

Opponensi bírálati vélemény **Dr. Tory Kálmán** „Új gének és kórfolyamatok nephronophthisisben és nephrosis szindrómában” című MTA doktori értekezéséről

A ritka, gyakran örökletes betegséggel élők ellátása mind a diagnosztikát, mind a terápiát tekintve az orvoslás nehéz szakterülete. A nehézség több tényezéből ered, melyek között a humán genetikai vizsgálatok bonyolultsága, az eredmények kritikus értékelésének és átadásának nehézsége egyaránt fontosak. Dr. Tory Kálmán ezen a területen kezdte meg és folytatja jelenleg is kutatói, diagnosztikai, oktatói és gyógyító pályafutását, mint a Semmelweis Egyetem ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika docense. A jelölt a PhD fokozat megszerzése után egy folyamatos és magasra ívelő pályát járt be, amely egy kiemelkedő genetikai munkacsoportban indult Franciaországban, majd az önállósodás és a visszatérés ciklusain át jutott el a ma működő nefrogenetikai laboratóriumhoz és klinikai genetikai tanácsadáshoz. A bizottság előtt fekvő doktori mű bírálata kifejezetten élvezetes volt, ugyanis ez az értekezés az elejétől a végéig lebilincselő és érdekes olvasmány, számos részletet mutat be az eredeti eredményeken túl, melyek a gyakorlati kontextust, a tudománytörténeti összefüggéseket, és az eredmények általános jelentőségét is megvilágítják.

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 indoklását, előzményeit, a terület áttekintését, és a munka konkrét célkitűzéseit. A „Módszerek” részletes ismertetése (27 oldal, melyben célkitűzésenként mutatja be az alkalmazott laboratóriumi módszereket és számításokat), az „Eredmények” (77 oldal), „Megbeszélés” (25 oldal) szakaszokat követi az „Új megállapítások” megfogalmazása 8 világosan elkülönített pontban. Dolgozatát Kitekintés, Köszönetnyilvánítás és 603 (!) adekvát tételt felsoroló irodalmi hivatkozási lista zárja. A mű magyar nyelven, összesen 225 számozott oldalon készült el, melyet 54 számozott, javarészt összetett ábra és 22 táblázat illusztrál. Kiemelendő, hogy a doktori mű rendkívül igényes, részletesen és gondosan illusztrált, gazdag tudományos információforrás.

A doktori mű alapját képező 22 saját cikket időrendi listán sorolja fel a jelölt az értekezés végén, valamint további 8 cikket is felsorol a szerző külön listán, melyek között a doktori műben bemutatott betegségekkel, klinikai kérdésekkel és genetikai kutatásokkal-fejlesztésekkel kapcsolatos kollaborációs cikkek találhatók.

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

Dr. Tory Kálmán teljes munkássága során 74 eredeti tudományos dolgozat, 36 könyvrészlet és 70 egyéb besorolású mű megírásában vett részt, a tudományos cikkekre kapott független hivatkozások száma 1561, Hirsch indexe 20, első és utolsó szerzős cikkeinek száma 14 és 16, a munkásság több, mint harmada. Az értekezéshez felhasznált 22 cikk közül 10+11 esetben, vagyis egy kivétellel az összes esetben, megállapítható a jelölt vezető szerepe. 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, elsődleges eredményeket bemutató művek között

több is kiemelkedő orvosi lapban jelent meg (pl. Nat. Genet, JASN, PNAS, Kidney International).

Részletes bírálat, kérdések

A mű témaválasztása és időszerűsége kiemelkedő mind a hazai és a nemzetközi orvoslásban, valamint a humán genetikai kutatásban is. Dr. Tory Kálmán és munkacsoportja nemzetközi szinten is kiemelkedően fontos megfigyeléseket tett az interallélikus inerakciók szerepének tisztázásával egy humán vesebetegség, a nefrózis szindróma hátterében. Ugyan alacsonyabbrendűek öröklésmenetében ismert volt korábban ez a jelenség, a humán genetikában játszott szerepének újra felfedezéséhez és kellő súllyal való értékeléshez a jelölt külföldi tanulmányútjára, állhatatos itthoni kutatómunkájára és számtalan kísérletes és számítási feladat elvégzésére volt szükség. Eredményeinek hatása általános, olyannyira, hogy a ritka, kóroki variánsok értékelése a szemünk előtt változik meg, ugyanis a Mendel által bevezetett domináns és recesszív tulajdonságok értelmezése és alkalmazása a gyakorlati humán genetikában mára az eredmények hatására is viszonylagossá vált. A doktori műben bemutatott eredmények talán legfontosabb gyakorlati értékét annak a populációgenetikai algoritmusnak a leírása adja, amellyel inkompletten penetráns variánsokat és azok interakcióit lehet azonosítani a klinikai genetikai gyakorlatban. Röviden összefoglalva: a doktori műben bemutatott klinikai megfigyelések és laboratóriumi kutatási eredmények közvetlenül hasznosultak a betegellátásban, a ritka vesebetegségekben szenvedő páciensek diagnosztikája, ellátása és az azzal kapcsolatos genetikai tanácsadás jelentősen javult.

