

Dr. Molvarec Attila

**„Angiogén és immunológiai tényezők vizsgálata praeeclampsziában”
című doktori értekezésének bírálata.**

Ez az átfogó és alapos értekezés kifejezőbb címet érdemelt volna. A cím nagyon általános csupán a vizsgálatra utal az eredményekre nem.

A doktori értekezés formai szempontból minden feltételnek megfelel, logikusan felépített, jól strukturált szép munka. Elírást, gépelési hibát alig találtam, ortográfiája döntő többségében egységes. Hiba ritkán fordul elő, közülük azonban néhányat megemlítek: egyik a 'tudománymetria', mely biztosan nem kerülne be az MTA szótárába, hasonlóan a maladaptációhoz (15. old.). Több helyen a fogalmazásban „germanizmust” használ pl. a 30. oldalon "... folliculáris fázisban (a 3. és 5. ciklusnap között) történtek. „ vagy a 61. oldalon „Koraszülés 61 esetben történt” esetleg a történt helyett következett be megfelelőbb lenne.

Terjedelme 205 oldal, amelyből 50 oldal a publikációs lista, a hivatkozott irodalom jegyzéke. A doktori disszertáció szerkezete arányos: bevezetés 14 oldal, a betegek és vizsgálati módszerek fejezet 19 oldal, az eredményeket 72 oldalon taglalja. Szám szerint 24 új megállapítást sorol fel, új tudományos eredményként.

A módszerek ismertetése részletes így lehetővé teszi a vizsgálatok megismétlését, alkalmazását mások számára is. A módszerek nagyfokú műszerezettséget igényelnek és munkaigényesek. Ez utóbbira példa a 43. oldal utolsó bekezdése „A mintákat 100 mM ditiotritolt tartalmazó 2x Laemmli pufferben készítettük elő és vízfürdőben forraltuk 15 percig. A fehérjét (60 µg) SDS-PAGE (9%) gélen választottuk el, majd nedves transzferrel nitrocelluóz membránra vittük fel 90 percig. A nitrocelluóz membránra történt fehérjetranszfer egyenletességét Ponceau S-sel ellenőriztük. Gyengéd öblítést követően a membránokat szobahőmérsékleten 1 órán át blokkoltuk 0,1 % Tween 20-at tartalmazó Tris-pufferelt sóoldatban (TBS-T) oldott 10% (m/V) zsírmentes liofilizált szárított tejben, majd egy éjszakán át inkubáltuk CB1, CB2 vagy FAAH elleni antitesttel. Az antitesteket TBS-T-ben oldott 1%-os marha

szérum albuminnal hígítottuk (CB1 1:1000, CB2 és FAAH 1:500 arányban). Ezt követően a blotokat TBS-T-ben oldott HRP-konjugált másodlagos antitestekkel inkubáltuk 1 órán át szobahőmérsékleten, majd ECL-Western Blot detektáló rendszerrel vizualizáltuk."

Az alkalmazott statisztikai módszerek igényesek, modernnek. A feldolgozott irodalom korszerű. Az elmúlt 10 évből származik a közlemények csaknem fele. A szerző tudománymérési, vagy idegen szóval scientometriai adatai (tudománymérési lenne a helyes kifejezés, mert a **tudománymetria** furcsa szóösszetétel) imponálóak: a kumulatív IF 157.63 és a Hirsh-index 23. Ezek, valamint a független idézetek száma 1173, lényegesen meghaladja a szakterületén, a szülészeti nőgyógyászatban elért minimum feltételt. Eredményeit elismert, magas impakt faktorú lapokban publikálta. Ez a tény nagyban megkönnyíti a bíráló helyzetét, hiszen a folyóiratok például a Journal of Reproductive Immunology vagy a Hypertension Research csak alapos és anonim bírálat után közli a kéziratokat, tehát azok nemzetközi tudományos fórumokon már megmérettettek. A közlemények szerzői névjegyzékéből éppúgy, mint a köszönetnyilvánításból egyaránt kitűnik, hogy csapatmunkáról van szó, melyben Molvarec doktor jelentős, gyakran vezető szerepet töltött be. Saját közleményei 58% -ában első szerző és 29 %-ában pedig utolsó.

A rövidítések jegyzéke részletes, de olyan rövidítéseket is alkalmaz melyek ma már teljesen átmentek a köztudatba például a DNS, másutt a rövidítés erőltetettnek tűnik. Így például az LP a terhesség időtartama: nem logikus, hogy miért az angol kifejezést rövidítette? Az IUGR pedig helyesen méhen belüli restriktációt és nem **retardációt** jelent.

Tartalmi bírálati szempontok és kérdések:

A bevezetésben a jelölt Tranquillit idézi (11. irodalom) és úgy fogalmaz, hogy „a praeclampsia az újszülöttre nézve is jár hosszú távú következményekkel: a hipertonia, az inzulin rezisztencia.", természetesen ezek nem az újszülöttre, hanem későbbi életszakaszra, a gyermek és a felnőtt korra vonatkozó következmények.

