

BÍRÁLAT

Dr. Mezey Éva “Bone Marrow Derived Stem Cells in Health and Disease” című MTA doktori értekezéséről

Nagy örömmre szolgált és megtiszteltetésnek vettem, hogy felkérést kaptam Dr. Mezey Éva MTA doktori értekezésének bírálatára, hiszen munkásságát évek óta figyelemmel kísérem, olvastam nagyszerű és rendkívül meglepő eredményeit bemutató közleményeit, illetve hallottam küzdelméről, amellyel nagy nehézségek árán érte el a dogmákat döntő felfedezéseinek publikálását.

Az MTA doktori értekezést a jelölt angol nyelven, tézises formában nyújtotta be. Ennek alapját képezi az a 10 közlemény, amelyek között szerepel egy Science, három PNAS, egy Lancet, egy Blood, egy Stem Cell és egy Nature Medicine közlemény, melyekben Dr. Mezey Éva első vagy utolsó szerzőként tűnik fel. Ebben a lenyűgöző listában felsorolt, illetve a dolgozatban szereplő többi közleménynek az összesített impakt faktora meghaladja a 120-at. Túl ezen a kiemelkedő mutatón a jelölt munkásságának jelentőségét még inkább a tudományágára gyakorolt hatásán keresztül mérhetjük le, amelyet jól tükröz az egy-egy cikkére kapott hivatkozások száma. Ezek közül csak kettőt megemlítve, az 1997-ben megjelentetett PNAS közlemény 750, míg a 2000-ben publikált Science cikk 1330 hivatkozást kapott a mai napig. Ezek a számok kétséget kizáróan bizonyítják Dr. Mezey Éva kiemelkedő tudományos teljesítményét és nagy hatást kiváltó felfedezéseinek fontosságát.

A rövid értekezés formájú MTA doktori dolgozat Dr. Mezey Éva 15 évre visszanyúló, a csontvelői eredetű sejtek területén végzett munkásságát foglalja össze. A tézis 27 oldal terjedelmű, ebből 3 oldalt tesz ki a címlap, a rövidítések jegyzéke és a tartalomjegyzék. A rövid, egy oldalas bevezetést követően a jelölt két külön fejezetre tagolva, 17 oldalon és 11 ábra segítségével mutatja be tömören az értekezés alapjául szolgáló közlemények leglényegesebb eredményét. Az első fejezet a keringésben lévő csontvelői sejtek részvételét mutatja be az ideg- és hámszöveti regenerációban, míg a második rész a csontvelői eredetű mesenchimális őssejtek az immunregulációban betöltött szerepének vizsgálata során elért eredményeket ismerteti. Ezt a részt követi egy közel 4 oldalas „Következtetések” fejezet, amelyben a jelölt összegzi és kiemeli a megszerzett ismeretek jelentőségét. A két oldalas köszönetnyilvánítás után az említett 10 közlemény másolata található a bekötött dolgozatban. A benyújtott dolgozat formailag megfelel az MTA doktori rövid értekezéssel szemben támasztott

követelményeknek, amelyet korábban több fórumon részletesen megvizsgáltak, és megfelelőnek találtak.

A tézisekben összefoglalt, illetve a csatolt közleményekben szereplő eredmények a csontvelői eredetű őssejtek a csontvelőn kívüli szerepét mutatja be. A szerző meggyőzően, különböző kísérleti modellek felhasználásával bizonyítja, hogy a csontvelői eredetű sejtek megjelennek a központi idegrendszerben - különböző idegi sejttípusok, illetve vaszkuláris endotél sejtek karakterét mutatva (1-4. közlemény). Igazolja, hogy a csontvelői eredetű sejtek részt vesznek bizonyos hámszövetek, a méh és a száj nyálkahártya, illetve a nyálmirigy szöveti regenerációjában (5-7. közlemény). Fontos kiemelni, hogy a fenti eredményeket nemcsak elegánsan megtervezett állatmodell-rendszerek segítségével mutatja be a jelölt, hanem csontvelő-átültetésen, illetve mobilizált periferiális vér-progenitorsejt transzplatáción átesett betegekből származó minták felhasználásával is alátámasztja megállapításait (3, 6, 7. közlemény). Az eredmények egy harmadik csoportját képezik a csontvelői eredetű őssejtek immunmoduláló hatását igazoló felfedezések (8-10. közlemény). Megmutatták, hogy a csontvelői eredetű őssejtek szeptikus környezetben proszttaglandin E2 szekrécióján keresztül képesek átprogramozni a makrofágokat, és gyulladást gátló hatású, interleukin 10-et termelő sejtekké változtatni őket (8. közlemény). Hasonlóképpen igazolták, hogy allergiás körülmények fennállásakor a csontvelői eredetű sejtek TGN- β szekréción keresztül képesek csökkenteni az allergiás válasz intenzitását (9. közlemény), illetve proszttaglandin E2 segítségével a hízósejtek aktiválódását és migrációját (10. közlemény). Ez utóbbi három közleményben egy sor állatmodell segítségével feltérképezték az immunmódosító válaszok szignál-útvonal fontosabb szereplőit.

