



DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET
REUMATOLÓGIAI TANSZÉK



Bírálat

Dr. Tamási Lilla

Asztma terhességben

c. MTA doktori értekezéséről

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájáról rövid időn belül már a második MTA doktori disszertációt van alkalmam bírálni, ami a klinika nagyon eredményes kutatómunkáját fémjelzi. Nagy érdeklődéssel olvastam a disszertációt, mert a klinika valóban úttörő módon, 2000-ben egy asztmás terheseket gondozó ambulanciát indított el, ami e duplán is figyelmet igénylő beteganyag gondozása mellett különleges kutatási lehetőségeket is nyújt. Az évente mintegy 100, az alakulás óta összesen mintegy 1500 asztmás terhes gondozása során valóban nagy tapasztalatokra tettek szert és nagy mennyiségű kutatási adatok gyűjtöttek. Dr. Tamási Lilla már a PhD disszertációját is ebben a témában írta, előzetesen leírtak sejtes és humorális immunológiai változásokat. Az azóta eltelt időben is ezen a mezsgyén folyt a kutatás, így a nagydoktori disszertáció igen fókuszált, ami a bírálatot megkönnyíti.

A disszertáció formailag megfelel az előírásoknak, az Irodalomjegyzék kivételével 155 oldal, ami befogadható. A 38 oldalas Bevezető jó áttekintést nyújt még a nem kutató számára is, szinte önálló összefoglalónak is megfelel. Összesen három jól fókuszált Célkitűzés van. A Módszertan 7, az Eredmények 61, a Megbeszélés 35 oldalas. Összesen 289 hivatkozást csatol az értekezéshez.

A szcientometriai adatok impozánsak. A PhD-t megelőzően két angol nyelvű közleménye volt (IF 7,2), amely mellett ugyanekkor összesen 20 magyar közlemény jelent meg. A PhD védést követően további 16 angol nyelvű közlemény született (IF 26,5), melyből 7 első- vagy utolsó szerzős. Mindehhez a PhD óta 49 magyar nyelvű tudományos és 9 magyar nyelvű ismeretterjesztő közlemény, 8 angol nyelvű idézhető absztrakt és 3 magyar nyelvű könyvfejezet egészíti ki. Dicséretes, hogy a komoly nemzetközi publikációs aktivitás mellett a hazai irodalmat is gazdagította. A hivatalos szcientometriai kimutatás alapján tehát összesen 140

tudományos és/vagy oktatási művet publikált. A közlemények összesített impakt faktora 94,1, az idézettség 555 (ebből 422 független).

A disszertáció formailag példamutató, alig van elírás, kisebb-nagyobb formai hiba. Külön kiemelem, hogy az összefoglaló magyarázó ábrák (pl. 47., 48. ábra) jól segítik a megértést. Különösen tetszett a 4. táblázat, amely az irodalmi bevezető és a vizsgált gyulladáso biomakerek tulajdonságait foglalja össze a laikusabb olvasó számára is érthetően. Hasonlóképp nagyon értékes 23. és 24. táblázat, melyekkel a 11 biomarkerre vonatkozó adatokat

Ami a disszertáció konkrét témáit illeti, a munka három részből épül fel. Először a T-sejt alosztályokat elemzi asztmás terhesekben, utána nem invazív, a légúti gyulladásra és diszfunkcióra jellemző vizsgálatok eredményeit mutatja be; végül a vérből kimutatható számos gyulladáso biomarkerre vonatkozó eredményeit tárgyalja.

Az alábbi eredményeket feltétlenül eredetinek fogadom el:

1. A T-sejt alcsoportok, így a T_H1 , T_H2 , T_{REG} és T_H17 megváltoznak asztmás terheseken, amelynek szerepe lehet a terhesség kimenete szempontjából.
2. A nem invazív markerek közül a kilégzett NO mérésével a légúti gyulladás jól követhető, a kilégzett levegő kondenzátum pH mérésével pedig az asztmával együtt járó savasodás monitorozható.
3. Számos, a perifériás vérben mérhető gyulladáso és angiogén biomarker mérése alkalmas lehet terhesekben az asztma diagnózisának támogatására és valószínűleg a gyulladáso folyamat monitorozására is.

