Hivatalos bírálat Dr. Tamási Lilla „Asztma Terhességben" című MTA Doktori Értekezéséről

Dr. Tamási Lilla 15 éves szakmai tapasztalat és kutatómunka, a PhD értekezés utáni 10 éves kutató munka eredményei alapján írta meg MTA doktori disszertációját „Asztma Terhességben" címmel. A rövid, tömör, önmagáért beszélő cím dicséretet érdemel.

A téma aktualitását az adja, hogy a légúti obstrukcióval, bronchialis hiperaktivitással és olykor szöveti átépüléssel járó krónikus megbetegedés, az asztma előfordulása évről évre nő. Hazánkban mintegy 180000, ezen belül egyre nagyobb számú fertilis korú nő érintett. A császármetszéssel világra hozott újszülötteknél a hüvelyi szülés során kialakuló nyomásviszonyok, a stressz-hatás, a hüvelyflórával történő kontanimáció elmaradása miatt az újszülötteknél a későbbiekben nagyobb eséllyel kell számolni légzési nehezítettség, immunológiai eltérés, majd asztma kialakulásával. A császármetszések számának emelkedésével így a későbbiekben az asztmás megbetegedések számának további emelkedése, a 8-12%-os terhesség alatti előfordulásának a növekedése várható.

Az anyai immunrendszer számára a szemi-allograft magzat fiziológiás fejlődése szempontjából nélkülözhetetlen az aktív anyai immuntolerancia, mely elmaradása patológiás terhesség kialakulásához vezet. Az asztma kialakulása, megjelenése szintén bonyolult immunológiai változások eredménye. A várandós anyában az asztma lefolyását, a tünetek alakulását, valamint a terhesség kimenetelét a betegség és a terhesség immunológiai kölcsönhatásai befolyásolják, így a várandóság alatt a betegség harmadában nem változik, harmadában enyhül, harmadában súlyosbodik. Az asztma ugyanakkor emeli az anyai és a magzat szövődmények a praeeclampsia, a koraszülés, a magzati retardáció gyakoriságát, a perinatalis morbiditás, mortalitást. Az asztma pontos diagnózisa, a tünetmentességet (fiziológiás légzésfunkciót) biztosító kezelés beállítása, terhesség alatti monitorizálása, annak szoros kontrollja csökkenti a terhesség alatti anyai és magzati szövődmények kialakulását.

Az asztmás várandósok optimális gondozásához elengedhetetlen az egészséges egyénekben és terhesekben, valamint az asztmás egyénekben és terhesekben bekövetkezett immunológiai változások mind pontosabb ismerete, s ez alapján a sejtimmunológiai, a kilélegzett biológiai, a keringő gyulladásos fehérjék, potenciális biomarkerek koncentrációjának a kutatása, azok felhasználása ezen beteg terhesek klinikai ellátásában.

Dr. Tamási Lilla az elmúlt 10 év tapasztalatait és kutatásait foglalta össze az „Asztma Terhességben" című MTA doktori értekezésében.

A disszertáció egy híján 200 oldalas, melyből jól tagoltan 43 oldal a bevezetés, az irodalom áttekintése, 69 oldal a célkitűzések, módszer, eredmények, 35 oldal a megbeszélés, 43 oldal az irodalom fejezet. Ez utóbbi 289 releváns irodalmat, közte a szerző a disszertáció tárgykörében megjelent 25 (IF 60,408) saját angol nyelvű közleményét, illetve angol nyelvű könyvfejezetét, angol nyelvű előadásokat, magyar nyelvű közleményeket, a PhD értekezés

előtti irodalmat, a doktori értekezés tárgykörébe nem szerepelő saját közlemények jegyzékét tartalmazza. A szöveges rész megértését 25 egyértelmű, közte a lényeget kiemelő néhány színes táblázat, az eredmények áttekintését 48 informatív ábra segíti. A táblázatok és az ábrák világos magyarázó aláírásai nagyban megkönnyítik azok megértését. A disszertáció stílusa választékos, gördülékeny, szövege olvasmányos, a szakszavaknál a magyar írásmódot követi.

