

Opponensi vélemény

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

Mottó: „Eine schlechte Hypothese
ist besser als gar keine”
(Goethe)

Az MTA Doktori Tanácsának megtisztelő felkérésére Dr. Tekes Kornélia „A nociceptin-nocistatin rendszer szabályozó szerepe és szabályozottsága: kapcsolat a biogénamin rendszerrel” címmel benyújtott akadémiai doktori értekezéséről készített opponensi bírálatomat az alábbiakban ismertetem.

A Jelölt 121 oldalon foglalta össze a doktori értekezését képező tudományos eredményeket (ebből 19 oldalt a „Bevezetés”, 1 oldalt a „Célkitűzések”, 19 oldalt az „Anyagok és Módszerek”, 29 oldalt az „Eredmények”, 17 oldalt „Az eredmények megbeszélése”, 2 oldalt „A doktori értekezés legfontosabb új megállapításai”, 23 oldalt pedig az „Irodalomjegyzék” tesz ki). Ezt még kiegészíti az értekezés alapjául szolgáló közlemények és az értekezéshez tematikájukban nem kapcsolódó közlemények listája, valamint a „Köszönetnyilvánítás”.

A Bevezetést a nociceptin és a nocistatin, főként az idegrendszerre kifejtett hatásaira vonatkozó eddigi ismeretek összefoglalása teszi ki. Sajnos, az egyébként alapos áttekintésből nem derül ki, hogy ezek az eredmények hogyan vezettek el a Jelölt által felvetett tudományos problémákhoz, illetve az elvégzett kutatómunkához.

A „Bevezetőhöz” viszonyítva a „Célkitűzések” sokkal szerteágazóbb, színesebb és a medicina legváltozatosabb területeit érintő felsorolást tartalmaz. Az olvasó már a Bevezetésből sejtette, hogy nem lesz könnyű dolga. A Célkitűzések áttekintésekor sejtése bizonyossággá vált. A Jelölt a vizsgálatok céljának ugyanis a szöveti nociceptin szint változásának vizsgálatát tűzte ki olyan egymástól merőben különböző kórképekben, mint a Wilson-kór, az autoimmun eredetű primer biliáris cirrhosis, a hepatocelluláris carcinoma, a migrén, a cluster-fejfájás, az akut ischémiás stroke, valamint a krónikus kardiovaszkuláris kórképek. Emellett állatkísérletekben vizsgálni kívánta a plazma és idegszöveti nociceptin és nocistatin szint változásait streptozotocin-diabéteszben, a központi idegrendszeri nociceptin és hisztamin anyagcsere összefüggését, a nociceptin hormonális imprinting aktivitását és a központi idegrendszeri monoamin anyagcserére kifejtett hatását. Vizsgálni kívánta továbbá az acetilkolinészteráz reaktivátor K27 és K203 központi idegrendszeri szerotonin és dopamin anyagcserére kifejtett hatását. Az olvasót elgondolkodtatta, hogy ebből a szerteágazó probléma-halmazból hogyan lehetséges egy egységes koncepciójú doktori értekezést megalkotni.

A módszerek leírása tömör, de tartalmaz néhány szakszerűtlen kitétel. Nem tartom valószínűnek például, hogy a „foramen occipitale magnum-on át vettük a liquort” megfelelően írja le az alkalmazott kísérleti módszert. Az „agyrészleteket jéghideg alumínium lapon preparáltuk” írja a Jelölt, de nem részletezi, hogy ezen „agyrészletek” melyek voltak, és azokat milyen anatómiai kritériumok alapján preparálták illetve definiálták. A kísérletes diabetes, helyesebben diabetes mellitus „indukálásának” leírása pontatlan, emellett a kontroll csoportnak nem fiziológiás sóoldatot, hanem a streptozotocin oldásához alkalmazott speciális pufferoldatot kellett volna kapniuk.

A különböző farmakonokat általában egyetlen dózisban alkalmazták, de nem találtam utalást arra, hogy milyen megfontolások alapján választották az alkalmazott dózisokat. Jellemzően, az állatkísérletekben dózis-hatás vizsgálatok nem történtek, általában egy dózist alkalmaztak pl. a nociceptin vagy a béta-endorfin hormonális imprintingre irányuló vizsgálatokban, de egyéb vizsgálataikban is. Éppen a hormonális imprinting esetében talán érdekesebbek lettek volna a dózis-hatás vizsgálatok.

