

**Bírálat Bíró Tamás „Sejtfelszíni receptorok és jelátviteli rendszerek szerepe a sejtproliferáció szabályozásában” című, az Akadémia Doktora cím elnyerésére benyújtott értekezéséről**

Bíró Tamás Akadémia Doktora cím elnyerésére benyújtott munkája 22 db, 2000-tól a 2009-ig terjedő időszakban megjelent tudományos közleményben közölt eredményeinek összefoglalása tézisek formájában. Az összegzés mintegy 20 oldal terjedelmű, amihez a szerző csatolta feldolgozott közleményei különlenyomatait. A 22 közleményből 2 összefoglaló (e kettő a két legmagasabb IP értékkel (15,7 és 9,3) rendelkező folyóiratban megjelent munka), a további 20 primer kísérleti eredményeket közlő. Közülük a pályázó hatban első, vagy megosztott első szerző, tizenötben pedig levelező szerző. A közlemények együttes impakt faktor értéke 101,8. Ezen adatok alapján megállapítható tehát, hogy a tudományos tevékenység eredményességét jelző mutató számokat tekintve Bíró Tamás eredményessége mind a közlemények számát és minőségét, mind az ő meghatározó szerepét tekintve azok elkészültében, messzemenően meghaladja az Akadémia Doktora cím elnyeréséhez támasztott követelményeket.

A közleményekben és tézisekben összefoglalt munka három egymással összefüggő, de tematikailag elkülönülő területen folyt. Ezek közül az első a vanilloid receptor (TRPV1: tranziens receptor potenciál vanilloid-1 ioncsatorna) expressziójának és szerepének vizsgálatát jelentette. A vanilloid receptor kísérleti rendszerekben vizsgált expresszióját és szerepét tárgyalja 8 közlemény, valamint további kettő a receptor expresszióját daganatos mintákban. Három közlemény (2 + 1) a második téma, az endocannabinoidok szerepének vizsgálatára vonatkozik, további 8 (6+2) pedig különböző PKC izoformák előfordulására és szerepére. Összesítve tehát a 20 primer adatot közlő munkából 16 kísérleti rendszeren, 4 pedig daganatokban ill. más klinikai kórképekben vizsgálja a három kérdéskört, azaz a vanilloid receptor expressziót, endocannabinoid előfordulást és PKC izoformákat.

Mindhárom vizsgált problémakör érdekes, időszerű és érdeklődésre számottartó. Bizonyítja ezt elsősorban az eredményeket közlő folyóiratok színvonala. De ugyanennek bizonyítékát látom abban is, hogy alapkutatói eredményeit a szerző azonnal kapcsolja a napi klinikai gyakorlathoz és munkáiban ajánlásokat tesz új felismerései gyógyászati alkalmazhatóságainak lehetőségeire.

A tézisekben ismertetett munka eredményei a TRPV1 ioncsatorna előfordulásának és szerepének vizsgálatában: Elsőként mutatta ki e csatorna expresszióját humán bőr neuroektodermális és mezenchimális sejtípusain, valamint bőrfüggelékek különböző sejtpopulációin. A TRPV1 ioncsatorna sejt és szőrnövekedést szabályozó szerepét vizsgálta izolált humán szőrtüsző modellen, faggyúmirigy-eredetű sejteken (szebociták) és egérmodell alkalmazva. E rendszereken tett megállapításai, hogy: a TRPV1 aktiválása gátolja a hajszál hosszúnövekedését, csökkenti a szőrtüsző keratinocitáinak proliferációját és fokozza ezeknek a sejteknek az apoptózisát. A TRPV1 aktiválás csökkentette a hajciklus pozitív hatású szabályozóinak termelődését, míg a szőrnövekedést gátló faktorok expressziója emelkedett.

A knock-out egér modell használatával kapott eredmények a fentiekkel összhangban, a TRPV1 központi szerepére utalnak a haj- és szőrnövekedés gátlásában.

