

Opponensi vélemény

Dr. Jakab Ferenc

„Állatok által hordozott vírusok diverzitásának vizsgálata molekuláris biológiai immunológiai és klasszikus virológiai módszerek alkalmazásával”

című MTA doktori pályázatáról

Dr. Jakab Ferenc MTA doktori pályázatának és munkásságának témaválasztása bölcs előrelátásról tanúskodik. Az élő és élettelen környezet lényeges humán hatásai, azok rendszere alapozta meg az elmúlt években az „Egy Egészség” koncepcióját. Az értekezés horizontális jellegű munkásságot mutat be, számos biológiai lény és számos vírus vizsgálatáról szól.

A benyújtott munka a tudományos művek formai tagolódását követve 146 oldalon egységes, jól áttekinthető szerkezetben mutatja be a pályázó kutatásait. Az olvasmányosság rovására megy a rövidítések túlzott mértékű használata, miközben számos rövidített szó csak ritkán vagy klaszterszerűen fordul elő az értekezésben. Az értekezésben következetlen a Linné elven elnevezett fajok rövidített nevének használata. A denevérekét a biológiai művekben elfogadott módon alkalmazza a szerző, míg a rágcsálókhoz következetlenül és a rövidítési szabályok, szokások oldaláról megkérdőjelező módon három karakteres rövidítést alkalmaz.

Az értekezés terjedelméhez, tartalmához viszonyítva szokatlanul nagyszámú, összesen 47 pontban jelöli meg eredményeit a szerző, ami szinte lehetetlenné teszi az opponens azon feladatát, hogy „tétélesen nyilatkozzon, mely tézisek fogadhatók el új tudományos eredményként”. Ezért csak a címben és a Célkitűzések fejezetben megjelölt hordozás szempontjából, valamint humán- és állatjárványügyi szempontból vizsgáltam téziseket. A hordozás fogalma azt jelenti, hogy fertőző vagy szaporodóképes mikroorganizmust ürítenek egyes egyedek, amely fajtársakat vagy a környezetben előforduló más fajokat fertőz vagy kolonizál és ebből eredően a mikroorganizmus endémiás ciklusát fenntartja. Fontosnak tartom megjegyezni, hogy genomiális nukleinsav szekvenciák kvalitatív kimutatásával önmagában nem lehet igazolni a hordozás tényét. Ha viszont szakirodalom vagy tankönyvi adatok alapján már meggyőzően igazoltnak tekinthető az adott vírus-gazda kapcsolatban a hordozás, akkor a vírusgenomra jellemző nukleinsav szekvencia jelenléte az ismert gazdafajhoz tartozó egyed megfelelő szerveiben már tekinthető hordozásnak.

A fentiek alapján a következő csoportosításban látom az új tudományos eredményeket:

A vizsgálatok többsége földrajzi régiós szempontból bővítette új eredményekkel ismert vírus-gazda kapcsolatok tudásanyagát:

- Leírta és filogenetikai adatokkal alátámasztotta Dobrava, Puumala és Tula hantavírusok előfordulását kárpát-medencei rágcsálókban.
- Az alkalmazott vizsgálati rendszerek gyakorlati haszna humán esetek etiológiai diagnosztikájában domborodott ki

- A Krími-kongói vérzések láz vírus, Nyugat-nílusi vírus és az Usutu vírusok vonatkozásában leírta, hogy a Kárpát-medencében előforduló gazdafajok is hordozzák azokat és a filogenetikai adatok összhangban vannak a földrajzi előoszlással.
- Kullancsenkefalitisz vírus vonatkozásában leírta, hogy a kisméltők monitorozása hatékonyabb, mint a kullancsoké és jól követi az endémiás vírusexpozíció aktuális mértékét.
- Az fentebb említett szakirodalmi követelmények figyelembevételével együtt elfogadható astrovírusok és coronavírusok előfordulásának leírása hazai denevérekben.

Ezek az eredmények önmagukban is megfelelnek az MTA doktori szintnek, ugyanakkor az ilyen eredményeknél tudományos műben az elsőség fogalma nem alkalmazandó, az a világszerte érvényes jelenség, összefüggés első leíróját illeti meg.