A Praeambulumban a szerző leírja, hogy 2000 –óta hazánkban egyedülálló módon a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján működik az Asztmás-terhes Szakambulancia, ahol 1500 asztmás várandós sikeres gondozását végezték az elérhető interdiszciplináris egyetemi háttérrel. Az asztmás terhesség jobb megismerése érdekében az elmúlt 10 évben végzett kutatásaik legfontosabb eredményeit foglalta össze értekezésében.

A Bevezetés és Irodalmi Háttér fejezet számozott alfejezeteiben az asztma klinikai jellemzőiről, a definícióról, a tünetekről, az epidemiológiáról, a diagnózisról, az osztályozásról, a kezelésről olvashatunk. A diagnózis, a követés, az osztályozás, a kezelés, a kórtörténet, fizikális vizsgálat, kontrollszint rizikóbecslés, légzésfunkciós vizsgálat alapján történik, de a fennálló légúti gyulladás mértékének meghatározására csak invazív vagy szemi-invazív vizsgáló módszerek (bronchoalveoláris lavage, hörgőbiopsia, indukált köpet vizsgálat) álltak rendelkezésre, melyek azonban terhességben nem alkalmazhatóak. Az előtérbe kerülő nem-invazívan nyert, kilélegzett nitrogén-monoxid (FE_{NO}) és a kilélegzett levegő kondenzátumának (EBC) vizsgálata (pH mérés) terheseknél a szerző vizsgálatai előtt ismeretlen volt.

Az asztmával szövődött terhességek klinikai jellemzőinek leírása során olvashatunk, a terhesség hatásáról az asztmára, az asztma hatásáról a terhesség kimenetelére, a terhesség alatti diagnózis felállításáról, a várandós asztmás betegek gondozásáról, kezeléséről. A kezelés a terápiás lépcsők alapján történik, az ideális kontrollált állapot elérése céljából a két lépcsős „ugrás" is megengedett. A használt gyógyszerek biztonsága, a congenitalis malformációkra vonatkozó adatai megnyugtatóak, a malformációk hátterében a nem megfelelően kontrollált asztma is állhat.

Asztma esetén a sejtimmunológiai változásokra jellemző a keringő Th1/Th2 limfociták Th2 irányú dominanciája, a Treg sejtek arányának csökkenése, a Th17 dominencia kialakulása. Egészséges terhességben a Th1/Th2 egyensúly Th2 dominenciája, a Treg sejtek expanziója, az NK sejtek gátlása az immuntolerancia kialakulásában nélkülözhetetlen, azonban a Th17 sejtarányról kevés adat áll rendelkezésre. A szerző eredményeinek bemutatása előtt nem volt ismert a Th1, Th2, Treg és Th17 keringő límfociták prevalenciája asztmás terhességben és ennek kapcsolata az asztma klinikai paramétereivel, a magzati növekedéssel.

A légúti gyulladás monitorizálására nem-invazív módon nyerhető kilégzett levegőből meghatározható FE_{NO} szintjének jelentősége a terhességben ismert, de asztmával szövődött terhességben ennek mérésére irányuló kutatás korábban nem ismert, az EBC mintából történő pH mérésre korábban sem egészséges, sem asztmás terhességben még nem került sor.

A periferiás vérben mérhető újonnan felmerülő, vagy asztmában már korábban vizsgált alábbi gyulladásos markerek tünetekkel, légzésfunkció változásával, kontrollvesztéssel való összefüggései asztmás terhességekben korábban nem voltak ismertek.

