

A bírálóbizottság értékelése

A Jelölt téziseiben összefoglalt tudományos eredmények a tumor és mikrokörnyezetének interakcióiról, a tumor mikrokörnyezetében lévő sejtek átprogramozási lehetőségeiről, illetve a tumor kommunikációs stratégiáiról szolgáltatnak új adatokat. A Jelölt kiemelten foglalkozik az extracelluláris vezikulák daganatokkal kapcsolatos patológiás szerepével, illetve lehetséges diagnosztikai értékével és terápiás felhasználhatóságával. Ezek alapján a bíráló bizottság a Jelölt értekezésének tudományos eredményeit újszerű, előremutató, kivételesen értékes és akár jövőbeli diagnosztikai, illetve terápiás fejlesztések alapjául szolgáló eredményeknek tartja.

A Jelölt tudományos eredményei 7 saját közleményen alapulnak, melyek színvonalas, elfogadott tudományos értékű nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. Így a bíráló bizottság a Jelölt téziseit új és hiteles adatokat tartalmazó tudományos eredményeként fogadja el.

A bíráló bizottság által elfogadott új tudományos eredmények és tételes értékelésük:

1. Egér melanoma modellben a hőinaktivált *Chlamydomytila pneumoniae* ismételt intranazális alkalmazása csökkentette a melanóma tüdőáttéteit M1 irányba történő makrofág polarizáció elősegítése révén.
 - A Jelölt ezen eredményei rámutatnak arra, hogy mintázatfelismerő receptorok ligandumaival befolyásolhatók a tumor-asszociált sejtes elemek funkciói és ennek eredményeként akár antitumorális immunválaszok is kialakíthatóak.
2. Az IL-24 citokin képes a mieloid sejtek migrációját fokozni G-fehérje kapcsolt receptoron keresztül a MAPK/JAK jelátviteli útvonalak aktiválása révén.
 - A Jelölt igazolta az IL-24 daganatellenes hatását, ezzel újabb, lehetséges terápiás célpontot azonosított, mely hozzájárulhat a melanóma és más típusú daganatok gyógyítási stratégiáinak bővítéséhez.
3. A melanoma-sejtekből származó extracelluláris vezikulák a malignusan transzformálódott sejtekhez hasonló jelátviteli útvonalak és molekulák, mint például PD1 kifejeződését indukálják mezenchimális eredetű őssejtekben, ami mRNS és fehérje szinten egyaránt kimutatható.
 - A Jelölt bizonyította, hogy a daganatos szövetekből felszabaduló extracelluláris vezikulák részt vehetnek a daganatos progresszió fokozásában, így a daganatellenes terápiák szempontjából is fontos lenne figyelembe venni az extracelluláris vezikulák által közvetített hatásokat. Továbbá a melanóma eredetű extracelluláris vezikulák PD1 checkpoint gátló receptor kifejeződést indukáló hatása fontos eredmény a melanóma terápiájában széles körben használt PD1 és PDL-1 specifikus antitest-terápiák szemszögéből is.
4. Környezeti stresszorok - például kemoterápiás szerek - hatására a melanoma sejtekből felszabaduló extracelluláris vezikulák mennyisége, valamint mikroRNS és fehérje profilja is megváltozik, ami befolyásolja a célsejtek sejtciklusát, elősegíti a daganatsejt migrációját, valamint megváltoztatja a mikroszövet képzési kapacitását.

- A Jelölt eredményei rámutatnak arra, hogy a terápiás szerek hatásainak tanulmányozását érdemes kiterjeszteni az intercelluláris kommunikációban résztvevő vezikuláris rendszerre is, ugyanis a daganatterápiás szerek vezikulákra kifejtett hatásai közvetett módon kihathatnak a sejtes válaszokra is.
5. Központi idegrendszeri tumorok esetében a szérumból izolált extracelluláris vezikulák MMP9 tartalma prognosztikus értékkel bír.
- A Jelölt ezen eredményeként lehetővé válhat a malignus elváltozások biopszia nélkül történő diagnosztizálása és a tumor progresszió vagy relapszus nyomon követése.
6. Központi idegrendszeri tumoros elváltozásokban szenvedő betegek szérumaiból izolált extracelluláris vezikulák Raman spektroszkópiás módszerrel történő vizsgálata alkalmas a betegcsoportok szövettani diagnózison alapuló csoportokba sorolására.
- Mivel a Jelölt által vizsgált Raman-spektroszkópia alapú diagnosztikai módszer jelenleg 80% körüli hatékonysággal képes a betegcsoportok elkülönítésére, a bíráló bizottság a Jelölt ezen eredményeit előremutató, az extracelluláris vezikula alapú diagnosztikai módszer fontosságát és hatékonyságát megalapozó adatoknak tekinti. Ugyanakkor a Jelölt kutatócsoportja által beállított módszer tökéletesítése további kutató-fejlesztő munkát igényel.

Összefoglalva a bíráló bizottság a Jelölt téziseiben összefoglalt tudományos eredményeket elfogadja, új és hiteles eredményeknek tartja, amelyek jelentős ismeretekkel bővítik tudásunkat az extracelluláris vezikulák tumor/sztróma kommunikációjában betöltött szerepéről. A bíráló bizottság megítélése szerint a Jelölt eredményei nem csak az alap kutatás terén kiemelkedőek, hanem néhány esetben klinikai alkalmazásuk is megvalósíthatónak tűnik. Mindez fontos előrelépést jelent a szérumból izolált extracelluláris vezikula alapú diagnosztikában.