

BÍRÁLAT MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSRŐL

Cím: „Szöveti fejlődést, regenerációt, öregedést és patológiás elváltozásokat szabályzó intra-és intercelluláris jelátviteli folyamatok vizsgálata egér és humán immunszöveti modellekben”

Szerző: *Pongrácz Judit Erzsébet*

Pongrácz Judit MTA doktori értekezése 14 közleményen és 4 összefoglaló cikke alapszik, melyekből 13 munkában a pályázó első vagy utolsó szerző, ami komoly szerzői aktivitást mutat. A felhasznált közlemények impakt faktor (IF) összege 57,951, 7 db IF értéke 4,0 fölötti, jelezve a magas tudományos szintet. A közlemények döntő többsége vagy teljesen külföldön (13 db), részben Pécs és külföld kooperációban (4 db) történt. Teljesen „pécsi” csak 1 db. A külföldi hatást pozitív értelemben közelítem meg! Két elemet nagyon fontosnak és szimpatikusnak emelek ki *Pongrácz Judit* tudományos és emberi teljesítményében. Egyrészt kétségtelen tény, hogy a külföldi munkássága alapján a timusz és protein kináz C (PKC) kutatás nemzetközi élvonalába került, amit a jelentős idézettsége (994 db) is mutat, másrészt megtalálta az utat és helyet, hogy a tapasztalatait Magyarországon kamatoztassa és gazdagítsa tovább.

Új tudományos eredményeinek azokat tekintem, melyeket első vagy utolsó szerzős közleményekben publikált (13 cikk).

1. A timusz működés és fejlődés folyamataiban lényeges új felismeréseket írt le:

a.) A timocitáknak rendelkezniük kell funkcióképes T sejt receptorokkal, míg az epiteliális sejteknek MHC-val ahhoz, hogy a szelekciós folyamatok bennük megindulhassanak.

- b.) A kostimulációs molekulák jelenléte módosítja a TCR - függő szelekciós jelek erősségét a timocitákban.
- c.) A Notch és Wnt jelek nélkül a timociták nem érik el azt a fejlődési szintet, amely szükséges a receptor láncok génjeinek átrendeződéséhez.
- d.) A Wnt a $CD4^+CD8^-$ timociták érésében nélkülözhetetlen molekula, míg a $CD4^+CD8^+$ sejtekében nem.
- e.) Az öregedő timusz epitélium elzsírosodásában a Wnt4 expressziójának csökkenése és LAP2a szintjének emelkedése meghatározó jelentőségű.
- f.) A Wnt4 védő hatású a glükokortikoidok által indukált timusz epitélium öregedés (zsírosodás) kialakításában.
- g.) A PKC δ expressziója növekszik a timusz öregedése során, és hozzájárul a Wnt4 szintjének negatív szabályozásához, amiben a β katenin szignál útvonal is részt vesz, ha a stroma környezet is jól működik.

2. A PKC enzimek fagocita működésben betöltött szerepére vonatkozóan úttörő jellegű közleményei jelentek meg:

- a.) A spontán létrejövő neutrofil apoptózis során kaszpáz 3 mediált PKC δ aktiváció történik.
- b.) A 13-hidroxi-oktadekadien sav (13-HODE) a klasszikus PKC izoenzimek szelektív gátlószere.
- c.) A humán neutrofilek NADPH oxidáz által kiváltott szuperoxid termelésében több PKC izoenzim család vesz részt.
- d.) A PKC β 1 aktiválás nem elegendő inger az U937 sejtek differenciálódásához, de apoptózist indukál.

3. *Korábbi kutatási eredményeire alapozva kezdeti lépéseket tett a biotechnológiai alapú, új szövetek kialakítására, a „tissue engineering” módszernek nevezett, ígéretes kísérleti és kutatási iránynak elindításával Pécsen, ahol ezzel a megközelítéssel károsodott légúti szöveteket próbálnak pótolni.*

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy **Pongrácz Judit** mind mennyiségileg, mind minőségileg jelentős kutatói teljesítményre alapozva készítette el MTA doktori értekezését és téziseit.

Javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, továbbá Pongrácz Judit számára az MTA doktora cím és fokozat odaítélését.