Kérdések

1, *Az interallélikus interakcióra vonatkozó kérdés:*

Dolgozatában úgy értékelte az interallélikus interakciós mechanizmust, mint amely befolyásolhatja egyes recesszív öröklésmentű betegségek esetén az adott variáns(ok) patogenitásának értékelését. Külön kiemelte, hogy ez a mechanizmus az oligomereket képező fehérjékhez kapcsolódó betegségekben játszhat szerepet. Nem írta azonban le, hogy homo- vagy heterooligomerekre gondolt, vagyis elképzelhető-e, hogy nem interallélikus, hanem episztatikus kölcsönhatások is igazolhatók lesznek ezekben a ritka betegségekben? Mit gondol erről? Befolyásolhatja „A gén” ritka, inkompletten penetráns, recesszív variációjának megítélését (patogenitását) egy „B gén” ritka variációja, ha A és B gén fehérjeterméke között működési kapcsolat van? Ha igen, tudna rá példát mondani?

2, *A felismert interakciók terápiás vonatkozásaira vonatkozó kérdés:*

Munkásságának kiemelkedő értéke az alaposság, amely több kérdésfelvetésénél is megnyilvánult abban, hogy a folyamatok leírását és jellemzését követően a pontos (fehérjeszerkezettel, modellezéssel, evolúciós konzerváltsággal, stb. alátámasztott) molekuláris ok-okozati kapcsolatokat is feltárta. Az ilyenfajta struktúra-funkció összefüggések megértése különösen értékes lehet gyógyszerfejlesztési szempontból. Ismer olyan munkákat vagy terveket, amelyek a pseudouridilációt, vagy a podocin/nefrin kapcsolatot célozzák terápiás fejlesztési céllal? Hasznosulhatnak ilyenfajta fejlesztések során a jelen műben leírt egzakt eredmények?

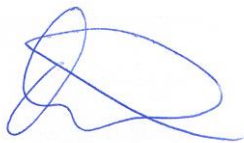
Új megállapítások

A fenti kérdésekre adott válaszoktól függetlenül a jelölt új tudományos eredményeinek fogadom el a doktori mű 166. oldalán (6. szakasz) felsorolt összes pontot (8), és az azokban pontosan összefoglalt eredményeket. Az összefoglalás megismétlése nélkül kiemelem:

- Azonosították az első humán gént (*NPHS2*), melyben egyes variánsok (pl. R229Q és az A242V és E264Q is) penetranciája a transz-asszociált variánstól függ: egyes variánsokhoz társultan patogének, a többséghez társultan azonban nem.
- Az örökletes szteroid rezisztens nefrózis szindróma hátterében új gént (*DKCI*) és betegségmechanizmust (pszeudouridiláció károsodása) azonosított egy családban, mely önálló entitást (CHINE1 szindróma) az OMIM adatbázis is elfogadott és listázott.
- A doktori mű különösen értékes része az a kidolgozott populációgenetikai algoritmus, amely inkompletten penetráns variánsok és az interallélikus kölcsönhatások azonosítását és a penetrancia számítását teszi lehetővé. Az algoritmus használatával megállapították, hogy autoszomális recesszív megbetegedésekben a gyakori variánsok körében az inkomplett penetrancia számottevő arányban fordul elő.

Összefoglalás, javaslat

A jelölt a tudományos fokozata megszerzése óta egy kiemelkedően hasznos és sikeres nefrogenetikai laboratóriumot és genetikai tanácsadást alakított ki és működtet a Gyermekklinikán. Eredeti megfigyelései, eredményei, és az azokra alapozott oktató-kutató és betegellátó munka alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára tűzését, és sikeres védelem esetén Dr. Tóry Kálmán részére az *MTA doktora* cím odaítélését.



Dr. Prohászka Zoltán
az MTA lev. tagja

Budapest, 2026-03-11