

## **Opponensi vélemény**

**Dr Soltész Pél: „Angiológiai és immunológiai kutatások antifoszfolipid szindrómában”**

### **c. doktori értekezéséről**

Éppen 10 esztendeje (2000 őszén) olvastam és bíráltam el a jelölt egyetemi doktori értekezését, az elmúlt években pedig több munkatársa PhD értekezésének voltam hivatalos bírálója. Mindezt csak azért bocsátottam előre, hogy láttassam, – akarva-akaratlanul is – a munkacsoport tudományos munkásságát nyomon követtem, illetve megbizonyosodtam a disszertáns iskolateremtő tevékenységéről.

A doktori értekezés szerves folytatása, és mintegy kiteljesedése annak a munkának, amit a jelölt és munkacsoportja immár több, mint két évtizede végez. Önmagában az antifoszfolipid szindróma (APS) továbbra is izgalmas kutatási terület, hiszen még mindig rengeteg a megválaszolandó kérdés, az atherosclerosissal kapcsolatos immunológiai kutatások pedig az utóbbi évtized egyik nagyon fontos – és nagy intenzitással kutatott – területét képezik. A jelölt témaválasztása (ha úgy teszik, egy témán belüli orientációja) tehát helyes.

Az értekezés, az egyetemi doktori értekezés óta végzett kutatásokon alapszik. 21 közlemény képezi az alapját, melyből 16 jelent meg nemzetközi folyóiratokban, ezek összesített impakt faktora 37,196. A 21 közleményből a jelölt 10-ben első és 11-ben utolsó szerző. A szerzőtársak közvetlen munkatársai, egyéb részlegeken dolgozó kollégái, vagy külső kollaborációban dolgoznak. A disszertáns teljes munkásságát tekintve (84 közlemény, 77,180 impakt faktor, 248 citáció), a publikációs adatok meggyőzőek.

A disszertáció rendkívül tömör. A bevezetés csupán vázolja azokat a problémákat, amelyek alapján a jól definiált célkitűzéseket meghatározta. A célkitűzések az APS-ben jelentkező akcelerált atherosclerosis korai elváltozásaira, és azok immunológiai összefüggéseinek vizsgálatára irányulnak. A betegek/módszerek fejezetek, habár ezek is tömörek, minden lényeges információt tartalmaznak. Az említett statisztikai módszerek megfelelőek. Az eredmények fejezet hasonlóképpen tömör (30 oldal), ezt követi egy rövid megbeszélés, majd az új eredmények 11 pontban történt összefoglalása. A csatolt irodalomjegyzék releváns.

Az értekezés nyelvezete nem könnyű, a tömörség és a számtalan – elkerülhetetlen - rövidítés nem teszi könnyed olvasmánnyá. Összességében azonban a disszertáció formai szempontból megfelel a követelményeknek.

Az értekezés több új megállapítást tartalmaz (zárójelben, dőlt betűvel a tézist leíró eredeti közlemény):

1. Angiológiai módszerekkel igazolták primer APS-ben az endotél károsodását, és a megnövekedett érfal merevséget. Az intima megvastagodása és az érfal merevség (csökkent flow-mediált vasodilatatio) kötött inverz korrelációt találtak (*Clin Rheumatol, 2009*).
2. Az angiológiai eltérések háttérében megnövekedett vWF antigén szintet találtak, ami kóros endotél aktivációra utalhat (*Lupus, 2007*).
3. APS-ben számos immunológiai eltérést találtak, többek között Th2 dominanciát, emelkedett IL-4 és IL-6 szintet, emelkedett IL-10+CD4+ és IL10+CD8+ sejtarányt, csökkent Th0 sejtarányt. A gyulladásra utaló, ill. immunológiai eltérések és az angiológiai eltérések között korrelációt találtak (*Scand J Immunol, 2006; Rheumatology, 2008*).
4. A primer APS-hez hasonlóan, egyéb szisztémás autoimmun betegségekben (szisztémás sclerosisban, rheumatoid arthritisben, dermatomyositisben) is igazolták az endotél diszfunkcióra utaló angiológiai eltéréseket, azaz az csökkent flow-mediált vazodilatációt, csökkent augmentációs indexet és pulzushullám sebességet) (*Clin Rheumatol, 2009*).
5. Akut coronaria szindrómás betegek között közel 15%-ban  $\beta_2$ -GPI antitest pozitivitást észleltek, az antitestek jelenléte (a várható) thrombotikus események kialakulásában szerepet játszik (*Lupus, 2004*).
6. Akut coronaria szindrómában az oxLDL antitestek szintjét magasabbnak találták a stabil coronaria betegekéhez képest, az antitestek szintje és a CRP szint között korreláció volt. Az emelkedett antitest szint előre jelzi a komplikációkat (*Thromb Haemost, 2007*).
7. In vitro az APS betegek lymphocytáit az oxLDL antitestek aktiválják és fokozzák az IL-2 termelést (*Autoimmunity, 2010*).
8. A rituximab kezelés hatására – rheumatoid arthritisben – javul a flow-mediált vasodilatatio (*Clin Rheumatol, 2009*).

