

Opponensi vélemény Dr. Hortobágyi Tibor (Debreceni Egyetem, ÁOK, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék) “Neuropatológiai Vizsgálatok Neurokognitív zavarral Járó Betegségekből” c. MTA doktori értekezéséről.

A jelölt a disszertációban több típusú neurodegeneratív megbetegedés feltételezett patomechanizmusait vizsgálta részint más laborokkal kollaborációban, részint saját csoportjában. Az értekezés összesen 190 oldal terjedelmű (ebből 20 oldal a dolgozathoz tartozó/nem tartozó cikkek felsorolása), és 15 ábrát tartalmaz. A disszertációt 37 oldalas citált irodalom jegyzék zárja. A disszertáció szerkezete arányos, a 18 oldalnyi bevezetést a célkitűzések követik 2 oldalon összefoglalva, majd az eredmények és megbeszélés fejezet összevontan 81 oldalt tesz ki. Részletes módszertani rész nincs a disszertációban, csak a főbb módszerek felsorolása. A disszertáció alapját 45 teljes terjedelmű tudományos közlemény képezi, valamint a szerző felsorol még 26 további cikket, melyek lazábban kapcsolódnak a dolgozat témájához, valamint még 63, nem szorosan kapcsolódó közleményt. Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű formai követelményeinek. A disszertáció alapját képező és azzal összefüggő cikkek közül Hortobágyi doktor a legtöbbször „középső” szerző, csak ritkán szerepel első vagy utolsó szerzőként. Tekintettel arra, hogy patológus szakértő nélkül, valamint az általa válogatott beteganyag nélkül ezeket a kutatásokat nem lehetett volna elkészíteni, én a „középső szerzős” cikkek esetében is meghatározónak tartom Hortobágyi doktor részvételét a közleményekben. A szerző részletesen leírja az egyes tanulmányokban betöltött szerepét, és utal arra, hogy a munkában mint patológus szakértő, vagy kutató, vagy mint témavezető vett részt. Kiemelten fontosnak tartom, hogy a jelölt részt vett neuropatológiai konszenzus/osztályozás kialakításában is különböző neurodegeneratív betegségekkel kapcsolatban. A disszertációhoz kapcsolódó tudományos munkák nagy része jó idézettségű, szakmailag magas színvonalú, nemzetközi tudományos folyóiratban jelent meg.

Kérdéseim és megjegyzéseim a következők:

TARTALMI MEGJEGYZÉSEK

1. Véleményem szerint a dolgozat nehezen olvasható és értelmezhető, mert a szerkezete rosszul követhető és elaprózott. A jelölt a dolgozathoz tartozó szinte minden cikkről (45, és a lazábban kapcsolódóakból is néhány) közöl egy rövid összefoglaló leírást, de nem csoportosítja ezeket a megfelelő neurodegeneratív betegségek köré. Talán kevesebb részlet szerencsésebb lett volna, ha pld. a felsorolás mellett egyes, nem külföldön hanem pld. a saját csoportjában végzett vizsgálatot részletesen bemutat.
2. Hiányzik a metodika leírása, csak egy felsorolást kaptunk. Itt is örültem volna, ha a jelölt és csoportja által végzett metodikákat részletesebben leírják.
3. Kevés az ábra, és nagyon rossz minőségűek. Van kivétel, de többségében a képek életlenek, túl kicsik, nem látni, mit szeretne mutatni a szerző, vagy nincsenek nyilak vagy felismerhetetlen kicsi objektumokra mutatnak. Az ábraszövegek is hiányosak, többnyire nincs

mérce az ábrákon, de ha van, a szövegben nincs benne, hogy az mekkora, illetve hogy mire mutatnak a nyilak. A disszertáció olvasása közben többször felmerült bennem, hogy ezeket az ábrákat el is lehetett volna hagyni, mivel csak kevés egyértelműen azonosítható objektum van rajtuk. Az egész disszertáció könnyebben olvasható és sokkal érthetőbb lett volna számosabb, jó minőségű és nagyobb ábra bemutatásával.

4. 87. oldal: „Az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz korábban formalin (formic acid) előkezelést alkalmaztak, mely nem specifikus jelölődést nagyobb mértékben eredményezett.” A formic acid (nem világos, miért van angolul) hangyasav, és az nem azonos a formalinnal. Ha a formalin sokat áll, egy része lebomolhat hangyasavvá, de ez két különböző vegyület, a formalin a formaldehid vizes oldata.

4. Maguk az eredmények nagyon jók, és rendkívül izgalmasak, és nagy örömmel olvastam volna pld. az Alzheimer-kór vagy demencia-formák köré csoportosuló eredményeket, nem cikk-specifikusan, többet megismerve a jelölt saját gondolataiból. A „Következtetések és új Megállapítások” fejezet a dolgozathoz hasonlóan túl részletes, nehezen áttekinthető, és nem a betegségek köré szerveződik, hanem az egyes cikkek eredményei köré épül. Ezért az egyébként láthatóan nagy munkával létrehozott, sok adatot tartalmazó disszertáció kisebb határfokkal közvetíti a benne leírt tömördek információt, mint tehetné.