Megállapította továbbá, hogy a faggyúmirigy sejtekben a TRPV1 aktiváció gátolja a lipidtermelést és egyes, a lipidanyagcsere szabályozásában szerepet játszó transzkripciós faktorok és szabályozó molekulák expresszióját. Ugyancsak elsőként mutatta ki humán monocita-eredetű dendritikus sejteken a TRPV1 jelenlétét, és megállapította, hogy a csatorna aktivációja gátolta a dendritikus sejt irányú differenciációt, a sejtek fagocitotikus aktivitását, pro-inflammatórikus citokinekkal kiváltott érést, gátolta egyes gyuladós citokinek

termelődését és fokozta az anti-inflammatórikus IL-10 szintet. Mindezek alapján azt a következtetést tette, hogy a TRPV1-vel kapcsolt jelátviteli útvonal gyulladásgátló hatással rendelkezik.

Vizsgálta a továbbá TRPV1 csatorna szabályozását rekombináns TRPV1-et kifejező heterológ rendszerekben. Megállapította, hogy e kísérleti rendszerekben az eredményeket erősen befolyásolja a rendszer természete. Ennek ellenére kimutatta neutrofinok TRPV1 csatorna szenzitizáló hatását. Továbbá, hogy az orvosi gyakorlatban alkalmazott tramadol fájdalomcsillapító a TRPV1 agonistájaként működhet. Megállapította továbbá, hogy a csatorna nem csak a sejt felszínén fordulhat elő, hanem intracelluláris  $Ca^{2+}$  raktárak membránjaiba is beépülhet.

Az endokannabinoid rendszert (ECS) lipid természetű endokannabinoid vegyületek (anandamid, 2-arachidonoil-glicerol), az ezeket szintetizáló és lebontó enzimek, és az érzékelő receptorok együttese alkotják. Ez utóbbiaknak az idegrendszerben előforduló típusai (CB1: G-protein kapcsolt kannabinoid receptor), és az immunrendszerre jellemző (CB2) típusai ismertek. Ugyanakkor a TRPV1 csatorna is képes kannabinoidok hatásainak közvetítésére. A pályázó kimutatta endokannabinoidok termelődését szőrtüszőben. Megállapítja, hogy az anandamin gátolja a hajszál elongációt és a szőrtüsző keratinociták proliferációját, ugyanakkor apoptózist indukál a szőrtüszőben. A hatást a CB1 receptor közvetíti. Bár az endokannabinoid a TRPV1 csapornát is aktiválja a két hatás egymástól független, azaz szinergista módon hat a szőrtüszőben a TRPV1 és a CB1 receptorok közvetítette szignalizáció. Mindkettő gátló. Faggyúmirigyekben az endokannabinoid a CB2 receptoron át hat és a zsírtermelésben játszik szerepet. Ez a hatás a bazális zsírtermelés fenntartásához szükséges.

A disszertáció harmadik témaköre protein kináz C izoenzimek vizsgálata. Az izoenzimek előfordulását és szubcelluláris lokalizációját vázizom sejtek differenciációja során és forbol-12-mirisztát-13-acetát (PMA) kezelést követően vizsgálta és azt a következtetést tette, hogy a PMA vázizomnövekedést gátló hatásának közvetítésében a PKC specifikus izoformái játszanak szerepet. Kimutatta az nPKCdelta központi szerepét az IGF-I hatás közvetítésében vázizom sejtekben.

Keratinocitákban is vizsgálta a PKC izoformák előfordulását és a HaCaT sejtek proliferációjára kifejtett hatását. Megállapította, hogy a PMA eltérő módon hatva az egyes izoformákra, gátolja a HaCaT sejtek proliferációját és differenciálódásukat indukálja. Olyan HaCaT sejt vonalakat hozott létre, amelyek különböző PKC izoformákat expresszálnak és ezek vizsgálatával megállapította, az egyes izoformák szerepét proliferáció és apoptózis indukcióban. E kísérletek eredményeit SCID egerekbe injektált módosított keratinociták daganat képző képességének vizsgálatával is megerősítette.