## Kritikai megjegyzések:

1. Az értekezés roppant tömör. Szinte csak annyival hosszabb, mint a Tézisek, hogy ábrák is vannak benne. Csak a legfontosabb eredmények bemutatására szorítkozik, nem jelzi, hogy az adott eredmény (táblázat, ábra) melyik közleményben szerepel. Ugyanez a probléma az új eredmények (tézisek) megítélésében is jelentkezik. Valójában csak azok a tézisek tekinthetők újnak, amelyek idegen nyelven publikációra kerültek. Így például nem lehetett figyelembe venni új eredményként a perifériás érbetegségekből szenvedők – egyéként értékes – eredményeit. A fentiek miatt a téziseknél is hasznos lett volna megadni, hogy az egyes új eredményeket melyik közleményben publikálta. (Természetesen megoldottam a problémát, a PubMedből letöltöttem az irodalomjegyzékben szereplő közlemények absztraktjait, s így jól lehetett látni, hogy melyik eredményt hol tette közzé). Mindenesetre a disszertáns megkönnyíthette volna az opponensek munkáját. A többi opponens munkáját megkönnyítendő javaslom, hogy küldje el nekik a tézisekben szereplő, új eredményeket tartalmazó közlemények különnyomatát, illetve jelezze, hogy az egyes új eredmények melyik közleményben található.
2. Az APS beteganyag vizsgálata során többször is próbált különbséget tenni a vénás és arteriális komplikációkkal járó esetek között. Van-e olyan adata, vagy ismer-e olyan adatot, miszerint a két csoport patogenezeise között alapvető különbségek vannak? A disszertációban a vWF antigén vizsgálatával kapcsolatban olvasható ugyan ilyen utalás, de erre vonatkozó ábrát nem találtam.
3. Vannak-e adatok arra vonatkozóan, hogy az APS betegekben belül a primer és szekunder formák között vannak-e különbségek?
4. Az immunológiai paraméterek vizsgálata – bár figyelemreméltó eredményeket hozott – nem könnyen interpretálható. Bár az APS alapvetően antitest-mediált betegségnek tűnik - akár csak az SLE -, mégsem biztos, hogy minden eltérés visszavezethető a kóros reguláció, fokozott B sejtaktivitás (fokozott antitest termelés) paradigmára. Gondoljunk csak a lupusban tapasztalt B sejt-elleni kezelés kudarcára! Az eltérések nagy valószínűséggel az állandó – emelkedett szintű – endotélaktivációt és ezzel kapcsolatos gyulladást jelezhetik leginkább, ami végső soron a felgyorsult atherosclerosis magyarázza. A citokinmintázatok csak akkor tekinthetők biológiailag jelentősnek – és az adott betegségre jellemzőnek -, ha longitudinális vizsgálattal stabilak.

5. A rituximab kezelés rheumatoid arthritisben észlelt jótékony hatása az érfal rigiditásra nagyon érdekes, bár nem meglepő eredmény. Az ebben a betegségben észleltek nagy valószínűséggel érvényesek bármely más krónikus gyulladáshoz vezető betegségre, így APS-re is. A rituximab kezelés jelenleg APS-ben (valamint még sok-sok más autoimmun betegségben) nincs regisztrálva, azaz használata „off-label”. Az irodalomban több tucat APS beteg rituximab kezelése olvasható, de ezek a kezelések általában egyediek (esettanulmányok), és többnyire csak refrakter vagy súlyos (CAPS) betegekre szorítkoznak. Ilyen beteg esetében - a plazmaferézis mellett – nálunk is lehetőség van rituximab kezelésre. Kétségtelen, hogy ezek az esetek kevésbé lehetnek alkalmasak a disszertáns számára fontos információk nyeresére.
6. Érdekes az anti-cardiolipin és anti- $\beta_2$ -GPI antitestek gyakori előfordulása perifériás érbetegségekben. Mi az oka, hogy az eredményeket „csak” hazai folyóiratban tették közzé?

Mindezek az észrevételek és kritikai megjegyzések nem csökkentik a disszertáció értékét, az mind formai, mind tartalmi szempontból megfelel a követelményeknek. Számos új és lényeges eredménnyel gazdagította a tudományt, ezek egy része a gyakorlatban is hasznosítható.

Magam részéről az értekezésben foglalt téziseket elfogadom és javaslom nyilvános vitára való bocsátását, ill. a disszertáns számára az MTA doktori cím odaítélését.

Budapest, 2010 december 13



Dr Gergely Péter  
egyetemi tanár  
az MTA doktora