

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Szűcs Gabriella: "Vasculáris tényezők, szervi manifesztációk és komorbiditások vizsgálata szisztémás sclerosiban" című MTA doktori értekezésről

A szisztémás sclerosis egy ritka szisztémás autoimmun kötőszöveti betegség, melynek pathomechanizmusa kevésbé ismert, és a terápiája is gondot okoz. Ezért aktuális a témaválasztás, a betegség vasculáris mechanizmusának megközelítésével és a krónikus lefolyás miatt a kísérő társbetegségek elemzésével. A jelölt felhasználja az utóbbi években bevezetett új micro-és macrocirkulációs vizsgálómódszereket, méri a vasculáris érintettség rizikófaktorait és az ezt befolyásoló genetikai hátteret. Keresi a terápiás beavatkozási lehetőségeket a statinok (rosuvastatin) endothel dysfunkciót javító hatását vizsgálva. Nagy statisztikai elemzést végez a magyarországi sclerodermás betegek szervi manifesztációinak gyakoriságáról, az overlap rheumatoid arthritis és a betegségben előforduló tumorok gyakoriságáról. Keresi és elemzi a tumor asszociált antigének lehetséges szerepét a betegségben. Mindezt egy viszonylag nagy, rendszeres gondozás alatt álló beteganyagon teheti, egy nagy hagyományokkal bíró Belgyógyászati Klinika Rheumatológiai Tanszékén.

A jelölt 14 közleménye közül - melyre a dolgozata épül - 4 magyar nyelvű, a többi angol, ezek összesített impakt faktora 33,074. Ezen közlemények körül 12-ben első vagy utolsó szerző, melyek impakt faktora 18,569, független idézetek száma ezen közleményekre 70. Ugyanakkor az összes tudományos közleményeinek száma 81, IF: 159.097, Cit: 543, melyekben 14-szer első, 19 alkalommal utolsó szerzőként szerepel (IF: 54,566), 14 könyvfejezet írója. A publikációkból jól látszik, hogy a jelölt egy erős klinikai team tagjaként dolgozhat évek óta.

A dolgozat a klasszikus tudományos dolgozatok felépítését követi, viszonylag rövid terjedelemmel, 73 oldalon, melyet 126 irodalmi idézet követ. Sajnálatos, hogy a saját új közlemények idézésén kívül viszonylag kevés a friss, elmúlt évekből származó idézett publikáció. Egy rövid, 7 oldalas bevezető után a dolgozat egyik erősségét a nagyon pontosan, világosan, 9 alfejezetben megfogalmazott célkitűzések adják. A módszerek fejezet jelentős hányadát az egyes vizsgálatokba bevont betegcsoportok leírása adja. Újdonság, hogy alkalmazza a microcirkuláció vizsgálatára alkalmas endothel dependens (FMD) és endothel independens (NMD) vasodilatációs vizsgálató módszert a sclerodermás betegeknél. Nem derül ki világosan, hogy a jelölt melyik vasculáris vizsgálató módszert végezte saját kezűleg. A többi felhasznált laboratóriumi paraméter meghatározása a rutin diagnosztika körébe tartozik. Az eredményeket 33 oldalon 17 ábra és 19 táblázat segítségével mutatja be, mely főleg statisztikai adatok elemzésére, korreláció analízisre szorítkozik. A 15 oldalas megbeszélést 8 pontban összefoglalt "új eredmények" fejezet és a munka gyakorlati jelentőségét összefoglaló 7 pontos felsorolás követi.

A dolgozat jó stílusban, az orvosi szaknyelv szabályai szerint íródott, nagyon precíz, hibátlan kivitelben. A sok rövidítés használata kissé nehezítette az olvasását, de mindezt segítette a nagyon jól megszerkesztett rövidítések jegyzéke.

Kérdéseim, megjegyzéseim: 1. A microcirkulációs zavarok nem meglepőek a sclerodermás betegeknél, ugyanakkor érdekes, hogy a macrovasculáris eltérést jelző pulzushullám terjedési sebesség (PWV érték) magasabb az enyhébb lefolyású lcSSC-s betegeknél. Milyen mechanizmussal magyarázható ez a különbség?

2. Mivel magyarázza, hogy a nyelőcsövet érintő funkcionális és morfológiai eltérések gyakoribbak az lcSSc-ban, míg a GI traktus alsó szakaszának érintettsége a dcSSc formában fordul inkább elő?

3. Ismert, hogy a homocisztein (Hcy) és a folsav anyagcserét szabályozó metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) gén változatai - az MTHFR C677T és az MTHFR A1298C - összefüggésbe hozhatóak a szív-és érrendszeri betegségekkel. Sem a homocisztein szint, sem a MTHFR C677T genotípus nem mutatott különbséget a sclerodermás és kontroll csoportokban. Nem meglepő, hogy pozitív összefüggést találtak a beteg kora és a macrovasculáris betegség fennállása között. Mi lehet az oka annak, hogy a két faktor ugyan összefügg a betegség fennállási idejével, de az emelkedett Hcy szint csak a Pulmonális artériás hypertónia (PAH) gyakoriságával mutatott összefüggést?

4. A 15. táblázatban bemutatott malignus daganatok előfordulása 218 SSC betegben adatai nem egyeznek a tumorok incidenciáját elemző 16. táblázat adataival. Az első táblázatban 2, a másodikban 1 emlőrák szerepel, 3 NHL, míg a továbbiakban 4 esetet elemez. Miért? Reális-e ilyen alacsony esetszámnál a 100.000 lakosra számított populációs incidenciához hasonlítani az adatokat?

Új eredményként fogadhatóak el az alábbi megállapítások:

1. SSc-ban alacsonyabb az endothel dependens vasodilatáció, megtartott nitrát-mediált vasodilatáció mellett, ami a NO-donorak terápiás alkalmazását támasztja alá a betegségben.
2. Elsőként vizsgálták a rusovastatin kezelés hatását SSc-ban és azt hatékonynak találták mind az endothel funkció, mind a gyulladáisos paraméterek javítása terén.
3. Összefüggést találtak az emelkedett plasma Homocystein szint és a pulmonális artériás hipertensió előfordulási gyakorisága között SSc-ban.
4. Juvenilis SSc-os betegek követésével megállapítják, hogy a gyerekkorban kezdődő betegség nem tartozik a súlyos formák közé.
5. Nagyszámú beteganyagban vizsgálták a SSc-RA overlap szindróma jellemzőit és megállapítják annak súlyosabb lefolyási formáját mindkét betegség esetén, alátámasztva azt a külön szerológiai és genetikai markereinek megjelenésével.
6. Kimutatják a dcSSC-s betegekben a non-Hodgkin B sejtes lymphomák nagyobb incidenciáját.
7. Emelkedett TAA szintet mértek a sclerodermás betegeknél, melyek közül a CEA, CA15-3 és CA19-9 szintje korrelál a sclerodermás veseérintettséggel a CA 15-3 pedig a gyulladáisos polyarthritissel.

A doktori értekezés számos új eredményt tartalmaz, melyek rangos nemzetközi folyóiratokban is publikálásra kerültek. Ezek alapján a mű hiteles adatokat tartalmaz, hozzájárul a tudomány és a gyakorlati orvoslás továbbfejlődéséhez. Ezért a nyilvános vita kitűzését javaslom és sikeres védés esetén a doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez.

Pécs, 2013. július 23.

dr. Berki Timea
egyetemi tanár
az orvostudomány kandidátusa