

Bírálat Rónai Zsolt „Genetikai polimorfizmusok vizsgálata: a génvariációk molekuláris hatásától a komplex jellegek örökletes hátteréig” c. MTA doktori pályázatáról

Bíráló: Igaz Péter, az MTA doktora

Rónai Zsolt MTA doktori pályázata a DNS variánsok, genetikai polimorfizmusok világába kalauzolja el az olvasót. A munka 14 idegen nyelvű, nemzetközi közleményen alapul, amelyekben a jelölt első vagy utolsó szerző. A jelölt az MTA doktori címhez szükséges tudományometriai követelményeket teljesíti, hivatkozásainak száma messze felette van a kívánt küszöbértéknek. Valamennyi, a doktori mű alapjául szolgáló munka a 2001-2016 közötti időszakból származik, 2016 utáni saját közleményre a doktori értekezésben nem hivatkozik, de ez az értekezés értékéből nyilvánvalóan nem von le. Mindazonáltal furcsának tartom ezt, hiszen az MTMT alapján 2020-ban is jelent meg az értekezés témájához kapcsolható utolsó szerzős közleménye jó nemzetközi folyóiratban (BMC Genetics), ami a Wolfram szindróma 1 gén mikroRNS kötőhelyének vizsgálatával foglalkozott, tehát a témában továbbra is publikál.

A doktori mű olvasmányos, jól követhető, helyesírási hibát elvértve találni benne. A doktori mű logikusan van felépítve. Magából a doktori műből hiányoltam a saját eredmények pontokba szedett összefoglalását, de ez a tézisekben megtalálható.

A teljes doktori mű 145 oldal hosszú. A történeti bevezetés élvezetesen mutatja be a téma történetét. A metodológiát és annak elméleti hátterét részletesen bemutatja, talán már túl részletesen is. A 307 hivatkozás a téma igen alapos körüljárásáról tesz tanúbizonyságot.

A jelölt fő eredményei az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Új genotipizálási módszereket fejlesztett ki több gén egy nukleotidot érintő és hosszúsági variánsainak elemzésére, valamint a kópiaszám változások kimutatására. E módszerekkel eddig nem ismert variánsok is felismerésre kerültek.
2. Asszociációs vizsgálatok révén korrelációt állított fel a *WFS1* és *HTRA2* gének egyes polimorfizmusai és az agresszió, valamint a *SNAP-25* és az impulzivitás között. A *WFS1* gén három variánsa és a diabetes mellitus kialakulásának kockázata között mutatott ki kapcsolatot.
3. Igazolta, hogy a *WFS1* promoterében kimutatott variánsok a génexpressziót allélfüggő módon befolyásolják, valamint a *WFS1* és *SNAP-25* gének 3'-UTR régióiban

elhelyezkedő, mikroRNS kötőhelyeket befolyásoló variánsai a mikroRNS-ek kötődését és ezen keresztül a génexpressziót befolyásolják *in vitro*, és ezen keresztül patogenetikai jelentőségük lehet.

Kérdések:

1. A kutyák DRD4 polimorfizmusainak vizsgálata kapcsán felállíthatók voltak-e korrelációk e polimorfizmusok és a különböző kutyafajták genetikai rokonsága vonatkozásában?
2. A C4 komplement gén polimorfizmusai kapcsoltságban állnak-e a 21-hidroxiláz egyes variánsaival, amelyeknek a congenitalis adrenalis hyperplasia kórképben relevánsak?
3. A doktori műben részletesen elemzi a különböző polimorfizmusok kimutatására használható módszerek jellegzetességeit, és több közleménye is ezek beállítására vonatkozik. Napjainkban e módszerek többsége az újgenerációs szekvenálás térnyerésével viszonylag háttérbe szorult. Mi a véleménye, vannak még olyan körülmények, amelyekben e korábbi módszereket napjainkban is érdemes alkalmazni, illetve lehet-e előnyük az újgenerációs szekvenálással szemben?
4. A *miR-185* és a *WFS-1* variánsai közötti funkcionális kapcsolatot vizsgálta-e, illetve vannak erre már adatok?
5. A Wolfram-szindróma kialakulásért felelős mutációk a gén mely régióit érintik, és ezek hogyan viszonyulnak a vizsgált polimorfizmusok elhelyezkedéséhez? Mi a molekuláris magyarázata a Wolfram szindrómában diabetes mellituson kívül megfigyelhető fő klinikai eltéréseknek, így a diabetes insipidusnak és a siketségnek?
6. A mikroRNS-ek működésének alapvető jellegzetessége a pleiotropia és a szinergizmus. Vizsgálataiban egy-egy kiválasztott mikroRNS kötőhely variánsainak funkcionális következményeit elemezte, de vajon ez mennyiben bír érdemi funkcionális relevanciával, ha más mikroRNS-ek kötődése nem változik? A vizsgált mikroRNS-ek mellett vannak-e adatok más mikroRNS-ek 3'-UTR kötődéséről a *WFS-1*, *SNAP-25* génekben?

Összességében Rónai Zsolt MTA doktori munkája értékes munka, aminek különös erénye, hogy klinikailag releváns problémák molekuláris genetikai hátterének vizsgálatán alapszik, így a translációs kutatások eklatáns példáját jelenti. Mind metodikai, mind alapkutatási

szempontból értékes eredményei alapján javaslom a védés nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védés esetén az MTA doktora cím megítélését.

Budapest, 2023. április 3.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Igaz Péter', written in a cursive style.

Igaz Péter
az MTA doktora
tanszékvezető egyetemi tanár