- Hősokkprotein-70 (Hsp 70) citoprotectív, sztressz-marker, antigénprezentációt elősegítő, proinflammatorikus funkcióval bír, szintje egészséges terhességben csökken, praeeclampsiában, koraszülésben, HELLP szindrómában emelkedik. Asztmás terhességben még nem vizsgálták.
- A vascularis endothelialis növekedési faktorok (VEGF A-D és a placentaris növekedési faktor PlGF) szintje a légúti mintában emelkedett, terhesség fenntartásában jelenléte fontos, de keringő koncentrációja asztmában és asztmás terhességben nem pontosan ismert.
- Szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) az immunrendszer aktiváltsági fokát jelzi, a gyulladásos válasz fontos szereplője, mely során, valamint terhességben szintje megemelkedik. Nincs napszaki ingadozása, prandiális állapottól független, fagyasztást jól tűri, ideális gyulladás marker. Periferiás vérben a szintjét sem asztmában, sem vele szövődött terhességben még nem vizsgálták.
- Komplement-5a (C5a) és komplement faktor H (CFH) az immunitás ősi összetevői, asztmás köpetben, hörgőfolyadékban, plazmában, várandósokban, vetélésnél, praeeclamsiában szintje emelkedett, asztmás terhességre vonatkozóan nincs adat.
- Az apoptosist gátló survivin molekulának alapvető szerepe van a magzati életben, egyes krónikus gyulladásokban, patológiás terhességekben, de periferiás vérszintje várandósságban, asztmában nem volt ismert.
- A kollagén szintézisben szerepet játszó periostin az eozinofil asztma biomarkere, szerepe van az implantációban az egészséges terhesség fenntartásában. Periferiás szintje vetélés során alacsonyabb, praeeclamsiában emelkedett, asztmás terhességben még nem vizsgálták

A sikeres PhD védés folytatásaként az elmúlt 10 évben az asztmás terhességek periferiás T sejtes immuniológiai egyensúlyának a feltérképezése, a légúti gyulladás mérésére alkalmas nem-invazív módszerek alkalmazhatóságának vizsgálata, valamint a keringésből egyszerűen gyűjthető potenciális gyulladásos biomarkerek kutatása során elért eredmények képezik az MTA doktori disszertáció alapját.

A Célkitűzések fejezetben a kutató munka során az asztmás terhesekben vizsgált 2 fizikai paraméter és 12 keringő biomarker szintjének a meghatározása és a beteg terhességgel való összefüggésének a feltárása szerepel

1., A periferiálisan keringő Th1, Th2, Th17, Treg limfocita arányok leírása egészséges és asztmás terhességben

2., Az asztmás légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető biomarkerei, a kilélegzett levegő nitrogén-monoxid mérése, a kilégzett levegő kondenzátum pH értékének leírása egészséges és asztmával szövődött terhességben

3., Asztmás terhességben a kontrollszinttel összefüggést mutató potenciális gyulladásos biomarkerek szintjének kutatása a perifériás vérben Ezek a biomarkerek: HspP70, VEGF, suPAR, hialuronsav, C5a, CHF, survivin, periostin.

A Módszerek fejezet tartalmazza a vizsgálatba bevont alanyok négy csoportjáról (egészséges nem terhes reproduktív korú nők ENT, egészséges terhes asszonyok ET, asztmás nem terhes reproduktív korú nők ANT, asztmás terhes asszonyok AT) a vizsgálatba bevontak általános jellemzőiről, az asztma klinikai jellemzőinek, a periferiás limfocita populációk és NK sejtek arányának áramlási citometriás meghatározásáról, a kilégzett levegő nitrogén monoxid szintjének, a kondenzátum pH értékének, a keringő markerek ELISA kitekkel történő a méréséről a részletes leírásokat. A kapott eredmények adatainak normális eloszlású változóit átlag +/- SD, nem normális eloszlású változókat medián formában adták meg. Szignifikancia szint ($p<0,05$) meghatározására kétmintás T-probát , vagy ANOVA-t, egyébként Mann-Whitney U vagy Kruszkall-Wallis tesztet illetve Dunn's vagy Newmann-Kreuls post hoc tesztet alkalmaztak, a biomarker kutatások során ROC analízist végeztek. A statisztikai számításokhoz a legmodernebb szoftvereket alkalmazták.

