



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

VÁLASZOK PROF. DR. TÍMÁR JÓZSEF

Dr. Buzás Krisztina: „*Daganatok kommunikációs stratégiái az immunrendszer válaszainak tükrében*” című MTA doktori értekezésének

BÍRÁLATÁRA



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina

H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

Tisztelt Prof Dr. Tímár József!

Köszönettel tartozom Professzor úr alapos és gondos bírálatának az elkészítésért. Rendkívül nehéz feladatnak éreztem a Professzor úr bírálatának megválaszolását, ugyanakkor nagyon érdekes kihívást jelentett számomra annak a szemléletbeni különbségnek az áthidalása, amely egy patológus és egy immunbiológus szemszögéből vizsgál daganatos jelenségeket.

Elsőként a feldolgozott tudományos publikációim szerteágazóságára szeretnék reagálni.

Pályám kezdete óta a daganat, mint külön biológiai entitás foglalkoztat. Lenyűgözőnek, egyben félelmetesnek tartom azt az elképesztő kommunikációs hálózatot, amely a tumorokat ilyen sikeres túlélővé teszi. Mivel a daganatok környezetükkel folytatott párbeszédének jónéhány aspektusát megvizsgáltam az elmúlt években, ezért a dolgozatomban szerettem volna bemutatni azoknak a kommunikációs útvonalaknak legalább egy részét, amely többé-kevésbé egy összefüggő, kerek történetben elmondható. Ezért mindenképpen szerettem volna megmutatni az immunsejtekkel, a szolubilis elemekkel - kemokinekkal, citokinekkal - és a partikuláris elemekkel, az extracelluláris vezikulákkal folytatott információcserét a tumor és az immunrendszerünk különböző elemei között. Az említett „Letter to the Editor” közlemény a szupplement eredményekkel, ábrákkal és magyarázatokkal összesen 28 257 karakter. Így, ahogyan a habitusvizsgálat során is megerősítésre került, az minden vonatkozásban egyezik a Magyar Tudományos Akadémia MTA doktora disszertációjának formai követelményeivel, abban felhasználható közleménynek minősül.

Szintén több alkalommal szerepel azzal a szempontrendszerrel, szóhasználattal kapcsolatos kritika, amely talán az immunbiológiai és patológiai tudományok különbözőségére mutat rá. Ezzel kapcsolatban szeretném megjegyezni, hogy mind a szövettani minták kiválasztására és értékelésére mind a betegcsoportok meghatározására minden esetben patológus kollégákkal történő konzultációt követően került sor. A minták hisztológiai elemzését szintén minden esetben szakvizsgázott patológusok végezték, a publikációk ezen része tehát a szerzők között vagy a köszönetnyilvánításban feltüntetett patológusok munkája.

A következőkben a szóhasználatot ért kritikára szeretnék reagálni:



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

Külön köszönöm, hogy a tudományos fogalmak szabatoságának használatát professzor úr kiemelte. Bár kissé más formában, de ez Berki Tímea professzor asszony bírálatában is előkerül.. A szakmai kifejezések és a szövegkörnyezet magyar nyelvű szakmai lektorálásának hiányát egy nehezen áthidalható problémának érzem. Mindazonáltal ez természetesen nem ment fel engem a kevéssé találó vagy esetleg helytelen szóhasználat terhe alól, amelyre vonatkozó kritikát készséggel elfogadom és nagyon komoly szakmai segítségnek tartom a kiigazításokat.

Kérdés: az infiltráló sejtek (CD11b/CD80) milyen sejtpopulációt jelentettek?

