

Opponensi bírálati vélemény **Dr. Nagy Béla** „*Sejtaktivációs mechanizmusok és új biomarkerek vizsgálata akut, illetve krónikus gyulladással járó kórképekben*” című MTA doktori értekezéséről

A szervezeti gyulladással való válasz egy általános, komplex védekezési és helyreállító mechanizmus, melynek sejteken belül, sejtek között, és az extracelluláris térben zajló folyamatai intenzív kutatási területet jelentenek a modern molekuláris medicinában. Dr. Nagy Béla ezen a területen kezdte meg és folytatja jelenleg is kutatói pályafutását, mint a Debreceni Egyetem ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet docense. A jelölt azon kutatók közé tartozik, akik a PhD fokozat megszerzése után egy kiemelkedő nemzetközi centrumban folytathattak kutatómunkát hosszabb tanulmányút keretében, ebben az esetben a Temple University School of Medicine, Philadelphia, USA Élettani Intézetében. Hazatérése után nem tört meg a kutatói pálya íve: Nagy doktor folytathatta a megkezdett vérelemezkekkel kapcsolatos kutatásait jelenlegi munkahelyén is, szakvizsgát szerzett, önálló kutatócsoportot hozott létre és több projektet is sikerre vitt munkatársaival. A bíráló bizottság előtt fekvő doktori mű egy értékes összefoglalást ad a tartós, minden esetben a klinikai problémára fókuszáló molekuláris orvostudományi kutatások eredményeiből.

A mű fókusza és témaválasztása a klinikai problémák laboratóriumi módszerekkel való megoldása köré épül, több, szorosan össze nem tartozó betegség vizsgálatát összegezve. Ez a fajta heterogenitás előnye is a munkának, mert bizonyítékát adja annak, hogy egy szakmájában jártas, kutatási kérdésekre is nyitott szakember miként tudta kamatoztatni korábbi tapasztalatait és a rendelkezésre álló erőforrásokat új kérdések megválaszolására. A doktori műben jelentős számú, tizenhét tanulmány került bemutatásra. Az értekezés világosan szerkesztett mű, a szerkesztés vezérfonala a bemutatott eredeti munkák és eredmények sorrendisége, melynek vonalából nemigen lép- vagy tekint ki a szerző. Az értekezés kifejezetten hosszú, néhol részletekbe menően alapos, tekintettel arra, hogy mind a 17 cikk teljes módszertanát, eredményeit és következtetéseit teljes terjedelemben tartalmazza a doktori mű.

Általános bírálat

Formai szempontok

Az értekezés formai szempontból megfelel a doktori művekkel szemben támasztott kritériumoknak, a szerző világosan tagolt fejezetekben tárja az olvasó elé témaválasztásának indokoltságát, előzményeit, a terület áttekintését, konkrét célkitűzéseit, majd az „Anyagok és módszerek” részletes ismertetése (20 oldal, melyen 24 féle módszer, a statisztikai elemzés, finanszírozási és etikai kérdések is ismertetésre kerülnek), az „Eredmények” (90 oldal!) és „Megbeszélés” (további 36 oldal) szakaszokban következik a mű lényegi része. Dolgozatát az új megállapítások összefoglalása, 441 (!) adekvát tételt felsoroló irodalmi hivatkozási lista zárja. A mű magyar nyelven, összesen 269 számozott oldalon készült el, melyet 84 számozott, javarészt összetett ábra illusztrál.

A doktori mű nem tartalmazza azokat a cikkeket, amelyek eredményeire közvetlenül épül, az eredmények szakaszban nem találtam utalást az eredeti munkákra, így nem volt világosan összekapcsolható az értekezés a cikkekkkel. A doktori mű alapját képező 17 saját cikket időrendi listán sorolja fel a jelölt az értekezés végén.

A dolgozat nyelve egységes, a szöveg jól követhető, olvasmányos és csupán néhány elütés maradt dolgozatában melyek részletezésétől eltekintek, ugyanis ezek a szöveg értelmezését nem zavarják.

Scientometriai szempontok

Az értekezésnek részét képezi (14. szakasz) az MTMT adatbázis beadáskori összefoglaló táblázata. Dr. Nagy Béla teljes munkássága során 88 tudományos dolgozat és 4 könyvrészlet megírásában vett részt, az összes cikkre kapott független hivatkozások száma 1289, Hirsch indexe 23, első és utolsó szerzős cikkeinek száma 18+21, a munkásság majdnem fele. Az értekezéshez felhasznált 17 cikk közül 6+8 esetben állapítható meg jelölt vezető szerepe (első vagy utolsó szerző), a 17 cikk összegzett hatásmutatója több mint 70. Mindezen mutatók alapján megállapítható, hogy jelölt tudományos aktivitása rendkívül termékeny, jelentősen meghaladja az MTA doktori eljárásban elvárt küszöbértékeket. Öröndetes, hogy az MTA doktori értekezéshez felhasznált, primer eredményeket bemutató művek között több is kiemelkedő klinikai lapban jelent meg (pl. Blood, Chest, Platelets).