Ezek feltétlenül új és jelentős tudományos eredményeknek tekinthetők, amit kétséget kizáróan bizonyít az a tény is, hogy a legnagyobb tekintélyű tudományos folyóiratokban jelentek meg. Némely felfedezés ezek közül alapvető fontosságú, hiszen régmúlta visszatekintő dogmákat döntött meg. Ezeknek az eredményeknek a közlését nagy vihart kavará, széleskörű tudományos vita övezte, mára azonban a tudományos közvéleményben teljesen elfogadottá váltak, sőt alapul szolgáltak számos további tanulmánynak, illetve klinikai vizsgálatnak.

A bírálót az értekezés értékelésében igen könnyű helyzetbe hozza egy ilyen kiemelkedő tudományos teljesítményre alapuló munka. A legrangosabb nemzetközi folyóiratok szigorú bírálati rendszerén átjutott publikációk vannak összeszerkesztve egy dolgozatba. Ráadásul - mivel Dr. Mezey Éva munkái a korábbi elképzeléseket felülrő

eredményeket hozott napvilágra, a folyóiratok különös rigorózással jártak el ezen kéziratok bírálatakor. Úgy gondolom, hogy ebben a helyzetben a bíráló csak saját kíváncsiságával, tudományos érdeklődésével összefüggésben tehet fel kérdéseket, messzemenőig elismerve a tézisekben összefoglalt eredmények kiválóságát.

Meg kell említenem, hogy az értekezés olvasása nagy élvezetet jelentett számomra, hiszen részeiben már korábban ismertem Dr. Mezey Éva eredményeit, most, a bírálati eljárás során összefogva, egészében tekinthettem át a jelölt munkásságát. Kérdéseimen felül azonban néhány kisebb kritikai észrevételt is kívánok tenni, amely kizárólag az értekezés formai részével kapcsolatos, nem vonja kétségbe a munka egészének értékét.

A benyújtott értekezés szerkesztése sajnos nem azt a precizitást tükrözi, amely amúgy a kísérletek megtervezését és kivitelezését jellemezi. Több apró, szerkesztési hiba nehezíti az olvasó dolgát. Ezek között meg lehet említeni, hogy a 3. számú és a 4. számú közlemény felcserélődött (vagy a szövegi hivatkozásban vagy a referenciák között), az 1. sz. ábra aláírása zavaróan elválna magától az ábrától, a 2. sz. ábraaláírás pedig teljességgel hiányzik. A 6. sz. szövegéből kimaradt egy értelmezést segítő információ, nevezetesen hogy az E-H paneleken – szemben a korábbi panelekkel - a sejtek citoplazmájában látható zöld fluoreszcencia csak autofluoreszcencia. Szerencsére ez az információ kiolvasható volt a mellélt eredeti közlemény megfelelő ábraaláírásából. Természetesen ezek a szerkesztési hibák apróságok, és nem összemérhetők a kísérleti munkában tapasztalt körültekintéssel és ötletességgel.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim:

- 1.) Biztosan lehet-e állást foglalni abban, hogy a csontvelőből származó sejtek megjelenése a központi idegrendszerben - idegi illetve vaszkuláris endotél sejtek formájában transzdifferentiáció eredményeképpen jön létre, vagy a csontvelőben esetlegesen jelenlévő, csekély számú pluripotens sejt hozza létre ezeket a sejteket. Elvileg elképzelhető vagy teljes bizonyossággal kizárható, hogy a csontvelőátültetéssel a donorból szöveti (neurális és/vagy endoteliális) progenitor sejtek kerülnek a befogadó szervezetbe?
- 2.) A 2. sz. közleményben szereplő PU.1. knockout egérmódelben a donor eredetű neuronok egyenletes eloszlást mutattak, míg a 3. (4.?) sz. közleményben bemutatott, csontvelő transzplantáción átesett betegek mintáiban a donor eredetű sejtek csoportosan helyezkedtek el. Mi húzódnak meg e különbség hátterében?

