

MTA doktori értekezés bírálata

Cím: „**The role of molecular genetics in exploring the pathogenesis of multiple sclerosis**”

Szerző: **Kálmán Bernadett**

Kálmán Bernadett angol nyelvű, 147 oldalas értekezése 20 db ábrát, 31 db táblázatot, 280 irodalmi hivatkozást, és egy jól szerkesztett, magyar nyelvű tézis összefoglalót tartalmaz. A több mint 15 éves, döntő többségben külföldön végzett, bemutatásra kerülő tudományos tevékenység sajátosan egyéni, személyes jellegét mutatja, hogy Kálmán doktornő a 33 db, magas színvonalú cikke közül 17-ben első, 15-ben utolsó, és csupán egyben utolsó előtti szerző. Emellett egy könyv fejezetben első társszerző, míg egy 2007-es kézikönyvnek első személyes társszerzője. Mindezek a „száraz” adatok is jelzik, hogy Dr. Kálmán Bernadette a sclerosis multiplex (SM) kutatás nemzetközileg elismert, számon tartott kutatójává vált a külföldi munkássága során. Ezekhez, - ezt a legnagyobb elismerés hangján mondom,- döntő részben saját maga teremtette meg a munka és pénzügyi feltételeket, ami egy amerikai „bennszülöttnek” is becsületére vált volna.

Az értekezés három területet vizsgál az SM patogenezisének genetikai eszközökkel történő feltárásához: 1.) a gyulladáshoz és neurodegenerációs folyamatokat szabályzó molekulákat, 2.) a kemokin ligandokat, 3.) a mitokondriális molekulákat és mechanizmusokat. A címben jelzett „molecular genetics” fogalmat kettős értelemben használja. Egyrészt fel akar tárni valódi „genetikai”, gének által kódolt, egyéni, családi vagy csoportjellemzőket, amik megnövelik a fogékonyságot az SM iránt, másrészt felhasználja a molekuláris genetikai technikai módszereit különböző DNS és RNS vizsgálatokban. Új terápiás célpontok felderítése érdekében különböző szuszeptibilitási gén lokuszok kapcsoltságát, egyes SM-el asszociált gének expresszióját, továbbá azok termékeiket vizsgálta nukleáris és mitokondriális gén és fehérje szinten. Munkáiban eredményesen és magas szinten alkalmazta a molekuláris és populáció genetikát, sejtbiológiát, fehérje analitikát és komplex statisztikát korszerű

módszereit. Az értekezés formai kivitelezése igényes. Angol nyelvezte egy hivatásában örömet lelő, elkötelezett, harmonikus személyiségű tudományos kutató magas szintű megnyilvánulása.

A több mint 800 észak-amerikai, de európai eredetű család, több mint 3000 SM-es fehér betegén végzett, közel húsz évet kitevő vizsgálatainak új eredményei a következők:

- 1. A 17q11 régióban a CCL2-CCL7, CCL15 és CCL3 β kemokin génekben több, az SM-el asszociálódó allél kombináció/haplotípus jelenlétét mutatta ki SNP szűréssel.*
- 2. Az mRNS expressziós vizsgálatai a CCL2, CCL7 és CCL8 molekulák jelentőségét erősítik meg a plakkokban.*
- 3. Az értekezés mtDNS haplotípusok közül SM-ben a J* haplotípussal meglevő asszociálódódiacót emeli ki.*
- 4. A Complex I molekula mtDNS és nDNS által kódolt génjeinek vizsgálata során azt találta, hogy az SNP variánsok és haplotípusok a Complex I NDUFS5, NDUFS7 és NDUFA7 nDNS által kódolt génjeiben mutatnak asszociációt az SM-el.*
- 5. Krónikus gyulladós plakkokban a Complex I aktivitás csökkenését és az apoptózis regulációban résztvevő molekulák abnormális expresszióját a gyulladás okozta oxidációs stressznek az enzimre gyakorolt direkt hatásával magyarázza.*

Ezek az eredmények a neurológiai szakma és kísérletes orvostudomány rangos lapjaiban, szakkönyveiben kerültek közlésre, és az SM kutatás nemzetközi élvonalába tartoznak.

Ezért teljes mértékben alkalmasnak tartom az értekezést arra, hogy nyilvános vitára kerüljön a Magyar Tudományos Akadémián.

A további megjegyzéseim, kérdéseim nem a már leközölt eredmények részleteihez kapcsolódnak, azokat elismeréssel elfogadom. Az érdeklődő reflexióimat fogalmazom meg.

