

Opponensi vélemény Tamási Lilla “Asztma terhességben” c. MTA doktori

értekezéséről.

Az értekezés az asthma és a terhesség kölcsönhatásaival foglalkozik. A mechanizmusok megismerésén felül olyan markerek azonosítását tűzi ki célul, amelyek pontosabbá tehetik a diagnózis felállítását. Az terhesség alatti asztma számos anyai és magzati szövődmény előfordulási gyakoriságát emeli, a tünetmentesség fenntartása azonban csökkenti a szövődmények kialakulásának esélyét. Tekintve, hogy a fejlett országokban a terhesek 8-14%-a asztmás, és hogy a tünetekkel járó asztma a terhességet mind anyai, mind magzati oldalról veszélyezteti, a dolgozat gyakorlati szempontból is nagyon fontos probléma vizsgálatát célozza.

A formai szempontból kifogástalan dolgozat érdemi része irodalomjegyzék nélkül 150 oldal.

A 38 oldal terjedelmű bevezetésben a szerző olvasmányosan és kimerítően ismerteti az asthma-, illetve az asthmával szövődött terhesség klinikai jellemzőit, az asthmában, ill. a terhesség alatti asthmában megjelenő immunológiai változásokat, a betegségre jellemző légúti gyulladásos markereket, ill. azokat a jelenleg ismert, a

perifériás vérből meghatározható markereket, melyek az asthma diagnózisában használhatók lehetnek.

Ezt követi a célkitűzések leírása, majd hét oldalon keresztül az alkalmazott módszerek ismertetése.

Az eredményeket 61 oldal terjedelemben írja le, 42 ábra és 17 táblázat segítségével szemléltetve azokat. Nagyon hasznosak és az olvasó számára megkönnyítik a tájékozódást azok a táblázatok, amelyek összefoglalják az egyes lymphocytaszubpopulációk arányában, valamint a potenciális biomarkerek megjelenésében kimutatott különbségeket, az asthmás és az egészséges terhesek között.

Az eredmények megbeszélése 35 oldal terjedelmű, az irodalomjegyzék 289 hivatkozást sorol fel.

A dolgozatból megtudjuk, hogy az asthma befolyásolja a terhesség lefolyását, de a terhesség is módosíthatja az asthma klinikai képét.

A munka során számos új megállapítás született, melyek közül a legfontosabbak a következők;

- Asthmával szövődött terhességben nem alakul ki az egészséges terhességben észlelhető perifériás Treg sejtarány emelkedés, és az egészséges terhességgel ellentétben nem mutatható ki a magzati növekedés és Treg sejt arány

összefüggése. Asthmás terhességben az egészséges terhesektől eltérően nem csökken a peripheriás vérben mérhető Th17/Treg arány.

- A frakcionált kilégzett nitrogen monoxid mérése alkalmazható a légúti gyulladás intenzitásának monitorozására. A kilégzett levegő kondenzátum pH-ja terhesség alatt alkalikus. Asthmás terhességben a pH alacsonyabb marad és ez összefügg a légzésfunkcióval.
- A lokális gyulladásra jellemző biomarkerek vizsgálatán felül, számos a serumban mérhető, az asztma kontrollvesztésével vagy a betegség okozta légzésfunkciós károsodással összefüggést mutató, potenciális biomarker alkalmazhatóságát vizsgálta a terhesség alatti asthma diagnosztikájának finomítása céljából. A keringő Hsp70 szint mérése alkalmasnak tűnik az asztma diagnózis felállításának támogatására a terhesség alatt. A VEGF koncentráció nem mutat összefüggést az asztma klinikai mutatóival. A perifériás hyaluronsav koncentráció asthmával szövődött terhességben nem mutat szoros összefüggést a klinikai képpel. Asztmás terhességben fokozódik a serum C5a koncentráció, és a magasabb C5a koncentrációt a légzésfunkció romlása kíséri. A normális terhességre jellemző survivin koncentráció csökkenést a terhesség alatti asthma meggátolja.

A dolgozat hangsúlyos részét képezi az asthmával szövődött terhesség immunológiai jellemzése. Ezek olvasása során az alábbi gondolataim merültek fel.

