



MTA Doktori Értekezés Bíráló

Vélemény dr. Nagy Nándor „Az extracelluláris mikrokörnyezet szerepe a vastagbél idegrendszerének embryonális fejlődésében” c. doktori értekezéséről.

Nagy Nándor magyar nyelven írt doktori értekezése 164 oldal irodalomjegyzék nélkül, melyben a következő fejezetek szerepelnek: 23 oldal bevezetés, majd célkitűzéseket követi a részletes módszertani ismertetés 21 oldalon. A 81 oldal eredményeket 33 oldal megbeszélés és konklúzió követi. 26 oldal irodalom szerepel a dolgozat végén.

A dolgozat kivitelezése nagyon igényes, esztétikailag is nagyon szép. A doktori mű 81 ábrát tartalmaz, melyek többsége összetett, számos alábrával és az alábrán belüli insertekkel. Az ábrák minősége rendkívül magas, többsége színes immunhisztokémiai ábra, néhány sematikus rajzzal, ábrával kiegészítve. Nem véletlen, hogy számos újság választotta címlapfotóként ezeket az ábrákat, amiket a jelölt fel is tüntetett a dolgozat végén. Egyedül néhány sematikus bescannelt ábra sikerült homályosra, mint pl. a 3-as és 4-es, 13-as ábrák.

Kiemelendő a módszerek sokfélesége, a szerző rendkívül sokféle módszerben való jártassága, és ezek használata a kísérletekben.

Az irodalmi hivatkozások száma is kimerítő, a jelölt alapos irodalmi tájékozottságáról tesz tanubizonyosságot, mindössze a legfrisebb irodalmi hivatkozások számát találtam kevésnek: a több, mint 350 irodalmi hivatkozásból mindössze 30 van az elmúlt 5 évből, 2020-as pedig 3 db. Mivel ez a téma, ahogy a szerző is kifejti, az elmúlt évtizedben rohamosan fejlődött, nagyon sok új információ áll rendelkezésre, célszerű lett volna a legújabb irodalmi ismereteket nagyobb arányban diszkutálni az eredményekkel kapcsolatban.

Az értekezés egy igen fontos témát vizsgál, a bélidegrendszer fejlődésével kapcsolatban



Számos új megfigyelést tett a szerző munkatársaival, aminek nemcsak az alap fejlődéstani mechanizmusok megismerése szempontjából van jelentősége, hanem később betegségek, mint pl. a részletesen ismertetett Hirschprung betegség kezelésében is lehet szerepe. Ezek a jövőbeli tervek ismeretetésre is kerültek az értekezésben. A kísérletekben a szerző vezető szerepe megkérdőjelezhetetlen.

A legfontosabb kiemelendő eredményeknek a következőket tartom (melyeket a jelölt kiválóan összefoglal a tézisekben, azonban hiányoltam a rövid összefoglalást a dolgozatban):

1. Meghatározta a velőcső vagus és sacralis szakaszaiból kivándorló dúcléc eredetű őssejtek vándorlási útját és utóbélben történő differenciációját.
2. Kimutatta több faktor szerepét a dúcléc differenciálódásában, bélidegrendszer fejlődésében, mint endothelin-3, sonic hedgehog, BMP-4, Wnt-11, CXCL12, netrin.
3. Igazolta az endothel és a simaizomréteg irányító szerepét a dúcléc sejteinek vándorlásában.
4. Kimutatta az extracelluláris mátrix változásait a bélidegrendszer fejlődése során, mely biztosítja az optimális mikrokörnyezetet a migráció során, pl. tenascin-C, agrin és kollagén XVIII termelésével.

A doktori értekezés összességében egy kiemelkedő színvonalú munka, mely kimagasló számú és színvonalú közleményekre alapszik, melyek mindegyikében a jelölt vezető szerepet játszott. A tézisekben összefoglalt eredményeket új eredményeknek fogadom el. A doktori fokozat elnyerését feltétlenül támogatom.



Formai észrevételek:

Az értekezés formailag rendezett, nagyon kevés hibával íródott.

Mindössze néhány elütést tartalmaz az értekezés:

3. oldalon 1. ábra képaláírásában: „vizsonya”

1. táblázat felirata: „a béltraktust különböző szakaszait”

23. oldal: “kifejeze”

56. oldal: “postumblikális”

Több helyen rossz a sortörés, a mondat félbeszakad, majd egy sorral lejjebb folytatódik, mint a 10. vagy 61. oldalon.

Kérdések:

1. Tekintve, hogy a dúcléc nagyon sok képlet fejlődéséhez hozzájárul, a kérdésem, hogy a dúcléc vándorlási hibái milyen más fejlődési rendellenességekkel társulhat a dolgozatban részletesen bemutatott Hirschprung betegség mellett? Milyen gyakori ezek együttes előfordulása? Tapasztaltak hasonlót az állatkísérletek során is esetleg?

2. A dolgozatban számos növekedési faktor szerepét mutatta ki a szerző a crista neuralis sejtjeinek vándorlása, differenciációja során. Felmerül a kérdés, hogy ezek zavara szerepet játszhat-e innen kiinduló daganatok kialakulásában?

3. A dolgozat alapját képező munkákban a vagus régióból vándorló dúclécsejtek állnak a fókuszban, mivel ezek adják a bélidegrendszer jelentős részét. A sacralis régió szerepe is szerepel a dolgozatban. A Slit-Robo szerepéről is történik röviden említés a bevezetésben, ami a sacralis sejtek vándorlását akadályozza. Az irodalomban a sacralis sejtek szerepére



Vonatkozóan számos ellentmondás található. A kérdés, hogy a legújabb eredmények ismeretében mi a mai álláspont a sacralis régió részvételével kapcsolatban?

4. Az előző kérdéssel kapcsolatosan felmerül a kérdés, hogy ismert-e olyan betegség, amikor csak a sacralis régióból származó sejtek vándorlása szenved zavart? Vagy tekintve, hogy a bélidegrendszer distalis részének is nagy részét a vagus régióból származó sejtek telepítik be, ezek képesek kompenzálni egy esetleges sacralis vándorlási zavart?

5. Érdekes, amit a bevezetőben ír a jelölt, hogy milyen nagy faji különbségek találhatók a plexusokban. Halakban teljesen hiányoznak, hüllőkben és kétélűekben pedig egyszerűbb felépítésű, illetve a humán bélidegrendszer fejlődési mintázat pedig inkább a madarakhoz hasonlít, mint a rágcsálókhoz. Mi magyarázhatja a plexus submucosus evolúció során későbbi megjelenését, milyen funkcionális jelentősége lehet ennek?

Összegezve Nagy Nándor doktori disszertációja igen értékes kutatásokat foglal össze, az értekezés alapját képező közlemények száma és minősége kiemelkedő. A felvetett kérdések csupán a megbeszélés és érdeklődés gyanánt születtek meg. Mindezek alapján javasolom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését feltétlenül támogatom.

Pécs, 2021. október 29.

Reglödi Dóra

MTA doktora

PTE ÁOK Anatómiai Intézet