

Opponensi vélemény Szántó Sándor „Spondylitis ankylopoetica – társbetegségek és kezelési lehetőségek” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Szántó Sándor egyetemi docens a DEOEC reumatológiai Klinikájáról adta be MTA doktori pályázatát. A jelölt tudományos munkája során vizsgálta a spondylitis ankylopoetica (SPA) klinikai jellemzőit, társbetegségeit és patomechanizmusát. A jelölt szerteágazó kísérletes és klinikai kutatásokat végzett a spondylarthritisek (SpA) területén, az értekezés a klinikai vizsgálatok alapján készült. Ebben a témában MTA doktori értekezés eddig nem született. Az SPA jelentős genetikai meghatározottsággal jellemezhető, elsősorban a gerincet érintő gyulladáshoz vezető reumatológiai betegség, mely gyakran társul gyulladáshoz vezető bélbetegségekkel és psoriasisal. Az elmúlt években jelentősen gyarapodtak a spondylarthritisek patogenetikai tényezőire vonatkozó ismereteink, folyamatosan változik ezeknek a kórképeknek a nevezéktana. Az SPA-s betegek várható életkilátásait elsősorban a kórképhez társuló fokozott érlelmeszesedés következtében kialakuló cardiovascularis betegségek határozzák meg. A Jelölt és kutatócsoportja a vasculáris eltérések patomechanizmusát, az SPA potenciális biomarkereit, a célzott mozgásterápia hatásait illetve a TNF- α blokkolás váltásának okait vizsgálta. Több mint száz tudományos közlemény szerzője, független idézettsége: 1200, a spondylarthritisek nemzetközileg is elismert szakértőjeként tartják számon.

A dolgozat felépítése:

Tartalomjegyzék és rövidítésjegyzék segíti a dolgozat megértését. A bevezetés 19 oldal terjedelmű, bemutatja a spondylarthritisek általános jellemzőit, patomechanizmusát, prevalenciáját különböző betegcsoportokban, részletesen leírja a HLA-B27 szerepét SPA-ban. Összefoglalja a betegség tüneteit, bemutatja a spondylarthritisek klasszifikációs kritériumrendszerét, továbbá a nem-gyógyszeres és a gyógyszeres kezelés lehetőségeit. Jellemzi az extra-artikuláris tüneteket, a cardiovascularis kórképek társulását spondylarthritisekkel. Bemutatja a vasculáris funkciók mérésére szolgáló módszereket, tárgyalja az argininszármazékok szerepét atherosclerosisban. Az értekezésben tárgyalt főbb eredményekre vonatkozó irodalmi háttérrel jól áttekinthetően ismerteti. Részletesen elemzi a citrullinált vimentin és a hősokk protein-65 elleni antitestek szerepét SPA-ban. Jellemzi a légzésmechanika változásait, illetve a gyógytorna szerepét a lézési mechanizmus

károsodásának megelőzésében. Áttekinti a TNF- α blokkoló biológiai terápiák váltásának leggyakoribb okait.

A célkitűzéseket igen pontosan, részletesen fogalmazza meg, a dolgozat öt jól körülírt vizsgálat köré épül. A betegcsoportokat, az alkalmazott klinikai vizsgálatokat, a laboratóriumi módszereket és statisztikai értékelést az öt vizsgálatra vonatkozóan külön-külön mutatja be. A módszerek leírása részletes és jól követhető. A jól karakterizált betegcsoport mintáinak vizsgálata jelentősen emeli a munka értékét. Az eredményeket számos ábrával és táblázattal szemlélteti. A megbeszélés a saját eredmények kritikus elemzése az irodalmi adatok tükrében, a témában megjelent legfontosabb közleményeket idézi.

Formai szempontok:

A dolgozat magyar nyelvű, terjedelme 70 oldal, 16 ábrát és 8 táblázatot tartalmaz, az értekezéshez 203 irodalmi hivatkozás kapcsolódik. A dolgozat igényes, jól áttekinthető.

