

Dr. Hornok Sándor MTA doktora pályázatának bírálata

A doktori értekezés címe: Kullancsok, óvantagok és általuk hordozott kórokozók rendszertani, öko-járványtani és földrajzi vizsgálata

A részletes tartalomjegyzéket és a rövidítések listáját valamint a 348 citációt, köztük 17 első és 1 utolsószerzős saját művet tartalmazó irodalomjegyzéket is magába foglaló értekezés formálisan 153 oldalt tesz ki. Valójában azonban mivel minden oldal a szabványoshoz képest közel háromszoros leütést tartalmaz, a mű kb. 400 oldalnak felel meg. Külön szerepelteti a doktori mű alapjául szolgált, az irodalomjegyzékben megadottnál jóval nagyobb számú, 1 híján mind elsőszerzős, 39 saját közleményét. A szöveget 56 ábra, köztük gyönyörűséges rajzok, sztereó- és elektronmikroszkópos felvételek illusztrálják. A megértést 29 táblázat segíti.

A rendkívül szerteágazó munkásság ismertetése rendkívüli szerkesztési feladatot igényelt. Az egyes fejezetek anyagában sok helyütt átfedések találhatók, annak megfelelően, ahogy az egymással összefüggő, egymásra épülő, mégis önálló fejezetekbe sorolt anyag témák szerint ismertetésre került. Az ismétlések tudatosak, tömörek és kifejezetten segítik az anyag és az összefüggések, egy másfél évtizedes szisztematikus munka megértését. Több tízezer kullancs és több ezer kisállat sokszínű vizsgálata számtalan kisebb-nagyobb horderejű felfedezéshez vezetett.

Az egész dolgozatra jellemző a csaknem hibátlan nyelvi fogalmazás. Alig fordul elő helyesírási vagy gépelési hiba. Ugyanakkor a táblázatok címe és az ábramagyarázat sok helyen összemosódik.

A munka kétségtelenül leglátványosabb fejezete *2 új kullancsfaj felfedezése és leírása*. Gondolom, nincs sok ma élő magyar parazitológus, akiről új fajokat neveztek volna el. Sajnálatos, hogy pont az új kullancsfajokról nincsenek részletes fotódokumentációk (bár kiváló rajzok igen). Az *I. collaris* névadó jellegzetessége a caudolateralisan látható széles gallérszerű perem. Kár, hogy Pályázó nem jelölte be a rajzokon ezt a különleges karakterjegyet.

A kullancsok és egy óvantag közvetítette kórokozó új rendszertani viszonyait 19 oldalon keresztül tárgyalja. Elsőként a madarak (1167 példány, 47 faj) kullancsfertőzöttségével foglalkozik. Ennél nagyobb munkát (121 madárfaj) 50 évvel ezelőtt csak Janisch Miklós végzett. Kár, hogy az ő, erről szóló rövid dolgozata nem szerepel a pályamű irodalomjegyzékében. Mindketten találtak *Hyalomma* fajokat a madarakon, sőt még Janisch előttről is vannak anekdotikus adatok. A *H. marginatum* fajkomplexnek jelentős szerepe van a Krími-kongói vérzékeny láz terjesztésében. Ezt a hírt, más kutatók ténykedése nyomán később felkapta a média, és többetucatnyi híradásban riogatták ezzel a lakosságot, azt az illúziót keltve, hogy a betegséggel már nálunk is számolni kell. Pályázó elsőként talált *Ixodes frontalis* nymphát, de kifejlett nőstényeket már Janisch is identifikált fél évszázaddal korábban. Pályázó Magyarországon ugyancsak elsőként talált *Ixodes festai* kullancs nőstényeket.

A mai kutatóknak könnyebb és persze nehezebb is a dolguk, amikor egy élőlény rendszertani besorolását végzik. Az ezzel foglalkozó fejezet nagyobb része molekulárbiológiai eljárásokkal foglalkozik. Így pl. megállapítja, hogy az *Ixodes frontalis* két genetikai vonalba sorolható.

Részletesen elemzi a denevérek kullancsok és világviszonylatban is elsőként a *Haemaphysalis erinacei* alfajok rendszertani pozícióját.

Ebben a fejezetben tárgyalja a denevéreket fertőző óvontagokból izolált *Babesia vesperuginis* filogenetikai pozícióját, mely szerint taxonómiai helye alapján inkább a theileriák közelébe kerül, és talán önálló fajt alkot.

Önálló fejezet a *kullancsfajok tér- és időbeli előfordulása* (16 oldal).

