

Bírálat

Dr. Szücs Gabriella: Vascularis tényezők, szervi manifesztációk és komorbiditások vizsgálata szisztémás sclerosisban című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés a szerző klinikai vizsgálatainak összefoglalása melyet szisztémás sclerosisban szenvedő beteganyagon végzett. A szisztémás sclerosis diagnózis egy nagyon heterogén betegcsoportot ölel fel, közös jellemző a betegségben a kötőszöveti fibrózissal járó szöveti elváltozás. A betegség pathomechanizmusában az ereket érintő elváltozások, az endothel funkcionális eltérései is jelentős szerepet játszanak. A szervi manifesztációk sokrétűek, gyakori a bőr érintettsége, a diffúz bőrtünetek súlyosabb betegséget jeleznek, a limitált cután szisztémás sclerosis enyhébb lefolyású. Vannak betegek, akiknél csak bőrtünetek jelentkeznek, gyakran lokalizált formában, anélkül, hogy szisztémás manifesztáció tetten érhető lenne. A szerző által prezentált klinikai vizsgálatok egy ilyen komplex betegségben valóban nagy jelentőséggel bírnak, ugyanis a betegségen belül az egyes betegcsoportok pontosabb meghatározása, a csoportok klinikai jellemzőinek finomítása fontos a betegség pathomechanizmusának jobb megértésében, fontos a betegek pontos diagnosztikájában és ebből következően a megfelelő preventív és terápiás beavatkozások alkalmazásában. A szisztémás autoimmun betegségek között e betegcsoport vizsgálata azért is kiemelkedően fontos, mert a jelenleg alkalmazott terápiás lehetőségek elégtelenek.

A szerző a „Szegedi Iskola” tagja és itt nem a város, hanem Szegedi Gyula akadémikus az iskola névadója. A Debreceni III. számú Belgyógyászati Klinikán komoly, nemzetközi szinten is elismert, magas színvonalú Immunológiai Műhely és Klinika jött létre. Itt tanulta a szakmát a jelölt is, nem véletlen, hogy ma Magyarországon a Klinikai Immunológia vezető szakemberei között jelentős számban a „Szegedi Iskola” tanítványai találhatók. A dolgozatban összefoglalt eredmények jelentős hazai és kisebb részben nemzetközi kooperációban születtek, ezt külön érdemnek tekintem, az ilyen típusú klinikai vizsgálatokban a nagyobb számú beteganyag összegyűjtése, az együttműködésben végzett vizsgálatok értékesebb adatokat eredményeznek.

A dolgozat irodalomjegyzékkel együtt 88 oldal hosszú, bevezetés, célkitűzések, betegek, módszerek, eredmények, megbeszélés, új eredmények és az eredmények gyakorlati jelentősége fejezetekre tagolódik.

A bevezetőben rövid összefoglalás olvasható a szisztémás sclerosisról, részletesebben a szerző a saját vizsgálataival kapcsolódó vascularis eltéréseket, szervi manifesztációkat és komorbiditásokat tárgyalja. A genetikai vizsgálatokkal kapcsolatban megemlíti a fibrillin gén mutációját.

Ezzel kapcsolatosak a következő kérdéseim:

- 1./ Az FBN1 gén a 15-ös kromoszómán számos mutációval rendelkezik. A különböző mutációk talaján kialakuló fenotípusokban milyen közös vonások és milyen különbözőségek mutatkoznak?
- 2./ A „stiff-skin” szindróma mennyiben önálló betegség a szerző szerint? Szisztémás sclerosisban milyen genetikai vizsgálatok történtek az FBN1 gén mutációjával kapcsolatban különböző etnikai populációkban?
- 3./ Lehet-e tudni, hogy az endothel elváltozások a fibrillin mutációban szenvedőkön is fellelhetők-e?
- 4./ A Choctaw –a szövegben elírás van, a későbbiekben térek ki az elírásokra- indiánok betegsége mennyiben különbözik a szerző által vizsgált szisztémás sclerosisos betegek betegségétől.

A célkitűzések fejezetben a szerző az egyes klinikai vizsgálatokat írja le röviden, a célok mellett az eszközöket is felsorolva. Az egyetlen kritikai megjegyzésem ezzel kapcsolatban, ami talán az egész munkára vonatkoztatható, az, hogy nincs az egyes részvizsgálatokat összefűző magyarázat, minden egység túlzottan különállóan jelenik meg a dolgozatban. Ez, a következő, betegek, módszerek fejezetben is zavaró kissé. Miután a disszertáció egy mű, talán jobban olvasható lett volna a betegek és módszerek fejezet egységesített leírása, a betegszámokat pedig az eredményeknél elegendő lett volna megemlíteni. Alapvetően ezek a vizsgálatok egy nagyobb betegcsoportot jellemző vizsgálatok, melyben a különböző részvizsgálatokat egy-egy szűkebb alcsoportban végezték el. Ugyanakkor ebben a fejezetben hiányoltam a betegek kezelésével kapcsolatos információkat. A magyar populáción mért daganat előfordulást célszerű lenne a Magyar Rákregiszter adataival is összehasonlítani. Meglehet, hogy genetikailag nem nagyon

különbözünk az európai átlagpopulációtól, de a környezeti hatások tekintetében biztosan, ami a rákstatistikákat valószínűleg befolyásolja.