A CD11b/CD80 pozitív sejtpopuláció, amely elsősorban makrofágokra és dendritikus sejtekre jellemző markerek, több mechanizmuson keresztül döntő szerepet játszik a daganatellenes immunválaszban. A „Kibővített válaszokban”, írásban megküldtem az erre vonatkozó tényeket, ezúttal csak felsorolás-szerűen szeretném megemlíteni a populáció funkcióit

- ***Antigénprezentáció***
- ***T-sejt-aktiváció***
- ***Az immunválaszok szabályozása.***
- ***Az immunmemória indukciója***
- ***A tumor mikrokörnyezetének modulációja***

Összefoglalva, a CD11b/CD80 pozitív sejtpopuláció, amely főként makrofágokból és dendritikus sejtekből áll, a rákellenes immunválasz különböző aspektusait hangszereli, beleértve az antigénprezentációt, a T-sejtek aktiválását, az immunszabályozást, a memóriaképzést és a tumor mikrokörnyezetének modulációját. E populáció megcélzása vagy funkcióik fokozása ígéretes a rákellenes immunterápiás stratégiák javítására.

A pathológus munkatárs morfológiai elemzése alapján esetünkben a CD11b/CD80 pozitív sejtek valószínűsíthetően szöveti makrofágok, amelyek M1 irányú polarizálódására a CD11b



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

mellett a CD80 felszíni marker megjelenése utal, amely esetünkben is optimális tumorregressziót hozott létre.

Kérdés hogy mely IL-24 receptor vagy a/b alegység lehet ezért felelős, miután valamennyi receptora JAK-STAT jelpályán szignalizál...

Az IL-24 a kapcsolódó kutatásaim idején egy olyan citokin volt, amelyhez nagy reményeket fűztek a National Cancer Institute kutatói és sokan mások is a daganatos megbetegedések megfékezésével kapcsolatban. Azokban az években minden olyan alapkutatósi eredmény, amely az IL-24 valamely új tulajdonságát írta le, érdeklődésre tartott számot abban a tudományos közösségekben, amelyben a posztdoktori éveimet töltöttem. Mivel Joost Oppenheim intézetében, a Molecular Immunoregulation szekcióban dolgoztam, kézenfekvő volt, hogy az IL-24 kemokinetikus tulajdonságait vizsgáljam.

Napjainkban az IL-24 kemokinetikus tulajdonságaiért felelős receptor konkrét részletei még mindig nem teljesen tisztázottak. Ismeretes, hogy az IL-24 különböző receptorokon keresztül szignalizál, többek között az IL-20R1/IL-20R2, IL-22R1/IL-20R2 és IL-20R1/IL-22R2 receptorokon keresztül, és aktiválja a JAK/STAT (Janus kináz/signal transducer and activator of transcription) jelátviteli útvonalat.

Az IL-24 kemokinetikus tulajdonságai specifikus receptor alegységekkel való kölcsönhatásokat foglalhatnak magukba, de a pontos részletek a sejtes kontextustól, a szövet típusától és a kísérleti körülményektől függően változhatnak.

A „Kibővített válaszokban” a logikai kapcsolatokat részletesen kifejtettem.

Összefoglalva a crosstalk közvetett módon is előfordulhat a közös downstream effektorok, például kinázok és foszfatázok modulációján keresztül, amelyek mindkét útvonalban közösek.

Mivel jelenleg a kérdésre adandó válasza szakirodalmi adatokat nem találtam, ezért készítettem egy predikciót, amely a következő eredményre vezetett:

A kérdés megválaszolására IPA szoftverrel jelátviteli út analízist és in silico predikciós elemzéseket hajtottunk végre.

Az elemzés kétféleképpen történt:

