

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Magyar Tibor „A sertés torzító orrgyulladása: a kórtan, a kórfejlődés és az immunvédelem egyes kérdéseinek vizsgálata” című akadémiai doktori értekezésről

A Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsának felkérésére (2014. június 24-én kelt, DT. 58.014/14/04 levele) készítettem el Magyar Tibor doktori értekezésének bírálatát.

Magyar Tibor értekezésében a PhD disszertáció óta ebben a témakörben végzett „válogatott” kutatatási eredményeit három fejezetben foglalta össze:

1. A *B. bronchiseptica* dermonekrotikus toxin (DNT) kórtani szerepének vizsgálata egérben és sertésben.
2. A torzító orrgyulladásra jellemző elváltozások alakulásának nyomon követése komputertomográfia alkalmazásával.
3. A fertőzési modell, a vakcina-összetétel, a szerológiai profil és a betegség elleni védettség közötti összefüggések felderítése.

Az értekezés a formai követelményeknek megfelel. Terjedelme 127 oldal, ebből az összefoglalás 4, a bevezetés 2, az irodalmi áttekintés 23, a kutatómunka céljai 1, az eredmények és megvitatás 70, új tudományos eredmények 2, irodalomjegyzék 13 oldal. Az egyes fejezetek arányosnak tekinthetők. A dolgozatot 21 táblázat és gazdag (egy összegző munkánál talán túl gazdag) ábraanyag teszi szemléletessé.

Az értekezés jól áttekinthető, olvasmányos, nyelvezete és stílusa gördülékeny. A szerkesztés az átlagosnál is gondosabb munkát tükröz. Csak két esetben találtam kisebb hibát, pl. az 54. oldalon az 5. táblázatra 4. táblázatként hivatkozott a szövegben. A kísérletek felépítése mintaszerű, az alkalmazott módszerek korszerűek, a kitűzött kísérleti célok eléréséhez megfelelőek. Az új tudományos eredmények elérésében és összefüggések megállapításában a jól átgondolt, sok területre kiterjedő vizsgálati módszerek alkalmazásának döntő szerepe volt.

A disszertáció elején levő **összefoglalás** átfogó képet ad arról, hogy milyen fontosabb területekkel foglalkozik az értekezésben, melyek a legfontosabb eredményei és következtetései.

Az **irodalmi áttekintésben** az általánosabb ismeretekből indulva foglalja össze a témakör fontosabb eredményeit, beleértve saját korábbi kutatási munkáit is. Bár a szakirodalmat témakörönként csoportosítva ismerteti, a gyakorlati szakemberek által is könnyen érthető résztől indulva, az egyre alaposabb elméleti tudást feltételező vizsgálatok ismertetése felé halad. Ez a felépítés egyben a szakterület történelmi fejlődésének is szép példája.

Röviden, világosan és lényegre törően foglalta össze a **kutatómunka indokoltságát és céljait**.

Az **eredmények és megvitatást** szerencsésebb lett volna egy fő fejezetben (pl. 4.) bemutatni, amelyen belül az egyes kísérletek alfejezetekben (pl. 4.1., 4.2., 4.3.) lehetett volna ismertetni.

A kísérletek leírását olvasva, pozitívként értékelem, hogy nem esett abba a gyakori hibába, hogy megpróbálja a PhD munka óta végzett minden kísérletét a disszertációba becsúfolni, hanem csupán egy jól körülhatárolható területen elért legfontosabb eredményeinek ismertetésére szorítkozott. Másrészt viszont az a benyomás alakult ki bennem, hogy esetenként egy tudományos közleménynél vagy PhD értekezésnél szokásos (elvárt) részletességgel tárgyal egy-egy témát. (A teljesség nélkül néhány példa: a 6., 7., 8. és 9. táblázatban egyedi adatok közlése; bár a fényképek nagyon informatívak, de esetenként ezekből is túl sok található). Az MTA doktora disszertációnál inkább az eredmények szintetizálására, mint a részletek ismertetésére kellene nagyobb hangsúly fektetni.

Nincs egy közös **anyagok és módszerek** fejezet, hanem mindhárom, a kísérletek leírását tartalmazó fejezetet egy-egy általános bevezetéssel indítja, majd anyagok és módszerek, eredmények és megvitatásuk részekre osztotta fel. Bírálok egy része nem szereti ezt a felépítést, magam részéről viszont pozitívan ítélem meg. Az eredmények ismertetésekor ugyanis még lehet emlékezni, vagy könnyű visszalapozni az egyes módszertani kérdésekre.