Az eredmények fejezetben a szerző ismerteti az egyes vizsgálatok eredményeit, a jobb érthetőség kedvéért szerencsére ebben a fejezetben a betegek és módszerek fejezet egyes elemei fellelhetőek, így valóban olvashatóbb és könnyebben értelmezhetőbb ez a rész. A vizsgálómódszerek alkalmasak a feltett kérdések megválaszolására, az eredmények értelmezése visszafogott és alapos. Az alkalmazott statisztikai módszerek is helyénvalóak.

Néhány felmerülő kérdésem az eredmények fejezet kapcsán:

A Rosuvastatin kezelés hatás vizsgálatánál a keringő immunkomplex szintek és a keringésben mért C3, C4 szintekkel kapcsolatosak következő kérdéseim:

- 1./ A szerző szerint hogyan értelmezhető a keringésben mért immunkomplex szint. Vannak-e adatok arra, hogy a keringő szintek pontosan milyen viszonyban állnak a szövetben lerakódott immunkomplex szintekkel? Milyen irodalmi háttér támasztja alá a keringő immunkomplex szintek klinikai szignifikanciáját?
- 2./ A keringő C3 és C4 szintek csökkenő voltát a kezelés hatására hogyan értelmezi a szerző?

Nagyon fontosnak tartom a homocystein szint meghatározással kapcsolatos vizsgálatokat a betegségben. Érdekes, hogy a microangiopathia és a homocystein emelkedett szintje között nem találtak összefüggést, azonban az is figyelemre méltó, hogy a macroangiopathia és a homocysteinaemia között összefüggést találtak.

Ezzel kapcsolatban a következő kérdéseim vannak:

- 1./ Vannak-e vizsgálatok szisztémás sclerosis és egyéb thrombózisra hajlamosító eltérések együttes előfordulásával kapcsolatban?
- 2./ A thrombotikus eseményekre hajlamosító antifoszfolipid szindróma SLE társulás jól ismert, vajon jellemző-e más autoimmun betegségben is bármilyen véralvadási zavar gyakoribb előfordulása?
- 3./ Mi a helyzet a vasculitisekkel együttjáró kórformáknál?
- 4./ A magas homocystein szint és macroangiopathia társulás a szisztémás sclerosisban milyen terápiás konzekvenciát jelent?

Az eredmények között magam is jelentősnek tartom annak bizonyítását, hogy a rheumatoid arthritis és szisztémás sclerosis együttes előfordulása önálló entitásnak tekinthető. Ezen megfigyelésnek jelentősége van a betegek terápiája, gondozása és ebből következően a betegség kimenetele szempontjából. Valóban példa értékű a hazai szakmai kooperáció, mely nemzetközi viszonylatban is figyelemre méltó eredményt képes produkálni.

A tumormarkerekkel kapcsolatos eredmények is figyelemre méltóak, ezzel kapcsolatosan azt kérdezem, hogy milyen praktikus tanáccsal tud a szerző szolgálni, a klinikai gyakorlatban mely markerek és milyen gyakori ellenőrzését vezetné be?

A disszertáció szerkezetével kapcsolatos kritikai megjegyzésem már fentebb megtettem, a mű kiállítása, szerkesztése, nyelve egyébként jó. Apróbb hibák, néhány elírás található benne.

A hibák listája:

6. oldal: Choctaw

9. oldal: 12. sor: eltérésekéhez, 18. sor folyamatainak

12. oldal: 20. sor: TAA-eket, utolsó előtti sor: összefüggésének

16. oldal: 5 sor: eseteknél

25. oldal: 3. sor: immunoassay-vel, 12. sor: A különbséget...

28. oldal: alulról a 4. sor: vizsgált

29. oldal: 2. táblázat cím: a betegség fennállási idejével

38. oldal: alul képaláírás: macroangiopathia, szöveg: macrovascularis

39. oldal: képaláírás: macroangiopathia

42. oldal: 7. sor: végződött

60. oldal: utolsó sor: macrovascularis

63. oldal: utolsó előtti sor: macrovascularis

64. oldal: 8. sor nem kell az ehhez, alulról a 10. sor: macrovascularis

67. oldal: utolsó sor nem kell az a

69. oldal: 9. sor: kohort

72. oldal: alulról a 9. sor státuszt

74. oldal alulról a 13. sor: kohort, alulról a 11. sor: adataihoz

A szerző által összefoglalt új eredmények és ezek gyakorlati jelentősége önmagáért beszél, valóban komoly, értékes munkát tartalmaz a jelen disszertáció.

A dolgozatot alkalmasnak tartom arra, hogy a jelölt nyilvános vita keretében azt szélesebb körben bemutassa, a jelen munka alapján a jelöltnek az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Szeged, 2013. július 21.

Dr. Csörgő Sándorné dr. Bata Zsuzsanna
az MTA doktora