Az eredmények többsége megalapozott, világos, megkérdőjelezhetetlen, így inkább néhány olyan kérdés, hozzászólás következzen, amelyek a bíráló érdeklődését jelzik és esetleg a továbbgondolkozást segíthetik.

1. A Bevezetésben is utalás történik arra, hogy a terhesség három trimeszterében eltérő folyamatok zajlanak asztmában. Bár a perinatális események a legfontosabbak, mégis kérdezem, röviden foglalja össze milyen az asztmával, gyulladással összefüggő jelenségek zajlanak az első, második és harmadik trimeszterben.
2. Ugyanígy, bár összefoglalja melyek a hat kezelési lépcső választható gyógyszerei, melyek alkalmazhatók a terhesség elején, és melyek a végén? Vagy mindegyik

bármikor alkalmazható? A felsorolt szerek közül melyik adható szoptatás alatt és melyek nem?

3. Leírja, hogy a kortikoszteroidok fokozzák a koraszülés esélyét, másrészt viszont visszaszorítják az asztmát. Emellett a gyógyszer-táblázatban a szisztémás szteroid kezelés nem szerepel lehetséges opcióként, csak roham esetén szabad adni. Kérdésem, hogy súlyos, nehezen kezelhető asztmában szisztémás szteroid adható-e tartósabban, és ez esetben a cost-benefit arányra vonatkozóan (asztma javulás vs. terhesség kimenetelének romlása) vannak-e vizsgálatok?
4. Mi az esélye az asztmás terhesek esetében, hogy a gyermek is asztmás lesz?
5. Bőven szól a T-sejtekről és alcsoportjairól. A B-sejtek, röviden, milyen szerepet játszanak asztmában? (Az omalizumab/ Xolair a B-sejtek által termelt IgE-t gátolja.) Van-e adat az effektor és regulatórikus B-sejtek szerepéről? A Xolair adható-e terheseknek?
6. Egy hazai munkacsoport, Szekeres-Barthó professzornő és mtsai a progeszteron-indukált blokkoló faktorról (PIBF) foglalkoznak, melyet terhesség alatt a progeszteron indukál. A PIBF az immunológiai egyensúlyt T_H2 irányában tolja el, gátolja a T_H1 folyamatokat, az NK sejteket. Adódik, hogy a PIBF szerepet játszhat asztmában, terhességben vagy mindkettőben. Van-e erre vonatkozó irodalmi adat?
7. A saját vizsgálatokra rátérve, a biomarkereket a vérben nézték. Talán egyedül a VEGF esetében írja, hogy BAL-ra vonatkozóan is vannak eredmények. Gyulladásos biomarkerek esetén a keringő marker értéke általában alacsonyabb a gyulladásos milieuból nyert adatokhoz képest. A vizsgált 7-8 biomarkerrel kapcsolatban vannak-e BAL adatok? Volt-e olyan asztmás terhes, akinél bronchosopia történt, és akitől BAL mintát lehetett (volna) mérni? Volt-e saját BAL biomarker adatuk? Végül, ha már kondenzátumot nyertek, valamelyik biomarkert mérték-e a kondenzátumban? A jövőben a II. és III. témát össze lehetne kapcsolni azzal, hogy a kondenzátumban megnézni az adott 7-8 biomarker szintjét a négy vizsgálati csoportban.
8. A T_{REG} eredmények (55. oldal, 3. ábra) igen elgondolkasztóak. Az egészséges, nem terhesekhez képest a terhesség emeli a T_{REG} számot, az asztma pedig terheseken visszacsökkenti. Ezáltal asztmás terhesekben ugyanannyi a T_{REG} szám, mint egészséges nem terhesekben (3. ábra). Vagyis azt gondolhatnánk, hogy a terhesség

