

Bírálat

Dr. Mezey Éva „Bone marrow derived stem cells in health and disease” c. doktori értekezéséről

Dr. Mezey Éva a Doktori Tanács szabályzatának lehetőségével élve eddigi tudományos tevékenységének összefoglalását tézises formában nyújtotta be az MTA doktora cím megszerzésére. Tudományos közleményeinek nagy száma, és ezek jelentős impakt faktora indokoltta teszik ezt a formát. Az MTMT adatbázis alapján a saját közlemények száma 205, független idézetek száma:13123, összegzett impakt faktor: 942, Hirsch index 61 – és ezek az imponáló mutatók gyorsan növekednek, a jelölt aktív tudományos tevékenységének köszönhetően.

A doktori értekezéshez kiválasztott 3 PNAS, egy Nature Medicine, egy Lancet, egy Stem Cells, egy Clinical and Experimental Allergy, valamint egy Biology of Blood and Marrow Transplantation cikkek tudományos közléltre gyakorolt jelentős hatását mutatja az ezekre kapott több mint 2300 független citáció.

Ilyen teljesítmény után valóban nem sok további információt adott volna egy klasszikus kiállítású doktori értekezés. A rövid forma áttekinthetően és gyakorlatilag hibátlan kivitelezésben mutatja be a főbb gondolatokat, lépéseket, és megfigyeléseket, beleértve a gyakorlati felhasználás lehetőségeit is.

Ezek után mint az értekezés bírálójának nemigen marad más feladatom mint a jelölt eddigi munkájának méltatása és néhány további kérdés feltevése a témával kapcsolatban.

Mezey Éva számos közleménye közül a fenti nyolc cikket összegzett értekezésében. Ezeket a közleményeket két téma köti össze: a csontvelői eredetű sejtek regenerációban betöltött szerepe, különös tekintettel a központi idegrendszer regenerációjára, valamint ezen sejtek immunszabályozó tulajdonságai.

A téma rendkívüli jelentőségét mutatja, hogy jelenleg több mint kétszáz klinikai kipróbálás folyik mezenchimális őssejtek felhasználásával, és az első gyakorlatban engedélyezett őssejt terápia a mezenchimális őssejtek immunmoduláló hatását kihasználva a szervátültetési kísérletek támogatására ez év áprilisában került bevezetésre Kanadában.

Noha az első közleményeket a csontvelői őssejtek központi idegrendszeri átalakulásáról kétkedés fogadta, és technikai, mérési hibák lehetősége is felmerült, az elmúlt években bebizonyosodott, hogy megfelelő környezeti ingerekre a különböző őssejtek a vártnál rugalmasabban tudnak reagálni, átalakulni. Az idei orvosi-életteni Nobel-díj a testi sejtek átalakíthatóságának felfedezéséről szólt, Yamanaka módszerével a testi sejtekből is lehet őssejteket készíteni. Mezey Éva munkássága a csontvelői őssejtek átalakulási képességéről úttörő jellegű volt, és jelentősen hozzájárult a terület fejlődéséhez. Az egér kísérletektől a human gyógyításig hosszú út vezet, és az 1997-es közlemény óta eltelt időszak még mindig nem hozott megoldást a neurodegenerációs folyamatok őssejtes gyógyítására a központi idegrendszerben.

Mezey Éva kutatásai során számos esetben jelentős újdonságokat szolgáltatott a tudományos fejlődéshez.

A dolgozatban tárgyalt kutatások új eredményei között kiemelkedő:

- 1) Annak kimutatása, hogy a csontvelői eredetű sejtek képesek bejutni az agyba, és ott főképp glia-sejtekké és kis számban neuronokká alakulni. Patkány, majd egér kísérletekben, végül emberben sikerült a technikai nehézségek dacára kimutatni ennek a lehetőségét, a nőnemű befogadó szervezettel ellenkező nemű, Y-kromoszómát hordozó csontvelői sejtek segítségével. Egérben agyi infarktus indukálása után sikerült kimutatni, hogy a csontvelői eredetű sejtek az új erek kialakításában jelentős szerepet töltenek be, ezzel csökkentve az infarktus méretét.