Részletes bírálat, kérdések

1, *A diabeteses betegek mintáiban végzett miRNS vizsgálatokkal kapcsolatos kérdés:*

Az eredmények 2.5.1-es fejezetében (80-82 oldal) a diabeteses betegek vérlemezkéinek aktiváltságát és miRNS expresszióját vizsgálták obez, nem diabeteses- és egészséges kontrollokhoz képest. Jelentős miRNS expressziós eltéréseket észleltek (miR-223, a 26b, a 140 és 126 expressziója magasabb volt a kontrollok keringő vérlemezkéiben, mint a DM2 csoportban, azonban az obez-nem DM csoportban még az egészséges kontrollnál is magasabb expressziót észleltek (23. ábra). A keringő miRNS expresszióval kapcsolatban diabetesben hasonló, míg obezitásban eltérő eredményeket találtak (24. ábra). Mit gondol, technikai oka lehetett-e ennek az eltérésnek (thrombocytá vs. keringő miRNS)? Milyen technikai kontrollokat és milyen minőségbiztosítást alkalmaztak az RNS integritásával kapcsolatban, az RNS extrakció előtt? Nem találtam elemzést arra vonatkozóan, hogy a trombocytá és a keringő miR szintek milyen kapcsolatban voltak egymással a különböző csoportokban/betegekben?

2, *A CFTR csatorna diszfunkció és a HE4 expresszió kapcsolatának elemzésével kapcsolatos kérdés:*

A doktori mű különösen értékes és szépen kidolgozott, alaposan vizsgált részének tartom a HE4 fehérje, mint biomarker vizsgálatát CF-ben, különösen az expresszió szabályozásának *in vitro* vizsgálatával kapcsolatos részt. Az értekezés egyik fő értéke ezen eredmények összefoglalása a 84. ábrán, amelyet kifejezetten didaktikusnak tartok. Az eredményeivel kapcsolatban egy kérdés merült fel a bírálóban: vajon milyen mértékben felelősek a tüdő epitél sejtek a keringő HE4 (mint biomarker) szintjéért? Vagyis feltételezve, hogy a CFTR csatorna diszfunkció számos más szervet/sejtet is érint, az azonosított szabályozási mechanizmusok vajon mennyire univerzálisak, és működhetnek-e más sejt típusokban is? Van ismert irodalmi adat esetleg ennek alátámasztására?

Új megállapítások

A fenti kérdésekre adott válaszoktól függetlenül a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el a következőket:

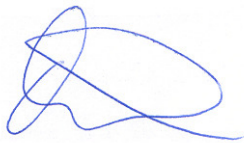
- A trombocytá működés területén végzett alapkutató jellegű sejtbiológiai vizsgálataival igazolta az új típusú PKC θ receptor szerepét a stabil vérrög kialakulásában.
- 2-es típusú diabetes mellitusban leírta és jellemezte a megváltozott mi-RNS expressziós mintázatot a fokozott trombocytá-aktiváció egyik lehetséges mechanizmusaként. Igazolta, hogy már obezitásban is (diabetes nélkül) jelen vannak

olyan sejtbiológiai változások a thrombocytákban (pl. P2Y12 receptor közvetítette ERK és Akt foszforiláció), amelyek a fokozott aktiváltságot eredményeznek.

- Thrombocyta-megakaryocyta mi-R vizsgálatokat in vitro körülmények között, sejt kultúrákon is végzett, melyekkel azt találta, hogy a csökkent Dicer1 expresszió talaján kialakuló változások szerepet játszanak a kóros vérlemezkek működésben sepsisben.
- A mi-R mintázat megváltozását írta le stentbeültetés során, megfigyelései (emelkedett mi-R 155 és 185, csökkent 181b és 424) értékesnek bizonyultak az in-stent restenosis kialakulásának jelzésére.
- A doktori munka jelentős eredménye a HE4 tumormarker, mint gyulladási biomarker leírása és jellemzése CF-ben, különösen értékes része megfigyeléseinek az expresszió szabályozásának jellemzése sejtes rendszerekben.

Összefoglalás, javaslat

Tekintettel arra, hogy jelölt sikeres sejtbiológiai és molekuláris medicina munkacsoportok tagjaként és vezetőjeként végzett kutatómunkát az elmúlt években, korábbi tudományos fokozata megszerzése és külföldi tanulmányútja óta végzett önálló munkássága kiemelkedően magas színvonalú és jól dokumentált, valamint a fent felsorolt pontok vonatkozásában új, hiteles és eredeti tudományos megfigyelésekkel járult hozzá a thrombocyta aktiváció és a szervezeti gyulladási reakció sejtbiológiai és extracelluláris válaszainak, jelenségeinek vizsgálatához, javasolom az értekezés nyilvános vitára tűzését, és sikeres védelem esetén Dr. Nagy Béla részére az *MTA doktora* cím odaítélését.



Dr. Prohászka Zoltán
MTA doktora

Budapest, 2024-07-12