

Válasz Szendrő Zsolt, az MTA doktora opponensi véleményére

Megköszönöm Tisztelt Opponensemnek értekezésem részletes bírálatát, dicsérő szavait, építő jellegű kritikai észrevételeit. Megjegyzéseire és kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

Örömmre szolgál, hogy a disszertáció szerkezetét, felépítését általánosságban jónak ítélte meg. Több nagyobb téma feldolgozása során nehéz az ideális elrendezés megtalálása, ezért elfogadom, hogy az eredmények és megvitatás részek egy fejezetbe tömörítése jó megoldás lett volna. Azzal is egyetértek, hogy a leírások helyenként túl részletesre sikerültek. Mentségemül szolgáljon, hogy ezekben az esetekben is teljességre törekedtem, és arra gondoltam, hogy az egyedi adatok közlése és a fényképek segítik az eredmények szemléletesebb megjelenítését.

Kérdés: Hogyan ítéli meg egy tipikus sertésbetegség egérben történő modellezésének jelentőségét?

Az egér valóban nem természetes gazdája a torzító orrgyulladás kórokozóinak. Ennek ellenére sokoldalúan használható a *B. bronchiseptica* és *P. multocida* biológiai sajátosságainak vizsgálatára. Különösen hasznos, hogy szopós korban orron keresztül fertőzött egerekben a sertésben megfigyelt elváltozások alakulnak ki. Ez azért jelentős, mert így laboratóriumi körülmények között, erre a célra tenyésztett kísérleti állatokban vizsgálható a betegség kóroktana, kórfejlődése, és a módszer az új oltóanyagok első kipróbálására is alkalmas. Így költséget takaríthatunk meg, és kevesebb sertést kell felhasználnunk a kutatások során. További előny, hogy természetes körülmények között az egerek nem fertőöztek *B. bronchiseptica* és *P. multocida* baktériumokkal, míg sertések esetében különleges (költséges és nehezen kivitelezhető) technikákat (császármetszéssel világra hozott gnotobiotikus vagy SPF malacok előállítás) kell alkalmazni ahhoz, hogy az említett kórokozóktól mentes állatokat nyerhessünk.

Kérdés: Mennyiben értékeli át ez a (regenerálódással kapcsolatos) megfigyelés a torzító orrgyulladásról alkotott korábbi elképzeléseket?

A 80-as években, a PMT kóroktani szerepének tisztázását követően az a nézet alakult ki, hogy a *B. bronchiseptica* okozta elváltozások közepes mértékűek és regenerálódásra hajlamosak, míg a *P. multocida* toxikus törzseivel fertőzött malacokban a betegség súlyos és tartós formája alakul ki, ami a betegség két formájának megkülönböztetéséhez vezetett. Az előbbi nem progresszív (nem progrediáló) formának (bordetellosis), az utóbbit progresszív (progrediáló) formának nevezték el. Eredményeink azt mutatják, hogy ez a merev elkülönítés

nem állja meg a helyét. Megfelelő körülmények között a *B. bronchiseptica* is képes súlyos és tartósan megmaradó elváltozásokat előidézni, és a toxikus *P. multocida* okozta súlyos orrkagyló sorvadás is képes teljes gyógyulásra. Mindez felveti a betegség újradefiniálásának szükségességét. Saját megfigyeléseim alapján a torzító orrgyulladást egy összetett kóroktanú polimikrobiális betegségnek tartom, melynek a körülményektől függően különböző lefolyású esetei fordulhatnak elő. Az azonban további vizsgálatokat igényel, hogy a kórkép kialakításában résztvevő tényezők szerepét pontosabban megismerhessük.

Megjegyzés: 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.

Köszönöm Opponensemnek az általunk kifejlesztett, és a bemutatott vizsgálatok során elsőként alkalmazott szövet-terület arány meghatározás jelentőségével kapcsolatos elismerő szavait. Kétségtelen, hogy ebben az esetben a módszertani fejlesztésnek kisebb jelentőséget tulajdonítottunk, mint a segítségével kapott eredményeknek.

Megjegyzés: 5 mm-es léptetéssel készítették 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 léptetés hossz és a rétegvastagság megválasztását az idővel és a költségekkel való takarékoság befolyásolta, a felvételek számát bizonyos határok között kellett tartanunk. Szerencsére így is jól jellemezhattük az orrüregben zajló folyamatokat, az elváltozások vizuális értékeléssel történő összehasonlító elemzését pedig egyébként is egy adott síkban (első premolaris fogak magasságában) kellett elvégeznünk. Néhány, az értekezésben nem bemutatott érdekesebb esetben így is elvégeztük a teljes leképezést, és 3D rekonstrukciót is készítettünk.

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

A CT vizsgálatokat valóban a szabad gépkapacitás függvényében végeztük el, ebből adódnak a két kísérletben az eltérő vizsgálati napok. Ez azonban nem befolyásolta az eredmények értékelhetőségét, tekintettel a betegség hosszadalmas lefolyására és az elváltozások egész életen keresztül történő nyomon követésére.

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

A torzító orrgyulladás elleni védekezést alaposan megnehezíti a betegség polimikrobiális és soktényezős kóroktani jellege. A *B. bronchiseptica* az SPF állományok kivételével gyakorlatilag minden sertéstelepen előfordul. A *P. multocida* toxikus törzsei – a tenyészállat forgalmazás jelenlegi gyakorlata mellett – könnyűszerrel behurcolhatók fogékony sertéspopulációba, egyéb, jelenleg kevésbé ismert fertőző forrásokról már nem is beszélve. Ezért a betegség elleni hatékony vakcinázásra még jó ideig szükség lesz. A kórokozótól való végleges megszabaduláshoz viszont olyan oltóanyagra van szükség, amely mindkét patogén baktérium ellen magas szintű, lehetőleg az orrüregben közvetlenül ható áthangolódást eredményez. Ehhez jobban meg kell ismernünk a lokális immunitás részleteit, és valószínű, hogy a kórfolyamatokban kulcsszerepet játszó virulencia tényezőket minél hatékonyabb formában tartalmazó alegység vakcinákat kell kifejlesztenünk.

Kérdés: Kutatása során a közeljövőben mely terület további vizsgálatát tartja legfontosabbnak?

A kórokozók oldaláról az eddig kevésbé tanulmányozott, esetleg még eddig ismeretlen virulencia tényezők vizsgálatát tartom legfontosabbnak, különös tekintettel a kórfolyamatokban és az immunitás kialakításában játszott szerepükre. A betegség szempontjából fontos lenne többet tudnunk az egyéb fertőző és nem fertőző hajlamosító tényezők jelentőségéről. A sertés légzőszervi betegség komplex fogalmának bevezetése óta én is azt vallom, hogy ezeket a kórképeket a maguk összetettségében is vizsgálni kell, hogy jobban megérthessük azt a mechanizmust, amely az egyes betegségek különböző megjelenési formáit eredményezi.

Az új eredmények megfogalmazásával kapcsolatos kritikai észrevételeket és javaslatokat elfogadom.

Végezetül ismételten szeretném megköszönni Opponensemnek, hogy elvállalta dolgozatom részletes bírálatát. Köszönöm jobbító szándékú megjegyzéseit és elismerő szavait, és azt is, hogy értekezésemet nyilvános vitára alkalmasnak találta.

Budapest, 2014. augusztus 27.

Magyar Tibor