

OPPONENSI VÉLEMÉNY

dr. Hársfalvi Jolán

„Hemosztázis és trombózis -- *in vitro* áramlási és klinikai modellek” című 2011-ben készített MTA doktori értekezéséről

Dr. Hársfalvi Jolán a Debreceni Egyetem Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, majd a későbbiekben megalakult Klinikai Kutató Központ meghatározó kutatója és oktatója, Magyarország egyik legkiemelkedőbb integrált laboratóriumi diagnosztikai és kutatási iskolájának Muszbek László professzor által teremtett hagyományok jeles folytatója. Kutatói munkássága szép példája a klinikai orientáltságú laboratóriumi kutatásnak, annak a megközelítésnek, hogy a betegminták felhasználásával is kikísérletezett újszerű eljárások a klinikai jellemzőkkel kombinálva fontos, a rutin diagnosztikában és a betegellátásban is hasznosítható információk megismeréséhez vezetnek. A jelölt 17 év eredményeit bemutató doktori értekezésében a véralvadási folyamatok kutatásán belül a vérlemezkék és az érfal kölcsönhatásainak különleges modellrendszerekkel történő tanulmányozása képezi a vezérfonalat. Kísérletes munkájához imponáló metodikai gyűjteményt alkalmaz, egyedülállóan korszerű, és a szakterület magas szintű művelését lehetővé tevő kísérleti módszerekkel.

A műfaját tekintve teljes terjedelmű értekezés összesen 82 oldal szöveget, 34 ábrát, 8 táblázatot, és 5 oldal irodalomjegyzéket tartalmaz. A terjedelmi információt árnyalja, hogy a választott betűméret a dolgozat valamennyi részén a szokásosnál (HTimes 12) jóval kisebb. A szokásokkal ellentétben sem a dolgozat, sem a tézisek nem tartalmazzák a dolgozat alapját képező saját közlemények elkülönített felsorolását, illetve azok alapvető scientometriai adatait. Ezeket az utólag megküldött külön dokumentumból volt lehetőségem megismerni. A dolgozat alapját 22 tudományos közlemény képezi, amelyből 2 magyar (ebből az egyik az általam kevésbé ismert „Orvostudományi Értesítő - Az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának Közleményei” elnevezésű folyóiratban került közlésre), 20 pedig angol nyelvű nemzetközi folyóiratban került közlésre. A 20 angol nyelvű közlemény közül 13-ban a jelölt első/utolsó szerző. A magyarországi kutatások magas arányára utal, hogy a 20 angol nyelvű közlemény közül 14-ben a szerző neve alapján magyar kutató az első/utolsó társszerző. A 20 angol nyelvű közleményre eddig 212 független hivatkozás vált ismertté, ami cikkenként átlagosan közel 11 hivatkozást jelent.

Az értekezésben bemutatott munka főbb tudományos eredményei a következők:

1. Kimutatta, hogy többféle áramlási körülmény mellett egyaránt jelentős a trombocita-dús véralvadék képződése.
2. Összehasonlította a trombus-képződés feltételeit mikrovaszkuláris endotél sejt és trombinnal kezelt fibrinogén mátrixon, illetve köldökvéna endotél sejt és kollagén mátrixon.
3. Vizsgálta a von Willebrand faktor fehérje szerepét a vérlemezkék és afibrilláris kollagén közötti kölcsönhatásban. Fágtechnológiával szelektált olyan új peptideket, amelyekkel lehetővé vált a von Willebrand faktor fehérje új tulajdonságainak megismerése, és amelyek potenciálisan a véralvadék-képződést gátló vegyületek is lehetnek.
4. Különböző, áramlást modellező kísérleti rendszereket hasonlított össze.
5. Új módszereket dolgozott ki a von Willebrand faktor fehérje multimerek jellemzésére, amelyek javítják a von Willebrand betegség diagnosztikáját és alkalmasak a fokozott endotél-aktivációra utaló nagyméretű multimerek mennyiségi kimutatására.
6. Egy polycythemia vera-ban szenvedő betegnél egyedi eltérésként a vérlemezkéken fokozott GpIb receptor kifejeződést mutatott ki.

7. Különböző kórképekben emelkedett mennyiségű és aktivitású von Willebrand faktor fehérjét mutatott ki, amely növeli a trombotikus mikroangiopathia kockázatát.

Tartalmi észrevétel:

- a. Mivel a jelölt munkáját színvonalas nemzetközi folyóiratokban közölte, ahol azok már átmentek a „peer-review” eljárás esetenként igen szigorú szűrőjén, a bíráló felmentve érzi magát a tudományos eredmények tételes szakmai bírálata alól. Ugyanakkor jelentősen javította volna az értekezés áttekinthetőségét, ha a szöveg folyamatos hivatkozásokat tartalmaz a dolgozat alapjául szolgáló, külön listaként szerepeltetett saját közleményekre. Nem volt szerencsés az a szerkesztési megoldás, hogy a dolgozat alapjául szolgáló saját közleményeket a szerző a „Hivatkozások” fejezetbe „keverte be”, nehézzé téve az olvasónak az egyes új eredmények publikációkhoz rendelését. A bíráló és az olvasó igazi kényeztetése viszont akkor valósult volna meg, ha a szerző saját nemzetközi közleményeinek másolatait függeléként teljes terjedelemben a dolgozat részévé teszi.

