

Opponensi bírálat Horváth Péter: Life beyond the pixels: single-cell analysis c. MTA doktori értekezésről

Az orvosi képalkotás a medicina egyik alapvetően fontos, a betegség kórisméjének megállapításakor gyakran megkerülhetetlen része. A klinikai gyakorlatban használatos képalkotó eljárások folyamatosan fejlődtek, az elmúlt egy-két évtizedben azonban korábban nem látott mértékű előrehaladásnak lehettünk tanúi. Ma már az ultrahang-, a CT-, az MRI-vizsgálat vagy az izotópos képalkotás – adott betegségek gyanúja esetén – rutinszerű vizsgálatnak számít. Az egyes képalkotó modalitások terén is robbanásszerű a fejlődés, elég, ha arra utalok, hogy hazánkban két évvel ezelőtt üzemeltük be a photon counting CT-t, amely a vizsgált terület háromdimenziós, korábbi CT vizsgálatoknál nagyobb térbeli felbontású, spektrális információt is tartalmazó képalkotás csúcstechnológiáját jelenti. A korszerű radiológiai képalkotás iránti igényt, az olykor hatalmas adatbázis elemzésének szükségességét nehéz humán erőforrással követni, többek között ezért került be napjainkban a mesterséges intelligencia (AI: artificial intelligence), a mélytanulás (deep learning) a radiológiai gyakorlatba. Ennek előnyét a közelmúltban, a COVID-pandémia hullámai alatt közvetlenül megtapasztalhattuk az Orvosi Képalkotó Klinikán. Várható, hogy az elkövetkezendő években – nemcsak járványok alatt, hanem alapüzeműben is – egyre inkább előtérbe kerül a mesterséges intelligencia szerepe a radiológiai gyakorlatban, ill. azon túlmenően, de hozzá csatlakozva, a személyre szabott terápia megválasztásában és a terápia eredményének nyomon követésében is.

Horváth Péter tudományos tevékenysége más dimenziójú szakterületre esik, de a cél azonos. A jelölt munkásságát összefoglaló doktori mű a digitális mikroszkópia világába vezet el, de kutatásait annak érdekében végezte, hogy a betegségek egysejt-vizsgálatok nyomán megbízhatóan felismerhetők legyenek, megteremtve ezzel a megfelelő – ideális esetben személyre szabott – terápia lehetőségét.

Az értekezés a megkívánt formai követelményeknek megfelel. A bírálatra kézhez kapott doktori műben a jelölt tömören összefoglalta tudományos kutatásainak legfontosabb eredményeit, mellékelve azokat a közleményeket, amelyekben az eredményeket publikálták.

A jelölt a kutatási eredményeit három csoportba sorolva (tézis 1-3) tekinti át (6-46. oldal), tézisenként 3-3 eredeti, angol nyelvű, legfontosabb közlemény (key publications) adataira támaszkodva. Ezek a közlemények az 50 oldal terjedelmű kézirat szöveg végéhez csatolva megtalálhatók, a doktori mű előírt tartozékát képezve. A jelölt ugyanakkor megadja (47. old.) annak a 6 közleménynek a publikációs paramétereit is, amelyek az adott témakörben áttekintő jellegű, összefoglaló közleményként (review articles) jelentek meg.

A technikák egyedi sejtek mikroszkópiai képanalízisére c. fejezetben (1. tézis) a jelölt leírja a digitális mikroszkópos képelemzésnél észlelhető, pontatlanságot eredményező inhomogén megvilágítás korrekciója érdekében kifejlesztett CIDRE módszer lényegét, amely az energiaminimalizáció segítségével felülmúlja a más technológiákon alapuló módszereket (Smith et al: Nature Methods, 2015). A digitális mikroszkópiában fontos szegmentálással kapcsolatos kezdeti tapasztalatok (Horváth et al: Pattern Recognition, 2009) után a jelölt bemutatja a NucleAIzer elnevezésű módszerüket, amely gépi tanuláson alapul (Hollandi et al. Cell Systems, 2020) és jelentős előrelépést jelent a digitális mikroszkópiai analízisek terén - a fejlesztés a 2018. évi Data Science Bowl világversenyen a legmagasabb pontszámot érte el.

Az egysejt fenotipizálás c. fejezetben (2. tézis) a jelölt utal arra, hogy az emberi genom szekvenálása a tudomány fejlődésének igazi mérföldkövét jelentette, de a biológia újabb kihívásaként a fenomikát (a fenotípusok felismerését, számszerűsítését) tarthatjuk számon. Az egyes sejtek fenotípusának meghatározásában támaszkodni lehet azokra a képelemzési technikákra, amelyek megfelelő számítástechnikai módszerrel a képi adatokat kvantitatív fenotípus-adatokká alakítják át. A jelölt munkacsoportja létrehozta az Advanced Cell Classifier (ACC) szoftvert, amelynek később újabb változatát (ACC2.0) is előállították (Piccinini et al: Cell Systems, 2017). Az ACC különböző változatai segíthetnek új fenotípus-jegyek felismerésében, nagy adatbázisokban rejlő, korábban ismeretlen fenotípusok azonosításában, de azok új gyógyszerek és gének felfedezésében is használhatók. Ez a fejezet tartalmazza a regressziós sík koncepciójának leírását, amely az egyes sejtek folytonos változásának követését mesterséges intelligencia alkalmazásával pontosabban számszerűsíthetővé teszi (Szkalisity et al: Nature communication, 2021). A fejezet egy aktuális kutatási eredmény ismertetésével zárul: nemzetközi kollaboráció keretében végzett vizsgálatokkal igazolták a COVID-pandémia kezdetekor, hogy a

SARS-CoV-2 infektivitásában szerepet kap a neuropilin-1 transzmembrán receptor (Daly et al: Science, 2020).

