



Bírálat

Dr. Reuter Gábor Kamilló „A burok nélküli, pozitív egyszálú RNS (+ssRNS) genomú vírusok sokszínű világa” című MTA doktori értekezéséhez

Dr. Reuter Gábor Kamilló a vírusok genomjának a szerkezetét a legmodernebb molekuláris technikákkal vizsgálta. Az új molekuláris technikák alkalmazásával ma a virológia – a rendszertan, az új vírusok felismerése – robbanásszerű fejlődésen megy keresztül. Dr. Reuter Gábor mind humán, mind állatgyógyászati jelentőségű virológiai munkái, melyek a legmodernebb molekuláris technikákban való jártasságáról és a bioinformatikai analízis képességéről tesznek bizonyosságot, nemcsak hazai viszonylatban, hanem nemzetközi szinten is úttörő jelentőségűek, ezt mutatja magas publikációs aktivitása és publikációinak óriási idézettsége is. Az itthon illetve külföldön végzett munkái a szakterület rendkívül színvonalas, nemzetközi bírálói háttérrel rendelkező folyóirataiban jelentek meg.

Az MTMT adatbázis adatai alapján a Dr. Reuter Gábor Kamillónak 66 angol nyelvű és 32 magyar nyelvű közleménye van, amelyből 49-ben első szerző, 22-ben utolsó szerző. Rendkívül jelentősnek találom, hogy a jelölt a publikációk döntő többségében első szerző volt. Összesített impakt faktora 232,6, ebből az első és utolsó szerzős cikkek impakt faktora 138,4. Teljes idézettsége 1645 (önidézettség nélkül). A cikkek mellett 8 könyvfejezetet is írt. A jelölt tudományos munkássága messzemenően teljesíti a fokozatszerzés követelményeit.

Az értekezés felépítése az elvártaknak megfelelő. Teljes terjedelme 207 oldal, ebből 16 oldal az irodalomjegyzék. A disszertáció jól felépített, olvasmányos, szerkezete arányos és logikus. A témakör szakirodalmának áttekintése elsőrangú, közérthetően megfogalmazott, a jelölt kiváló szakmai felkészültségére utal. Az alkalmazott módszerek a klasszikus mikrobiológiai módszerektől kezdve felölelik a legmodernebb molekuláris metodikákat is. A célkitűzések, az eredmények és a diszkusszió összhangban vannak. A következtetések tudományosan megalapozottak és megfelelnek a célkitűzésekben megfogalmazottakkal.

Dr. Reuter Gábor Kamilló munkája a burok nélküli, pozitív egyszálú RNS genomú vírusok a Caliciviridae, Picornaviridae, Hepeviridae és Astroviridae víruscsaládokhoz kapcsolódó vírusok leírásáról szól mind humán, mind állati eredetű mintákban. A leírás tartalmazza az eddig ismert fajok kimutatását, új fajok, nemzetségek felismerését, molekuláris epidemiológiai-, klinikai jellegzetességeik leírását. A dolgozat utolsó része egy jelenleg taxonómiaiilag bizonytalan besorolású új, dicistronos +ssRNS genomú vírus bemutatását tartalmazza.

A jelölt új humán jelentőségű eredményei:

Dr. Reuter Gábornak jelentős szerepe volt a humán calicivírusok (norovírusok, sapovírusok) hazai diagnosztikájának megteremtésében, a norovírusok prospektív, folyamatos, országos, molekuláris epidemiológiai nyomon követésében az ismeretlen eredetű, nem bakteriális gastroenteritis járványok körében hazánkban 1998 és 2013 között. Igazolta a norovírus vezető szerepét a hazai gastroenteritis járványok és a kórházi járványok körében. A norovírusok genotipizálásával leírta és követte a domináns drift mutáns GII.4 norovírus és rekombináns norovírusok evolúcióját Magyarországon. Majd a norovírus járványok molekuláris epidemiológiai összefüggéseit vizsgálta nemzetközi adatfeldolgozás keretében és igazolta a norovírus (GII.4) pandémiás szerepét.

A jelölt elsőként mutatta ki molekuláris módszerekkel hazánkban a sapovírust, illetve az Aichi vírust (Aichivírus A) gastroenteritisekből.

Hazánkban elsőként mutatta ki és határozta meg a molekuláris epidemiológiáját a humán parechovírusoknak gyermekkori gastroenteritisekből és központi idegrendszeret érintő betegségekből származó mintákból.

