

Opponensi bírálati vélemény **Dr. Gyulai Rolland** „*A pikkelysömör klinikai, biokémiai, immunológiai és genetikai jellegzetességeinek vizsgálata*” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Gyulai Rolland kezdetben a szegedi, majd külföldi tanulmányút után a pécsi tudományegyetemen végezte kutatómunkáját. Doktori értekezésében a pikkelysömörrel kapcsolatos szerteágazó (génvariációktól a kezelő orvosok terápiás attitűdjéig terjedő) kutatómunkásságáról számol be. A dolgozat érdekes, sokszínű és szépen dokumentálja a jelölt kutatói pályáját.

A mű témaválasztása jól mutatja a pikkelysömör patogenezisében és kezelésében újabban bekövetkezett változásokat, vagyis a fókuszban az immunológiai tényezők vizsgálata, és az azt módosító, befolyásoló pl. genetikai és immunológiai faktorok vizsgálata áll. Olvasmányos, világosan szerkesztett mű, amely a terület szakemberei számára fontos adatok és hosszú klinikai tapasztalat összefoglalásával szolgálja a psoriasis lényegének megértését és segíti az új megfigyelések értékelését.

Általános bírálat

Formai szempontok

Az értekezés formai szempontból megfelel a doktori művekkel szemben támasztott kritériumoknak, a szerző világosan tagolt fejezetekben tárja az olvasó elé munkája összefoglalását, az irodalmi áttekintést, a konkrét célkitűzéseit, majd a részletes rész „Módszerek” és „Eredmények és Megbeszélés” szakaszokra tagoltan következik. Dolgozatát az új megállapítások felsorolása, az eredmények lehetséges gyakorlati alkalmazásainak részletezése, a saját publikációs listák és a 328 adekvát tételt felsoroló irodalmi hivatkozási lista zárja. A mű magyar nyelven, összesen 155 számozott oldalon készült el, melyet 40 számozott ábra és 24 számozott táblázat illusztrál.

A doktori mű nem tartalmazza azokat a cikkeket, amelyek eredményeire közvetlenül épül, ezekre a cikkekre (és az azokban bemutatott részletekre) pontos utalás nem található a szövegben, van olyan bemutatott eredmény (pl. HLA-C, ERAP-1 génvariációk és interakciójuk vizsgálata psoriasisban), amelyet nem támaszt alá megjelent közlemény.

A dolgozat nyelvezete egységes, a szöveg jól követhető, olvasmányos és csupán néhány helyesírási hiba maradt dolgozatában melyek részletezésétől eltekintek, ugyanis ezek a szöveg értelmezését nem zavarják.

Scientometriai szempontok

Az MTMT adatbázisból 2016-08-30-i adatok kerültek csatolásra a dolgozathoz, melyekből az derült ki, hogy Dr. Gyulai Rolland teljes munkássága során 59 tudományos dolgozat és 8 könyvfejezet, könyvrészlet megírásában vett részt, az összes cikkekre kapott független hivatkozások száma 788. Az MTA doktori mű alapjául szolgáló, lektorált folyóiratokban megjelent cikkek összegzett impakt faktora 25,55. Az értekezéshez felhasznált 15 cikk (9 angol, 6 magyar nyelvű), közül 6 angol nyelvű esetében állapítható meg jelölt vezető szerepe (első vagy utolsó szerző), ezekre kapott független citációk száma 362. Megjegyzendő, hogy a 6 cikk közül a 2005-ben megjelent J. Immunol cikk 315 citációt kapott. Szintén megjegyzendő, hogy az MTA doktori értekezéshez felhasznált cikkek között felsorolt magyar nyelvű munkák részletes ismertetésére, értékelésére a doktori műben nem került sor. Mindezen mutatók alapján megállapítható, hogy jelölt tudományos aktivitása megfelelő, meghaladja az MTA doktori eljárásban Dermatológia szakterületen elvárt küszöbértékeket.

Részletes bírálat, kérdések

1, *A psoriasis genetikai hátterével kapcsolatban*

A 42-43. oldalon mutatja be a *TNFSF15* gén polimorfizmusainak vizsgálati eredményeit (7-8. táblázat). Ebben a szakaszban nem említi, hogy a kontroll csoportban a genotípus eloszlások eltértek-e a Hardy-Weinberg egyensúlytól. Az adatok megtekintésekor feltűnő, hogy a kontroll csoportban egyetlen személy sem hordozta homozigóta formában az rs6478108 és rs6478109 gyakori SNP-k variáns alléljeit. Ellenőrizte-e ezekben az esetekben a HW egyensúlytól való eltérést, és amennyiben eltérés mutatkozott, véleménye szerint ez befolyásolhatta-e 44. oldalon megfogalmazott következtetéseit? Ha volt eltérés, mi lehetett ennek az oka?

A 7-8. táblázatban bemutatott eredményekkel kapcsolatban saját értékelése is felhívta a figyelmet a következőre: "a haplotípus alacsony gyakorisága miatt a statisztikai tesztek megbízhatósága viszonylag alacsony volt". Nem a statisztikai teszt megbízhatósága alacsony ebben az esetben, hanem a vizsgálat statisztikai ereje. Történt-e power számítás, ha igen, milyen eredményt adott?

A 8. táblázatban feltüntetett %-os értékek nem adják ki a 100%-ot, miért nem került feltüntetésre és elemzésre az összes bevont személy?

A 9. táblázatban $7 \times 3 \times 2$ p értéket, azaz 42 statisztikai teszt eredményét mutatta be, miért nem alkalmazott korrekciót a többszörös összehasonlításból eredő lehetséges torzítás kompenzálására? Ha alkalmazna korrekciót, véleménye szerint ez befolyásolná-e az ERAP1 SNP-kkel kapcsolatos eredményeinek az értékelését?

