

Vélemény

Dr. Deli Mária Anna

„Vér-agy gát modellek létrehozása, jellemzése és alkalmazása orvosbiológiai kutatásokban”
című

az MTA Doktora cím elnyerése céljából benyújtott pályázatáról

Deli Máriának az MTA doktora cím elnyerésére benyújtott értekezése 27 eredeti tudományos értekezésen alapszik; a közlemények összesített impakt faktora: 77,9; az ezekre kapott független citációk száma 550. Az érintett nemzetközi folyóiratok bírálati rendszerének minőségében semmi jogunk kételkedni. Ezért, figyelembe véve a jelöltnek a disszertációban nem hivatkozott további 23 közleményét is, kijelenthetjük, hogy Deli Mária eddigi tudományos teljesítményével teljesítette az MTA-nak az MTA Doktora cím odaítélésével kapcsolatos tudománymetriai követelményeit. A tudománymetriai adatok értékeléséhez szeretném hozzáfűzni még, hogy az értekezést megalapozó 27 közleményből jelölt csak 5-ben szerepel utolsó szerzőként. Ennek az öt közleménynek az összesített impakt faktora 12,6; a rájuk kapott független hivatkozások száma 62. Ezek az adatok számomra azt mutatják, hogy Deli Mária tudományos eredményeinek többségét, idehaza és külföldön kutatócsoportok tagjaként érte el, és eredeti megfigyeléseinek csak egy kisebb része származik olyan munkákból, amelyekben a tudományos célkitűzések meghatározójaként, témavezetőként vett részt.

Annak ellenére, hogy az értekezés elég terjedelmes (109 oldal + irodalomjegyzék), felépítésére a tézisszerű szerkezet a jellemző. A „Bevezetés”, „Kutatási célok”, „Kísérleti modellek és legfontosabb kísérletes módszerek” fejezetek után a jelölt 69 oldalon ismerteti tudományos eredményeit. Ezt követően, az eredmények megbeszélése nélkül az értekezést a jelölt tudományos eredményeinek 3 oldalas összefoglalása zárja.

Az egyes fejezetek jelölésében nem egészen szerencsés módon keveredik az arab és római sorszámozás. Át kellett lapozni az értekezést néhányszor ahhoz, hogy rájöjjek, a folyamatos arab sorszámozást azért szakítják meg időről-időre római számok, mert azok a célkitűzések egyes pontjait jelölik. Ez a mód a fejezetek sorszámozásának nem feltétlenül elvetendő, de mindenesetre nagyon rendhagyó módja.

Az értekezés formai szempontból tetszetős, nagyon kevés benne az elütés és nyelvhelyességi hiba. A jelölt oly mértékben van a magyar nyelv birtokában, hogy még néhány nyelvújító megoldást is belecsempészett a dolgozatába. Egy helyen például így ír:

„Az endothel sejtekben a DOPA-dekarboxiláz az L-DOPA-t dopaminná alakítja, ami viszont csapdázódik az agyi endothel sejtekben.” Ezzel a „csapdázódik” kifejezéssel én most találkoztam először, és nagyon tetszik. Az is érdekes újítás, hogy az ábra magyarázatokban a szokványos „kalibrációs jel” helyett ő a „mérce” kifejezést használja.

A „Bevezetés”-ben jelölt irodalmi áttekintést ad a vér-agy gát felépítéséről, általános biológiai és orvos-biológiai jelentőségéről illetve a vér-agy gát in vitro modellezési lehetőségeiről. Az ismertetés elég felületes szinten maradt, ráadásul néhány problematikus elem is belekeveredett a leírásba.

Problematikusnak érzem például a jelölt azon megállapítását, miszerint a pericyták az endothel sejtek bazális membránjába vannak beágyazódva (7. oldal). Mit kell ezen érteni?

Nem egyértelmű a „neurovaszkuláris egység” fogalmának a használata. Egyes helyeken a jelölt a neurovaszkuláris egységet úgy értelmezi, mint a vérben keringő sejteknek, a vér-agy gát sejtes elemeinek és a neuronoknak az együttesét. Más helyeken a neurovaszkuláris egység fogalmát leszűkíti a vér-agy gát sejtes elemeire. Jó lett volna a fogalom első említésekor pontosan meghatározni, hogyan értelmezzük a neurovaszkuláris egység fogalmát.