és az asztma együtt semmit nem csinál a T_{REG} sejtekkel, holott ez valószínűleg nem igaz. A sejtszámokon túl van-e adat a T_{REG} sejtek funkciójára, fenotípusára vonatkozóan, amely eltérő lehet az AT és ENT csoportban? Ugyanez figyelhető meg a T_{H17}/T_{REG} arányokkal kapcsolatban (62. oldal, 8f. ábra), vagyis egészségesekben ha terhes az illető ez az arány csökken, de ha még asztmás is lesz akkor megint nő, és az ENT és AT csoportokban az arány hasonló. Van-e adat arra, hogy az asztma gyógyszerei befolyásolták-e a T_{REG} sejteket illetve a T_{H17}/T_{REG} arányt?

9. Nagyon szép és konzekvens eredmény hogy a kilégzett NO-t a terhesség önmagában nem befolyásolja, az asztma emeli. A FE_{NO} szinttel egyedül a légúti ellenállást korreláltatták, amely szignifikáns volt annak ellenére, hogy a gyulladással sejtekkel a FE_{NO} nem mutatott összefüggést. Vizsgálták-e a FE_{NO} összefüggéseit más légzésfunkciós paraméterekkel (pl. VC, FEV₁, stb.) illetve az alkalmazott terápia hogyan hat a FE_{NO}-ra?
10. Nagyon fontos adat, hogy a kondenzátum savasodása figyelhető meg asztmában. A 18. ábra alapján az ET és AT 8,1 és 7,6 pH között mozog. Magam teljesen járatlan vagyok abban, hogy ezeket az abszolút pH értéket hogyan kell értékelni? Milyen pH jelent már klinikailag szignifikáns savasodást és pl. egy asztmás roham idején vagy súlyos asztmában milyen lenne a betegek kondenzátum pH-ja? Az asztmás terhesekben a savasodás alacsonyabb újszülött születési súlyt jelzett. A pH más szülészeti mutatókkal (pl. koraszülés aránya) is összefüggést mutathat? Egyértelmű, hogyha az asztmát jól kezeljük, akkor ez a savasodás elmarad?
11. Nagyon értékes, hogy új vér-biomarkereket keresnek, amelyekkel az asztmával szövődött terhességben zajló immunológiai-gyulladásos eseményeket jellemezni lehet és ezek közül néhány aktivitási és/vagy prediktív értékkel is bírhat. A markerek többsége a gyulladásban, angiogenezisben is részt vesz. Egyenként nem fűznék megjegyzést hozzá. Inkább általános kérdés: összefoglalóan melyekkel kapcsolatban ismert, hogy a terápia hogyan befolyásolja őket, a kezelés mellett változik-e vérszintjük, és van-e köztük olyan, amely prediktív értékű lehet az asztma illetve a terhesség kimenetelére nézve? A reumatológiában a multi-biomarker meghatározás felé megy a világ, pl. van olyan kit, ami 13 féle gyulladással biomarkert tartalmaz. Van-e adat, vagy terveznek-e olyan vizsgálatot, amelyben a

- vizsgált 7-8 markert, vagy néhányat kombinálnak, és ezzel próbálják fokozni a biomarkerek értékét és a légzésfunkcióval való összefüggések erejét? Saját megítélése szerint a sok markerből melyek lennének e tekintetben a legfontosabbak?
12. Saját rheumatoid arthritises vizsgálataink is alátámasztották, hogy több marker, így a VEGF, survivin, suPAR, hialuronsav és talán a periostin is fokozza a gyulladási angiogenezist. Esetleg érdemes lenne e biomarkerek szintjét egymással is korreláltatni.

Mint jeleztem, mindezek a megjegyzések csak a továbbgondolkozást célozzák. Összességében az asztmás terhesség témában a szerző az elmúlt évek alatt jelentős jártasságot szerzett, a munka fókuszált, jelentős új eredményeket közöl. Dr. Tamási Lilla kutatói tevékenysége, kiváló publikációs aktivitása alapján a doktori munkát nyilvános vitára messzemenően alkalmasnak tartom.

Debrecen, 2017. június 10.



Prof. Dr. Szekanecz Zoltán