

BÍRÁLAT

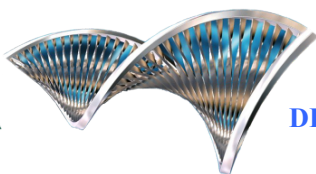
Dr. Majoros László

„Antifungális szerek in vitro és in vivo hatékonyságának a vizsgálata *Candida* fajok ellen” c.
MTA Doktori értekezéséről

Az életet veszélyeztető gombafertőzések 70-80%-ért a különböző *Candida* fajok a felelősek. Doktori értekezésében Majoros László e gombák ellen folytatott több évtizedes harcát foglalta össze. Nem lehetett egyszerű feladat a rengeteg kísérletet, adatot és elemzést 84 oldalban bemutatni (a teljes értekezés 172 számozott oldalból áll), ennek megfelelően a dolgozat szinte minden sora odafigyelést igényel. Szerencsére a stílusa – Majoros professzor úr előadásaihoz hasonlóan – gördülékeny, jól követhető; elírásokat, gépelési hibákat alig tartalmaz.

A témaválasztás fontos és időszerű a kutatói pálya bármely időszakát tekintve. A véráram fertőzésekből kiinduló halálozásokért 50 évvel ezelőtt még szinte kizárólagosan felelős baktériumok arányszáma lecsökkent, a gombáké viszont drámaian megnőtt. Már az ezredfordulón az Egyesült Államok kórházaiban bekövetkezett összes véráram fertőzés 9%-át a különböző *Candida* fajok okozták. Az életet veszélyeztető gombafertőzések száma azóta visszafogott becslések szerint is megduplázódott, elsősorban az immun-szuppresszált betegek körében. Különösen riasztó a fertőzések következtében bekövetkező magas halálozási arány.

Formailag a dolgozat az MTA doktori értekezések hagyományos felépítését követi. A „Rövidítések jegyzékét” az „Előszó” követi – a szerzők jellemzően a témaválasztást szokták ennél a résznél indokolni, itt azonban inkább a kutatás céljait ismerhetjük meg. Az „Irodalmi háttér” áttekinti a *Candida* fertőzések patogenezisét, epidemiológiáját, majd bemutatja a klinikumban gyakrabban (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*) és ritkábban (*C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. auris*) előforduló fajokat illetve az ellenük használatos antifungális szereket, kiemelten a négy, kereskedelmi forgalomban kapható echinokandint (caspofungin – CAS, micafungin – MCF, anidulafungin – ANF, rezafungin – RZF, CD101). Ide kapcsolódóan egy „versenyen kívüli” (nulladik) kérdés: az amfotericin B kapcsán megemlíti (17. oldal), hogy a fermentációs biotechnológiai jelentőségű *Aspergillus terreus* primer (belső) rezisztenciával rendelkezik ellene. Mi ennek a jelenségnek az élettani-molekuláris magyarázata? Az amfotericin B a sejtmembránban az ergosterolhoz kötődik, csatornát hozva létre, amin a víz és az ionok ki/be áramolhatnak. A gátló hatás ez alapján az ergosterol anyagcserével van összefüggésben?

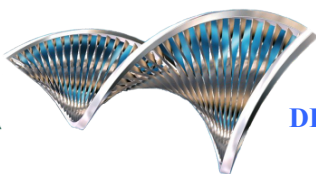


Az „Anyagok és módszerek” fejezetnek minden tudományos dolgozat esetében az a célja, hogy a kísérleteket a nem laikus, de nem feltétlenül szakértő olvasó reprodukálni tudja. A feltétel teljesül a dolgozatban. Érdekesség (s egyben tiszteletet parancsoló tény), hogy a szövettani vizsgálatok és a DNS-szekvenálás/kiértékelés kivételével az értekezésben szereplő összes mérést és kísérletet a Debreceni Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetében végezték.

A „Célkitűzések” számomra kissé technikaira sikeredett – inkább rövid összefoglalás, mint a kutatási program távlatos jövőképe – de az „Eredmények” fejezetet szépen leképezte.

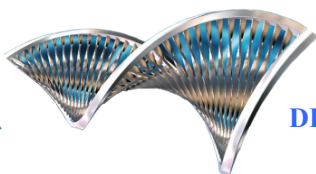
A dolgozat tudományos eredményeivel kapcsolatban az alábbi kérdéseket-megjegyzéseket szeretném feltenni:

