

Lektori vélemény

Dr. Molnár Mária Judit

Új eredmények a Neuromusculáris Betegségek Molekuláris Diagnosztikája és Terápiája területén

című akadémiai doktori értekezéséről

Dr. Molnár Mária Judit mintegy 20 éves kutatómunkájának legjelentősebb eredményeit foglalja össze dolgozatában, melynek témája a mitokondriális eredetű neuropszichiátriai betegségek, az izomdisztrófiák és a herediter neuropathiák kóreredetének molekuláris vizsgálata. A Jelölt kutatási tevékenységének progresszivitása és aktualitása kétségtelen, a dolgozattól egyértelműen kiderül, hogy szakterülete igen komplex felkészültséget és metodikai ismereteket követel. Olyan betegségek patomechanizmusával foglalkozik, melyekkel kapcsolatos ismereteink meglehetősen hiányosak, ugyanakkor ezeknek a speciális kórképeknek a vizsgálata szélesebb körű kérdések megválaszolására is alkalmas lehet (pl. génterápiával kapcsolatban). Az értekezésben bemutatott kutatási eredmények alapján olyan jelentőségű, új és eredeti megállapítások fogalmazhatók meg, melyek az említett kórállapotokhoz kapcsolódó ismereteket meghatározó mértékben gazdagítják mind tudományos, mind pedig klinikai szempontból.

Ami a dolgozat formai részét illeti, magyar nyelven íródott, terjedelme megfelelő, referencialista nélkül 132, azzal és egyéb kiegészítő fejezetekkel együtt 170 oldal. Az értekezésben található ábrák és táblázatok külön listája nem található ~~szerepel~~, saját számolás alapján 25 táblázat és 51 ábra segíti az adatok rendszerbefoglalását, illetve az eredmények professzionális szemléltetéséhez és átláthatóbbá tételéhez nagymértékben hozzájárulnak. Az érthetőséget talán még jobban szolgálták volna részletesebb ábra és táblázat magyarázó szövegek, melyek a legtöbbször rövid címekre korlátozódnak és a legtöbb esetben a képen alkalmazott rövidítések, illetve kiemelő eszközök jelentésének magyarázata is elmarad.

Tartalmilag 32 tudományos folyóiratban publikált közlemény képezi a disszertáció igen színvonalas anyagát. A referencialista 228 publikációt tartalmaz, mely a Jelölt irodalomban való jártasságát tükrözi, a terjedelemhez viszonyítva arányos nagyságú, ugyanakkor a szövegben alkalmazott hivatkozások angol és magyar formája váltakozik kissé zavaró módon (két szerző esetén „X és Y”; kettőnél több szerző esetén „Z et al”). A dolgozat magyar nyelvű szövegében szintén változó módon használta a szerző az angol nyelvterületen alkalmazott tizedespontot, valamint a magyar nyelvben használt tizedesvesszőt. A téma specialitásából adódóan a Jelölt rendkívül sok idegen kifejezést használ, melynek egy része elkerülhetetlen és korrekt formában történik, azonban számos szó esetében kifogásolható a helyesírás (pl.:oxiydase-9.oldal; polymorphismus, cardiologiai vizsgálat stb.), illetve néhány alkalommal a megfelelő magyar kifejezés szerencsésebb lett volna (pl.: mitokondriális network, germ-line stb.). Nagyon jól segíti az olvasót a rövidítések jegyzéke a dolgozat végén, azonban a disszertációban több

alkalommal előfordul, hogy egy betűszó használata az előtt kerül említésre, hogy a jelentése kiderülne (pl.: 64. oldal- CMR_{GLU}).

A dolgozat tagolása megfelelő: a téma bevezetése, a módszerek és az eredmények ismertetése, valamint a diszkusszió 5 nagy fejezetben kerül bemutatásra, a fejezeteken belül bevezetett alfejezetek jól segítik a szöveg gördülékenységét. Általánosságban megjegyezendő, hogy az igen magas színvonalú tartalomhoz képest a formai kivitelezés kissé elmarad, ami azonban a dolgozat szakmai értékét nem rontja.

A jelölt tudományos kvalitása és mérhető szcientometriai teljesítménye az MTA Orvosi Osztályának a benyújtáskor érvényes követelményeinek megfelel, valójában azt meghaladja. A pályázat alapját képező munkák adatainak hitelességét illetően kétely nem merül, erre biztosíték a pályázó munkahelye, eddigi pályafutása, a társszerzők személye valamint a közleményeket publikáló hazai és nemzetközi folyóiratok lektorálási és szerkesztőségi mechanizmusa. Az alábbiakban a részletes vélemény fejezetenként tárgyalva, valamint az opponensi kérdések kerülnek ismertetésre.