- 3.) Tudható-e, hogy vajon a központi idegrendszerben megjelenő csontvelői eredetű, idegi karaktereket mutató sejtek funkcionális kapcsolatban állnak a recipiens idegsejtjeivel?
- 4.) Túl azon az alapvető fontosságú biológiai felfedezésen, hogy a keringésben lévő csontvelői eredetű sejtek átkerülhetnek a recipiens központi idegrendszerébe, felhasználható-e ez a viszonylag ritka jelenség a helyreállító orvoslásban vagy egyéb klinikai alkalmazásban? Ha igen, milyen klinikai tanulmányok indultak el a közlemények nyomán?
- 5.) Az 5. sz. közleményben szereplő, és a 4. ábrán bemutatott kétszeresen transzgenikus egerek periferiális vérmintájában a CD45-re, illetve GFP-re nézve duplán pozitív sejtek aránya 85 %. Mi magyarázza, hogy az alkalmazott technika mellett nem az összes CD45+ sejt fejezi ki a GFP-t? Kizárható-e az ugyan kisebbségben, de mégis csak jelenlévő GFP+/CD45- sejtek szerepe a méhnyálkahártya szöveti regenerációjában?
- 6.) Ugyanebben a kísérletsorozatban felvetették annak lehetőségét, hogy a keringésből származó, méhfalat repopuláló hámsejtek eloszlása, a GFP+ sejtek csomókban való elhelyezkedése klonális eredetről tanúskodik. Későbbi tanulmányok – esetleg lineage tracing technika alkalmazásával - igazolták-e ezt a feltételezést?
- 7.) Az előbb említett tanulmányban kidolgozott, rendkívül ötletes állatmodell lehetőséget kínál nemcsak a méhnyálkahártya megújításának, hanem más hámszövetek regenerációjának vizsgálatára is. Vajon a bemutatott modellállat többi, magas forgási sebességű hámszöveteiben (pl. bélhamban, légúti epitéliumban) szintén megjelennek-e a hematopoetikus eredetű (CD45+) sejtek?
- 8.) Szintén egy marginális, az értekezés szerkesztésével kapcsolatos megjegyzés, hogy szerencsésnek tartottam volna, hogy ha a 8. közlemény eredményeinek bemutatásánál bekerült volna az értekezésbe a cikk 6. ábráján túl az 5. ábra - legalább részben, hiszen ezen az ábrán szerepel a proszttaglandin E₂ szekréció, amely egy igen lényeges eleme a közleményben bemutatott eredményeknek. Ezzel a kísérletsorozattal kapcsolatban azonban felmerült bennem egy konkrét kérdés is. A csontvelői eredetű őssejtek és makrofágok ko-kultúrájában a kontrollhoz képest kb. 3-szoros PGE₂ szekréciót lehet tapasztalni. A TLR4 knockout csontvelői eredetű őssejtek esetében – a többi vizsgált kondícióval ellentétben - a PGE₂ szint nem csökken le a teljesen a kontroll szintre, az 5 órás pontnál annak kb. 1,5-szerese

marad. Ezzel szemben a makrofágok interleukin-10 szekréciójában nem tátható ez a különbség. Milyen magyarázat adható erre a megfigyelésre?

- 9.) Az 8-10. közleményekben leírt, a csontvelői eredetű őssejtek immunmoduláló hatását leíró sémák mennyire általánosíthatók? Érvényesek-e más szövetekből származó mezenchimális őssejtek vonatkozásában is?

Véleményemet összefoglalva, Dr. Mezey Éva tudományos teljesítményét rendkívül nagyra értékelem, az elért eredményeit alapvető fontosságúnak tartom. Ezekkel összhangban a dolgozat nyilvános vitára bocsátását javaslom, és Dr. Mezey Éva számára az MTA doktori fokozat odaítélését messzemenőig támogatom.

Budapest, 2012. október 16.

Homolya László
biol. tud. doktora