

Vélemény

Dr. Sántha Miklós

„Betegségek modellezése transzgenikus egerekkel”
című

az MTA Doktora cím elnyerése céljából benyújtott pályázatáról

Sántha Miklós MTA doktori értekezése az orvosbiológiai kutatások fontos területét érinti, hiszen mind az alapkutatásban, mind a gyógyszerfejlesztés preklinikai vizsgálataiban meghatározó szerepet töltenek be az állatmodelleken történő kísérletek. A különböző betegségek modellezésében úttörő jelentőségű volt a transzgenikus állatok, az elsőként és azóta is legnagyobb számban használt genetikailag módosított egerek előállítása. Nem túlzás azt állítani, hogy ez a technika az elmúlt több mint 30 év alatt forradalmasította az egyedi fehérjék és fehérjekölcsönhatások szerepének *in vivo* vizsgálatát. Gondoljunk csak az Alzheimer-kór familiáris típusának transzgenikus állatmodelljeire, vagy a gyógyszerek felszívódását, szervekbeli megoszlását és kiválasztását nagyban meghatározó ABC efflux pumpák egyszeres és többszörös génkiütött egérmódeljeire, amelyek alapvető új információkat szolgáltatnak a szakterületek kutatásában.

Az értekezés a jelölt transzgenikus állatmodellek előállításának és jellemzésének témájában végzett 15 éves kutatómunkáját foglalja össze. Két fehérjehiányos és négy fehérjetútermelő egértörzsön kapott eredmények szerepelnek a dolgozatban, amelyek öt betegségcsoport (pszichiátriai kórképek, szív- és érrendszeri betegségek, cerebrovaszkuláris elváltozások és időskori makula degeneráció, időskori demencia és neurodegeneráció, inzulin rezisztencia) modellezésére és két gyógyszerindikációs terület vizsgálatára (kardio- és neuroprotekciónak) lehetnek alkalmasak a bemutatott adatok alapján. Sántha Miklós két évet töltött New Yorkban a Rockefeller Egyetemen, ahol részt vett a pszichiátriai betegségek modellezésére létrehozott két enzimhiányos – katekol-O-metiltranszferáz és prolin-dehidrogenáz – egérmódel létrehozásában és vizsgálatában. Hazatérése után önálló kutatócsoportot alapított az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biokémiai Intézetében, ahol további öt transzgenikus egérvonalat hozott létre, amelyek a humán APOB-100, a biglikán, a koleszteril-észter transzfer protein (hCETP), a HSP27 és az α B-krisztallin fehérjéket termelnek túl. A jelölt kutatócsoportja az egyik legfontosabb hazai műhely, ahol transzgenikus állatokat állítanak elő és azokat emberi betegségek modellezésére, valamint gyógyszerkutatásban és -fejlesztésben alkalmazzák.

A doktori értekezés 20 eredeti tudományos közleményen és egy szabadalmon alapszik. A közlemények összesített hatástényezője 101, az ezekre kapott független idézetek száma 1168 (MTMT2), ami a cikkek jó nemzetközi visszhangját tükrözi. A jelölt az értekezés alapját képező 20 közlemény közül kettőben első/megosztott első, további kilencben utolsó szerző, ami a cikkek alapját képező kutatómunkában végzett meghatározó szerepét mutatja.

Az értekezés szerkezete

A tézis formájú értekezés összesen 91 oldal terjedelmű, logikusan felépített és szerkesztett. A bevezetés (7 oldal) a transzgenikus állatok előállításának történetét, technikáját, fenotípusának vizsgálatát, valamint relevanciáját az emberi betegségek kutatásában tárgyalja, és rövid, de átfogó áttekintést adja a szakterületnek. A célkitűzés (1 oldal) szakmai keretbe foglalja az értekezés alapját képező összesen hat egértörzsön végzett kutatómunkát. A módszertani összefoglaló (6 oldal) négy transzgenikus egértörzs (COMT hiányos; APO-B100, biglikán, HSP27 túlermelő) létrehozását mutatja be. Az

Eredmények fejezet (46 oldal) az 1. táblázat szerkezetét követi, és a hat egértörzsön kapott adatokat mutatja be és elemzi a megfelelő betegségcsoportok vizsgálatának szempontjából, ezt egy másfél oldalas Összefoglalás fejezet követi. A Bibliográfia tartalmazza a tézisben idézett közleményeket (6 oldal), valamint a szerzőnek az értekezés tárgyköréhez tartozó és további közleményeit (9 oldal). A Függelék (6 oldal) listázza a jelölt publikációs tevékenységének összefoglalóját, a pályázati, oktatási, bírálói és egyéb szakmai tevékenységének leírását, végül a köszönetnyilvánítást. Az értekezésben 45 zömében színes ábra és 2 táblázat szerepel, ezek jól illusztrálják a bevezetésben a téma áttekintését és az eredmények bemutatását.

Formai megjegyzések

A szöveg alapvetően jól szerkesztett és jó nyelvhelyességgel írt. Sok kifejezés angolul szerepel, hiszen a szókészletet innen veszi át a magyar szakmai nyelv, azonban jobban lehetett volna törekedni a szavak magyaros, és következetes írásmódjára. Sok esetben hiányoznak a szóközök a szövegben és az irodalomjegyzékben, ez valószínű, hogy a szövegszerkesztő program különböző változatainak használatából fakad. Emellett azonban elütések és apróbb hibák is találhatók a szövegtörzsben, illetve hiányolom az idézett cikkek, valamint a szerző közleményeinek egységes formátumú szerkesztését. A feliratok az ábrák egyik részében magyarul, míg a másik (nagyobb) részében angolul vannak feltüntetve. Szerencsésebb lett volna egységes nyelven elkészíteni a tézis ábráit.

