

Opponensi bírálati vélemény **Dr. Szűcs Gabriella** „*Vascularis tényezők, szervi manifesztációk és komorbiditások vizsgálata szisztémás sclerosisban*” című MTA doktori értekezéséről

A ritka betegségek sok szempontból komoly kihívást jelentenek az egészségügyi ellátó rendszer, az orvosok és az érintett betegek számára egyaránt. Úgy is lehetne fogalmazni, hogy az ellátórendszer csúcán álló intézményekben folyó klinikai munka egyik fokmérője az oda tartozó ritka betegségekkel kapcsolatos gyógyító, oktató és kutatómunka minősége. Dr. Szűcs Gabriella a Debreceni Orvostudományi Egyetemen Szegedi Gyula professzor mellett kezdett dolgozni a III. Sz. Belgyógyászati Klinikán, majd a Szekanecz Zoltán professzor által vezetett Rheumatológia Tanszék munkatársaként folytatta egyetemi karrierjét. Doktori értekezésében egy értékes szeletet mutat be a fent említett klinikákon folyó munkából, hiszen dolgozatának témája egy ritka betegséggel, a szisztémás sclerosissal kapcsolatos klinikai kutatások példás összefoglalása. Kiemelendő, hogy szerző nem csupán értékes és klinikailag fontos kutatásokba kapcsolódhatott be, majd végezhetette azokat önállóan, hanem mindezt igen hosszú távon, több évtized spektrumát átfogó beteganyagon tehetette meg. Munkája különös értékének tartom ezt az aspektust, mert ez igazolja a területen végzett kitartó, megtervezett és pontosan végrehajtott klinikai kutatómunkát.

A mű témaválasztása, szerkezeti felépítése és következtetései hűen tükrözik a több évtizedes klinikai kutatómunkát. Olvasmányos, világosan szerkesztett mű, amely a terület szakemberei számára fontos alapadatok, évtizedes klinikai tapasztalatok összefoglalásával szolgálja az SSC lényegének megértését és a jövő kérdéseinek, feladatainak megtervezését.

### **Általános bírálat**

#### *Formai szempontok*

Az értekezés formai szempontból megfelel a doktori művekkel szemben támasztott kritériumoknak, a szerző világosan tagolt fejezetekben tárja az olvasó elé munkája összefoglalását, konkrét célkitűzéseit, azok hátterét, majd a részletes „Betegek és módszerek”, „Eredmények” és „Megbeszélés” szakaszokban következik a mű lényegi része. Dolgozatát 126 adekvát tételt felsoroló irodalmi hivatkozási lista zárja. A mű magyar nyelven, összesen 88 számozott oldalon készült el, melyet 17 számozott ábra és 19 számozott táblázat illusztrál. A doktori mű nem tartalmazza azokat a cikkeket, amelyek eredményeire közvetlenül épül, ezekre a cikkekre (és az azokban bemutatott részletekre) utalás található a szövegben.

A dolgozat nyelvezete egységes, a szöveg jól követhető, olvasmányos és csupán néhány elütés maradt dolgozatában melyek részletezésétől eltekintek, ugyanis ezek a szöveg értelmezését nem zavarják.

#### *Scientometriai szempontok*

Az MTMT adatbázisban 2012. júliusi feltöltöttséggel voltak találhatóak adatok a jelöltre vonatkozóan a dolgozat bírálásának idején, melyekből az derült ki, hogy Dr. Szűcs Gabriella teljes munkássága során 119 tudományos dolgozat és 8 könyvfejezet megírásában vett részt, melyeknek összegzett impakt faktora 159,1, az összes cikkre kapott független hivatkozások száma 840. Az MTA doktori mű alapjául szolgáló, lektorált folyóiratokban megjelent cikkek összegzett impakt faktora 33,1. Az értekezéshez felhasznált 14 cikk közül 5 esetben állapítható meg jelölt vezető szerepe (első vagy utolsó szerző). Mindezen mutatók alapján megállapítható, hogy jelölt tudományos aktivitása imponáló, meghaladja az MTA doktori eljárásban elvárt küszöbértékeket. Öröndetes, hogy az MTA doktori értekezéshez felhasznált, primer eredményeket bemutató művek között több magyar nyelvű is található.

## Részletes bírálat, kérdések

### 1, Az adatok bemutatásával és értékelésével kapcsolatban:

Nem tüntette fel az adatok varianciáját az 1-es, 5-ös, 6-os, 7-es és 17-es ábrákon, ami nehezítette a bemutatott értékek közötti különbségek megítélését. Informatívabb lett volna az adatok eloszlását is bemutatni (pl. scatterplot segítségével) ezekben az esetekben. A 8. ábrán nem tüntetett fel a skála értékeit, így ez az ábra korlátozottan értelmezhető. Megjegyzem, hogy szintén ezen az ábrán a feltüntetett 40-es mintaszámnál lényegesen több elem került bemutatásra. Milyen eredményt mutat a korrekt adatok korrelációs elemzése?

