

## A bírálóbizottság értékelése

Tombác Dóra kutatói munkássága magas színvonalú, nemzetközileg is elismert. Kutatásai a molekuláris virológia és transzkriptomika határterületén helyezkednek el, és elsősorban a vírusok génexpressziójának komplexitását, szabályozását, valamint a gazdasejt-vírus kölcsönhatások mechanizmusait vizsgálják. A pályázó több évtizedes következetes kutatói tevékenysége során egy olyan önálló tudományos programot épített fel, amely a legmodernebb genomikai és bioinformatikai módszerekre támaszkodik, és e technológiák hazai adaptálásában úttörő szerepet játszott. Az értekezés módszertanilag megalapozott és adatokban rendkívül gazdag munka. A bemutatott eredmények újszerűek, és nemzetközi szinten is jelentős hozzájárulást jelentenek a virális transzkriptomika fejlődéséhez.

A Jelölt, a Bizottság által elfogadott új tudományos eredményei:

1. Bevezette és rutinszerűen alkalmazza az úgynevezett harmadik generációs nukleinsav-szekvenálási eljárásokat, amelyek lehetővé teszik a hosszú, egybefüggő nukleotidszekvenciák közvetlen leolvasását. Ezeket a technikákat elsőként adaptálta különféle vírusok, elsősorban herpeszvírusok RNS-transzkriptumainak vizsgálatára. A szekvenálási adatok feldolgozását saját fejlesztésű bioinformatikai eszközök segítik.
2. A különböző vírusok – többek között a Bovine alphaherpesvirus 1 (BoHV-1), a Vaccinia vírus (VACV), a Pseudorabies vírus és a Herpes simplex vírus – teljes transzkriptomjának szekvenálása és annotálása új, eddig nem ismert transzkriptumokat, alternatív promóter- és terminátor-motívumokat, valamint splice variánsokat és nem kódoló RNS-molekulákat tárt fel. Ezek az eredmények megerősítették, hogy a virális génexpresszió jóval összetettebb, mint amit a genomikus információ önmagában előrevetít.
3. A transzkripció start- és végpontok nukleotid-pontosságú feltérképezése lehetővé tette a promóter- és poliadenilációs jelek predikcióját, továbbá a transzkriptomok dinamikájának kinetikai vizsgálatát. Ennek révén meghatározta, hogy az egyes vírusedények a fertőzés különböző szakaszaiban milyen időzítéssel íródnak át, valamint sikerült több, funkcionálisan eltérő transzkript-izoformát azonosítani.
4. A herpeszvírusok esetében a replikációs origókkal átfedő vagy azok közelében elhelyezkedő transzkriptek a kísérleti eredményei alapján a vírus replikációjának szabályozásában játszhatnak szerepet. Ezen megfigyelések nyomán egy olyan belső, a transzkripció és a replikáció kölcsönhatásán alapuló szabályozó mechanizmus létezését feltételezi, amely a két folyamat közti interferencia feloldását biztosíthatja.
5. A gazda-vírus interakciók elemzése során a BoHV-1 és a VACV fertőzések hatására a gazdasejtek génexpressziós mintázataiban jelentős átrendeződést mutatott ki. Több, az antivirális válaszban, valamint az RNS-metabolizmusban és alapvető sejt-folyamatokban szerepet játszó gén expressziója megváltozott, ami a fertőzésre adott komplex sejt szintű válaszra utal.