



SEMMELWEIS EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Élettani Intézet
Dr. Enyedi Balázs

Opponensi vélemény

Dr. Lontay Beáta

„A miozin foszfatáz szerepe és szabályozása fiziológiás és patológiás sejtfolyamatokban”
című MTA doktori értekezéséről

Dr. Lontay Beáta értekezése a szerin/treonin-specifikus protein foszfatázok közül kiemelten a miozin foszfatáz (MP) szerepét és szabályozását vizsgálja több, egymástól látszólag távoli, de a sejtváz-dinamika és jelátvitel szempontjából szorosan összekapcsolódó biológiai folyamatban. A dolgozat központi kérdése, hogy az MP – valamint annak regulátor fehérjéje, az SMTNL1 – miként járul hozzá a neurotranszmitter-kibocsátás, a génexpresszió, a sebgyógyulás, az izomadaptáció, a reprodukció és az anyagcsere-folyamatok finomhangolásához, illetve bizonyos kórfolyamatok (tumorgenezis, inzulinrezisztencia, hyperthyreosisos izomgyengeség) kialakulásához.

A disszertáció a klasszikus MTA-doktori szerkezetet követi, egy lényegre szorítkozó bevezetés gyorsan képbe hozza az olvasót: miért fontos a miozin-foszfatáz, és miért érdemes akár egy egész kutatói életművet a vizsgálatára építeni. A nagyobb irodalmi áttekintés megfelelő háttérrel ad a reverzibilis foszforiláció, a PP1/miozin-foszfatáz rendszer és az SMTNL1 működéséről. Módszertanilag a kutatás igen sokrétű: sejtvonalaktól állatmodelleken át a biokémiai, sejtbiológiai és metabolikus vizsgálatokig lefed mindent, ami a célkitűzésként megfogalmazott kérdések megválaszolásához szükséges. A dolgozat gerincét az „Eredmények és megbeszélésük” fejezet alkotja, ami több nagy blokkban vázolja a miozin-foszfatáz rendszer működését az idegrendszerben, kromatin-szerveződésben, majd a bőr és sebgyógyulást követően egy SMTNL1-izom-anyagcsere-hormonháztartás tengely bontakozik ki, több esetben a terhesség biológiáját vizsgálva. Jól látszik a munka belső íve: nem szertefoszló mozaikok, hanem egy nagyobb koncepció összefüggő szálaiként áll össze a munka.

A disszertáció 13 *in extenso* közleményen alapszik, melyek egy évtizedet meghaladó kutatómunkából származnak (2012–2024), és rangos, lektorált nemzetközi folyóiratokban kerültek közlésre. A publikációk között egy összefoglaló tanulmány szerepel, a többi eredeti

kutatási közlemény. A disszertáció alapját képező publikációk mindegyikében meghatározó szerzői szerepet töltött be a jelölt, ami hűen tükrözi a bemutatott eredményekhez való érdemi hozzájárulását.

A közlemények összesített impakt faktora 59,591, az ezekre kapott nyilvános idézők száma összesen 220, ami egyértelműen jelzi a munka nemzetközi láthatóságát és szakmai elismertségét. A közlemények jelentős része D1 besorolású folyóiratokban jelent meg, köztük olyan, a szakterület szempontjából meghatározó lapokban, mint a *Journal of Biological Chemistry*, *Biochimica et Biophysica Acta*, *Scientific Reports* vagy a *Journal of Neurochemistry*.

A publikációk tematikusan koherens módon járulnak hozzá a miozin foszfatáz és a smoothelin-like protein 1 szerepének megértéséhez fiziológiás és patológias folyamatokban, és összességében jól alátámasztják a disszertáció tudományos megalapozottságát, melynek legfontosabb **új tudományos eredményei a következők:**

1. A miozin-foszfatázról kimutatja, hogy nemcsak a kontraktilitás, hanem a szinaptikus vezikuláris forgalom kulcsszereplője is: a SNARE-komplex komponenseinek foszforilációs szabályozásán keresztül közvetlenül befolyásolja a neurotranszmitter-kibocsátás hatékonyságát.
2. Részletesen leír egy nukleáris jelátviteli tengelyt, melyben a miozin-foszfatáz, a Rho-kináz, a PPM1B és a PRMT5 együtt szabályozzák a hisztonmódosításokat és a tumorsuppresszor gének expresszióját, ezzel a kromatin-szintű génszabályozást közvetlenül összekapcsolva a tumorgenezissel.
3. A bőrre vonatkozó eredmények alapján a miozin-foszfatáz az epidermális sejtek proliferációjának, migrációjának és differenciációjának hangolója, ami meghatározza a sebgyógyulás ütemét és minőségét, és potenciális célponttá teszi krónikus sebek és fibrotikus folyamatok esetén.
4. Az SMTNL1-t kettős funkciójú szabályozóként azonosítja: a citoplazmában a miozin-foszfatáz gátlójaként hat a kontraktilis apparátusra, míg a sejtmagban nukleáris receptorok kofaktoraként a kontraktilis és metabolikus gének, illetve a mypt1 gén expresszióját irányítja.
5. Az SMTNL1 génkiütése inzulinrezisztens, glikolitikusabb izomfenotípussal és kedvezőtlen reprodukzív kimenetellel jár, és a jelátviteli adatok alapján az SMTNL1 több ponton is beleszól az inzulin/PI3K/Akt út működésébe, illetve a glükózfelvételbe.
6. Végül megmutatja, hogy az SMTNL1 a pajzsmirigyhormon-indukálta izomátalakulás és izomgyengeség fontos modulátora, és a kontraktilis fehérjék szabályozásán keresztül közvetíti a hyperthyreosis jellegzetes izomváltozásait.

