Bírálat
Dr. Uher Ferenc „A MESENCHYMALIS ŐSSEJTEK EREDETE, SOKFÉLESÉGE ÉS FUNKCIÓJA" c. doktori értekezéséről

Dr. Uher Ferenc eddigi tudományos tevékenységének összefoglalását egy jelentős, 176 oldalas, hat fejezetre tagolt munkában nyújtotta be az MTA doktora cím megszerzésére.
A klasszikus kiállítású doktori értekezés áttekinthetően és gyakorlatilag hibátlan kivitelezésben mutatja be a főbb gondolatokat, lépéseket, és megfigyeléseket, beleértve a gyakorlati felhasználás lehetőségeit is. A dolgozat lehetővé teszi a munka megértését, a kutatások részleteinek megismerését és megítélését.

A dolgozat a jelölt jelentős kutatási tevékenységének az összefoglalása: Az MTMT adatbázis alapján a saját tudományos közlemények száma 73, független idézetek száma: 450, összegzett impakt faktor: 111, Hirsch index 12 – ezek az mutatók továbbra is növekednek, a jelölt aktív tudományos tevékenységének köszönhetően.
A doktori értekezéshez tudományos közleményei közül 14-et vett figyelembe, ezek összesített impakt faktora 45.5 körül van, de az adott időszakban ezeken kívül több további impakt faktoros cikke jelent meg. A jelölt öt könyvfejezet és számos tudományos ismeretterjesztő munkája révén az utánpótlás nevelés terén fontos munkát végzett, amihez a doktori adatbázis alapján 8 PhD hallgató vezetése révén is hozzájárult.

A dolgozat szakmai bevezetése jó áttekintést nyújt a területről, majd az anyag és módszerekről. A mintegy hatvan oldalnyi, talán egy kicsit túl részletes, bevezetés és anyag-módszer rész után kezdődik az eredmények megbeszélése. Uher Ferenc számos nagyon jó kérdést tett fel munkája során, melyekre adott válaszai nemzetközileg is publikálhatóak voltak. Az eredmények bemutatása igényes, számos ábrával és adatsorral támogatva a szöveges részeket.

A munka fő kérdései a következő területeket érintették: i) a különböző eredetű adherens stroma sejtek izolálása és jellemzése, ii) az MSC-k regionális identitása és eredete, iii) az MSC-k funkciója, beleértve a vérképzésben, immun szupresszióban és a szöveti regenerációban (diabetes mellitus gyógyítása) betöltött szerepüket.

A téma rendkívüli jelentőségét mutatja, hogy jelenleg több mint kétszáz klinikai kipróbálás folyik mezenchimális őssejtek felhasználásával, és az első gyakorlatban engedélyezett őssejt terápia a mezenchimális őssejtek immunmoduláló hatását kihasználva a szervátültetési kísérletek támogatására 2012 áprilisában került bevezetésre Kanadában.

Uher Ferenc kutatása során számos esetben jelentős újdonságokat szolgáltatott a tudományos fejlődéshez.

A dolgozatban tárgyalt kutatások új eredményei között kiemelkedő:

1) Annak kimutatása, hogy a különböző szervekben megtalálható MSC populációk az ontogenezis során különböző testszelvényekben

párhuzamosan jönnek létre és ezt a „pozicionális memóriát” megőrzik a későbbiekben is (pl. génexpressziós profiljukban).

2) Kimutatta a Jagged-1 ligandum mono- és multivalens formáinak fontosságát az elkötelezett vérképző elősejtek növekedésére, és citokinekkel együtt, azok önfenntartó osztódására.
3) Megfigyelte a myelodysplasiás betegekben a Notch rendszer zavarát.
4) Leírta a galektin-1 bifázisos hatását a vérképző elődsejtekre, valamint a leukocyták transzendotheliális migráció gátlására.
5) Sikerrel tanulmányozta egér MSC-k T-sejt és citokinek kiváltotta PGE2 termelését és immunmoduláló hatását.
6) Kidolgozta az 1-es típusú diabetes mellitus új preklinikai állatmodelljét és sikerrel magyarázta az MSC-k transzplantáció utáni, mediátorokon át kifejtett regenerációs és immunszupresszív hatását.

A fenti új tudományos eredmények a jelölt iskolateremtő, meghatározó jelentőségű tudományos munkásságát bizonyítják.

Kérdéseim a következőek:

1) Az őssejt terápia lehetőségeinek során gyakori kérdés, hogy vajon mekkora a sejtek által termelt parakrín faktorok és a niche-re gyakorolt pozitív moduláló hatások szerepe, és ezek mellett mekkora a sérült területen tartósan megmaradó és funkcionális beépülő sejtek aránya és szerepe. Kérdésem, hogy véleménye alapján hogy látja ezen hatások szerepét az MSC-k és más sejttípusok, például a pluripotens őssejtek összehasonlításában, lehet-e bármelyik sejtcsoportnak „erősebb” és niche-re előnyösebb hatása?
2) Mi a véleménye a csontvelői őssejt közvetítette génterápiás megoldásokról-ezek biztonságosságáról, hatékonyságáról? Mik ennek az esélyei a jelenlegi szabályozási környezetben (FDA/EMA)?
3) A transzdifferenciációs módszerek fejlődése felgyorsult az elmúlt években. Hogyan látja ezen folyamat esélyeit az MSC-k, valamint más sejttípusok, például pluripotens őssejtek, vagy szöveti őssejtek, esetleg differenciált sejtek esetében? Mely sejttípusok, szervek esetében lát erre jobb esélyeket és a terápiás alkalmazások felé milyen főbb kihívásokkal kell még számolni?

Összefoglalva, Uher Ferenc doktori értekezésével, valamint eddigi tudományos pályafutásával meggyőzően bizonyította, hogy méltó az MTA doktora fokozat odaítélésére. Ezért javaslom a nyilvános vita kitűzését és a doktori pályamunka elfogadását.

2013. december 3.

Tisztelettel,

Dr. Dinnyés András egyetemi tanár
az MTA doktora