

Bírálat

Mezősi Emese "Endokrin diagnosztikai és prognosztikai faktorok klinikai alkalmazhatósága - útban a személyre szabott medicina felé"

című

MTA doktori pályázatáról

Mezősi Emese MTA doktori disszertációját értekezés formában nyújtotta be. A mű 149 oldalas, a formai követelményeknek eleget tesz. Az értekezés 16 közleményen alapul, ezekből a jelölt 14-ben első vagy utolsó szerző.

A jelölt által ismertett vizsgálatok négy fő problémakörre fókuszálnak; a Graves- Basedow kórral kapcsolatos prognosztikai, ill. és a differenciált pajzsmirigyrák diagnosztikai és prognosztikai tényezőinek vizsgálatára; a kortizol prognosztikai szerepének tanulmányozására kritikus állapotú betegekben; továbbá a posztraumás hypophysiselégtelenség kialakulásának előrejelzésére.

Az értekezést tömör, másfél oldalas áttekintés vezeti be, míg minden további fő célkitűzés saját bevezetéssel rendelkezik. Ez a szerkezet megfelelő háttérrel ad az egyes vizsgálatokhoz, de egy kissé részletesebb általános bevezetés lehetőséget nyújtott volna a mű rendkívül időszerű kérdést érintő alapkonceptiójának, a személyre szabott orvoslás endokrin aspektusainak és az ezzel kapcsolatos kihívásoknak a részletesebb kifejtésére.

Az értekezés igényesen összeállított, logikus szerkezetű, a szöveg rendkívül körültekintően szerkesztett, elírást szinte nem tartalmaz. A latin gyökerű, de az angol szakirodalomban is használt szavak különböző kifejezésekben használt írásmódja nem mindenhol egységes, de működő konszenzus híján ez nem róható fel. Külön kiemelendő az eredmények sokrétű és alapos statisztikai elemzése.

Kérdéseim és megjegyzéseim az alábbiak:

1. A 3.4.1 részben megállapítást nyert, hogy a Graves-Basedow hyperthyreosis kezelésekor alkalmazott tiroesztatikum+T4 adásán alapuló kombinált kezelés esetén ritkábban újult ki a hyperthyreosis a csak tiroesztatikumot kapott csoporthoz képest (15. és 18. old.). Ez érdekes, a pajzsmirigyhormon háztartás szabályozásával kapcsolatos kérdéseket is felvet, hiszen irodalmi adatok alapján (ld. pl. Gullo és mtsai. PlosOne 2011) a T4 monoterápia csökkent FT3 szinteket és csökkent FT3/FT4 arányt eredményezhet (e vizsgálatok adatai értelemszerűen hypothyreozisos betegek szupplementációja során keletkeztek). Ennek oka újabb adatok alapján az exogén T4-nek a kettes típusú dejodáz enzim (D2) katalizálta T4-T3 átalakításra kifejtett gátló hatása.

Kérdésem, hogy milyen T4 dózisok kerültek alkalmazásra a hyperthyreosis értekezésben bemutatott block-replace terápiája során az euthyreozis biztosítására és vannak-e adatok az e terápia során kialakuló FT3/FT4 arányok alakulásáról T4-et nem, csak tiroesztatikumot kapó kontrollcsoporttal való összevetésben? Ez segíthetne annak mérlegelésében, hogy a hyperthyreozis recidívájának csökkenésében lehet-e szerepe az exogén T4 D2-mediált T3 képződést visszafogó hatásának.

2. A ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfiát illetően kérdezem, hogy meglátása szerint vannak-e olyan esetek, ahol e módszer molekuláris genetikai vizsgálatokkal történő kombinációja segíthetné a műtéti indikáció felállítását?

