

Bírálat

Dr. Bodó Imre VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT RITKA HEMOSZTÁZIS BETEGSÉGEK PATOGENETIKÁJÁNAK VIZSGÁLATA, DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK FEJLESZTÉSE c. MTA doktori értekezéséről

A véralvadási rendszer zavarai fontos területét képezik az orvostudománynak. A veleszületett és szerzett vérzékenységi állapotok ellátása, kezelése jelentős költségekkel jár, ugyanakkor optimális ellátás esetén tökéletes életminőséget biztosíthat. Minden új ismeret ezen a területen a betegségek ellátásának optimalizálását és fejlődését segíti. Ugyanakkor a fokozott vérzékenységgel járó állapotok, a tromboembóliás betegségek köre a civilizált világban az egyik vezető halálok. A hemosztázis kutatás a rendszer részleteinek pontosabb megértését, illetve az így szerzett ismereteknek a betegek gyógyításába való beillesztését szolgálja. A disszertációban a szerző több évtizedes munkásságát foglalja össze, különböző területeken, de mindvégig a véralvadási zavarok mentén maradva. Vizsgálataiban első sorban a vonWillebrand betegség molekuláris hátterét vizsgálta Magyarországon és külföldön. Jelentős alapkutatásai nagyban hozzájárulnak ezen betegségcsoport jobb feltérképezéséhez. Ugyanakkor klinikusként is új eljárásokat, kezelési és diagnosztikus protokollokat fejlesztett ki, vagy vett részt ezen algoritmusok kialakításában. A dolgozat vége felé néhány klinikai esetet is bemutat.

A jelölt a dolgozatban leírt eredményeit 24 (!) kiváló angol nyelvű közleményben jelentette meg, melyek közül 10-ben első vagy utolsó szerző. A témához kapcsolódóan 12 további közleménye és 4 könyvfejezete jelent meg.

A jelen munkához kapcsolódó impakt faktora: 170 és idézettsége: 917

A dolgozat nagyon alapos, talán kicsit helyenként túl hosszú és részletes, összesen 208 oldal, melyhez 22 oldal irodalomjegyzék társul, 420 idézettel.

A jobb megértést meglehetősen sok, 53 ábra és 47 táblázat segíti.

A dolgozat a formai követelményeknek megfelel, bár néhol kissé nehezen követhető.

A bevezetése alapos és tartalmas.

A célkitűzések érthetőek, világosak, kicsit talán túl részletesek, összesen 18 pontban foglalta őket össze.

A módszerek korszerűek, a feltett kérdések megválaszolására alkalmasak.

Az eredmények bemutatása pontos, néha kissé nehezebben követhető (keverednek irodalmi adatok, módszerek és következtetések is).

A következtetések megalapozottak, ugyanakkor az új eredmények beadott megállapítások nem mindegyike tekinthető újdonságnak, új felfedezésnek.

Formai megjegyzések:

1. Nem teljesen világos a referenciák felsorolásának logikája. A 40-es idézettséggel kezdődik, az első 39 talán a későbbiekben előkerül. Majs a későbbiekben pl. 88, 76, 93 idézetek szerepelnek egymás mellett, úgy hogy még egyik sem volt idézve (vagyis egymás utáni sorszámokat kellett volna kapniuk).
2. Talán már a bőség zavarával küzdünk, a 21 oldal szöveges rész is, meg az összesen 100 ábra és táblázat kicsit soknak tűnik. Főleg, hogy egyes ábrák elég kicsik és nehezen láthatók.
3. A dolgozat tagolása nem mindenhol követi a szokásos, didaktikus elrendezést. Az eredmények fejezetenként keverednek a bevezetéssel, irodalmi adatokkal, megbeszéléssel, ugyanakkor a megbeszélés rész a 201 oldalon belül „csalk” 19 oldal.
4. A módszerek rész is lehetett volna talán kicsit jobban tagolt.
5. A bírálónak furcsa volt, hogy egy nem közgazdaságtani munkában dollárban kifejezett költségek is szerepelnek. Nehéz ezeket értelmezni magyar viszonyok között.
6. Említést érdemel, hogy a szerző sok helyen nagyon személyes hangnemben fogalmaz, Saját véleményét is meri ütköztetni az adatokkal, és sokszor nem csak tudományos levonható következtetések jelennek meg, hanem filozofikus gondolatok is (ezt inkább pozitívnak értékelem, bár kissé elnyújtotta a dolgozat hosszát.)
7. Az 57.-58. oldalon nincsenek konkrét adatok a VW1 betegekről (abszolút értékek hiányoznak). A =b ábrán szórás értékeket is látunk, pedig arányszámot tüntet fel.
8. A 3WINTERS-IPS vizsgálatról említést tesz az 59. oldalon, következtetéseket is levon, de adatokat nem mutat.
9. A 7. táblázatban a p értékek el vannak csúsztatva, nem a megfelelő helyen vannak.
10. A 122. oldalon, a 31. ábrán nem teljesen világos, hogy a betegeknél a 24 órás értékeket, míg a kontrolloknál a 8 órás értékeket mutatja az ábra (így nehezen összehasonlítható).