Az Eredmények fejezet a négy vizsgálati csoporthoz tartozó egyéneken végzett három vizsgálati típus dőltbetűvel szedett alcsoportjainak eredményeit tartalmazza. Kár, hogy a dőltbetűs alcsoportok számozása elmaradt, azok nem kerültek a tartalomjegyzékben feltüntetésre, így a visszakeresésük a többi fejezethez képest nehezebb.

Az asztmás terhes csoportnál a nem asztmásokra jellemző Treg emelkedés elmaradt, az immuntolerancia sérül, a magzat fejlődése csökken, a leány magzatoknál az asztmakontroll és a születési súly alacsonyabbnak bizonyult. A Th1 csökkent, a Th2 és a Th17 emelkedett, de a Th1, Th2, Treg, Th17 arányok nem mutattak összefüggést a légzésfunkció, ACT besorolás, születési súly eredményeivel.

A kilélegzett levegő nitrogén-monoxid szintjének mérése terhesség során is jól kivitelezhető, asztmásoknál értéke magasabb, de a T limfocitás sejttípus aránya nem mutatott összefüggést a nitrogén-monoxid szinttel jelzett légúti gyulladással, a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) értékével azonban szoros korrelációt mutat. A levegő kondenzátum pH mérése a terheseknél is kivitelezhető, értéke terheseknél magasabb, asztmás terhes csoportban savasabb, összefüggést mutatott a légzésfunkcióval, a magzati fejlődéssel.

A periferiás vérben keringő gyulladásos, potenciális biokémiai markerek közül a hősokkprotein-70 kétszeres emelkedése, 0,30 ng/ml vágópont szintje alapján az asztmás terhesek elkülöníthetőek. A VEGF terhességben csökkent, a szolubilis fms-szerű tirozin kináz-1 (sFlt1) szintet nem az asztma, hanem önmagában a terhesség emeli 30-szorosára. A szolubilis urokináz típusu Plazminogén Aktivátor Receptor (suPAR) az asztmás terhesekben a kontrollált és a nem konterollált betegek elkülönítésében kisebb szenzitivitással bírt. A hialuronsav 37,4 ng/ml értékkel alkalmas a kontrollált és a nem kontrollált esetek elkülönítésére. A komplement-5a és a komplement faktor-H koncentráció az asztmás terhes csoportban emelkedett, de az ACT besorolás szerinti elkülönítésre nem alkalmas. A survivin szint terhességben csökken, de ez a csökkenés az asztmás terheeségben elmarad. A periostin szint az egészséges és az asztmás terheseknél emelkedett, az utóbbiaknál szoros összefüggés igazolódott a légzésfunkcióval.

A Megbeszélés fejezet elején két színes informatív táblázatban foglalja össze az elmúlt 10 évben általuk kutatott 7 limfocita prevalencia és 11 potenciális biomarkerek

változását asztmás, egészséges és asztmás terhességben. Az 5.1, 5.2 fejezetek dőltbetűvel szedett alfejezeteinek számozása itt is elmaradt, az eredmények fejezetben tárgyaltakkal az összevetése, azáltal nehezített. A már korábban leírt limfocita sejtek, biokémiai markerek vizsgálata során talált eredményeiket egyenként veti össze az irodalmi adatokkal, egyenként nyújt magyarázatot a terhesség során bekövetkezett változásokra, a markerek esetleges klinikai felhasználhatóságára.

A Következtetések fejezet 10 pontjában foglalja össze a doktori értekezés legfontosabb, új megállapításait, melyek röviden a következők:

1., Az egészséges terhességre jellemző immuntolerancia celluláris mechanizmusa asztmával szövődött terhességben sérül, így a Treg sejtarány emelkedése, a Th17/Treg arány csökkenése nem alakul ki.