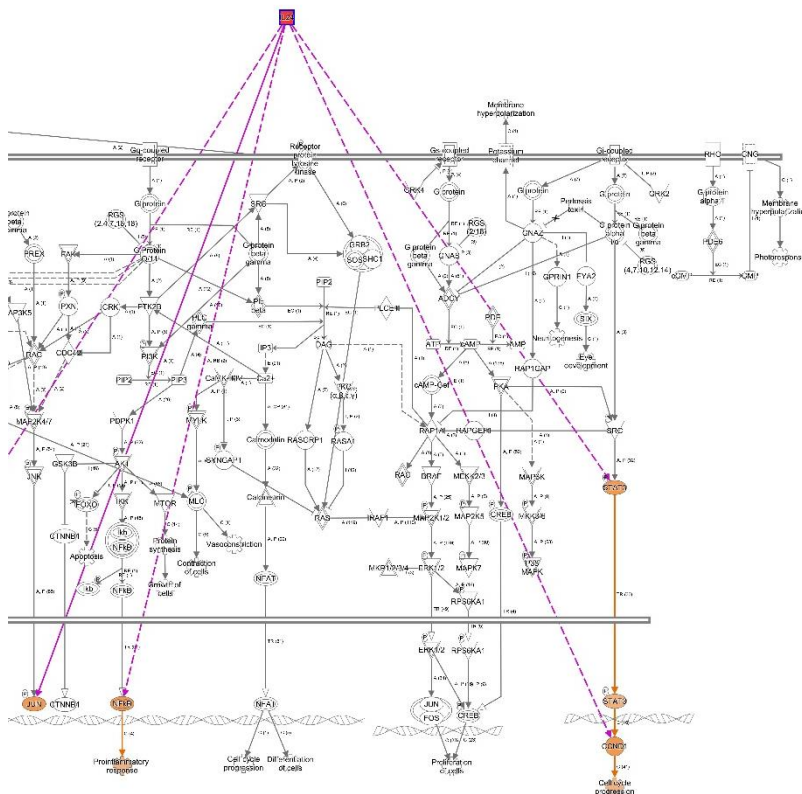
1) Csak azokat a jelutakat vettük figyelembe, melyek tagjai közötti a kapcsolat jól leírt, és melyekre kanonizáltak jelutakként hivatkozunk az élettudományokban.

2) Azokat a kapcsolatokat is figyelembe vettük, melyek az IPA "tudásbázisában" jelen vannak, de a tagok közötti kapcsolati láncot nem definiálták még kanonizált jelutakként.

A két megközelítésből származó eredmények összekapcsolhatók.

Az 1). típusú megközelítése során a G-protein alpha alegységéhez kötődő jelutakból indultunk ki (1. ábra). A vizsgálat során megkíséreltünk kapcsolatot keresni az IL-24 és G-protein alpha alegysége, vagy az IL-24 és az alpha alegységhez kötődő jelutak tagjai között.

Az ilyen típusú megközelítés rávilágított arra, hogy az IL-24-nek jelenleg nincs leírt közvetlen kapcsolata az G-proteinek alfa alegységével, viszont több olyan taggal is kapcsolatban áll



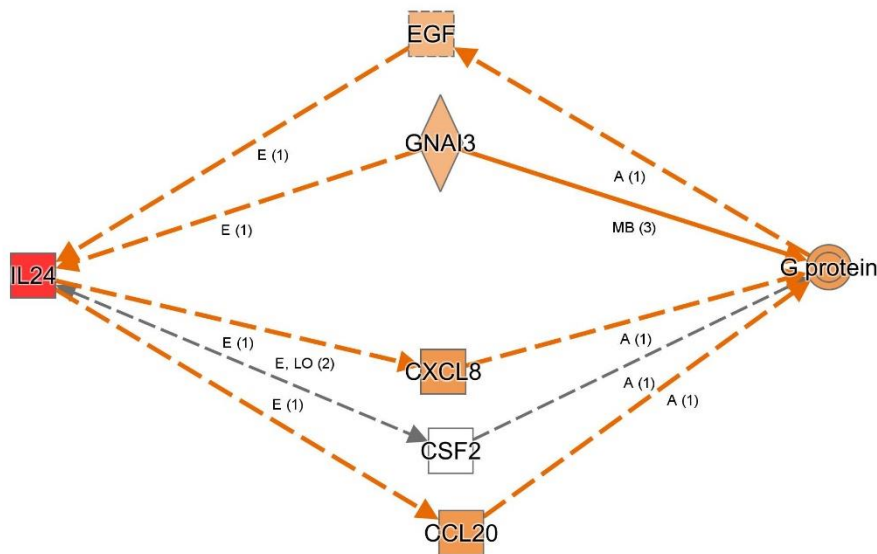
1. ábra. Az 1. típusú megközelítés eredményei.

