

Opponensi vélemény

Ivics Zoltán: „*Relics from the Past: Molecular Biology and genetic applications of Resurrected DNA Transposons in Vertebrates*” című, az MTA Doktora fokozat elnyerésére benyújtott dolgozatáról

Ivics Zoltán a fenti cím elnyerése érdekében egy komoly terjedelmű (169 oldalas), rendkívül gondosan szerkesztett angol nyelvű disszertációt tett le az asztalra.

A dolgozat az összefoglalt kutatási eredményeket két fő irány, két fő célkitűzés köré csoportosítja:

1/ a „feltámasztott” transzposonok molekuláris biológiája és a transposase-enzim mediálta folyamatok jellemzése,

2/ a transzposonok használata gének bevitelére gerincesekben.

Érdeemes követnünk ezt a felosztást, és így vizsgálni az elért eredményeket.

1/ Sikerült létrehozni egy „szintetikus” transzposont rendszert, a Sleeping Beauty-t (SB), amely precíz transzpozícióra képes; Megállapították, hogy a gazda génjei közül melyek aktivitása változik a transzposon-rendszerrel való kölcsönhatásban, és rámutattak a NHJE (non-homologous end joining) pathway fontos szerepére; Megállapították, hogy az IR/DR elemek CpG metilációja serkenti a transzpozíciót; Leírták, hogy az SB-inszerciója a genomba nem helyspecifikus, hanem random; Ugyancsak létrehozták a Frog Princess (FP) nevű, más előnyös tulajdonságokkal rendelkező transzposont rendszert; Sikerült a humán genomban egy mariner-típusú inaktív transzposont azonosítani, és életrekelteniük. Ennek mobilizációs mechanizmusa némiképp eltér a korábban megismertektől. Még egy további transzposon a zebrahal genomból is előkerült, amely szintén aktiválhatónak bizonyult.

2/ Számos előnyös tulajdonságú SB-alapú vektort illetve lényegesen aktívabb transzpozáz enzimet állítottak elő, amelyek igéretes eszközöknek bizonyultak a gerinces genomokba való génbejuttatásában. Kifejlesztettek egy az FP transzposonon alapuló stabil RNS-interferencia módszert, amely segítségével effektív gén-csendesítés érhető el; számos technikai fejlesztés valamint a saját maguk illetve mások által kifejlesztett transzposon rendszerek módszeres összevetését végezték el; biztonságosabb transzposon-

variánsakat konstruáltak; Kidolgozták a genom egy kitüntetett, specifikus helyére irányított inszerció mósszertanát.

A világraszóló siker röviden: a fentebb röviden felvázolt eredményeknek köszönhetően mára a transzpozon-alapú mutagenézis, gén-csapdázás, génterápia és a bio-medicinális kutatások-fejlesztések számos egyéb területe tett óriási lépéseket előre.

A dolgozatban összefoglalt munka tehát eredeti gondolatokon alapul, és rendkívül jelentős, előrevivő eredményeket hozott (a jelen- és a jövő idejű forma is idekivánkozik).

A dolgozat maga igényes mű, egyszerűen jó kézbe fogni, jó olvasni, ahol szükséges a legmagasabb szintű ismeretterjesztő stílussal találkozunk az olvasó (ilyen az Introduction első része). Érdekes szerkesztés, hogy az Introduction a maga majd 60 oldalnyi terjedelmével valóságos kézikönyvként funkcionál, amely kiváló up-to-date áttekintését adja a mozgó genetikai elemekről szerzett ismereteknek. Mivel ezen ismeretek jelentős része a szerző munkásságának köszönhetőek, ezek is említésre kerülnek itt, mintegy megelőlegezve a következő nagy fejezetben részletesen dokumentált eredményeket. Ez a megoldás elegáns, és nagy mértékben járul hozzá a dolgozat érényéhez. A Results and Discussion a disszertáció alapjául szolgáló cikkeknek megfelelően 14 fejezetre tagolódik. Ez teljes mértékben elfogadható, mert a szerkezet nem a cikkek megszületésének a sorrendjét követi, hanem a kutatás, a felfedezések logikáját, így világosan követhető, hogy az egyes közlemények eredményei hogyan épülnek egymásra. A Summary 7 oldala az elért eredmények pontos áttekintését nyújtja, ezek számosak és jelentősek (nagy részüket a bíráló elején áttekintettem).

Az egész dolgozat méltó ez elért eredményekhez. Külön kiemelem az ábrák kimagaslóan informatív voltát és esztétikumát. Az opponens számára nagyon rokonszenves, hogy az első ábra Barbara McClintock fényképe egy tarka kukorica-csővel a kezében, fejhajtás a mozgó genetikai elemek felfedezője előtt. Az opponens pedig a mű szerzője előtt emeli meg a kalapját.

A disszertáció a tézisfüzet szerint 14 eredeti, nemzetközi folyóiratban megjelent közleményen alapszik. Tehát ezek között a pályázó nem sorolta fel az igen sikeres review-közleményeit. A felsoroltak közül Ivics Zoltán kettőben első, a többi tizenkettőben pedig utolsó szerző. Érdemes megemlíteni, hogy ezek közül számos igen magas idézettséget ért el (Cell 1997; 530 idézetnél tart). A listán azonban egy számomra

megoldhatatlan talányba ütköztem: a VI. sz. Jursch (2010) közlemény „to be submitted“ megjelöléssel szerepel. Ezt a publikációt azonban az irodalmi adatbázisokban nem sikerült fellelnem (a Medline és az ISI adatbázisokban). A dolgozat 3.1.3. fejezete, amely a CpG metiláció regulációs hatását tárgyalja, korrekt módon mutatja be ezeket az eredményeket. Kérdésem tehát, hogy ezek az eredmények megjelentek-e publikációban? Felteszem, hogy igen, és a „*Mobile DNA*“ talán egy könyvet, vagy egy új, még az adatbázisokban fel nem sorolt folyóiratot vagy egy időszakos kiadványt jelöl.

Következő kérdésem a 3.2.5. fejezetben leírt „*Targeted Sleeping Beauty transposition in human cells*“ fejezethez kapcsolódik. A humán genomba irányuló helyspecifikus inszerció a modern molekuláris biológia/medicina régi álma. A fejezet számos, saját kísérleteken alapuló szellemes kísérleti stratégiáról számol be, amelyek közül a „hatékonyság“ alapján a szerző a „protein-protein interaction between a targeting protein and the SB transposase“ mellett tör lándzsát. A módszer előnye, hogy a transposase enzim teljes aktivitásában működik, valamint valóban létrejön az irányított inszerció. A dolgozatban azonban nem találtam adatokat a specificitás mértékére.

Összefoglalva: a rendkívüli igényességgel összeállított dolgozatban kiemelkedő értékű eredeti felfedezésekről és az azokon alapuló, célszerűen fejlesztett alkalmazásokról kapunk képet.

Javasolom a mű nyilvános vitára való kitzűzését és a mű elfogadást.

Váradai András, az MTA doktora

2012. január 23.