2., Az FE_{NO} mérés terhességben biztonságosan reprodukálható, asztmás terhességben a mért érték emelkedett szintje összefügg az asztmakontroll szinttel, alkalmas a légúti gyulladás monitorizálására.

3., A kilégzett levegő kondenzátum pH értéke terhességben alkalikus, asztmában savasabb, mely összefügg a rosszabb légzésfunkcióval és az alacsonyabb születési súllyal.

4., A keringő hősokkprotein70 emelkedett szintje alkalmas az asztmás és egészséges egyének elkülönítésére, így támogathatja terhesség alatt az asztma diagnózisának a felállítását.

5., Az emelkedett sFlt1 szint a keringő VEGF arányt megkötve bizonytalanná teszi annak detektálhatóságát.

6., A periferiás suPAR koncentráció jól korrelál a légúti áramlási ellenállással, jelzi a nem megfelelő asztma kontrollt, de asztmás terhességben hatékonysága gyengébb.

8., A keringő C5a koncentráció fokozódása az asztmás terhesek légzésfunkció romlását jelzi, jól korrelál a FE_{NO} értékkel, potenciálisan jó marker. Az immuntolerancia támogatásaként a CHF szint fokozódása asztmás terhességben is kialakul.

9., Az egészséges terhességgel ellentétben társuló asztma esetén a survivin szint proinflammatorikus válaszként magasabb.

10., Az eozinofil gyulladás markereként elfogadott periostin szint terhességben fokozódik, magas szintje jól korrelál a légzésfunkcióval, várandósóknál az eredmények óvatossággal kezelendők.

A fejezet végén konkluzióját az alábbiakban foglalja össze:

1., A limfocita egynesúlyban észlelhető változás asztmás terhességben együtt jár a sejtimmunológiai jellemzők és a magzati növekedés fiziológiás kapcsolatának megszünésével.

2., A kilégzett levegő nitrogén –monoxid szintje biztonságosan alkalmazható a légúti gyulladás követésére. A levegő kondenzátumának pH értéke fiziológiás terhességben alkalikus, az asztmával szövődött savasabb érték a rosszabb légzésfunkcióval és az alacsonyabb születési súllyal jár.

3., A keringő hősokkprotein70 koncentrációjának mérése alkalmas lehet a asztma terhesség alatti kimutatásának a támogatására. Az asztma kontrollvesztését, a légzésfunkció károsodását mutató, a periferiás vérből nem-invazív módon gyűjthető, a disszertációban leírt potenciális biomarkerek gyakorlati segítséget nyújthatnak további klinikai kutatások tervezéséhez.

A Következtetések fejezetben leírt megállapításokkal egyetértek, azokat új eredményként ismerem el. A végső összefoglalásban leírt dicséretesen visszafogott konklúziójából kiemelem, hogy az asztmás terhességben elsőként leírt potenciális biomarkerek a mindennapi klinikai gyakorlatban, további kutatásokban nyújthatnak segítséget.

Kérdéseim:

1., Fenyegető koraszülés esetén az anyának adott profilaktikus steroid hogyan befolyásolja a terhességgel társult asztmát?

2., A koraszülötteknek adott surfactant faktorok a későbbiekben hatással lehetnek-e asztma kialakulására?

3., Asztmával szövődött terhesség során mikor válhat indokolttá a terhesség esetleges idő előtti befejezése?

Dr. Tamási Lilla 15 éves szakmai tapasztalata, 10 éves kutató munkája során elért, publikált és a disszertációban összefoglalt, több esetben elsőként leírt új, a klinikai gyakorlatban hasznosítható, illetve további kutatásokra ösztönző eredményei alapján a doktori disszertációt és a téziseket nyilvános vitára alkalmasnak tartom, nyilvános vitára bocsátását, az MTA doktora cím odaítélését javasolom.

Debrecen, 2017. június 16.

Dr. Tóth Zoltán
szülész-nőgyógyász szakorvos
az MTA doktora