

Dr. Nagy Nándor:

„Az extracelluláris mikrokörnyezet szerepe a vastagbél idegrendszerének
embryonális fejlődésében” című akadémiai doktori értekezésének

bírálata

Napjainkban egyre több adat lát napvilágot arra vonatkozóan, hogy az emésztő rendszer feladata távolról sem korlátozódik a táplálék felvételre és -feldolgozásra. Már régóta ismeretes a beidegzésében szerepet játszó igen magas neuronszám, manapság pedig közbeszéd tárgya, hogy kiemelkedő szerepet játszik az immunitásban is. Egyre szélesebb körben terjed a „gut-brain axis”, azaz a „bél-agy tengely” kifejezés használata. A szervezet egészséges működésének fontos feltétele tehát a gasztrointesztinális rendszer normális fejlődése és működése. Dr. Nagy Nándor disszertációjának témája jól illeszkedik ebbe a tudományos trendbe, elsősorban a Hirschsprung-kórra fókuszálva alaposan körbejárva a vastagbél beidegzésének ontogenezisét, ill. az azt befolyásoló mikrokörnyezeti tényezőket.

Bevallom, a cím kissé megtévesztett, az „extracelluláris mikrokörnyezet” kifejezésen inkább az extracelluláris mátrix komponenseire gondolván, de a munka ettől sokkal szélesebb értelemben foglalkozik a témával, ideértve a környező szövetek (simaizomtól a bél epithéliáig) idegi elemek fejlődésére gyakorolt hatásait is. Témaválasztása kétségtelenül telitalálat, méltán számíthat széleskörű hazai és nemzetközi érdeklődésre mind az alap kutatások, mind a klinikai gyakorlat oldaláról.

A disszertáció formailag mindenben megfelel az MTA Doktora cím elnyeréséhez előírt kívánalmaknak, nagyon gondos kivitelezésű, szépen és bőven illusztrált, jól tagolt értekezés. Az egyes fejezetek arányosak, 81 ábra és közel 400 irodalmi hivatkozás támasztja alá a mondanivalót. Hiányérzetem részben abból adódott, hogy a szövegben nagyon sok a rövidítés, mozaikszó, amelyeket ugyan első előfordulásuknál megmagyaráz, de rövidítések jegyzéke híján a témában nem egészen jártas olvasó időnként kénytelen visszalapozni és ellenőrizni a pontos jelentést. Ez nem tette könnyű olvasmánnyá az értekezést, hasznos lett volna egy rövidítések jegyzékével kiegészíteni.

Ugyancsak hiányoltam a legtöbb fotó esetében a mérce (scale bar) feltüntetését, vagy az ábramagyarázatban a nagyítás megemlítését. Feltételezem, hogy az eredeti publikációk ezeket tartalmazták, csak a képanyag szerkesztése során valahogy lemaradtak. A sok tetszetős színes ábra között a 79. oldalon található 36. ábra 3 elektronmikroszkópos képén - valószínűleg igen kicsiny mérete miatt – az arany szemcsék nem láthatók, az egyes részletek nehezen kivehetők. Apró hiba, de ugyancsak ennél az ábra együttesnél a J ábra

magyarázatában madár vörös vértest szerepel, holott a madarak magvas vörös véresejtekkel rendelkeznek.

A „Bevezetés” fejezet tartalmazza a bélidegrendszer általános felépítését, embryonális eredetét, fejlődésének molekuláris szintű szabályozását, ill. ezen témakörök releváns irodalmát. A bőséges irodalmi hivatkozások közül egyet hiányolok: bár a szerző nagyon helyesen igyekezett a legutóbbi közlemények modern eredményeinek idézésére, a bélidegrendszer – enteric nervous system - kifejezés első használója, tehát a névadó, Langley (1921) nevét érdemes lett volna megemlíteni.

A 11. oldalon szerepel, hogy „a halaknak nincs plexus submucosusa”. Ezt annyiban helyesbíteném, hogy a hivatkozott cikk szerzője a zebra dánióról írta le ezt a megfigyelést. Holmgren (1985) 33 halfaj bélidegrendszerét tanulmányozva állapította meg, hogy igen nagy a fajok közötti eltérés. Ezt magam is megerősíthetem, a kecsge, ponty és compó esetében, a Benedeczky István professzor úr által vezetett munkacsoportunk eredményei alapján.

A munka célkitűzéseit 8 pontban foglalta össze, ezt követi a kísérleti állatok/sejtvonalak és módszerek részletes ismertetése. Ezek közül a madár a domináns (csirke, fűrj), de transzgenikus zebrahal, patkány és egér embriók is szerepelnek. Emellett felhasznált még humán és csirke sejtvonalakat is. A módszerek rendkívül széles skáláját – immuncytokémia, BrdU jelölés, in situ hibridizáció, Western blot, PCR, embryomanipuláció, 3D sejt- és szervtenyészetek - alkalmazva keresett választ a célkitűzésekben felvetett kérdésekre. Ezek mindegyike, különösen embriókra alkalmazva, nagy ügyességet és technikai felkészültséget igénylő beavatkozás, amely külön elismerésre méltó. Az alkalmazott módszerekről elmondható tehát, hogy a jelölt széleskörű módszertani jártasságát bizonyítja. Hiányoltam azonban, hogy az sajnos nem derült ki a fejezetből, a kiváló minőségű mikrofotók milyen mikroszkópokon készültek.

A disszertáció mintegy felét kitevő eredményei a legterjedelmesebb fejezetet képviselik. Ebben a részben hiánypótló adatokat szolgáltatott a vastagbél beidegzésének embryonális fejlődésére vonatkozóan, különös tekintettel a madár vastagbéltre. Ezt alapos, jól tagolt és konklúziókkal is kiegészített diszkusszió követi. Elismerésre méltó, hogy a neves nemzetközi folyóiratok címlapján megjelent mikrofotóin túl ismerteti további kutatási terveit is.

A munka legfontosabb eredményeinek tartom az alábbiakat:

- igazolta, hogy a plexus pelvicsból származó ganglionléc-eredetű sejtek részt vesznek az ENS vastagbéli szakaszának kialakításában; ezeket immuncytokémiailag is karakterizálta;
- embryomanipulációs kísérletekkel igazolta, hogy a sacralis eredetű sejtekből előbb a plexus pelvics ganglionjai alakulnak ki, majd ezek hozzák létre a plexus myentericust;

- igazolta, hogy az EDN3 jelátvitel elősegíti a ganglionléc-eredetű sejtek osztódását, de ugyanakkor gátolja neuronná alakulásukat, és modulálja a sejt migrációt;
- új embryomanipulációs technikát vezetett be, csirke-fürj, csirke egér bélkimerákon vizsgálta a Sonic hedgehog, BMP-4, Wnt-11, CXCL12 növekedési faktorok bélidegrendszer fejlődésére gyakorolt hatását;
- zebrahal, madár és humán embriókban bebizonyította, hogy a ganglionléc-eredetű sejtek vándorlása, és differenciálódása az előzetesen már kialakult enterális erek endothel sejtjeinek segítségével történik, amelyekhez e sejtek beta integrin-1 molekulákkal kapcsolódnak;
- a vastagbél tunica muscularis körkörös simaizom rétege felszínül szolgál mind a plexus submucosus, mind a plexus myentericus kialakulásához, eddig még ismeretlen molekuláris mechanizmusok révén;
- a bél epithéliuma által termelt Shh növekedési faktor koncentráció grádiense szabja meg az enterikus neuronok pozícióját, azáltal, hogy megakadályozza azok hámphoz közeli elhelyezkedését;
- bebizonyította, hogy az enterikus neuronok extracelluláris mátrix molekulákat termelnek, ezzel szabályozva a migrációs utakat az ENS fejlődése során.

Kérdéseim az alábbiak:

- Hogyan készültek a whole-mount preparátumok? Kellett-e az embryonalis bélből nyúzatot készíteni, vagy azok elég vékonyak a mikroszkópos vizsgálatokhoz?
- A madarak vastagbele igen rövid. Ismeretes-e a madarakban is a Hirschsprung-kórra emlékeztető patológiás elváltozás? Mennyiben felel meg a madár vastagbél ennek modellezésére?
- Van-e a bélidegrendszerben a vér-agy gátra emlékeztető vér-ENS gát? Ha igen, ennek a kialakulása a fejlődés melyik fázisában történik?
- A madarak coecuma fajonként változó méretű, funkciójú, és bizonyos fajokban hiányzik. Tükröződik-e az eltérő funkció a bélszakasz beidegzésében is?
- A bélidegrendszer és a bélcsatorna immunitásban szerepet játszó szöveteinek embryonális fejlődése során van-e valamilyen kölcsönhatás a két nagy szabályozó rendszer között?

Összefoglalva, Nagy Nándor több gerinces faj utóbél beidegzésének kialakulására ható alapvető molekuláris mechanizmusokat tisztázott. Munkájának eredményei hitelesek, mind minőségileg, mind mennyiségileg kiemelkedőek. A jelölt a disszertációjában bemutatott tudományos munkássága alapján messzemenően megfelel az „MTA Doktora” cím követelményeinek.

A doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

Budapest, 2021.10.21.



Handwritten signature in blue ink, reading "Katalin Halasy".

Halasy Katalin

egyetemi tanár, az MTA Doktora