Bevezetés és Célkitűzések valamint Előzmények és Irodalmi összefoglalás

Ebben a rövid bevezető fejezetben a Szerző nagyon szűk terjedelemben foglalja össze munkájának jellegét és körülményeit. Utalást tesz a kutatási tevékenységhez köthető biobank fejlesztésére is, melynek további sorsáról a dolgozatban később egyáltalán nem esik szó. A Célkitűzések – talán kissé szokatlan módon- néhány sorban kerülnek ugyanebben a fejezetben megfogalmazásra. Véleményem szerint jobban illeszkedett volna ez a rész a Módszerek és az Eredmények fejezetek közé és konkrétabb kifejtése hatékonyabban segítette volna az olvasót a vizsgálatok jelentőségének megértésében.

Kérdés: Milyen eredményekről tud beszámolni a Jelölt a NEPSYBANK alapítását illetően?

Az irodalmi áttekintés átfogó ismereteket nyújt a vizsgálat tárgyát képező betegségekről, azokkal kapcsolatos kutatási eredményekről, valamint a még megválaszolásra váró kérdésekről. Az irodalmi adatok bemutatása a mitokondriális eredetű zavarokkal kapcsolatos betegségekkel kezdődik. A bonyolult és speciális témakör ismertetését a Jelölt sikeresen oldja meg. A következőkben az izomdisztrófiák klasszifikációja, kóreredete és terápiás lehetősége kerül részletezésre. Az alfejezet igen hatásosan mutatja be a terápiás kihívásokat, demonstrálja az eddigi eredményeket és rávilágít a további kutatások szükségességére. Az utolsó alfejezetben a hereditér neuropathiákkal kapcsolatos irodalmi adatok összefoglalása olvasható. Nem igazán egyértelmű, hogy az alfejezet első megállapítása, mely szerint a hereditér neuropathiák előfordulási gyakorisága 1:2500, milyen földrajzi területre vonatkozik és irodalmi hivatkozás sem szerepel a mondat végén. Ugyanígy hiányolom a forrás megnevezését a roma populációra vonatkozó adatokkal kapcsolatban is (27. Oldal). A bekezdés címében használt „Roma neuropathiák” kifejezést nem tartom szerencsésnek (divatos kifejezéssel „politikailag inkorrekt”) és sok szempontból félrevezető lehet. Mivel a fejezetből egyértelműen kiderül, hogy mire vonatkozik a szókapcsolat, javasolható a „roma populációban gyakori neuropathiák” kifejezés. A bekezdés záró mondata, mely szerint „Vizsgálatainkkal a fent említett roma neuropathiák hazai feltérképezését

céloztuk” csak részben teljesül az Eredmények fejezetben, mivel az ott ismertett adatok inkább esettanulmányoknak tekinthetők, mint epidemiológiai vizsgálatnak.

Módszerek

A Módszerek ismertetése kapcsán szembesülhetünk azzal a leginkább, hogy a Jelölt milyen komplex kutatási tevékenységet végzett és milyen szerteágazó metodikai ismeretekkel rendelkezik. A sokféle kutatási módszer összefoglaló bemutatása nem egyszerű feladat, a vizsgálati személyek különböző kutatási projektben való részvételét szerencsésebb lett volna didaktikai szempontból táblázat formájában bemutatni. Így különböző vizsgálati populációról más és más információ került megemlítésre nem mindig követhető módon. A 334 beteghez tartó 150 kontroll személy adatairól például semmilyen adat nem került közlésre, a 631 beteg 3243G mutációt elemző vizsgálatban pedig csak az átlagéletkort ismertük meg a vizsgálati populációról.

Kérdések:

-A sonoporációs Fázis I. vizsgálatban a személyek írásban nyilatkoztak arról, hogy egészségesek. Az adatok értékelésében nem okozott-e nehézséget az alanyok esetleges ismeretlen betegsége?

- Az egér oocytákkal végzett kísérlet sorozat hol történt? A Jelölt milyen munkafolyamatban vett részt?

- A dolgozatban több helyen esik szó a heteroplasmia jelenségéről. Metodikailag hogyan oldható meg a heteroplasmia mérése/becslése?

- A roma populációban végzett vizsgálatok esetén hogyan igazolták a roma származást? Történt-e genetikai vizsgálat a roma származás validálására (pl.: alapító mutációk azonosítása)?

Eredmények

A fejezet a mitochondriális betegségekkel kapcsolatos új eredmények bemutatásával kezdődik. Az első két eset ismertetése kapcsán **kérdésem:**

kijelenthető-e egyértelműen, hogy az azonosított mutációk és a fenotípus között direkt összefüggés áll fenn? Milyen további vizsgálatokkal lehetne megerősíteni az összefüggést?

A 3. Esettel kapcsolatos kérdésem:

- hogyan lehetséges az, hogy az izomból izolált mtDNS mutációja a vérből izolált mtDNS-ben nem volt kimutatható?

A 4. Eset bemutatása során az anya és a gyermek vizsgálata kiterjed arra is, hogy a kelet-ázsiai populációra jellemző B haplocsoportba tartoznak (48. oldal). Később, az 57. oldalon szintén bemutatásra kerül hasonló vizsgálati eredmény.