A rétek szélein és a széles ösvényeken, hegyi erdőkben csak április közepén kezdték a gyűjtést, így valószínűleg elmulasztották a *haemaphysalis*ok megjelenését. Én többször láttam havon csoportokban vonuló *haemaphysalis*-vándorlást. Ezek a kullancsfajok meglepően hidegtűrőek.

Ugyanez érvényes a dermacentorokra is. A TIBOLÁ-t dermacentorok csípése közvetíti. Az első betegek februárban jelentkeznek, de a hárból két gyűjtőhelyen csak áprilisban kezdték a gyűjtést. Ugyanilyen hiba, hogy nem folytatták a gyűjtést az év végéig. Októberben még sokan fertőződnek az adult dermacentorok terjesztette *R. slovacia*val vagy *R. raoulti*val, ezeket a késő őszi fertőzéseket szinte mindig *D. reticulatus* közvetíti. De a TIBOLA még novemberben és decemberben is előfordul. A 49. oldalon már szerepelnek egész éves adatok.

Azt írja (44. old.): „Csak a *D. reticulatus* fordult elő Délnyugat-Magyarországon.” Ez biztosan téves. Azon TIBOLA-betegeinkből, akik megőrizték a kullancsaikat és fajmeghatározás is történt, csak egyetlenegy DNY-Magyarországon, a többség ÉNy-on, de volt, aki Leányfalun vagy Csömörön fertőződött. De nemcsak emiatt hibás ez a mondat. A pályázó által bemutatott térképen (4.3.1.1.) is vannak a *D. reticulatus*-t ábrázoló X-ek – ÉK-en... Talán azt akarta írni, hogy DNY-Magyarországon nem találtunk *D. marginatus*-t, **csak** *D. reticulatus*-t.

A 45. oldalon írja: „Hazánkban ez a növényzetről gyűjtött kullancsok tér- és időbeli eloszlásának első széleskörű vizsgálata.” Utána idézi Janisch munkáját. Bár Janisch tudomásom szerint nem publikálta, de részletes adatokat rögzített a kullancsok szezonálisáról, és érdekes megfigyeléseket tett, pl. hogy a dermacentorok a kökényvirágzással egy időben jelennek meg. A térségi eloszlásukat pedig több közleményben is leírta.

Az 51. oldalon tárgyalja a hőmérsékletváltozások hatását a kullancsok aktivitására, és kiemeli, hogy nem annyira a folyamatos, lassú felmelegedés, de sokkal inkább az adott időszakban bekövetkezett hirtelen hőmérsékletnövekedés befolyásolja a kullancsok aktivitását, vagyis a hirtelen felmelegedés lerövidíti a téli inaktivitás periódusát. Én azt találtam, hogy az évi középhőmérséklet is jelentős hatással van: ugyanis a szokatlanul enyhe tél után szokatlanul magas évi középhőmérséklet is volt 2007-ben. Ekkor az addigi éves

bejelentett Lyme esetszám a mélypontra zuhant, majd a szokatlanul alacsony évi középhőmérsékletű 2010-es évben csaknem 2500 Lyme beteget jelentettek, ami aztán az extrém meleg 2014-es évre megint zuhant 500-ra. Vagyis a médiában elhangzó állításokkal szemben, a melegedő éghajlat csökkenti az ixodes kullancsok aktivitását. Emiatt érdekes lenne megnézni, minek van erőteljesebb hatása a kullancsok aktivitására, a hirtelen hőmérsékletváltozásnak vagy az évi középhőmérsékletnek.

Másokra hivatkozva leírja, hogy zárt, bekerített területekről a nagyvadak nem tudják elszállítani a kullancsokat, főleg az ixodeseket, ezt támasztja alá saját vizsgálataival, miszerint a temetőkből, vagy a bekerített autópálya-pihenőben nagyobb arányban fordul elő az *I. ricinus* (54-56. oldal). Ezzel összecseng, hogy én úgy találtam, hogy az erythema migranssal jelentkező betegek messze túlnyomó többségében a kullancscsípést a saját vagy más ismerősök kertjében szenvedték el. Érdekes és paradox adalék ehhez, hogy a Lyme betegség és a kullancsencephalitis a gímszarvas előfordulásával azonos régiókban fordul elő. Vagyis igaz lehet, hogy a szarvasok a kertekből (bekerített területekből, pl. temetőkből) nem tudják elszállítani a kullancsokat, azonban mégis ők a legfontosabb táplálékforrásaik az *I. ricinus*nak, így ahol ezek a nagyvadak jelen vannak, ott mégis gyakoribbak az általuk terjesztett fertőzések. Melyik lehet a fontosabb az ellentétes hatású tényezők közül: az „elszállítás” hiánya vagy épp ellenkezőleg: maga a bőséges táplálékforrás?

