

Opponensi bírálati vélemény **Dr. Bereczky Zsuzsa** „*RITKA HEMOSZTÁZIS KÓRKÉPEK KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATA; ÚJ DIAGNOSZTIKAI SZEMPONTOK HEMOSZTÁZIS RENDELLENESSEGEKBEN*” című MTA doktori értekezéséről

A ritka hemosztázis rendellenességekkel élők ellátása mind a diagnosztikát, mind a terápiát tekintve az orvoslás egy nehéz szakterülete. A nehézség több tényezőből ered, melyek között a diagnosztikai vizsgálatok, az eredmények kritikus értékeléséhez és azok gyakorlatba való átültetéséhez szükséges jártasság korlátozott elérhetősége fontos szereppel bír. Dr. Bereczky Zsuzsa ezen a területen kezdte meg és folytatja jelenleg is kutatói és diagnosztikai pályafutását, mint a Debreceni Egyetem ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet docense. A jelölt a PhD fokozat megszerzése után egy folyamatos és magasra ívelő pályát járt be egy kiemelkedő diagnosztikai és klinikai kutatási központ munkatársaként. A bíráló bizottság előtt fekvő doktori mű értékes összefoglalást ad a molekuláris orvostudományi kutatások és diagnosztikai fejlesztések eredményeiből.

A mű témaválasztása egy releváns klinikai probléma laboratóriumi módszerekkel való megoldása köré épül, a fókusz a ritka hemosztázis zavarok vizsgálatán van. Különleges értéke a műnek a különféle ritka hemosztázis zavarok egységes koncepcióban, azonos szempontok szerint való vizsgálata és bemutatása. A doktori műben jelentős számú, 21 tanulmány került bemutatásra. Az értekezés világosan szerkesztett mű, a szerkesztés vezérfonala a klinikai gyakorlatban előforduló és valós problémát, feladatot jelentő betegségek elemzése és a problémákkal kapcsolatos diagnosztikai fejlesztések bemutatása. Az értekezés kifejezetten hosszú, ennek azonban az elvégzett értékes kutató és fejlesztő munka mennyisége, alapossága és részletessége az oka.

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, és a munka konkrét célkitűzéseit (ez utóbbit konzekvensen 'vérzékenységek' és 'thrombophiliák' tagolással). A „Betegek, anyagok és módszerek” részletes ismertetése (40 oldal, melyben rutin- és kutatási módszertan, valamint az eredmények értékelési, elemzési szempontjai is leírásra kerültek), az „Eredmények és megbeszélés” (104 oldal) és az „Összefoglalás” (további 5 oldal) szakaszokban következik a mű lényegi része. Dolgozatát 440 (!) adekvát tételt felsoroló irodalmi hivatkozási lista zárja. A mű magyar nyelven, összesen 270 számozott oldalon készült el, melyet 45 számozott, javarészt összetett ábra és 20 táblázat illusztrál.

A doktori mű alapját képező 21 saját cikket időrendi listán sorolja fel a jelölt az értekezés végén. Kiemelendő, hogy további 72 cikket is felsorol a szerző külön listán, melyek között jelentős arányban találhatók a doktori műben bemutatott betegségekkel, klinikai kérdésekkel, és diagnosztikai fejlesztésekkel kapcsolatos cikkek.

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

Scientometriai szempontok

Dr. Bereczky Zsuzsa teljes munkássága során 112 tudományos dolgozat, 3 könyv és 13 könyvrészlet megírásában vett részt, az összes cikkre kapott független hivatkozások száma 1671, Hirsch indexe 22, első és utolsó szerzős cikkeinek száma 13+25, a munkásság több,

mint harmada. Az értekezéshez felhasznált 21 cikk közül 3+12 esetben állapítható meg jelölt vezető szerepe (első vagy utolsó szerző), a 21 cikk összegzett hatásmutatója több mint 80. 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. Am. J. Hematol, JTH, TH, Hematologica).

