

1.1. Általános formai megjegyzések

A doktori mű az általánosságban elfogadott tagozódást követi, 2 oldalas tartalomjegyzékkel kezdődik, ezt követik a magyar és angol nyelvű összefoglalók. A munka részletes kifejtése a következő 119 oldalt teszi ki, melyet 1 oldal köszönetnyilvánítás, 23 oldal közleményjegyzék, 1 oldal szcientometriai paramétereket összefoglaló lista, és végül a 23 oldalas irodalomjegyzék követ. A fejezetek határai világosak, alapvetően jól értelmezhetők, csupán néhol érhető tetten a több szervrendszert érintő (vese, tüdő), meglehetősen szerteágazó területek egységes keretbe foglalásának szerkesztési nehézsége.

1.2. Általános tartalmi megjegyzések

Az értekezés célja az ischaemia-reperfúzió (I/R), a transzplantáció és a dohányfüst által okozott sejtkárosító állapotok, az ezek hatására módosuló celluláris immunválasz valamint ennek lehetséges módosításainak vizsgálata volt. Itt előjáróban le kell szögezni, hogy egy doktori mű nem azonos az értekezés alapját adó közleményekkel és közlemény-részekkel, mivel az anyag önálló szellemi alkotásként él tovább, önmagában kell megállnia, vagyis a részeknek fel kell tudni oldódniuk a dolgozat egészében. Az értekezés tartalmát ebből az általános szempontból áttekintve megállapítható, a néhol lazának tűnő logikai kapcsok ellenére a végcél, vagyis a *sui generis* doktori mű létrehozását sikerült elérnie a Szerzőnek. Ugyanakkor fontosnak tartom azt is hangsúlyozni, hogy az eredeti közlemények hiányában és szövegszerű ismeretük nélkül a bírálónak és a későbbi olvasóknak sok esetben nehézséget okozhat a Szerző számára egyértelműnek tűnő adatok és információk értelmezése.

2.1. Részletes értékelés, formai megjegyzések

1. Azzal kezdem, hogy a rövidítések jegyzéke hiányzik, ami pedig nagyban segítette volna a dolgozat olvashatóságát. Ezzel elkerülhető lenne a definíciók eredeti helyének visszakeresése az igen gyakran előforduló, és nem általánosan ismert rövidítések feloldásához.

2. A dolgozatban meglehetősen sok elütés, tévesztés és formázási hiba található (alább említek néhány példát). Véleményem szerint ez nagyon zavaró egy olyan világban, ahol minden számítógépes szövegszerkesztő program rendelkezik helyesírás ellenőrzési opcióval.

- 4. oldal 2. bekezdés: “a. gyógyszerek”; 12. o. diszfunkció; 13. o. protenurái; 17. o. tartalamzó;
- 19. o. PI-3 kináz vagy IP-3 kináz; 31. o. dohányzás; 48. o. „4.3.43”; 49. o. „Kaplan-Mayer”;
- 54. és 57. o. „α□”; 55. o. ábraszöveg: „expresszióját” (helyesen expressziója); 60. o. „ISO: .5”;
- 67. o: L-argin;
- 94. o. „autoimm”; „különbség”, „FEV” FEV1 helyett ill. „diffúziós kapacitás” helyesebb lenne „diffúzió” helyett.
- 100. o. basalmembrán; 124. o. szingifikánsan ; 132. o. közlemének; 135. o. társszerzőnemzetközi; 140. o. 3. sz. hiv. ischémia (ill. ugyanez a hiba több más helyen, pl. 81. ref.).
- A folyószövegben az alsó és felső indexek használatának szinte teljes a hiánya. Ezek még az olyan általánosságban elfogadott kifejezéseknél sem kerültek formázásra, mint a Ca²⁺, O₂, CO₂ vagy β₂.

3. A dolgozatba foglalt ábrák egy részének rendkívül elnagyolt a felbontása. A részletek kivehetetlensége (pl. vonaltípusok vagy tengelyfeliratok) több helyen értelmezési nehézségeket is okoz (pl. 5.1/2, 5.1/9, 5.3/8 ábrák), ami esetenként az olvashatatlanságig is fokozódik (pl. 5.1/4 ábra diagramjai). Az ábrák érdemtelenül gyenge grafikai minőségét javíthatta volna azok eredeti forrásának használata; ezzel a magyarításból adódó kisebb grafikus anomáliák is elkerülhetők lettek volna (pl. 5.1/3, 5.1/8, vagy 5.3/11 ábrák, ahol a magyar feliratok utólagos szövegdobozos takarása nem teljes). A Szerző törekedhetett volna az egyes közleményekből átemelt ábrák tipográfiai egységesítésére is, az ábrázolási módok, a tengelyfeliratok és a hozzájuk tartozó mértékegységek megjelenítésében meglévő különbségek elkerülésére.

