

Bírálat

Dr. Bíró Tamás „Sejtfelszíni receptorok és jelátviteli rendszerek szerepe a sejtproliferáció szabályozásában” c. doktori értekezéséről

Dr. Bíró Tamás a Doktori Tanács szabályzatának lehetőségével élve eddigi tudományos tevékenységének összefoglalását tézises formában nyújtotta be az MTA doktora cím megszerzésére. Tehette mindezt azzal felvértézve, hogy eddig megjelent közleményeinek száma 69, melyek impakt faktora 289, közleményeire kapott független hivatkozásainak száma 927, Hirsch indexe pedig 21. Ezek a scientometriai adatok jól mutatják, hogy Bíró Tamás eddigi tudományos tevékenységének eredménye messze meghaladja azt a küszöbértéket, amelyen felül lehetőség van a pályázat tézises formában való benyújtására.

Maximálisan egyetértek azzal, hogy a tudományos teljesítmény legjobb mutatói a nemzetközi tudományos lapokban megjelenő, szigorú szakmai bírálatokon áteső közlemények, és ezek rangját már nemigen emeli, ha őket magyarul összesítve klasszikus kiállítású doktori értekezés születik. Ezért üdvözlendő, hogy lehetőség van a dolgozat tézises formában való benyújtására. Így aztán az értekezés bírálójának nemigen marad más feladata, mint méltassa a Jelölt eddigi tudományos tevékenységét, illetve feltegyen néhány kérdést, amely megfogalmazódott benne a magyar nyelvű tézisek és a csatolt angol nyelvű közlemények átolvasása után.

Bíró Tamás a fent említett 69 közleményből huszonkettőt összegzett doktori értekezésében. Ezen 22 közlemény egy szála való felfűzését az tette lehetővé, hogy kivétel nélkül mind a humán sejtek proliferációját és differenciációját szabályozó receptor molekulákról, az általuk mediált jelátviteli útvonalakról, ill. ezek különböző humán kórképekben betöltött szerepéről szólnak. Mindezek alapján joggal jelenthető ki, hogy a Jelölt koherens értekezéssel pályázik az MTA doktora címre.

Bíró Tamás tudományos tevékenysége egyértelműen újdonságokat szolgáltatott a tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV-1) ioncsatorna szerepének tisztázásához számos nem-neuronális humán sejten. A témában született eredményeinek nem csupán elméleti jelentősége kiemelkedő, de a receptor gyógyszer targetként való megjelölése révén a jövőben komoly gyakorlati jelentőségük is lehet. Kiemelendő az is, hogy a Jelöltnek nem csak eredeti közleményei vannak a témában, hanem összefoglaló (review) cikke is jelent meg, amely arra utal, hogy a nemzetközi szakmai közösség is a TRPV-1 avatott szakértőjeként tartja őt számon.

A tézisek következő részében a Jelölt az endokannabinoid rendszer humán bőrfüggelékek növekedésében betöltött szerepének vizsgálatáról ír. Utalás történik arra is, hogy ezeket a vizsgálatokat a TRPV1-en végrehajtott kísérletek pandantjaiként végezték el. A Jelölt azt is demonstrálta, hogy a két rendszernek független, de feltehetően szinergista hatása van a humán szőrtüszők fejlődésére. SZ95 sejteken végzett kísérleteik eredményei arra utalnak, hogy az endokannabinoidoknak fontos szerepe van a sebociták zsírtermelésében, ami felveti annak lehetőségét, hogy a rendszer terápiás célpont lehet az acne betegség kezelésében. A dolgozatnak az endokannabinoidokkal foglalkozó része legrövidebb (két eredeti közlemény eredményeit taglalja, valamint egy összefoglaló közleményt mutat be), de egyértelműen integráns részét képezi a Jelölt munkásságának, és nagyon jól illeszthető a két másik, bővebben kifejtett témához.

A tézisek harmadik részében Bíró Tamás a protein kináz C izoenzimek vizsgálatával kapcsolatos eredményeit mutatja be. Mind az összefoglalásból, mind a csatolt közlemények tartalmából egyértelmű, hogy a Jelölt rendkívül széleskörű ismeretekkel rendelkező, vezető szakértője a témának. Rendkívül értékesnek tartom, hogy a PKC rendszert különböző típusú sejtek (vázizom sejtek, hámsejtek, monoblasztos leukémia modell) fiziológias szabályozásában vizsgálták, és az így kapott eredményeket egymás tükrében is értelmezték.

A tézisek negyedik részében Bíró Tamás az általa vizsgált három rendszer (tranzien receptor potenciál vanilloid-1[(TRPV-1] ioncsatorna, endokannabinoidok és protein kináz C izoformák) humán betegségekben fellelhető rendellenes jelenlétét és működését tárgyalja. Az orvosbiológiai kutatásoknak kétségtelenül rendkívül értékes vonulata a fiziológias jelenségeket feltáró és leíró felfedező kutatás, de a humán betegségek gyógyításában csak akkor nyerhetnek teret ezek az eredmények, ha mindezen folyamatokat részletesen vizsgáljuk a különböző kórképek pathogenezisében. A Jelölt erre nagyon jó példát nyújt az eredeti eredményeit bemutató negyedik részben, ahol daganatos és autoimmun kórképekben végzett vizsgálatait mutatja be. Ebből egyértelműen kiderül, hogy elméleti kutatásainak eredményei terápiás célpontok kijelölése révén a jövőben a humán betegségek gyógyításában is hasznosíthatók lesznek.

