

Vélemény

Zsuga Judit „**Krónikus nemfertőző betegségek és mentális zavarok: rizikófaktorok, biomarkerek és közös útvonalak**” címmel benyújtott doktori (az „MTA doktora”) értekezéséről.

A krónikus betegségek hosszú ideig fennálló olyan, többségükben lassan kialakuló állapotok, amelyek legalább 3-6 hónapig tartanak (illetve akár élethosszig is fennállnak), továbbá folyamatos orvosi ellátást igényelnek, és korlátozzák az érintett mindennapi tevékenységét. Leggyakoribbak a szív-érrendszeri problémák, a stroke, a cukorbetegség, a daganatos megbetegedések, továbbá a légző- és mozgásszervi zavarok. Ezek önmagukban is jelentős pszichológiai terhet jelentenek a betegek számára, ugyanakkor a pszichiátriai betegségek többsége is hosszú ideig fennállhat. Így a krónikus szomatikus és pszichiátriai kórképek gyakran átlapolódnak. A betegek többsége folyamatos orvosi figyelmet, ellátást igényel és egyidejűleg mindkét, alapvetően egymástól nehezen szétválasztható betegséget gyógyítani kell.

Így a Szerző témaválasztása időszerű, munkája a fent említett betegségek egy részének – tételesen a stroke-nak, a stroke mellett fennálló diabetes mellitusnak, a krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD), az asztma bronchiale-nak, valamint a mentális betegségek szisztematikus vizsgálatát, kutatását tükrözi.

A 223 oldalas dolgozat 16, a szerző által vagy első, vagy utolsó szerzőként jegyzett közleményén alapul. Maga a szövegtörzs 168 oldalas, ezt követi a rövidítések jegyzéke, a saját közlemények listája, valamint a közel 500 hivatkozást felsoroló irodalomjegyzék. A disszertáció jól tagolt, informatív, könnyen olvasható. Miután Szerző nagyon sok, egymástól meglehetősen távoli területet érint, így a bevezetés, amely a vizsgált problémák hátterét hivatott bemutatni önmagában is 48 oldalas. A Módszerek ismertetése 28 oldalon történik meg, az eredményeket 34 oldalon kerülnek részletezésre. A Szerző igyekezett elfogadható kompromisszumot találni abban a vonatkozásban, hogy mit és milyen mélységben mutat be. Ezt a feladatot többnyire jól oldotta meg, bár számomra több módszertani részletezés feleslegesnek tűnt és az eredmények bemutatása is lehetett volna tömörebb. Ettől eltekintve elfogható módon oldotta meg az igen szerteágazó vizsgálatok összerendezését. Az ábrák informatívak, többnyire segítik a dolgozat könnyebb megértését. Néhány esetben pontosabb fogalmazással könnyíthetett volna a mondandó befogadásán. Pl. 32. old. 1. bekezdés „Mivel az ADMA plazmakoncentrációja...” kezdetű mondat állítását a 8. ábra nem erősíti meg, sőt! Attól, hogy valaminek 10x kisebb a plazmában mért koncentrációja nem következik, hogy a biológiai jelentősége alárendelt. Egy ilyen állítást érdemes lett volna referenciával alá támasztani. A 85-86. oldalakon bemutatott Kaplan-Mayer túlélési görbék esetében hiányzik az ábrafelirat és az idő dimenziója.

A dolgozat 50. oldalán felveti, hogy a krónikus betegségek gyakran addiktív magatartás és életvitel (dohányzás, túlzott alkoholfogyasztás, elhízás stb.) következtében alakulnak ki. Így jogos az a felvetés, hogy közös központi idegrendszeri módosulások állhatnak ezek hátterében. Szerző a mezokortiko-limbikus rendszert jelöli meg és vélekedése szerint ennek a rendszernek, amely számos be és kimenettel rendelkezik, a zavara közös okot jelenthet ezen megbetegedések pathomechanizmusának megértésében. Ezt a feltételezést számos szakirodalmi adat is alátámasztja, ugyanakkor kérdéses számomra, hogy melyek azok a saját vizsgálatok, amelyek meg tudják erősíteni ezt a feltételezést. Azaz végeztek-e strukturális, biokémiai vagy egyéb vizsgálatokat ezen állítás megerősítése érdekében. Kétségtelen, hogy a dopaminerg rendszer aktiválódása kulcsszerepet tölt be az addiktív magatartásokban, de a dohányzáson túl milyen egyéb saját megfigyelés támasztja alá, hogy lehetséges egy adott agyi hálózathoz köthető közös út?

A Szerző disszertációja alapját képező dolgozatai hosszú bírálati folyamaton mentek keresztül mielőtt publikálásra kerültek. A témában járatos lektorok, szerkesztők szakmai hozzáértését természetesen nem tudom és nem is akarom megkérdőjelezni. A vonatkozó közlemények magas hatástényezőjű lapokban jelentek meg, többségüket a nemzetközi szakirodalom jól idézi. Így a magam részéről a dolgozat olvasása kapcsán felmerült kérdéseket fogalmaztam meg azzal a céllal, hogy még teljesebb képet kaphassunk arról, hogy miként lehet, vagy egyáltalán- lehetséges-e a sokrétű, szerteágazó kutatási eredményeket egy adott logika mentén összegezni, illetve melyek ennek a tudás-mozaiknak a legfontosabb üzenetei.

