

Bírálat

Dr. Szalai Eszter

AZ EMBERI SZEM IN VIVO ÉS EX VIVO VIZSGÁLATAINAK PROGNOZTIKAI JELENTŐSÉGE ELÜLSŐ ÉS HÁTSÓ SZEGMENTUMOT ÉRINTŐ KÓRKÉPEKBEN

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Szalai Eszter fontos témákat választott tudományos pályafutása során, amelyek közül az MTA doktora értekezésébe három különböző csoportot vont be: 1. A szemfelszíni egység vizsgálata szisztémás betegségekben; 2. Szisztémás betegségek szemészeti mikrovaszkuláris és neurodegeneratív eltérései; és 3. Uvea melanoma prognosztikai faktorai, mutációs és metasztatikus rátája.

A munka szakmailag kiemelkedő és legértékesebb újdonságot jelentő részei a szemben észlelhető biomarkerek felfedezése és leírása különböző általános betegségekben, illetve az uvea melanoma új prognosztikai faktorának azonosítása, és életciklusának leírása, a tumorfejlődés és metasztázis-történet időbeli felderítése és leírása keretében. Az alkalmazott módszerek korszerűek, az eredmények egyértelműen és világosan prezentáltak. Az értekezés kiválóan szerkesztett, a táblázatok és az ábrák informatívak és jól áttekinthetők. A szöveg jól olvasható, gépelési hibát alig tartalmaz.

Dr. Szalai Eszter tudományos teljesítménye kiemelkedő. Ezt jól dokumentálja értekezése, és a jelölt nemzetközi ismertsége és elfogadottsága is. Dr. Szalai Eszter összesen 73 tudományos folyóiratcikkek és 1 könyvrészletet publikált, amelyek közül 17-nek első és 8-nak utolsó szerzője. Tudományos publikációival összesen 1123 független hivatkozást és 130,937 összesített: impakt faktort (IF) ért el, Hirsch indexe: 20, amelyek sokszorosan meghaladják az MTA doktora fokozat követelményeit (szemészet: 16 IF és 75 idéző). Külön érdeme, hogy munkájába bevonta fiatal kollégáit is, és a bevonás mélységét és mértékét jól mutatja, hogy 4 PhD hallgató témavezetője.



Az értekezés a szokásosnál kissé hosszabb, 133 oldal terjedelmű, amihez 288 irodalmi hivatkozás kapcsolódik.

Az értekezés Bevezetésében a jelölt tankönyvszerűen összefoglalja az értekezés témáival kapcsolatos anatómiai, metodikai és patológiai ismereteket, amely ugyan értékes munka, de kevésbé illeszkedik szervesen a saját munkájához. Ez a rész, ami 30 oldal terjedelmű, rövidebbre fogható lett volna, ha a jelölt jobban koncentrálna a tudományos előzmények ismertetésére, ami talán helytállóbb lenne az értekezés Bevezetőjeként.

Dr. Szalai Eszter számos magyar forrásmunkát is megemlít disszertációjában, mégis a bírálónak az az érzése, hogy a szemészeti vizsgálómódszerek és a szisztémás betegségek szemészeti vonatkozásainak ismertetésekor inkább a nemzetközi irodalmat idézi, és számos hazai szerző magyar és angol közleménye hiányzik, és a hazai vonatkozó irodalomból inkább csak saját és munkatársai munkáit említi (13 hivatkozásból 10 esetben). Pedig jó alkalmat jelentett volna az értekezés bevezetése a hazai előzmények szélesebb körű említésére is.

További megjegyzéseim és kérdéseim:

7-8. oldal. Talán helyesebb a könnyfilm esetében csak két rétegről, de továbbra is három fő komponensről beszélnünk, mivel a külső lipid réteg alatt, a belső rétegben a vizes fázis és a mucin fázis egymással keveredik, és szerves egységet képez.

8. oldal. Jelölt a cornea 5 rétegét említi. Kérdésem: Mi a véleménye a Harminder Dua professzor által leírt és bevezetésre javasolt 6. cornea rétegről?

14. oldal. Az OSDI esetében érdemes lett volna megemlíteni és hivatkozni, hogy ezt a kérdőívet magyar nyelvre is validálták már (Szakáts et al. 2014, Szemészet).

27-29., 51. oldalak. Hiányolom a cukorbetegség szövődményeként kialakuló macula oedema említését, mert a jelölt által említett retinopátia mellett ez a cukorbeteg vakságának másik gyakori oka.

29-30. oldalak. Talán érdemes megemlíteni a COVID betegség kapcsán azt a meglepő történelmi tény, hogy elsőként egy szemész orvos hívta fel az orvostársadalom figyelmét a súlyos pneumoniát okozó új vírus megjelenésére: Dr. Li Wenliang.

32. oldal. Megemlítendő, hogy hazai friss közlemény szerint, az uvea melanoma incidenciájáról van magyar adat is, ami kissé magasabb, mint a jelölt által megadott („közel 5 per 1 millió fő”) - feltehetően nemzetközi - érték. Hazánkban az uvea melanoma incidenciája a 2012–2021 években 6,40 – 10,96 beteg között változott 1.000.000 lakosra (Tóth et al. Cancers 2024, 16, 931. <https://doi.org/10.3390/cancers16050931>).

41. oldal. Kérdésem: Hogyan mérsékeltek vagy védtek ki azt a nem-kívánatos hatást, hogy az invazívabb száraz szem tesztek befolyásolhatják az utánuk elvégzett teszt(ek) eredményét. Emiatt célszerű a legkevésbé invazív tesztekkel kezdeni a száraz szem vizsgálatát.

