



Opponensi vélemény Dr. Veres Gábor „Immunmediált gasztroenterológiai kórképek epidemiológiájának, diagnosztikájának és patomechanizmusának jellemzői” című akadémiai doktori értekezéséről

A gyulladós bélbetegségek (IBD) klinikai jelentősége a gyermekgyógyászatban belül is jelentősen megnövekedett az elmúlt egy-két évtizedben. A folyamatosan emelkedő előfordulási gyakorisága mellett a kórkép kezelésének ugyan jelentősen bővülő, de még napjainkban is korlátozott eszköztára a gyulladós bélbetegségeket a gyermekgyógyászatban belül is az egyik legintenzívebben kutatott betegségcsoporttá tette. Ugyancsak folyamatosan és jelentősen nő a coeliákia gyermekgyógyászati jelentősége is. Megállapítható tehát, hogy Dr. Veres Gábor témájáról nemcsak a tudományos kutatómunka szempontjából népszerű területet választott, de az ezen a területen nyert új ismeretek azonnal és közvetlenül felhasználhatóak a gyermekgyógyászati klinikai betegellátásban is. Az értekezés az immunmediált gasztroenterológiai kórképek mindhárom legfontosabb területén (IBD, coeliákia, allergiás colitis) beszámol új tudományos megfigyelésekről.

A jelölt tudományos közleményeinek összesített száma 120 fölötti, a közlemények összesített hatástényezője 130 fölötti, míg az összesített függetlenített idézetek száma 320 fölötti érték. Megállapítható tehát, hogy a jelölt eddigi tudományos munkássága megfelel az MTA doktora cím megszerzéséhez megkövetelt szintnek. A doktori tézisek alapjául szolgáló első, vagy utolsó szerzős idegen nyelvű közlemények összesített hatástényezője hozzávetőlegesen 35 körüli értékre tehető.

Az értekezés terjedelme az adminisztratív részekben felül mintegy 150 oldal, a tudományos adatok megismerését 31 táblázat és 41 ábra segíti. Mind a táblázatok, mind pedig az ábrák jól szerkesztettek és mindenben megfelelnek az önállóan értelmezhetőség formai követelményének. Az értekezés szöveges része a mondanivalót szabatosan tükröző formában, kitűnő stílusban íródott. Az értekezés tehát megfelel az MTA írott és íratlan formai követelményeinek.

A vizsgált paraméterek többségét jellemző viszonylag nagy biológiai szóródásából és a viszonylagosan kicsiny esetszámokból fakadó statisztikai módszertani nehézségeket az alkalmazandó módszerek pontos megválasztásával (68-69. oldal) igen jól kezelte a jelölt. A statisztikai próbák eredményeinek értelmezésében azonban néhány pontatlanságra hívom fel a figyelmet. Így például a 74. oldalon az azatioprin igény és a kezdeti emelkedett CRP koncentráció összefüggéséről a szövegben az szerepel, hogy pozitív korrelációban állnak, ugyanakkor a zárójelben szereplő adatok inkább két összehasonlítás statisztikai különbözőségére utalnak. Ugyanitt az EIM a Chron-betegekben a colitis ulcerózásoknál gyakoribb előfordulása mögötti adatok (12,9% szemben 7%) alapján nem egyértelmű, hogy statisztikai szignifikanciáról van-e szó.

Hasonlóan kifogásolhatónak érzem az eredmények a 138. oldalon megfogalmazott azon interpretációját, miszerint „a CD3 denzitás magasabb volt, mint proximálisan, a különbség nem érte el a szignifikancia határát”. Bár nagyon gyakran sokunk által elkövetett vétségről van szó, de szóvá kell tennem, hogy statisztikai módszereket alkalmazó tudományos közleményben a nem szignifikáns különbség fogalma nem létezik. Az úgynevezett „nem szignifikáns különbség” valójában a különbség hiányának matematikai statisztikai módszerekkel történő bizonyítása.

A fenti inkább szóhasználati, mintsem érdemi kifogások azonban természetesen az alkalmazott statisztikai módszerek érvényességét és a közölt eredmények helyességét nem befolyásolják.