Így a következő kérdésekre várom Szerző válaszait:

1. A tranziens ischémias attack (TIA) potenciális prekondicionáló hatásáról eltérőek a vélemények. Kétségtelen, hogy a stroke számos állatkísérletes modelljében akár a tranziens ischémias (továbbá kúszó depolarizációt okozó behatásoknak), akár a farmakológiai prekondicionálásnak volt védőhatása. Ez azonban csak időlegesen állt fenn. Milyen bizonyítékok támasztják alá, hogy a humán agy is prekondicionálható (akár hypoxia - ischemia által, akár gyógyszeresen)?
2. A statisztikai analízist meglehetősen megnehezíti, ha az egyes csoportok elemszáma jelentősen eltér egymástól. Miért elégedtek meg az atherosclerosis vizsgálatok a kontroll csoport 30-as elemszámával (ahol a betegcsoport 60 fős volt)?

3. Mi indokolja a többszörös lineáris regresszió alkalmazását? Miért nem használtak klaszter analízist, vagy magasabb hatványkitevős polinom illesztést a légúti ellenállás változásainak jellemzésére?
4. A teljes test pletizmográfiából pontosan milyen légzési paraméterekre lehet következtetni? Különbséget lehet-e tenni a tüdőszövet és a légutak, valamint a légzést támogató anatómia struktúrák (rekesz, bordaközi izmok, ízületek) érintettségére? Van-e specifikus támadáspontjuk a dimetilált L-arginin származékoknak a légzőrendszer megbetegedései esetében?
5. A myokinek családja igen népes. Miért éppen az irisin hatását vizsgálták? Kétségtelen, hogy az akut, nagy intenzitású tréning emeli a szérum irisin szintjét, ugyanakkor a nagy igénybevételt jelentő, hosszantartó sporttevékenység csökkenti annak szintjét. Ennek tükrében mi lehet az irisin valódi élettani hatása? Van-e olyan optimális irisin szint, amely hatására javul a légzésfunkció, az alvás minősége és csökkenthető az alvási apnoe előfordulási gyakorisága? Miként korrelál a szérum irisin szintjének változása a zsírmetabolizmus indikátorainak változásával?
6. Az addiktív magatartásokban a dopaminerg rendszer szerepe megkérdőjelezhetetlen? Eredményeik a dohányzással kapcsolatban ezt megerősítették. Mennyire általánosítható ez egyéb szenvedélybetegségekben (hedonizmus, alkoholizmus stb.)? Van-e egyéb specifikus és szenzitív biomarker, amellyel az addikció mértékét objektíven meg lehet ítélni és esetleg nyomon lehet követni a terápia hatásosságát?
7. A humán vizsgálataikat speciális beválogatási és kizárási kritériumok alapján végezték. Mi gondol arról, hogy a betegellátás jelenlegi szervezése, a beteg adatok hozzáférhetősége milyen mélységű és hatókörű kutatásra biztosít lehetőséget idehaza? A populáció szintű kutatási eredmények miként segíthetik az eddiginél hatékonyabb személyre szabott betegellátást és mi lehet ebben a mesterséges intelligencia legfontosabb szerepe?

Összefoglalva: Zsuga Judit hosszú évek óta végez eredményes kutatómunkát a Debreceni Egyetemen. Több, a hazai és nemzetközi kutatóközösségek által elismert munkacsoportban dolgozott. Munkáit rangos nemzetközi folyóiratokban publikálta. A debreceni tudományos műhelyek inspiráló környezetet jelentettek számára, ugyanakkor magas színvonalú munkát is

igényeltek. A dokumentumok alapján megállapítható, hogy Zsuga dr. az elmúlt két évtizedben ezeknek a műhelynek meghatározó kutatójává vált.

A disszertációja informatív, következtetései mértéktartók ugyan, de számos esetben azok spekulatív jellegűek (pl. az NO és származékai kapcsán tett magyarázatai úgy jelennek meg, hogy ilyen méréseket ők nem végeztek). A vizsgált problémák sokrétűsége miatt szinte minden rész olvasása esetén hiányérzeteim maradtak a kellő mélységet illetően. Talán a folytatás irányainak felvázolása és könnyített volna Bíráló helyzetén.

A dolgozatban felsorolt (9. fejezet, 165-168 oldalak), nyolc bekezdésben részletezett tudományos eredményeket erősen a személyéhez kötődőnek tekintem. Ezek közül a másodikban megfogalmazott, *(1) a szénhidrát anyagcsere és stroke mortalitása közötti heterogén kapcsolatra vonatkozó megállapítását új tudományos eredménynek fogadom el*, míg a TIA prekondicionáló hatását bemutató elemzéseket inkább további vizsgálatra szoruló megfigyelésnek tartom.

Új eredménynek tartom, *hogy (2) összefüggést találtak az emelkedett ADMA szintek és a krónikus légúti megbetegedések között.*

Új megállapításnak tekintem *azt a megfigyelést, hogy (3) az emelkedett irisin szint jótékony hatással van a krónikus légúti megbetegségben szenvedők körében*, továbbá, *hogy (4) a parancsoló nappali aluszékonyság súlyossága szorosan összefügg a plazma irisin és BDNF koncentrációk változásával.*

A fentiek alapján az MTA doktora tudományos fokozat elnyerésére benyújtott dolgozatát magas színvonalúnak ítélem. A nyilvános vita kitűzését javaslom. Eredményesen lezajlott vitát követően javaslom a cím odaítélését.

Szeged, 2026 január 10.



Dr. Bari Ferenc

az MTA doktora