4. Az idegen kifejezések magyar megfelelőinek következetes használata üdvözlendő; csupán elvétve lehet ez alól kivétellel találkozni (pl. 19. oldal *lipopolysaccharid*, vagy 22. oldal *tumor necrosis factor*).

2.2. Részletes értékelés, tartalmi megjegyzések

Bevezetés és célok

Az értekezés 6-14. oldalig terjedő része az I/R károsodást tekinti át a szervtranszplantáció vonatkozásában. Itt a 7. oldalon az oxigényökök képződésének leírása és a XOR enzim működésének bemutatása meglehetősen elnagyolt és pontatlan ('olyan enzimről van szó, melynek egyik szubsztrátját az iszkémia a másikat a reperfüzió szolgáltatja') – itt ugyanis arról van szó, hogy az élettani viszonyok között NAD⁺-ot redukáló xantin dehidrogenáz anaerob viszonyok között átalakul (limitált proteolízissel irreverzibilisen, ill. részben reverzibilisen) xantin oxidázzá, amely az időközben felgyülemlett hipoxantin oxidációjához nem NAD⁺-ot, hanem oxigént használ majd fel és az enzim oxidáz formájának működése miatt a reperfüziókor rendelkezésre álló molekuláris oxigénből szuperoxid anion fog képződni (és itt a referenciaként megadott közlemények helyett talán helyesebb lett volna az eredeti leírásokra (Roy és McCord 1983, Parks 1984) vagy relevánsabb összefoglaló munkákra hivatkozni).

Itt egy további formai észrevételem is van: a 8. oldal, 4. bekezdésében nem egyértelmű, hogy a „táblázatból kitűnik” megjegyzés melyik táblázatra vonatkozik (úgy gondolom, talán a 11-es hivatkozás táblázatára).

A következő (14-17.) oldalak a nemi hormonok és az öregedés szerepét taglalják, elsősorban vesetranszplantációban. Itt a 3. táblázat áttekinthetőségét nagyban javítaná valamilyen rendező elv, pl. ha a felsorolt kórképek a férfi : női prevalencia arányszámai szerint lennének sorba rendezve.

A 17-19. oldalakon mutatja be az endotelin és az NO szerepét az I/R károsodásban (leginkább vesetranszplantáció során). Itt a 18. oldalon az szerepel, hogy „amennyiben az oxidatív stressz felerősödik, NO helyett potens vazokonstriktor végtermék (peroxinitrit és az eikozanoidok közül az izoprosztán) keletkezik”, illetve hogy az „NO az oxidatív stressz hatására peroxynitritté és izoprosztánná alakul”. Ez utóbbi mechanizmus értelmezése - azaz az NO izoprosztánná alakulása számomra nem igazán világos (ld. Laskey et al. Arch Biochem Biophys. 1996) és a megadott 122-es referencia (Lieberthal W) sem nyújt erre vonatkozóan útmutatást - kérném ennek magyarázatát.

A 19-26. oldalak az I/R enzimatis, proteomikus, infektológiai és metabolikus hátterét tekintik át, majd a 27-33. oldalakon a dohányzás által kiváltott szövetkárosodás celluláris háttere kerül kifejtésre, igényesen, megfelelően részletesen és pontosan.

A következő szakasz (33-34. oldal) az inhalációs terápiák háttérét tekinti át. Az inhalációs szerek bronchiális depozíciójának számítógépes modellezése valóban fontos lehet, de e tekintetben a dolgozat meglehetősen elnagyolt, lényegében semmi sem derül ki a számítógépes modellről sem itt, sem később a módszereknél, az eredményeknél vagy a megbeszélésben. Véleményem szerint a személyre szabott medicina megvalósítását mindez akkor segíthetné, ha a bronchiális fa-struktúráról egyénenként rendelkezésre állna anatómiai és funkcionális információ (pl. funkcionális képalkotó módszerekkel). A dolgozathoz nem világos, hogy ez vajon részét képezte-e a modellezéssel foglalkozó tanulmánynak.

