

Bírálat

Dr. Szabó Dóra az MTA doktora cím elnyerésére
„ β -laktám rezisztens Gram-negatív baktériumok vizsgálata”
címen benyújtott értekezéséről.

Dr. Szabó Dóra a klinikai mikrobiológia korunk egyik legnagyobb kihívását jelentő problémájával, az antibiotikum rezisztencia kérdéskörével foglalkozik. Úgy is fogalmazhatnánk, hogy az egyik legtagabb körben zajló mesterséges evolúciós kísérletben vesz részt. Tudományterülete több szempontból is a kutatások gyújtópontjában van, hiszen akár a diagnosztika oldaláról, akár az új antimikrobiális szerek fejlesztése szempontjából nézzük, hihetetlenül lényeges terület. Dolgozatában egyébként mindkét kérdéskörrel foglalkozott és ért el lényeges eredményeket. Megjegyezzük, hogy jó iskolába járt, köszönetnyilvánításának lenyűgöző névsora mindenképpen erről tesz tanúbizonyságot.

A doktori értekezés nagyon ügyesen egyesíti a hagyományos szerkezetet és a tézisszerű összefoglalást, a több mint 170 oldalas dolgozatnak kevesebb, mint harmadát teszi ki a Bevezetés/Célkitűzés/Anyag és módszerek fejezet együttese és a fennmaradó rész a szerző eredeti kísérletes munkájának eredményeit ismerteti, ill. azokat értékeli, összegzi. A jól szerkesztett dolgozat egyébként gondos munka. Mondatfűzése olvasmányos. Ábraanyaga legtöbbször kellően segíti az eredmények megértését, bár a nyomtatott ábrák minősége hagy kívánnivalót, pl. a gélképek legtöbbje - divatos kifejezéssel élve - pixeles, emiatt nehezen értékelhető. A munka néhány fejezetében (főképp a Bevezetés és az Anyagok és módszerek fejezetekben) meglehetősen sok a helyesírási hiba (szavak vége elmaradt, vagy az utólagos javításokat nem sikerült következetesen végigvinni). Sokszor zavarba hozta a szerzőt az idegen szavak „angolos/latinus/magyaros” írásmódja. Érdekes kavalkádot mutat a tekintetben a Rövidítések jegyzéke, vagy egy-egy táblázat és ábra. Gondolom a cikkek angol kéziratából magyarított szövegek okozhatták a zavart.

A Bevezetés fejezetben a β -laktám antibiotikumok, ill. az ellenük kialakult rezisztencia történeti áttekintését adja a szerző. Nehéz a penicillin történetét 1 lapban összefoglalni. Szabó Dórának sem volt egyszerű, de a β -laktám rezisztenciáról szóló fejezetekre már belejött a szerző az írásba. Sajnálom egyébként, hogy ebben a részben nem segíti az olvasót jó ábrákkal, pl. a sejtfalszintézis, vagy a rezisztencia molekuláris mechanizmusait illetően. E fejezettel kapcsolatban egy kérdést is fel kell tennem (elsősorban azért, mert a kérdéskör a dolgozatban később is előkerül). Kérdésem a 28. lap egyik állítására vonatkozik. Ezt írja: "Annak ellenére, hogy mind az MBL, mind a KPC enzimek jól bontják a karbapenemeket, az Enterobacteriaceae törzseknél sokszor nem alakítanak ki rezisztens genotípust, ezért felismerésük problémát jelent a mindennapi gyakorlatban." Kérem, ismertesse, hogy mi lehet az érzékeny fenotípus fennmaradásának az oka, valamint, hogy vannak e technikáink a szabályozási rendszerek működésének vizsgálatára!

A Célkitűzések fejezet jól összefogott, lényeges feladatokat fogalmaz meg. Már itt megjegyzem, hogy a szerző minden tekintetben megválaszolja a célkitűzésekben felvetett kérdéseket.

Az Anyagok és Módszerek rész meglehetősen rövid, ugyanakkor minden lényeges ismeretet tartalmaz, bár magam lényeges ismeretnek tartanám pl. a szérum antibiotikum szint HPLC kimutatás protokollját is (legalább citáció szintjén). Egy lényeges kérdést mindenképp fel kell azonban tenni. A szerző a baktériumtörzseket csak fenotípusos gyorstesztetekkel identifikálta. Nem gondolja-e, hogy különösen a kritikus törzsek esetében, esetleges új rezisztenciatalajdonságok leírásakor a molekuláris szintű identifikáció lényeges! Tisztában vagyok azzal, hogy eredményeit már publikációk minősítik. Ugyanakkor saját munkám alapján tudom, hogy a GenBank, EMBL stb. adatbázisok pontosan az identifikáció területén meglehetősen megbízhatatlanok. Megjegyzem ugyanakkor, hogy a szerző a nemzetközi szakirodalomban elfogadott legmodernebb eljárásokat alkalmazta!