41-42. illetve 43. oldalak. Kérdésem: Miért alkalmaztak eltérő kóros diagnosztikus határértékeket a Sjögren és a scleroderma vizsgálatban? (SS: „5 perc alatt ≤ 5 mm-es eredményt kórosnak ismertük el; ≤ 10 másodperces BUT értéket használtunk”, illetve SSc: „5 perc alatt ≤ 10 mm-es Schirmer-értéket vettük kórosnak; a ≤ 5 másodperces BUT értéket használtuk”.) Ezek a határértékek eltértek a betegek diagnosztikájában általuk használt Koppenhágai kritériumoktól is („Schirmer I. érték < 10 mm/5 perc, könnyfilm felszakadási idő < 10 másodperc” – 40. oldal).

61. oldal. Az eredményekben az NSSDE esetekben észlelt „megnövekedett könnyfilm felszakadási idő” kifejezés téves lehet, mert a felszakadás 10 mp alatt kóros, és a normális tartománynak nincsen felső határa. A 2. táblázat egyébként csökkent értéket mutat NSSDE esetén.

Megjegyzés: Célszerű lett volna a táblázatban a szöveggel azonos nevezéktant használni a betegcsoportokra (pld: nem-Sjögren szindrómás száraz szem (NSSDE) vs Nem-Sjögren szindróma, vagy: egészséges vs normál vs kontroll).

79. oldal, utolsó bekezdés. Két csoportot említ, de nem világos, hogy a kontrollok és DM vagy pedig a kétféle DM csoportról szólnak a kijelentések és az eredmények.

100. oldal. Mivel magyarázható, hogy átlagosan a két betegcsoportban és a kontrollokban is normális osmolaritást mértek, azaz alacsonyabbat, mint a nemzetközi standard határérték (≥ 316 mOsm/L – 41. oldal)?

100. oldal. Tekintettel az osmolaritás teszt magas működtetési költségére is, a vizsgálatot hazánkban csak erősen korlátozott mértékben alkalmazzák. Negatív saját

eredményei alapján ajánlja-e a könny osmolaritás mérését, és milyen esetekben? (Lásd még Szakáts I., Szemészet, 2016.)

103. oldal. Kérdésem: Azoknál a SSc-betegeknél, akikben a szubbazális idegplexus morfológiájának jelentős, perifériás neuropátiára utaló károsodását észlelték, álltak-e fenn a test más részeiben is neuropátiára utaló tünetek? Van-e erre nézve adatuk?

111. oldal. Az értekezésben leírtak alapján a bíráló számára nem világos, hogy mely saját vizsgálati eredmények támasztják alá, hogy a cornea idegrostjainak károsodása megelőzi a retina mikrovaskulaturájának károsodását cukorbetegekben, és hogy a retinális idegrostok károsodása ebben az időrendben hol foglal helyet.

Az értekezés kiemelkedő új eredményei olvashatók a harmadik témakörben, amely az uvea melanoma prognosztikai lehetőségeit tárja fel, a BAP1 mutáció jelentőségének kiemelésével. Az eredmények nemzetközi elfogadottságát jelzi, hogy ezek az eredmények a legjelentősebb D1 szemészeti folyóiratokban jelentek meg.

Új eredmények ismerem el:

1. Elsőként írták le szisztémás szklerózisban szenvedő betegek szaruhártyájának in vivo ultrastrukturális jellegzetességeit és a perifériás neuropátiára utaló jeleket.
2. Epizodikus migrénben kimutatták a szaruhártya dendritikus sejtsűrűségének és a dendritikus sejtek területének jelentős növekedését, amely neuroinflammáció jelenlétére utalhat.
3. Elsőként publikálták a corneális és retinális neurodegenerációt és a retinális mikrovaskuláris eltéréseket és azok összefüggését SARS-CoV-2 fertőzést követően, amelyek a betegség neuroinflammatorikus következményeit jelezhetik a corneában.
4. Elsőként közölték a cornea szubbazális idegi plexusának és az ideghártya kapilláris hálózatának egyidejű károsodását retinopátiát még nem mutató cukorbetegekben.
5. Négy mechanizmust írtak le a chorioidea melanoma nervus opticus inváziójával kapcsolatban.

6. Kimutatták, hogy a magi BAP1 festődés az egyetlen szignifikáns független prediktora az áttét kialakulásának uvea melanoma esetén. Eredményeik alátámasztják a BAP1 immunhisztokémia szerepét az uvea melanoma metasztázis rizikó prognosztikájában.

7. Kimutatták, hogy a kisebb méretű uvea melanomák mutációs rátája magasabb, és hogy az első két csúcs a klinikailag detektálható metasztázisig eltelt időben megfelelhet a BAP1 mutálódott tumoroknak, a későbbi csúcs pedig az SF3B1 mutálódott tumoroknak.

8. Kimutatták, hogy a BAP1 mutáció az uvea melanoma korai növekedési fázisában bekövetkezik, korábban, mint ahogy a daganat felfedezésre kerül, és hogy a primer tumor diagnózisának idején a primer melanoma és a máj mikrometasztázisok akár egy vagy több évtizede fennállhatnak. Megfigyeléseik szerint a teljes folyamat a primer tumor kialakulásától a metasztatikus halálozásig 1-5 évtizedet vesz igénybe.

Összefoglalva. Megállapítható, hogy Dr. Szalai Eszter MTA doktora értekezése hiteles adatokat és jelentős új eredményeket tartalmaz.

A fentiek alapján Dr. Szalai Eszter doktori művét mindenben megfelelőnek látom az MTA doktora cím megszerzéséhez. A nyilvános védés kitűzését javaslom. Az MTA doktora cím odaítélését is javaslom.

Budapest, 2025. március 9.



Dr. Németh János

az MTA doktora