Hazánkban elsőként mutatta ki a hepatitis E vírus (HEV)-t, , genetikailag elemezte, meghatározta prevalenciáját, molekuláris epidemiológiai vizsgálatait európai összehasonlító elemzésekkel egészítette ki. Bizonyította a hepatitis E vírus 3-as genotípusának endémiás, élelmiszer közvetítette zoonotikus terjedését is.

Dr. Reuter Gábor Európában elsőként mutatta ki a Picornavírusok közé tartozó rekombináns humán enterovírust C109 (EV-C109) gyermekkori, súlyos légúti fertőzésből és határozta meg teljes genomját.

2003 és 2013 között a hepatitis A vírusok (HAV) genotipizálását és molekuláris epidemiológiai vizsgálatát végezte el hazánkban.

A jelölt elsőként igazolta a humán astrovírus szerepét hazai gastroenteritis járványban és meghatározta a vírus teljes genomját.

A jelölt új állatorvostudományi jelentőségű eredményei:

A jelölt elsőként mutatta ki és elemezte molekuláris módszerekkel az állati eredetű norovírusokat szarvasmarhákból, illetve sertésekből. Meghatározta a sertés sapovírusok prevalenciáját, molekuláris epidemiológiáját hazánkban és Európában is. Új sapovírus genocsoportokat írt le. A nebovirus első hazai kimutatását, molekuláris vizsgálatát és teljes genomjának meghatározását végezte el szarvasmarhákból.

Két új sertés enterovírus genotípust (EV-G3 és EV-G4) írt le sertésekből és vaddisznókból, valamint kimutatta az első természetes, állatfajok közötti (interspecies) rekombináns enterovírus – bovine/porcine enterovírus (EV-G5)-t –bárányokból.

Egy új kobufajt, a sertés kobuvírust (ma Aichivirus C) jellemzett mind genetikai, mind másodlagos szerkezeti szempontból sertésekből és vaddisznókból. Kimutatta továbbá a szarvasmarha kobuvírust (Aichivirus B) szarvasmarhákból és juhokból.

Új sertés teschovírust (PTV-13) mutatott ki vaddisznókból teljes genom meghatározással.

A jelölt új, picornavírus faj/nemzetséget mutatott ki illetve határozta meg a teljes genomot és 5'UTR/IRES részét fűrjekből (Unassigned), pulykából („Gallivírus”), szarvasmarhákból, juhokból („Hunnivírus”). Ezen új picornavírusoknak molekuláris epidemiológiáját meghatározta a különböző állatokban.

Hepatitis E vírus fertőzést igazolt sertések, vaddisznók és őzek mintáiból.

Három új, állati eredetű astrovírust mutatott ki a jelölt a teljes genom meghatározása mellett sertés, juh, és vaddisznó mintákból.

Dr. Reuter Gábor egy új, dicisztronus +ssRNS genomú vírusfaj/nemzetséget („Halastavi árva RNS vírus”) mutatott ki, teljes genom meghatározással édesvízi pontyok bélsár mintáiból.

Formai megjegyzéseim a disszertációhoz:

1. A dolgozat 63 ábrát és 13 táblázatot tartalmaz. A jobb áttekinthetőség miatt érdemes lett volna, ha a jelölt Táblázatok és ábrák jegyzékét is csatolta volna a disszertációhoz.
2. Az *Escherichia coli*-t nem a Rövidítések jegyzékébe kellett volna írni, elég lett volna a szövegben történt első megemlítése után automatikusan az általánosan elfogadott rövidítést alkalmazni.
3. Az anyagok és módszerek résznél egy kicsit lazább tördelés mellett könnyebben átláthatóbb lett volna a fejezet.
4. Általános megjegyzésem a táblázatokhoz és az ábrákhoz, hogy szerencsésebb lett volna - miután a dolgozat magyar nyelven íródott-, ha a táblázatok és ábrák felirata is egységesen mindenhol magyar..
5. Nem egységesen szerkesztettek az ábrák. A gyönyörűen szerkesztett színes ábrák között található gyengébb minőségű, illetve fekete-fehér ábra is, ahol a színek használata és a nagyobb ábrák segítették volna az áttekintést.
6. 42. oldalon 13. ábra címe: A jelentett norovírus járványok havi száma (vastag vonal) és ezen belül a GII.4 genotípusú norovírus járványok (vékony vonal) különböző földrajzi régiókban. A jelentett összes norovírus és GII.4 norovírus járványok összes száma az országok nevei mellett szerepelnek - inkább az összefoglalás részhez, mint a saját eredményekhez tartozik, hiszen nemcsak a saját eredményeket, hanem a nemzetközi adatokat is tartalmazza összehasonlítás céljából.
7. A fentebb említett 13. ábra és a 15. ábra – melynek címe A GII4 variánsok prevalenciája különböző földrajzi régiókban 2001 és 2007 között nagyon sok azonos információt tartalmaz. Egy ábrában is be lehetett volna mutatni az eredményeket.

