

Válasz Prof. Dr. Vékey Károlynak, az MTA doktorának
„LÉZERES MINTABEVITELRE ÉPÜLŐ TÖMEGSPEKTROMETRIÁS
MÓDSZEREK FEJLESZTÉSE ÉS ALKALMAZÁSA BIOAKTÍV
VEGYÜLETEK VIZSGÁLATÁBAN” című MTA doktori értekezésemről készített
opponensi bírálatára

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Vékey Károly professzor úrnak, hogy elvállalta doktori munkám bírálatát, illetve időt és energiát áldozva elkészítette opponensi véleményét disszertációmról. Őszintén köszönöm a méltató szavakat, a kritikai megjegyzéseket és az MTA doktori disszertációm nyilvános vitára bocsátásának támogatását.

Az opponens megjegyzéseire és kérdéseire adott válaszaimat az alábbiakban foglalom össze:

Megjegyzések:

Disszertációm készítésekor próbáltam kiemelni a legfontosabb eredményeimet és fókuszáltan kezelni azokat. Elfogadom opponens úr azon véleményét, hogy ezt a szándékomat nem minden esetben sikerült megvalósítanom, és néhol „a fontos nem válik el a kevésbé jelentőstől”.

Egy analitikus munkája mindig igazodik, kell, hogy igazodjon az éppen aktuális biológiai, klinikai problémákhoz. Disszertációm heterogén felépítése tükrözi széles, talán túlzottan széles érdeklődési körömet és a munkásságom alatt élem tárult analitikai problémák sokszínűségét. Elismerem, hogy ez a heterogenitás nehezíti az olvasó és kiváltképp az opponens dolgát hiszen könnyen elveszíthető a kitűzött cél. Doktori munkám készítésénél számomra talán a legnehezebb feladat a szelektálás és a fókusz megtartása volt, főként azért, mert a doktori mű készítője saját logikája mentén halad és minél több tudományos eredményt szeretne bemutatni. Aktív tanárként fontosnak tartom az érthető, olvasmányos leírást, viszont elismerem, hogy dolgozatomban néhol hajlamos voltam túlmagyarázni dolgokat, míg máshol éppen elmaradhatott a kellő mélységű konklúzió. Opponens úr őszinte véleménye segít elsajátítanom és főként a jövőben alkalmaznom a „a kevesebb néha több” örökérvényű elvet.

Kérdések:

1. Igen, sikerült kimutatnom olyan fehérje és lipid kapcsolatokat, amelyek a daganatos folyamatokkal összefüggésbe hozhatók. Ilyen például a 71., 72., 73. ábrákon bemutatott LPC és PC eloszlása, valamint a lizofoszfolipid lipáz A1 (LYPLA1) enzim expressziós szintje. Az eredmények alapján a neoplasztikus régióban megfigyelt lizofoszfolipid depléció közvetlen összefüggésbe hozható az LYPLA1 expressziójának növekedésével. A fej-nyaki régiót érintő tumoros elváltozásokból 5 egyéntől gyűjtött szöveti mintát vizsgáltam. Ezek közül a 63., 64., 65., 67., 69., 70., 71. ábrákon ugyanabból a mintából származó szövetmetszetek, míg a 66. és a 73. ábrákon további két mintából származó eredményeket mutattam be. A MALDI képkalkotási tömegspektrometriás és immunhisztokémiai eredmények teljes mértékben reprodukálhatóak voltak. A több

ábrán (63., 64., 65., 67., 69., 70., 71.) is bemutatott szövetszövet heterogenitása és nagysága miatt kiválóan alkalmas volt a különböző szövetszöveti struktúrák (neoplasztikus régió, neostroma, egészséges régió, hiperplasztikus epithelium, lásd 63. ábra) morfológiai és molekuláris jellemzőinek részletgazdag bemutatására. Ezen a szövetszöveten megfigyelt molekuláris változások jellemezték a többi mintát is.

Az 5 egyénből származó mintákat kétféle MALDI mátrix (CHCA, SA) jelenlétében is lemértem, az ismétlések száma 2-2 volt.

A képkalkotási tömegspektrometriás eredmények statisztikai értékelését a Bruker ClinProTools szoftverével végeztük el. A 65. ábrán mutatom be a tumoros és egészséges szövetszöveti területekre jellemző, azonos mennyiségű pixelből származó (ROI1 és ROI2) spektrumok statisztikai vizsgálatának eredményeit. A főkomponens analízis alapján jól látszik a két terület közötti szignifikáns spektrális különbség az S100A8 és A9 fehérjék eloszlását illetően. Hasonló eredményeket reprezentál a 69. ábra, melyen a kiválasztott lipidekre jellemzően mutatom be a lokális statisztikai különbségeket.

2. Köszönöm opponens úr kérdését, és úgy gondolom, hogy a korai embrionális fejlődés képkalkotási tömegspektrometriás vizsgálata tényleg a legizgalmasabb témák egyike. A blasztociszta fejlődése és endometriális implantációja talán a legösszetettebb és leglátványosabb biokémiai folyamat. Az embrionális szövetszövetminták vizsgálata azért is nagyon fontos része a disszertációnak, mert a speciális horizontális metszési sík miatt az uterusban lévő embriók mindegyike egyszerre látható a MALDI képeken megerősítve a kiváló reprodukálhatóságot.

A LAESI technika lenyűgöző lehetőségeket biztosít a képkalkotási vizsgálatok számára, de sajnos nem volt alkalmam az embrionális minták LAESI vagy fsLAESI elemzésére, amelyet a jövőben szeretnék pótolni. Itt ragadnám újra meg az alkalmat, hogy még egyszer hálámat fejezzem ki Dr. Vértés Ákos professzor úrnak, aki a LAESI technika kifejlesztőjeként alkalmat adott a közös együttműködésre. A LAESI alkalmazásának hatalmas előnye az atmoszférikus *in-vivo* vizsgálatok lehetősége és az optikai szál segítségével megvalósítható kiváló, sejtszintű térbeli felbontás. Ezzel együtt a vizsgálatokhoz nem szükséges MALDI mátrix így a kis molekulatömegű metabolitok és az embrionális fejlődésben meghatározó jelentőségű anyacseretermékek vizsgálata is lehetséges a segítségével.

Megjegyezném, hogy az egérembriókkal kapcsolatban végeztem nanoDESI vizsgálatokat, de ezeket az eredményeket még nem közöltük, így dolgozatomban sem mutattam be.

Még egyszer szeretném megköszönni opponens úr méltató szavait és disszertációm pozitív bírálatát. Őszintén megvallva, opponens úr véleményének végén említett három személyes megjegyzése számomra olyan megerősítés, amelyre egész további munkásságom alatt büszkeséggel fogok gondolni!

Bízva válaszaim elfogadásában és azok pozitív elbírálásában, tisztelettel:

Pécs, 2026. február 26.



Dr. Márk László