Összefoglalóan tehát elmondhatjuk, hogy Bíró Tamás téziseiben rendkívül jó összefoglalást adott eddigi tudományos munkásságáról, melyet joggal nevezhetünk iskolateremtőnek. A csatolt 22 eredeti közlemény és összefoglaló cikk, melyek kivétel nélkül rangos nemzetközi tudományos lapokban jelentek meg, további bizonyítékul szolgálnak arra, hogy a Jelölt alkalmas az MTA doktora fokozat elnyerésére.

Néhány apró észrevétel, megjegyzés a tézisek összeállításával, szövegezésével kapcsolatosan:

1. A bevezetés részben célszerűnek láttam volna néhány, a bemutatott témákkal kapcsolatos alapvető közlemény, összefoglaló (review) cikk citálását.
2. A tézisekben többször leírásra került, hogy a Jelölt és munkatársai vizsgálták az „*in vitro* és *in vivo* proliferációt”. Úgy gondolom, hogy ez a szóhasználat így nem szabatos: proliferáció egy van, melynek tanulmányozása *in vitro* és *in vivo* megközelítéssel is történhet.
3. A 8. oldalon, „Az alkalmazott modellrendszerek” alfejezetben furcsállottam a következő megfogalmazást: „Kutatásaink során olyan humán rendszereket fejlesztettünk és alkalmaztunk...”. Szerencsésebb lett volna a „humán sejtek és szövetek működését modellező kísérleti rendszerek” kifejezést használni.
4. Furcsán csengett számomra a 4.1 alfejezet címe: „A nem-neuronális sejteken újonnan leírt TRPV1 *funkcionális szerepe* a sejtproliferáció szabályozásában”. A funkció önmagában szerepet, feladatot jelent, ezért a „*funkcionális szerep*” kifejezést magyarul én nem tartom szerencsésnek.
5. A 12. oldalon 84.1.4. alfejezet) a Jelölt a „TRPV1 génszintű jelenlét”-éről ír, minden bizonnyal a TRPV1 mRNS expressziójára gondolt, amikor ez leírásra került.
6. A 13. oldalon a 4.1.5. alfejezet záró gondolata a következőképpen hangzik: „...a dendritikus sejteken megtalálható TRPV1-kapcsolt szignalizációs útvonal gyulladásgátló hatással rendelkezik.” Ezt a megfogalmazást nem találom szerencsésnek, talán oly módon kellett volna fogalmazni, hogy a TRPV1 anti-inflammatorikus hatású jelátviteli utakat aktivál.

Kérdéseim a következők:

- 1) A 4.4 alfejezetben a Jelölt az általa vizsgált rendszerek humán betegségekben felfedhető eltérő kifejeződési mintázatait taglalja, majd arra a megállapításra jut, hogy a TRPV1, a CB1 molekulák, illetve a PKC rendszer egyes izoformái meghatározó szereppel bírnak az általuk vizsgált kórképekben. Jelölt véleménye szerint az általa vizsgált molekulák elsődleges kóroki szerepet töltenek be a betegségekben, vagy a betegségekben detektált eltérő mértékű és/vagy mintázatú expresszió már a kialakult kóros folyamatok másodlagosan vezetnek a Jelölt és munkatársai által detektált eltérésekhez?
- 2) A 4.4.4. alfejezetben a Jelölt ismerteti, hogy a PKC izoformák expressziós eltéréseit csak az SLE-ben szenvedő betegek mononukleáris sejtjeiben tudták detektálni, sem Sjögren-szindrómában, sem Kevert Kötőszöveti Betegségben szenvedők esetében nem tudták ugyanezeket a változásokat kimutatni. Van-e olyan pathogenetikai különbség a fenti betegségek között, amelyhez kötni tudná az általuk detektált eltérést?
- 3) A Jelölt az 5.3. alpontban felveti a TRPV1 agonisták alkalmazását hiperproliferatív bőrbetegségekben, pl. pikkelysömörben. A pikkelysömör kapszaicines krémmel történő kezeléséről az elmúlt években jelent meg néhány közlemény, kérem röviden foglalja össze a kezeléssel kapcsolatosan kapott adatokat!
- 4) Az 5.6. alfejezetben leírásra került, hogy a dendritikus sejteken kapott eredményeik alapján a Jelölt szerint a TRPV1 aktivitását fokozó szereknek potenciális gyulladásgátló hatása is lehet. Elképzelhetőnek tartja-e, hogy a dendritikus sejtek TRPV1 aktivitás módosításának a tumor immunterápiában is lehet szerepe a jövőben?
- 5) Végezetül arra szeretném kérni a Jelöltet, hogy értelmezze egy 2008-ban megjelent közleményben (Pecze L, Szabó K, Széll M, Jósvey K, Kaszás K, Kúsz E, Letoha T, Prorok J, Koncz I, Tóth A, Kemény L, Vizler C, Oláh Z. Human keratinocytes are vanilloid resistant. PLoS One. 2008;3(10):e3419. Epub 2008 Oct 14) taglaltakat, miszerint a humán keratinociták ugyan kifejezik a TRPV1-et, de az funkcionálisan inaktív és maguk a keratinociták vanilloid rezisztensek.

Dr. Bíró Tamás a tézises formában beadott doktori értekezéssel és a csatolt 22 közleménnyel, valamint eddigi tudományos pályafutásával egyértelműen bizonyította, hogy méltó az MTA doktora fokozat odaítélésére. Ezért javaslom a nyilvános vita kitűzését és a doktori pályamunka elfogadását.

Szeged, 2011. március 3.

Tisztelettel:

Dr. Széll Márta
az MTA doktora