

## Opponensi vélemény

*Dr. Kónya József*

*„Klinikai és kísérletes vizsgálatok perzisztens fertőzésekhez társuló kórfolyamatokban”*

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Kónya József MTA doktori értekezése különböző perzisztens vírusfertőzésekkel és ezekhez köthető betegségekkel kapcsolatos vizsgálatait foglalja össze, három témakörbe csoportosítva: 1. humán papillomavírusok – cervikális karcinogenezis, 2. humán herpesvírusok – periodontitis apicalis, morbillivírus – stapes ankylosis. Pályázó egyrészt a vírusok jelenlétét vizsgálta a fenti kórfolyamatok során, illetve tipizálásokat végzett, másrészt egyes releváns patomechanizmusokat tanulmányozott, molekuláris biológiai/molekuláris epidemiológiai módszerek segítségével. Mindezek kétségkívül fontos, népbetegségeket érintő kérdések, amelyeknek tudományos értékük mellett komoly gyakorlati vonatkozása is van. Az értekezés leghangsúlyosabb része a HPV/cervikális karcinogenezis tanulmányozása, és Pályázó teljes tudományos munkásságában is ez képezi a legnagyobb koherens részt. A disszertáció, illetve az alapjául szolgáló közlemények meggyőzően mutatják, hogy Pályázó nemzetközi szinten is jelentős munkásságot fejtett ki kutatási területén. Pályázó tudományos mérőszámai impresszívok, legyen szó akár a disszertációhoz felhasznált közleményekről, akár a PhD fokozat megszerzése utáni publikációkról, akár a teljes életműről. Ezek természetesen megfelelnek az MTA Orvosi Tudományok Osztálya által megállapított feltételeknek.

A doktori értekezés a formai követelményeknek megfelel, a 143 számozott oldalból az érdemi rész az 5-től a 113-ik oldalig tart, és ez egészül ki tartalomjegyzékkel, rövidítések jegyzékével, irodalomjegyzékkel a disszertációban felhasznált közlemények listájával, a szerző egyéb publikációinak listájával, illetve scientometriai mutatóival. Az ábrák és táblázatok megfelelően informatívak, jól illusztrálják a mondanivalót. Külön kiemelő, hogy a külföldi közleményekből átvett ábrákat a szerző szükség esetén magyar feliratokkal látta el, és egyértelműen feltüntette a forrásokat és az esetleges módosításokat. Véleményem szerint az olvasó számára kényelmesebb az ábrák és táblázatok megkülönböztetése arab/római számozással, de ez kevésbé lényeges kérdés. A disszertáció felépítése logikus, nyelvezete jó, könnyen érthető, jól követhető, példamutatóan kevés hibát vagy elütést tartalmaz (pl. 8. oldalon az utolsó mondat végén nincs írásjel, 111. oldal alján „környezetben lévő”).

A disszertáció bevezetése terjedelmes része a műnek, annak ellenére, hogy a morbillivírusokra és az otosclerosisra vonatkozó rész mindössze 3 oldal. Mivel a másik két területet néha apró részletekre kiterjedő bevezetés mutatja be, a dolgozat arányainak jót tett volna, ha az otosclerosisra vonatkozóan is kissé részletesebb háttérinformációkat tartalmaz – akár a másik két terület ismertetésének tömörítése árán. Mindazonáltal a bevezetés – különösen a HPV és cervikális karcinogenezis

vonatkozásában – kiváló elméleti háttérrel nyújt, és megfelelő kontextusba helyezi a Pályázó munkásságát, vizsgálatait. Talán a Hybrid Capture teszt részletesebb (a 46. oldalon található 2 mondatnál alaposabb) leírását-elemzését hiányoltam, mivel az ezzel való összehasonlítás az eredmények lényeges részét adja.

A célkitűzések világosak, szabatosan megfogalmazottak, teljesülésük egyértelműen követhető és megállapítható az „Eredmények” fejezetből.

A vizsgálati módszerek leírásánál a Szerző azt a stratégiát választja, hogy e fejezetben általánosságban írja le a módszereket, és ez az „Eredmények és megbeszélés” fejezetben adott további módszertani leírással együtt lesz teljes. Ez kissé megnehezíti egy konkrét vizsgálat módszertanának az áttekintését – mert ide-oda kell lapozgatni, sőt a Szerző néha még az egyik alfejezetben a másik alfejezetre is hivatkozik –, másrészt viszont valóban nehéz lett volna minden metodikai részletet kizárólag a „Vizsgálati módszerek” fejezetbe sűríteni. A módszerek leírása megfelelő, azok a feltett kérdések megválaszolására alkalmasak, a metodikai fegyvertár széles és modern. Bár a disszertációban ennek a leírása később történik, már itt külön meg kell említeni a Szerző módszerfejlesztő tevékenységét, miszerint saját PCR-RFLP tipizálási eljárást dolgozott ki. A klinikai minták leírása viszont nem mindenütt teljes, így például a 75. oldalon nem tünteti fel a Szerző, hogy a vizsgálatba bevont betegek, hol és milyen időintervallumban kerültek kiválasztásra.

