Opponensi vélemény

Zsoldiné Dr. Urbán Edit „Klinikailag fontos humán patogén anaerob baktériumok diagnosztikája és antibiotikum rezisztencia vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről

Zsoldiné Dr. Urbán Edit az anaerob baktérium fertőzések nemzetközileg elismert diagnosztikai és tudományos központjának, az SZTE Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetének meghatározó szakembereként a rutin tevékenység mellett gyakorlat orientált kutatásokat folytatott, amelynek eredményeit a jelen értekezésben foglalta össze. Tevékenységének spektruma jól követhető a tartalom decimális beosztásából, a módszertani fejezet jól tükrözi az igen széleskörűen alkalmazott vizsgálati módszereket. A munkásság három ágra különül, a *Clostridioides difficile* adatokra bizonyos évekből, *Bacteroides/Parabacteroides* csoport feno- és genotípusos vizsgálatára és MALDI-TOF tömegspektrometriás elemzés fejlesztésére. Az eredmények fejezet igen nagy mennyiségű adatot mutat be 39 táblázatban, amelyek között jóneháány kifejezetten nagyméretű. Ábrákban sem szűkölködik az értekezés. A főbb megállapítások, újdonságok fejezet öt oldala túl hosszú ahhoz, az olvasóban átfogó kép alakuljon ki a tudományos eredményekről.

Saját „home-made” PCR módszerrel vizsgálták a toxinok termeléséért felelős géneket és azok elváltozásait. Vizsgálták a *C. difficile* ribotípusok elterjedésének térbeli és időbeli változásait. Hazai viszonylatban már 2007-ben igazolták az O27 ribotípus előfordulását. A munka- és időigényes gold standard citotoxicitási vizsgálatakhoz képest igazolták a kezelésekhez jóval hamarabb eredményt biztosító, antigén alapú toxinazonosítás diagnosztikai megbízhatóságát. A jelölt eredményei alapján a *C. difficile* fertőzések kezelésére hatékony antibiotikumoknál nem kell tartani a rezisztencia fokozódásától.

A *Bacteroides/Parabacteroides* csoportban a cefoxitin, tetracyclin és moxifloxacin rezisztencia aránya erősen függ attól, hogy melyik fajt vizsgálják. Saját „home-made” PCR módszerrel vizsgálták a *B. fragilis* eneterotoxinok termeléséért felelős géneket. Multidrog-rezisztens törzseket írt le.

Az anaerob területen szerzett tapasztalatait MALDI-TOF tömegspetrometriás adatbázis fejlesztésében hasznosította.

Az értekezés alapján a jelölt új eredményeinek az alábbiakat tartom:

- Földrajzi-régiós alapon kimutatta a *C. difficile* járványos megjelenését, terjedését
- A *Bacteroides/Parabacteroides* törzsek rezisztenciaviszonyaiban európai szintű összehasonlítást végzett és régiós különbségeket tárt fel.
- Bizonyította a MALDI-TOF tömegspektrometria igen nagy pontosságú, faj szerinti identifikáló képességét a *B. fragilis* csoport tagjai körében, valamint egyedi tömegspektrummal rendelkező, saját izolálású törzsekkel fejlesztette a diagnosztikus azonosítás alapjául szolgáló a tömegspektrometriás adatbázist.
- MALDI-TOF tömegspektrometriai adatbázist alkalmassá tette a *Cutibacterium acnes* faj különböző kórokozó és nem kórokozó típusainak és szubtípusainak elkülönítésére.

Észrevételek, kérdések:

- Tekinthető-e a *C. difficile* az antibiotikum era „emerging" azaz újonnan kialalkuló betegségének, mióta okoz emberi megbetegedéseket? A *C. difficile* betegségek fő kockázati tényezője az intesztinális mikrobiota kolonizációs rezisztenciájának megszűnése. A különböző intesztinális mikrobiota típusok egyformán védenek-e *C. difficile* betegséggel szemben? Milyen mechanizmusok játszanak szerepet az antibiotikus kezelés hiányában kialakuló *C. difficile* megbetegedésekben?
- A jelölt százalékos adatai az O27 járványtörzs elterjedését mutatják. A legfrissebb adataiban jelentkező visszaesést mi okozza, a vizsgálat varianciája vagy tendencia változás áll a háttérben? Az értekezés alapján elsősorban a hatékonyabb toxin termelő képesség fokozza a járványos elterjedést, minek köszönhető mégis, hogy az utóbbi években nőtt biodiverzitás. Ha van egy sikeres klón, akkor nem azt várnánk egyre dominánsabbnak? Állhat-e a biodiverzitás növekedése mögött a járványos terjedés hatékony visszaszorítása és szórványos esetek arányának emelkedése.
- A jelölt adatai alapján a *C. difficile* rezisztenciaviszonyai a várakozásoknak megfelelően elég stabilnak tűnnek. Mi lehet a patogenetikai a szerepe az észlelt korezisztenciabeli különbségeknek a különböző típusok között, olyan antibiotikum párok (pl. makrolid/linkózamid) között, amelyek terápiás együtt alkalmazása nem valószínű? Ugyanez a kérdés felmerül a rifampicin rezisztenciában megfigyelt növekedésről is. Rifampicin kúraszerű alkalmazása fokozza-e a *C. difficile* betegség kockázatát, pl. antituberkulotikus kezelés alatt?
- A diszkussziós fejezetből derül ki egyértelműen, hogy a *Bacteroides/Parabacteroides* törzsek extraintesztinális fertőzésekből származtak, míg vizsgált enterotoxinoknak az intesztinális hatásait említi a szakirodalmi háttérben. Milyen kórfolyamati szerepe van

ezeknek a toxinoknak az extraintesztinális fertőzésekben? Milyen arányú ezen enetrotoxin géneknek az intesztinális hordozása? Mivel magyarázható, hogy a fekális mikrobiota transzplantációban nem alakulnak ki ezen enterotoxinoknak tulajdonított komplikációk annak ellenére, hogy a donor székleteket nem szűrik ilyen irányban?

- Az európai felmérésben mivel magyarázható, hogy a *Bacteroides/Parabacteroides* moxifloxacin rezisztenciában a skandináv törzsek szerepelnek legrosszabbul, amikor szinte minden rezisztencia adat náluk szokott a legalacsonyabb lenni.

Az MTA doktori értekezés tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános védés kitűzését.

Dr. Kónya József
egyetemi tanár
MTA doktora