

Opponensi vélemény Dr. Takács István „A csontvázra ható genetikai és környezeti tényezők klinikai vizsgálata” című MTA doktori pályázatáról

Takács István MTA doktori disszertációját teljes terjedelmű értekezés formájában készítette el. A disszertáció a formai követelményeknek megfelel. A benyújtott munka 200 oldalas, melyből a jelölt munkáját bemutató rész ábrákkal és táblázatokkal 154 oldal.

A disszertáció gépelési hibát, elírást csak néhány helyen tartalmaz, ezek azonban egyes esetekben az adott mondat értelmét megváltoztatják. Alább néhány példa:

9. oldal 8. sor (és a Tézisekben is): „A leggyakoribb csontbetegség az osteoporosis esetében, kutatásaink döntően a genetikai okok meghatározására irányultak.” Helyesen: A leggyakoribb csontbetegség, az osteoporosis esetében kutatásaink döntően a genetikai okok meghatározására irányultak.

9. oldal 11. sor: „Ekkor írták le, azt a később visszavont megfigyelést...” Helyesen: Ekkor írták le azt a később visszavont megfigyelést...

15. oldal 5. sor: „...korán, már a harmadik dekádban megkezdődhet.” Nincs ilyen magyar szó. Helyesen: Az élet harmadik évtizedében, vagy 20-30 éves kor között.

17. oldal 1. sor: „Az ösztrogénhiányban kialakuló változások igen szerteágazóak. Gátolják a csont...” Az ezt követő néhány sor azonban nem az ösztrogénhiány, hanem az ösztrogének hatását írja le. Az ösztrogénhiánnyal kapcsolatos rész 8 sorral később kezdődik.

19. oldal 4. ábra: r1 nem megfelelően van jelölve az ábrán, így a képlet sem értelmezhető.

34. oldal 12. sor: „A D-vitamin hiány egy civilizációs megbetegedés.” Helyesen: A D-vitamin hiány civilizációs megbetegedés.

A szérum 25OHD-szintet egyes helyeken ng/ml, másutt nmol/l-ben adja meg. Például a 42. oldal 9. sorában és 18. sorában. Azonos mértékegységre történő átváltásuk az összehasonlítást könnyítette volna.

48. oldal 6. sor: „Az elváltozások jellemzően a teherviselő csontokon alakul ki.”

54. oldal, I.2.2. fejezetcím: „Az osteoporosisal összefüggésbe kandidáns gének”

Az 54. oldalon és a tartalomjegyzékben az I.2.2 fejezet alfejezetei a logikus I.2.2.1. helyett I.2.1.1-gyel kezdődően, I.2.1.1-től I.2.1.1.7-ig terjednek (elszámozás).

63. oldal 19. sor: „...miatt a kezelést többször esetben meg kellett szakítani.”

A 81. oldalon a III.2.1.1. alfejezet címe félrevezető. Itt valójában nem a „genetikai tényezők vizsgálata során alkalmazott laboratóriumi módszereket” írja le, hanem a vizsgált személyek csont-anyagcseréjét jellemző paraméterek laboratóriumi vizsgálatát. A genetikai vizsgálatok leírása a III.2.3. fejezetben található.

84. oldal 12. sor: „...gélen 120 Voltos feszültségen...” Helyesen: ...gélen 120 voltos feszültségen.

84. oldal 19. sorban és még több helyen a disszertációban „...Bowcock és mts.-ai által ...” A mts.-ai rövidítés helyett a „munkatársai” szó kiírása 4 karakterrel hosszabb, a 162 oldalas dolgozatot nem egészen fél sorral hosszabbította volna meg.

96. oldal 3. sor: „...az életévek minőségéhez viszonyítva kifejeztük ki nemzetközi hatékonysági mérést alkalmazva...”

106. oldal 13. táblázat: az AA, AS, SS rövidítések magyarázata a táblázat szövegében nincs megadva.

Néhány megjegyzés a disszertáció megállapításaival kapcsolatban:

A 9. oldalon környezeti tényezőként említi az osteoporosis gyógyszeres kezelését. Az 58. oldalon ezt azzal indokolja, hogy „a már beteg csontvázra ható legerősebb környezeti tényező a gyógyszeres kezelés”. Nem vitatva a vizsgált kérdés jelentőségét, a gyógyszeres kezelés mint környezeti tényező megkérdőjelezhető.

A 12. oldal 1. ábra címe „Az osteoporosisok beosztása kóreredet alapján”. A fő csoportok alatt a kórképek felsorolása közel sem teljes, ezek inkább az adott csoportra jellemző példáknak tekinthetők.

A 26. oldalon a reszorpció gátló kezelések között első helyen tárgyalt női hormonpótló kezelés (HPK), az utóbbi időben használt nevén MHT, 10 soros ismertetése erősen leegyszerűsített. Maga a lehetséges kezelési alternatívákat áttekintő összefoglaló azonban kiváló; egyedül az MHT vonatkozásában nem lehet az utóbbi évek többszörös koncepcióváltását ilyen tömör formában jól visszaadni.

A 38. oldalon a rachitis csont-eltéréseinek részletes ismertetése olvasható. Ezek tankönyvi adatok.

