

**Bírálati vélemény Papp Mária “MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK ÉS
TRANSZLOKÁCIÓ DIAGNOSZTIKÁJA, PROGNÓZISA ÉS ELŐREJELZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI” című MTA
doktori értekezéséről**

Tekintettel a májcirrózis, a kolangitisz és a gyulladós bélbetegségek igen gyakori előfordulására és súlyos lefolyására, a jelölt témaválasztása igen aktuális és fontos, és népegészségügyi szempontból is jelentős.

Formai és tudománymetriai megjegyzések

A disszertáció tudományos tartalommal rendelkező része 221 oldal terjedelmű, mely 39 ábrát, 38 táblázatot és 478 hivatkozást tartalmaz, a formai követelményeket teljesíti.

A benyújtott disszertáció alapját 24 nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény képezi, amelyek egy híján mindegyikében első vagy utolsó szerző a jelölt, s amelyek közül csak egyetlen egy nem rendelkezik impakt faktoralal. A jelölt független idézettsége a doktori mű benyújtásakor 1344 volt, Hirsch indexe 26, g indexe pedig 39 volt. Ez a teljesítmény a klinikai szakmát művelő kutatók között kiemelkedő. Mindezek a jelölt kiváló tudományos teljesítményét mutatják, messzemenően teljesítve az MTA doktori követelményeket. Külön ki kell emelni, hogy a jelölt az MTA doktori munkáját alapvetően hazai környezetben végzett aktív kutatómunkára alapozza, bár nemzetközi együttműködésben elért eredményekkel is rendelkezik.

A munka gondosan szerkesztett és tudományosan felépített szakaszokból áll. Témája igen összetett, széles körű vizsgálatokat tartalmaz. Ezeket a jelölt az adott lehetőségekhez képest koherens formában mutatja be. A dolgozat nyelvezete szabatos, érthető, az ábrák és táblázatok jól áttekinthetők, a munka megértését jól szolgálják.

A kutatómunka széles spektruma miatt a jelöltnek nehéz döntést kellett hoznia. Ennek során azt a megoldást választotta, hogy míg a Módszertant egységes szerkezetben tárgyalta, az Eredményeket és Megbeszélésüket az egyes főbb célkitűzések szerint bontva adta meg, így gyakorlatilag három mini-disszertációt képezett. Ennek kétségtelen hátránya a fragmentáltság. Talán helyesebb lett volna egységes Eredmények és Megbeszélés fejezeteket képezni. Ugyanakkor a vizsgálatok széles körét tekintve az alkalmazott megoldás is elfogadható.

Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek

1. A dolgozat címe kissé félrevezető, ugyanis nem tartalmazza a primer szklerotizáló kolangitiszre történő utalást, pedig az ezzel kapcsolatos eredmények a munka igen fontos és fajsúlyos részét képezik.
2. Az alkalmazott módszerek és metodikák korszerűek, jól kidolgozottak, pontosak, így alkalmasak a felvetett tudományos hipotézisek vizsgálatára, a vizsgálatokba történő betegeválogatás és betegkövetés professzionális módon történt. A vizsgálatok kivitelezése igényes, láthatóan igen sok és gondos munkát végzett a jelölt.
3. Az ismertetett eredmények új információval szolgálnak a májcirrózis, a kolangitisz és a gyulladós bélbetegségek diagnosztikájához, s potenciálisan új terápiás célpontok felismeréséhez, eljárások kidolgozásához vezethetnek. Maga a doktori mű a csak a jelölt májcirrózishoz és a primer szklerotizáló kolangitiszhez kapcsolódó munkáit tárgyalja részletesen. Ugyanakkor közleményei között a gyulladós bélbetegségek diagnosztikájához kapcsolódó munkáit is felsorolja. Ez utóbbi munkái azonban lazán kapcsolódnak csak az értekezéshez a bíráló megítélése szerint. Így az értékelésben elsősorban az előbbi betegségcsoportokkal kapcsolatos eredményeket célszerű figyelembe venni.

Kérdéseim a jelölthöz:

1. Májcirrózisban a jelölt leírja, hogy a bakteriális fertőzések kialakulásában a kórképhez társuló immundiszfunkciós szindróma (CAID) fontos szerepet játszik. Állítása szerint a CAID kórfolyamatainak pontosabb megismerése elősegítheti nem-antibiotikum alapú új szupportív kezelési módok tervezését, a CAID komponenseinek korrekcióját. Milyen lehetséges korrekciós mechanizmusok lehetnek ezek, amelyek alkalmazása csökkentheti az infekciók kialakulásának gyakoriságát?
2. A jelölt saját megállapítása szerint vizsgálatuk egyik hiányossága, hogy az ANCA IgA antitestek jelenlétét nem vizsgálták közvetlenül a különböző mukózális kompartmentekben, illetve azokban a szervekben ahová baktériumok transzlokációja feltételezhető. Kérdésem, hogy ilyen vizsgálatok jelenleg folynak-e, illetve tervezik-e ezek kivitelezését a közeljövőben?
3. A jelölt munkája során felveti, hogy saját tanulmányukban „a szérum mannóz-kötő lektin asszociált szerin proteáz (MASP-2) szintek nem függték össze a bakteriális fertőzések kialakulásának gyakoriságával májcirrózisban. A MASP-2 antigén szint azonban nem feltétlenül jelzi a molekula funkcionális aktivitását. Vizsgálatunk korlátozó tényezője, hogy az antigén mérés mellett nem végeztünk funkcionális analízist, így nem zárható ki, hogy bár a MASP-2 szint nem, ugyanakkor a

MASP-2 aktivitás összefügghet a vizsgált klinikai kérdéssel.” Hogyan tervezi a jelölt ennek a nyitott kérdésnek a megválaszolását?

