



Prof. Dr. Klivényi Péter
tanszékvezető egyetemi tanár

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Molnár Tihamér Szabolcs

„Biomarkerek klinikai haszna ischaemiás eredetű akut kórképekben – úton a személyre szabott medicina felé”

című MTA doktori értekezéséről

A jelölt a disszertációban különböző biomarker kandidánsok szerepét vizsgálta akut ischaemiás kórképekben. Az összesen 154 oldal terjedelmű, igényesen szerkesztett, magyar nyelvű disszertáció 24 ábrát és 23 táblázatot tartalmaz. A munkát 234 hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék zárja. A disszertáció szerkezete világos, de újszerű, egy rövid problémafelvetést és bevezetést követően tudományos munka főbb csoportjait ismerteti a jelölt. Ebből következik, hogy a kutatási módszerek, az eredmények és a megbeszélés is e témakörökön belül kerül ismertetésre. Ezt az új eredmények bemutatása, azok klinikai jelentőségének összefoglalása, valamint az irodalomjegyzék követi. A formai követelményeknek megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék, illetve a rövidítések jegyzéke, valamint a disszertáció végén található a tézisek alapjául szolgáló publikációk jegyzéke is. Az irodalomjegyzéket áttekintve feltűnik, hogy a citált irodalom viszonylag régi, gyakran az 1980-1990-es évekből származó közleményekre hivatkozik. Az összes citációnak csak 15%-a származik csak az utóbbi 5 évből, holott a kérdéskör javarésze napjainkban is élénk szakmai vita tárgyát képezi. Az ábrák és a táblázatok segítik a bírálót a tájékozódásban, azonban az eredmények számszerű vagy grafikus bemutatása néhány helyen hiányzik (pl. 8. fejezet).

A doktori mű alapját 15 angol nyelvű, javarészt Q2-es és 3 magyar nyelvű tudományos közlemény képezi, amelyet még további 26 a témához közvetlenül nem kapcsolódó munka követ. Az, hogy ezek közül melyek jelentek meg a PhD fokozat megszerzését követően, nem derül ki. A témához közvetlenül kapcsolódó dolgozatok közül a jelölt 6-ban első, 7-nél pedig utolsó szerző. A jelölt tudományos közleményeiben jól nyomon lehet követni egyfajta módszertani fejlődést, a kezdeti ad hoc jellegű, alacsony esetszámú megfigyeléses vizsgálatokat a későbbiekben megtervezett nagyobb elemszámú prospektív vizsgálatok váltották fel.

Az értekezésben a jelölt számos új tudományos eredményt sorol fel, amelyekhez klinikai relevanciát is fűz. Ezzel kapcsolatban azért megjegyezném, hogy ezek a kijelentések megítélésem szerint túlzóak, egyik esetben sem jelentenek biomarkert vagy bármely klinikai döntést támogató adatot, többek között azért sem, mert az elemszámok nem teszik lehetővé validálást. Mindenképpen óvatosabb megfogalmazást javasolnék!

A felsoroltak közül az alábbiakat tartom a legjelentősebbeknek:

1. Az L-arginin útvonal metabolit szintjei megváltoznak különböző agyérbetegségekben
2. A neuroinflammációs molekulák közül a lectin útvonal, a hsCRP, a p-selectin, az IL-6 valamint a CCK-18 összefüggést mutathat a stroke kimenetellel.
3. A 24 órás troponin T szint független prediktora a stroke progressziójának.
4. Trombocita antiszedimentációs ráta kidolgozása

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim, megjegyzéseim és kérdéseim:


1. Vannak vizsgálatok, amelyek arra utalnak, hogy hiperakut stroke-ban az emelkedett ADMA és SDMA szintek a sejtpusztulás és/vagy a proteolízis következményei. Ez humán vizsgálatokban hogyan lehetne megerősíteni (pl. lézió volumen számítással)?
2. Az L-arginine neuroprotektív szerepe különböző konstellációkban kérdéses. Van-e kapcsolat az L-Arginin szint és valamelyik klinikai paraméter között (pl. NISHH, mRS, mortalitás)?

