

## Bírálati vélemény

Dr. Tekes Kornélia „A nociceptin-nocistatin rendszer szabályozó szerepe és szabályozottsága: kapcsolat a biogénamin rendszerrel” című doktori munkájáról

A doktori értekezésben a nociceptin-nocistatin rendszerrel kapcsolatos - döntően a 2000-es években végzett - kutatási eredményeit foglalja össze a kérelmező. A benyújtott értekezés, közlemény- és irodalomjegyzékekkel, köszönetnyilvánítással együtt 138 oldal terjedelmű. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények száma 27, ezen belül 9 klinikai anyagon végett vizsgálat, 18 állatkísérletes munka eredményeit foglalja össze. Az említett közlemények közül 8-ban a jelölt első, 14 esetben utolsó szerző. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények kumulatív impakt faktora 49,745, össz-idézetsége: 271, ebből független idézet: 136. A szerző felsorol még 49, olyan közleményt is, amelyek jelen doktori értekezésben nem szerepelnek, de kandidátusi fokozata megszerzése (1990) után jelentek meg. Ezek az adatok tükrözik egyrészt, hogy a doktori értekezés jól megalapozott és kiterjedt kutató munkán nyugszik, továbbá azt is, hogy szerzőnek összességében jelentős tudományos teljesítménye van.

A disszertáció jól tagolt, a tartalomjegyzék jól áttekinthető.

A tartalomjegyzéket követően 3 oldalon található „az értekezésben használt rövidítések jegyzéke”, ami azonban sajnálatosan nem teljes, ami megnehezíti a disszertáció olvasását. Több esetben a szövegben szereplő, de a rövidítések jegyzékéből hiányzó rövidítéseknek az interneten, Medline-ban kellett utána nézni.

A bevezető irodalmi áttekintésben 29 oldalon az irodalomjegyzékben felsorolt 197 vonatkozó közlemény alapján részletesen taglalja a szerző a nociceptin-nocistatin rendszerrel kapcsolatos szakirodalmi adatokat, ami alapos tájékozottságra utal. Sajnálatosan az áttekintés pontatlanságokat

is tartalmaz. Néhányat kiemelve: 16. oldalon azt írja hogy „klinikai vizsgálatban” az antagonistá JTC-801 fájdalom csillapítóként, az antagonistá SB-612111 anti-parkinson szerként-, a parciális agonista ZP-120 akut szívelégtelenségben diuretikumként, az antagonistá TRK-820 viszketés csillapítóként került kipróbálásra. Az említett kijelentéseket a Medline adatbázisában ellenőrizve kiderült, hogy egyedül a TRK-820 antagonistával történtek klinikai vizsgálatok (sőt ezt a szer törzskönyvezésre is került viszketés kezelésére – ezt viszont a szerző nem említi). A többi, szerző által említett agonistát-ill. antagonistát mint „ígéretes terápiás lehetőséget”, említik összefoglaló, áttekintő közlemények, ezekkel kapcsolatos klinikai vizsgálatokról beszámoló közleményeket nem találtam.

Az irodalmi áttekintés néhány – a forrás megjelölésével más közleményekből átvett - ábrája szintén kívánni valót hagy maga után. Például az 1. ábrán még a feliratokat sem fordította le magyarra (ez a többi ábrán többnyire megtörtént). Az 1. ábra eredeti angol feliratai ráadásul nagyon kisméretűek, színük alig emelkedik ki a háttérből, hogy alig olvashatók. Az 5. ábra, ami a nociceptin receptor agonisták és antagonisták potenciális terápiás felhasználását foglalná össze, nehezen értelmezhető. Nem derül ki, hogy a felsorolt lehetőségek közül melyik vonatkozik az agonistákra ill. antagonistákra, az sem derül ki hogy mit jelent az ábra szövegének színekódja, azaz mit jelentenek a feketével illetve pirossal nyomott szövegrészek.

Tekintettel a nociceptin rendkívül széles skálájú involváltságára a legkülönbözőbb élettani folyamatokban, hasznos lett volna az irodalmi áttekintést egy összefoglaló táblázattal zárni.

Célkitűzéseit a szerző részletesen megfogalmazza. Ezek részben human betegségekben történő nociceptin-szint meghatározásokat ölelnek fel. A vizsgáltba vont betegségekből három közös eleme a máj-érintettség (Wilson-kór, primer biliáris cirrhosis, hepatocellularis carcinoma), ezek mellett két egész más patomechanizmusú betegségecsoportban (primer fejfájások, ill. akut ischaemiás stroke és krónikus ischaemias cardiovascularis kórképek) vizsgálta a nociceptin szint változásokat.

