

Opponensi bírálat dr. Bodó Imre: VELESZÜLETETT ÉS SZERZETT RITKA HEMOSZTÁZIS BETEGSÉGEK PATOGENETIKÁJÁNAK VIZSGÁLATA, DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK FEJLESZTÉSE c. disszertációjáról.

Az orvostudomány tradicionálisan kutatási eredményeken alapul. A betegeken tett megfigyelések – kórtörténet, tünetek, fizikális eltérések, diagnosztikus vizsgálatok eredményei – alapján állítja fel a gyógyító orvos a diagnózist. Ami az esetek egy részében egyáltalán nem triviális, hanem nagy kihívást jelenthet a kezelés, gondozás szempontjából – különösen akkor, ha ritka betegségről van szó. A kihívás mellett azonban lehetőséget is teremt arra, hogy olyan új megfigyelések születhessenek, melyek nemcsak az adott tudományterületet vihetik előre, hanem akár az emberi szervezetről adott elképzelést is megváltoztathassák. A megfigyelések alapján ráadásul új terápiás megközelítések kialakítására és bevezetésére is sor kerülhet, melyek végső soron a betegek hasznára válhatnak.

Ehhez elkötelezett, a tudomány iránt lelkes, beteg embertársaik iránt megfelelő szakmai elkötelezettséggel rendelkező szakemberek szükségesek. Az általam értékelt disszertáció alapján dr. Bodó Imre ilyen orvos.

Életműve során döntően egy viszonylag ritka kórkép, a von Willebrand betegség kutatásával foglalkozott különböző szinteken, 21. századi technikákat is hadrendbe állítva. Munkássága során nemcsak klinikai megfigyeléseket tett, de molekuláris biológiai eszközökkel sejtszinten, sőt, intracelluláris organelumokban és molekuláris biológiai szinten is vizsgálta ezt az igen heterogén kórképet. Nemzetközi szinten csapatot szervezett, amelynek a segítségével a hazait többszörösen meghaladó betegcsoport vizsgálatára is lehetősége nyílt. Közben klinikusként betegeket látott és lát el, és a ritkább vagy gyakoribb trombofiliás állapotok diagnosztikus értékelésével kapcsolatban is fontos megállapításokat tett.

Több mint 30 éves kutatómunkája során számos, nemzetközileg is idézett és elismert megfigyelése van. Ezek közül – a többi eredményt sem lebecsülve – az alábbiakat emelem ki:

1. Feltérképezte a teljes magyar 3-as típusú VWB populáció genetikai hátterét, ennek részeként több új mutációt is azonosítottak.
2. Azonosította VWF CK domén dimerizációhoz használt ciszteinjeinek helyét és a fehérje térszerkezetében játszott szerepét, és elemezte e ciszteineknek a hibás VWF dimerizációban (VWB 2A altípus, IID variáns) játszott szerepét.
3. Nemzetközi konzorcium tagjaként értékelte a 3-s típusú VWB tünettannát, klinikumát, illetve kiterjedten jellemezte a VWF aktivitás mérési eljárásokat, ezek összehasonlíthatóságát. Részt vett több VWB diagnosztikus és kezelési irányelv összeállításában is,
4. Kidolgozott egy, a korábbiaktól lényegesen eltérő, és azoknál hatékonyabbnak és kevésbé toxikusnak tűnő immunszuppressziós protokollt a szerzett inhibitoros hemofília A (AHA) kezelésére.
5. A trombofília vizsgálatokkal kapcsolatos költséghatékonysági elemzésekhez alapvető adatokat gyűjtött, kidolgozta az adatgyűjtés módszertanát.
6. Számos esettanulmány alapján több ritka betegségben alkalmazott új terápiás megközelítést, illetve értékelte ezek mellékhatásprofilját.

A disszertáció áttekintése során néhány kérdésem merült fel. Ezek a kérdések a megállapításokat nem vonják kétségbe, bírálóként csak szeretném jobban átélni a téma összetettségével kapcsolatos problémákat, a kutatással kapcsolatos kihívásokat.

