

Dr. Takács István

A csontvázra ható genetikai és környezeti tényezők klinikai vizsgálata.

MTA doktori értekezés (2017)

véleményezése

A szokásos szerkezetű, 162 oldalas értekezést egy 5 oldalas rövidítések jegyzéke és 32 oldalas irodalom-jegyzék zárja le.

Az értekezés bő 1/3-át kitevő **bevezetésben** a jelölt részletesen áttekinti a csont-anyagcseréről és a csont átépülés mechanizmusáról alkotott korszerű nézeteket. Ezt követően ismerteti a csontrendszer megbetegedései, elsősorban az osteoporosis veleszületett és felnőttkorban kialakuló formáit, és ezek kialakulásának komplex mechanizmusait. Leírja az osteoporosis szövődményeit, továbbá megelőzésének, valamint a kialakult osteoporosis kezelésének lehetőségeit és a terápiás beavatkozások kockázatait, buktatóit.

Kiemelten foglalkozik a D vitamin hatásmechanizmusával, a csontra és csontrendszeren kívüli szervekre gyakorolt hatásának élettani és kórtani szerepével, beleértve a daganatok kialakulásában játszott szerepét. Részletezi a D-vitamin hiány néhány esetben nehezen felismerhető következményeit is.

Külön részt szentel a csontvázra ható genetikai és környezeti tényezők szerepének, és ezek felismerési lehetőségeinek ismertetésére. Az adatokat néhány csontszerkezeti eltérést, csont deformitásokat okozó ritka kórkép leírásával egészíti ki.

A bevezetés gondosan felépített, részletes, átfogó ismertetést nyújt, de néhány, nyilván a szerző által triviálisnak érzett esetben hiányzanak releváns irodalmi hivatkozások. Szintén hiányolom, hogy néhol a számos, gyakran (szükségszerűen) ellentmondó irodalmi adat ismertetését követően hiányzik azok rendszerezése, a szerző témáról javasolt állásfoglalása.

Az ábrák általában jól szerkesztettek és jól alátámasztják a mondanivalót, de két folyamatábra (3. ábra, 16. oldalon és a 8. ábra 25 oldalon) nehezen áttekinthető, a nyilakkal jelzett összefüggések nem adnak egyértelmű tájékoztatást, elsősorban csak a bonyolultság benyomását keltik. Az ábrán látható összefüggések sem mindig egyeztethetőek össze a fejezetben leírtakkal.

A **célkitűzések** világosak, kellően indokoltak, harmonikusan illeszkednek a bevezetésben leírtakhoz.

A tanulmány fő célkitűzései: a csontvázra ható genetikai és környezeti tényezők vizsgálata. Ezen belül elsősorban 7 kiemelt, az osteoporosis kialakulásáért felelősnek tartott gén szerepét célozza vizsgálni osteoporosisban szenvedő, valamint a kóros gént hordozó, de

tünetmentes egyéneken. Emellett célul tűzte ki környezeti tényezők, elsősorban a D vitamin szerepének vizsgálatát az osteoporosis kialakulásában és kezelésében.

A **módszerek** fejezet a megfigyelésekben részt vett **beteganyag** adatainak ismertetésével kezdődik. Az értekezésben leírt eredmények alapját nagyszámú betegen részben saját intézményben, részben hazai és külföldi kollaboráció segítségével végzett beavatkozások és megfigyelések adatai szolgáltatták. A betegek elsősorban osteoporosisban szenvedtek, de jelentős számban bevontak az osteoporosis kóros génjeit hordozó, tünetmentes beteget, valamint néhány ritka csontrendszeri megbetegedés képviselőit is. Átfogóan elemzi a tanulmányban való részvétel feltételeit, és részletesen ismerteti az eredmények értékeléséhez szükséges beteg-statisztikai adatokat.

Bár valószínűleg az értekezést háttérül szolgáló közleményekben megtalálható, az értekezésben a szerző kevés szót szentel a betegeken végzett beavatkozások, megfigyelések etikai megfontolásainak.

A vizsgálati **eljárások** fejezet korszerű, a célt jól támogató genetikai és analitikai módszerek széles tárházát öleli fel. Ezeket az értekezés kellő alaposággal, megfelelően tagolva ismerteti. Az adatok elemzéséhez szükséges statisztikai eljárások sokoldalúak, a célnak megfelelőek és azokat kellő részletességgel ismerteti.

Az **eredmények** fejezet gondosan kivitelezett kísérletekből, megfigyelésekből származó hatalmas adattömeget dolgoz fel. A fejezet jól tagolt, jól szerkesztett, a témához illeszkedően változatosan prezentált.

A fejezet kiemelt erényének tartom az észlelt életmódra gyakorolt hatására való következtetéseket, valamint a terápiás költséghatékonyság elemzéseket. Szintén pozitív hatást kelt az, hogy a fejezetben a szerző számos gyakorlati fontosságú, eddig nem elterjedten ismert, illetve elfogadott tényezőre is felhívja a figyelmet.

A nagy esetszámokon alapuló, statisztikailag gondosan elemzett adatok ismertetése végén a két egyedi betegleírás első olvasatra az értekezésben idegen-testnek tűnik, de jól illeszkednek az értekezés témájához, és a terápiás próbálkozások, ha nem is bizonyultak teljesen sikeresnek, gondolat-ébresztőek.

