



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
H-7624 Pécs, Szigeti út 12.
Tel.: 72 / 536 – 279; Fax: 72 / 536 – 277
E-mail: ferenc.gallyas@aok.pte.hu

Bírálat

Dr. Apáti Ágota

**A nagy (össejt)kaland; pluripotens össejtvonalak létrehozása,
jellemzése és felhasználási lehetőségeik
című doktori disszertációjára.**

Az MTA doktori értekezés hivatalos bírálója a biokémia és molekuláris biológia területén viszonylag könnyű helyzetben van a mű tudományos újdonsága, értéke, illetve a bemutatott eredmények hitelessége megítélésének kérdésében, mivel ezt a tudományos közvélemény objektív mérhető módon megteszi helyette. Dr Apáti Ágota értekezése 11 zsűrizett közleményen alapul, amelyek mindegyike eredeti kutatás egy kivétellel, amely összefoglaló jellegű. Az sem lehet kérdéses, hogy a közölt eredmények mennyiben tekinthetők a jelölt sajátjaként, hiszen a közlemények közül háromban első, a többiben pedig utolsó szerző. További 27 zsűrizett közlemény, amelyekből a jelölt tízben első/utolsó szerző kapcsolódik az értekezéshez. A közlemények átlag impakt faktora ugyan nem magas, de az eredmények tudományos fontosságának megítéléséhez figyelembe kell venni, hogy a terület kifejezetten úttörő, és teljes mértékben alap kutatás jellegű. Ennek megfelelően, a közleményekre érkezett összesen 1016 független hivatkozás, amely mintegy háromszorosan teljesíti a doktori szint minimális elvárását, jónak mondható, különösen mivel a cikkek fele nem idősebb 5 évesnél.

Az értekezés alapján véve követi a tudományos cikkek hagyományos szerkezeti felépítését. Ugyanakkor megpróbál szakítani azok meglehetősen száraz nyelvezetével és egyfajta könnyedebb, olvashatóbb stílusban íródott. Ez kifejezetten szerencsés volt abból a szempontból, hogy a területen járatlan olvasó számára is követhetőbbé vált az értekezés.

Terjedelme, a rövidítések jegyzékével és az ABC fehérjék típusainak összefoglaló táblázatával 125 oldal, amelyet 40 ábra és 6 táblázat tesz szemléletessé.

Megállapítható, hogy terjedelmében és felépítésében az értekezés kielégíti az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeket.

Témáját tekintve, a közvéleményt is megmozgató és megosztó összejt kutatással; generálással, jellemzéssel és a felhasználási lehetőségek ismertetésével foglalkozik.

Dr Apáti Ágota esetében nem kérdés, hogy az elvárás, miszerint a doktori értekezésnek a jelölt tudományos teljesítményének megítélésére alkalmas önálló tudományos műnek kell lennie, maradéktalanul teljesült; korábban már említésre került a mű egyéni stílusa.

A bevezetés arányaiban és mélységében is megfelelő. A témában kevésbé járatos olvasó számára is érthetően megvilágítja a téma tudományos hátterét. Ugyanakkor a célkitűzések esetében talán szerencsésebb lett volna a hagyományos forma; a célok világos és tömör megfogalmazása, amelyre mintegy válaszul lehet a tudományos eredményeket felsorolni az értekezés végén. Ehelyett, egyfajta történeti megközelítést kaptunk, amelyben a célok megfogalmazása az olvasó aktív közreműködését feltételezte.

A kísérleti módszerek fejezet az előszóban beharangozottakkal ellentétben elegendő információt tartalmaz az alkalmazott módszer elvének, valamint azok adekvát voltának megállapítására. A fejezet alapján kijelenthető, hogy az alkalmazott technikák többnyire a tudományterület csúcstechnológiáját képviselik, valamint tanúbizonyságot adnak a szerző széles metodikai jártasságáról.

Az eredmények jól ilusztráltak semmint jól dokumentáltak. Esetenként a szöveg az eredeti cikk ábrájára hivatkozik, amely az értekezésben nem került bemutatásra. Az ábraalírások többnyire elég informatívak, bár nem mindig sikerült az ábrából a kísérletet rekonstruálni. Továbbá, a szöveg és az ábrák összhangja sem feltétlenül valósult meg. Ezt a későbbiekben pontosítva kifogásolni is fogom. A hivatkozások megfelelőek, viszont, vélhetően a terület úttörő jellegéből adódóan, sokszor az eredmények nem feltétlenül szükségszerűen, inkább az irodalmi beágyazottság függvényében vezetnek a következtetésekhez.

Az értekezés Dr Apáti Ágota nevéhez köthető új tudományos eredményeinek az alábbiakat tartom:

- 1/ Vad típusú és reporter-funkció érdekében genetikusan módosított pluripotens humán őssejtvonalak létrehozása és jellemzése
- 2/ Multidrog transzporterek expressziójának vizsgálata; a genetikai háttér és a tenyésztési körülmények erre gyakorolt hatásának feltérképezése
- 3/ Az ABCG2 transzporter különböző stresszhatásokkal szembeni sejtvédő, valamint differenciációs potenciált megőrző hatásának kimutatása és jellemzése
- 4/ Különböző szöveti eredetű pluripotens őssejtben a kalcium jel vizsgálatára alkalmas módszerek beállítása, azok jellemzése
- 5/ Pluripotens őssejtekből mezenchimális őssejtek létrehozása, azok jellemzése csontvelő-eredetű mezenchimális őssejtekkel összehasonlításban
- 6/ Humán pluripotens őssejtek genetikai módosításával a Frank Ter Haar szindróma in vitro betegségmodelljeként használható sejt vonal létrehozása és jellemzése

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim, illetve kérdéseim:

1/ 46-47. oldal, 10-11. ábra: Az mRNS és fehérje szintű expresszió kérdése nagyon jól mutatja a statisztikai és a fiziológiai szignifikancia közötti különbséget. Az ABCC1 transzportert a vizsgált sejt vonalak a májjal összemérhető szinten fejezték ki mRNS szinten, míg a transzporter egyáltalán nem volt kimutatható fehérje szinten. Ebből a szempontból érdekes lenne tudni, hogy a HL60/ABCC1 leukémia sejt vonalban kimutatható-e az ABCC1 fehérje a használt markerrel.

A szerző az ABCC1 esetében mRNS és fehérje szintű expresszió közötti eltérés okaként poszttranszkripció vagy negatív translációs szabályozást valószínűsít. Van erre vonatkozó irodalmi adat?

2/ 53. oldal, 17.B ábra: Jó példa a szöveg és az ábra inkonzisztenciájára. Az oldal tetején a szöveg: „az SSEA4 expresszió is ezt erősíti meg, mivel minden ABCG2 sejt egyben SSEA4 pozitív is, lásd 17.B ábra”. Ezzel szemben a 17.B ábrán az ABCG2, Oct4 és NANOG relatív expressziója látható az ABCG2 pozitív és negatív populációkban. A konklúzió érvényességét nem befolyásolja, de zavaró.

3/ 19. ábra: Az ábraaláírás szerint a ko-lokalizációs kísérlet az ábra B része, de az ábrán ez nincs feltüntetve. Ugyancsak jó lenne tudni, hogy van-e és mi a különbség az alsó és a felső panelok között.

4/ A Ko143 nem specifikus az ABCG2 transzporterre (Weidner L.D. et al. 2015;354(3):384-93), hanem gátolja az ABCB1 és ABCC1 transzportereket is. Mennyiben befolyásolja ez a 4.2.2 fejezetben bemutatott kísérletek konklúzióját?

5/ 65. oldal, 23.A ábra: A csak GFP-t expresszáló HUES9 sejtekben az ABC transzporter inhibitor Ko143 jelenlétében a DCV kizárási aktivitás sokkal karcsúbb (kisebb félmaximális csúcshélességű) eloszlási görbét mutatott a kezeletlen sejtekhez képest, míg a vad típusú és az R482G ABCG2 transzportert expresszáló sejtekben ez a „karcsúsodás” sokkal kevésbé következett be. Lehet ennek jelentősége a kísérletek eredményeinek diszkussziója szempontjából?

Összegezve, Dr Apáti Ágota jelentős tudományos eredményekkel járult egy egyenlőre kevésbé felderített terület tudásanyagának bővítéséhez. MTA doktori értekezése mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az elvárásoknak, ezért javaslom értekezésének nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védelem esetén számára az MTA Doktora cím megadását.

Pécs, 2023. 08. 31.



ifj. Dr. Gallyas Ferenc
egyetemi tanár