Az egysejt-izolálás c. fejezetben (3. tézis) a jelölt leírja, hogy a sejtek összegyűjtésére többféle módszer (fluoreszcencia-aktivált sejtválogatás, immunmágneses sejtválogatás, mikrofluidika, limitáló hígítás) ismert, de azok számos hátránnyal is rendelkeznek. Újabb módszerek (mikromanipuláció [patch clamping]), lézeres mikrodisszekció, képkövető tömegspektrometria, Raman-spektroszkópia) előnyösebbek, mert azok segítségével az egyes sejtek közvetlenül elemezhetők. Az egysejt-izolálás terén a szerző munkacsoportja kifejlesztette az ún. CAMI (computer-assisted microscopy isolation) technológiát, amely egy gépi tanuláson alapuló egysejtes izolációs technika, lézeres mikrodisszekciót alkalmazva 2D mikrokörnyezetben (Brasko et al: Nature Communications, 2018). A Deep Visual Proteomics módszer a CAMI rendszerből származik és ultraérzékeny proteomikára alkalmazható (Mund et al: Nature Biotechnology, 2022), a módszer hasznosságát két példával (petevezeték sejtek, melanoma sejtek) is alátámasztják. Az AutoPatcher rendszer teljesen automatikusan képes a sejteket 3D élő környezetben megtalálni, patch clamp technika és mély tanulás kombinációjával (Koos et al: Nature communications, 2021).

Az értekezést összefoglalás és kitekintés zárja. A jelölt úgy értékeli, hogy az értekezésben bemutatott eredmények csak kezdetnek tekinthetők. Már lépéseket tettek egy nagyobb szabású kezdeményezés, a Human Cancer Mitosis Atlas (MITO-Omics) megvalósítása terén. Tervezik, hogy a jelenlegi adatokat kiterjesszék az összes emberi daganattípusra. Végül a legfontosabb cél, hogy az egysejtes módszereiket be lehessen vezetni a személyre szabott rákterápiában (az első klinikai sikertörténet már meg is született – nem publikált).

A bírálatra megküldött műt összefoglalóan értékelve megállapítható, hogy a jelölt közel másfél évtizedre terjedő kutatásai során a mikroszkopikus képek értékelésének gyakorlati nehézségeire keresett képkorrekciós és szegmentálási megoldásokat, fenotipizáló algoritmusokat fejlesztett ki az egyes sejtípusok megbízható azonosítására. Ezen túlmenően egysejt-izolációs technikákat hozott létre annak érdekében, hogy az egyedi sejtek tulajdonságai és molekuláris jellegzetességeik vizsgálhatók legyenek.

Az angol nyelvű értekezés szövege olvasmányos, helyenként a szakszöveget saját vélemények, érzések megfogalmazása színesíti. Elütés csak elvétve fordult elő. Az ábrák jól szerkesztettek, segítik az olvasót az eredmények megértésében. Összességében véve megállapítható, hogy az értekezés kellő gondossággal és szakértelemmel készült. A jelölt eredményei hitelesek, azokat igen rangos nemzetközi szaklapokban közölte. Egyes publikációk esetén annak elfogadása előtti bírálói vélemények is olvashatók (supplementum részeként), az adott szaklap transzparencia-elvének megfelelően.

Az értekezés olvasása után néhány kérdés merül fel:

- A munkacsoport szinte minden vizsgálatukban támaszkodott a mesterséges intelligencia, a mélytanulás alkalmazására. Napjainkban gondok kezdenek felmerülni, hogy ezek a számítástechnikai módszerek nemcsak jó célokra, etikus módon használhatók, hanem lehetnek veszélyei, vadhajtásai is – amelyek jelenleg szabályozatlanok, pl. digitális mikroszkopiával készült felvételek módosítása, „hackelése” mesterséges intelligencia alkalmazásával. Hogy látja ezt a kérdést a jelölt?
- Az értekezésben a daganatos sejtekkel kapcsolatos vizsgálatok érthető módon fókuszban álltak. Hogy látja a szerző, milyen további betegségtípusokban lehet még kiemelkedő szerepe az egysejt-vizsgálaton alapuló kórismének, ill. terápiának?
- Néhány éven belül a mesterséges intelligencia támogatásával végzett kutatás jelentősen felgyorsíthatja az új tudományos felfedezéseket. Mi a jelölt véleménye hogyan alakítja át a kutatók életét a mesterséges intelligencia?
- Milyen szerepe lehet a nagy nyelvi modelleken alapuló AI megoldások alkalmazásának a jelölt kutatási területén?
- A doktori mű legvégén a jelölt az első klinikai sikertörténetet említi, amely nem publikált. Lehet tudni erről részleteket?

Az értekezésében szereplő fontos, új tudományos eredmények között az alábbiakat tartom kiemelkedőnek:

- a NucleAIzer elnevezésű módszer kifejlesztése

- az Advanced Cell Classifier (ACC1.0, ill. ACC2.0) szoftver kifejlesztése
- az AutoPatcher módszer kifejlesztése

Az értekezés egészét mérlegelve azt nyilvános vitára alkalmasnak tartom, s sikeres védelem esetén a magam részéről az MTA doktora tudományos fokozat odaítélését egyértelműen támogatom.

Budapest, 2023. június 30.



Dr. Maurovich Horvat Pál
az MTA doktora
egyetemi tanár
klinikaigazgató