A tézisek befejező részében a pályázó a vizsgált jelátviteli molekulák szerepét ill. előfordulását tárgyalja humán megbetegedések egyes típusaiban. Megállapításai, hogy nyelv laphámkarzinómában és pre-kanzerózus sejtekben a TRPV1 szintézis erősen megemelkedik, Az emelkedés szintje azonban nincs összefüggésben a a tumor malignitásának fokával.

Posztatakarzinómában a TRPV1 és CB1 expresszió jelentősen fokozódik. A TRPV1 expresszió szintje jól korrelál a daganat grádusával (a malignitás fokával), a CB1-é nem. De az utóbbi benignus prosztata hiperpláziában mutat magas expressziót. Ezek alapján arra következtet, hogy ezek a receptorok meghatározó szereppel bírhatnak a humán prosztata daganatos folyamatok kialakulásában.

A PKC izoformák előfordulását húgyhólyag karcinómában vizsgálata és az a következtetése, hogy az enzim egyes izoformái meghatározó szereppel bírhatnak a patogenezisben.

A PKC izoformákat vizsgálta továbbá autoimmun betegségben szenvedők perifériális vér mononukleáris sejtjeiben. Eltéréseket talált és megállapította, hogy a klinikai javulást eredményező kortikoszteroid kezelés az egészséges kontrolhoz közelíti a legtöbb PKC izoforma expressziójának szintjét.

Az eredmények alapján a dolgozatban javaslatokat tesz a feltárt összefüggésekből következő klinikailag hasznosítható eljárások lehetséges kidolgozására.

A tézisek rövid összefoglalása az eredményeknek, amelyek a bevezetőben említett publikációkban már közlésre kerültek. A kísérleti adatokat bemutató ábrák, módszerek leírása a közleményekben szerepel, melyeket a közlést megelőzően szakterületi referensei bíraltak és elfogadtak. Véleményük a bíráló számára is meggyőző és bizonyítja a munka értékét, valamint a levont következtetések helyállóságát.

Kérdéseim:

1. A tézisben közöltek alapján nem értek teljes mértékben egyet azzal a következtetéssel, hogy „a TRPV1 és CB1 molekulák meghatározó szereppel bírhatnak a humán prosztatata daganatos elváltozásainak kialakulásában”.

Kérem kommentálja e kérdést a tekintetben, hogy

A, ismertek-e olyan daganatos elváltozások, amelyekben a szóbanforgó két receptor valamelyikének oki szerepe megalapozottan feltételezett?

B, ha igen, akkor milyen típusú megváltozás funkció nyeres, vagy funkció vesztés az, ami a tumoros állapotban jellemzőn előfordul?

C, ha nem ismert ilyen tumor, akkor is mondja el véleményét kérem, hogy várhatóan milyen változással módosulva és a tumor kialakulásának melyik fázisában játszhatnak szerepet e receptorok daganatokban!

2. Kérem adjon egy rövid áttekintést a PKC izoformák eredetéről!

Összegezett véleményem, az hogy Bíró Tamás MTA Doktori cím elnyerésére benyújtott munkájában nemzetközi vonatkozásban is jelentős, új eredményeket foglal össze. Eredményeit a szerző modell kísérleti rendszereken végzett új ismeretekre irányuló felfedező kutatás során nyerte, de ezen eredményekből több – mint erre rámutat – hozzájárulhat a klinikai gyakorlat egyes kérdéseinek megoldásaihoz.

A tézisekben közölt munka messzemenően meghaladja az MTA Doktora cím odaítélésének feltételeként támasztott követelményeket. Nyilvános védelemre bocsátását és a cím odaítélését javaslom és támogatom.

Szeged, 2011 márc. 23.

Dr. Boros Imre Miklós  
tanszékvezető egyetemi tanár