

Bírálói vélemény

**Dr. Gyulai Rolland:**

**“A pikkelysömör klinikai, biokémiai, immunológiai és genetikai jellegzetességeinek vizsgálata”**

című MTA-doktori értekezéséről

Dr. Gyulai Rolland értekezésének témája az egyik leggyakoribb krónikus gyulladással, immunmediált, bizonyos vélemények szerint autoimmun bőrbetegség, a psoriasis. Az elmúlt két évtized célratoró kutatásai, majd az erre épülő kimagaslóan sikeres terápiás fejlesztések nyomán ez a betegség napjaink „sztárja” lett, úgylis fogalmazhatnánk, hogy a pikkelysömör a bőrgyógyászat celebje. Ma a hazánkban élő közel 200 000 pikkelysömörös betegnek jó esélye van arra, hogy életét tünetmentesen vagy közel tünetmentesen élje le. Ez a siker azonban csak rengeteg kutatási befektetés eredményeként jöhetett létre. A világ legismertebb bőrgyógyászati és immunológiai kutató laboratóriumai egymással versengve hozták és hozzák nap, mint nap az új eredményeket ezen a területen, ami azt eredményezte, hogy napjainkban szinte átláthatatlan a pikkelysömör területének teljes irodalma, illetve, hogy nagyon nehéz újat közölni ebben a témában. Gyulai Rollandnak azonban sikerült és ez köszönhető az őt kutatói útján elindító és segítő tanárainak, Dobozy Attilának, Hunyadi Jánosnak, Kemény Lajosnak, Bata Zsuzsannának, Kevin Coopernek és még sok kollégájának, valamint az ő kreatív gondolkodásának, amivel megtalálta azokat a fontos, de mások által még fel nem tett releváns kérdéseket, amik előbbre viszik a psoriasis kutatást.

Az általa feltett kérdésekre épülő vizsgálatok és 15 közlemény adja az MTA értekezés alapját, 6 első vagy utolsó szerzős angol nyelvű, 3 társszerzős angol nyelvű és 6 magyar nyelvű publikáció, melyeket közlő újságok impakt faktora: 25,553, független citáció: 362. A dolgozat 140 oldal terjedelmű és ehhez még csatlakozik egy 15 oldalas irodalomjegyzék 328 hivatkozott közleménnyel. A felépítés logikus és jól érthető. Az Irodalmi áttekintés 20 oldalon át a pikkelysömör klinikumát, genetikai hátterét, immunpatogenezisét és kezelését ismerteti, azokat a szegmenseket a betegségen belül, amiket ő is vizsgált. Itt jegyezném meg, hogy érdemes lett volna néhány ábrával ezt a bevezetőt színesebbé és kicsit olvasmányosabbá tenni, hiszen a klinikai képek mellett mind a patomechanizmusról, mind a kezeléstről számos, a megértést segítő didaktikus ábra készíthető vagy érhető el és Gyulai Rolland előadásában is megtalálható. Az 1 oldalas Célkitűzést követi a Módszerek fejezet 13 oldalon át, mely bizonyítja, hogy a dolgozat készítője jártas mind az alap kutatások legfontosabb sejtszintű és molekuláris módszereiben, mind a klinikai jellegű kutatások megtervezésében és kivitelezésében. Az

Eredmények és Megbeszélés rész összevontan, egymás után tárgyalja az egyes vizsgálatokat és felépítése követi a bevezető logikáját, vagyis a genetikai, majd az immunológiai és utoljára a klinikai jellegű tanulmányokat elemzi 86 oldalon át. Megjegyezném, hogy ezt a 86 oldalt kissé hosszúnak találtam. Az eredmények leírását néhol túl részletesnek éreztem és ez nagyon megnehezítette a megértést, mert a szerző szinte minden eredményt külön szövegesen is leírt. Szerencsésebb lett volna inkább csak a szignifikáns eredményeket részletesen leírni, a nem szignifikánsakat táblázatokba tenni és összefoglalva elmondani, hogy ezek nem mutattak eltérést, mert akkor jobban kidomborodna az üzenete az egyes vizsgálatoknak. Szerencsére a megbeszélés rész azonnal követte az eredmény leírását és akkor az olvasó kicsit orientálva lett a lényeges tartalmi eredményekről. A disszertáció végén található két rövid összefoglaló: az Új megállapítások és az Eredmények lehetséges gyakorlati alkalmazásai. Ezt a Saját publikációk listája, Köszönetnyilvánítás és Irodalomjegyzék követi.

