

Opponensi vélemény Molvarec Attila “Angiogen és Immunológiai tényezők vizsgálata preeclampszában” c. MTA doktori értekezéséről.

A preeclampsia olyan, viszonylag gyakran előforduló, összetett pathogenezisű betegség, melynek oki terápiája napjainkban sem megoldott. A probléma felvetése ezért feltétlenül indokolt.

A dolgozat nagy alapossággal járja körül a kórkép kialakulásának, ill. az azt befolyásoló tényezőknek számos aspektusát. Ritkán találkozik az ember ennyire komplex megközelítésű vizsgálatsorozattal. A szerző vizsgálja a VEGFR és a PlGF serumbeli előfordulását, ADAMTS metalloproteináz és a von Willebrand factor antigen szinteket, a plazma osteopontin, valamint a serum cytokin, leptin, andanamid és HSP70 szintjének változását. A complement aktiváció- és az immunrendszer sejtszövetételének vizsgálata a betegségre jellemző immunregulációs zavar illetve a gyulladásos környezet jellemzésére szolgál. Vizsgálja ezen felül a deciduális implantáció, valamint a placenta fejlődésében szerepet játszó cannabinoid receptor placentális expresszióját, és az oestrogen receptor, valamint a TNF alpha- és a Toll like receptor 4 génnek polymorphismusait. A vizsgált tényezők többsége a preeclampsia második, késői fázisát jellemzi, de van köztük olyan, pl. a VEGFR, a PlGF, ill. a leptin, (utóbbi a trophoblast invázió egyik szabályozója) amelyek a korai valódi aetiopathológiai történések létrejöttében játszhattak szerepet.

Az összességében 205 oldal terjedelmű, 30 ábrát, 42 táblázatot és 390 irodalmi hivatkozást magában foglaló értekezés öt fő fejezetre oszlik. A részletes rövidítésjegyzéket követő, 15 oldal terjedelmű bevezetésben a szerző összefoglalja a praeclampsia klinikai jelentőségére, epidemiológiájára és kockázati tényezőire vonatkozó jelenlegi ismereteinket, és ismerteti a betegség pathogenezisével kapcsolatosan kialakult elképzelést.

Ezt követi három oldalon keresztül a célkitűzések megfogalmazása. Tizenkilenc oldal terjedelmű a beteganyag és az alkalmazott módszerek leírása. Az eredményeket 30 ábra és 42 táblázat segítségével mutatja be 72 oldalon keresztül. Ezt követi 33 oldal terjedelemben az eredmények megbeszélése és az újnak tartott eredmények felsorolása.

A vizsgálati módszerek korszerűek, a beteganyag jól megválogatott, és kellő számú.

A nagy alapossággal megírt dolgozat formailag kifogástalan, mégis kénytelen vagyok felhívni a figyelmet néhány zavaró tényezőre.

- A dolgozat nem könnyű olvasmány. Nehéz követni, hogy az egyes vizsgált jelenségek hogyan függnek össze egymással. A két lépcsős praeclampsia első lépése a placentáció zavara, ennek következtében alakulnak ki a második lépcsőben a jellemző klinikai tünetek és a gyulladásos környezet. Hasznos lett

volna egy ábrát szentelni ennek a folyamatnak a szemléltetésére, jelölve abban az egyes vizsgálatok eredményeinek helyét, jelentőségét.

- Gyakran előfordul a dolgozatban az a nem szerencsés megoldás, hogy a táblázat vagy ábra és a rá utaló szöveg több oldal különbséggel jelenik meg. A 3. táblázat pl. az emelkedett sFlt és a csökkent PlGF serum koncentráció összefüggését mutatja a vérnyomással, a veseműködés zavarával, a terhesség időtartamával, a tünetek jelentkezésének idejével és az intrauterin magzati retardációval, vastagon szedve a szignifikáns eltéréseket. Az azonban nincs jelölve, hogy mihez képest szignifikáns. A szövegben három oldallal korábban ugyan van erre utalás, de lapozgatni kell, mire az ember megtalálja.
- Zavaró az is, hogy a szerző következetesen angol kifejezések magyarítását használja, pl. az adjusztáltuk kifejezést illesztettük vagy viszonyítottuk helyett, regulátoros T sejt kifejezést regulátor T sejt helyett.

A dolgozat olvasása során az alábbi kérdéseim merültek fel.

- A beteganyag válogatása során kizáró tényező volt a diabetes mellitus, az autoimmun betegségek, angiopathiák és vesebetegségek, de a krónikus hypertonia nem. Ennek alapján feltételezem, hogy ebben a nagy beteganyagban anyai preeclampsias esetek is szerepeltek.