A 12. ábrán egy önkontrollos klinikai vizsgálat (IMT változás statin kezelés hatására) eredményét mutatja be. Sem a statisztikai módszerek leírásánál, sem a szövegbe ágyazottan nem találtam utalást arra, hogy ezeket az eredményeket milyen módszerrel elemezte. Ebben az esetben is értékesen egészíthette volna ki az eredmények bemutatását egy olyan elemzés, ahol megítélhető az IMT emberenkénti változásának mértéke a kezelés hatására (vajon a javulás mindenkiben észlelhető volt?).

A 13. ábrán hiányzik az Y tengely felirata, csak az ábraaláírás mutatja, hogy homocisztein értékek szerepelnek az ábrán.

### 2, Az ENDATHERO vizsgálattal kapcsolatban:

Az SSC-s betegek IMT adatait több szempontból is bemutatta és elemezte jelölt. A 2. ábrán az IMT és az életkor közötti korreláció került feltüntetésre, és ezen az ábrán jól látszik, hogy több kilógó érték is volt a mintában. Nem vagyok jártas az IMT mérésének és elemzésének módszertanában, de számomra kérdésként merül fel, hogy valós biológiai értéket tükröz az IMT 0-0,05 mm-es értéke? Magas (1,2 cm) kilógó IMT érték is megfigyelhető a csoportban, ezen betegek esetén igazolható volt atheroma és történt vascularis intervenció?

A 6. ábrán (kontroll és SSC) és 7. ábrán (dcSSC és lcSSC) a pulzushulám terjedési sebességgel kapcsolatos adatok kerültek bemutatásra. Míg az előző esetben jelölt megállapítja, hogy az átlagos PWV érték magasabb SSC-ben, mint a kontrollokban, a következő ábrán bemutatja, hogy lcSSC esetén jelentkezik igazán magas érték, míg a dcSSC-s betegek értéke a kontrollokéhoz hasonlítható. Helyesebb lett volna ebben az esetben variancia-analízist végezni a három csoportra, és a következtetést csupán a megfelelő alcsoportokra levonni. Van szignifikáns különbség a kontroll és a dcSSC csoportok között a PWV értékekben? Van különbség a dcSSC és lcSSC csoportok között életkor és betegségstadium vonatkozásában? Befolyásolhatta ez az eredményt?

### 3, A STATIN és MACROVASC vizsgálatokkal kapcsolatban

A rosuvastatin alkalmazása olyan betegek esetén indokolt, akik hiperkoleszterinémiában szenvednek, vagy fokozott a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázata. Az alkalmazás azonban ilyen esetekben is korlátozódik azokra, akik a diétára és egyéb nem gyógyszeres kezelésre (például testmozgásra, súlycsökkentésre) nem megfelelő válaszreakciót mutattak. Kérdésem az, hogy betegek kb. felének esetében, ahol diszlipidémia kimutatható volt, történt-e megelőző diétás, testsúly-, vagy testmozgással kapcsolatos egyéb intervenció, és ha igen, ennek eredménye befolyásolhatta-e a megfigyelt változásokat (pl. FMD, komplement C3 és C4, CRP, IC). Helyes lett volna a betegek alap klinikai adatait kezelés előtt és után egy táblázatban bemutatni.

A statin kezelés endothel diszfunkcióra gyakorolt hatékonyságát adataik közül az FMD értékek változása dokumentálja. Ugyanakkor a 63. oldalon található, ezen eredményekre vonatkozó összegzésükben azt az állítást is megfogalmazzák, hogy hosszú távú statin kezelés előnyös lehet a macrovasculáris betegségek jövőbeli kockázatának csökkentésére is. Ez az állítás feltehetően igaz, de jelölt ezzel kapcsolatban nem végzett vizsgálatot, eredményeiből ez nem következik, így ezt meg nem alapozott, előrettekintő állításnak érzem.

A homocisztein szintek vizsgálata gyakorlatilag negatív eredménnyel zárult SSC-ben. A folsav szupplementáció ismerten csökkentheti a magas homocisztein szinteket. Részesültek a betegek folsav (tartalmú vitaminkészítmény) szupplementációban? Befolyásolhatta ez az eredményeket?