Az állatkísérletes modellek is szerteágazóak, nehéz logikus kapcsolatot találni közöttük.

A következő állatkísérletes paradigmákat használta: streptozotocinnal kiváltott krónikus diabetes mint neuropathiás fájdalom-modell, a más kísérletekben azt vizsgálta, hogy a nociceptinerg és hisztaminerg anyagcsere kapcsolatban áll-e egymással, a következő állatkísérletek tárgya, az volt, hogy újszülött kori nociceptin, ill. nocistatin –kezelés rendelkezik-e hormonális imprinting aktivitással, ill. befolyással van-e a központi idegrendszer felnőttkori szerotonin és dopamin anyagcseréjére. Az utolsóként felsorolt kísérletekben azt vizsgálta, „hogy az acetilcholinesteráz reaktivátor K27 és K203 hatással van-e központi idegrendszeri szerotonin, ill. dopamin anyagcseréjére” – az említett két szer vizsgálatát indokló magyarázatot t.i. hogyan kapcsolódnak a nociceptin-nocistatin rendszerhez a disszertáció többszöri áttanulmányozása során sem találtam.

Kérdéseim ezzel kapcsolatban: Kaphatnék erre magyarázatot? Vagy valahol a disszertációban megvan acetilcholinesteráz reaktivátor K27 és K203-al kapcsolatos vizsgálatok indoklása a nociceptin-nocistatin rendszerrel kapcsolatosan csak elkerülte a figyelmemet?

Kissé zavaró, hogy a célkitűzéseket követető „ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK” fejezetben általánosságok mellett két állatkísérletes modell ismertetése szerepel, majd a human betegségek felsorolása-ismertetése következik, utána újra az állatkísérletes vizsgálatokról van szó.

Kérdésem: mi indokolja ezt a logikailag zavaró, nehezen követhető felépítést?

A streptozotocin modellel kapcsolatban kritikai megjegyzésem: idézem a szerzőt - „A streptozotocinnal kiváltott krónikus diabetes-t a neuropathiás fájdalom metabolikus modelljeként alkalmaztuk (Courteix et al. 1993)” – ugyan akkor nem találtam egyetlen utalást sem arra, hogy meggyőződtek volna arról, hogy valóban kialakult az általuk streptozotocinnal kezelt állatokban neuropathia, illetve a fájdalom-feldolgozás zavara. Ennek igazolására számos módszer ismert, pl. Hargreaves K et al 1988. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 32:77–88, vagy hivatloznék a pécsi Szolcsányi-munkacsoport által kidolgozott módszerekre.

A humán vizsgálatokat illetően:

A Wilson-kóros betegek klinikai ismertetőjéből hiányzik, hogy valamennyien genetikailag igazoltan Wilson kórosak voltak-e? Amennyiben nem, megtörtént-e a 24 órán keresztül gyűjtött vizeletből a rézmeghatározás? Ez a kérdés azért is indokolt, mert a vizsgált 21 beteg közül csak 12 esetben említi Kayser-Fleischer gyűrű jelenlétét, ami a ( 24 órás rézürités mellett) másik legérzékenyebb, közel specifikus jele neurológiai tünetekkel járó a Wilson-kórnak.

Az ischaemiás stroke betegek ismertetésével kapcsolatban: a 3. táblázatban helyesen „lacunaris stroke” szerepel, míg az eredményeket ismertető 7. táblázatban helytelenül „lacunaris területi keringészavart” említ – ez ugyan nem zavarja az eredmények értelmezését, de mindekképpen pontatlan megjelölés. A többi betegcsoport leírása, jellemzése korrekt.

A bioanalitikai módszerek leírása részletes, meggyőzőnek látszik, de azok validitásáról - ezen a területen nem jártas klinikusként - nem tudom magam kompetensnek véleményt alkotni.

A dolgozatban az eredmények világosan megfogalmazottak, ábrákkal is jól dokumentáltak. További pozitívumként külön kiemelném, hogy a disszertációban közölt eredmények közlésre kerültek, az esetek többségében impakt faktorral rendelkező nemzetközi folyóiratokban.

A szerző egyik fontos megfigyelése, hogy a plazma nociceptin szint minden májlézióval járó körképben szignifikánsan emelkedett volt.

Ezzel kapcsolatban a Wilson kór vonatkozásában tennék fel kérdést. Ismert, hogy az időben elkezdett D-penicillamin kezelés mellett a Wilson kóros betegek jelentős részének májfunkciós értékei, neurológiai tünetei javulnak, a Kayser-Fleischer gyűrű eltűnik, az emelkedett rézürités csökken – mindezek a változások a terápia eredményességére utalnak.