(STAT3, CCND1, NFκB, JUN, p38 MAPK), melyek szintén részei a G protein kapcsolt receptorok jelútjainak.

A 2) típusú megközelítés

azt prediktálta, hogy a magas IL-24 szint CXCL8 (IL-8) transzkripcióhoz vezet, mely G protein aktiváláshoz vezet, és szabályozza a kemotaxist (2. ábra). Érdeemes megjegyezni, hogy az 1). típusú analízis rávilágított arra, hogy az IL-24 közvetlenül/közvetetten aktivál olyan transzkripciós faktorokat, melyek az IL-8 expressziójáért és stabilitásáért felelősek (pl NFκB, p38 MAPK, ref: PMC4598756).

IL24_Gprot_small



© 2000-2024 QIAGEN. All rights reserved.

2. ábra. A 2. típusú megközelítés eredményei.

A feltételezésünk tehát az, hogy az IL-24 nem közvetlen kapcsolatban áll a G-proteinek alpha alegységével, hanem az IL-24 olyan transzkripciós faktorokat aktivál, melyek fokozzák az IL-8 kifejeződését, ami viszont G-protein alpha alegységhez kötődő jelutakon keresztül fejt ki hatását. Az IL-24 ezen közvetett hatása a JAK/STAT szignalizáció **mellett** létezhet, mely összhangban állna az eredményeinkkel is: ugyanis kísérleteinkben a G protein pertussis toxinnal való gátlása nem redukálta a migrációs értékeket arra a szintre, amit a tenyésztő folyadékkal való kezeléskor tapasztaltunk. Tehát az IL-24 migrációra gyakorolt hatását csupán



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

az egyik ágon gátolhatja a pertussis toxin: -- azt az ágot, amely az IL-24 -> IL-8 -> G protein alpha tengelyen jöhet létre.

A predikció hasonló, közvetett potenciális kapcsolatra hívja fel a figyelmet az IL-24 és a G protein kapcsolt receptorok aktivitása között a CCL20 (Chemokine ligand 20) közreműködésével.

Kérdés: A következő vizsgálat az egér B16 melanóma ECV/exosoma termelés elemzése és jellemzése volt. Sajnos nem lehet semmit tudni arról hogy ez a melanóma melyik típusú emberi melanómagenetikai megfelelője? Mi a driver onkogénje? (BRAF, NRAS, KIT???)

A p16^{Ink4a} és p19^{Arf} tumorszuppresszor fehérjék nem fejeződnek ki a B16F1 sejtekben. A p19^{Arf} és a p16^{Ink4a} expressziójának elvesztése a B16 sejtekben az említett génekben az 1a, 1b és 2 exonok egyidejű deléciójának köszönhető. A B16-sejtvonalakban nem mutatható ki mutáció egyik N-ras-ban sem.

Továbbá a B16 sejtvonalakhoz hasonlóan számos emberi daganatos megbetegedésben, beleértve a melanómákat is, az INK4a/ARF lókuszbán az 1a, 1b és 2 exonok homozigóta deléciója történik meg, vagy a közös 2. exonban olyan változások következnek be, amelyek mind a p16^{INK4a}, mind a p14^{ARF} fehérjéket inaktíválják.

A PTEN fehérje elvesztése szerepet játszik az emberi melanomagenézisben. Immunoblotting-kísérletek azonban azt mutatták, hogy az összes egér melanoma-sejtvonal hasonló mennyiségű PTEN-t expresszált, ami azt jelzi, hogy a PTEN elvesztése nem játszik szerepet az egér melanoma kialakulásában (doi:10.1038/sj.onc.1207405).