A statin és macrovase vizsgálatok eredményeinek diszkutálása a dolgozat 62-64. oldalain található. A macrovascularis eltéréseket bemutató, és azokat összegző fejezeteket jelölt azzal indítja, hogy ismert SSC-ben a magasabb macrovascularis kockázat, ugyanakkor erre vonatkozó konkrét irodalmi hivatkozást sem a bevezetőben, sem a diszkusszióban nem tüntet fel. Saját eredményeit sem elemezte részletesen ebből a szempontból, holott az adatokat bemutatta a 14. ábrán. Ezekből az adatokból számomra nem azonnal nyilvánvaló, hogy a 65 évnél fiatalabb SSC-sek csoportjában a macrovascularis betegségek 16%-os prevalenciája magasabb, mint az átlag népességé, és a 65 évesnél idősebbekben mutatott 41% sem tűnik kiugróan magasnak. Érdeemes lenne a fenti állítás alátámasztására életkorra és rizikófaktorokra adjusztált incidenciáratákat számolni és összevetni a populációs adatokkal.

#### *4, A tumor-asszociált antigének (TAA) vizsgálatával kapcsolatban*

Számomra meglepő, hogy a kontroll csoportban milyen nagy arányban észleltek pozitívítást a TAA markerek vonatkozásában (pl. CEA 20%, CA15-3 14%, 16. ábra). Mi magyarázhatja ezt a nagyarányú pozitívítást?

A CA125 tumormarker (bár ritkán pancreas, hepatikus és pleura eredetű daganatok markere is lehet) elsősorban az ovarium, petevezeték és endometrium malignus folyamataiban szolgáltat értékes információt. Elvégezték a 12. ábrán bemutatott elemzést nő-férfi bontásban is?

Hasonló eredmények észlelhetők? A szervi manifesztációk vizsgálatakor elemezték a pleura érintettségét a CA125 vonatkozásában (erre több irodalmi adat is utal)?

#### *További észrevételek*

A 6. oldalon írja: SSC prevalenciája 4-126/millió, míg egy sorral lejjebb hazai adat 91/százezer. Ez feltehetően elütés.

15. és 24. oldalon MTHFR mutációról ír, míg a MAF érték alapján ennek a variációnak a megnevezése polimorfizmus (ahogy ezt az új eredmények felsorolásánál és a diszkusszióban egyébként helyesen használja).

### **Új megállapítások**

A fenti kérdésekre adott válaszoktól függetlenül a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el a következőket:

- A szisztémás sclerosis, mint vascularis betegség vizsgálatával új, az endothel diszfunkció szerepére vonatkozó megfigyeléseket tett. Új eredményeire alapozva a betegek kezelésének kiegészítését javasolta rosuvastatinnal, melynek kedvező hatását tudományos vizsgálattal igazolta.
- Vizsgálta SSC-ben a homocisztein anyagcsere rendellenességeit szérumban Hcy és MTHFR plimorfizmus szintjén, igazolta, hogy ennek eltérései nem játszanak lényeges szerepet a betegség pathogenezisében.
- Különlegesen értékes része megfigyeléseinek az SSC betegek hosszú távú követése során szerzett klinikai tapasztalatainak, adatainak tudományos igényű feldolgozása, amelyek a malignus betegségek, gasztrointesztinális eltérések és a fiatalkori betegségforma jellemzőinek összefoglalását jelentik.
- Igazolta, hogy az SSC-RA overlap szindróma külön klinikai entitást jelent, melyet genetikai és szerológiai vizsgálati eredményeivel támasztott alá.

- Értékes vizsgálatokat végzett a tumor-asszociált antigének vonatkozásában, igazolta, hogy SSC-ben betegségaktivitási- és szerv-érintettségi markerként lehetnek hasznosak ezek a mérési eredmények.

### **Összefoglalás, javaslat**

Tekintettel arra, hogy jelölt kiemelkedően sikeres munkacsoport tagjaként végzett önálló klinikai kutatómunkát az elmúlt évtizedekben, korábbi tudományos fokozata megszerzése óta végzett önálló munkássága magas színvonalú és kellően bizonyított, valamint a fent felsorolt pontok vonatkozásában új, hiteles és eredeti tudományos megfigyelésekkel járult hozzá a szisztémás sclerosissal kapcsolatos klinikai kutatások fejlődéséhez, javaslom az értekezés nyilvános vitára tűzését, és sikeres védelem esetén részére az *MTA doktora* cím odaítélését.

Prohászka Zoltán

Budapest, 2013-07-10

*MTA doktora*

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Kutatólaboratórium

Tel.: (1)-3551122/7379 vagy 06-20-8250962 FAX: (1)-2129351

e-mail: prohoz@kut.sote.hu