Némileg zavaró, hogy a fejezetben a saját eredmények és azok analízise mellett számos összevetés, hivatkozás található mások eredményeire, adataira. Ezek a bevezetésbe, vagy a megbeszélésbe való mondatok nehezítik annak megítélését, hogy mik voltak a szerző saját eredményei.

Az értékeléskor több esetben alkalmazott ANOVA-t az értekezésben szereplőnél kisebb esetszámokra optimalizálták; közismerten nagyobb esetszámok esetén pozitív irányba torzít. Jelen esetben, miután az analízis legtöbb esetben így sem mutatott szignifikáns eltérést, az eredmények inkább javítják az észlelt hitelességét.

A **megbeszélés** fejezet az eredmények leírásának tagolását követi; először a csontvázra ható genetikai, ezt követően a környezeti tényezők vizsgálata során nyert megfigyeléseit elemzi.

A csontrendszerre ható, a nemzetközi szakirodalom alapján az osteoporosis kialakulásában szerepet játszó gének jó részénél hitelt érdemlően kimutatta, hogy a gének eltérései, polimorfizmusa nem játszanak érdemi szerepet a kórkép kialakulásában, míg másoknál megerősítette azt és további adalékokat szolgáltat azok pathomechanizmusához. A megfigyelések jelentősen segíthetik a témában publikált nagyszámú, egymásnak ellentmondó adat közötti eligazodást, útmutatót adhatnak további célzottabb vizsgálatok elvégzésére, és sikeres diagnosztikai és terápiás eljárások kidolgozásához.

Az osteoporosis kialakulásában, megelőzésében és gyógyításában szerepet játszó környezeti tényezők vizsgálata során hitelt érdemlően kimutatja, hogy az osteoporosis megelőzésére és hosszabb távú kezelésére kidolgozott eljárások hazánkban statisztikailag kimutathatóan csökkentették a kórkép szövődményeit és jelentős mértékben költség-hatékonyak.

Számos újszerű adatot szolgáltat a lakosság osteoporosis kialakulása szempontjából kulcsfontosságú D vitamin ellátásáról. Kimutatja, hogy a jelenleg alkalmazott eljárások jó része alkalmatlan D vitamin ellátottság hiteles mérésére. Megbízható eredmények alapján útmutatót ad a D vitamin ellátottság elérését célzó biztonságos eljárásokhoz. Megfelelően igazolt útmutatót ad egyéb, az osteoporosis kezelését segítő, elsősorban hormonális és immunológiai eljárás megtervezéséhez és kivitelezéséhez.

A **saját eredmények** közül kiemelendő, hogy

- számos gén (VDR, IL6, IGF-I, GPR117, SP-7, ADO2), illetve gén polimorfizmus (IL-1ra, CaSR), melyeknek a nemzetközi szakirodalom az osteoporosis kialakulásában szerepet tulajdonít, valójában nem vesznek részt kimutathatóan a kórkép kialakításában.
- Ugyanakkor elsőként bizonyították néhány gén (TNFSF11, TNFSF11B, LRP5) polimorfizmus és az osteoporosis kialakulása közötti korrelációt.
- Hézagpótló, nagy esetszámú elemzéseket végeztek az osteoporosis kezelésének és a megelőzés hatékonysága területén.
- Számos újszerű adatot szolgáltatott a D vitamin ellátottság vizsgálati módszereiről, és ajánlásokat dolgoztak ki a D vitamin ellátottság megbízható, rizikómentes eléréséhez.
- Újszerű eljárást dolgoztak ki a FIO és a von Gierke betegség kezeléséhez.

Összefoglalva: az értekezés logikusan felépített, gondosan szerkesztett, gördülékeny stílusú, olvasható, gyakorlatilag mentes a tipográfiai hibáktól. A szakkifejezéseket következetesen, az ajánlásoknak megfelelően használja. Az ábrák – a korábban említett kivételektől eltekintve – jól szerkesztettek, könnyen áttekinthetők, minden lényegi információt tartalmaznak. Ugyanakkor az olvasást nehezítik a dupla sorközzel írt apró betűk,

és az, hogy a szöveg helyenként, elsősorban a bevezetésben, nem eléggé tagolt; néhány bekezdés több oldalra is kiterjed.

Bár az értekezés alapjául szolgáló kísérletek jó része széleskörű hazai és nemzetközi kollaboráció keretében történt, a megfigyeléseke leíró tudományos közlemények *valószínűsítik a jelölt jelentős részvételét a munkában*. A jelölt értekezés témájában megjelent közleményei, zömmel nemzetközileg elismert tudományos folyóiratokban jelentek meg. A közlemények nagy részében a jelölt első, illetve a munkacsoport vezetésre utalóan utolsó szerző. A cikkek zömében a szerzők száma a ma „divatosnál” visszafogottabb, ami további adalékul szolgálhat a szerző érdemi részvételére a munkában.

Mindezek alapján javaslom Dr. Takács István doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását.

Dr. Csernus Valér
egyetemi tanár
az MTA doktora
a Német Tudományos Akadémia
rendes tagja