A következőkben Professzor úr azon észrevételére szeretnék reagálni, mely szerint :”Az ECV-k elemzésekor számos fehérjét találtak amelyeket IPA analízisnek vetett alá. A fehérjékközött számos melanosomális volt (DCT, tyrosinase, TYRP1, MREG, PME2) amit az IPA nemvett észre.”

Harmati Mária és munkatársai által közölt Scientific Report cikkben az említett DCT, TYR, TYRP1 megtalálható a dolgozatom II-vel jelölt részében, az említett publikáció 3. ábráján.



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

Minden bizonnyal hiba volt ezt az ábrát a dolgozat I. fejezetében nem kiemelni, viszont amennyiben minden, általam fontosnak tartott részletét kifejtettem volna tárgyalt cikkeknek, a disszertáció terjedelme irreálisan növekedett volna. Ezért választottam azt a megoldást, hogy a fontosnak tartott ábrák egy részét csak a dolgozat II. fejezetében lelheti fel az olvasó. Bár munkánk során a lehető legteljesebb fehérjelistákkal dolgoztunk, előfordulhat, hogy hiányoznak olyan proteinek, amelyek melanoszómális eredetűek. Mindamelllett, hogy vizsgálatunknak nem volt célja a melanoszómális fehérjék teljes felderítése, meg kell jegyezzem, hogy az IPA beállításainál mi olyan opciót választottunk, amely kizárólag megfelelő számú és minőségű kísérletes eredményekkel bizonyított adatbázisokat használ. Amennyiben az általunk használt igen szigorú parametrizálás értékét nem éri el valamely fehérje előfordulásának igazolása, az IPA nem sorolja be a predikciók közé. Mindazonáltal Professzor Úr által említett fehérjék szerepe kiemelt lehet, így részemről hiba volt céltalan nem rákeresni a hiányzó fehérjékre.

Kérdés: milyen kapcsolat lehet az ECV-k termelése és a melanosoma képzés között a melanóma sejtekben?

Számos EV sejtípus-specifikus. Jó példa erre a melanoszóma, amelyet kizárólag a melanociták termelnek. Hasonlóan az exoszómákhoz, ezek is az endoszómális membránból származnak, kettős membrán határolja, méretük kb 500 nm. Részt vesznek a melanin szintézisében, tárolásában és szállításában (doi:10.1242/jcs.040667). A melanoszóma biogenezise négy szakaszban zajlik. Az EV-k bioszintéziséhez, szállításához és felszabadításához hagyományosan kapcsolódó fehérjék, mint a RAB fehérjék (doi:10.1111/febs.15453), CD63, SNARE és BLOC komplexek (doi:10.1111/pcmr.12931) részt vesznek a melanoszóma biogenezisében, de más EV-k biogenezisében is. Számos specifikus markert tartalmaznak, mint például a tetraspanin CD63, premelanoszómális fehérje (PMEL), tirozináz, tirozinázzal kapcsolatos fehérje 1 és 2 (TRP1, illetve TRP2), amelyek közül néhányan részt vesznek a melanin szintézisében.

Kérdés: Az ECV-kben emellett számos MIR-t is azonosított, amelyek között a let család is megjelent, amelyek a RAS onkogén inhibitorai.

Vajon ez azt jelenti hogy ezek a RAS jelpálya modulációjáért lennének felelősek?