Pályázó mindhárom érintett területen számottevő új eredményeket ért el. Ide tartozik a HPV tipizálásra alkalmas módszer létrehozása, annak alkalmazása és összehasonlítása a Hybrid Capture technikával, illetve leírta ezek klinikai jelentőségét, megfelelően nagy mintán, valamint kitért a méhnyaki léziók eltávolítása után végzett HPV-kimutató prognosztikai szerepére. Szerző vizsgált továbbá egyes, a cervikális karcinogenezissel kapcsolatos mechanizmusokat is. Itt meta-analízisében megállapította, hogy egyes HLA allélek vagy haplotípusok kapcsolatban vannak a cervixrák kialakulásának kockázatával, HPV-pozitív és HPV-negatív cervikális léziók esetében is. Az interleukin 10 rs1800896 polimorfizmusát tanulmányozva pedig megállapította, hogy az általa vizsgált populációban ennek nem a HPV-indukálta, hanem a HPV-független citológiai atípiára volt befolyása (a G allél bizonyult kockázatcsökkentő hatásúnak). Úgyisint az IL-10 szerepét vizsgálta a gén expresszióját, a promotor régiójának metiláltságát, illetve hiszton-acetilációt tanulmányozva. Pályázó megállapította továbbá, hogy proliferáló keratinocitákban az E6 és E7 HPV-fehérjék együttes jelenléte fokozott non-receptor tirozin-kináz szintet (Src és Yes) eredményez, illetve az E7 protein laphámsejtekben fokozza az Src kinázok aktivitását.

Pályázó kimutatta a HHV-6 jelenlétét periapicalis léziókban, illetve a HHV-6B kapcsolódását ezen léziók egy csoportjához (nagy méretű, panaszokat okozó léziók). E területen is történtek molekuláris szintű mechanizmusokra vonatkozó vizsgálatok, Pályázó igazolta, hogy az EBV jelenléte az alapfolyamaton felül is fokozza a TNF-alfa expresszióját. A periapicalis léziókkal kapcsolatos vizsgálatoknál az alcsoportokra bontott elemzések miatt az elemszámok lehetnek volna nagyobbak, hogy a kapott összefüggés vagy főként annak a hiánya még inkább meggyőző legyen.

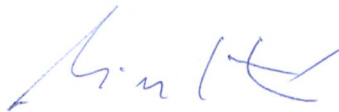
A morbillivírusra, illetve az otosclerosisra vonatkozó résznél meg kell említeni, hogy az itt publikált közleményekben Pályázó társszerzőként szerepel (azaz nem első vagy utolsó szerző), kivéve az inkább csak metodikai szempontból érdekes carotis-*Chlamodyphyla pneumoniae* közleményt. A vírus jelenlétének igazolásán kívül (morbillivírus jelenléte otosclerosis fennállása esetén ankylotikus stapes mintákban) itt is történtek molekuláris biológiai vizsgálatok (a TNF-alfa expresszió jóval magasabb arányban volt jelen morbillivírus-pozitív mintákban, mint morbillivírus-negatív stapes fixációs esetekben).

A disszertációval kapcsolatban az alábbi kérdéseim fogalmazódtak meg:

1. Tudja-e Pályázó (ill. megpróbálták-e vizsgálni), hogy a citológiai vizsgálat és a HPV-kimutatás prediktív értékének vizsgálatánál milyen okból veszítették el a kontaktust azokkal a betegekkel, akiket nem tudtak két vagy három évig követni? Volt-e esetleg bármi információ ezen betegek sorsáról? Nem befolyásolhatta-e a „lost to follow-up” jelensége a negatív prediktív érték meghatározását?
2. Milyen molekuláris mechanizmusok magyarázzák a multiplex és simplex HR-HPV fertőzések eltérő onkológiai kockázatát? Mivel magyarázható, hogy Pályázó eredményei szerint a multiplex HR-HPV fertőzések onkológiai kockázata (CIN-2+kialakulása) alacsonyabb (7. táblázat), mint a simplex fertőzéseké, miközben vannak olyan irodalmi adatok, amik ennek az ellenkezőjét mutatják?
3. Milyen következtetések vonhatók le Pályázó HPV-tipizálási eredményeiből a HPV-védőoltások továbbfejlesztésére vonatkozóan?
4. Az IL-10 polimorfizmusra vonatkozó vizsgálatoknál nem gondolja-e Pályázó, hogy a viszonylag alacsony esetszámok befolyásolhatták-e az eredményeket? Történt-e előzetes kalkuláció a megkívánt esetszámok kiszámítására? Mi a véleménye arról, hogy a HPV negatív léziók esetén a két alcsoport nagysága (NOS – 45, P3 – 83) lényegesen eltért egymástól, és nagyobb NOS-csoport esetén itt is szignifikáns lehetett volna az összefüggés a G-allél gyakoriságával? (a kérdés természetesen a lényegi megállapítást – a HPV-negatív és HPV-pozitív összehasonlítást nem érinti)
5. Történtek-e vizsgálatok, vagy vannak-e irodalmi adatok arra nézve, hogy a periapicalis léziókból vett mintákban milyen sejtek milyen arányban voltak jelen? Vajon ezek az arányok a különböző minták esetében egyformák voltak-e? Ha nem, akkor ez befolyásolhatta-e az eredményeket?

Össességében véve dr. Kónya József kiemelkedő tevékenységet végzett tudományterületén, az értekezésében bemutatott új eredményei jelentősek. A disszertáció mind formai, mind tartalmi szempontból megfelelő, gondosan, alaposan megírt és összeállított mű. Mindezek alapján az értekezést egyértelműen nyilvános vitára alkalmasnak tartom, és javaslom az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2017. február 6.



dr. Kiss István

az MTA doktora