

Hivatalos bírálói vélemény Nagy Béla „Sejtaktivációs mechanizmusok és új biomarkerek vizsgálata akut, illetve krónikus gyulladással járó kórképekben” című MTA doktori értekezéséről

Nagyon lelkesen fogadtam el Nagy Béla MTA doktori értekezésének bírálatára szóló felkérést, mert évek óta ismerem munkásságát a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság kongresszusain elhangzott előadásaiból, ill. doktorandusz tanítványainak PhD téziseiből, amiket bíráltam. Mivel egy jó disszertáció alapja a minőségi tudományos publikációk, bírálói lelkesedésemet alátámasztotta az illetékes akadémiai osztály előzetes véleménye is, akik elvégezték a habitusvizsgálatot és megállapították, hogy a pályázó minden szabályzati követelményt teljesít. Így az én feladatom a doktori mű tudományos érdemeinek és hiányosságainak az értékelésére szorítkozik.

Összességében elmondható, hogy az értekezésben bemutatott eredmények kiváló szakmai tudásról és módszertani jártasságról tanúskodnak, és újdonságuk tekintetében jelentősen hozzájárulnak a tudományág fejlődéséhez. Kiemelt erőssége a disszertációban prezentált munkának, hogy a megfogalmazott célkitűzéseket több szinten végzett vizsgálatokkal érte el (molekuláris mechanizmusoktól, állatmodelleken át, klinikai megfigyelésekig). Ha a bíráló annak megítélésére szorítkozhatna, hogy egy csokor, a sejtaktiváció és biomarkerek témakörében végzett kísérletes munka minősége és mennyisége eléri-e az MTA doktori cím megszerzéséhez szükséges színvonalat, azonnal és jószívvel igent mondok. Nem tudom elhallgatni szubjektív fenntartásomat viszont, hogy az önmagukban értékes és új részeredményeket az értekezés nem kovácsolja össze tartalmi és koncepcionális egységbe. Azzal, hogy a cisztás fibrózis potenciális biomarkerének vizsgálatát is beemelte a dolgozatba, a jelölt olyan kihívás elé állította magát, amit nem sikerült maradéktalanul megoldani: a dolgozatnak ez a relatíve kis része nehezen illeszthető be a kardiovaszkuláris problematikába, amely dominálja az értekezést. A jelölt munkásságának

értéke nem csökkenne, ha ezek az eredmények kimaradnának, a koncepcionális egysége viszont megmaradna.

Formai szempontból az értekezés logikus felépítést mutat. Az eredmények dokumentálása meggyőző és alátámasztja azok hitelességét. Formai gyengeségként értékelem a bevezetés és a módszertani rész túlzott terjedelmét. A csehovi puska elve nemcsak a dramaturgiában, hanem a tudományos művekben is célravezető, hogy irányítsa az olvasó figyelmét a lényegre. Ettől eltérően, a bevezetés több olyan részletre is kiterjed, amely csak áttételesen kapcsolódik a megfogalmazott célkitűzésekhez. Mivel az értekezésben ismertetett vizsgálatoknál alkalmazott módszerek részletes leírása megtalálható a disszertáció alapját szolgáló eredeti közleményekben, előnyösebb lenne, ha ez a fejezet inkább fókuszáltan csak a módszerek elvi alapjait, illetve kritikai értékelésüket ismertetné. A bemutatott ábrák jó minőségűek, de egyes esetekben más formátumban illusztratív jellegük előnyösebb lenne. Pl. a 34., 36., 37. ábrán az abszcisszán kategorikus változó szerepel, de az értékek folytonos vonallal vannak összekötve, ami átmenetet sejtet a kategóriák között. Ehelyett célszerűbb lenne az azonos típusú adatokat prezentáló 35. ábrán alkalmazott oszlopdiaagram formátumot használni, mert így egyértelmű a kategóriák független jellege.

A Doktori Szabályzat 37. § (3) bekezdésének megfelelően az alábbiakban tételesen nyilatkozom arról, hogy a mű mely téziseit fogadom el új tudományos eredményként, és melyeket nem.

Kiemelendő új eredmények:

1. A thrombocyta PKC θ izoenzim elősegíti mind a PAR, mind a GPVI receptorhoz kötött thrombocyta aktivációt azáltal, hogy fokozza az α IIb β 3 integrin aktivációját, szekréciót indukál a Syntaxin-4 foszforiláción keresztül, és egyben növeli a TXA2 szintézist az ERK foszforiláció befolyásolásával.

2. A megakaryocita-thrombocyta RNS profil jelentős átrendeződése - a Dicer1 enzim csökkent működésének is köszönhetően - közreműködik a kóros vérlemezke aktiváció kialakulásában bakteriális szepszisben és 2-es típusú diabetes mellitusban.
3. Obezitásban emelkedik a thrombocyták aktiváltsági szintje, amit a P2Y12 receptor által mediált szignálút vonal túlzott működése jelentős mértékben elősegít TXA2-függő és független módon - indukált ERK és Akt foszforiláció révén.
4. A gyógyszeres koronárisztent (DES) implantációja kisebb mértékű endothelsejt aktivációt okoz, mint a fémsztentek (BMS) beültetése, így kisebb eséllyel alakul ki resztenózis (ISR), ami az endothelsejtek transzkripciós és poszttranszkripciós szinten mérsékelt E-selectin és VCAM-1 expressziójával függ össze, és ez a keringő miRNS-ek profiljában tükröződik.
5. A HE4 szérum/plazma koncentrációja jelentős mértékben megemelkedik cisztás fibrózisos tüdőbetegségben, ami jól korrelál a légzésfunkció változásával és az intrapulmonális gyulladással, valamint hatékonyan képes követni a CFTR-specifikus gyógyszerek hatását és így ezek hatásának monitorozásához használható.

A jelölt által felsorolt új megállapítások közül csak egyet nem tartok kiemelésre méltónak: „Obez betegekben szignifikáns pozitív összefüggés mutatható ki a carotis intima-média vastagság (IMT) értéke, valamint a thrombocyta P-selectin expresszió, a szolubilis P-selectin koncentráció és a vérlemezke mikropartikulák mennyisége között.” Ennek oka, hogy bár a felsorolt összefüggések statisztikai szignifikanciát mutatnak, az alkalmazott lineáris regressziós modellekben a korrigált R-négyzet értékek (durva becslésem szerint, mert a jelölt ezeket nem közli) a függő változók varianciájának legfeljebb 10%-át magyarázzák, vagyis nem túl erős hatásról tanúskodnak.

Összefoglalva, határozott véleményem, hogy Nagy Béla eddigi munkássága jelentős előrehaladást eredményezett a művelt tudományágban, doktori művét pedig nyilvános vitára alkalmasnak tartom. Sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2024. június 25.



Kolev Krasimir
az MTA doktora