

BÍRÁLATOM

Dr. Soltész Pál

„Angiológiai és immunológiai kutatások antifoszfolipid szindrómában”

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Soltész Pál 1985-ben végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetemen, azóta az Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik.

Szakmai-tudományos tevékenysége:

1990-ben belgyógyászatból, 1996-ban kardiológiából szakorvosi minősítést, 2003-ban pedig belgyógyászati angiológiából képesítést szerzett. Vezeti a klinika kardiológiai és angiológiai szakrendelését.

2000-ben Ph.D. végzettséget kapott. Tudományos munkáját számos közlemény és az ezekre reagáló citáció fémjelzi. Az Egyetemen több TDK-s hallgató ill. doktorandusz munkáját irányította, illetve irányítja. Tudományos tevékenysége töretlenül, egyenletesen folytatódott a Ph.D. végzettség megszerzését követően is. Több a DEOEC egyetemen belüli, hazai és külföldi tudományos együttműködést szervezett, melyek keretében értékes tudományos munka folyik. Több alkalommal volt hazai ill. külföldi elismert centrumokban tanulmányúton. Tudományos munkájának finansiális háttérét az általa elnyert számos pályázat alapozta meg.

Oktató munkája:

Végzése óta az átlagot meghaladó mértékben vesz részt az Egyetemen folyó graduális és posztgraduális oktatásban, az orvostanhallgatók, fogorvostanhallgatók és gyógyszerészhallgatók képzésében, de a főiskolai képzésben is. Évek óta rendszeresen tart a graduális ill. a posztgraduális képzés keretében tantermi előadásokat, s vezet gyakorlatokat magyar és angol nyelven. Aktívan hozzájárul a Ph.D. tanfolyamok munkájához, irányítja több hallgató felkészülését és tudományos tevékenységét, részt vesz Ph.D. értekezések elbírálásában.

Dr.Soltész Pál szakmai, tudományos, de elsősorban oktatói munkájával bizonyította, hogy a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika egyik vezető oktatójává vált. Széleskörű, az egyetemi képzés számos területén végez oktató (tantermi előadások, gyakorlatok vezetése és vizsgáztatás) munkát. A TDK kutatómunkák, valamint a diplomamunkák témavezetésében, kidolgozásában, ellenőrzésében és bírálatában egyaránt fontos tevékenységet fejt ki. Kiemelem a Ph.D. képzésben folytatott aktív munkáját is. Ennek alapján a DEOEC-n med.habil címet kapott.

Tudományos munkájának értékelése

Az érrendszerben lezajló gyulladásos folyamatok aetiológiájával, diagnosztikájával és terápiás lehetőségeivel kapcsolatban világszerte intenzív kutatás folyik. Ezek része az immunológiai faktorok vizsgálata is. Dr. Soltész Pál kutatásai az antifoszfolipid szindróma angiologiai vonatkozásai tekintetében kiemelkedő jelentőségűek. Külön kívánom hangsúlyozni, hogy kutatásait humán patológiai kórképekben szenvedő betegekben végezte, így eredményei közvetlen medicinális jelentőségűek. Fontosnak tartom, hogy terápiás beavatkozások (plazmaferézis, rituximab) hatását is tanulmányozta, így eredményeinek közvetlen gyakorlati felhasználása is lehetséges. A kutatásai során alkalmazott validált módszerei részben rutin betegvizsgálatok illetve klinikai kutatások során is alkalmazottak, részben modern immunológiai-laboratóriumi vizsgálatok.

Az elmúlt években végzett kutatásai során számos új megállapítást tett, Az általam legfontosabbnak tartottakat a *Tézisek*ben történt összefoglalásnak megfelelően az alábbiakban részletezem.

Primer antifoszfolipid szindrómában (APS) az artéria brachialis áramlásmédia általa vazodilatatiojának (FMD) kifejezett károsodását detektálta, míg a nitrát-dilatatio tekintetében nem tapasztalt eltérést az egészséges kontrollokhoz képest. A kontroll csoporthoz hasonlítva az APS-s betegcsoportban a carotis intima-media falvastagság (IMT) jelentős megvastagodását találta. Az FMD és az IMT változásai között szignifikáns korrelációt is tapasztalt. A von Willebrand Faktor antigén (vWF Ag) szintje szignifikánsan magasabb volt a primer APS-ben szenvedő betegek vérében, mint a kontrollokéban, s ez az eltérés klinikai kapcsolatot mutatott a vénás rendszerben kialakult thrombosisal.

APS-ben szenvedő betegekben immunológiai vizsgálatokkal számos eltérést mutatott ki az egészséges, vagy más betegségben szenvedő kontrollokhoz képest:

- a. a CD4+/IL-10+ és a CD8+/IL-10+ sejtek aránya, szignifikánsan magasabbnak adódott;
- b. a CD4+/IL-10+ és a CD8+/IL-10+ sejtek aránya, szignifikánsan magasabbnak adódott a primer APS-s betegek szérumában a kontroll stabil anginás betegekhez képest.
- c. a kettős pozitív T-limfociták tekintetében szignifikánsan magasabbnak adódott a CD4+ és CD8+ sejtek aránya a kontroll stabil anginás betegcsoporthoz képest;
- d. a Th0 és a Tc0 sejtarány szignifikánsan alacsonyabb volt, mint stabil angina esetén;
- e. vénás APS és artériás APS vs. stabil coronaria betegség összehasonlításakor a Th0 és a Tc0 sejtek szignifikánsan

alacsonyabb arányát találta vénás és artériás érintettségű APS-s betegekben, stabil coronaria betegséghez képest.

A keringő citokineket tanulmányozva megállapította, hogy

- az IFN- γ és az IL-1 numerikusan magasabb, míg az IL-4 és IL-6 szignifikánsan magasabb titere volt kimutatható APS-ben;
- a szérum IL-10 és IL-8 szint jelentősen ugyan, de nem szignifikáns mértékben volt alacsonyabb primer APS-ben, stabil coronaria betegséggel összehasonlítva;
- a szérum IL-1 és IL-4 szint artériás érintettségű APS-s betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a stabil coronaria betegek szérum szintjéhez képest.

Az immunstátusz és az angiológiai paraméterek kapcsolatának tanulmányozásakor megállapította, hogy

- a carotis IMT, az augmentációs index (AIx) és a pulzushullám terjedési sebessége (PWV) erős pozitív lineáris összefüggést mutatott az IL-4 szérumszintjével;
- a PWV és a CD8+/IL-10+ sejtarány között viszont negatív lineáris összefüggést talált, s ugyanakkor
- a PWV és a CD8+/IL-10- sejtarány pozitív lineáris összefüggést mutatott egymással

Az endothel diszfunkcióval, atherosclerosissal és artériás stiffness-szel kapcsolatban végzett vizsgálatai eredményei igazolták, hogy a kontrollhoz képest a 101 autoimmun betegben

- szignifikánsan rosszabb endothel dependens vazodilatáció volt mérhető;
- a carotis IMT lényegesen vastagabb volt;
- az AIx és PWV értékek is jelentősen rosszabbak voltak;
- szignifikáns, negatív korreláció volt kimutatható az AIx és FMD értékek között és a PWV és FMD között;
- pozitív korreláció volt a carotis IMT és az AIx között, valamint a carotis IMT és a PWV között .

Akut coronaria szindrómában és perifériás érbetegségben szenvedő betegekben az aPL antitestek előfordulását vizsgálva megállapította, hogy

- az a β 2GPI antitestek három izotípusát együttesen tekintve a talált 14,4%-os a β 2GPI antitest gyakoriság az egészséges egyéneknél megfigyelt 2%-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történések között.
- az IgA típusú ellenanyagok mennyisége egyértelműen magasabb volt az akut coronaria szindrómában szenvedőkben.

- a perifériás érbetegséghez társuló coronaria illetve cerebrovascularis megbetegedések és az aPL antitestek jelenléte közötti kapcsolatra vonatkozóan megállapította, hogy az aKL és az a β 2GPI antitest pozitív csoportban is szignifikánsan magasabb volt a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis érintettség.

A kontrollcsoporthoz viszonyítva az akut coronaria szindrómában és igazolt coronariabetegekben az oxidált LDL (OxLDL) ellenes autoantitestek mechanizmusok vizsgálatakor

- szignifikánsan magasabb IgG izotípusú anti-oxLDL antitest szinteket talált;
- másfelől viszont az antitest szintek az akut coronaria szindrómás betegekben jelentősen emelkedettek voltak a stabil coronaria betegekhez képest.

Plazmaferezis vgy rituximab kezelés hatását vizsgálva az aPL antitest szintekre megállapította, hogy

- plazmaferezis hatására az IgG aKL antitest szint a megelőző átlagos 67 U/l értékről a 3. kezelés után 35 U/l értékre csökkent;
- plazmaferezis hatására az IFN- γ /IL-4 és az IFN- γ /IL-10 értékek változásai alapján a kórosan megnövekedett Th2 dominancia csökkent;
- rituximab az összkoleszterin szintet 3-11%-kal csökkentette, a HDL-C 14-35%-kal növelte.

A doktori értekezéssel kapcsolatban szükségesnek tartom tisztázni az alábbi kérdéseket, melyekre várom jelölt válaszát:

1. Az akut coronaria szindrómában észlelhető adatok (azaz hogy a betegek egy része besorolódik a primer APS csoportba) alapján javasolja e a szerző ezen betegek rutinszerű anticoaguláns kezelését?
2. Indokoltnak látja e a jelölt hogy perifériás érbetegség diagnózisának felállításakor történjen antifoszfolid antitest meghatározás is?
3. Ismert hogy a primer APS megjelenése után más szisztémás autoimmun betegség is kibontakozhat ugyanannál a betegnél. Mi a tapasztalata erről a jelöltnek?
4. A szerző azt találta, hogy akut coronaria szindrómában észlelhető oxLDL ellenes antitestek magasabb titere fokozott klinikai rizikóval jár együtt. Van e tapasztalata arról, hogy a gyulladásgátló hatással is rendelkező statinok ezt a rizikót képesek e csökkenteni?
5. A plazmaferezis kapcsán észlelt pozitív immunológiai hatások mennyire stabilak?

A fenti kérdések megválaszolása esetén javasolom dr. Soltész Pálnak az MTA
Doktora tudományos fokozat odaítélését.

Budapest, 2011. február 6

Prof. Dr. Farsang Csaba
MTA Doktora