A 35. oldalon vázolt meglehetősen tömör célkitűzések jól illeszkednek a Bevezetésben ismertetett kórfolyamatokhoz. Ez alól kivételt képez a 10. pont, ugyanis az „SLE pulmonális manifesztáció” a Bevezetésben nem kerülnek említésre (itt jegyezném meg, hogy a szisztémás lupus eritematosus - SLE rövidítés sincs bevezetve, csak a későbbi, 45. oldalon találkozunk vele először az olvasó).

Anyagok és módszerek

A 36-40. oldalon mutatja be a Szerző a vese I/R kísérleteket és a 4.1.2. pont alatt az alkalmazott anesztéziát. Itt kérdezném, hogy mi a különbség a nátrium pentobarbitál és pentobarbitál nátrium között (36. oldal), illetve miért kerül később ismertetésre és külön alfejezetbe (4.1.4.) a hemodinamikai vizsgálatok alatt alkalmazott inaktin altatás?

A leukocita infiltráció mértékét fénymikroszkópos szövettani vizsgálattal, HE és PAS festéssel, 0-4-es skálán határozták meg, s itt nem szerepel módszertani irodalmi hivatkozás. Milyen eljárásról van szó, mennyire tekinthető ez a módszer megbízhatónak, hogyan történt a kiértékelés és történt-e validálás (pl. szöveti MPO aktivitás mérés)?

A 40-41. oldalakon a dohányfüst kitétség kísérletes modelljeit mutatja be, pozitívumnak emelem ki, hogy valódi dohányfüstből nyerték az extraktumot, ami tehát nem csak nikotint, hanem egyéb korom-termékeket is tartalmazott.

A 41-48. oldalak a klinikai tanulmányok módszertanát ismertetik. Itt az a kérdés merül fel, hogy mi alapján lettek az SLE betegek SLE_C és SLE_{pulm} alcsoportokra szétválasztva. Lehet-e (volt-e) ennek objektív kritériumrendszere, vagy ez csak a mért pulmonális manifesztációk alapján történt? Ha a helyzet az utóbbi, akkor az a priori ismeret mennyiben befolyásolta a később ismertetett eredményt, azaz hogy az SLE_{pulm} csoportban a tüdőt érintő elváltozások erőteljesebbek?

A 49. oldalon ismertetett Statisztikai analízis fejezet a dolgozat korábbi részeihez képest kevésbé gondosan fogalmazott. Az „átlag ± SEM (átlag szórása) illetve átlagérték ± SD (standard szórás)” megfogalmazás több szempontból is gondot jelent, mivel a későbbiekben nem derül ki, hogy mikor melyik kerül megjelenítése egy táblázatban vagy egy ábrán hibásavokként, s így az adatok átlag körüli szóródásáról nem kapható egyértelmű kép (egy bekezdésen belül kétszer fordul elő az adatok átlag±szórás megadása egyszer SD, egyszer szórás-ként. További megjegyzés, hogy a Kruskal-Wallis próba kettőnél több független minta egy változó mentén történő összehasonlítására használható, értelmezésem szerint összefüggés vizsgálatra a dolgozat statisztikai eszköztárából csak a Pearson teszt alkalmas.

Eredmények és Megbeszélésük

Az eredmények ábrákhoz kötődő általános kritikáján kívül a következő kérdések merülhetnek fel:

