

## MTA doktori értekezés bírálólat

Dr. Apáti Ágota MTA doktori értekezése 11 tudományos publikáció eredményein alapszik, amelyek között 3 elsőszerzős és 8 utolsó, illetve megosztott utolsó szerzős közlemény szerepel, a tudományos művek összesített impakt faktora 44, független idézettségük 149.

A benyújtott értekezés 125 oldalas és 242 referenciát tartalmaz.

A Pubmed adatai alapján a 2020 óta eltelt időszakban évente 3-8 közlemény született a jelölt részvételével, amelyek többsége nem része a dolgozatnak, de jelentős és stabil tudományos teljesítményről tanúskodnak.

A dolgozat igényesen összeállított, helyenként kötetlen, közvetlen hangvételű tudományos mű, mely így a szakmai ismeretterjesztésben is jól használható munka.

A választott kutatási terület tudományos, orvosi és végső soron társadalmi és gazdasági jelentősége kiemelkedő, az összejt kutatás nemzetközileg az orvosbiológiai és terápiás fejlesztésekben az egyik leggyorsabban fejlődő terület, jelenleg már klinikai fejlesztéseket. Hazai alkalmazása remélhetőleg szintén növekedni fog, ennek alapjainak a megteremtéséhez a jelölt munkássága is nagyban hozzájárult.

A dolgozat kevés hibát, elütést tartalmaz, amelyek nem gátolják a pontos megértést.

Kritikai Megjegyzés a 36. Ábra kapcsán: a porc festésnél a bmMSC kevésbé mutat rózsaszín proteoglikán festődést mint a másik két fotó, véleményem szerint nem meggyőző az eltérés a fibroblaszthoz képest

Megjegyzés az 5. sorszámú új eredmények kapcsán: „A pluripotens őssejteken több olyan receptor liganddal is kalcium jelet lehet előidézni, amelyek az eukariótákban konzerváltak...,, Sajnos nem világos a mondat alapján, mi pontosan az új eredmény.. („érdeemes a technikát megválasztani”)

Az alábbi új tudományos eredményeket fogadom el:

1. A jelölt az országban az elsők között hozott létre új hiPSC és gén editált hES vonalakat.
2. A jelölt úttörő munkát végzett az ABCG2 pluripotens őssejteken kifejeződése és jellemzése terén. A jelölt kimutatta, hogy az ABCG2 szintje csökken pluripotens őssejtek differenciációjakor és a differenciált származékok egyedi, a pluripotens őssejtektől eltérő ABC fehérje mintázatot mutatnak.
3. A jelölt kimutatta, hogy az ABCG2 védelmet nyújt a pluripotens sejteket érő különböző stresszhatásokkal szemben. Az ABCG2 túltermelés megvédte az őssejt eredetű szívizom sejteket a doxorubicin által okozott sejthaláltól.
4. A jelölt kimutatta, hogy a pluripotens őssejteken több olyan receptor liganddal is kalcium jelet lehet előidézni, amelyek az eukariótákban konzerváltak (tripszin, LPA, ATP, angiotenzin) és a belső kalcium raktárak ürülése kalcium beáramlást okoz a külső tétől (SOCE).
5. A jelölt kimutatta, a GCaMP6 indikátor előnyeit idegsejteken hosszabb távú mérések esetében.
6. A jelölt sikeresen hozott létre és jellemzett pluripotenst őssejtekből mezenchimális őssejteket melyek gyulladáscsökkentő hatását is ki tudta mutatni.

7. A jelölt humán pluripotens őssejtekből a CRISPR/Cas9 génszerkesztési módszerrel elsőként hozta létre és jellemezte a Frank Ter Haar szindróma in vitro betegségmodelljét.

A következő kérdéseket teszem fel a jelöltnek:

Kérdés1-2: Az ABCG2-R482G potenciális védőhatás vizsgálata eredményes volt a doxorubicin (DOX) ellen.

- milyen gyakorlati hasznosítása lehet a toxikus anyagokkal szemben védett génmódosított szívsejteknek?
- a szükséges génterápiás eljárásoknak milyen esetleges mellékhatásai lehetnek?

Kérdés 3-6:

- A hESC-ből spontán differenciációval létrejött MSC1-2 klón mennyiben felelt meg egy sejtvonal kritériumoknak?
- A „Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells” (The International Society for Cellular Therapy position statement) által megadott néhány kritérium alapján mennyiben feleltethetőek meg ezen sejtek egy szervezetben előforduló valódi MSC sejt populációnak?
- a HUES9-eredetű MSC1-2 és a felnőtt bmMSC-sejtek fenotípusos hasonlóságot mutattak, de ha a HUES9 sejtek immunszuppressziós vizsgálatát elvégezték volna, nem mutatott volna a pluripotens őssejt is hasonló immunszuppressziót?
- Mennyire volt homogén az MSC1-2 populáció? Történt-e bármilyen single cell vizsgálat (omics?) amely segíthetné ennek megválaszolását, ami a dolgozatban említett lehetséges terápiás alkalmazásoknál az engedélyező hatóságok által elvárás lehet?

Kérdés 7-9: A Frank Ter Haar szindróma SH3PXD2b – KO modellben az előállított MSC-ben a MSC differenciáció lassulására, és ennek alapján feltételezhetően csontfejlődési elváltozásokra találtak fenotípusos kapcsolatokat.

- A szindrómára jellemző egyéb betegség fenotípusokat szintén sikerült igazolni a KO modellel?
- Vizsgálták-e például a KO sejtek cardiomyocita differenciációját, tekintettel a szindróma szívfejlődési rendellenesség fenotípusára?
- Vizsgálták-e off-target génditálási események jelenlétét a különböző klónokban? Ha igen, milyen módszerrel? Ezeknek lehet-e a modellben nem betegség specifikus fenotípusos hatása?

A fenti, általam elfogadott tézisek alapján a doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános védelem kitűzését.

2023. November 16.



Dr. Dinnyés András