

Bírálat

Dr. Gácsér Attila „Opportunista humánpatogén gombák virulenciájának és patogenitásának komplex vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről

Az invazív gombafertőzések gyakorisága az 1980-as évektől kezdve jelentős növekedést mutat, amelyeknek a felismerése és hatékony kezelése orvosi szempontból a legfontosabb megoldásra váró probléma világszerte. A véráram fertőzésekből eredő halálozás az 1970-es években gyakorlatilag a baktériumokra korlátozódott. A karbapemenek, az oxazolidinonok, a III.-V. generációs cefalosporinok és a fluorokinolonok terápiás alkalmazása, az intenzív terápiás osztályokon tapasztalható hatékonyabb ellátással együtt javította a betegek túlélését még a meticillin rezisztens *Staphylococcus aureus*, a széles spektrumú β -laktamázt termelő *Escherichia coli* vagy *Klebsiella pneumoniae* illetve a polirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* izolátumok által okozott fertőzések esetén is.

A hosszabb hospitalizáció, a radikálisabb sebészeti beavatkozások és a daganatos betegek kemoterápiás szerekekkel való kezelése miatti neutropénia azonban a gombafajokkal való kolonizációhoz vezetett. A *Candida* fajok kis csíraszámban a szájüregben, a vastagbélben és a hüvelyben a normál flóra részét képezik. A leggyakoribb *Candida* faj még mindig a *C. albicans*, de a nem-*C. albicans* fajok okozta invazív fertőzések száma az utóbbi 3 évtizedben folyamatosan növekszik. A nem-*C. albicans* fajok előretörésében a flukonazolnak az 1991-es, illetve a kaszopofunginnak a 10 évvel későbbi bevezetése a terápiás gyakorlatba egyaránt szerepet játszik.

A nem-*C. albicans* fajok közül világszerte egyre gyakrabban izolálhatók a „psilosis” csoportba (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* és a *C. metapsilosis*) tartozó *Candida* fajok. Dr. Gácsér Attila korán felismerve a „psilosis” csoport egyre jelentősebb szerepét az invazív gombás fertőzésekben a legmodernebb módszerekkel kezdte tanulmányozni a csoport tagjait. Munkája elején még alig voltak információk a *C. parapsilosis sensu stricto* virulenciájára vonatkozólag. Ugyancsak felderítetlen volt a *C. parapsilosis sensu stricto* ellen kialakuló immunválasz is. A Szerző és munkacsoportjának a munkája ezt a hiányt igyekezett (sikerrel) pótolni.

Dr. Gácsér Attila habilitációs eljárásában szintén részt vettem, ezért példaértékű publikációs aktivitása számomra jól ismert volt korábbról is. A Szerző 129 oldalas értekezése 13 publikáción alapul, amelyek közül az első 5 kézirat a külföldön eltöltött kutatási időszak eredményeit tükrözi. Az utolsó 8 publikáció azonban, már a Magyarországon folytatott munka eredményei. Dr. Gácsér Attila tudományometriai adatai kiválóak (az értekezés 105. oldalán vannak felsorolva), amelynek ismételésétől eltekintek. A kéziratok színvonala és a kéziratok alapján készült Doktori Mű egy kitűnően képzett, a kísérleteit kellő alapossággal megtervező kutatót jelez, aki egyértelműen méltó az MTA Doktori Cím elnyerésére.

A benyújtott dolgozat formailag megfelel az MTA doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeknek. A „Rövidítések jegyzéke” és az „Előszó” után a „Bevezetés,” a mikroorganizmus központú és a gazda központú szemlélet rövid összehasonlításával hangolja rá az Olvasót a *C. parapsilosis*, mint korábban kevésbé ismert kórokozó pontosabb megismerésének a szükségességére. Kiegészíteném a két korábbi szemléletet az orvos-farmakológiai szemlélettel, ahol a kezelő orvos a már kialakult invazív fertőzést antimikróbás szerekkel kezeli, hogy a beteg életben maradjon.

A 9 alfejezetre tagolt „Irodalmi háttér” kissé hosszúra sikerült, de szükséges elméleti háttérrel nyújt a bíráló számára a legújabb immunológiai eredmények megismerésére. A 14. oldalon, a diagnosztikai problémák tárgyalásánál megjegyzést érdemel, hogy egyidejűleg több módszer kombinálása jelentősen javítja a definitív diagnózist. Bár a Szerző nem említi, az echinocandinok bevezetése a profilaktikus és terápiás gyakorlatba, legalábbis felnőtt betegek esetén szintén predisponáló tényező a „psilosis” csoport egyre gyakoribb előfordulására. A 4 pontban megfogalmazott „Célkitűzések” után az „Anyagok és módszerek” felsorolása következik. A nagyszámú alkalmazott módszerek miatt logikus volt, csupán felsorolni a felhasznált gombákat, sejtkultúrákat és kísérleti módszereket.