Ennek gyakorlati felhasználását jelentősen módosított csontvelői sejtek bejuttatása a központi idegrendszerbe, mint enzimatikus, differenciációs faktor termelő sejtek, terápiás célokra.

- 2) A keringésben található csontvelői eredetű sejtek szerepét vizsgálva egér modellben elsőként bizonyították a méh epithéliumban ezen sejtek beépülését, és különösen vemhesség során nagyon jelentős szerepüket. Azóta mások igazolták ezen megfigyelést az emberi szervezetben is – ennek a megfigyelésnek az endometriózis kórfejlődésének megértésében lehet szerepe.
- 3) A szájnyálkahártya és a nyálmirigyek sejtjeiben csontvelő, vagy hematopoetikus őssejt transzplantáción átesett női betegekben szintén sikerült kimutatni a férfi donorokból származó sejteket – valószínűleg a hematopoetikus őssejtek transzdifferentiációjának köszönhetően. A gyakorlatban ez a szájnyálkahártya és nyálmirigy regenerációs gyógyításának lehetőségét teremtheti meg.
- 4) A mezenchimális őssejtek immunrendszer moduláló hatását vizsgálva szepszis egér modellben kimutatta, hogy csontvelői őssejtek hozzáadása a szepszises tüdőben a makrofágokra gyakorolt hatásával növelte a túlélést. A hatásmechanizmust is sikerült felderíteni, a csontvelői sejtek PDG2 termelése növelte a makrofágok IL-10 termelését, és így azok gyulladás csökkentő hatásra tettek szert. A neutrofil sejtek a szervekben kevesebb oxidatív kárt okoztak, viszont a keringésben megnövekedő számuk segítette a baktériumok elpusztítását. A gyakorlatban ezek az eredmények a szepszis kezelésében a csontvelői őssejt terápia lehetőségét vetik fel.
- 5) Indukált allergia modellben kimutatta, hogy a kísérleti egerekben a csontvelői sejtek a tüdőben csökkentették az eozinofil sejtek számát és az allergiás citokinek és Ig termelődést. A csontvelői sejtek és a hízósejtek interakciójának hatásmechanizmusát is sikerrel derítette fel, ahol a csontvelő-eredetű sejtek az EP4 receptoron keresztül csökkentették a hízósejtek aktiválódását. Ennek gyakorlati jelentősége lehet az allergiák és az asztma kezelésében.

A fenti új tudományos eredmények a jelölt iskolateremtő, meghatározó jelentőségű tudományos munkásságát bizonyítják.

Kérdéseim a következők:

- 1) Az őssejt terápia lehetőségeinek során gyakori kérdés, hogy vajon mekkora a sejtek által termelt parakrín faktorok és a niche-re gyakorolt pozitív moduláló hatások szerepe, és ezek mellett mekkora a sérült területen tartósan megmaradó és funkcionális beépülő sejtek aránya és szerepe. Kérdésem, hogy vizsgálatai alapján hogy látja ezen hatások szerepét, arányát a javulásban, és mennyire sikerült funkcionális neuronokat megfigyelnie, és ezek konnektivitását megmérnie.
- 2) A dolgozatban is felvetett csontvelői őssejt közvetítette génterápiás megoldásokra milyen lehetőségeket lát, milyen központi idegrendszeri betegségekből lenne erre lehetőség? Mik ennek az esélyei a jelenlegi szabályozási környezetben (FDA/EMA)?
- 3) A csontvelői őssejtek transzdifferentiációját megfigyelve hogyan látja ezen sejtek, valamint más sejtípusok, például pluripotens őssejtek, vagy szöveti őssejtek, esetleg differentiált sejtek esetében a transzdifferentiációs terápia jövőjét? Mely sejtípusok esetében lát erre jobb esélyeket?

Összefoglalva, Mezey Éva a tézises formában beadott doktori értekezéssel és a csatolt 8 közleménnyel, valamint eddigi tudományos pályafutásával meggyőzően bizonyította, hogy méltó az MTA doktora fokozat odaítélésére. Ezért javaslom a nyilvános vita kitűzését és a doktori pályamunka elfogadását.

2012. október 13.

Tisztelettel,

Dr. Dinnyés András egyetemi tanár
az MTA doktora