4. A jelölt felveti, hogy primer szklerotizáló kolangitisben az F-aktinnal szemben kialakuló fokozott IgA termelés a szervezet részéről egyetemes válaszreakciónak tartható, amely nagy valószínűség szerint felfokozott veszély kapcsolt molekuláris mintázat (DAMP) jelenlétére utal. Ebben feltételezése szerint fontos szerepe van a bél barrier funkciója károsodásnak és a béltraktus felől fokozottan érkező kórokozó-asszociált molekuláris mintázatnak (PAMP). Milyen bizonyítékokkal rendelkezik erre vonatkozólag?

5. A jelölt munkájának igen nagy értéke klinikailag is hasznosítható markerek felfedezése, azonosítása. Ugyanakkor, különösen a primer szklerotizáló kolangitis esetén a betegsége ritka előfordulása miatt az alkalmazott esetszámok viszonylag alacsonyak, s döntő többségükben egy vizsgálati centrumból származnak. Ennek kapcsán felmerül, hogy saját vizsgálatainak milyen mértékűek a korlátai? Tervezi-e multicentrikus regiszterek kialakítását, illetve multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatok véghezvitelét a kapott eredmények megerősítésére?

6. A jelölt májcirrózishoz és primer szklerotizáló kolangitishoz kapcsolódó vizsgálataihoz kapcsolódóan végeztek-e metaanalízis vizsgálatokat a bakteriális fertőzések bekövetkeztének kockázati tényezői tekintetében, illetve terveznek-e ilyen kutatásokat eddigi megfigyeléseik megerősítésére?

Papp Mária eredeti tudományos eredményeiként a következőket javaslom elfogadni:

1. Igazolta, hogy májcirrózisban a preszepszin, mint új pro-inflammatórikus akut fázis fehérje javítja a C-reaktív protein (CRP) diagnosztikus hatékonyságát. A preszepszin diagnosztikus pontossága megegyezik a procalcitoninével (PCT).

2. Igazolta, hogy a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzésekben a makrofág eredetű, szolúbilis (s)CD163 jelentős megemelkedése a rövidtávú halálozás független kockázati tényezője.

3. Megállapította, hogy a májcirrózishoz társuló immundiszfunkciós szindróma (CAID) szerzett hajlamosító tényezői nagyobb jelentőséggel bírnak a bakteriális fertőzések kialakulásában, mint a celluláris mintázatfelismerő receptor (PRR) gének funkcionális polimorfizmusai.

4. Májcirrózisban prospektív klinikai vizsgálatban bizonyította, hogy a kóros bakteriális transzlokáció folyamatához az ismert NOD2 rizikó variánsok nem járulnak hozzá jelentős mértékben.

5. A szolúbilis PRR-k közül a komplement rendszer lektin molekuláinak csökkent szintjeit a CAID szindróma új alkotóelemeiként azonosította. A mannóz-kötő lektin (MBL) és a fikolin molekulák (FCN-

2 és FCN-3) szérumszintjei csökkenéséről kimutatta, hogy bakteriális fertőzések kialakulására hajlamosítanak.

6. Különböző krónikus vékony- és vastagbélgyulladással járó kórképek (májcirrózis, primer szklerotizáló kolangitisz, gyulladós bélbetegségek és cöliákia) egyidejű vizsgálata során kimutatta, hogy a bélbaktériumok sejtfelszíni glikán komponensei és fehérjéi ellen kialakuló szerológiai válaszok nem egy adott kórképre, hanem a bakteriális transzlokáció kórfolyamatára specifikusak.

7. A szerológiai markerként azonosított IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestképződésben a bélhez kapcsolt limfoid szövet (GALT) részvételét és a kóros mukózális transzlokáció szerepét igazolta. Az IgA izotípusú ASCA és ANCA antitestek jelenlétét a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések új szerológiai kockázati tényezőiként azonosította.

8. Primer szklerotizáló kolangitiszben (PSC) a bél veleszületett immunrendszeréhez tartozó glikoprotein 2 (GP2) és a citoskeletális filamentózus (F) aktin fehérjék elleni fokozott IgA izotípusú antitestképződést írt le. Az IgA izotípusú anti-GP2 és anti-F-aktin antitestek jelenlétét a progresszív betegségfolyás új szerológiai kockázati tényezőiként azonosította.

Összefoglaló javaslat

Papp Mária munkája egy igényesen összeállított, világos nyelvezetű, ábrákkal jól illusztrált dolgozat. Sikeresen mutatja be a disszertációban kutatásait, melyek elsősorban hazai vizsgálatokra épülnek. Kutatásaival érdemben hozzájárul a májcirrózishoz és primer szklerotizáló kolangitiszhez kapcsolódó kórfolyamatok jobb megértéséhez, és egyes új módszerek klinikai alkalmazhatóságának előkészítéséhez.

A munkát az értekezés és a tézisek áttekintése alapján az MTA doktori fokozat elnyerésére méltónak tartom, s a nyilvános vita lefolytatásával egyetértek. Az eddig rendelkezésemre álló információk alapján a nyilvános vitát követően javaslom az MTA doktora fokozat odaítélését.

Budapest, 2019. november 1.



Dr. Varga Gábor
tszv. egyetemi tanár
az MTA doktora