A 11. táblázatban bemutatott esélyarányokról nem ítélt meg, hogy alátámasztják-e az 51. oldalon megfogalmazott új eredményt ("Saját eredményeink szerint a HLA-C pozitív személyekben az rs27524 ERAP1 SNP jelenléte 2,33-szorosra növelte a PsA kialakulásának esélyét...", valamint a következő mondat is, és ugyanez az új megállapítások szakasz 2. pontjában is). A 11. táblázatban bemutatott összehasonlításból (lábjegyzetben: "HLA-C poz/ERAP1 poz személyek összehasonlítva a poz/neg személyekkel") és esélyarányokból (fenti analízis külön-külön a PsV és PsA csoportokban?) nem ítélt meg az összehasonlítás, elemzés menete pontos menete, nem kerültek pontosan feltüntetésre a vizsgált csoportok, a konkrét esetszám, vagyis hogy szerepeltek-e az elemzésben a HLA-C neg /ERAP1 neg személyek, és a kontrollcsoport is elemzésre került-e.

2, *A fehérjeszerkezettel kapcsolatos vizsgálat*

A 7. ábrán nem került feltüntetésre a megfigyelt részesedési arányok varianciája, így pusztán a szövegben (55. oldal) közölt p értékek alapján nehéz következtetést levonni. Mi került összehasonlításra mivel (7 vizsgált hullámhossz tartomány, beteg-egészséges, férfi-nő)? Milyen tesztet végzett, mi volt az elemzés hipotézise?

3, *A GARP expresszióval kapcsolatos kérdés és észrevétel*

A GARP mRNS expressziót CD4+/CD25- és CD4+/CD25+ T sejtekben bemutatja a 17. és a 18. ábrán is. Mindkét esetben a 18s-RNS-hez képest normalizált értékek vannak feltüntetve, mégis jelentős (a kezeletlen kontrollban is) eltérés van az expresszió mértékében a két kísérlet között. Mi magyarázhatja ezt? A 17-es ábrán variancia, vizsgálati elemszám és statisztikai értékelés nincs feltüntetve. A 18. ábrára vonatkoztatva levonja azt a következtetést, hogy a poliklonális stimulációra a GARP érzékenyebb, mint a FOXP3, azonban ilyen összehasonlítást csak a poliklonális anti-CD3+IL2 kezelést kapott csoportban végzett.

A 75 oldalon a megbeszélés részben említi (és erre vonatkozik az 5. pont az új megfigyelések szakaszban), hogy a GARP sejtfelszíni expressziója miatt alkalmasnak tűnt a sejtek

szeparálásában történő alkalmazására, azonban ilyen eredményeket nem mutatott be a dolgozatban.

Új megállapítások

A fenti kérdésekre és észrevételekre adott válaszoktól függetlenül a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el a következőket:

- Megerősítette, hogy a HLA-C gén rs10484554 polimorfizmusa kapcsolatot mutat pikkelysömör kialakulásával
- Kimutatta, hogy a pikkelysömörös nem tünetes bőr fehérje szerkezete az amid-I sáv komponenseiben és a béta-lap szerkezet esetén eltérést mutat a normál bőrhöz viszonyítva
- Kiemelkedően értékes, jó nemzetközi fogadtatásban részesített, eredeti megfigyeléseket közölt a regulatorikus T-sejtek előfordulásáról és működéséről psoriasisban. Igazolta, hogy a T-reg sejtek funkcionálisan károsodottak psoriasisban, ami kapcsolatot mutathat a T-sejt válasz lecsengésének hiányával. Igazolta, hogy egy proliferációra képes effektor T-sejt populáció van jelen psoriasisban szenvedők vérében, és ez a sejtcsoport egészségesek vérében nem mutatható ki.
- Igazolta a GARP mRNS felülexpresszált jelenlétét stimulált Treg sejtekben psoriasisban, megfigyelése szerint ez a marker hasznos lehet a Treg sejtek azonosításában.
- További értékes kísérletes eredményeket mutatott be a psoriasis pathogenezisével kapcsolatban: igazolta a betegségben az IL1 szignál útvonal fokozott jelenlétét humán T-sejtekben; állatmodellt dolgozott ki az imiquimod indukált psoriasis tanulmányozására egérben, és igazolta egyes nociceptorok (TRPA1) szerepét a bőrgyulladás csillapításában.
- Klinikai vizsgálatokkal igazolta, hogy a dohányzás és a psoriasis független rizikófaktorok a periodontitis kialakulása szempontjából; a mutáns citrullinált vimentin ellenes autoantitesteket vizsgálva megállapította, hogy ezek jelenléte arthritis psoriaticara és körömérintettség fennállására jellemző; kimutatta, hogy a TNF gátló biológiai terápiák egyik nem kívánt hatása lehet a drog-ellenes antitestek megjelenése, amely hatékonyság csökkenést okozhat infliximab és adalimumab esetén; és átfogó felmérést és értékelést végzett a psoriasisban szenvedő betegek klinikai állapotáról, és a methotrexát alkalmazásának gyakorlatáról.

Összefoglalás, javaslat

Tekintettel arra, hogy a jelölt sikeres munkacsoport tagjaként végzett önálló klinikai kutatómunkát az elmúlt évtizedekben és korábbi tudományos fokozata megszerzése óta végzett önálló munkássága kellően dokumentált a doktori műben, javaslom az értekezés nyilvános vitára tűzését, és sikeres védelem esetén részére az *MTA doktora* cím odaítélését.

Prohászka Zoltán

Budapest, 2017-06-21

MTA doktora

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium

Tel.: (1)-3551122/7379 vagy 06-20-8250962 FAX: (1)-2129351

e-mail: prohoz@kut.sote.hu