A 39. oldalon leírtak kiegészíthetők azzal, hogy a D-vitamin immunrendszeri és autoimmun betegségekkel kapcsolatos hatásait hazai kutatók az elsők között valószínűsítették (Ann Rheum Dis 69:1155-1157, 2010, Cell Mol Immunol 8:243-247, 2011).

A 43. oldalon a pajzsmirigyhormon-pótlás analógiáját hozza arra, hogy a D-vitamin pótlását individualizálni kellene. A két állapot azonban nem közelíthető meg azonos módon, mert a hypothyreosis prevalenciája egy nagyságrenddel kisebb a D-vitamin hiány prevalenciájánál. A „preventív” adagot tartalmazó, korábbi ajánlások a populációs szintű prevencióhoz próbálták meg adatot szolgáltatni.

Kérdéseim:

A 42. oldal 18. sorában arról ír, hogy „Az utóbbi években megjelent metaanalízisek a colon és colontumor esetében találtak összefüggést...”. Milyen két betegség esetében találtak összefüggést?

A 43. oldalon ezt írja: „Ugyanakkor fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a napsugárzás hatása nélkül az ideális D-vitamin ellátottság nem érhető el. Ezért a szélsőségektől mentes, bőrkímélő napon tartózkodás a cél. Tizenöt percig az arcot és a fedetlen végtagokat érő, nyári, 10 és 18 óra közötti UV-B sugárzás körülbelül 2-3000 NE D-vitamin képzéséhez elegendő*. Szerencsére ez az UV-B adag még nem fokozza a bőrrák kockázatát*.”

A *-gal jelzett helyeken hivatkozás megadása szükséges.

A 43. oldal 11 sorában a 16-18 óra közötti időt nem tartja megfelelőnek D-vitamin termelő hatás szempontjából, ugyanakkor a 16. sorban a napozásra ajánlott időtartam ezt az időszakot is tartalmazza.

A 48. oldalon utal rá, hogy fibrogenesis imperfecta ossiumban a melphalan kezelés kedvező hatású lehet. Ez felveti a csont-eltérésekben vérképzőszervi eredetű humoralis mediator szerepét. Elképzelhetőnek tartja-e ezt?

A hosszú távú gyógyszeres kezelés hatékonyságáról szóló fejezetben felhasznált OEP adatok mennyire megbízhatóak? Biztosra vehető-e, hogy a kiváltott gyógyszereket minden esetben bevették a betegek?

A 127. oldalon megállapítja, hogy az osteoporosisos betegek mortalitása kisebb, mint a teljes populációé. Kérem, fejtse ki, hogy milyen következtetést lehet levonni ebből.

Véleményemet az alábbiakban foglalom össze:

Az értekezés világos, jól követhető. A jelölt alaposágát mutatja a jól áttekinthető szerkezet, és az, hogy logikusan egymásra épülő kérdésekre keres választ. Az ábrák világosak, jól átgondoltak. A statisztikai feldolgozás alapos, körültekintő. A latin és a magyar elnevezések használata arányos, ideálisnak mondható. Az disszertáció a jelölt neves nemzetközi folyóiratokban közölt eredményeit mutatja be. Különösen figyelemre méltóak azok a vizsgálatok, amelyeket az osteoporosis genetikai hátterének tisztázására nemzetközi viszonylatban is elsőként, vagy az első között végzett (a D-vitamin receptor (VDR) gén polimorfizmusának és az IL-1 receptor antagonist VNTR polimorfizmusának vizsgálata, az IL-6 gén át nem íródó régiójában található VNTR polimorfizmus vizsgálata, az IGF-1 gén vizsgálata, a Ca-szenzor receptor gén A986S polimorfizmus vizsgálata, a TNFRSF11B (osteoprotegerin) és a TNFSF11 genotípus és BMD közötti összefüggés vizsgálata, és a low density lipoprotein receptor related protein 5 (LRP5) polimorfizmus (1 SNP) és femur BMD összefüggésének vizsgálata). A disszertáció egyik legérdekesebb része az osteoporosis kezelés gyakorlati hatékonyságának vizsgálata. Az osteoporosis kezelésében jó compliance-ű csoportnak jelentős egészségnyeresége, és az ellátórendszernek jelentős ráfordítás-csökkenése volt már a kezelés első feléve után. A gazdaságossági számítás alapján jelentős pozitív ár-érték-arány nyereséget tudott kimutatni; bizonyította, hogy az osteoporosis kezelés költséghatékony. Bizonyította a napi, a heti és havi D3-pótlás egyenértékűségét. Elegáns módon valószínűsítette, hogy az egyik vizsgált SNP az osteoprotegerin génben nem oka, hanem markere a gén csonthatásának.

A felsorolt új megfigyelések mind nagy jelentőségűek, hozzájárulnak a csont állomány minőségének megváltoztatása útján ható pathogenetikai tényezők jobb megértéséhez és azok befolyásolásához.

Takács István az experimentális és klinikai osteologia és endokrinológia nemzetközileg elismert képviselője. Teljesítménye alapján messzemenően alkalmas az MTA doktora cím elnyerésére. Nyilvános vita kitűzését, a mű elfogadását javaslom.

2017. október 10.



Dr. Nagy Endre
egyetemi tanár