

Vellai Tibor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár
tanszékvezető
Tel.: +36-1-372-2500 Ext: 8684
Fax: +36-1-372-2641
E-mail: vellai@falco.elte.hu
<http://celegans.elte.hu/>



Természettudományi Kar
Biológiai Intézet
Genetikai Tanszék

Pázmány Péter stny. 1/C. 5/505.
Budapest H-1117

Bírálat Dr. Sőti Csaba „Stressz-reszponzív adaptációs mechanizmusok működése és kölcsönhatásai” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés tartalmi elemzése

A sejtes adaptáció során az eukarióta sejtek kialakítják egyensúlyi állapotukat (sejtes homeosztázis) az új környezeti és metabolikus feltételek (stressz-hatások) között. Ezt a komplex, adaptív folyamatot nevezik sejtes stressz-válasznak, melynek számos mechanizmusa ismert (pl. antioxidatív, xenobiotikus, genotoxikus, fehérje konformációs, és metabolikus stressz-válasz). A különböző stressz-válasz mechanizmusoknak kiemelt jelentőségük van az öregedési folyamatban és számos humán betegség kialakulásában. Fiziológiai és orvosi biológiai jelentőségük ellenére eme molekuláris gépezetek kölcsönhatásai nagyrészt feltáratlanok maradtak. Dr. Sőti Csaba (Jelölt) doktori értekezésében bemutatott számos eredmény a fehérje homeosztázis, az oxidatív stressz, a kalóriamegvonás, a természetes immunitás és az öregedés folyamat szabályozásában vagy kivitelezésében részt vevő molekuláris rendszereket kapcsolja össze. Kerek képet kaphatunk arról, hogy a különféle stressz-válasz mechanizmusok integrálása hogyan megy végbe közös molekuláris faktorok segítségével. E tekintetben a Jelölt MTA doktori értekezése – a benne összefoglalt közlemények – kiemelkedő jelentőségű tudományos alkotás, jelentős alapkutatói és orvosi vonatkozással, érdemi hozzájárulással a vonatkozó nemzetközi szakirodalomhoz.

A doktori értekezés rövid tézises formában íródott: egy közel 20 oldalas összefoglalót az értekezés alapjául szolgáló cikkek csatolt kópiái követnek. Ez a forma nehézséget jelent a bíráló számára abban a tekintetben, hogy a publikált cikkek megjelenésük előtt egyszer már átmentek egy szigorú „peer review” folyamaton, amely végső soron a potenciális kritikai megjegyzések számát nagymértékben redukálja. Az értekezés tematikailag két nagyobb egységre csoportosítható. Az első egység a Hsp90 hősokk fehérje biokémiai és funkcionális jellemzése köré csoportosul. A Hsp90 egy konzervált molekuláris *chaperon*

(ún. dajkafehérje), amely két izoformában (α és β) van jelen a citoplazmában, és több száz jelátviteli (cél)fehérje szerkezetét stabilizálja hőstressz során. A Jelölt kimutatta a fehérje C-terminális doménjének nukleotidkötő specificitását. Igazolta továbbá, hogy a C-terminális domént gátló ciszplatin kismolekula interferál a glukokortikoid és androgén receptorok stabilizációjával. A C-terminálisnak tehát specifikus funkciója van. A humán Hsp90 α és β izoformáit transzformálta Hsp90 deficiens élesztő sejtekbe, és vizsgálta az életképesség menekítését. Megállapította, hogy az α izoforma, mely tumorokban szelektíven expresszálódik, jobban menekíti az életképességet, és jobban aktiválja a sejtes hősokk-választ.

A másik tematikai egység különböző stressz-válasz mechanizmusok kölcsönhatásairól és az öregedésben (azaz az élettartam szabályozásában) betöltött szerepükről szól. A Jelölt elsősorban arra ad választ, hogy a hősokk-válasz kapacitása hogyan csökken az életkor előrehaladtával, valamint a kalóriacsökkenés (*caloric restriction*) hogyan aktiválja a Sir2, HSF1 és Nrf2 mester szabályozó fehérjéket. Kimutatta, hogy HSF1 (*Heat Shock Factor 1*) transzkripciós faktor, mely a HSP-eket (*Heat Shock Proteins*) kódoló gének összehangolt szabályozásával központi szerepet játszik a hősokk-válaszban, részt vesz a kalóriamegvonás indukált élettartam növekedésben. Eredményei szerint a resveratrol kismolekula stimulálja a hősokk-választ. Igazolta továbbá, hogy a Sir2, amely egy NAD^+ -függő deacetiláz, a szakirodalmi adatokkal ellentétben nem növeli az élettartamot izogenizált *C. elegans* genetikai modellrendszerben. Ugyancsak *C. elegans* rendszerben mutatta ki, hogy az oxidatív stressz az RNS interferencia mechanizmusának közvetítésével gátolja a hősokk adaptációt (csökkenti a Hsp70 expressziót), valamint a SKN-1/Nrf2 transzkripciós faktor részt vesz a természetes immunitás kialakításában. *skn-1* mutáns fonalférgek csökkent antimikrobiális rezisztenciát mutattak.