A praeclampsia kockázatát a kórelőzményben szereplő praeclampsia jelentősen emeli 7.19 (5.85-8.83) ugyanakkor az idős anyai életkor (≥ 40 év) multiparákban csupán 1.96 (1.34-2.87) kockázat növekedést mutat. Ez azt jelenti, hogy a kórelőzményben

szereplő megelőző szülés praeclampsia mentes volt? Az emelkedés ugyanis kicsinek tűnik.

Hogyan magyarázza a **normális méhlepényből származó gyulladásos stimulust**? Egyetért-e Redman ezen hipotézisével, ha igen, mivel támasztható alá ez az elképzelés (146. irodalom)?

Megállapítja, hogy az sFlt-1 emelkedés és a PIGF csökkenés hetekkel megelőzheti a praeclampsia kialakulását. Van-e jelenleg ennek diagnosztikus és/vagy terápiás jelentősége? Nem minden magas sFlt-1 és alacsony PIGF esetén alakul ki praeclampsia. Milyen védő mechanizmusok lehetnek ezen esetekben a felelősek? Továbbá „alacsony sFlt-1 és magas PIGF mellett is kialakulhat praeclampsia - multifaktoriális, más angiogen és nem angiogen faktorok szerepe”. Milyen **nem angiogen** faktorokra gondolt a szerző?

A „betegágy melletti” PIGF gyors tesztet korjósító prognosztikus értékét meggyőzően mutatja be. Kérdésem alkalmazták-e jelenleg ezt a tesztet a klinikai gyakorlatban? Végeztek-e költség-hatékonysági vizsgálatot e tekintetben?

A 4.3 fejezet tárgyalja a PIGF gyors teszt és a magzati flowmetriás eredmények összehasonlítását. A 11. és 12. táblázatból kitűnik, hogy kóros flowmetria halmozottan fordul elő a nagyon alacsony PIGF érték mellett. Jó lett volna tájékoztató adatot látni arról, hogy mit tekintettek kóros flow értéknek és mely erekben mérték az áramlást. A CTG-re vonatkozóan még ennyi adat sem szerepel. Hiányolom a kóros flow és kóros CTG és a PIGF három csoportjának összehasonlítását, illetve azokat az adatokat, amikor csak a CTG volt kóros, a flow nem. Továbbá, akár a módszer fejezetben akár az eredményeknél legalább egy irodalmi utalás kívánatos melyben szó esik a CTG minősítésének kritériumairól. Mit tekintettek kórosnak CTG-nek? Erre nézve jól alkalmazható FIGO beosztás létezik.

A 4.4. fejezetben tárgyalja a vérplazma ADAMTS13 aktivitást a von Willebrand faktor antigén szintjével összefüggésben és megállapítja, hogy irodalmi adatok alapján HELLP szindrómában csökkent ADAMTS13 aktivitás és emelkedett von Willebrand faktor antigén szint figyelhető meg. Nem találtam arra nézve adatot, hogy a jelölt által vizsgált HELLP szindrómás betegeknél ilyen vizsgálatot végzett volna. Értekezésében a

szerző javasolja az ADAMTS13 aktivitás meghatározását. Ismét felmerül a kérdés, hogy az ígéretes klinikai kutatómunka eredményei mikor hasznosulhatnak a mindennapi klinikai gyakorlatban?

A 4.5 fejezetben a plazma oszteopontin szintjét vizsgálta praeclampsia-ban. Új tudományos eredményként megállapítja, hogy „A plazma oszteopontin és fibronektin szintek között szignifikáns pozitív lineáris összefüggés figyelhető meg praeclampsias terhesekben”. A 15. táblázatból számomra az tűnik ki, hogy az egészséges és a praeclampsia csoport között nincs szignifikáns különbség és csupán akkor látunk különbséget, amikor a fibronektin szint a felső kvartilisban van ($> 0.82\text{g/l}$, $n = 13$). Tehát célszerű lenne az oszteopontin és fibronektin szintek közötti összefüggésre vonatkozó új megállapítást is pontosítani.

Fontos megállapítás, hogy a gyulladásos paraméterek a pro-inflammatorikus citokinek, kemokinek és adhézións molekulák megnövekedett mennyiségével kell számolni praeclampsia-ban.

Érdekes és értékes része a tanulmánynak a komplementer rendszer vizsgálata praeclampsia-ban. A keringésben található fikolin-2 fokozott felhasználódása miatt kialakult csökkent szintje előre jelzi az endothel diszfunkciót, ezáltal az anyai kórkép kialakulását. Ugyanakkor fikolin-2 hiány genetikai okok miatt is kialakulhat és ez hasonló következményekkel jár. Kérdés, hogy érdemes-e genetikai szűrést végezni és ezáltal „felkészülni” a fikolin-2 hiány okozta következményekre. Amennyiben igen, milyen stratégiát javasol a jelölt?