- További új eredmény a Nyugat-nílusi vírus új genetikai variánsát jellemző szekvenciák azonosítása

Észrevételek, kérdések

Tartalmilag nem fogadhatók el azok a tézispontok, amelyek csak vizsgálatok, szűrővizsgálatok, felmérések, különböző jellemzések, modellezés ill. *in silico* vizsgálatok, stb. elvégzését vagy „fontos adatok” keletkezését említik további részletezés nélkül ui. a keletkezett eredmény és levont következtetés teljes hiányában nem ítélt meg az újszerűségük. További tézispontokkal kapcsolatban részletező, pontosító kérdések merülnek fel:


1. A hantavírusokra kidolgozott szerológiai tesztekben a különböző rágcsálók szerológiai vizsgálatára milyen másodlagos ellenanyagot (konjugátumot) alkalmaztak? A módszertani fejezetben említett, xenospecifikusnak tekinthető anti-egér IgG konjugátumot? Vagy minden rágcsálóra fajspecifikus? Akár az előbbi, akár az utóbbi megoldást választották, hogyan győződtek meg arról, hogy a vizsgálati rendszer megfelelő és közel azonos érzékenységgel és specificitással detektálja a különböző rágcsáló fajok ellenanyagválaszát?
2. Nem alacsony-e a kistrágcsálókban a 12% körüli hantavírus szeropozitivitás egy valódi endémiás hordozáshoz képest? Nem különbözik lényegesen az akcidentális expozíciót jelző humán eredményektől! A kistrágcsálók szöveteiben a genomi nukleinsav kvalitatív kimutatása nem nyújt információt, hogy Bevezetésben is követelményként említett „nagy mennyiségben” perzisztál-e ott a vírus. Ki lehet-e zárni azt az epidemiológiai/ökológiai szempontból lényeges lehetőséget, hogy az emberhez hasonlóan, a vizsgált kis rágcsálókban is akcidentális expozíció zajlik valamilyen egyéb fertőző forrásból?
3. Az esetismertetés adatai alapján nem állítható fel a „fertőzés mimikálta a féregnyúlvány gyulladást” ok-okozati összefüggés (az egy esetből származó saját adatok nem zárják ki, nem is zárhatják ki a véletlen koincidienciát), hanem a fertőzés akut hasi tünetegyüttessel társulása írható le, amelyre több példát is hoz a

szakirodalomból. Lehetett-e *mesenterialis lymphadenitis* a háttérben, amely szintén okozhat akut hasi tünetegyüttest és számos fertőzésben része lehet a patogenezisnek?

4. A Krími-kongói vérzésemes láz vírus ellenanyag immunfluoreszcens vizsgálatához használt transzgenikus CHO sejtvonallal kapcsolatos kérdések: A transzfektálási lépés után volt-e és milyen szelekció, valamint hány passzázsra keresztül az első ill. az utolsó felhasználásig? Mivel magyarázható, hogy csak a sejtek egy része „antigén pozitív”? Poliklonális sejtpopuláció infekciós heterogenitásával vagy expressziós heterogenitással? Az immunfluoreszcens ábrán jelet adó sejtek morfológiailag is különbözőnek tűnnek az „antigén negatív” sejtektől, ami felveti, hogy az alkalmazott vektor önmagában is okozhat elváltozásokat a gazdasejten. Sok retrovirális rendszerben pont azért vizsgálnak párhuzamosan kontroll (vagy üres) vektorral transzfektált sejteket, hogy a transzfektált gén specifikus hatását igazolják. A jelen projektben történt-e ilyen típusú kontrollálása az antigénnek vagy annak kizárása, hogy vektor eredetű hatások közvetlenül vagy közvetve interferálnának az immunfluoreszcens vizsgálattal?
5. Az értekezés ugyan kitér a legtöbb mintavételi eljárásra, a denevéreké sajnálatos módon hiányzik, amit azért lényeges megválaszolni, mert a vizsgált víruscsaládok enterális mintavételre utalnak és a ragadozók, rovarrevők enterális mintáiból kimutatott genomiális nukleinsavszekvenciák esetén különösen fontos kizárni, hogy nem a nyersen elfogyasztott táplálékállatok valamelyike hordozta. A különböző denevérfajok és a picorna-, calici-, valamint parvovírusok közötti biológiai kapcsolat a Bevezetés és a hivatkozott szakirodalom alapján is bizonytalan, ritka és esetleges, valamint az sem ismert, hogy a gazdafaj melyik szervét érintené. A szerző által megfigyelt alacsony kópiaszám is inkább gyengíti annak lehetőségét, hogy ténylegesen a denevér hordozná az adott vírust. A jelen pontban észrevételezett vírus-gazda kapcsolatok feltárásában jelenleg hol tart a szakterület? Alternatív vizsgálati megközelítéssel jutott-e bárki közelebb annak a kérdésnek a megválaszolásához, hogy fertőző vírus szaporodik-e, ürül-e a vizsgált gazdafajokból vagy a genomiális nukleinsavszekvenciák kvalitatív kimutatásával, egymáshoz hasonlításával még a kérdésfelvetés szakaszában tartanak?

Összefoglaló vélemény

Dr. Jakab Ferenc szerteágazó munkásságának számos olyan eredménye van, amelyek alapján támogatom az MTA doktori cím odaítélését számára.


Dr. Kónya József, egyetemi tanár
az MTA doktora