Tartalmi kérdések:

- b. Volt-e kimutatható különbség (pl. aktiváltsági állapot) a kezdeti tisztítási szakaszban a szokásos trombocytá-dús plazma (PRP) előállításához képest a nem megfelelő sejtszám miatt 2000g-n (10') kiülepített, majd újra oldott PRP preparátumok között?
- c. A „Biotechnológia” (42. old.) általános című alfejezetet szerencsésebb lett volna konkrétan a fág-technológiáról elnevezni, hiszen az igen részletes fágtechnológiai leírás mellett a teljes fejezetben egyetlen mondat utal a fágpeptidek szintézisére (kombinatorikus kémia?). Nem szerencsés közlemények fejezeteire úgy hivatkozni, hogy az olvasónak ezek a részek nem állnak rendelkezésére.
- d. A von Willebrand fehérje ellenes antitestről szóló részben (53. old.) 1 bekezdésben kétféle antitest-megjelölés fordul elő: 1C1E7, ill. 1C1D7. Melyik a helyes?
- e. A von Willebrand betegség hátterében álló genetikai tényezők vizsgálatára van-e hazai lehetőség a belga kollaboráció mellett? Milyen a fenotípusos kivizsgálás és a genetikai vizsgálatok viszonya? Mikor alkalmazandók rutinszerűen genetikai vizsgálatok?
- f. A polycythemia veraban szenvedő beteg esettanulmányával kapcsolatban történt-e a kórkép hátterében gyakran álló 2. típusú Janus kináz V617F mutáció kimutatása? Milyen jelekből lehetett gondolni arra, hogy normál vérlemezke szám mellett is lehet vérlemezke-eredetű eltérés? Milyen lehetséges mechanizmussal magyarázták az emelkedett Gplb kifejeződést? Tervezik-e ennek a célzott vizsgálatnak az elvégzését nagyobb létszámú betegcsoportokon?

Formai kérdések és észrevételek:

A magas tudományos színvonal egyértelmű elismerése mellett, és vállalva az esetenként kissé szörszálhasogató szerepet, a bíráló megbízatásánál fogva az alábbiakban kénytelen kitérni az értekezés általa fontosnak tartott formai hiányosságaira.

- I. Az olvasó számára javította volna az áttekinthetőséget az ábrák méretének növelése (pl. 17., 20., 34. ábra). A 2. táblázat aláírása „Az endotélsejt” túlságosan lakonikus.
- II. Nem szerencsés, és a szokásoktól eltér, hogy sem a fő-, sem az alfejezetek nem számozottak. A számozás a könnyíti a hivatkozásokat és áttekinthetőbbé teszi a dolgozat szerkezetét.
- III. Örökzöld téma az értekezések nyelvezete. Szinte mindig felmerülő probléma, hogy milyen mértékben kerüljenek beépítésre idegen szavak a magyar nyelvű szakszövegbe. A szerző is említést tesz a problémáról, de az általa javasolt megoldást sem mindig sikerült

következetesen alkalmazni. A szerző túlnyomórészt magyar írásmódot használt, ami esetenként szokatlan: pl. „policitémia vera”, „sztroke”. Nyilván nincs mindenki számára tetsző magyar/idegen arány, ugyanakkor a következetességre célszerű törekedni, amelybe nehezen illeszthető a policitémia vera latinus írásmódja, majd 3 sorral lejjebb a magyaros (66. old.). Nekem is nehézséget okoz az agyér-katasztrófa (stroke) említése, de a „sztrók” (3. old.) írásmódot nem tartom célszerűnek.

- IV. Sajnos a szöveg precízebb, talán több segítő általi szerkesztése, nyelvezetének csiszolása sokat javított volna a színvonalas kísérleti eredmények prezentációján. Sok esetben már a szövegszerkesztő helyesírás ellenőrzőjével is elkerülhetők bosszantó gépelési hibák (pl. „fluoreszces” 39. old. „faláltunk” 66. old.). Többszöri átolvasással könnyen kiküszöbölhetők az egyszerű, mégis zavaró hibák, pl. „hasznló képen” (39. old.), „chamer” (37. old.), „A mérések konfokális mikroszkóppal történt.” (47. old.), ADAMT-13 (82. old.). Egyes mondatok közérthetőbbé és informatívabbá tétele is célszerű lett volna (pl. 31. old. 2. alfejezet 1. mondat).

Természetesen a fenti formai hiányosságok nem érintik a bemutatott munka tudományos értékét. Összefoglalva megállapítom, hogy a jelölt jelentős eredeti tudományos eredményekkel gazdagította a hazai és nemzetközi tudományterületet, ezért az értekezés elfogadását javaslom. A bemutatott tudományos munka és az értekezés mindenben megfelel az MTA Doktora fokozat megszerzéséhez előírt követelményeinek, így javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktori cím odaítélését.

Budapest, 2012. október 24.



dr. Tordai Attila
az MTA doktora