Ezek a fenti eredmények jelentős nemzetközi érdeklődésre tartottak és tartanak számot. Ezt igazolja az tény, hogy a vonatkozó publikációk némelyike magas színvonalú folyóiratokban sikerült közölni (pl. *Nature*, *Curr Opin Cell Biol*, *PloS Pathol*, *Antiox Redox Signal*).

Az értekezésre vonatkozó kritikai megjegyzések, kérdések

A rövid értekezés nyelvezete tömör, közérthető és világos gondolatvezetésű. Csupán helyenként nehézkes az olvasása azáltal, hogy erőlteti az angol szakmai terminusokat. Ilyenek pl. a címben a „stressz-reszponzív” kifejezés, amely helyett a máshol használt stressz-válasz kifejezés talán szerencsésebb lenne, vagy a „inzulin szignál” (13. oldal), amely helyett inzulin jelátvitelt használnék.

Az értekezés egyik jelentős eredménye a Sir2 NAD^+ -függő hiszton deacetiláz élettartamot nyújtó szerepének cáfolása. A Sir2-ről korábban kimutatták, hogy megnövelt

kópia száma élesztőben és *C. elegans*-ban jelentős élettartam növekedést generál. A Jelölt és munkatársai izogenizálták a Sir2(+) transzgént tartalmazó *C. elegans* törzseket, és az így kezelt állatok élettartama nem különbözött szignifikánsan az üres vektort tartalmazó kontroll állatokétól. A Sir2-ről azonban korábban kimutatták, hogy kölcsönhat táplálék érzékelő jelátviteli útvonalakkal, valamint a resveratrol – egy élethossz-nyújtó ágens – képes aktiválni. A Sir2-szerű szirtuinok molekuláris természetének ismeretében hogyan magyarázza, hogy nem hatnak az élettartamra, az öregedési folyamatra.

A Jelölt igazolta, hogy az oxidatív stressz RNS interferencia (miRNS útvonal) mechanizmus-függő módon hat a hősokk-adaptációra *C. elegans*-ban. Milyen eszközökkel tudná meghatározni azokat a cél mRNS típusokat, amelyek csendesítése végső soron közvetíti ezt az adaptációs választ? Hasonlóan, hogyan tudná meghatározni a folyamatban részt vevő *upstream* miRNS géneket?

A Jelölt kimutatta, hogy a SKN-1/Nrf2 transzkripció faktor szerepet játszik a *C. elegans* patogén baktériumok elleni védekezésében (immunválaszban). Az autofágiáról (sejtes önmérsztés) korábban igazolták, hogy szükséges az intracelluláris baktériumok elleni védekezésben. Ezek alapján elképzelhetőnek tartja-e, hogy a SKN-1 immunválaszban betöltött hatása autofágia-függő módon megy végbe? Milyen kísérletekkel (hogyan) igazolná vagy cáfolná ezt a feltevést?

A Jelölt eredményei szerint humán Hsp90 transzgének képes menekíteni a Hsp90 deficiens élesztő törzsek életképtelenségét. Mennyire specifikus ez a válasz? Más humán HSP fehérjék képesek-e erre a menekítésre?

Értékelés, ajánlás

Az értekezésben bemutatott problémakörök mindegyike fontos, alapvető biológiai problémát boncol. Az elért eredmények hozzájárulnak ahhoz, hogy jobban és alaposabban érthessük meg ezeket a biológiai kérdéseket, azaz a sejtes stressz-válasz komplex molekuláris hátterét. A vizsgált kérdések sokfélék, ami a Jelölt széles biológiai érdeklődését mutatja. A Jelölt egyik legnagyobb erénye, hogy sikerült létrehoznia a Semmelweis Egyetemen egy multidiszciplináris molekuláris biológiai laboratóriumot, ahol a humán sejtvonalaktól az egyszerűbb genetikai modellrendszerekig (a fonalféreg *Caenorhabditis elegans*) használnak kísérletes objektumokat a sejtes stressz-válasz molekuláris mechanizmusainak pontosabb megismerése érdekében. Ki kell emelnem, hogy az egyik – ha nem A – legpotensebb hazai *C. elegans* műhely éppen a Jelölt kutatócsoportja.

Az értekezés alapjául huszonkét csatolt közlemény szolgál. Ezek egy jelentős részében a Jelölt utolsó (levelező) szerző. A cikkek kvalitását mutatja, hogy némelyikük *top level*

újságban (pl. *Nature*) jelent meg. A cikkek átlagos hivatkozása messze meghaladja a Jelölt korától elvárható mutatókat.

A jelölt laboratóriumában számos sikeres PhD program fejeződött be az elmúlt években. Az általa irányított hallgatók egy része külföldi *C. elegans* laboratóriumokban folytatta kutatómunkáját, ami azt mutatja, hogy a Jelölt egy sikeres tudományos iskola alapjait rakta le a Semmelweis Egyetemen.

Az értekezés és az értekezés alapjául szolgáló kutatómunka mindenben megfelel az MTA doktora cím odaítélésével kapcsolatban támasztott feltételeknek, ezért feltétel nélkül javaslom és támogatom Dr. Sőti Csaba számára az MTA doktora cím adományozását.

Tisztelettel,

Budapest, 2014. március 5.

Vellai Tibor, PhD, DSc
egyetemi tanár
ELTE Genetikai Tanszék