

Válasz Gergely Péter Professor Úr opponensi véleményére

Köszönetemet fejezem ki Gergely Péter Professor Úrnak, az MTA Doktorának, hogy Doktori Értekezésem bírálatát elvállalta, köszönöm pozitív észrevételeit, építő kritikai megjegyzéseit, melyekre válaszaim sorrendben a következők.

1. Az értekezés valóban tömör, ami hasznos a tudományos információ tartalom konkrét elemzésében, de sajnos az olvashatóság rovására megy.
2. Az artériás és vénás thromboemboliás folyamatok pathomechanizmusában észlelhető eltérések vizsgálata nem lezárt kérdés. Számos veleszületett és szerzett hemosztázis tényezőt ismerünk a vénás thrombosisok hátterében, de lényegesen kevesebb azon tényezők száma, melyről biztosan tudhatjuk, hogy artériás oldalon okoznak thrombosisot. Annyi bizonyosnak látszik, hogy artériás oldalon az endothel sérülés az endothel aktiváció és a következményes, pro-inflammatorikus mediátorok stimulálják az artériás thrombosis kialakulását. Artériás oldalon indukáló tényezőnek tekinthető a homocisztein és az emelkedett C-reaktív protein. Ide tartozik továbbá nagy valószínűséggel a lupus anticoagulans az emelkedett IgG típusú anti-kardiolipin antitest, és ahogy mi magunk is igazoltuk a β 2-GPI ellenes antitestek. Szerepe van az artériás oldali thrombosisokban az emelkedett fibrinogén szintnek, lehetséges tényezők a faktor V. Leiden mutáció és a prothrombin gén polimorfizmus. Különösen ez utóbbi 2 igen erősen felerősödik 55 év felett, nőkben, és egyéb vascularis rizikótényezők jelenlétében. A klasszikus vénás oldali thrombosis rizikótényezők közül kevésbé játszik szerepet az antithrombin III hiány, protein- S, protein-C hiány, valamint a thrombocytá glycoprotein receptorainak polimorfizmusa.
3. A primer és szekunder APS közötti összevetésre a szekunder formák közül az SLE-hez társuló APS a legalkalmasabb, tekintettel arra, hogy a legnagyobb betegszám ebben a csoportban található. Én magam is itt végeztem összehasonlító vizsgálatot. Megvizsgáltam, hogy a primer és SLE-hez társuló szekunder APS-ben különböznek-e az egyes thromboemboliás események előfordulási gyakorisága. Azt találtam 218 primer APS és 288 SLE-s APS beteg thrombotikus adatainak összevetésekor, hogy nincs különbség a vénás thrombosisok és pulmonalis embolia, a coronaria, carotis,

aorta és perifériás artériás thrombosisok gyakoriságában, valamint szintén nincs különbség az APS-hez társuló vetéléses csoportban. Egyedül a cerebrovascularis thrombosisok előfordulási gyakoriságát találtam magasabbnak az SLE-s APS csoportban. A növekedést az IgM típusú anticardiolipin antitestek jelenlétével összefüggésbe hozható cerebrális ischaemiás történések okozták. Ezen adatok a Lupusban kerültek közlésre 2003-ban.

4. Egyetértek Professzor Úr azon értelmezésével, hogy noha az APS alapvetően fokozott B-sejt aktivitással, fokozott antitest termeléssel járó kórkép, nem magyarázza ez a mechanizmus teljességgel az immunológiai folyamatokat. A mindennapi klinikai gyakorlatban látjuk, hogy az antitest titerek változnak, fluktuálnak, illetve megfigyelhetünk átmeneti, tranzienst jelentkező antifoszfolipid antitesteket súlyos klinikai következményekkel. (pl: infekció- indukció, tumor-indukció). Professzor Úr felveti, hogy az akcelerált atherosclerosis-hoz vezető folyamatos endothel aktivációt igazoló citokin mintázatot a betegségben stabilan ki kell tudni mutatni. Ez kétségtelenül így lenne indokolt, azonban az endothelen keresztül zajló szignál útvonalak folyamatosan változó aktivitása, az infekciók, gyógyszerhatások, vagy egyéb betegségek alteráló hatása oly mértékben komplexé teszik az endothel aktivációt, hogy egy stabil citokin mintázat konzekvens kimérhetősége rendkívül kérdéses.
5. A rheumatoid artritist mi is azért tartottuk kiemelkedő jelentőségű kórképnek, mert alkalmas volt, hogy relatíve nagy betegszámon végezzünk vizsgálatokat, statisztikailag értékelhető módon tanulmányozzuk a biológiai terápiáknak endothel funkcióra gyakorolt hatását. Mi magunk az antithrombotikus kezelésre nem reagáló primer APS-es betegek kezelésében a plazmaferetizálást és a szinkronizált ciklofoszfamid, illetve IVIG kezelést alkalmazzuk, de megköszönöm Professzor Úr felvetését a nem reagáló esetek rituximab kezelését illetően.
6. Mindig nagy dilemma, hogy eredményeink közlésénél mit részesítsünk előnyben. A nemzetközi megmérettetést, ami impakt faktor nyereséggel is kecsegtet, vagy a hazai publikálást? Az ellentmondást talán az oldja fel, hogy a nemzetközi közlemény megjelenése előtt már legalább 1, de néha már 2 évvel magyar kongresszusokon

elhangzanak a legfontosabb adatok. A perifériás érbetegekben tapasztalt adatoknál úgy éreztük, hogy egyfajta hiánypótlásként jelenik meg magyar nyelven az atherosclerosis inflammatorikus modelljének ezen szelete.

Még egyszer megköszönöm Gergely Professzor Úr opponensi munkáját. Külön köszönöm, hogy 10 évvel ezelőtt vállalta PhD értekezésem bírálatát is, valamint az elmúlt időszakban elvégezte két, munkacsoportomban született PhD Értekezés bírálatát is.

Debrecen, 2011.03.07.

Dr. Soltész Pál