A kísérletek beállításával, az alkalmazott módszerekkel kapcsolatos információk megtalálhatók. Kifogásként talán az esetenkénti túl részletes leírás (pl. a 63. oldalon: „A malacokat 1-2 napos koruktól izolált, fűtött kutricákban helyeztük át. Az állatok Sprayfo tejpotló tápszert ...”) említhető.

A *B. bronchiseptica* dermonekrotikus toxin (DNT) kórtani szerepének vizsgálata egérben és sertésben.

A kísérletsorozatban kétféle módon előállított izogén DNT- mutáns és virulens DNT+ *B. bronchiseptica* szülői törzspárok segítségével meggyőzően bizonyították, először kísérleti egérmodellben, majd a kórokozó természetes gazdájában, a sertésben is, hogy a *B. bronchiseptica* DNT felelős a *B. bronchiseptica* által indukált orrkagyló sorvadás kialakulásáért. Az is kiderült, hogy a DNT jelenléte a *B. bronchiseptica* okozta tüdőgyulladásnak elhalásos jelleggel kölcsönöz.

Az izogén törzspárok alkalmazásának nagy jelentősége, hogy kiszűrte a kórokozó egyéb potenciális virulencia faktoraiban lévő esetleges különbségek zavaró hatását.

Ezek az új bizonyítékok jelentősen hozzájárultak a sertés torzító orrgyulladás kóroktanának és kórfejlődésének pontosabb megismeréséhez.

Hogyan ítéli meg egy tipikus sertésbetegség egérben történő modellezésének jelentőségét?

A torzító orrgyulladásra jellemző elváltozások alakulásának nyomon követése komputertomográfia alkalmazásával.

A CT vizsgálatok vitathatatlan előnye, hogy a változások ugyanazon az állaton nyomon követhetők. A vizsgálatok során ezt a lehetőséget jól kihasználták. Bár már egy-két publikáció

született a torzító orrgyulladás CT segítségével történő vizsgálatáról, de még így is olyan módszernek tekinthető, amely új megközelítésben teszi lehetővé az elváltozások alakulásának vizsgálatát, különösen azért, mert ilyen, a betegség lefolyását kontrollált körülmények között végigkövető, átfogó vizsgálat sorozatot korábban még nem végeztek. Külön kiemelném a CT felvételek kiváló minőségét és a képsorozatok szemléletes összeállítását. Segítségükkel bemutatta, hogy a *B. bronchiseptica* elváltozások 6 hetes életkorig súlyosbodnak, majd javulás, végül a csontstruktúra teljes regenerációja figyelhető meg. Azt is megállapította, hogy a *P. multocida* által előidézett súlyos orrkagyló sorvadás – ez eddigi feltételezésekkel ellentétben – is képes regenerálódni.

Mennyiben értékeli át ez a megfigyelés a torzító orrgyulladásról alkotott korábbi elképzeléseket?

Nem tudom, hogy a szövet-terület arány megállapítását elsőként alkalmazták-e, ha igen, jó lett volna jelezni, mert gazdagabb (újabb) információhoz jutottak, mint a képek vizuális értékelésekor.

5 mm-es léptetéssel készítettek 3 mm rétegvastagságú képeket. Ennek okára nem találtam magyarázatot. Elvileg teljes átfedéssel készült képek lehetőséget adtak volna arra, hogy az orrüregről, struktúrájáról 3D (térbeli) rekonstrukciót készítsenek. Ezeknek a 3D képeknek az elemzése még további információval szolgálhatott volna, esetleg új megfigyelésekre adott volna lehetőséget.

A két kísérletnél eltérő napokon történtek a vizsgálatok (65. oldal). Gondolom ez nem tervezett, csak a vizsgálati lehetőségek (CT szabad napjai) miatt történt.

A fertőzési modell, a vakcina-összetétel, a szerológiai profil és a betegség elleni védetség közötti összefüggések felderítése.

Ebben a kísérletsorozatban két különböző összetételű, kereskedelmi forgalomban kapható vakcina hatékonyságát vizsgálta három, a betegség kísérletes előidézésére alkalmas fertőzési modell használatával. A mintaszerűen felépített kísérletsorozat eredményei alapján megállapította, hogy a torzító orrgyulladás elleni kombinált oltóanyagokat legjobb alkotóelemenként külön-külön *B. bronchiseptica*, illetve ecetsav - *P. multocida* fertőzőes modellel specifikusan vizsgálni. A *B. bronchiseptica* - *P. multocida* fertőzőes modell viszont gyakorlati jellegű kipróbáláshoz nyújthat hasznos információt. A vakcinák továbbfejlesztésének lehetőségét vizsgálva, megállapította, hogy a torzító orrgyulladás szempontjából fontos specifikus ellenanyagok szintje növelhető, ha alumínium-hidroxid adjuváns helyett új típusú, pl. Montadine IMS 1313 immunstimulátort használnak.