Részletes bírálat, kérdések

1, A klinikai kép és a molekuláris jelenségek heterogenitására vonatkozó kérdés:

Dolgozatában több helyen tárgyalja (talán legrészletesebben az V. faktor deficienciánál) azt a gyakorlatban ismert jelenséget, hogy a hemosztázis szűrőtesztjei nem feltétlen jelzik a részleges hiányállapotokat, valamint egyes esetekben a heterozigóta ritka variáció hordozó családtagok tünetmentesek lehetnek. Munkássága és tapasztalatai alapján milyen javaslatok lennének a jövő fejlesztésére nézve: hogy lehetne ezt a helyzetet javítani, vagyis a klinikai relevanciával járó molekuláris eltéréseket megbízhatóbban felismerni?

2, Az antitrombin deficienciára vonatkozó kérdés:

A doktori mű különösen értékes, alaposan vizsgált és szépen kidolgozott részének tartom az antitrombin deficiencia kérdéskörét. Kérdésem inkább a szűk területről kitekintő jellegű és arra vonatkozik, hogy a szerin proteáz inhibitorok családja egy népes család sok taggal és jelentősen átfedő, részben redundáns feladattal. Magyarázhatja-e az antitrombin deficiencia klinikai megjelenését (trombotikus epizódokban való lefolyás) ez a fajta komplexitás, vagyis elképzelhető-e, hogy más szerin proteáz inhibitorok részlegesen, vagy bizonyos állapotokban kompenzálhatják a hiányzó antitrombin aktivitást? A kérdés fordítva is feltehető: tartozik-e az antitrombin deficiencia klinikai spektrumába olyan jelenség, amely az antitrombin egyéb aktív szerin proteázokra kifejtett hatásának hiányára vezethető vissza?

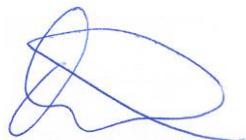
Új megállapítások

A fenti kérdésekre adott válaszoktól függetlenül a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el a doktori mű 216-220. oldalain (6.1 és 6.2 szakaszok) felsorolt összes, ott röviden összefoglalt eredményt. Az összefoglalás megismétlése nélkül kiemelem:

- A jelölt vezetésével tevékenykedő munkacsoport alapvetően hozzájárult a ritka haemostaseológiai kórképek (XIII-as faktor deficiencia, V-ös faktor deficiencia, X-es faktor deficiencia, hereditár haemorrhagias teleangiectasia, antitrombin deficiencia, Protein C deficiencia) komplex diagnosztikai repertoárjának kifejlesztéséhez és továbbfejlesztéséhez és kutatási célú alkalmazásához.
- A ritka haemostaseológiai kórképek elemzésével számos differenciáldiagnosztikai problémát oldott meg, továbbá a kutatás-fejlesztés során megszerzett tapasztalata kifejezetten értékesen segítette ezen ritka betegségekben szenvedő személyeket ellátó orvosokat a gyors és adekvát diagnózis felállításához, ezáltal az adekvát terápiás és prevenciós megoldások kidolgozásához.
- A doktori mű különösen értékes része az antitrombin deficiencia patofiziológiájának feltárása és a diagnosztikájának javítása érdekében végzett fejlesztés. Ennek során többek között egy olyan, ma már kereskedelmi forgalomban is kapható tesztet dolgoztak ki, ami képes az antitrombin aktivitást hagyományos és progresszív eljárással parallel meghatározni.

Összefoglalás, javaslat

Tekintettel arra, hogy jelölt sikeres hemosztazeológiai, genetikai és laboratóriumi munkacsoportok tagjaként és vezetőjeként végzett diagnosztikai fejlesztő és kutatómunkát az elmúlt években, tudományos fokozata megszerzése 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 ritka haemostaseológiai kórképek jelenségeinek, diagnosztikájának és patofiziológiájának vizsgálatához, javaslom az értekezés nyilvános vitára tűzését, és sikeres védelem esetén Dr. Bereczky Zsuzsa részére az *MTA doktora* cím odaítélését.



Dr. Prohászka Zoltán
az *MTA* lev. tagja

Budapest, 2025-11-24