1. A dolgozat egészét érintő két kérdés: biztos-e, hogy a fajonként több száz, eltérő forrásból származó izolátumnak (törzsnek), illetve a sokféle *Candida* faj mindegyikének egyformán optimálisak azok a tenyésztési körülmények/paraméterek (táptalaj, hőmérséklet, kémhatás, sókoncentráció, stb.), melyeket a MIC-érték meghatározásoknál alkalmaztak? Az esetleges varianciákat hogyan lehet kiszűrni?
2. Az előző kérdéshez kapcsolódóan: a MIC-értékek leolvasása a dolgozatban 48 óras korban történt, de irodalmi adatok szerint más laborok 24 óras korban gyűjtik be az adatokat. Mi szól a rövidebb illetve a hosszabb inkubációs idő mellett, és hogyan befolyásolja ez az eredmények összehasonlíthatóságát – különös tekintettel arra, hogy a paradox növekedés (paradoxical growth, PG), vagyis a több léptékkel a hatóanyag MIC-értéke felett észlelt, kontrollnál erősebb (újborni) növekedés inkubációs idő-függőnek bizonyult?
3. Antifungális hatás szempontjából van-e jelentősége annak, ha egy izolátum steril testtájokról (vér, likvór, pleurális illetve peritoneális [mellhártya illetve hasüregi] folyadék) származik? Trendszerűen más fenotípust mutatnak a nem-steril testtájokról származó izolátumokhoz képest? Ha igen, akkor ezt hogyan lehet a MIC-értékek meghatározásánál figyelembe venni?
4. A *Saccharomyces cerevisiae* nem került bemutatásra az Irodalmi háttérben, s valóban: nem humánpatogén gombaként gondolunk rá elsősorban. A klinikai izolátumok között azonban mégis előfordult; MIC-érték meghatározást is végeztek rájuk nézve. Milyen körülmények között válhatnak humán patogénné a *S. cerevisiae* törzsek? Különbözik-e lényegesen a *S. cerevisiae* ellen használatos antifungális terápia pl. a *Candida albicans* ellenitől?
5. A gyógyszerek a biológiai membránokon jellemzően passzív diffúzió révén jutnak át. A gyógyszernek nemcsak kellően lipofilnek kell lennie, hanem megfelelően kell oldódnia a vizes külső rétegben, hogy képes legyen elérni a membrán felszínét. Felületaktív anyagok és a zárványkomplex képző ciklodextrinek is képesek növelni a gyógyszerek permeációját



- a membránokon keresztül. Történtek-e próbálkozások a szerkezetük alapján lipofil – vagyis vízben rosszul oldódó – antifungális szerek oldhatóságának növelésére?
6. Az egereken végzett vizsgálatoknál kihangsúlyozza (pl. 83, 86. oldalak) állatok nemét. Mi ennek a jelentősége? Nemtől függően eltérő lehet az antifungális hatás?
 7. Számos gyógyszerhatóanyag hajlamos kémiai bomlásra vizes közegben, pl. izomerizáció, hidrolízis, oxidáció vagy fotodegradáció következtében, ami jelentősen csökkentheti a terápiás hatékonyságot. Milyen (irodalmi) adatok állnak rendelkezésre a dolgozatban bemutatott antifungális szerek vizes oldatbeli stabilitásáról? Lehetséges-e, hogy ezek a vegyületek – az őket körülvevő mátrix fizikai és kémiai tulajdonságaitól függően – degradálódni tudnak, emiatt valós koncentrációjuk a kórházi kezelés (avagy egérkísérlet) során alacsonyabb lehet az elméletinél?
 8. A *Candida* fajok az echinocandin kezelésre – ami a β -1,3 glükán szintézisét, ezen keresztül a sejtfalat károsítja – fokozott kitin szintézissel reagálnak, vagyis „átépítik” a sejtfalukat. Milyen ennek az átalakulásnak a kinetikája? Függ ez az echinocandin típusától? A fokozott kitintartalmú törzsek fiziológiája, morfológiája és főleg virulenciája hogyan viszonyul a normál kitintartalmú sejtekéhez? A megnövelt kitintartalom az echinocandin távollétében is fennmarad, avagy a szelekciós nyomás hiányában a sejt „visszaépíti” az eredeti összetételű sejtfalat maga köré?
 9. A humánpatogén élesztők elleni terápia során alkalmazhatók-e önállóan kitin szintézist gátló vegyületek (pl. a dolgozatban is használt nikkomycin Z), vagy a sejtfal alacsony kitintartalma miatt csak más szerrel kombinálva hatásosak?
 10. A Föld különböző részeiről származó környezeti izolátumok virulenciája trendszerűen eltérő. Tartozik-e ehhez valamilyen élettani, morfológiai, biokémiai különbség, mint pl. a sejtfal kitin tartalma? Kimutatható-e korreláció a virulenciában valamely környezeti változóval, pl. hőmérséklet, sótartalom?
 11. A *Candida* fajok képesek biofilm kialakítására élő illetve élettelen (pl. katéterek, protézisek) felületeken is; a biofilmbe ágyazódott sejtek jóval ellenállóbbak az antifungális terápiával szemben. Saját klinikai illetve laboratóriumi tapasztalatai alapján milyen szerepe van a *Candidák* patogenezisében a biofilm kialakulásának? Hatással van ez a forma az alkalmazott gyógyszeres terápiára?

Dolgozata végén Majoros László tíz pontban foglalja össze kutatásainak új megállapításait – noha maga a „tézis” szó nem szerepel leírva, én annak tekintem őket, és valamennyit elfogadom új tudományos eredménynek. Kiemelem közülük a hetedik pontot: noha a *Candida auris* rendkívül gyorsan alakult át nozokomiális patogénné, de virulenciája a letalitás és a szervi perzisztencia alapján még mindig szignifikánsan kisebb, mint a *Candida albicans* virulenciája.



DEBRECENI EGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS TECHNOLÓGIAI KAR
UNIVERSITY OF DEBRECEN
FACULTY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

BIOMÉRNÖKI TANSZÉK
DEPARTMENT OF BIOCHEMICAL ENGINEERING

4032 Debrecen, Egyetem tér 1., Kémiai Épület / Chemistry Building
Tel: +36-52-512-900/62488
BioChemEng@science.unideb.hu ♦ <http://BioChemEng.unideb.hu>

Összefoglalóan: Majoros László MTA Doktori értekezése magas szakmai színvonalú, jól felépített és igényesen elkészített munka, melynek minden tézise referált nemzetközi folyóiratokban publikált tudományos bizonyítékokra épül. Az értekezést nyilvános vitára messzemenőig alkalmasnak tartom, és sikeres védelem esetén javaslom az MTA Doktora cím odaítélését.

Debrecen, 2026. február 2.



Prof. Karaffa Levente
Az MTA doktora