- Mivel magyarázza, hogy az Önök mérései szerint a plazma nociceptin-szint nem mutatott korrelációt sem a májfunkciós értékekkel, sem a szérum réz-szintekkel, sem a neurológiai

tünetek súlyosságával, sem a klinikai tünetek megjelenése óta eltelt idővel sem a D-penicillamin-kezelés időtartamával?

Migrénben a plazma nociceptin szint szignifikáns csökkenését találták. Az adatok önmagukban meggyőzőek, közlésre is kerültek. Fenntartásaim mindössze annyiban vannak, hogy a migrén gyakoriságához viszonyítva (élettartam prevalenciáját 10%-ra teszik) igen kis-számú beteget vizsgáltak: 4 aurával komplikált migrénes és 14 az aura nélküli migrénes beteg vett részt a vizsgálatban.

Kérdéseim a migrénben történt vizsgálatokkal kapcsolatban:

- végeztek-e nagyobb betegszám bevonásával nociceptin szint méréseket és azok hasonló eredményt adtak-e?
- összehasonlítottak-e olyan betegeket akik roham-, illetve intervallum terápiát kaptak?
- más (független) munkacsoport megerősítette-e eredményeiket?

Kardio-vaszkuláris kórképekben szenvedő betegek vizsgálata során ischaemiás stroke-ban a plazma nociceptin szint emelkedését, míg krónikus stabil angina pectoris és perifériás artéria-betegek esetében a plazma nocipetin szint csökkenését észlelték.

Kérdéseim:

Mi lehet annak a magyarázata, hogy hasonló etiológiájú (nagyon leegyszerűsítve érlelmeszesedésen alapuló) betegségekben a nociceptin szint ellentétes elmozdulását észlelték. Nem magyarázhatja-e ezt a relatíve kis betegszám?

- megerősítették-e esetlegesen későbbi saját vizsgálataikban ezt a megfigyelést?
- illetve közöltek-e mások a nociceptin szintek hasonló változásaira vonatkozóan megfigyeléseket ezekben a vascularis betegségekben?

Az állatkísérelteteket illetően az acetilcholinesteráz reaktivátorokkal ill. streptozotocin-indukálta krónikus diabetes modellel kapcsolatban megjegyzéseimet már korábban megtettem. A többi állatkísérletes munka meggyőző, publikált, ezért ezekkel kapcsolatban nem kívánok kérdéseket feltenni.

Összefoglalva:

A doktori műben összefoglalt kutatómunka döntő része a nociceptin-nocistatin rendszerrel kapcsolatos kutatások korai (úttörő) fázisában készült. Ez képezi fő értékét, és valószínűleg ez magyarázza a doktori mű eklektikus voltát is. Korai („felfedező”) kutatási fázisban minden hiteles, új eredmény értékesen hozzájárul az adott terület jelentőségének feltárásához, de még nehéz megítélni, hogy mi lehet (melyek lehetnek) az új rendszer a legfontosabb élettani (vagy patológiai) szerepe (szerepei). Ezek ismeretében felépíteni egy konzekvens kutatói programot.

A kérelmező tudományos felismeréseit hitelesnek tartom, ezt a hitelességet erősíti, hogy a doktori műben közölt eredmények többsége impakt faktorral rendelkező nemzetközi, illetve néhány adat magyar nyelvű, de bírálati rendszerrel működő hazai folyóiratban került közlésre.

A dolgozat szerkezetére vonatkozó kritikai megjegyzéseim, az állatkísérletes modellek közül kettővel kapcsolatos kritikai megjegyzésem, illetve kérdésem, a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos kérdéseim és megjegyzéseim a jobb megértést, illetve az eredmények további kibontását célozták.

Bizonyítotttnak látom, hogy a mű a kérelmező előző tudományos fokozatának (orvostudomány kandidátusa, 1990) megszerzése óta jelentős eredeti tudományos eredményekkel gyarapította a tudományszakot. Ezt alátámasztja, hogy az értekezés alapjául szolgáló közlemények száma 27, ezek kumulatív impakt faktora 49,745, össz-idézettisége: 271, ebből független idézet: 136. A kérelmező felsorol még 49, döntő többségében impakt faktorral rendelkező közleményt is, amelyek jelen doktori értekezésben nem szerepelnek, de szintén kandidátusi fokozata megszerzése után jelentek meg.

A dolgozat értékei alapján - figyelembe véve kérelmező előző fokozatszerzése után kifejtett jelentős és hiteles tudományos munkáját is - a nyilvános vita kitűzését, eredményes vita után és a mű elfogadását javasolom.

Pécs, 2014. február 18.

Dr. Komoly Sámuel

az MTA doktora