Eredményei együttesen jelentősen bővítik ismereteinket a miozin foszfatáz és regulátor fehérjéi (különösen az SMTNL1) fiziológiás és patológias szerepéről, és új, potenciálisan terápiásan is hasznosítható jelátviteli csomópontokat azonosítanak.

Kérdéseim a következők:

1. **Az MP neuronális szerepével kapcsolatban:** A SNAP-25 Thr138 defoszforilációjára és a SNARE-komplex stabilitására vonatkozó adatok főként a glutamáterg rendszer kapcsán mutatják ki az eredményeket. Van-e okunk feltételezni, hogy a MP/ROK-SNAP-25 szabályozás eltérő módon érvényesülne GABAerg vagy modulátoros (dopaminerg, kolinerg) szinapszisokban?

Továbbá, ismert-e olyan központi idegrendszeri betegség, melyben MP-specifikus Ser/Thr targetált oldalláncok (pl. SNAP-25 Thr138) mutációja okozza a betegséget?
2. **PRMT5 szabályozás és nukleáris lokalizáció:** A PRMT5 foszforilációjának és a hiszton-arginin-metiláció változásának bemutatása után adódik a kérdés, hogy milyen lokalizációs szabályozása van a miozin-foszfatáznak: milyen mechanizmus szabályozza a nukleáris transzlokációját? Ez a szabályozás a holoenzim szintjén is megtörténhet, vagy az egyedi alegységek szintjén zajlik külön-külön? Esetleg egy lokalizációt befolyásoló beavatkozás hatékony lehet terápiás megközelítésként?
3. **Sebgyógyulás:** Az adatok meggyőzően mutatják, hogy a MP aktivitásának gátlása rontja, míg fokozása gyorsítja a re-epitelizációt. Milyen kockázatokkal járna, ha ezt krónikusan, tartósan fokoznánk? Terápiás szempontból hogyan lehetne ezt a hatást bőrspecifikusan elérni?
4. **SMTNL1 terhességi hatások, új izomadaptációs útvonalak:** A terhességhez kapcsolódó izomadaptációban az eredmények alapján az SMTNL1 kulcsszerepet játszik. Elkülönítették-e, hogy a terhesség alatt megfigyelt izom-fenotípus mennyiben tisztán SMTNL1-függő, és mennyiben függ hormonális változásoktól (pl. fokozott progeszteron hatástól)?
5. **Inzulinrezisztencia és izomrost-összetétel okozati viszonya:** Az SMTNL1-KO egerekben leírt inzulinrezisztencia és az izomrost-típus átrendeződése szorosan együtt jár. Végeztek-e részletes funkcionális méréseket (pl. *in vivo* terheléses tesztek), amelyek megmutatják, hogy az SMTNL1-függő átrendeződés milyen tényleges teljesítménybeli előnyökkel vagy hátrányokkal jár?

Van-e adat arra, hogy az SMTNL1 hatása mennyire specifikus a vázizomra, és mennyire terjed ki más inzulin-érzékeny szövetekre (zsír, máj)? Izomspecifikus SMTNL1-

manipulációval (pl. izom-specifikus KO) mennyire lenne szétválasztható a primer izomadaptációs folyamat és a szisztémás metabolikus válasz?

6. **SMTNL1 mint terápiás célpont:** Az SMTNL1/MP tengely célzott modulálását potenciális terápiás stratégiának tekinthetjük inzulinrezisztencia vagy hyperthyreosisos izomgyengeség esetén. Milyen fő kockázatokot látna egy ilyen kezeléssel kapcsolatban (pl. kontraktilis funkció megváltozása, aritmia, vázizom-fáradékonyság)?

Az SMTNL1 széles szöveti expressziója (izom, endometrium, endokrin szervek) miatt adódik a további kérdés, hogy egy esetleges SMTNL1-célzott terápiás megközelítés (pl. kis molekulás modulátor, peptid) hogyan tudná biztosítani a kívánt szerv- és szövetspecifitást, elkerülve a nemkívánatos mellékhatásokat más szervekben.

Összességében az értekezés témaválasztása időszerű, és szorosan illeszkedik a jól jegyzett nemzetközi szakirodalomhoz. A Jelölt a miozin foszfataz és az SMTNL1 szerepét több, első ránézésre távoli, ám a sejt-váz-dinamika és a jelátvitel szempontjából szorosan összefüggő biológiai folyamatban tárta fel, és ezáltal több, koncepcionálisan új összefüggést tárt fel.

Az alkalmazott módszertan korszerű, sokrétű, a vizsgált kérdésekhez jól illeszkedő; az értekezés felépítése, terjedelme és formai megoldásai megfelelnek az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek, a nyelvi és stilisztikai hibák elhanyagolhatók.

Az értekezés és az alapjául szolgáló kutatómunka mindenben megfelel az MTA doktora cím odaítélésével kapcsolatban támasztott feltételeknek, ezért javaslom a nyilvános vita kitűzését és melegen támogatom Dr. Lontay Beáta számára az MTA doktora cím odaítélését.

Végezetül szeretnék gratulálni a magas szintű kutatómunkához, és további sikeres munkát kívánok!



Dr. Enyedi Balázs
Egyetemi docens

Budapest, 2025. 12. 30.