- A folyószövegben gyakran kerül ismertetésre olyan eredmény jellegű információ, ami numerikusan egyáltalán nem jelenik meg. Így az olvasó nem alkothat képet a paraméterek nagyságrendjéről, vagy a változások mértékéről (pl. 50. oldal alja, 52., 57. 58. oldal, stb.).
- Az eredmények taglalásában gyakran fordul elő olyan megfogalmazás, mely tudományossága némileg kifogásolható. A „közel azonos”, „kisfokú csökkenés”, vagy „súlyosabb fokú, de nem szignifikáns”, és ehhez hasonló szóösszetételek helyett az egyértelmű, statisztikai próbák eredményeire alapozott megfogalmazás lenne a helytállóbb.
- 51. oldal, 5.1/1 ábra: a C panelen nincs *, de az ábraszövegben definiálva van, míg a 61. oldal, 9. táblázatban a „§” szimbólum nincs definiálva.
- Az 5.1/1 ábra D panelen feltüntetésre kerülő kezelés (LU135252) hatóanyaga, a terápia leírása (az LU 135252 orálisan adható) és dózisa is hiányzik a Módszerek fejezetből. Itt említi az is, hogy az LU135252-t „nem szelektív endotelin A és B receptor antagonistaként” alkalmazták. Kérdésem, hogy mennyiben gátolja ez a szer a B receptorokat? Ugyancsak itt szerepel, hogy a hím és nőstény állatokban eltérő mértékű szöveti ET-1 generálást detektáltak (erre nem találtam pontos adatot, de az 52. oldal említi az előmolekula jelentősebb expresszióját hím állatokban). Kérdésem, hogy mindez hogyan függhet össze a peptid szöveti szintjével és a szisztémás vazokonstriktiót reflektáló hemodinamikai paraméterekkel (hiszen a MAP változás magasabb volt nőstényekben) – azaz a nemi differencia, az endotelin képződés és az ET-A receptor aktiváció szisztémás és lokális (renális flow - érkonstriktió) keringési következményeinek pontosítása, tisztázása szükséges.
- A 67-68. oldalon bemutatott endothel-protéktívnek szánt kezelési forma (desferoxamin - TEMPOL) nem befolyásolta a vese isograftok működését és az össz-NO szintáz aktivitást (azaz feltételezhetően ugyanannyi NO képződött, mint a kezeletlen csoportban), ugyanakkor látványosan csökkentette az nNOS és eNOS expressziót. Mi állhat e jelenség hátterében? Miért tekinthető egy oldat „endothel-protéktívnek” ha szignifikánsan csökkenti az eNOS expressziót?
- A SE Pulmonológiai Klinikáján végzett felmérés eredményeivel kapcsolatban megjegyezném, hogy ha jól értelmezem, a napi gyakorlatban végzett CIA (kemoterápia-indukált anémia) kezelés nem felel meg a nemzetközi és hazai irányelveknek (83. oldal teteje). Mi e meglepő eredmény oka? Hogyan terveznek ezen változtatni?
- Az inhalációs terápiák összehasonlításánál (88. oldal): a belomethasone-formeterol, fluticasone-salmeterol és budesonide-formoterol adása különböző eszközökkel történt (az első MDI, míg a másik kettő DPI inhalátorokkal). Számomra nem egyértelmű annak eldöntése, hogy a kezelések hatékonyságában fennálló különbségek a belélegzett partikulumok légúti depozíciójában fennálló eltérésekből, vagy a gyógyszerek hatékonyságában meglévő különbségekből erednek. Kérem ennek tisztázását (azaz a jobb asztma kontroll az ICS-LABA kezeléseknél a jobb légúti depozíciónak, vagy magának a gyógyszernek a jobb hatékonyságának tulajdonítható-e).
- A 89. oldalon megjelenő 5.3/6. és 5.3/7. ábrákon a szórások nincsenek feltüntetve, ami miatt nehéz a valódi különbségekre következtetni. Ugyanezen ábra kapcsán kérdésként merülhet fel, hogy vajon a BUD/F és FP/S kezelések valóban összevonhatók-e egy adatsorba annak tudatában, hogy a hatóanyagaik különböznek.

- A 91. oldalon bemutatott ábrákon a láthatósági problémákon túl nem világos, hogy milyen modell alapján történt a depozíció meghatározása. Ez a dolgozat korábbi részeiben sem kerül taglálásra. A 5.3/8. ábrán a PIF adatok hiányoznak Foster-re, miért? Az ábra bal paneljain bimodális eloszlás látszik a kiülepedett tömeg tekintetében Foster adását követően, ami a két átlag (vagy medián) megadásában is megjelenik. Ennek az érdekes eredménynek az említése és későbbi diszkussziója is hiányzik.
- A 93. oldalon bemutatott 5.3/10. ábrán talán érdemes lett volna az egyes betegcsoportokhoz tartozó pontok különböző szimbólumokkal való megkülönböztetése (Kontroll, Asztma, COPB, ACOS). Így a csoportokban fennálló különbségek jobban kidomborodhattak volna. Nem világos, hogy a kapcsolódó 5.3/11. ábrán miért jelenik meg jóval kevesebb pont. Asztma kontroll teszt és állapotfelmérő teszt feltehetőleg minden betegben elvégzésre került, és az előző ábra alapján a D vitamin szintek is rendelkezésre állnak.
- A 94. oldalon ismerteti a Szerző a pleuropulmonális érintettséggel járó SLE-s betegek erőteljesebb légzésfunkciós változásait. E pulmonális manifesztációk esetében újra felmerül, hogy az SLE betegek SLE_C és SLE_{pulm} alcsoportokra való szétválasztása hogyan történt.
- A kevert asztma-COPD kórkép, azaz az ACOS kialakulásában szerepet játszó faktorok meghatározásához kapcsolva kérdezem, hogy az ACOS-ban meglévő D-vitamin hiány jelen van-e COPD-ben is, tehát tekinthető-e ACOS-ra specifikus markernek.