Ez a kísérletsorozat is több új elméleti és gyakorlati jellegű eredményt hozott.

Hogyan látja a torzító orrgyulladás elleni oltóanyagok fejlesztésének jelentőségét, illetve jövőjét?

A kísérleti **eredmények megvitatása** az értekezés tudományos vonatkozásban kiemelkedő része. Itt található meg az a nagyon alapos szintetizálás, amit szívesen olvastam volna nagyobb terjedelemben.

Az értekezésben több helyen található olyan fogalmazás, hogy: „minden bizonnyal”, „valószínűleg”, „egyelőre ismeretlen”, „azt sugallja”, vagyis sok kérdés még nyitva van. Ezzel kapcsolatban kérdezem, hogy *kutatása során a közeljövőben mely terület további vizsgálatát tartja legfontosabbnak?*

Érzésem szerint a kelleténél több pontban, és helyenként túl hosszan fogalmazta meg az **új tudományos eredményeket**. Emiatt néhány pont elhagyását, a többi lerövidítését, esetleg összevonását javaslom.

Az 1. és a 2. pont lerövidítését és összevonását javaslom: Elsőként hoztunk létre kizárólag a *B. bronchiseptica* dermonekrotikus toxin (DNT) termelésének képességében (jelenlétében, illetve hiányában) különböző DNT+ és DNT- izogén törzspárokat, amelyek segítségével bizonyítottuk, hogy egyedül a *B. bronchiseptica* DNT felelős az orrkagyló sorvadás kialakulásáért.

A 3. pont elhagyását javaslom. Nem a megállapítással van gondom, hanem furcsán hangozhat egy egészen bizonyított megállapítás egy sertéssel foglalkozó disszertációban.

A 4. pont elhagyását javaslom, mert ez egy általános megállapítás, független az elvégzett vizsgálatoktól.

Az 5. pont rövidítését javaslom: Az orrkagyló és orrsövény elváltozások hagyományos kórbonctani pontozása és a CT felvételek értékelése között szoros korrelációt állapítottunk meg. Az orrüregben található szövet-levegő terület arány alkalmas a vizuálisan kevésbé feltűnő elváltozások értékelésére.

A 6. pont rövidítését javaslom: Elsőként bizonyítottuk azt a korábbi, csupán indirekt megfigyelésen alapuló feltételezést, hogy a *B. bronchiseptica* fertőzés okozta orrkagyló sorvadás hajlamos a teljese regenerálódásra.

A 7. pont lerövidítését javaslom: Elsőként állapítottuk meg, hogy a toxikus *P. multocida* által termelt toxin (PMT) okozta súlyos fokú orrkagyló sorvadás szintén képes regenerálódásra.

A 8. pontot jelentősen le kell rövidíteni: Megállapítottuk, hogy az oltóanyag komponenseinek precíz vizsgálatára az alkotóelemenkénti specifikus vizsgálatok (*B. bronchiseptica*, illetve ecetsav - *P. multocida* fertőzőes modellek) külön-külön elvégzése a legmegfelelőbb. A *P. multocida* - *B. bronchiseptica* modellnek szerepe lehet a torzító orrgyulladás elleni kombinált vakcinák védőképességének gyakorlati jellegű kipróbálásában.

A 9. pontot változatlan formában elfogadom.

A 10. pont szintén jelentősen lerövidíthető: Elsőként állapítottuk meg, hogy a szerológiai profil és a betegség elleni védetség között nincs feltétlen összefüggés.

Az **irodalomjegyzék** és a szövegközi hivatkozást szűrőpróbaszerűen hasonlítottam össze, hibát egy esetben sem találtam.

Vitathatatlan, hogy Magyar Tibor és az általa vezetett munkacsoport nemzetközi szinten is jelentős új eredményeket ért el a sertés torzító orrgyulladása kórtanával, kórfejlődésével és az immunvédelemmel kapcsolatban. Eredményeit tekintélyes tudományos lapokban publikálta, amelyekre számosan hivatkoztak.

A fentiekben megfogalmazott véleményem összegzése alapján kijelentem, hogy az értekezés megfelel az MTA doktora disszertációval szemben támasztott követelményeknek. Javaslom Magyar Tibor „A sertés torzító orrgyulladása: a kórtan, a kórfejlődés és az immunvédelem egyes kérdéseinek vizsgálata” című akadémiai doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védés esetén számára az MTA doktora cím odaítélését.

Kaposvár, 2014. augusztus 15.

Szendrő Zsolt

az MTA doktora