Formai kifogások:

- Összekeveredett oldalak, 23. után 29. jön, majd a 31. oldal után 24-28, és utána a 32. oldal
- Hiányos mondatok, zavaros fogalmazás, pld. 63. o. alja, utolsó 3 sor.
- 13. oldal: 7 fő proteinopátia csoportot sorol fel, a szövegben 6-ot mond
- angolos-magyaros helyesírás keveredik, pld. immunoreaktivitás 54. oldal. Magyarul immunreaktivitás lenne helyes. Vagy gliális sejt helyett gliasejt.
- 83. o. teteje: fenilbutarát

A dolgozattal kapcsolatos kérdések:

1. Post mortem idő és szöveti integritás: az 54. oldalon, 2. bekezd. alja: „Megjegyezzük, hogy a szöveti integritást jelző faktorok, úm. a szöveti pH és pm idő, érdemben nem befolyásolták az Optineurin immunoreaktivitást.” Valamint rövid részletet közöl erről a 85. oldalon, de ez inkább csak kiragadott példa. A szöveti integritást minden más betegség esetén is megvizsgálták, minden mintában, minden vizsgálathoz? Hogyan történt a szöveti pH mérés, a szöveti integritás mérés? Milyen vizsgálattal döntenek el, hogy a fehérjék/nukleinsavak vizsgálhatók-e az adott mintában? Milyen tárolás szükséges ahhoz, hogy vizsgálhatók maradjanak? Ezeket az adatokat meg lehetett volna adni a Módszertan fejezetben, kérem a jelöltet, hogy most pótolja.

2. Noha a szerző leírja, hogy több cikkben is patológus szakértőként szerepelt, nem ír arról, hogy milyen kiválasztási kritériumokkal, feldolgozási feladatokkal járt a minták összegyűjtése. Felkérem, hogy pótolja, és mutassa be, milyen kiválasztási kritériumokat

használtak az egyes mintákra, milyen etikai követelményeknek kellett megfelelni, milyen adatokat – a betegről és a betegségről - vontak be az egyes vizsgálatokba?

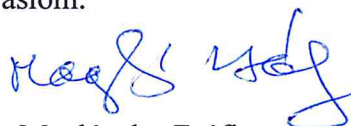
3. Milyen kéregtípusban találtak CB1 receptor eltérést Alzheimer-kórban? Vizsgálták a hippocampust is? Minden vizsgált betegben jelen voltak az elváltozások minden területen?

4. Az Alzheimer kórban és egyéb demencia kórképekben is felmerül a gliák kóros elváltozása, vasculáris demenciában a vér-agy gát károsodása, AD-ben az ARTAG. Mondható-e, hogy ezeknél a neurodegeneratív kórképeknél a gliakárosodás esszenciális, mindig előfordul? Mondaná-e a jelölt, hogy a gliák károsodnak előbb, és csak ezután/ennek következtében a neuronok? Tapasztalatai alapján lehetségesnek tartja-e, hogy a neurodegeneratív kórképek – az összes, nem csak a demenciák – elsődlegesen gliális funkciózavarral járnak, és a neuronális károsodás másodlagos?

5. Az iszkémia és a neuroprotekcio vizsgálatához: úgy tudom, az is problémát jelent emberi esetekben, hogy az őssejtekből újonnan képződő sejtek sokkal kevesebben vannak, mint állatkísérletes modellben, és nagyrészt gliák. Ráadásul hamar el is pusztulnak. Nem lehetséges-e, hogy a DNS szénizotóp-koncentráció mérések azért hoztak negatív eredményt a sejt képződés szempontjából a sztrókos betegekben, mert a keletkezett sejtek már meghaltak a mérés idejére?

A jelölt összesen 40 pontban foglalja össze főbb eredményeit, melyek valamely neurodegeneratív betegség molekuláris biológia hátterével vagy patológiájával kapcsolatosak. A rendkívül magas színvonalú, modern eszköztárra támaszkodó kutatásoknak jelentőségük van a neurodegeneratív kórképek patogenezisének feltárásában és a gyógyításban is. Mindezek mellett a jelölt a betegségek osztályozását célzó kritériumrendszerek létrehozásában is részt vesz, ami nemzetközi összefogásra épülő, kiterjedt kutatások alapját veti meg.

A fentiek alapján a disszertációban közölt eredményeket új tudományos eredményeknek tartom, és az MTA doktora fokozat odaítélését javaslom.



Maglóczy Zsófia

Budapest, 2017. április 24.