

Dr. Sántha Miklós: Betegségek modellezése transzgenikus egerekkel
Akadémiai Doktori értekezés bírálata

Dr. Sántha Miklós a PhD fokozat megszerzése utáni munkásságát egy 65 oldalas (tartalom és irodalomjegyzék nélkül) ábrákkal és táblázatokkal gazdagon illusztrált, klasszikus szerkezetű értekezésben mutatja be.

Az értekezés központi témája a transzgenikus egér előállítás technológiája, amelyhez szerteágazó alkalmazási területek kapcsolódhatnak. Ebből következik, hogy a megvalósult munkák számos orvosi biológiai területre kapcsolódnak, a specifikus egér modelleknek megfelelően érintik a pszichiátriai betegségek, szív- és érrendszeri betegségek, cerebrovaszkuláris elváltozások és makula degeneráció, időskori demencia, inzulin rezisztencia, kardioprotekció és neuroprotekciónak modellezését. A számos modell rendszer demonstrálja az alaptechnológia fontosságát.

Az egér transzgenikus technológia platformok magas szintű megvalósítása, a kísérletek kivitelezése sosem triviális és magas szintű szakmai tudást és probléma megoldó képességet igényel. A sikeres technikai kivitelezés dacára az in vivo fenotípusok gyakran elmaradnak, illetve az egérben tapasztalt fenotípus humán betegség relevanciája korlátozott lehet. A dolgozatban bemutatott esetekben is tapasztalható az, hogy a végső értéke és haszna egy új egér modellnek nehezen megjósolható, a gyakorlati kivitelezésnek empirikus elemei is vannak.

A transzgenikus egér technológia fejlődése töretlen, az elmúlt években különösen jelentős fejlődésen ment keresztül, többek között a TALEN és a CRISPR/Cas9 rendszereknek köszönhetően a dolgozatban leírt technológiák részben idejétmúlttá váltak.

Az értekezés magyar nyelven, megfelelő általános, valamint szakmai nyelvhelyességgel, érthetően, áttekinthetően és jó minőségű kivitelezésben mutatja be a főbb gondolatokat, lépéseket és megfigyeléseket, beleértve a gyakorlati felhasználás lehetőségeit is. Sajnos sok helyen elírásokat, betűhibákat is tartalmaz a dolgozat.

A dolgozat lehetővé teszi a munka megértését, a kutatások részleteinek megismerését és megítélését. **A bevezető** hossza, tartalma megfelelő, különösen hasznos a különböző génmódosítási lehetőségek bemutatása.

A bevezető rész az egér modellekre fókuszál, az in vitro rendszerekre kis mértékben kitérve, de esetleg többet szólhatott volna az alternatív állati rendszerekről, beleértve a fonálféreg, *Drosophila*, zebrafish, nem-rágcsáló emlős és nem-humán főemlős rendszerek összehasonlító előny és hátrány elemzését. Az egér rendszerek humán transzlációs értékét számos kritika éri, így egy részletes értékelés erősítette volna annak bemutatását, hogy miért létjogosult az egér rendszerek használata. Az elmúlt években a Zn-finger, TALEN és CRISPR/Cas9 rendszerek forradalmi változásokat hoztak az egér transzgenikus technológiában. Ez bizonyos esetekben már teljes mértékben helyettesíti az ES-sejt alapú homológ rekombinációt, így ezek bemutatása fontos lett volna. A módszerek hatékonyságának és költségének összehasonlító elemzése szintén hasznos lett volna a transzgenikus technológiára koncentrálnak tanulmányban.

A **célok** bemutatása után az **anyag és módszer rész** az alkalmazott transzgenikus módszereket kellő részletességgel mutatja be. Az elemzések részben a genotípus megismerésére irányulnak, molekuláris módszerekkel, illetve a fenotípus esetében komplex, fiziológiai és viselkedési változásokat vizsgálnak. A kutatások során alkalmazott vizsgálati módszerek korszerűek és magas színvonalúak voltak, alkalmasak arra, hogy új következtetéseket lehessen levonni az előállított adatokból.

Az **eredmények** rész jól áttekinthető, és a megjelent cikkek megfelelően bizonyítják az elért eredmények minőségét. Az eredmények bemutatása igényes, számos ábrával támogatja a szöveges részeket. A megbeszélés és következtetések rész áttekinthető és logikusan felépített. Az 5 transzgenikus egér modellben a szerteágazó betegség csoportokhoz tartozó genetikai módosításokat és fenotípus változásokat a mellékelt táblázatok könnyebben áttekinthetővé teszik. Az eredmények

közül különösen nagy fontosságú a biglycan és HSP27 túltermeléshez kapcsolódó szívizom és neurális protektív hatások ismertetése.

Az **irodalomjegyzék** 73, megfelelő mennyiségű és minőségű idézetet tartalmaz.

A **saját közlemények listája** magas szintű szakmai munkáról tanúskodik. A kutatások természete alapján számos munka esetében Dr. Sántha társszerzőként szerepel, de több cikkben első és utolsó szerzőként szerepel. Két szabadalmi bejelentés is szerepel a felsoroltak között, jelezve a terület gyakorlati jelentőségét.

Sajnos kisebb pontatlanságok is vannak a dolgozatban, például az egyik szabadalom a publikációk és a szabadalmak címszavak alatt is, kétszer szerepel. A bemutatott cikkek között van konferencia előadás is (Lénárt et al, 2012).

A dolgozat rövid összefoglalójában **7 pontban felsorolt új tudományos eredmények** többsége a fenotípusos elemzésekhez kapcsolódik. A fenotípusos vizsgálatok más csoportokkal együttműködésben történtek, így a szerző önálló saját hozzájárulásának mértéke változó. A magas szintű hazai és nemzetközi együttműködés természetesen pozitív és elismerésre méltó.

A szakmai szokásjogból kiindulva a legnagyobb mértékű hozzájárulásra az első és utolsó szerzős cikkekből, illetve első szerzős szabadalmi bejelentésből lehet következtetni. Ennek alapján az **2.** (PRODH gén mutáns egér), **3., 4.** (APO100 neurodegeneráció), **6.** (biglycan cardioprotektív hatása), és **7.** (HSP27 neuroprotektív hatása) új eredmény esetében látom egyértelműen bizonyítottnak Dr. Sántha meghatározó szerepét az eredményekben.

A fentiek alapján összefoglalva, az értekezés magas színvonalú kutatásokat és életművet mutat be megfelelő publikációs és innovációs eredménnyel bizonyítva a munka újdonságát és jelentőségét. A doktori munka eredményei véleményem szerint megfelelnek az MTA doktori cím kívánalmainak, javaslom a nyilvános vita kitűzését és a pályamunka elfogadását.

1) Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim:

1. A technológiák változásával ma milyen módon állítaná elő a dolgozatban leírt fő egérmodelleket? Van-e olyan, amely napjainkban is ugyanazzal a módszerrel készülne, mint eredetileg?
2. Két szabadalmaztatott eljárást ír le, ezen szabadalmaknak van-e jelenleg gyakorlati felhasználása, illetve vannak-e erre konkrét tervek?
3. A dolgozatban említette a 3R alkalmazásának fontosságát. Kérem, részletezze, hogy a dolgozatban leírt esetekben milyen módon alkalmazta a 3R-t a kísérletek tervezése és megvalósítása során. Milyen jövőző megoldásokat lát a 3R alkalmazására szakterületén?

Gödöllő, 2018. december 3.

Tisztelettel,



Dr. Dinnyés András egyetemi tanár
az MTA doktora