A 4.3.5.-ös fejezetben leírja a természetes barrierekkal elválasztott denevérkullancsok eltérő haplotípusait. A barlangok egymáshoz viszonyított távolsága befolyásolja a haplotípusok homogenitását, heterogenitását.

A 4.4-es fejezetben megállapítja, hogy a rágcsálók és külső élősködők sohasem tartalmazzák ugyanazt a kórokozót DNS-t. Egy régi É-amerikai tanulmány szerint a Lyme endémiás területen minden vérszívóban megtalálták a *B. burgdorferi*-t. Vagyis, ellentétben az egyetlen szerző (Netusil) által publikált adatokkal, egyelőre nagyon óvatosan kellene kezelni, hogy a rágcsálók atkái is terjesztik a Lyme-kórt. Az egyetlen vérszívó, amivel talán érdemes lenne foglalkozni legalábbis az emberi Lyme-kór terjesztésével kapcsolatban, az a bögöly. Elég sok betegem esküszik rá, hogy bögölycsípés után alakult ki az erythema migrans, és hasonlót – gyorsan repülő rovar csípése után kialakult borreliafertőzést - tapasztalt Schneider Ferenc szombathelyi infektológus is. Talán nem lenne túl bonyolult egy olyan kísérlet lefolytatása, ahol a bögölyök borrelia vektorkompetenciáját lehetne igazolni/kizárni. Igen fontos ismerethez jutnánk!

A 4.4.4.1. táblázatban lemaradt a mértékegység, gyaníthatóan mm-ről van szó.

E fejezethez tartozó megbeszélésben a saját, roppant érdekes adataikat alátámasztja azzal, amit mások is felvetettek: a kullancsok fertőzöttsége befolyásolja (növeli) a kullancsok aktivitását. Csak biztatni szeretném Pályázót, hogy ez egy rendkívül izgalmas terület, és folytassa az ez irányú kutatásait!

A 4.4.5.1. táblázat igen zsúfolt, nem könnyű megemészteni, és hiányzik belőle legérdekesebb információ, miszerint az *A. phagocytophilum* prevalenciája fordítottan arányos volt a *B. burgdorferi*-ével. Ezt az információt talán önállóan, grafikusán is érdemes lett volna megjelölni.

A *H. concinna* néha *Ha.*, máskor csak *H.* rövidítéssel jelenik meg. Van erre magyarázat?

A 4.5.4. fejezetben, ha jól értem, 11 kutya vérében találtak *Babesia* DNS-t. Közülük 2-nek klinikai tünetei is voltak: fáradékonyság, veseelégtelenség, anaemia és icterus. Ez azt jelenti, hogy már a vérvétel idején nyilvánvaló volt, hogy betegek. Történt-e vérkenet-festés? Ha nem, miért nem? Ha igen, miért nem szerepel a dolgozatban? A többi 9 kutyát nem lehetett volna a pozitív PCR eredmények után újra megvizsgálni hagyományos mikroszkópos eszközökkel? Egyáltalán, végeztek minden kutyánál általános vérvizsgálatot (vérkép, máj- és vesefunkció)? Ha már vettek PCR-re, mi az oka, ha általános vérvizsgálatra nem került sor?

Ugyanez a kérdés az 5 *Babesia* majonnal fertőzött szarvasmarhával kapcsolatban, melyek közül 3 beteg is volt, 2 el is pusztult (4.7.15.), valamint a *Theileria buffeli* fertőzött tehének esetében is. Minden laboratóriumi vizsgálatnak lehetnek hibái, de különféle eszközökkel végzett, mégis egybehangzó vizsgálati eredmény már sokkal meggyőzőbb lett volna.

A 4.7.7. pontban az általuk izolált új rickettsiát *Haemaphysalis inermis*-ben találták, és a *R. hungarica* elnevezést javasolták. A 90-es évek végén a hozzám került, betegről gyűjtött dermacentorban Didier Raoult is izolált egy új rickettsiát, aminek én is ezt az elnevezését javasoltam, de nem tudom, mi lett ennek a sorsa, valószínűleg ez lett a *R. raoultii*.

