

Opponensi vélemény

Dr. Garami András "A testhőmérséklet-szabályozás mechanizmusai egészségben és szisztémás gyulladásban: tranzien receptor potenciál ioncsatornák és endogén molekuláris mediátorok szerepe " című MTA Doktori értekezéséről

Szakítva a termoreguláció klasszikus, központi termosztátot és központot feltételező elmélettel, Garami András a modern, termosztát nélküli szemlélettel közelíti meg a hőszabályozás problémakörét. A megközelítés lényege, hogy egymástól részben független, úgynevezett termoeffektor hurkokat feltételezünk, amelyek ugyan továbbra is részei a hőérzékeny receptorok, az afferens és efferens pályák, valamint célszervek, de ezek nem állnak egy központi, hipotalamikus szabályozás alatt. E megközelítés jelentősége, hogy kibővíti azoknak a struktúráknak a tárházát, amelyek szerepet játszhatnak a fiziológiás és patológiás termoregulációban. Ezzel párhuzamosan a már leírt és jellemzett receptorok jelentősége más megvilágításba kerül, teret adva ezzel új diagnosztikai, prognosztikai és gyógyszerfejlesztési irányvonalak feltárására.

Az értekezés, nem számolva az összefoglaló közleményeket és a metaanalíziseket, 15 eredeti közleményre épül, amelyek 2011-2023. években jelentek meg, és amelyekből a szerző 10-nek első vagy utolsó szerzője. Mindezek alapján a szerző akár a tézisekre épülő rövid értekezés formát is választhatta volna szemben a teljes értekezéssel, ami ily módon egy 200 oldalas, mintegy 55 kísérleti eredményeket mutató ábrát tartalmazó mű létrehozását jelenti. A hivatalos tudományometriai paraméterek alapján a szerző bőven megfelel az MTA doktori fokozat megszerzéséhez szükséges elvárásoknak.

Maga az értekezés a szokásos felépítést követi. A 25 oldalas Bevezetés és irodalmi háttér kiváló munka, igen szemléletesen mutatja be a termoregulációnak a jelentőségét, kapcsolatát az egyéb szabályozó rendszerekhez, és részletesen, de ugyanakkor érthetően írja le a rendszer működését a szisztémás gyulladás kialakulásakor. Tartalmazza mindazon információt a rendszer elemeiről (pl TrpV1, M8 és A1 ioncsatornák), amelyek a kísérletes munka megértéséhez szükségesek. A következő fejezet a Célkitűzések, ahol a szerző szépen csoportosította, hogy melyek azok a fő témakörök, amelyek alá a mintegy 15 évet lefedő vizsgálatok besorolhatók. Külön megjegyzem, hogy az értekezésben a szerző jól elkülönítve kezeli az alaputatási kísérleteket és a metaanalízisre épülő következtetéseket, jelezvén ezzel a kétféle megközelítés jelentősége közötti különbséget. Az anyagok és módszerek fejezet nyilvánvalóan szükséges része az értekezésnek, és bár az egyes módszerek részletes megértéséhez maga a szerző is az eredeti közleményeket ajánlja, a vizsgált állatmodellekre és kísérleti felállásokra, a különféle élettani paraméterek mérésére vonatkozó információ a leírásokban megtalálható. Az értekezés legfontosabb része a közel 90 oldalas Eredmények, amelyben a Célkitűzésekben ismertett felosztásnak megfelelően került sor a mérési adatok bemutatására. Megjegyzem, hogy a fejezet áttekinthetőségét nagyban segítette volna, ha az egyes fejezeteknél feltüntetésre kerül, hogy az melyik publikációnak felel meg, ami ily módon meglehetősen nehezen volt kibogozható. (Később ugyan rájöttem, hogy a célkitűzéseknél ez jelölve volt, de akkor már késő volt.)

Végezetül az értekezés tartalmaz egy Megbeszélés és egy igen impresszív, 447 tételt felsoroló Irodalomjegyzék fejezetet, és persze a legfontosabb, az új tudományos eredmények felsorolását tartalmazó szekciót.

Összefoglalva, a dolgozat formai szempontból tökéletes, és önmagában olvasva tartalmi szempontból is egy igen értékes, számos új adatot tartalmazó alkotásnak tekinthető. A tudományos eredmények megítélése szempontjából a szerző által a 186-189. oldalon felsorolt valamennyi eredményt új eredménynek fogadom el.

Kérdéseim:

1. Az 5.2.1-es fejezetben a 41. és 42. ábrák azt sugallják, hogy itt csak valami egészen szélsőséges savas és lúgos értékek esetén mutatható ki a vaszkuláris hatás. Sajnos a közleményhez nem sikerült hozzájutnom, de a supplementary ábrák között találtam egy olyan grafikont, ami azt mutatja, hogy az alkalmazott maximális HCl és NaOH dózisok által létrehozott pH változás egy sokkal kisebb tartományt jelent (pH 6,5-9). Hogyan lehetséges ez, hogyan kell értelmezni ezeket a méréseket?
2. Az 5.2.2-es fejezetben látható, hogy 16 fokon a 60 mM kálium hatására nem mutatható ki összehúzódás, amit a sejtek depolarizációjával magyaráztak. Mennyi ideig voltak az erek 16 fokon? Vizsgálták-e a hatástalanság kialakulásának időfüggését? A kálium hatástól függetlenül ebben a rendszerben kimutatható volt a bazális összehúzódás mértékének hőmérséklet függése?
3. Nagyon érdekesek azok a vizsgálatok, amelyekben a CCK szerepét mutatta ki például az LPS-kiváltotta láz létrejöttében. Kérdésem, hogy jelenleg milyen elképzelések vannak a CCK szerepéről a táplálkozással kiváltott termogenezisben (DIT)?
4. 2021-ben publikálták azt a közleményt, amelynek konklúziója, hogy a MIF egy jól használható biomarker a szepszis diagnosztikában. Tudomása szerint az azóta eltelt évek során ez a felfedezés milyen szinten épült be a klinikai gyakorlatba?

Összefoglalva megerősítem, hogy az értekezést értékes, a termoregulációra vonatkozó ismereteinket több szempontból gazdagító munkának tartom, és sikeres védelem esetén javaslom az MTA doktori címre való felterjesztését.

2024. november 30.



Dr. Várnai Péter
egyetemi tanár, az MTA doktora
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet