

A bírálóbizottság értékelése

Dr. Wiener Zoltán tudományos munkájában a vastag- és végbélrák (CRC) progressziójában fontos új mechanizmusokat azonosított, igazolta az extracelluláris vezikulák (EV) szerepét CRC-ben és a hasnyálmirigy duktális adenokarcinomában (PDAC) is. Eredményei hozzájárulhatnak ezen betegségek pathomechanizmusának jobb megértéséhez, az extracelluláris vezikulák a daganat korai diagnózisa és a terápia szempontjából is ígéretes eszközöknek számítanak.

Fontos kiemelni, hogy a jelölt vizsgálataiban egérmmodellek mellett, az organoid technológiát alkalmazta a humán tumorok vizsgálatára. A bél tumor organoid technológia bevezetése mind a nemzetközi tudományos életbe, mind hazánkba a jelölt nevéhez fűződik, ezáltal a kapott eredményei úttörőnek tekinthetőek.

A jelölt 7 tézisben foglalta össze új tudományos eredményeit:

1. Azonosította a Prox1 transzkripciós faktort, mely szabályozza az őssejt populáció méretét és elősegíti a vastag- és végbélrák progresszióját.
2. Igazolta, hogy a vastag- és végbélrák tumorigenezise során megjelenő mutációk módosítják a tumorsejtek TGF β által kiváltott sejthalállal szembeni rezisztenciáját.
3. Kimutatta, hogy az extracelluláris mátrix összetétele és a tumorsejtek osztódását stimuláló mutációk befolyásolják az extracelluláris vezikulák kibocsátását a vastag- és végbélrákban.
4. Az intratumorális sejtes heterogenitás fontos szereppel bír az extracelluláris vezikulák kibocsátás mértékében, mely funkcionális jelentőségű a tumorigenezis során. A jelölt kimutatta, hogy a CD44 expressziós szintje különböző extracelluláris vezikula kibocsátási intenzitással rendelkező sejtpopulációkat jelöl.
5. Igazolta, hogy a fibroblaszt eredetű extracelluláris vezikulák az EGF családba tartozó amfiregulint bocsátanak ki, mely hozzájárul az őssejt fenotípus fenntartásához a normál bélhámiban, valamint indukálja a daganatsejtek osztódását a tumorigenezis korai szakaszában.
6. Az intratumorális sejtes heterogenitásnak központi szerepe lehet az extracelluláris vezikulák felvételben is. A jelölt bizonyította, hogy a sejtfelszíni IFITM1 expresszió szabályozza az extracelluláris vezikula felvétel mértékét a vastag- és végbélrákban.

7. A hasnyálmirigy duktális adenokarcinóma organoidokból származó és a vérben keringő extracelluláris vezikulák miRNS cargo-ja között átfedést mutatott ki. Két mikroRNS-t (miR-21, miR-195) azonosított, melyek nagyobb mennyiségben vannak jelen a vérplazma extracelluláris vezikula mintáiban a kontrollokhoz képest, de ezek a miRNS-ek nem specifikusak a hasnyálmirigy duktális adenocarcinomára.

A bíráló bizottság álláspontja: A téziseket a bíráló bizottság új eredményként egyöntetűen elfogadta.

A jelölt a tudományos vitában aktívan részt vett és kimerítő válaszokat adott.