Elkülöníthető-e a placentális és a maternális preeclampsia a disszertációban szereplő vizsgálatok alapján, tovább menve,

alkalmazható-e a PlGF gyorseszteszt korai terhességben a preeclampsia kockázatának kitett asszonyok kiszűrésére?

- Megállapították, hogy a betegágy mellett alkalmazható PlGF gyorseszteszt segítségével hypertóniás terhesekben már a 35. hét előtt felállítható a diagnózis és az eredmény előre jelzi a terhesség várható időtartamát.

Kiválthatja-e a PlGF gyorseszteszt alkalmazása a flowmetriás vizsgálatot, ill. van-e olyan eset, mikor az utóbbi több, a beteg ellátása szempontjából releváns információval szolgál?

- Preeclampsziás terhesekben magasabbnak találta a serum leptin koncentrációját, mint normális lefolyású terhességben. A 20. táblázat adatai szerint ebben a csoportban vizsgált preeclampsziás terhesek BMI indexe szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges terheseké.

Vannak-e arra vonatkozó epidemiológiai adatok, hogy a túlsúlyos terhesekben gyakoribb-e a preeclampsia?

- A perifériás vérben található lymphocyták intracelluláris VEGF expressziója magasabb, galectin-1 expressziója alacsonyabb preeclampsziában, mint normális terhességben.

Vizsgálták-e, vagy van-e az irodalomban információ arról, hogy hogyan változik ezeknek a sejteknek s funkciója?

- Különösen érdekes a kannabinoid receptorok lepényi expressziójának vizsgálata preeclampsziában. Feltételezik, hogy a C1B fokozott expressziója az elégtelen trophoblast invázió következtében oki tényező lehet a kórkép kialakulásában. Ismert, hogy a leptin metabolikus és immunológiai hatásai mellett az invázióban is szerepet játszik, és szabályozza a trophoblast invazivitását. Mivel a betegség placentáris fázisa nehezen vizsgálható, érdemes lett volna ugyanezekben a metszeteken az inváziót szintén szabályozó leptin expresszióját is vizsgálni, az árnyaltabb kép kialakításához.

- A kontrollnak használt, normális lefolyású terhességből származó placentákat nyilvánvalóan nehéz gestatios kor szerint illeszteni. A 31. táblázatban az egészséges terhesek átlagosan a 38. héten szültek, de van köztük olyan is, akinek a terhessége csak a 34. hétig tartott, ami nyilvánvalóan nem tartozik a normális terhesség kategóriájába.

Van-e ismeret arról, hogy a vizsgált paraméterek hogyan viselkednek koraszülés, vagy késői spontán vetélés eseteiben?

Ismert-e egérkísérletek eredményeiből, vagy elektív terhesség megszakításból nyert placenták vizsgálatából a C1B expresszió gestációs kor függése?

- Preeclampsias betegek perifériás vérében mind a konvencionális, mind a nem konvencionális regulator T sejtek alacsonyabb arányban fordultak elő, mint egészséges terhesek vérében, ezen belül, a legnagyobb mértékű negatív különbséget az effector regulator T sejtek számában találták.

Mi a véleménye, az aktív szuppresszió hiánya csupán a betegség klinikai fázisában tapasztalható gyulladásos környezetért felelős, avagy a Treg sejtek csökkent jelenléte okozta immunregulációs zavar már a placentáció során is szerepet játszhat a spirális artériák átalakulásának zavarában?

Összefoglalva; a szerző rendkívüli alaposággal vizsgálta a preeclampsia késői fázisára jellemző változásokat. Munkájának célja részben a mechanizmus pontosabb tisztázása, de még inkább olyan markerek keresése volt, amelyek segítenek a diagnózis felállításában és egyben prognosztikai jelentőségűek. Számos új adattal szolgál, melyek közül különösen jelentősnek tartom a PlGF gyors teszt alkalmazásával nyert eredményeket.

A szerző által felsorolt új eredmények felsorolását itt nem ismétlem meg, azokat magam is új eredményként ismerem el.

Kritikai megjegyzéseim nem érintik a folgozat lényegét, és nem vonnak le annak értékéből. A disszertáció óriási munka eredményeit foglalja össze. Számos új, a kezelésben is felhasználható ismerettel szolgál a betegség pathogeneziséről.

A fentiek alapján a disszertáció elfogadását és nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Dr. Szekeres Júlia

Az orvostudomány doktora

2017 március 6.