A 4.7.10. pontban leírja a *R. africae* első autochton előfordulását Európában. Én minden évben látok 1-2 afrikai kullancslázas beteget, mindegyikük Dél-Afrikában fertőződött, európai esetem nem volt még. A betegség legfontosabb klinikai tünete a kullancscsípés helyén kialakuló eschar, ami egy legalább ujjbegynyi fekély, amihez törvényszerűen 40 C°-os láz társul. Pályázó által említett (generalizált) kiütés rendkívül ritka, mindössze egy esetben láttam.

A 4.8.5.6.-os ábrán nyilakkal lehetett volna megkönnyíteni a magamfajta laikus megértését az egyes diagnosztikailag fontos rhipicephalus karakterjegyek közötti eligazodásban.

A Pályázó 11 pontban sorolja fel tudományos eredményeit. **Ezek mindegyikét elfogadom, mint új és fontos tudományos teljesítményt, az adatait hitelesnek ismerem el.** Kiemelkedik a tudományos teljesítmények közül az *Ixodes ariadnae* Hornok és az *I. collaris* Hornok leírása.

Kérdéseim:

1. Janisch 1958-ban publikált egy addig ismeretlen, rövidlábú, csakis kistermetű denevérekről gyűjthető, addig ismeretlen kullancsfajt. Amennyire meg tudom ítélni, ez nem lehet a pályázó által felfedezett kullancsfaj. Mi lett a Janisch-féle kullancsfaj sorsa?

2. A kb. 3000 adult kullancs mellett – nagy meglepetés –, a 4.3.1.1. táblázat szerint mindössze 76 lárvát találtak. Nekem máig tartó nagy élményem, hogy amikor 35 évvel ezelőtt először kullancsot gyűjtöttem, eltelt 1-2 óra mire felfedeztem, hogy hemzsegnek a gyűjtőlepedőn a lárvák. Tízezrével... Aztán, amikor legutóbb, talán 5 éve – időközben

szemüveges lettem – gyűjtöttem kullancsot, ez az élmény elmaradt. Szóval, kérdezem, hány szemüveges gyűjtő vett részt ebben a tanulmányban?

3. A madarokról eltávolított kullancsok több mint a fele tartalmazott rickettsia DNS-t, de egy sem volt közülük *R. slovaca* vagy *R. raoultii*. Az alkalmazott módszerekkel ki lehetett volna mutatni ezeket? Igaz persze, hogy *Dermacentor* nem volt a madarokról gyűjtött kullancsok között, ami pedig a mi vizsgálataink szerint közel 21%-ban hordozza ezeket a kórokozókat. Én 1997-ben írtam le a TIBOLÁ-t, és 2002-ben közzétük eredményeinket, miszerint biztos, hogy ezt a betegséget rickettsiák okozzák. Először *R. slovaca*, majd kiderült, hogy még gyakrabban az újonnan, épp ennek a klinikai leírásnak köszönhetően felfedezett *R. raoultii* a kórokozó. Miért nem szerepelnek ezek a baktériumok a Pályázó dolgozatában?

4. A *Babesia Meles Hu1* kutyákból nyert szekvenciái a „*B. microti* filogenetikai csoportot” képviselték. Miért van idézőjelben a „*B. microti* filogenetikai csoport”? Miért nincs humán *B. microti* fertőzés Európában, és miért van az USA-ban?

5. Én azt képzeltem, hogy a lárva szív a legrövidebb, az adult a leghosszabb ideig. Pályázó munkájából értesültem, hogy az *Argas vespertilionis* lárvája 14-31 napig szívja a denevér véréét. Mit vacakol ilyen sokáig, miért jó ez neki? Más kullancsfajoknál is előfordul ez a magatartás?

6. Miért van idézőjelben a *Rhipicephalus sanguineus* az új tudományos eredmények 11. pontjában?

7. Végül, nem is csak neki teszem fel a kérdést: Helyesnek tartja-e a hatásvadász média igényeit tudományos információkkal kielégíteni (ld. a hyalomák hazai megtelepedése és így a CCHF esetleges megjelenése)?

Összefoglalva: Pályázó több évtizedes munkássága során egyedülállóan nagyszámú kullancs, atka és óvantag valamint madarak és kismamák vizsgálatával nemzetközileg is megbecsült tudományos eredményeket publikált, köztük két új kullancsfaj leírását. Ennek a hatalmas volumenű munkának a szokásosnál hosszabb, mégis tömör összefoglalója a benyújtott mű. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez, nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Budapest, 2019. október 13.

Dr. Lakos András

MTA doktora