Magyarázat nélkül hagyja jelölt a következő megállapítást is: „Fontos megemlíteni, hogy az öregedés során az agyban a neurovaszkuláris egység sejtjeinek működése egymástól szétkapcsolódik.” (11. oldal). Mit kell ezen a szétkapcsolódáson érteni?

A Kutatási célok fejezet három részre tagolódik. 1. A vér agy gát modellezése sejtenyészetekkel; 2. A vér-agy gát károsodásának és védelmének vizsgálata modellek segítségével; 3. Új módszerek agyba való gyógyszerbejuttatás elősegítésére. A vizsgálati modelleket szintén három csoportba sorolta a jelölt. 2.1. Mikrobiális pathogének vizsgálata; 2.2. Agyi ischemia kóroki tényezőinek vizsgálata; 2.3. Neurodegeneratív betegségekben szerepet játszó kóros fehérjék vizsgálata.

A három modell-rendszer kiválasztása logikusnak tűnik. Magyarázatot igényelt volna azonban az, hogy a három területen belül miért esett jelölt választása éppen azokra a témákra, amik a vizsgálatok tárgyát képezték. A mikrobiális pathogének közül például négy olyan pathogénnek a vizsgálata szerepel az értekezésben, amelyek látszólag semmiféle kapcsolatban nem állnak egymással. A jó-néhány mikrobiális pathogén közül miért éppen a disszertációban szereplő négynek a vizsgálatát tartotta a jelölt fontosnak?

Az agyi ischemia témakörében végzett vizsgálatok is a kelleténél heterogénebbnek tűnnek. Magyarázatot igényel például, hogyan kerül ebbe a témakörbe a szuperoxid-dizmutáz vagy a pitavasztatin vér-agy gátra kifejtett hatásainak a vizsgálata.

Az „Új módszerek agyba való gyógyszerbejuttatás elősegítésére” megnevezésű részben a disszertáció címe által meghatározott témához egyáltalán nem kapcsolódik az a célkitűzés, amely a nazális úton való gyógyszerbevitel hatásosságának vizsgálatára vonatkozik. Ezért, ennek a célkitűzésnek a megvalósítása során született három eredeti közleményt megítélésem szerint nem lehet a disszertáció szerves részének tekinteni. Ha viszont ezeket a közleményeket kivesszük az értekezést megalapozó publikációk közül, akkor az eredeti közlemények között már csak három olyan marad, aminek a jelölt az utolsó szerzője.

A jelölt 14 oldal terjedelemben ismerteti az alkalmazott „Kísérleti modelleket és legfontosabb vizsgálati módszereket”. Az ismertetett módszerek igen széleskörűek. Ha a jelölt csak a legfontosabb módszereket ismertette, ahogyan a fejezet címe jelzi, érdekes lenne tudni, csupán felsorolás szerűen, milyen más módszereket alkalmaztak még a kísérletek kivitelezése során.

Az értekezés további részében, összesen 69 oldalon, ismerteti jelölt az elvégzett kísérletes munka eredményit. Formai megoldásában ezek a fejezetek az értekezés legproblematisabb részei. A kísérletes eredmények nagyon kivonatos felsorolása ugyanis keveredik bizonyos, a kísérletek tervezésénél figyelembe vett irodalmi adatok ismertetésével, és az eredmények rövid összegzésével. Ebben a formában a szöveg szárazzá, kicsit kaotikussá, nehezen olvashatóvá válik. Ráadásul az eredményeknek ilyen formában történő, tézis-szerű ismertetéséből nem lehet megítélni azok érvényességét sem. Nagyon körülményesen és sok szenvedéssel ennek persze utána lehet járni. A bíráló előkeresheti és elolvashatja a hivatkozott eredeti közleményeket. Az viszont teljesen lehetetlen, hogy a bíráló ellenőrizze a még nem közölt adatok érvényességét. Az értekezésben ugyanis számos olyan kísérletes adatot is felsorol a jelölt, amelyek még nem kerültek közlésre. Ezeknek az adatoknak az érvényességét, a kísérletes adatok bemutatására választott kivonatos forma miatt lehetetlen megítélni. Ezek az eredmények ezért nem tekinthetők az értekezés szerves részének. Legjobb lett volna ezek ismertetésétől eltekinteni.