3. Összefoglalás

A fenti kritika természetesen csak a bíráló számára kevésbé világos tartalmi elemekre vonatkozik, nem érinti a dolgozat számos erényért és nem csökkenti jelentős össz-erősségét. Összefoglalva elmondható, hogy Dr. Müller Veronika Judit új eredményei és felismerései nagymértékben hozzájárultak a humán biológia és orvostudomány alap-problémáját jelentő sejtkárosodás mechanizmusainak jobb megértéséhez és a kapcsoló terápiák továbbfejlesztéséhez. Megállapítható, hogy az alkalmazott vizsgálati modellek jól választottak, korrektül kivitelezettek és célkitűzéseinek megfelelően nyertek felhasználást. A szakirodalmat helyesen használta fel, a dolgozatban foglalt tudományos eredmények hitelesek, a pályázó saját eredményei, az alábbiak szerint.

1. A Jelölt állatkísérletes körülmények között igazolta, hogy az I/R által okozott vesekárosodásban nemi különbségek mutathatók ki, ezek hátterében az endothelin rendszer és a Na⁺/K⁺-ATPáz, a szérum és glukokortikoid-regulált kináz 1 (SGK-1) valamint a Hsp72 szerepe kimutatható, és e fehérjéken keresztül az erythropoetin-β terápia protektív hatást fejthet ki.

- Kimutatta, hogy a transzplantált vese krónikus kilökődését a nemi hormonok eltérő módon befolyásolják: a hím vese működése javul tesztoszteron hiányában, míg az ösztadiol hiánya rontja a nőstény vese működését. A megfelelő immunsuppresszióhoz a két nemben eltérő dózissal CsA és rapamycin terápia szükséges, a női nemben csak magasabb dózissal védhető ki a kezdeti immunreakció. Hímeknél a magasabb dózissal rapamycin kezelés fokozza a graft károsodás kockázatát, aminek hátterében az nNOS expresszió gátlása szerepelhet.

- Kimutatta, hogy alveoláris epitelsejteken a dohányfüst extraktum jelentősen növeli a sejtek apoptózist és nekrozist, amit dexamethason kezeléssel a Hsp72 képződésén keresztül csökkenteni lehet.

2. Klinikai körülmények között kimutatta, hogy a Hsp72 (HSPA1B A(1267)G) hősokk fehérje expressziója csökken GG genotípusú betegek kissejtes tüdődaganatsejtjeiben. A HSPA1B A1267G polimorfizmus a betegek túlélésének negatív prediktora.

- Kimutatta, hogy asztmás betegeknél ICS-LABA (inhalációs kortikoszteroid - long-acting beta agonist) gyógyszer formulációk tekintetében jelentős különbségek igazolhatók az asztma kontroll tekintetében. A spirometriával meghatározott és az inhalációs eszközön át történő légzést jellemző paraméter értékek összefüggést mutathatnak és számítógépes modellek alkalmasak lehetnek az aeroszol gyógyszerek légúti depozíció eloszlásának jellemzésére is.

- Az asztma-COPD átfedő szindróma eseteiben jelentős arányban mutatható ki a D vitamin hiánya, mely összefüggésben állhat az obstrukciós paraméterekkel, valamint az életminőséggel.

- Kimutatta, hogy SLE-s betegek perifériás vérében nő a Th1/Th2 és csökken a Th17/Treg arány; a pulmonális manifesztációval járó esetekben a CD4⁺CD25^{hi} (Treg) sejtek aránya a légzésfunkció romlásával arányosan emelkedik.

Végezetül az értekezés tartalmi erényeit összevetve a kritikai megjegyzésekkel, megállapítható, hogy a munka alkalmas az MTA Doktora cím pályázására, ezért a nyilvános vita kitűzését és az értekezés téziseinek elfogadását javaslom.

Dr. Boros Mihály
MTA doktora

Szeged, 2016. augusztus 3.