A dolgozat gerincét az „Eredmények” fejezet teszi ki. Az ábrák esztétikusak, az eredmények megértését jól segítik. A Szerző által kapott **új tudományos eredmények** a következők:

1. Helyspecifikus rekombinációt felhasználó „Flipper” rendszer segítségével a *C. parapsilosis* genetikai manipulációjára alkalmas módszert dolgozott ki.
2. Egér makrofág, humán primer makrofág és dendritikus sejtek segítségével bizonyította a *C. parapsilosis* által termelt lipázok szerepét az adhézióban és a szövetkárosításban. Állatkísérletekben jól használható modellt alkotott az alacsony

testtömeggel született csecsemők esetén előforduló *C. parapsilosis* által okozott fertőzések modellezésére.

3. Vizsgálta a *C. parapsilosis* szekretált aszpartil proteináz 1 (Sapp1) szerepét a virulenciában. Dupla deléció SAPP1 törzs esetén kompenzatórikus Sapp2 fehérje emelkedést tapasztalt. Bizonyította a Sapp1 fehérjék szerepét a szérumban található komplement komponensek lebontásában és a *C. parapsilosis* sejtek fagocitákban való túlélésében.

4. A „psilosis” csoportba tartozó három faj között rangsort állított fel a virulencia faktorok vizsgálata alapján. A legvirulensebbnek a *C. parapsilosis sensu stricto*, míg a legkevésbé virulensnek a *C. metapsilosis* bizonyult.

5. Bizonyította, hogy *C. parapsilosis* által okozott fertőzések esetén a Th2/Treg immunválasz a domináns, ami magyarázhatja a kórokozó jó túlélését emberben.

6. Bizonyította, hogy a Dectin-1 receptor gátlása csökkent citokin termelést eredményez, így a receptornak szerepe van a *C. albicans* és a *C. parapsilosis* fajok felismerésében.

7. Eredményeik alapján a *C. parapsilosis* és a *C. albicans* által kiváltott eltérő immunválasz a MAP kinázok (p38, ERK, JNK) eltérő aktivációja miatt jöhet létre.

Fontosnak tartom megjegyezni, hogy a Szerző a jövőre vonatkozólag világos kutatási tervekkel rendelkezik a téma folytatására.

Néhány, a dolgozat értékét nem csökkentő hibát fedeztem fel:

15. oldal: az osteomyelitis helyesen csontvelőgyulladást jelent.

26. oldal: az egyik quorum sensing molekula helyesen a farnezol.

38. oldal, 4-dik sor: Furcsa a „humán betegekbén” kifejezés.

9/c. ábra: angolul maradt szövegrész.

55. oldal: helyesen kristályibolya illetve lipáz termelésre.

57. és 59 oldal 17/H ábrák: angolul maradtak az ábrák feliratai.

76.-dik oldal, 3.-ik sor: helyesen: a fajcsoport pszeudohifát nem képző.

Kérdéseim a következők:

1. A kis csíraszámokban normál flóra tagként előforduló mikroorganizmusok egyik szerepe lehet, hogy megakadályozzák a nagyobb virulenciával rendelkező, obligát patogén kórokozók megtelepedését. Lehet-e hasonló szerepe ebben az összefüggésben a *C. parapsilosis*-nak? Magyarul, lehet-e kedvező a *C. parapsilosis* jelenléte a normál flórában?
2. A virulencia faktorok *in vitro* elemzése alapján a *C. parapsilosis sensu stricto* a leginkább, míg a *C. metapsilosis* a legkevésbé virulens faj a „*psilosis*” csoporton belül. Mi lehet a magyarázata annak, hogy normál immunrendszerű egerek intravénás oltása után a 3 faj virulenciája nem különbözik szignifikánsan egymástól (Trevino-Rangel és mtsai. 2014).
3. Jól ismert, hogy a „*psilosis*” csoport tagjai csökkent érzékenységgel rendelkeznek az echinocandinok iránt. Klinikailag, azonban minden nemzetközi adat azt mutatja, hogy az echinocandinok *in vivo* hatékonyak. A munkájában kapott eredmények lehetnek-e összefüggésben ezzel a klinikai tapasztalattal?
4. Véleménye szerint az antifungális kezelések milyen módon befolyásolhatják a *Candida* fajok elleni immunválaszt, különös tekintettel *C. parapsilosis* esetén.
5. A különböző kórokozók elleni immunválasz egy nagyon finoman szabályozott rendszer. Nem véletlen, hogy kevés olyan terápiásan is használható gyógyszer van, amelyek az immunválaszba avatkozva fejtik ki a hatásukat. Véleménye szerint klinikailag milyen haszonnal járhat (a betegek jobb túlélése szempontjából) a különböző *Candida* fajok elleni immunválasz pontosabb megismerése?

Összegezve, Dr. Gácsér Attila eredményeit és tudományos teljesítményét nagyra értékelem. A dolgozat nyilvános vitára bocsátását javaslom, és Dr. Gácsér Attila számára az MTA doktori fokozat odaítélését maximálisan támogatom.

Debrecen, 2016. szeptember 24.

Majoros László
PhD