A disszertáció igen gondos munka, kevés elütést találni benne, szépen fogalmaz a szerző, a mondanivaló logikusan felépített.

A disszertációban bemutatott kísérletekkel, ill. kísérleti eredményekkel kapcsolatban a kérdéseim a következők:

1. Több helyen foglalkozik a tünetmentes psoriasisos bőrrel. Lehet-e ezen belül olyan különbséget tenni, hogy olyan tünetmentes bőr, ahol sosem volt még korábban pikkelysömör és olyan, amin volt, de jelenleg nincs? Itt elsősorban arra gondolok, hogy a pikkelysömör kialakulásáért felelősnek vélt szöveti rezidens T sejtek kimutatottan ott maradnak a bőrben akkor is, ha klinikailag tünetmentes, de van-e adat arra, hogy a beteg korábban soha nem érintett bőrén is ott vannak-e ezek a sejtek?
2. A TNFSF15 polimorfizmus vizsgálatnál a kontroll, a psoriasisos és az arthritis psoriaticás betegek életkora és nemi összetétele nem mutatott szignifikáns eltérést? Amennyiben igen, ez nem befolyásolhatja az eredményeket? Ebben a vizsgálatban az arthritis psoriaticás betegek PASI értékei nem szerepelnek. Mennyi volt ez, vagy egyiknek sem volt bőrtünete? Ez szinte hihetetlen, hogy 105 betegnek jelenleg vagy a múltban nem volt bőrtünete. Amennyiben volt, akkor őket nem kellett volna a bőrtünetük miatt elemezni a psoriasisos csoporttal együtt és nem csak külön, hiszen a bőrtünet szempontjából ők egy csoportot képeznek a kontrollal szemben, vagyis lett volna egy bőrtünetekkel járó csoport 319 beteg és egy bőr és ízületi tünettől is járó 105 fős csoport. A 43. oldalon tett megállapítást túlzónak tartom: TNFSF15 gén rs6478109 SNP-je hozzájárul a psoriasis hajlamhoz. Inkább mondanám, hogy hozzájárulhat. A szerző később a 44. oldalon maga is így fogalmaz. Van-e adat más gyulladásoos bőrbetegségben a C haplotípus hasonló megjelenésére, mint amit psoriasisban látunk?



3. Bizonyos vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a genetikai meghatározottság erősebb a fiatalon kezdődő psoriasis csoportban, míg a szerzett faktorok befolyása az időskori psoriasisban jelentősebb és tanulmányozásuk is hatékonyabban végezhető ezekben a csoportokban. Nem végezték-e el a fenti genetikai elemzéseket a fiatalon kezdődő psoriasis csoportra szűkítve?
4. A 46. oldalon úgy fogalmaz, hogy a HLA-Cw\*0602 rs10484554 SNP erős hajlamosító tényező mind a bőrtünetekkel, mind az ízületi tünetekkel járó pikkelysömör szempontjából. Véleményem szerint ez csak akkor mondható ki, ha az ő általa vizsgált arthritis psoriaticás betegeknek soha nem volt és jelenleg sincs bőrtünete, mert ha volt, akkor a kapott összefüggést okozhatta az, hogy ők bőrtünetektől is szenvednek. Ez nem derült ki a dolgozatból számomra. Illetve bizonyos statisztikai módszerekkel erre lehet korrigálni, de ezt sem láttam a dolgozatban.
5. 51. oldalon azt írja: a pikkelysömörös bőr jobban átjárható. Ezt egy olyan irodalomra alapozza, ami egy psoriasisos modellen végzett vizsgálatokat. Valódi psoriasisban vannak-e ilyen vizsgálatok? Ismer-e barrier funkció mérési adatokat psoriasisban, TEWL mérést például? Azok is ezt a megállapítást támasztják alá? Az 54. oldalon látható 5. ábra mutatja a normál és a psoriasisos stratum corneum spektrumai közötti intenzitási különbségeket. Mennyire psoriasis specifikus ez? Vannak-e adatok más pl. hyperkeratosissal vagy gyulladással járó bőrbetegségekben?
6. Mi az irodalmi tudás napjainkban a CD4+ CD25 high FOXP3 +effektor T sejtekről? Mit alkalmaznak ma a kutatásban leggyakrabban a Treg azonosításra? A GARP expressziót fehérje szinten is tudták bizonyítani? Melyik közleményben írták ezt le? A 78. oldalon leírt közleményben miért nem a GARP alapján szeparálták a Treg sejteket?
7. Szintén nem láttam közlést a TRPA1+ nociceptív neuronok szerepének vizsgálatáról szóló tanulmányból. Ez folyamatban van? Véleménye szerint ezen receptoroknak lehet szerepe a psoriasisra jellemző Köbner jelenség kialakításában?
8. A 94. oldalon leírt vizsgálatnál nem értek egyet azzal, hogy itt az átlagos psoriasisos betegekről sikerült volna adatokat gyűjteni. A PASI értékek és a korábban alkalmazott terápiák alapján túl magas a középsúlyos-súlyos betegek aránya és ez érthető is, hiszen centrumokban, még ha szelektálás nélküli psoriasisos betegeket is vizsgálunk, az intézmény jellegénél fogva súlyosabb betegek jelennek meg. Ezzel a nehézséggel mi magunk is szembesültünk korábbi vizsgálatainknál.
9. A 97. oldalon írja, hogy a dohányzás a psoriasis súlyosbodását okozza. Bizonyítottnak véli ezt az irodalmak tükrében? Milyen mechanizmussal hathat? A súlyos dohányzás vagy az enyhe mértékű is?