1. Említi, hogy a súlyos 1-es típusú VWB betegek kiválogatásakor vágóértékként a 20 IU/dL VWF értéket használták. Mi a véleménye, ez általánosan használható a klinikai gyakorlatban? (Számos megfigyelés utal arra, hogy a VWF szint függ a vércsoporttól (0-s vércsoport esetén gyorsabb a vWF clearance mértéke). Ezen túl a VWF akut fázis reaktáns, szintje gyulladásban nő. Szintjét a só-vízháztartásra ható szerek is befolyásolhatják. A VWF szintek vizsgálati során Önök figyelembe vették a betegek vércsoportját, gyulladásos státuszát, egyéb gyógyszerek (pl. vizelethajtók) szedését?)
2. A VWF aktivitás mérésre használt tesztek eredményei az Önök megfigyelése alapján – a klinikai döntésre gyakorolt hatást figyelembe véve – lényegében egyenértékűek az esetek legnagyobb részében (kivételt képeznek bizonyos vW betegség altípusok). Mi a véleménye, tudnia kellene a kezelő orvosnak, hogy milyen rendszert használtak? Ezen túl az új IVD-R szabályozás miatt számos platform valószínűleg nem lesz elérhető a laborok számára. Ez hogyan befolyásolja a diagnosztikus lehetőségeket?
3. A VWF aktivitás vizsgálatok preanalitikájáról mit kell tudjon a gyakorló klinikus? (Említi, hogy a laborokba való küldés során a fagyasztott minták részben felolvadtak, emiatt nem lehetett őket megmérni. A 34. oldalon azonban jelzi, hogy ez a preanalitikai probléma nem befolyásolta lényegesen az értékeket.)
4. A súlyos vW betegség előfordulási gyakorisága kb. 0,1 ezrelék, Magyarországon kb. 1000 érintett beteg lehet. Az enyhe betegségben érintettek száma ennek többszöröse lehet; utóbbiak jelentős részére valószínűleg soha nem derül fény. Mi a véleménye, érdemes lenne-e a vW betegség szűrésére országos programot indítani? Ha igen, milyen szűrővizsgálati módszert javasolna?
5. 3WINTERS-IPS vizsgálat: Nyugat-Európában jelentős létszámú iráni származású beteg él. Iránban a lakosság ötöde azeri, nem perzsa. Ennek fényében mennyire lehet bármelyik eredményt bármilyen populációra/etnikumra specifikusnak tekinteni? A magyar adatok esetében mekkora volt a roma populáció aránya?
6. A trombofilia vizsgálati paneleket értékelő felmérés során alkottak egy 'rossz időzítés' csoportot. Ide azok a betegek tartoztak, akiknél nem a megfelelő időpontban került sor a trombofilia vizsgálatok végzésére. Nem említi, hogy súlyos gyulladás esetén végzett mérések ide tartoztak volna. Mi a véleménye, nem lenne-e célszerű a trombofilia vizsgálatok végzésekor rutinszerűen meghatározni a gyulladás jelenlétét?
7. Amerikai adatok elemzése megnyugtató eredményt adott abból a szempontból, hogy ott is rendkívül magas az indokolatlanul kért trombofilia kivizsgálások aránya, illetve a vizsgálati rendelés gyakorlatával kapcsolatban is felmerültek kérdések. Mi a véleménye, ezen indokolatlan vizsgálatok arányát milyen mértékben magyarázhatja a műhibaparektól való félelem? Milyen megközelítést javasolna egy ilyen elemzés elvégzésére Magyarországon? A kórlapokban melyek azok az adatok, melyek nálunk általában hiányoznak / nem megfelelően vannak feltüntetve, viszont a trombofilia kérdésének az eldöntése szempontjából fontosak lehetnek? Van-e esetleg arra vonatkozó becslése, hogy az indokolatlanul NEM kért vizsgálatok aránya mekkora lehet? (azaz az érintett betegek hány százaléka maradhat diagnosztizálatlanul Magyarországon)
8. A CyDRi protokoll monitorozásához milyen laborvizsgálatokat javasol?

9. SLE-s vizsgálatuk során a dohányzásra, ill. az ösztrogénkezelésre vonatkozóan nem adott meg adatot. Mi a véleménye, az APLA jelenlétét és hatását ezek a tényezők befolyásolhatják-e ebben a populációban?

A feltett kérdésektől (és a rájuk adott válaszoktól) függetlenül a munka teljes mértékben kielégíti az akadémiai doktori címmel kapcsolatos feltételeket.

Fontosnak tartom azt is kiemelni, hogy nemzetközi szinten is elismert kutatói munkája mellett aktív szerepet játszik a betegellátásban, valamint az egyetemi graduális és posztgraduális oktatásban is; az elmúlt években munkája nyomán drasztikusan átalakult és tartalmasabbá, gyakorlat-orientálttá vált a belgyógyász rezidensképzés. Elismerésre méltó, hogy a jelenlegi kihívások, leterheltség mellett volt kedve és energiája életművét összegezni.

Összefoglalva tehát a jelölt habitusa, a bemutatott disszertációban szereplő adatok, vizsgálati eredmények és az ezek alapján tett mértéktartó következtetések alapján a jelölt teljes mértékben megfelel az akadémiai doktori cím viselőjétől elvárt kritériumoknak, számára a doktori cím odaítélését javaslom és támogatom.

Budapest, 2024 július 31



Vásárhelyi Barna
felkért bíráló