Amennyiben az EV-k let tartalmának és a RAS modulációjának lehetőségeit vizsgáljuk, kijelenthetjük, hogy az EV-k let tartalma befolyásolhatja a RAS jelátviteli pályát. Az első olyan



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

funkcionális bizonyítékot, amely a miRNS-ek deregulációja és egy kifejezett onkogén útvonal közötti molekuláris kapcsolatot igazolta, 2005-ben publikálták, amikor Slack és munkatársai beszámoltak a let-7 miRNS-család tagjainak a RAS-család onkogénjeinek aktiválásával járó downregulációjának fontosságáról (doi:10.1016/j.cell.2005.01.014). A vizsgálat kimutatta, hogy a KRAS, NRAS és HRAS mRNS-ek 3' UTR-jei több komplementer let-7a kötőhelyet tartalmaznak. A let-7 emelkedett expressziója valóban csökkentheti a RAS fehérje kifejeződését. Ezzel szemben a let-7 downregulációja a poszt-transzkripció kontroll elvesztéséhez vezethet, ami RAS overexpresszióját és aktivációját is okozhatja. Ez a vizsgálat döntő jelentőségű volt annak bizonyításában, hogy a miRNS-ek aberráns expressziója fontos szerepet játszhat a tumorok iniciálásában és progressziójában, és megnyitotta az utat az olyan vizsgálatok előtt, amelyek a miRNS-ek részvételét kiterjesztették a daganatos betegségek minden fázisára.

Kérdés: melanóma ECV-k valódi transzformációt okoztak MSC sejtekben?

A szakirodalom szerint, mikor a tumorsejt eredetű EV-k megváltoztatják egy normál sejt osztódási képességét, morfológiáját, metabolizmusát, génexpressziós mintázatát, a daganatsejtekre jellemzőbb irányba, malignus transzformációról beszélhetünk. A dolgozatban összefoglalt eredmények szerint a melanoma eredetű EV-k hatására, a kezelést követően 72 órával kimutatható volt a sejtek proliferációs kapacitásának növekedése, a TNF által indukált sejthalál gátlása, a megváltozott génexpressziós mintázat, illetve nem publikált, pilot eredményeink szerint megváltozott a sejtek metabolizmusa is. Az in vivo eredmények alapján az az álláspontom, hogy az EV-k az MSC-k malignus transzformációját idézik elő.

Észrevétel: A jelölt azt állította hogy itt az MSC-k onkogén átprogramozódása következett be mert a melanóma onkogének jelentek meg az MSC-kben mRNS és fehérje szinten. Az onkogén szót meglehetősen szabadossággal használta a jelölt. Ezek elsősorban proto-onkogének, NRAS, MET, KIT valamint szupresszor gén RB1. A kettő között a differencia az hogy az onkogének mutáltak vagy amplifikáltak.

A válaszban megjelölt Nature portfólió definíciója alapján bátorítottam az „onkogén” kifejezést használni, mely szerint: „Az onkogén fehérjék az onkogének (dizregulált vagy aktivált gének) által kódolt fehérjék, amelyek potenciálisan daganatot okozhatnak. A transzkripció faktorok, kinázok és növekedési faktorok onkogén fehérjéknek tekinthetők, mivel



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

általánosságban részt vesznek a sejtnövekedéshez, túléléshez, differenciálódáshoz és programozott sejthalálhoz (apoptózis) vezető jelzőrendszerekben." (Nature portfólió, <https://www.nature.com/subjects/oncogene-proteins>)

Munkánk során onkogén fehérjének nevezett molekulák EV-k által indukált mRNS szintjének változását mértük, vizsgálataink nem terjedtek ki e génekben esetlegesen bekövetkezett mutációk vizsgálatára. Véleményem szerint nem szükséges ezen gének mutációja ahhoz, hogy a potenciálisan tumoros megbetegedést indukáljanak, elegendő ezen, a sejtproliferációban szerepet játszó fehérjék szignifikánsan megemelkedett expressziója.

A szakirodalom szerint a PD-1 transzkripciója az NFAT, STAT, c-Fos, NF- κ B transzkripció faktorok közreműködésével történik. Ezek a transzkripció faktorok az EV-k protein és miRNA tartalma alapján IPA által azonosított ERK1/2, és AKT útvonalokon keresztül aktiválódnak.

Észrevétel: MSC daganat nem jelent meg, szóval nem transzformálódtak malignusan.