10. Az anti-MCV és az anti-CCP antitestek vizsgálata egyforma specificitású és szenzitivitású tesztek az RA diagnosztikájában. Miért választották saját kutatásukban az anti-MCV tesztet? A szöveti citrullinációnak az irodalom szerint van-e szerepe a psoriasis illetve a PsA pathogenezisében? A magas ACPA titer az RA diagnosztikájában 80-90%-os szenzitivitású, közel 100%-os pozitívást mutat és ez igaz az anti-MCV-re is. A Caspar kritériumok szerint differenciál diagnosztikai értéke van az RA PsA-tól való elkülönítésében. A szerző szerint az anti-MCV pozitívítás, mint a PsA-ra utaló jel azt jelenti, hogy újra kell gondolnunk az ACPA pozitívítás értékét az RA/PsA elkülönítésnél?

Dr. Gyulai Rolland eredményei közül az alábbiakat emelném ki:

1. Elsőként mutatták ki magyarországi psoriasisos populációban, hogy a TNF szupercsaládba tartozó TNFST15 gén egyik polimorfizmusa (rs6478109) és az ERAP1 gén rs27524 és rs30187 SNP-i, illetve a HLA-C gén rs10484554 SNP-je hozzájárulhatnak a pikkelysömörös hajlam kialakulásához.
2. Kimutatták, hogy a pikkelysömörös nem tünetes bőr fehérje szerkezete jelentős eltérést mutat a normál bőrhöz viszonyítva.
3. Elsőként igazolták, hogy pikkelysömörben a CD4+CD25+ regulátor T-sejtek funkcionálisan károsodtak, nem képesek az effektor T-sejtek megfelelő gátlására. Igazolták továbbá, hogy a pikkelysömörös betegek vérében a CD4+CD25- effektor T-sejtek között egy magas proliferációs kapacitással bíró populáció is jelen van, mely az egészségesek vérében nem mutatható ki. Az általuk szabadalmaztatott módszer segítségével a regulátor T sejtek izolálhatók a többi T sejt közül sejtfelszíni GARP expresszió alapján.
4. Igazolták, hogy az IL-1 szignál transzdukcióját végző IL-1R1 magasabb mértékben fejeződik ki psoriasisos effektor és regulátor T-sejteken, mint egészséges kontroll személyek T-sejtjein, illetve aktiváció hatására az IL-1R1 fehérje expressziója is magasabb a pikkelysömörös T-sejteken.
5. Igazolták, hogy a dohányzás és a psoriasis független rizikótényezők a periodontitis kialakulása szempontjából.

Mindent egybevetve, nem kétséges, hogy a hiteles adatokra épülő dolgozat, ill. a közlemények száma és színvonala megfelel a követelményeknek. Egyértelmű, hogy a PhD fokozat megszerzése óta eltelt időben Dr. Gyulai Rolland eredeti tudományos eredményekkel gyarapította a pikkelysömörrel kapcsolatos ismereteket. Mindezek alapján javaslom a disszertáció nyilvános vitájának kitűzését, továbbá a mű elfogadását.

Debrecen, 2017. 04. 19.



Dr. Szegedi Andrea

egyetemi tanár