrinsic csoportba. Milyen spec IgE szinteket határozott meg? Mekkora volt annak a valószínűsége, hogy az intrinsic csoportba sorolt beteg tulajdonképpen extrinsic atópiás volt, csak az össz IgE szint emelkedésért felelős spec IgE-t nem sikerült azonosítani?
4. A CD14 vizsgálatok során milyen módszerrel zárták ki az esetlegesen fennálló infekciót?

5. Az sCD14 az mCD14 lehasadásával keletkezik. A hasítást proteázok végzik. Nem lehet-e, hogy az sCD14 marker tulajdonképpen csak egy olyan pótló (ún. surrogate) marker, amely a proteáz aktivitásra (ill. a proteáz aktivitását befolyásoló tényezőkre) utal? Van-e olyan terápiás eszköz, vagy fiziológiai állapot (pl. stressz), ami a proteáz aktivitását befolyásolja?
6. A cirrhotikus betegek esetében a cirrhosis háttérben álló alapbetegség hogyan függött össze a kapott eredményekkel, elsősorban az autoantitest pozitivitással?
7. Cirrhosisban a CRP-szint emelkedésével kapcsolatos megfigyelései – tekintve, hogy a CRP-t a máj termeli – igen érdekesek. Az eredmények változnak-e, ha a CRP-t valamilyen májfunkciós vizsgálat eredményére, pl. a protrombin időre korrigálja?
8. Rheumatoid arthritises betegek esetén feltétel volt, hogy a beteg nem szenvedett malignus megbetegedésben. A malignus megbetegedés hiányát milyen módszerekkel igazolták? Mit javasolna klinikus számára: egy reumatoid arthritises beteg esetében használjon-e, és ha igen, milyen feltételekkel használjon tumormarkert a meglévő daganat monitorozására? Mi a véleménye: kell-e interferenciával számolni az autoimmun betegeknél jelen levő autoantitestek és a használt immunoassayk között?
9. Tüdőtumoros betegek esetében kombinálta a különböző markereket. Ezzel kapcsolatos felvetésem: nem próbálkoztak-e a kombináció kapcsán az egyidejű mérés helyett olyan megközelítéssel, hogy szekvenciálisan mérjék a különböző markereket (pl. a nagy specificitású- alacsony szenzitivitású markert mérik le először és kizárólag ennek kóros mivolta esetén került volna sor az alacsony specificitású – nagy szenzitivitású marker mérésére)? Mi a véleménye, ez a megközelítés (különösen költséghatékonysági megfontolásokból) mennyire lehet életképes a napi gyakorlat számára?
10. A multiplex array nagyon sok analit egyidejű mérésére ad lehetőséget. A multiplex arrayjel kapcsolatos módszertani kérdések jelentős részére a jelölt és munkacsoportja választ talált. A kérdés számomra az, hogy ennek a klinikai validálására milyen tervet dolgoztak ki. A vizsgált analitok nagy száma miatt a hagyományos poweranalízis enormis számú beteg bevonását feltételezi; a klinikai értékelés céljára a realisan ehhez jóval kevesebb beteg áll rendelkezésre. Ennek a problémának a megoldására milyen megoldást javasol?

A fenti kérdések az elért eredmények jelentőségét nem teszik kérdésessé, a várt válaszok a bemutatott munka háttérének jobb megismerését segíthetik.

Külön említésre méltó, hogy eredményeit döntően Magyarországon, a Debreceni Egyetem munkaközösségével együtt érte el. Ez reménykeltően mutatja, hogy ma Magyarországon is lehetőség van nemzetközi szintű és jelentőségű megfigyelésekre, vizsgálatokra. Ráadásul azt is meg kell jegyeztem, hogy a jelölt tudományos kutatómunkáját jelentős részben a napi rutin diagnosztikai munka mellett végezte, ami rendkívüli elszántságra és lelkesedésre utal.

Összességében bírálóként határozott véleményem, hogy Antal Szalmás Péter munkája a benne foglalt eredmények újszerűsége és jelentősége alapján nyilvános vitára teljes mértékben alkalmas.

Budapest, 2016. szeptember 1



Dr. Vásárhelyi Barna
opponens