Az in vitro vér-agy gát modellek összehasonlításával a jelölt, magyar, francia és japán munkatársaival közösen kimutatja, hogy a vér-agy gát modellezésére az endothel sejt -

astrocyta kétrétegű, vagy az endothel sejt – pericyta - astrocyta háromrétegű sejtenyészetek a legmegfelelőbbek. Ahogyan a jelölt írja, „az agyi endothelsejtek (ha azokat önmagukban tenyésztik) különleges tulajdonságaikat tenyészetben elveszítik”. Mindezt én úgy értelmezem, hogy, amióta a jelöltnek és munkatársainak erre vonatkozó adatai publikálásra kerültek az egyrétegű endothel sejt tenyészetek nem tekinthetők megbízható vér-agy gát modellnek. Ennek ellenére az értekezés számos olyan kísérletes adatot ismertet, amit egyrétegű endothel sejt tenyészeten nyertek. Mennyire tekinthetők ezek az adatok ma már csupán tudománytörténeti érdekességeknek? Ha ma már csupán tudománytörténeti jelentőséggel bírnak, jobb lett volna ezeket a leleteket kihagyni az értekezésből.

Összegezve: A nazalis úton való gyógyszerbevitel hatásosságának vizsgálatára vonatkozó, az eddig közlésre nem került, és az egyrétegű endothel sejt kultúrákon végzett vér-agy gátra vonatkozó kísérletek leírását megítélésem szerint ki kellett volna hagyni az értekezésből. Ez a tematikus redukció lehetőséget adott volna a szerzőnek a megmaradó eredmények sokkal alaposabb ismertetésére és diszkussziójára.

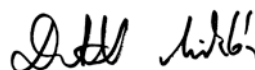
Nagyon hiányzik ugyanis az értekezésből egy általános tudományos diszkusszió, amiben a jelölt értékelte volna tudományos eredményeiket, kiemelte volna az általa legfontosabbnak ítélt eredeti felismeréseiket és elhelyezte volna azokat az irodalmi környezetben. Ez az általános kitekintés adta volna meg az értekezés igazi tudományos értékét.

Szívem szerint bírálatom zárásaként jelölttől az értekezés fentiekben javasolt átdolgozását kérném. De nem teszem ezt, mert tudom, hogy ő ezt az átalakítást remekül el tudná végezni, és végül az átdolgozott értekezés teljesen problémamentes lenne. Mindezek miatt az átdolgozással járó idő és energia ráfordítást feleslegesnek tartom, ezért az értekezést jelenlegi formájában elfogadásra javaslom. Egyben javaslom a nyilvános vita kitűzését és sikeres nyilvános vita után Deli Mária részére az MTA Doktora tudományos cím odaítélését az értekezésben ismertetésre került következő tudományos eredmények alapján:

1. Agyi mikroér endothel sejtek, astrocyták és pericyták primer tenyészeteiből a vér-agy gát kettős és hármás rétegű in vitro modelljeit hozták létre, aminek segítségével a vér-agy gát szerkezeti és élettani tulajdonságainak vizsgálatában új lehetőségeket nyitottak meg.

2. Az új vér-agy gát modell segítségével végzett tanulmányaik során számos hasznos adatot gyűjtöttek a mikrobiális pathogének vér-agy gáton való áthatolásának pathomechanizmusáról, az agyi ischemia kóroki tényezőiről és egyes neurodegeneratív betegségek pathogenetikus faktorairól.
3. Az új in vitro vér-agy gát modell alkalmasnak bizonyult olyan új vegyületek vizsgálatára is, amelyek reverzibilisen megnyitják az agyi endothel sejtek közötti szoros kapcsolatokat és így elősegítik terápiás szerek bejuttatását a központi idegrendszerbe.

Debrecen, 2012. augusztus 23.



Dr. Antal Miklós
az MTA Doktora