Mi ezeket a vizsgálatoknak a jelentősége? Hogyan illeszthetők az eredmények diszkussziójába?

A 4.1.2. alfejezet az A8344G mutációhoz társuló fenotípus variációkkal foglalkozik. A családfaelemzéssel kiegészített esetismertetés számos szakmai érdekességgel szolgál. A depressziós pontszámok alakulása valóban figyelemreméltó incidenciát mutat a vizsgálat tárgyát képező neurológiai szindrómával, azonban mindenképpen meg kell említeni, hogy a genetikai eltérés és a pszichiátriai tünet közötti

kapcsolat tényeken alapuló bizonyítás hiányában csak teoretikus lehet. Mind az eredmények, mind pedig a megbeszélés fejezetben hiányolható annak felvetése, hogy a depressziós tünetek más módon is társulhatnak akár családi mintázatot alkotva (pl.: tanulás útján), illetve pszichogén módon (tekintettel a súlyos, életminőséget befolyásoló kórállapotra), akár más genetikai faktorok együttes előfordulása esetén.

Kérdés: Történt-e vizsgálat a komorbiditási (pl.: pszichiátriai), illetve gyógyszerszedési tényezőkre vonatkozóan?

A 4.1.6. fejezetben egy igen nagyszabású hazai genetikai epidemiológiai vizsgálat eredményei kerülnek ismertetésre. A bevezető részben olvasható adatok talán jobban illeszthetők a Módszerek fejezetbe, a rendkívül érdekes és értékes eredmények azonban professzionális szinten kerülnek bemutatásra.

Az izomdisztrófiában szenvedő betegek esetei értékes részét képezik a dolgozatnak. A legtöbbször színes nyomtatásban készült jó minőségű szövettani képek igényes szinten illusztrálják a súlyos kórképekhez társuló pathológiai elváltozásokat. A betegség kezelésével kapcsolatos állatkísérletes adatok szintén kiemelkedő kutatási teljesítményről tanúskodnak.

Kérdés: Hogyan magyarázható az a megfigyelés, mely szerint a 10. és a 180. nap között a plazmid DNS szint 92%-os csökkenése mellett a β -gal 67%-os csökkenése volt mérhető?

Az eredmények utolsó részében a hereditær neuropathiákkal kapcsolatos szintén összetett vizsgálatsorozat kerül bemutatásra. A PMP22 duplikáció, valamint az autoimmun kórképek társulásával foglalkozó tanulmányhoz kapcsolódóan **kérdésem: mi a véleménye a Jelöltnek arról, vajon primer autoimmun betegségekben milyen gyakori a neuropathia, illetve a mitochondrialis mutációk előfordulása?**

Megbeszélés

A Megbeszélés fejezetben a Jelölt elhelyezi eredményeit a nemzetközi irodalomban és rávilágít azok újszerűségére, eredetiségére. A 124. oldalon az 5.6.4. alfejezetben tett kijelentés, mely szerint „a bevezetésben felsorolt 25 gén szűrése a klinikai gyakorlatban megvalósíthatatlan” korrigálnám azzal, hogy „megvalósíthatatlan egyelőre, de a módszerek fejlesztésével és egyre olcsóbbá válásával a közel jövőben valószínűleg nem jelent majd problémát akár a teljes genom individuális mérése sem.”

Kérdések:

- Azokban az esetekben, ahol a tünetek felnőttkorban jelentkeztek és genetikai eltérést sikerült igazolni, mi a magyarázata annak, hogy a fenotípus csak felnőtt korban válik kórossá?
- A genetikai epidemiológiai eredmények alapján elmondható, hogy a magyar adatok a taiwani és a franciáországi adatokkal mutatnak legerősebb korrelációt. Hogyan magyarázza ezt a Jelölt?
- Az izomdisztrófiák génterápiája elé nagyon nagy várakozással tekint a szakma és a kísérleti eredmények biztatóak. Milyen egyéb területről ismer a Jelölt jelentős eredményeket a génterápia alkalmazásával kapcsolatban?

Összefoglalva: a jelölt gazdag pályázati anyaga a beadás idején eredeti kutatásokat tartalmazó publikációkra és azokat összefoglaló tézisekre épül, mely a hazai neuromusculais betegségek alap és klinikai kutatás kimagasló munkájának tekinthető. Jelentős, originális, a mindennapi klinikai gyakorlatban is hasznosítható eredményekkel gyarapította az általa művelt hazai és nemzetközi tudományterületet. Dr. Molnár Mária Judit hosszabb időn át következetesen folytatott vizsgálatait, eredményei bizonyítják jelentős kutatói tevékenységét, teljesítménye és disszertációja egyértelműen megalapozzák az MTA doktora címre jelölést, ezért a kérdések megválaszolása után pályázatának elfogadását, számára a doktori cím odaítélését javaslom.

Tisztelettel

Prof. Dr. Faludi Gábor
egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem,
Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály

Budapest, 2011 január 13.