A továbbiakban a legfontosabb személyes reflexióimat és kérdéseimet foglalmazom meg a tudományos teljesítményről és annak Értekezésbe és Tézisbe foglalásáról:

1. Nem vitatható **Pongrácz Judit** jelentős tudományos teljesítménye, és döntésének értéke, hogy munkáját már több éve újra Magyarországon folytatja eredményesen, hasznosan és innovatív módon.
2. Mivel az értekezés cikkei magas IF-ú, színvonalas tudományos folyóiratokban jelentek meg, amelyek nagyon szigorú szakmai előszűréseken mentek át, a különböző, lehetséges részlet kérdések megfogalmazásától tartózkodom.
3. A leglényegesebb szakmai kérdésem az, hogy volt-e alkalma emberi timusz mintákat is megvizsgálni. Első sorban myasthenia gravis-ban szenvedő betegek operációval

eltávolított , „perzisztáló” timusz mintáira gondolok, de lehetnek ezek thymoma eredetű szövetek, vagy akár természetes involúción átment minták is. Mi tapasztalható ezekben az esetekben? Mennyi az egyezés a kísérletes modellekben talált megfigyelésekkel? Ha nincs saját adat, mások mit láttak az emberi timusz mintákban az itt bemutatott eredményekhez illeszthetően.

4. A továbbiakban kritikákat fogalmazok meg. Az Értekezés és a Tézisek megírása nem szerencsés, bár az Értekezés formai kivitelezése igényes és gondos. Első sorban a megírás koncepciója kifogásolható! Mintha **Pongrácz Judit** nem bízott volna eléggé a nagy számú, jelentős megfigyelése „egyszerű”, világos, tömör bemutatásának meggyőző erejében! Megpróbálta a lehetetlent.... A különböző időben és helyen végzett, különböző témájú munkák eredményeinek olyan bemutatását, mintha azokban valami utólagos közös „rendező elv” általános „elvi” és „gyakorlati” tanulságok levonására adna lehetőséget. Így elkerülhetetlen lett a túlzó vagy felületes általánosítások csapdája! Ezt a hibát tovább erősíti még a szerző stílusának helyenkénti, túlságos magabiztossága....

5. A **Pongrácz Judit** iránti nagy szakmai és emberi elismerésem miatt, csupán három „apró” kritizálendő elemet mutatok be példaként:

a.) Már a címbe betenném a „bizonyos” szócskát, ami ezután, nekem jobban tetsző, pontosabb módon úgy nézne ki: „Szöveti fejlődést, regenerációt, öregedést és patológiás elváltozásokat szabályzó bizonyos intra- és intercelluláris jelátviteli folyamatok vizsgálata egér és humán immunszöveti modellekben”.

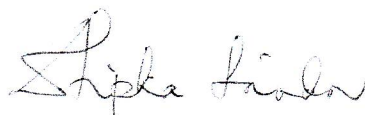
b.) A Tézis 22. oldalán áll: „... arra a következtetésre jutottunk, hogy a PKC δ a gyulladásos folyamatok jelátvitelében feltehetően nem játszik szerepet.”

c.) Ugyanerről az oldalról: „...a novel PKC δ elsősorban a differenciálódást irányító jeltovábbításban vesz részt.”

Az a.) és b.) pont állításaihoz azt teszem hozzá, hogy a saját vizsgálataink szerint az egyik legalapvetőbb gyulladásos mediátor alapmolekula, az arachidonsav termelésének és kibocsátásnak a monocita/makrofág rendszerben egyik meghatározó enzime a PKC δ . (Griger Z. et al. „Protein kinase C beta and delta isoenzymes promote arachidonic acid production and proliferation of MonoMac-6 cells”. J Mol Med 2007; 85: 1031-42.). Hangsúlyozom, hogy ebben a két állításban nem a mi munkánk figyelmen hagyása a kritizálendő, hanem a pontatlan általánosítás... (További példáktól eltekintek).

Összességként úgy látom, hogy **Pongrácz Judit Erzsébet** jelentős, önálló kutatási eredményekkel rendelkezik, melyek nemzetközi elfogadást és elismerést jelentenek neki. Jelenlegi munkássága hozzájárul az immunológia és biotechnológia további fejlődéséhez a munkahelyén és ebben az országban egyaránt. Bár a benyújtott Értekezésének és Téziseinek vannak kritizálható elemei, a tényleges tudományos tevékenység, az új eredmények jelentős sora és szintje miatt, javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és **Pongrácz Judit Erzsébet** részére az MTA doktora cím és fokozat odaítélését.

Debrecen, 2013. 02. 21.



Dr. Sipka Sándor

egyetemi tanár, az MTA doktora
DEOEC Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológiai Tanszék
Regionális Immunológiai Intézet