

NAIK

**Nemzeti Agrárkutatási és Innovációs Központ
Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóintézet
Nyúl Genom és Biomodell Csoport**

2100 Gödöllő, Szent-Györgyi Albert u. 4.

Levél cím: 2101 Gödöllő, Pf. 411.

Telefon: (28) 526-100

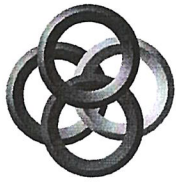
Fax: (28) 526-101

Sántha Miklós PhD „Betegségek modellezése transzgenikus egerekben” címmel benyújtott. MTA Doktori dolgozatának bírálata

Sántha Miklós dolgozata az elmúlt húsz évben előállított és jellemzett transzgenikus egérvonalakban nyert eredményeit foglalja össze. A Bevezetés rövid összefoglalót ad az állatkísérletek történetéről és hasznosságáról, továbbá a transzgenikus egerek előállításának sokáig kizárólagos módszereiről, a transzgen random beépülését okozó előmag mikroinjektálásról és az egér őssejtekben végzett célzott génmódosítással létrehozott fehérje hiányos egér előállításáról. A fenotípus vizsgálatok helyzetét ecsetelve bemutatja a nemzetközi összefogással létrehozott, nagy áteresztő képességű, egér mutánsokat analizáló konzorciumokat és utal rá, hogy hazai körülmények között egy transzgenikus egér modell mélyreható megismerése csak hazai és nemzetközi együttműködésben lehet eredményes. Ezzel az alapvetéssel, mint hasonló területen évtizedek óta dolgozó szakember teljesen egyetértek és a dolgozatban bemutatott eredményeket ennek megfelelően bíráltam.

A Célkitűzések fejezet keretbe igyekszik foglalni a jelölt által a Rockefeller Egyetemen posztdok-ként és az SZBK-ban saját laboratóriumában létrehozott transzgenikus egérvonalak szerteágazó betegségtípusokra modellként történő alkalmazhatóságát, mely skála a pszichiátriai betegségektől a kardiovaszkuláris rendszer meghibásodásán át a sejtprotekciót befolyásoló fehérjék szerepének vizsgálatáig terjed.

A Módszertani fejezetben ismét nagyon tömören, leírja az alkalmazott transzgenek szerkezetét, amelyek között van őssejtben célzott génkiütésre alkalmazott vektor (COMP), nagy méretű P1 klón (APOB-100) és erős virális promóter alá helyezett, kis méretű cDNS alapú transzgen is (HSP27 és biglycan), ez utóbbi technikailag kisebb kihívás, mint az elsőként említettek.



NAIK

**Nemzeti Agrárkutatási és Innovációs Központ
Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóintézet
Nyúl Genom és Biomodell Csoport**

2100 Gödöllő, Szent-Györgyi Albert u. 4.

Levél cím: 2101 Gödöllő, Pf. 411.

Telefon: (28) 526-100

Fax: (28) 526-101

A dolgozat Eredmények fejezetének első oldala a Célkitűzésben írtaktól eltérően, jól áttekinthető táblázatban mutatja be, hogy a tárgyalt transzgenikus egértörzsek milyen betegségek alkalmas modelljének bizonyultak.

A Pszichiátriai betegségmodellek alfejezetben a prolin dehidrogenáz enzim természetes pontmutációját hordozó egértörzsből a PRODH gén azonosítását és a pontmutáció molekuláris jellemzését, ezt követően a mutáns egerekben a szenzomotoros kapuzás funkcióban prepulzus gátlással nyert adatokat mutatja be, mely tünet skrizofén betegség modellre utalt, az eredményeket a Nature Genetics-ben közölték.

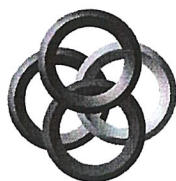
A célzott géniütéssel létrehozott COMT fehérje hiánya nemtől függő specifikus különbségeket eredményezett a dopamin, szerotonin és noradrenalin szintben, mely a nőstények szorongásos míg a hímek agresszív viselkedését okozta. Megjegyzendő, hogy ennek a maga korában fontos és új eredménynek a Tézisek Új eredmények 1. pontja alatt a Jelölt a dolgozatban bemutatott eredményeitől eltérő változatát adta meg.