Tartalmi megjegyzések:

1. Túl sok pontban sorolja fel az új következtetéseket. Nem minden pontban van új tudományos eredmény. A nemzetközi ajánlásokban való részvétel, az irodalmi adatok alapján összeállított hazai kezelési algoritmus stb. az nem értékelhető klasszikus tudományos eredményként (pl. VW kezelési elvek vagy PNH kezelési algoritmus).
2. A célkitűzések és az új eredmények esetében is több pontot érdemes lett volna összevonni (vagy kihagyni)
3. A különböző laboratóriumi módszerek összehasonlítását is inkább minőségbiztosításnak érzem, mint konkrét tudományos eredménynek.
4. Nem teljesen világos és megszokott, hogy egy farmakokinetikai elemzéshez (119 o.) 10 mérési pontot használnak (megterhelés és plusz vérvétel a betegnek). Általában 6-8 pont már korrekt görbét mutat. Volt valami oka, esetleg statisztikai becslés, nemzetközi tapasztalat, ami miatt a 10 mérési pontot választották?
5. A trombofilia vizsgálatok költségelemzése (becslése) sok új eredményt nem mutat, de megerősíti, hogy nagy a heterogenitás és összegzi a nemzetközi és saját véleményeket...
6. Az SLE-ről szóló rész (180.-190. o.) kicsit kaotikus, didaktikailag nehezen követhető, sok adatot tartalmaz, de nem derül ki, hogy mi az új eredmény, ami a nemzetközi adatokhoz. Ugyanakkor a fejezet személyes hangvitele, saját gondolatokat tartalmazó része igen érdekes és értékes!

Kérdések:

1. Mi lehet az oka annak, hogy a magyar populációban csak 1 betegnél alakult ki inhibitor a 24-es össz. létszámból? Mi lehet az inhibitor kialakulásának patomechanizmusa és genetikája (nem ismerjük pontosan, de mit gondol milyen tényezők játszhatnak szerepet?)
2. Mi lehet az oka annak, hogy az ELISA módszer fölé mér VWB2B-ben, míg más esetekben pontos? (148. o.)oros eseteknél csak 19/21 esetben volt pozitív a tricellulin expresszió, míg ép májszövetben pedig 100 % (immunhisztokémia alapján)? Mi lehet abban a
3. A rövid vWF felezési idejű betegeknél 4 óránként adnak DDAVP-t Milyen mellékhatásokkal járt ez? Volt-e folyadékretentio? elektrolit eltérés?
4. Mivel magyarázható a CydRi kezelés sikere? miben más mint a többi nemzetközileg használt szekvenciális terápia. Vannak-e adatok arra vonatkozólag, hogyan alakultak az Ig szintek és a B sejt számok? Miért ezt az alacsony rituximab dózist választották?
5. Van-e időközben új adat a homociszteint szerepéről trombózisban? esetleg létezik-e meta-analízis a témáról?
6. A kialakított „kelet-európai” PNH algoritmus mennyiben tér el az USA vagy Európa (akár Japán) ajánlásaitól?
7. Van-e adat arra vonatkozólag, hogy az életvégéig szóló komplement-gátló kezelések költsége hogyan aránylik a transzplantáció költségéhez és az egészségben töltött életevekhez?
8. Nem teljesen világos, hogy ha a CD20+ T-sejteket összefüggésbe hozzuk a TTP patomechanizmusával, akkor miért a „legjobban” reagáló 1. beteg T-sejt szintje volt a legmagasabb 1 hét után (ferezist és rituximab után). Nem fordítva várná az ember?
9. Tud-e más biológiai példát arra, hogy egy fehérje clearancének növekedése/változása a fehérje struktúrában is változást hoz /116.-128.o.)? Nem fordítva van ez??? a struktúra változás okozza a clearance változását...???
10. Filozófikus kérdés: Az evolúció során, az örökös harcban fontos, hogy sérülés esetén ne vérezzünk, mégis az idő előre haladtával (életkor) ill. betegségek jelentkezésekor több a trombózis, mint a vérzés. Mivel magyarázható ez??? Az evolúció során ehhez miért nem alkalmazkodunk?

A dolgozat új megállapításai:

1. Új adatokat szolgáltatott a magyar 3-as típusú von-Willebrand faktor defetusos betegek genetikai és strukturális, valamint klinikai hátterére.
2. A Vicenza fenotípus esetén új adatokat szolgáltatott a clearance, a genetika és a multimerek összefüggésében.
3. Jellemezte és összefoglalta a különböző VWF mérési módszereket.
4. Kialakított egy új immunszuppressziós kezelési eljárást autoimmun szerzett hemofília A-ban
5. Új klinikai és laboratóriumi eredményeket írt le Magyarországon SLE, PNH és TTP betegeknél.

Összefoglalva megállapítható, hogy dr. Bodó Imre dolgozata igen magas színvonalú, tartalmaz alapkutatói adatokat is magában foglaló munka, mely az MTA doktora követelményeknek maximálisan megfelel, a cím odaítélése javasolt.

Dr. Kovács Gábor
egyetemi tanár
az MTA doktora
Szemmelweis Egyetem, Gyermekklinika
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

Budapest, 2024.10.31.