3. Az inzulin rezisztencia (amely a triglicerid/glükóz hányadossal jellemezhető), növeli a stroke kockázatot és befolyásolja a trombocita funkciót. Van-e adat ezzel kapcsolatban az egészséges, ill. a stroke betegcsoportban?
4. A myocardium károsodás gyakori következménye az ischaemiás stroke-nak. Az, hogy ez kísérbetegség vagy csak kísérb jelenség nem eldöntött. Sok adat támogatja azt, hogy az emelkedett kiindulási hs-Trop-T cardioemboliás eredetű stroke-ra utal. A kardiális/kardioembóliás eredetet, hogyan lehetett kizárni? Az alacsony elemszám mellett mennyire megbízhatóak ezek a következtetések?
5. Van adat arra vonatkozólag, hogy a sztatin előkezelés csökkentheti a stroke-hoz kapcsolódó myocardium/cerebrovascularis érrendszer károsodását. Ezek a betegek szedtek-e sztatint, ill. van-e kapcsolat a sztatin dózis és a Trop-T szint között?
6. A Trop-t és a thrombo-inflamatorikus molekulák összefüggése stroke-ban munkában a csoportképzés alapja a NIHSS romlása volt. Azonban itt is óvatosság ajánlott, nemcsak az alacsony betegszám miatt (13 vs 22 beteg), hanem amiatt is, hogy a romló csoportban az életkor átlaga 10 évvel volt több, mint a nem romlóké. Ez ebben az esetben egy komoly faktor lehet, amely torzíthatja az eredményeket!
7. Megkérdőjelezhetetlen evidenciák támogatják a trombocita aggregáció gátló szerepét a vascularis események szekunder prevenciójában. A vizsgált betegek milyen arányban szedte trombocita aggregáció gátló szert, ill. az adherencia ehhez a kezeléshez milyen arányú volt? Itt különösen az utánkövetéses vizsgálat betegeire gondolok.
8. A propofol szedáció is (akárcsak a remifentanil vagy a dexmedetomidine) mindenképpen csökkenti a műtéti stresszt. Azonban, hogy ez hogyan befolyásolja a hosszútávú klinikai kimenetet, ill. további coronáris eseményeket, nem kellően alátámasztott. Így elég bátor konklúzió 54 beteg adatai alapján ezt kijelenteni.
9. A teljes vér szedimentációval történő szétválasztása után a frakciók vérelemzői eltérő morfológiai jeleket mutatnak. Ezek a minták stroke betegekből származnak. Van-e adat arra vonatkozólag, hogy pl. coronária betegségben (amely szintén arteriosclerostikus eredetű) vagy cardioemboliás eredetű stroke kapcsán is hasonló eltérések észlelhetők-e?
10. Ugyancsak érdekes adat lenne, hogy más útvonalon ható trombocita aggregáció gátló szerek (pl. acetilszalicilsav vagy cilosztazol) esetén is hasonló morfológiai eltérések észlelhetők?

A megjegyzések és kérdések nem érintik az értekezés lényegi megítélését. A bíráló véleménye szerint a jelölt kutatómunkája új tudományos eredményeket tartalmaz, melyeket megfelelő szakmai körökben megméretett. A jelölt tudományos eredményei több esetben új kutatási irányokat jelezhetnek és hozzájárulhatnak a szakterület fejlődéséhez. Külön kiemelem és méltánylom a jelölt pályafutásának és munkásságának klinikai irányultságát.

A doktori munka tudományos eredményei összességében kielégítik az MTA doktori cím megszerzésének követelményeit. Ezek alapján a nyilvános védés kitűzését javaslom, sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését támogatom.

Szeged, 2022. február 24.



Dr. Klivényi Péter
tanszékvezető egyetemi tanár
az MTA doktora