

Opponensi vélemény Dr. Igaz Péter „Endokrin daganatok és immun-neuroendokrin kölcsönhatások molekuláris, bioinformatikai és klinikai vizsgálata” című doktori disszertációjáról

A munka szöveget, ábrákat és táblázatokat egységes felépítésben tartalmaz, 167 gépelt oldal, melyet a jelölt saját munkáinak irodalomjegyzéke és 368 irodalmi hivatkozás tesz teljessé. Felépítésében a doktori munkáknál megszokott szerkezetet követi. Jól követhető és áttekinthető logikai felépítésű, az ábrák és táblázatok jól kiegészítik a szöveges részeket.

Helyesírási hibát, elírást alig tartalmaz, megfogalmazása, nyelvhasználata választékos. Az elírásra példa a 86. oldalon a címben „A mellékvesekéreg rosszindulatúságát...” helyesen: „A mellékvesekéreg daganatok rosszindulatúságát...”, vagy a 84. oldalon a 28. sorban „követlen” helyesen: közvetlen, vagy a 100. oldalon a „...saját mellékvese daganatokon végzett” kifejezésben a saját szó után a vessző hiányzik. A vonalas ábrák helyenként nehezebben olvashatók, a szöveges részek a sötét színű alapon kevésbé különülnek el a háttértől. Mindez a munka olvashatóságát, értékelhetőségét nem zavarja.

Kérdések:

1. A 20. oldalon írja, hogy a sporadikus mellékvese daganatokban az IGF-2 fokozott expressziója a legkonzekvensebben észlelt eltérés. Lehet-e ennek az a funkciója, hogy az (ugyancsak jelenlevő) IGFBP-2-ről az IGF-1-et leszorítva emeli a hozzáférhető IGF-1 mennyiségét az (ugyancsak fokozottan expresszált) IGF-1R számára?
2. A hálózattopológiai analízis során a c-myc-et azonosította, mint a mellékvesekéreg carcinoma patogenezisének lehetséges központi elemét. Csökkent expressziót mért. Más daganatokban fokozott c-myc expresszióról számoltak be. Figyelembe véve, hogy az eltérés - irányától függetlenül – a daganatképződésnek valószínűleg nem korai lépése, hogyan értékeli ezt az ellentmondást?
3. A dolgozat többi fejezetéhez lazábban kapcsolódó része a GnRH neuronok vizsgálata. Mi a véleménye, lehet-e az oncostatin-M receptor a GnRH neuronokon egy, a „non-thyroid illness syndrome” analógiájára létrejövő, a gonadotrop tengelyt érintő szindróma substrátuma?
4. Saját vizsgálatait, eredményeit, és az irodalomban található adatok alapján várható-e valamelyik azonosított miRNS terápiás alkalmazás a mellékvese daganatokban? Ha igen, milyen potenciális akadályokat, nehézségeket lát az alkalmazhatóság útjában és ezek megoldhatók-e? Hogyan lehet biztosítható a szövetspecifikus hatás?

Különösnek érdekesnek tartom az immun-komplement eltéréseket a mellékvese daganatok funkcionális genetikai metaanalízise során. Erre az eredményre valószínűleg a szerző sem számított. A munka jól bizonyítja, hogy a rendelkezésre álló információtömeg, ismeretanyag bioinformatikai analízisével számos új következtetéshez lehet jutni. A munka jellegéből adódik az is, hogy az új adatok mögött nem minden esetben volt lehetőség a patogenetikai

összefüggések tisztázására. Ennek jó példája a hisztaminnal, receptoraival és a szintézis enzimeivel foglalkozó fejezet, mely számos, korábban az irodalomban vitatott kérdést egyértelműen megválaszol, ugyanakkor ennél nagyobb számú új kérdést vetnek fel a jelölt eredményei.

Kérdéseim, megjegyzéseim és felvetéseim a munka lényegét nem érintik. Kiváló munka. Úttörő, ugyanakkor a korai alkalmazásokra jellemző módon, számos technikai nehézséget felvető és megoldó úton jár a micro-RNS vizsgálatokkal. Különösen fontos eredmény itt a miRNS szövetspecifikus mellékvese expresszió karakterizálása. Hasonlóan érdekes és fontos a steroid hormon receptor *in silico* azonosított variánsainak térbeli modellezése, mely ugyancsak bizonyítja, hogy a rendelkezésre álló ismeretanyag új megközelítésével értékes adatok nyerhetők.

A dolgozat számos értékes új adatot tartalmaz, melyeket a jelölt neves nemzetközi folyóiratokban publikált. Az új megállapítások fejezetben felsorolt eredményeket elfogadom.

Igaz Péter a klinikai endokrinológia és a molekuláris genetika jeles, nemzetközileg elismert képviselője. Doktori munkájában jelentős tudományos eredményeket mutat be. Teljesítménye alapján messzemenően alkalmas az MTA doktora cím elnyerésére. Nyilvános vita kitűzését, a mű elfogadását javaslom.

Debrecen, 2012. szeptember 4.

Dr. Nagy Endre
egyetemi tanár