

**Bírálati vélemény Homolya László „Humán ABC transzporterek funkcionális vizsgálata”  
című doktori értekezéséről**

Az ABC transzporterek a fehérjék egyik leggyik legrégebbi és legnépesebb csoportját alkotják. Transzmembrán fehérjék, melyek az ATP hidrolízise során felszabaduló energiát fordítják számos élettani folyamat véghezviteléhez. Homolya László értekezésében néhány kiválasztott ABC transzportert jellemez, melyek között volt ami a tumorok multidrog-rezisztenciáért felelős és olyan is, amely a lipid anyagcserében játszik szerepet.

Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű előírt formai követelményeinek. Az értekezés alapjául a szerző 13 közleményét jelzi, melyek közül kettőnek első és négynek utolsó szerzője. Az említett 13 közleményen túl 20 közleményt is jelöl a jelölt.

A mű közel 100 oldal terjedelmű, magyar nyelven íródott, igényesen szerkesztett, apróbb elütésektől eltekintve, hibátlanak mondható. Az irodalmi áttekintést egy rövid, jól tagolt „Célkitűzések” fejezet követi, melynek 7 alpontjában pontosan meghatározza az elvégzett vizsgálatok céljait. A következő fejezet az „Alkalmazott módszerek”, mely mindössze 3 oldalnyi terjedelmű, hisz a szerző a csatolt közleményekben részletesen bemutatja az alkalmazott technikákat. A fejezet rövid volta ellenére a szerző rendkívül széleskörű jártasságot mutat a biokémiai technikák tárházában.

A metodikai fejezetet az értekezés legfontosabb, több mint 52 oldalas fejezete az „Eredmények és diszkusszió” című követi. Az értekezés végén az új eredmények összefoglalása található. Természetesen a formai követelményeknek megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék és a rövidítések jegyzéke, illetve az érdemi rész után a szerző tagolt publikációs jegyzéke is.

A pályázó és munkatársai leírták, hogy az MRP1 is vizsgálható calcein assay segítségével. Ezen vizsgálat alkalmazásával kimutatták, hogy bizonyos drogokat az MRP1 glutation-konjugátumként pumpál ki a sejtől, míg vannak olyan szerek, melyek transzportja független a glutationtól. Akut mieloid leukémiában a kemoterápiára adott válasz tekintetében az MDR fenotípus prognosztikai jelentőségű.

Kimutatták, hogy a sejtmembrán koleszterin-tartalma jelentős mértékben, reverzibilisen és szelektíven befolyásolja az ABCG2 transzportaktivitást. Az ABCG1 fehérjéről leírták, hogy apoptózist indukál makrofágokban és néhány egyéb sejtípusban.

Az értekezéshez kapcsolódó kérdéseim:

1. Mivel az ABC transzporterek egy része fontos szerepet játszik a koleszterin eltávolításában és exportjában különböző sejtekben, egyebek mellett a jelölt által vizsgált ABCG1 és ABCG2, így felvetődik a kérdés vajon ezek az ABC transzporterek aktivitásai hogyan befolyásolják a "lipid raft"-ok kialakulását illetve a bennük lévő receptor rendszerek működését?
2. Az ABCG1 indukálta koleszterin export makrofágokból HDL-be és szerepet játszik a foszfatidil szerin exportjában is. Az ABCG1 overexpressziója apoptózist indukál különböző sejtekben, pl. makrofágokban. Így felvetődik a kérdés, hogy ezen a transzportereknek aktivációja szerepet játszhat-e betegség kialakulásában, vagy a tünetek súlyosbodásában?
3. Ismert, hogy mono-ADP-ribóz, mely a PARP és a PARG közös működése során képződik és PARP aktiváció során is megnő a mennyisége, gátolja az ABC transzporterek egy részét pl. pl. P-glikoprotein (Dumitriu et al. *Cell Death Differ.* 2004, 11, 314-20.)  
Így a PARP aktivációnak illetve ennek a gátlásának fontos szerepe lehet az ABC transzportek aktivitásának a szabályozásában. Jelenleg több mint 50 humán vizsgálat folyik PARP inhibitorokkal rákos betegeken, így ezen hatások jelentősek lehetnek az ABC transzporterek működésének a szabályozásában. Érdekes lenne tudni, hogy vajon a jelölt által vizsgált ABC transzporterek is érzékenyek-e mono-ADP-ribóz-ra, és így vajon ezek is regulálhatók-e PARP aktiváció és gátlás által.
4. Korábbi adatok mutatják, hogy PARP-1 KO tumor sejtekben a P-glikoprotein expressziója jelentősen megnő (*J Cell Biochem.* 2005 Aug 1;95(5):1012-28). Vajon ez a hatás érvényes-e a jelölt által vizsgált ABC transzporterekre is, vagy ezek expressziója PARP-1 független-e?

Összefoglalva, a benyújtott értekezés alapján megállapítható, hogy Homolya László jelentős tudományos tevékenységet végzett. Az ABC transzporterek vizsgálatával nemzetközi viszonylatban is jelentős eredményeket ért el és ezekről formai és tartalmi követelménynek megfelelő értekezést készített.

Javaslom tehát Homolya László értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén számára az MTA Doktora cím megítélését.

Pécs, 2011. november 2.

Dr. Sümegei Balázs