Valóban a transzformáció kifejezés helyett szerencsésebb használni a progresszió kifejezést, hiszen a melanoma sejtvonal önmagában már malignusan transzformálódott, de annak progresszív (áttétképző) kapacitása változtatható volt. Nagy kérdés, hogy a multiplex áttétes betegeknél az egyes szervekben látott áttétek vajon ugyanolyan viselkedésűek-e? Valószínűleg nem, az áttétek közötti funkcionális különbségek, vagy a helyi (szervspecifikus) premetastaticus niche egyik tényezője lehet az EV-k általi információ átadás.

Kérdés: A DOXO átkerülhetett az ECV-vel a kezelt daganatsejtekből?

A dolgozat tartalmi korlátai miatt a kérdéskört nem tárgyaltam, azonban a közleményben bemutattuk erre vonatkozó vizsgálatainkat, miszerint a vezikulákba csomagolt doxorubicin koncentrációja a citosztatikus stressz esetén alacsonyabb a medián letális dózis 10%-ánál. A Doxo sEV izolátumok doxorubicin tartalmát fluoreszcencia spektroszkópiával mértük egy 0-1000 nM koncentrációtartományt lefedő doxorubicin kalibrációs görbe mellett. A Ctrl sEV-eket háttérként használva a Doxo sEV-k doxorubicin-koncentrációja 14,735 nM-nek adódott. Ezért nem zárható ki, hogy a sEV-k átvihetik a doxorubicint a termelő sejtekből a recipiens sejtekbe, de a doxorubicin medián letális dózisa (LD50) 100 ng/ml a melanómasejtek esetén (doi:10.3892/ol.2012.578), és a Doxo sEV szuszpenzió, amellyel a sejteket kezeltük



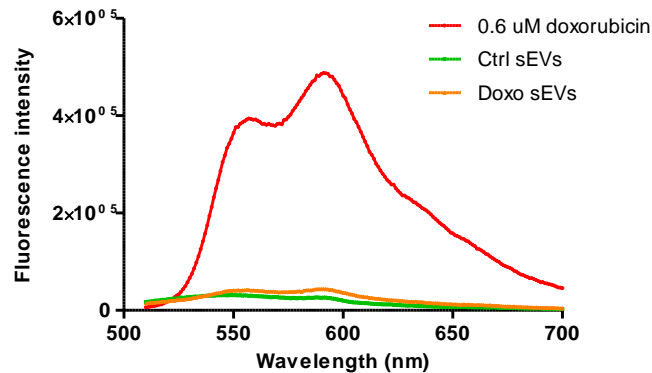
Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Természettudományi és Informatikai Kar
Immunológiai Tanszék

Tanszékvezető: Dr. Körmöndiné Dr. Buzás Krisztina



H-6725 Szeged, Korányi fasor 6., E-Mail: kormondine.buzas.krisztina@med.u-szeged.hu; kr.buzas@gmail.com

mindösszesen 8 ng/ml doxorubicint tartalmazott, ezért a kezelt sejtekre gyakorolt hatása elhanyagolhatónak tekinthető, de nem zárható ki teljesen.



3. ábra A 0,6 μM doxorubicin-oldat (az sEV donorsejtek stresszkezelésére használt koncentráció), a Ctrl sEV-ek (háttérként) és a Doxo sEV-ek fluoreszcencia spektruma. Az sEV-izolátumokat a recipiens sejtek kezelésére használt koncentrációban mértük.

Végezetül szeretném megköszönni Tímár József professzor úrnak, hogy elvégezte az értekezés bírálatát. Precizitásával és megjegyzéseivel hozzájárult ahhoz, hogy a későbbiekben más szemszögből tekintve is tervezzük és elemezzük a kísérleteinket, illetve az eredmények interpretációjának minőségi fejlesztéséhez.

Szeged, 2024. 04. 10.

Dr Buzás Krisztina