Sajnos, az eredmények ismertetése és megbeszélése formailag „örkényi” stílusban történik - egyperces eredmények és hasonló diszkusziók. A tartalom azonban nem örkényi. Az egyes eredmények ismertetése meglehetősen lakonikus, esetenként gyakorlatilag csak egy táblázat, a hozzájuk tartozó diszkuszió pedig sokszor szintén csak irodalmi adatok és az eredmények ismételt közlésére szorítkozik. Sok esetben a plazma nociceptin szint vagy annak változása semmilyen összefüggést nem mutatott sem a betegség tüneteivel, sem pedig a betegségre jellemző laborleletekkel (pl. a Wilson-kór, a cluster-fejfájás vagy a hepatocelluláris carcinoma esetében). A legkülönbözőbb kórképekben és állatkísérletes modellekben a peptid és biogén amin szintekben megfigyelt változások hátterében álló lehetséges mechanizmusok megismerésére valójában nem történt kísérlet.

A humán vizsgálatok eredményeinek ismertetése lényegében kimerül a vizsgált betegségekben – Wilson-kór, primer biliáris cirrhosis, hepatocelluláris carcinoma, migrén, cluster-fejfájás, akut ischemias stroke, krónikus stabil angina pectoris és perifériás érbetegségek – mért nociceptin szintek ismertetésében.

Az állatkísérletes adatok ismertetése hasonló módon történt, többnyire az állatszámok feltüntetésével. Az ábrák nem egységesebbek, alkalmanként igénytelen kivitelűek, (pl. 23. ábra; 26-32. ábrák, váltakozva magyar és angol nyelvű felíratokkal) de ami ennél rosszabb, több ábrán az ábraszöveg gyakorlatilag olvashatatlan (a betűméret és a nyomtatás minősége miatt, pl. 21., 22. ábrák).

Az 5.4. fejezetben a kísérletes streptozotocin diabetesben, mint fájdalom modellben mért nociceptin és nocistatin mérések eredményeit ismerteti a Jelölt, igencsak lakonikusan, három táblázatban, minden kommentár nélkül. „Az eredmények megbeszélése” fejezetben a Jelölt kiemeli, hogy a streptozotocin diabetes a neuropathiás fájdalom modellje, és ebben a kontextusban diszkutálja az eredményeket. A vizsgálatok valójában nem alkalmasak arra, hogy eldöntsék, hogy a nocistatin-szint változások a diabeteses anyagcserezavar vagy a

neuropathia kialakulásával függenek-e össze. Érdeemes lett volna ezért egyéb diababeteses állatmodellekben illetve más neuropathiás állatmodellekben is megvizsgálni a nociceptin/nocicstatin szintek változásait.

Az 5.5. fejezet a nociceptin (egyetlen i.c.v. dózisának) hatásait ismerteti a központi idegrendszeri hisztamin és szerotonin szintre, és összehasonlítja a hisztamin liberátor Compound 48/80 hatásaival. Mindkét kezelés megemelte a liquor hisztamin szintjét, a plazma hisztamin szintre nem volt hatása. Egyes specifikus (hízósejtekben gazdag illetve szegény) agyterületeket vizsgálva megállapította, hogy a nociceptin mind a hisztaminerg neuronokból, mind pedig a hízósejtekből képes a hisztamin felszabadítására. Talán ez a kísérletsorozat az értekezés legértékesebb része.

5.6. fejezetben a Jelölt megállapítja, hogy a „nociceptin kutatás kezdeti időszakától ismert volt, hogy az exogén nociceptin jelentős hatással van a biogénaminok (szerotonin, dopamin, noradrenalin) anyagcseréjére (Werthwein et al. 1999, Siniscalchi et al. 1999, Schlicker and Morari 2000). Eltekintve a bibliográfiai adatok idézésének formai hibáitól, a probléma az, hogy a hivatkozott cikkek nem a biogén aminok *anyagcseréjének* változásait taglalják nociceptin kezelés után, hanem azt bizonyítják, hogy a nociceptin (preszinaptikusan) gátolja a noradrenalin- és szerotonin *felszabadulást*, elsősorban *in vitro* kísérletekben. Ezek a hivatkozások félrevezetőek, és irrelevánsak a Jelölt által nociceptin imprintingként említett jelenség vonatkozásában. Az is nehezen érthető, hogy a 12-13. táblázatokban a Jelölt a változások irányát nyilakkal jelzi, ahelyett, hogy a mérési adatokat és azok statisztikai elemzését tüntetné fel.