Az Eredmények rész a dolgozat legvastagabb fejezete. Menjünk sorban végig ezeken. A járványtani vizsgálatokat illetően megjegyzem, hogy a Szolnoki PIC törzsekkel végzett ERIC-PCR nem lehet AP-PCR, legfeljebb REP-PCR valamint, hogy az augusztusi incidencia visszaesés legalább egymondatos indoklást igényelne. Ami az SE ötéves elemzését illeti, pont itt kezdtem gondolkodni azon, hogy a „*Klebsiella*” fajok esetében egy genetikai fajmeghatározás vajon nem kelt volna-e el a PFGE mintázatok ilyen jeles átrendeződése kapcsán (szívesen láttam volna a gélképeket).

Az ESBL enzimek detektálását illetően azon morfondíroztam, hogy vajon az ES 43-as törzs plazmid mintázata miért P2C típusú, miért nem P2B. Ezután, meg azon gondolkodtam el, hogy vajon a „gén kópiaszáma” és a PCR-es detektálási valószínűség ilyen primeren függ-e össze, amint azt a szerző a 69. lapon leírja. Megjegyzem, hogy ez a kérdés esetemben mintegy „foglalkozási ártalom”, hiszen meglehetősen sokat dolgoztunk bizonyos molekuláris technikák, így a PCR „hűségének” kérdésével. Az új ESBL enzimek izolálását ismertető fejezet kapcsán az jutott eszembe, hogy vajon a klinikai laboratóriumi mikrobiológus mennyire vállal részt vizsgálataival a rezisztencia evolúciójának elősegítésében?

A kinolon rezisztencia adatait ismertető részben bizonytalansággal ismeretem hiányát jelzi, de nem értem a 15. és 16. ábrákat. Miért is kumulatív MIC értékeket láthatunk itt ábrázolva? Az egér modellel végzett kísérletek ismertetése során a 30. ábra mintha szöveges részeket takarna, amit a szöveg folytonosságihiánya is jelez.

Áttérve a megbeszélés szakaszra mindenekelőtt is megállapítom, hogy a szerző minden részletre kiterjedő részletes értékelését adta eredményeinek. Valószínűleg a területen való járatlanságom az oka, hogy néhány érdeklődő, tisztázó kérdést fel kell tennem. A PIC „*Klebsiella*” rezisztencia típusokat illetően a szerző megjegyzi, hogy a fertőzés lehetséges forrása az anya bélmikrobiótája. Elképzelhető-e értelmes módon ilyet szűrni? Az új ESBL enzimek kimutatása kapcsán a szerző diszkutálja a pontmutációk lehetséges molekuláris szerkezet módosító hatását. A bírálóban ugyanakkor nyitva maradt az a kérdés, hogy vajon az *Enterobacter cloacae* ES24 törzs esetében a 703-as pozíció két típusa vajon más-más plazmidon van jelen? Melyiken? Nagyon érdekes kérdést vet fel az A3-APO peptid használata. Azt ugyanis, hogy egy „magic bullet” nem megfelelő időben és dózisban történő alkalmazása vajon nem okozhat-e emberben is letális „endotoxin sokkot”?

Az Irodalomjegyzéket illetően csak ámulattal vegyes döbbenetemet fejezem ki a több mint 300 felhasznált szakirodalommal illetően.

Szabó Dóra minden tekintetben hasznos és legtöbb részében új eredményeket hozó munkájához gratulálok. Megállapítom, hogy a klinikai mikrobiológia területén jelentős

eredeti új tudományos eredményeket ért el. Új tudományos eredményeit a következőkben foglalom össze:

1. Először mutatott ki itthon környezeti mintából is izolálható SHV-5 ESBL termelő *K. pneumoniae* törzseket intenzív újszülött osztályról, és igazolta a rezisztencia plazmid fajok közötti in vivo átvitelét.
2. Új ESBL detektáló genotípusos módszereket adaptált, ill. dolgozott ki.
3. Két új SHV rezisztencia típust izolált és molekuláris jellemzésüket is elvégezte.
4. Elsőként mutatta ki itthon plazmidon kódolt kinolon rezisztencia meglétét, valamint *Klebsiella*, *Pseudomonas* és *Acinetobacter* fajok körében membrán permeabilitás és efflux alapú karbapenem rezisztencia kialakulását.
5. Egér állatmodellt alkalmazott az A3-APO peptid „Nem Kimutatható Káros Hatás Határérték” kimutatására.

A dolgozat eredményei alapján javaslom nyilvános vita kitűzését és a magam részéről a bíráló bizottságnak a dolgozat elfogadását feltétlen javaslom!

Budapest, 2012. február 20.

Márialigeti Károly