3. A pajzsmirigyhormon háztartás „non-thyroidal illness” során bekövetkező változásait összefoglaló rész (69. oldal) említi, hogy ebben az állapotban a csökkenő keringő T3 szintek kialakulásának egyik tényezője az 1-es típusú dejodáz enzim (D1) általi T4-T3 aktiváció csökkenés. Ezzel kapcsolatban megjegyzem, hogy a D1 enzim alacsony T4 affinitása (azaz magas, a D2-énél közel három nagyságrenddel nagyobb T4Km-je) miatt D1-mediált érdemi T3 képződés csak hyperthyreosisban van (a propylthiouracil hatása hyperthyreosis betegekben részben pont a D1 aktivitás gátlásán alapul, mivel egyedül a D1 enzim érzékeny propylthiouracil-ra a dejodázok közül). Így a „non-thyroidal illness” csökkenő szubsztrát szintjei mellett a D1 enzim T3 generáló hatása nem számottevő. Viszont a D1-nek a legjobb szubsztrátja az rT3: a D1 génkiütött egér rT3 szintjei emelkedettek, míg T3 és TSH szintjei nem térnek el a normálistól (Schneider és mtsai.

Endocrinology 2006). Ezért a szóban forgó kórkép során a csökkenő D1 aktivitásnak a növekvő rT3 szint kialakulásában van érdemi szerepe, míg a csökkenő keringő T3 szint kialakításában az értekezésben említett, a lokális hypothalamikus D2 aktivitásnövekedés kiváltotta centrális eredetű hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely szupresszió, ill. a perifériás D3 aktivitás növekedés játszik szerepet.

4. A poszttraumás hypophysiselégtelenség során a 90. oldalon hivatkozott irodalmi adatok a szekunder hypothyreozis jelentkezését 5%-nak találták. A jelölt által vizsgált súlyos agysérülések esetén a pajzsmirigy tengely érintettsége lényegesen magasabb, 22% volt (30. táblázat).

E különbség oka a betegcsoportok nagyságában keresendő, vagy inkább abban, hogy az irodalmi forrásokból származó adatok betegcsoportjai számottevően heterogénebbek voltak a jelölt által tanulmányozott és körültekintően jellemzett súlyos agysérültek csoportjánál?

5. Mai tudásunk alapján nem világos, hogy mire vezethetők vissza a poszttraumás hypophysiselégtelenség során az egyes tengelyzavarok egymáshoz viszonyított előfordulásában fennálló jelentős eltérések (pl. a GH tengely egyértelműen leggyakoribb érintettsége).

Véleménye szerint egyes anatómiai/élettani okok (pl. egyes tengelyrendszerek trauma kiváltotta sérülékenységeinek különbözősége ill. eltérő regenerációs képessége) mellett szerepet játszhat ebben a különböző tengelyérintettségű betegcsoportok esetlegesen eltérő együttműködési készsége is, ami befolyásolhatná egyes tengelyzavarok diagnosztizálhatóságának gyakoriságát?

Új eredményként fogadom el az értekezés 108. oldalán megadottakat. A jelölt eredményei közül kiemelendők

- a Graves-Basedow kór 2 éves időtartamon túlnyúló tireosztikus kezelésével kapcsolatos megállapítások, a recidíva rizikófaktorainak vizsgálata, ill. a z ugyanezen betegség rádiójód kezeléséhez kidolgozott egyéni dózis számítási metodika;
- a pajzsmirigy göbök differenciáldiagnosztikai vizsgálatával kapcsolatos, ^{99m}Tc-MIBI módszerrel alapuló adatok a műtéti indikáció felállításának elősegítésére;

- a SPECT/CT diagnosztikai és prognosztikai szerepével, ill. a thyreoglobulin prognosztikai értékével kapcsolatos adatok differenciált pajzsmirigyrákban;
- egy új, folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometrián alapuló módszer validálása kortizol méréshez és ennek segítségével a relatív mellékvese elégtelenség teóriájának megkérdőjelezése kritikus állapotú betegekben;
- végül a traumás agykárosodás következtében kialakuló adenohypophysis zavar hosszú távú követés során észlelt dinamikus változásainak leírása.

Mezősi Emese a klinikai endokrinológia jeles, nemzetközileg is elismert képviselője. A benyújtott értekezésben összefoglalt eredmények jelentősen bővítik az endokrin diagnosztikai és prognosztikai faktorokról rendelkezésre álló ismereteket és hozzájárulnak személyre szabott terápiák jobb alkalmazhatóságához az endokrinológiai betegállásban. Ezen eredmények kétséget kizáróan bizonyítják a jelölt alkalmasságát az MTA doktora cím elnyerésére. A nyilvános vita kitűzését, az értekezés elfogadását javaslom.

2020. február 07.

Dr. Gereben Balázs s.k.

tudományos tanácsadó

Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet