



Opponensi vélemény Dr. Korponay-Szabó Ilma Rita „A humorális immunválasz coeliakiában” című akadémiai doktori értekezéséről

A jelölt az értekezés igen tömören megfogalmazott címében a coeliakiában jelentkező humorális immunválasz tárgyalását ígéri. Az igen gondosan dokumentált, a technikai részeket nem számítva mintegy 130 oldal terjedelmű értekezés azonban a címként választottnál jóval többet nyújt. A coeliakia immunmechanizmusának tárgyalását követően foglalkozik nemcsak a betegség genetikai hátterének kérdéseivel, hanem a klinikai betegellátás több aspektusával is. A jelölt elkötelezetten klinikusi szemléletének talán legjobb bizonyítéka az a tény, hogy a gyermekgyógyászati gasztroenterológia egyik legfontosabb társasága, az ESPGHAN a coeliakia diagnózisát 24 nagyformátumú folyóiratoldal terjedelemben tárgyaló irányelvének egyik első szerzője.

Az értekezés nem kevesebb, mint 61 in extenso közleményen alapul. Fejben végzett gyors összeadással ezeknek a közleményeknek az összesített hatástényezője mintegy 230 körüli érték, a közleményekre kapott független hivatkozások száma meghaladja az ezret. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények között legalább 15 olyan van, amit legalább 15-en idéznek. A közlemények közül a jelölt 11 közleménynek, köztük három a Gut című folyóiratban, valamint több a gyermekgyógyászati gasztroenterológiai vezető világlapjában a J Pediatr Gastroenterol Nutr folyóiratban megjelent közleménynek az első szerzője. Továbbá utolsó szerzője több más igényes folyóiratban megjelent közleménynek, melyek közül kiemelkedik a Proc Natl Acad Sci USA folyóiratban megjelent munka. Megállapítható tehát, hogy a szcientometria adatok alapján az értekezés messzemenően megfelel az MTA doktora követelmény eléréséhez szükséges szintnek.

Az értekezés felépítésében némileg eltér az akadémiai doktori értekezések szokásos felépítésétől. A hagyományos struktúrájának megfelelően mintegy 15 oldalas bevezetést a betegek és módszerek rendkívül tömör, mindössze 6 oldalas összefoglalása követi. Az értekezés gerincét az Eredmények rész alkotja, ami 88 oldal terjedelemben foglalja össze a vizsgálatok megállapításait. Ebben a részben 10 táblázat és 55 ábra demonstrálja az eredményeket. Az ábrák legnagyobb része nem csupán színes, hanem grafikai megjelenítésében azonos minőségű az orvostudomány vezető folyóiratainak XXI. századi ábráival.

A jelölt által választott forma azonban bizonyos mértékig megnehezíti az értekezés tartalmának a megítélését. A betegek és az alkalmazott laboratóriumi módszerek megfelelő kiválasztását és gondos elvégzését támasztja alá az a tény, hogy a vizsgálatok óriási többsége az adott szakma elismert és magas hatástényezővel rendelkező folyóirataiban jelent meg, ezért minden bizonnyal átesett a legszigorúbb megítélésen. Ugyanakkor magában az értekezésben csak nagyon tömör információk állnak rendelkezésre az elvégzett vizsgálatok módszertani minőségének megítélésére. Például a harmadik táblázat a tanulmányokban szereplő betegek áttekintését nyújtja, gyors becsléssel mintegy 3.200 hagyományos klinikai vizsgálatban résztvevő betegről, 5.600 szűrő vizsgálatban végzett személyről és mintegy 20.000 genetikai vizsgálatban résztvevőről szolgáltatva adatokat. Ezek az adatok így inkább

csak az adott vizsgálat kiterjedtségének megítélését szolgálhatják, de nem teszik lehetővé a betegekre és kontrollokra vonatkozó klinikai részletek azonosítását. (A 3. táblázatban egyébként kisebb pontatlanságok is találhatóak, így például a harmadik sorban az összes betegszám 261 és a kezelt betegek száma 696, míg a nyolcadik sorban az összes betegszám 137, míg a kezelt betegek száma 263. Itt vagy elírásról lehet szó, vagy én értelmezem rosszul a táblázat jelölését.)

A jelölt által választott forma egyben azzal a következménnyel is jár, hogy az Eredmények fejezetben nemcsak vizsgálati eredményekkel, hanem az irodalmi háttér tömör felvázolásával és metodikai megfontolásokkal is találkozunk (pl. az 59. oldalon a zab antigenitására vonatkozó megfigyelések felidézése, vagy a 64. oldalon a molekula térszerkezete megőrzésének fontosságát tárgyaló megfontolások). Ugyanakkor a gondolati ív megtartása igen olvasmányossá teszi az Eredmények ismertetését. Valószínűleg nem lenne azonban könnyű helyzetben a jelölt, ha választ kellene adnia arra a kérdésre, hogy a számtalan vizsgálati eredmény közül melyeket tekinti legjelentősebbeknek. Már itt javaslom a jelöltnek, hogy amennyiben az értekezés nyilvános vitára kerül, akkor az értekezés összefoglalásában mindössze a néhány általa legfontosabb vizsgálat bemutatására szorítkozzék.

Az értekezés opponenseként az 5.4. fejezetben tárgyalt, a transzglutamináz autoantitestek kötődési epitópjának azonosítására vonatkozó megfigyeléseket tekintem az értekezés egyik legértékesebb részének. Ebben a részben a jelölt és munkatársai megállapították, hogy a különböző coeliákiás betegek antitestjei ugyanazokat a konformális TG2 epitopokat veszik célba. Meghatározták, hogy a központi domén alfa hélixének Glu153 és 154, valamint az N-terminális domén alfa hélixének Arg19 részei játszanak döntő szerepet a coeliákiás epitóp kialakulásában. Ugyanebben a vizsgálatcsoportban 11 olyan mintát találtak, melyekben a transzglutamináz elleni reakció kimutatható volt ugyan, de a betegek mégsem coeliákiában szenvedtek. Az IgA típusú antitestek kötődése alapján ebben a csoportban különbség mutatkozott a látens és a manifeszt coeliákiás betegek értékei között (41. ábra). Érdekes módon ugyanakkor nagyobb számú minta összehasonlításakor a különbség nem volt reprodukálható. Mivel magyarázza a jelölt azt a szokatlan jelenséget, hogy a megfigyelések számának növelésekor a kisebb csoportban észlelt különbség eltűnik?

Az értekezés 5.8.2. fejezete az antitest vizsgálatok megbízhatóságának a bizonyítékokon alapuló orvoslás módszereivel történő elemzését tartalmazza. A 13. táblázat gyakorlatilag legfontosabb megállapításai természetesen a szenzitivitás és specificitás értékeire vonatkoznak. Itt meglepő különbség mutatkozik az IgG-anti-TG2 antitest szenzitivitás értékeinek tartománya és az összes többi antitest hasonló értékeinek a tartománya között. Míg ugyanis az IgG-anti-TG2 antitest esetében ez a tartomány rendkívül széles 13%-tól 99%-ig húzódik, addig a többi antitest esetében a szenzitivitás tartománya a 20-30%-os szélességet nem haladja meg. Mivel magyarázza a jelölt ezt a furcsán kiugró tartományt az IgG-anti-TG2 antitest szenzitivitása esetében?

Az értekezés olvasójának gyors tájékozódását jól szolgálja az a módszer, hogy az egyes alfejezetek az alfejezet alapjául szolgáló közlemény vagy közlemények azonosításával

kezdődnek. Némileg zavaró ugyanakkor, hogy ugyanarra közleményre történő kiemelt hivatkozás több alfejezet fölött is megjelenik, így például a Simon-Vecsei és mtsai 2012 közleményére történő hivatkozás szolgál nemcsak a 14 oldal terjedelmű 5.4. alfejezet alapjául, de ugyanaz a munka szerepel az 5.5.4 és az 5.6.2 alfejezetek irodalmi hivatkozásaként is. Talán szerencsésebb lett volna az ugyanabban a közleményben publikált adatokat az értekezésnek ugyanazon a helyén megjeleníteni, még akkor is, ha az adatok az értekezés gondolatsorának más helyeire is beilleszthetők.

Az értekezés új megállapításait a jelölt 22 pontban sorolja fel. Bár formailag ezek a megállapítások kivétel nélkül önállóak is tekinthetők, azonban megítélésem szerint néhány esetben szerencsésebb lett volna a megállapítások összevonása. Így például a 13. megállapítás a coeliákia helyszíni gyorsteszt segítségével történő szűrésének újszerűségét emeli ki, míg a 14. megállapítás a szűrés Magyarországon és gyermekekben történő elvégzését emeli ki új eredményként, a 15. megállapítás pedig a laikus értékelők bevonásának az újszerűségét hangsúlyozza. Megítélésem szerint itt talán tartózkodóbb megfogalmazás lett volna ezeknek az elemeknek egy bővített mondatban történő összefoglalása.

A fentiekben részletesen ismertetett inkább formai, mint tartalmi kifogások azonban nem csökkentik az igen szilárd publikációs alapokon nyugvó, már jelenleg is legalább 15-ös H-indexű értekezés tudományos értékét. Az értekezés legfontosabb tudományos megállapításaként az alábbiakat fogadom el:

1. A jelölt elsőként írta le, hogy a coeliákia extraintesztinális tünetei az érintett szervekben kimutatható gluten-dependens antitest lerakódással hozható összefüggésbe.
2. A jelölt elsőként igazolta, hogy a coeliakiás antitestek szöveti kötődésének és hatásának gátlásában specifikus kompetitor antitestek játszanak szerepet.
3. A jelölt coeliákia kimutatására alkalmas gyorstesztet fejlesztett ki és a gyakorlatban sikerrel alkalmazta ezt a tesztet.
4. Az irodalomban elsőként igazolta a coeliakiás anyák placentájában és újszülöttjeiben kimutatható antitesteket.
5. A jelölt az antitest kimutatások technikájának javításával és az irányelv megfogalmazásában vezető szerzőként való közreműködéssel egyaránt jelentősen hozzájárult a coeliakiás betegek ellátása klinikai minőségének a javításához.

A fentiek alapján kijelentem, hogy az elbírált doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA Doktora cím megszerzésére, és egyben javasolom a nyilvános vita kitűzését.

Pécs, 2013. május 22.



Dr. Decsi Tamás
egyetemi tanár, az MTA Doktora