A biglycan túltermelő egérmódellemel ismét csak szorongásos tünet együttest mutatott, bár ezzel kapcsolatos adatot nem mutat be dolgozatában a jelölt.

Kérdésem: ennek háttérében a 2008-as PCT szabadalmi bejelentés áll-e? Ha igen mi lett a bejelentés sorsa?

A Szív és Érendszeri betegségek modellezése alfejezet nagy részében a humán apolipoprotein B-100-t termelő egérmódellemel sokoldalú, részletes és magas színvonalon megoldott jellemzését adja a Jelölt. Véleményem szerint ez a végzett munka és a dolgozat legkiemelkedőbb része.

A következő fejezetben továbbra is az APOB-100 egerek újabb szempontok szerint modellezéséről (pl agyi mikroerek állapota, génexpressziós változások stb.) illetve az APOB-100 /biglycan kettős transzgenikus egerek időskori makula degeneráció modelljéről mutat be eredményeket a dolgozat a megjelent közleményekből random szelektálva.



NAIK

**Nemzeti Agrárkutatási és Innovációs Központ
Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóintézet
Nyúl Genom és Biomodell Csoport**

2100 Gödöllő, Szent-Györgyi Albert u. 4.

Levélcím: 2101 Gödöllő, Pf. 411.

Telefon: (28) 526-100

Fax: (28) 526-101

Az APOB-100 egér, mint az időskori demencia modellje a következő fejezet témája, a megjelent cikkekből vett adatok bemutatásával. Sajnos a dolgozatban látható képek minősége, itt is és végig a dolgozatban, lényegesen rosszabb, mint az eredetileg publikáltak, amit még tetéz az a tény is, hogy az ábraszövegeket sok esetben értelemzavaróan, önkényesen lerövidítve adja meg a Jelölt. Ugyanakkor kritika nélkül átvesz az eredeti cikkből szövegrészleteket (pl a 49. oldalon egy még 2003-ban megjelent referenciára, mint nemrég sikerült hivatkozik)

Az inzulin rezisztencia modellezése nyilvánvalóan fontos a betegség járványszerű terjedésének tükrében, ezért különösen érdekes hogy az APOB-100 egérmodellt ebben a tekintetben is eredményesen jellemezte.

A biglycán túltermelő egérmodellben kardioprotektív hatású fehérjék megemelkedett szintézisét mutatta ki, amely adatok feltehetően alátámasztják a benyújtott szabadalmat is. Kimutatta továbbá azt is, hogy az ApoB-100/biglycan kettős transzgenikus egérben a biglycan anti-atherosclerotikus és lipid csökkentő hatással, tehát összeségében komplex védő hatással bír.

A legutóbb létrehozott HSP27 túltermelő egér jellemzésével pedig ezen fehérje kardió- és neuroprotektív hatását bizonyította. A tézisek HSP27 egérmodellhez kapcsolódó 7. pontját módosítással támogatom. A bemutatott eredmények alapján az alkohol káros hatását a HSP27 egyszeresen transzgenikus egérmodellben vizsgálták, az Alzheimer modellre vonatkozik a többszörösen transzgenikus egérmodell.

A dolgozatban bemutatott új tudományos eredmények számos, potenciálisan gyógyszerfejlesztésre is alkalmas egérmodell létrehozásán és sokoldalú jellemzésén alapulnak. A bemutatott adatok hitelesek A dolgozat sajnos formailag számos hibát tartalmaz, a már említett ábrákon kívül például érthetetlen hogy miért nem használt a Jelölt Endnote programot a/i irodalomjegyzék létrehozásához, amely így számos hiányosságot, szerkesztési hibát tartalmaz(pl Hajar et al referencia hiányzik a 72. oldalon két hivatkozás egybe van vonva. 73.oldalon egy referenciánál hiányzanak a szerzők stb).



NAIK

**Nemzeti Agrárkutatási és Innovációs Központ
Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóintézet
Nyúl Genom és Biomodell Csoport**

2100 Gödöllő, Szent-Györgyi Albert u. 4.

Levél cím: 2101 Gödöllő, Pf. 411.

Telefon: (28) 526-100

Fax: (28) 526-101

A 7. pontban felsorolt új eredményeket összefoglaló téziseket a pontatlanságok javítását követően elfogadom és a dolgozat nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Bősze Zsuzsanna

tudományos tanácsadó, MTA Doktora

Gödöllő, 2018. október. 18.