1. A komoly egész, az egyes részletekben pedig kimagasló szintet is képviselő teljesítmény elismerése mellett hiányérzetet vált ki bennem, hogy legalább egy rövid összefoglaló diszkusszió szintjén nem foglalkozik Kálmán doktornő egy olyan új szintézissel, amiben elhelyezi a saját új eredményeit az SM pathogenezis jelenlegi ismeretanyagában, amiről a bevezetőben egyébként ad egy jó összegzést. Nagyon érdekes lenne megismerni, hogy a több évtizedes intenzív kutatómunka után a „maga” számára hogyan látja az SM-et, amiben benne lehet azoknak az irányoknak a megjelölése is, melyek felé a jövőben haladni kíván. Például megkísérli-e megválaszolni azt, hogy milyen genetikai háttér vagy környezeti hatás váltja ki a plakkokban a néhány, általa is megerősített vagy leírt β kemokin génnek az elsődleges (mikrobiális?) vagy másodlagos (citokin indukált?) aktivációját.

2. Az SM plakkokhoz „odahívott” perifériás limfociták, monociták/makrofágok kemokin receptorai, vagy egyéb sajátosságai mutatnak-e valamilyen SM specifikus genetikai hátteret?

3. A korábban már mások által leírt HLA asszociációk jelentősége az SM –ben milyen súlyú az általa most leírt genetikai asszociációkhoz képest a véleménye szerint?

3. Négy cikkének eredményeit nagyobb hangsúllyal és komplexebb módon lehetne figyelembe venni a genetikai megfigyeléseinek értékelésekor:

3.a. Inflammation Research (1999): Figyelemre méltó, hogy az SM betegek perifériás vérének mononukleáris sejtjeiben is mutatható ki PKC függő jelátviteli változás az egészséges kontrollokhoz képest, tehát a kóros „gyulladásos” állapot nem lokalizálódik a központi idegrendszerre csupán, ez generalizáltabb, „perifériás” jelenség is.

3.b. Clinical Immunology (2008): Itt az mt(DNA) K* haplotípus van megadva mint MS asszociált haplotípus, míg az értekezés a J* haplotípust emeli ki. Ez ellenmondásnak látszik a 24. táblázat adatai alapján is.

3.c. J. Neuroimmunology (2008) Ez a cikk a CCL8 kemokin jelentőségét jobban és erősebben hangsúlyozza az SM-ben, mint az értekezés. Emellett a kemokinek szerepének tárgyalása is árnyaltabb itt, mint az értekezésben.

3.d. Laboratory Investigation (2008) Igaz, hogy nem genetikai markerek, de a neurotoxikus autoantitestek valamilyen (pathogenetikai vagy diagnosztikus) jelentőségének a szövegbe építése teljesebbé tette volna az értekezést a talált genetikai megfigyelések súlyának értelmezése szempontjából.

4. Az SM-ben talált mitokondriális működési károsodások mutatnak-e hasonlóságot az SLE-ben megismert, Perl András kollaborációs kollégája és ifj. Nagy György által publikált elváltozásokkal? Például van-e morfológiai vagy NO termelési mitokondrium elváltozás is az SM –es beteg T limfocitáiban, hasonlóan az SLE-shez? (Nagy G et al. Arthritis Res Ther 2010.; és egyéb „Nagy-Perl” vagy „Perl-Nagy” cikkek).

5. Megkerülhetetlen kérdés, hogy bár ezek a vizsgálatok egy nagy régió, hasonló történelmi és genetikai háttérű „kaukázusi” rasszából, több ezres létszámú beteg populációból származnak, de mennyi ezekből az általánosítható, globális és valóban SM specifikus genetikai marker molekulák száma és típusa a „homo sapiens” számára. Különösen fontos lehet ez a kérdés a generációkon át genetikailag „stabilnak” tartható a mt(DNA) haplotípusok vonatkozásában. Más rasszokban milyen genetikai markerek, haplotípusok mutatnak hajlamot SM-re?

6. A mikroglia eredetű foszfolipáz A₂ enzimeknek milyen jelentőség tulajdonítható az SM patogenezisében?

7. Csendes észrevételként és nem kritikaként mondom, hogy bár széles körben használt a J. F. Blumenbachtól, a XIX század elejéről származó „kaukázusi rassz” elnevezés, többen szerencsésebbnek tartanák már a teljes kiiktatását a tudományos köznyelvből, és helyette a megalapozottabb „europid (fehér) rassz” használatát javasolják.

Ezek a gondolatok nem csökkentik, csupán színesítik az elismerő véleményemet
Dr. Kálmán Bernadett értekezéséről.

Most, végezetül, nem csak az értekezés nyilvános vitára tűzését javaslom, hanem azt is, hogy Dr. Kálmán Bernadett kapja meg az MTA doktori címet, bár már több éve nem itthon dolgozik, és a most összegzett munkái közül csupán egy jelent meg hazai kollaborációs műhellyel közösen. Úgy vélem, hogy pontosan ez a megtisztelő cím segítheti őt abban, hogy intenzívebben és hosszabb távra, vagy véglegesen, újra kapcsolódjon Magyarországhoz nagy tapasztalatával, tudásával és gazdag kapcsolatrendszerével. Ebből pedig biztosan sok haszon és előny származhat a hazai tudomány élet és az MTA számára.

Debrecen, 2011. 08. 10.

Dr. Sipka Sándor
egyetemi tanár, az MTA doktora