Helyesírási, stilisztikai és formai hibák (ezek részletes ismertetésétől a védésen eltekintek):

- 1: 6. oldal 2. bekezdés 2. sor „nómenklatura” helyesebben „nómenklátúra” (a 10. oldalon helyesen szerepel)
- 2: 8. oldal 1. sor „differenciációt” inkább „differenciálódást”
- 3: 14. oldal 1. bekezdés vége „hosszútávú” helyett „hosszú távú”
- 4: 19. oldal 1. bekezdés 3. sor „nitrogén oxid” helyesebben „nitrogén monoxid”
- 5: 20. oldal 2. bekezdés 1. sor „régén leírták”, itt célszerű lett volna konkrétan fogalmazni
- 6: 23. oldal 1. bekezdés 9. sor „képes csökkenteni” helyesebben „csökkentheti”
- 7: 23. oldal első bekezdés vége „Igy” helyesebben „Így”
- 8: 29. oldal, első bekezdés, 7. sor „izületi” helyett „ízületi”
- 9: 30. oldal 6. sor „20csomag/év” helyköz kimaradt „20 csomag/év”
- 10: 43. oldal 5. ábra feliratai nehezen olvashatóak
- 11: 45. oldal 2. bekezdés „szignifikánsan emelkedettek voltak” inkább „szignifikánsan magasabbak voltak”
- 12: 47. illetve a 48. oldalon a 7. és 8. ábra feliratai nehezen olvashatóak
- 13: 58. oldalon a 16. ábra nem jól látható
- 14: 87. oldal „Tudománymetriai adatok adatok”

Kérdéseim:

- 1: A carotis atherosclerosis és az artériafal merevsége eredményeik alapján jellemző SPA-ra. Mely az atherosclerosisban szerepet játszó patogenetikai tényezők lehetnek a leginkább meghatározóak SPA-ban?
- 2: Saját eredményei illetve irodalmi adatok alapján van-e különbség a HLA B27 pozitív és negatív, nem-SPA-s egyének érlemeszesedése között?
- 3: Az ADMA milyen mechanizmussal és mely sejtekben gátolja a nitrogén-monoxid termelést?
- 4: Milyen hatással van az ADMA a gyulladásra?
- 5: Milyen szerepe lehet a HSP 65-nek az SPA patogenezisében?
- 6: Az anti-MCV szint korrelált a süllyedéssel eredményeiknek megfelelően. Saját eredményeik illetve irodalmi adatok szerint, prospektív vizsgálatok alapján az anti-MCV szint hogyan változik a betegség aktivitásával?
- 7: Néhány betegnél igen magas anti-HSP 65 szintet mértek. Milyen volt ezeknél a betegeknél a betegségaktivitás, illetve a radiológiai progresszió?
- 8: A célzott mozgásterápia jótékony hatását a TNF-gátlóval kezelt betegek esetén is igazolták a légzéskitérésben és a gerinc mozgásaiban. Milyen formában és gyakorisággal javasolható a gyógytorna illetve a sport az SPA-s betegeknek?
- 9: Hogyan alakult az induló BASDAI és a másodlagos hatástalanság miatt történő biológiai terápia váltásnál mérhető BASDAI különbsége a különböző készítmények esetén?

Saját kísérleti eredményeik közül az alábbiakat emelem ki:

1: SPA-ban fokozott carotis atherosclerosis és artériafali merevséget, továbbá károsodott endothelialis funkciót igazoltak.

2: SPA-s betegek szérumában az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) szint magasabb a degeneratív mozgásszervi kórképekben szenvedő betegekhez viszonyítva. Az ADMA-szint korrelál a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterekkel és a testtömeg-index értékével. Az ADMA szérumszint meghatározás az akcelerált érlemezés korai markere lehet SPA-ban.

3: A hsp 65 és az MCV-t felismerő antitestek szintje fokozott SPA-ban.

4: Gyógytornával biológiai terápia kezelés mellett is jelentős javulást igazoltak a gerinc mozgásaiban illetve számottevően nőtt a mellkas légzési kiterés.

5: SPA-ban az anti-TNF- α kezelés elhagyása leginkább másodlagos hatásvesztés miatt történik; a magasabb életkor hajlamosít későbbi biológiai terápia váltásra.

Összegzés:

Szántó Sándor nemzetközileg is elismert kutató, munkája megítélésem szerint jelentősen gyarapította a spodylarthritisek patogenetikai tényezőire és kezelésére vonatkozó ismereteinket. MTA doktori értekezésének témájában két hallgatója PhD fokozatot szerzett. Kutatásai eredményei a napi klinikai gyakorlatban hasznosíthatóak. A dolgozat a jelölt saját tudományos kutatásainak eredményeire épül, a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak találom.

Budapest, 2018. április 28.



Dr. Nagy György
egyetemi docens