- A terhesség során az asthmás tünetek az esetek harmadában súlyosbodnak, harmadában enyhülnek, további harmadában pedig változatlanok maradnak. Feltételezem, hogy amikor ezt az egyharmados szabályt megalkották, az allergiás és a nem allergiás eredetű asthmát egységes csoportként kezelték. A terhesség alatt kialakuló Th2 dominancia alapján az lenne várható, hogy az allergiás eredetű asthma súlyosbodik, a nem allergiás eredetű pedig nem.

Van-e olyan tanulmány, ahol ezt a két csoportot külön vizsgálják? Van-e különbség az allergiás és nem allergiás eredetű terhesség alatti asthma kezelési sémáiban?

- A disszertációban vizsgált beteganyag - ha jól értem a 47. oldalon leírtakat, kizárólag allergiás asthmás betegekből állt. Ezekben a nőkben a Th1/Th2 arány ugyan ugyanúgy változik, mint normális terhességben, de a normális terhességben tapasztalható regulátor T sejtszám emelkedés elmarad, a Th17 magasabb, a TC és NK sejtek aránya pedig magasabb, mint normális terhességben.

Jó lett volna bevonni a vizsgálatba összehasonlításként egy olyan asthmás terhes csoportot is, akikben allergiás háttér nem mutatható ki.

Milyen arányban fordulnak elő az asthmás betegek között allergiás és nem allergiás háttérű esetek?

- A 13. ábra azt mutatja, hogy a frakcionált kilégzett NO szintje az asthmás állapotra jellemző, amire a terhesség nincs hatással. Ennek fényében nem meglepő, hogy egyik vizsgált keringő lymphocita populáció aránya sem mutatott összefüggést ennek értékével.
- A szerző a 23. táblázatban foglalja össze a peripheriás lymphocita szubpopulációk arányának változásait. Ebben a táblázatban a Th2 sejtekre jellemző legfontosabb fiziológiai funkciót pro-inflammatorikusként határozza meg. Véleményem szerint ez túlzott egyszerűsítés, és ebben a formában nem felel meg a valóságnak. Igaz ugyan, hogy a Th2 túlsúly szerepet játszik a fokozott IgE termelésben és az eosinophil gyulladás kialakulásában, azonban a Th2 sejtek és citokinek hatása általában inkább anti-inflammatorikus.
- A 23. táblázatban az egészséges terhességhez képest legszembetűnőbb eltérés a Treg/Th17 arány változása.

Kérdés, hogy a perifériás vérben mérhető sejtszám arányok mennyire tükrözik a lokális változásokat?

Nyilvánvalóan, etikailag nem indokolható terhes asszonyokban bronchosopia végzése a lokális történések vizsgálatához szükséges anyag nyerése céljából, azonban lehetséges, hogy indukált köpetből sikerülne elegendő számú sejtet nyerni ennek a kérdésnek a tisztázására.

Van esetleg erre vonatkozó információ a szakirodalomban?

Összefoglalva; a szerző egyedülállóan nagy beteganyag vizsgálatával járult hozzá az asthmával szövődött terhesség alatti immunológiai történések tisztázásához, és a diagnózis finomításához.

A munka egyik erőssége a vizsgálatba bevont betegek nagy száma, kihasználva a tizenhét éve működő, évi 100 beteget ellátó asthmás terhes szakambulancia adta lehetőségeket.

A disszertáció számos új, a kezelésben is felhasználható ismerettel szolgál. A serumból ill. a kilégzett levegőből meghatározható biomarkerek azonosítása és használhatóságuk vizsgálata pontosíthatja a terhesség alatti asthma diagnosztikáját.

Nagyon fontosnak tartom azt az új megfigyelést, hogy az egészséges terhességben észlelhető perifériás Treg sejtarány emelkedés asthmával szövődött terhességben nem alakul ki.

Korábbi kritikai megjegyzéseim nem érintik a dolgozat lényegét, és nem vonnak le annak értékéből.

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

Dr. Szekeres Júlia

Az orvostudomány doktora

2017 május 20.