A következő fejezetekben megismerhetjük Molvarec doktor és munkatársai gondos és részletes laboratóriumi vizsgálatainak eredményeit, azokat melyek a praeclampsia-ban észlelt pro-inflammatorikus jelenségeket magyarázzák. Úgy, mint a granulizin termelés szerepe praeclampsia-ban, vagy a Th1 sejtek túlsúlya Th2 sejtekkel szemben. A praeclampsia patomechanizmusának megértésében, ezen bonyolult 'puzzle' kirakásában néhány fontos építőkövet ebből a disszertációból ismerhetünk meg: így a regulátoros T sejt-alcsoportok prevalenciáját, vagy azt, hogy a cannabinoid receptor-1 (CB-1) fokozott expressziója nem oka, hanem következménye a praeclampsia -nak.

Az anandamid szérumszintjét meghatározták praeclampsia-ban és megállapították, hogy az nincs összefüggésben az sFlt-1 és PIGF szérumszintjével „jelezve hogy az angiogén egyensúlyzavar és a keringésben található anandamid koncentrációjának megváltozása egymástól független folyamatok praeclampsia-ban”. Nem vizsgálták azonban azt, hogy az anandamid szint csökkenés milyen hatással volt az IL-10 termelésre. Kérdés, hogy jelenlegi ismereteink szerint tudjuk-e befolyásolni az anandamid termelődést és ezen keresztül az IL-10 mennyiségét, így csillapítva a gyulladásos folyamatokat? Érdekes megfigyelés, hogy az ösztrogén receptor α -gén PvuII és XbaI genotípus polimorfizmusa okozta ösztrogén-hiány milyen fontos kockázati tényező praeclampsia kialakulásában. Az ösztrogének szerepe ha nem is ennyire részletesen, de ismert (azonos kockázati tényezők szerepelnek praeclampsia-ban és cardiovascularis megbetegedésekben ösztrogén hiányban szemben az emlő rosszindulatú megbetegedésének kisebb prevalenciájával) Kérdésem, van-e adata az ösztrol lehetséges szerepéről praeclampsia-ban?

A TNF α -gén G-308A polimorfizmusának vizsgálata során megállapították, hogy a mutáns allél hordozóban gyakrabban alakul ki a praeclampsia súlyos, IUGR-rel társult formája azáltal, hogy a hordozókban növekszik a TNF- α képződés ami trophoblast invázió zavarát és következményes lepény perfúzió csökkenés vált ki.

A Toll-like receptor 4 gén és a Thr399Ile polimorfizmusának vizsgálatát jelentős nagyságú közép-magyarországi populáción vizsgálták és szemben holland és kanadai szerzőkkel nem találtak a két polimorfizmus és a praeclampsia között összefüggést. Ez az eredmény egyezett brazil szerzők eredményével (ld. 390. irodalom). Eredményüket, azaz a más szerzők eredményétől való eltérést etnikai különbségekkel magyarázták. Felmerül a kérdés, hogy a közép-magyarországi kaukázusi populáció mennyiben hasonlított a brazil populációra és különbözött a hollandtól?

A doktori értekezésben az adatok áttekinthetőségét 42 táblázat és 30 ábra segíti. Az olvasónak azonban hiányérzete marad, mert nincs a kéziratban egy olyan ábra mely kísérletet tenne arra, hogy a szerző által a praeclampsia-ban szereplő vizsgált faktorokat és receptorokat valamint azok kölcsönhatását bemutatná. A humán genetikai vizsgálatok újabb és újabb gének polimorfizmusát tárták fel a praeclampsia-

val összefüggésben, itt is szerencsés lenne egy jelenleg aktuális gén térképpel az érdeklődő olvasó helyzetét megkönnyíteni.

Összefoglalva:

Dr Molvarec Attila doktori értekezése magas színvonalú, jól szerkesztett értekezés, mely önálló tudományos kutató munkán alapul. Ezt 31, a témával szorosan összefüggő közlemény támasztja alá. A tudománymérési adatai mindenben megfelelnek az MTA követelményének, melyet a nőgyógyászati területen dolgozó jelölttel szemben támasz. A szerző által felsorolt tudományos eredmények közül 23-at új eredményként el lehet fogadni, csupán egy esetben (ld. 24. megállapítás) tekinteném az eredményt olyanak, mely nem tekinthető originális, új megállapításnak. Az értekezés nyilvános vitára bocsátását messzemenően támogatom, mert az abban szereplő tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori eljárás lefolytatásához.

Prof. emeritus Dr. Bártfai György

az MTA doktora