Tartami megjegyzéseim, kérdéseim:

1. 39. oldal A jelölt 1998 és 2013. február között 984 járványból 5215 széklet mintát feldolgozva kórházi és idősothoni környezetben a GII.4 norovírus szignifikánsan gyakoribb előfordulását figyelte meg. Milyen fizikai-kémiai oka lehetett annak, hogy a GII.4 norovírus szignifikánsan gyakrabban terjedt közvetlen kontaktussal, mint a nem GII norovírus.

2. A jelölt 2000. október-december hónapokban 72 széklet mintát vizsgált meg, melyek egyike sem tartalmazott sem bakteriális kórokozót, sem adeno- illetve rotavírust. Nem teljesen egyértelmű, hogy csak abban az esetben történt univerzális calicivírus primerekkel RT-PCR vizsgálat, ha a széklet a korábban említett kórokozókra negatív volt, vagy az összes hasmenéses rotavírus vizsgálatra beküldött székletből történt vizsgálat?
3. Mi jelölt elképzelése, hogy hogyan lehetne kideríteni, hogy mi volt a kórokozó azokban az esetekben, ahol minden előbb említett vizsgálat negatív eredményt mutatott? Milyen további vizsgálatokat javasolna?
4. 86.-87. oldal. A 2000 október és decembere között vizsgált 65 gyermek széklet mintákból, melyek mind bakteriális, mind rota-, adeno- és calicivírusokra negatívak voltak, egy esetben tudtak Aichi (kubavírust) kimutatni. A betegnek az eseteírás szerint légúti tünetei – száraz köhögéssel járó obstruktív bronchitise illetve purulens conjunctivitis is volt. Megtörtént-e az Aichi vírus egyidejű kimutatása a beteg egyéb – például légúti vagy szemváladék mintáiból is, és ha igen milyen eredménnyel?
5. Mivel erősítették meg, hogy a klinikai tünetekért valóban az Aicho (kubavírus) volt a felelős? Tudná-e ebben az esetben a Koch posztulátumokat alkalmazni?
A beteg anamnéziséről van-e háttér információ, hiszen a légúti illetve szemészeti tünetek hátterében akár bakteriális fertőzés is állhatott, tekintettel a conjunctivitis purulens voltára? Fontos információ lenne, hogy a beteg részesült-e antibiotikum kezelésben, hiszen a hasmenésének hátterében antibiotikum fogyasztás is állhatott?
6. 100. oldal Hepatitis E vírus kimutatása és epidemiológiája emberben
A vizsgált időszakban 2001. január és 2006. június között – mi volt az oka, hogy több hepatitis E IgM vizsgálat történt, mint teljes HEV ellenanyag vizsgálat?
7. Mi lehet a magyarázata, hogy a hepatitis E vírus fertőzés a 40-49 éves korosztályban szignifikánsan gyakoribb a nők körében, illetve hogy a 60-69 éves korosztályban szignifikánsan több a pozitivitás a férfiak körében?
8. A jelölt új astrovírus szekvenciát írt le házi sertés és vaddisznó bélsár mintáiból. Miután a házi disznóval nem érintkező, 6-8 hetes klinikailag egészséges vadmalacok, bélsár mintáiból történt a vizsgálat, mi a jelölt véleménye, a vaddisznók, mint astrovírus rezervoár szerepéről?
9. Mi a jelölt véleménye arról, hogy az általa vizsgált burok nélküli, pozitív egyszálú RNS vírusok milyen szerepet játszhatnak a mikrobioma kialakításában a baktériumok mellett a bélfloórában?

Az értekezés alaki és formai szempontból is megfelel az MTA Orvosi Tudományok Osztálya doktori értekezésekkel szemben támasztott elvárásainak, a doktori munka tudományos eredményei messzemenően elegendőek az MTA doktori cím megszerzéséhez.

A kérdések és a kritikai megjegyzések megválaszolását követően javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén a jelöltnek az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2014, november 3.

Dr. Szabó Dóra, az MTA doktora
Intézetvezető
Semmelweis Egyetem
Orvosi Mikrobiológiai Intézet