A 6.2. fejezetben Jelölt az újszülöttkori béta-endorfin imprinting hatását is tárgyalja a nocicstatin szintre. A diszkusszióban Jelölt szerint eredményeik a dopamin ill. szerotonin szintek csökkenésére vonatkozóan összhangban vannak azon irodalmi adatokkal, amelyek a nociceptin ezen biogén aminok felszabadulására kifejtett hatását mutatták ki. Talán nem szükséges részletezni, hogy a nociceptin biogén aminok anyagcseréjére és felszabadulására kifejtett hatásai nem feltétlenül állnak egymással ok okozati összefüggésben.

Az értekezés erősen szerteágazó tematikájából is feltűnően „kilóg” a biszpiridinum aldoximoknak a központi idegrendszer biogén amin koncentrációjára kifejtett hatásainak ismertetése. Ezeknek a vizsgálatoknak nehéz meghatározni az értekezés egyébként is rendkívül szerteágazó tematikájához való logikai kapcsolódását.

Az eredmények megbeszéléséről általában megállapítható, hogy a rövid diszkussziók az adatok mechanisztikus interpretálásán kívül alig tartalmaznak érdemi információt és a jelenségek háttérében álló mechanizmusok magyarázatára nem térnek ki, vagy ha kitérnek, azokat a kísérleti adatok nem támasztják alá.

Meggyőződésem szerint egy akadémiai doktori, de lényegében minden tudományos igényű traktátus sine qua non-ja, hogy jól körvonalazott feltételezésekből induljon ki, amelyek a rendelkezésre álló ismeretanyagon és előzetes kísérleti eredményeken alapulnak. Véleményem szerint peptidek, biogén aminok, etc., mennyiségének különböző, egymástól merőben független megbetegedésekben, állatkísérletes modellekben történő mérése kiindulópontja ugyan lehet egy doktori értekezésnek, célja azonban nem. A koncepció hiányát nem mentheti az a tény, hogy a Jelölt szerint vizsgálataikat akkor kezdték, amikor még kevés adat állt rendelkezésre a nociceptin biológiai hatásaira vonatkozóan. Az akadémiai doktori értekezéstől, úgy gondolom, azt várja a tudományos közösség, hogy abban a Jelölt koncepciózus, az adott tudományterület fejlődését elősegítő, a saját szellemi kontribúciót világosan felismerhető módon összefoglaló, új tudományos eredményeket felmutató kutatói tevékenységet mutasson be. Bár a jelen értekezés tartalmaz új tudományos, talán helyesebben mérési eredményeket, mégis a mű olvasása közben Poincaré mondása jutott eszembe, miszerint “Science is built of facts the way a house is built of bricks; but an accumulation of facts is no more science than a pile of bricks is a house”.

Tekintettel arra, hogy társzerzői nyilatkozatokat nem találtam a hozzám eljuttatott anyagban, nehéz állást foglalni a tekintetben, hogy az értekezésben ismertetett eredmények mennyiben tekinthetők a Jelölt saját szellemi teljesítményének.

Dr. Tekes Kornélia értekezéséről alkotott opponensi véleményemben kifejtett kritikai észrevételeket tárgyilagosnak és megalapozottnak tartom. Kijelentem, hogy a Jelöltet személyesen nem ismerem, és véleményem megalkotásában semmilyen szubjektív megfontolás nem játszott szerepet. A bírálatomban ismertetett szakmai megfontolásokat, kritikai észrevételeket és hiányosságokat, valamint az akadémiai doktori értekezésekkel szemben támasztott magas tudományos követelményeket figyelembe véve, az értekezés nyilvános vitára tűzését nem javaslom.

Szeged, 2014. február 22.

Dr. Jancsó Gábor
egyetemi tanár
az orvostudomány doktora