Megjegyzéseim, kérdéseim az értekezés szakmai részével kapcsolatban

A kísérleti állatok humán betegségek modellezésében való alkalmazásának relevanciája és transzlációs jelentősége nagyon fontos, alapvető kérdése az orvosbiológiai kutatásoknak; azonban sok vita, nyitott kérdés és ellentmondás is van ezen a területen, amit a tézis bevezetése terjedelmi okok miatt érthetően nem tudott tárgyalni.

1. Az Alzheimer-kór preklinikai kutatásában nyert eredmények legtöbbször transzlációs kudarchoz vezettek eddig. Mik a fő okok?

2. A toxicitási tesztek nagy részében az állatkísérletek megjósolhatják a várható humán hatást. Az elmúlt években azonban volt két olyan súlyos, részben halálos kimenetelű klinikai fázis I vizsgálat (TGN1412 anti-CD28 monoklonális ellenanyag, 2006; BIA 10-2474 zsírsavamid hidroláz gátlószer, 2016) amelyeknél a preklinikai tesztek alapján nem volt várható fatális gyógyszerreakció. Mennyiben játszhatnak közre ilyen esetekben a fajok közti különbségek, vagy elsősorban más okok állhattak a háttérben?

3. Milyen állatkísérleteket válthatnak ki az új kísérletes modellezési lehetőségek, az organ-on-chip és body-on-chip technikák, és mely területeken nem valószínű ez a váltás?

A jelölt összesen hét transzgenikus egértörzs létrehozását említi a tézisben, azonban csak négy egértörzs létrehozását és öt törzsön kapott eredményeket mutatja be részleteiben. A munkának ezzel a részével kapcsolatban az alábbi kérdések merültek fel:

4. Történtek-e további vizsgálatok esetleg gyógyszeresztelések a COMT, illetve a PRODH génkiütött egérmodelleken?

5. Az ApoB100 és a biglikán fehérjéket túltermelő egértörzsben kardioprotektív hatást írt le a kutatócsoport, ugyanakkor makuladegeneráció volt megfigyelhető (Sallo et al., 2009). Hogyan magyarázható ez a kettős, egyrészt védő-, másrészt patológiás fenotípus?

6. Lehet-e a biglikánnak szerepe a vér-agy gát működésben? Vajon ott protektív szerepet tölthet-e be?

7. A hCEPT és az α B-krisztallin transzgenikus egértörzsek szerepelnek a tézisben, mint előállított vonalak (rövidítések jegyzéke, 16., 33., 69. oldal), azonban további információt a dolgozat nem tartalmaz. A hCEPT és az α B-krisztallin túltermelő egértörzsek nincsenek listázva az 1. táblázatban, sem említve a Módszertani összefoglaló és az Eredmények fejezetekben. Tervezik-e a törzsek jellemzését, vizsgálatát, esetleges további alkalmazását?

8. A kutatómunka során előállított és az értekezésben bemutatott állatkísérletes modellek tesztelési rendszert jelenthetnek a gyógyszerkutatásban. Találtak-e a modelleken – akár a tézis benyújtása óta eltelt időszakban – ígéretesnek tűnő új gyógyszerhatóanyagokat? Ezeknek milyen indikációja lehet? Hol tart most a preklinikai vizsgálati folyamat?

9. Hasznosult-e valamelyik állatkísérletes modellt érintő szabadalom?

A tézisben leírt legfontosabb új tudományos eredmények az alábbiakban foglalhatók össze:

1. A katekol-O-metiltranszferáz (COMT) enzim hiánya megemelkedett agyi dopamin szinthez, és eltérő viselkedéshez vezet hím és nőstény egerekben, míg a prolin-dehidrogenáz (PRODH) enzim hiánya a skizofréniában is megfigyelhető hibás szenzomotoros kapuzást eredményezi.

2. A humán APOB-100 fehérje túltermelése egerekben hiperlipidémiát, érlemeszesedést, cerebrovaszkuláris elváltozásokat, és korral összefüggő idegsejtpusztulást és elbutulást okoz. Ugyanezen az állatmodellen a májban endoplazmatikus stressz és inzulinrezisztencia figyelhető meg.

3. Az APOB100/biglikán kettős transzgenikus egerekben az időskori makula degenerációhoz hasonló elváltozások alakulnak ki. A biglikán fehérje túltermelése csökkentette a lipidszintet és az érlemeszesedést, valamint kardioprotektív hatást fejtett ki.

4. A kisméretű HSP27 hősokkfehérje túltermelése egerekben a doxorubicin toxicitási modellben kardioprotektív, míg akut és krónikus alkohol adagolásban, valamint az Alzheimer-kór transzgenikus állatmodelljében (APPswe/PS1dE9/HSP27) neuroprotektív hatásának bizonyult.

Összefoglalva, a tézis egy szakmailag értékes, jó tudományos visszhangot kapott, széleskörű együttműködésben készült, transzgenikus állatmodelleken végzett kutatómunka leírása. A munka a kutatás jellegéből fakadóan mind tematikusan, mind metodikailag nagyon sokrétű. A jelölt a külföldön szerzett tapasztalataira alapozva egy önálló laboratóriumot hozott létre a transzgenikus egerek előállítására és jellemzésére, ami a szűk szakterület egyik legfontosabb hazai műhelyévé vált. A tézis, és az annak alapját képező munka megfelel az MTA doktora fokozat megszerzéséhez szükséges szakmai feltételeknek. Az értekezésben ismertetésre került tudományos eredmények alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését és sikeres nyilvános vita után Sántha Miklós részére az MTA Doktora tudományos cím odaítélését.

2019. március 21.

Dr. Deli Mária
tudományos tanácsadó
az MTA doktora