Az értekezés a gyermekorvosi gyakorlat szempontjából egyik legértékesebb része a gyermekkori gyulladásoz bélbetegségek hazai előfordulási gyakoriságának prospektív adatgyűjtés segítségével történő felmérése. A jelölt korrektül állapítja meg, hogy az ilyen minőségű adatgyűjtés a nemzetközi szakirodalomban is újdonságnak értékelhető. Az itt közölt adatok számomra legtanulságosabb részét a 13. ábra szolgáltatta, ahol a kiemelten javasolt diagnosztikus módszerek hazai alkalmazásának négyéves időszakáról láthatunk adatokat. Elgondolkodtató, hogy míg a felső endoszkópia és az ileoskópia alkalmazása, ha szerény mértékben is, de elterjedtebbé vált az IBD diagnosztikájában, addig a képalkotó eljárások a vizsgált periódus elején is és a végén is mindössze az esetek egyharmadában kerültek alkalmazásra. Számomra ezek az adatok a kívánatosnál alacsonyabb szintű diagnosztikus aktivitást tükröznek, még akkor is, ha a speciális centrumok esetében az értékek az országos átlagnál jóval magasabbak voltak. Kérdezem a jelölttől, hogy a hazai gyermek gasztroenterológiai gyakorlat számára milyen következtetések levonását ajánlja a fenti adatok alapján.

Az értekezés egyik legérdekesebb eredményének a mannóz-kötő lektinnel (MBL) kapcsolatos vizsgálatok eredményeit érzem. Itt ugyanis a Chron-betegségben szenvedő betegekben jóval magasabb számban találtak alacsony (<500 ng/ml) MBL szinteket a kontrollokhoz viszonyítva, ugyanakkor a kifejezett MBL deficiencia (<100 ng/ml) előfordulási gyakorisága semmiben nem különbözött a kontrolloktól. Bár az erre a részre vonatkozó megbeszélésben (124-127. oldal) a jelölt többször is utal az MBL-re vonatkozó eredmények értelmezésének a nehézségeire, mégis megkérdezem, hogy hogyan értékeli a fentebb idézett, számomra furcsa ellentmondást.

Az értekezés eredményei közül talán a TLR2, TLR3 és TLR4 expressziójának vizsgálatára vonatkozó úttörő eredmények kapták a legnagyobb nemzetközi figyelmet. Ezt nemcsak az MTMT adatbázisban fellelhető független idézettség adatai mutatják, de emlékezetem szerint az ESPGHAN 2006-os, drezdai nagygyűlésén a munkacsoport erre vonatkozó prezentációival kivívott elismerés is. A látványosan (15-19. ábra) csak a gyulladt bélszakaszokon megfigyelhető, ugyanakkor igen jelentős mértékű expresszió-fokozódás nagyon határozottan utal a TLR2 és TLR4 receptorok a gyulladáson folyamatok fenntartásában betöltött szerepére. Azt kérdezem a jelölttől, hogy tervezi-e a

munkacsoportjuk ennek a lényegében általuk felismert érdekes patofiziológiai jelenségnek a további vizsgálatát.

A jelölt az értekezés végén a megállapításait 15 pontban foglalta össze, melyek közül én személy szerint az alábbiakat tartom a legfontosabb új tudományos felismerésnek:

1. Kiemelkedően magas módszertani minőségű prospektív adatgyűjtéssel megállapították a gyermekkori gyulladós bélbetegségek magyarországi incidenciáját és körvonalozták a betegség kórjóslatának megítélése szempontjából legfontosabb diagnosztikai módszerek alkalmazásának eredményességét.
2. Nemzetközi együttműködés keretében igen nagyszámú ($n = 4458$) IBD-s gyermek Infliximab kezelésének adatait összegezték, különös figyelemmel az akut infúziós reakciók előfordulási gyakoriságára.
3. Megállapították, hogy IBD-s gyermekekben az MBL szérumkoncentrációk szignifikánsan alacsonyabbak mint a kontrollokban, ugyanakkor a TLR2 és TLR4 expressziója a bél mukozá a gyulladás által érintett szakaszában magasabb mint a kontrollokban, vagy a betegek ép mukozájában.
4. Coeliakiás gyermekek bél mukozáját vizsgálva megállapították, hogy mind a klaudin-2 és klaudin-3, mind pedig a heat shock fehérje expressziója szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollokban.
5. Megállapították, hogy a veleszületett immunitás sejtjei eltéréseinek legtöbbje a diétázó coeliakiás betegekben is fennmarad.

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

Pécs, 2013. augusztus 1.



Dr. Decsi Tamás
egyetemi tanár, az MTA Doktora