

VÉLEMÉNY JUHÁSZ GÁBOR “AZ AUTOFÁGIA SZEREPE ÉS SZABÁLYOZÁSA”  
CÍMŰ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSÉRŐL

Az autofágia vizsgálata okkal az utóbbi évek egyik legnépszerűbb kutatási területe. Az autofágia jelensége eredetileg mint a programozott sejthalál egyik típusa jelent meg néhány évtizeddel ezelőtt. Ezt a képet az utóbbi évek eredményei alapvetően változtatták meg, az autofágiát jelenleg a sejt túlélését biztosító egyik fő mechanizmusnak tekintjük, melynek szerepe az anyagcserében, az öregedés folyamatában, a proteosztázisban, egyszóval a sejt teljes homeosztázisának szabályozásában megkerülhetetlen.

Juhász Gábor az autofágia molekuláris mechanizmusának felderítését tűzte ki céljául, modellként a *Drosophila*-t alkalmazva. A kísérletes munka öt, egymással szoros összefüggésben levő terület köré csoportosítható. (Ezek felsorolásától itt eltekintenek, a legfontosabb új tudományos eredmények felsorolása megfelel ennek az öt területnek.) A sikeres munkának az értekezésben ismertetett eredményei igen jelentős mértékben járultak hozzá az autofágiával kapcsolatos ismereteink gyarapításához; több megfigyelés alapvető jelentőségű. Így a bíráló – aki az utóbbi években szintén elkeveredett az autofágia határterületeire és érdeklődő olvasója volt a szerző közleményeinek – könnyű helyzetben van Juhász Gábor értekezésének véleményezésénél.

Az értekezés (ún. „rövid értekezés”) 68 oldal terjedelmű, melyet az alapjául szolgáló közlemények másolata egészít ki. Formai szempontból megfelel az MTA követelményeinek. A rövid forma választását teljesen indokoltnak érzem, az értekezés jól szerkesztett, logikus felépítésű, tömör, de minden szükséges információt tartalmaz, mely az eredmények megértéséhez és szélesebb perspektívába helyezéséhez szükséges. Emellett a téma iránt érdeklődő számára jó stílusban mégírt, érdekes olvasmány is. A bevezetés 14 oldal terjedelmű, ahol a szerző igen tömören foglalja össze az autofágiával kapcsolatos legfontosabb tudnivalókat. A kísérleti módszerek bemutatása a jelölt széleskörű metodológiai jártasságát tükrözi. A 16 oldalas eredmények fejezet az öt témakör szerint épül fel, témánként egy-egy kulcsábrával illusztrálva. A diszkusszió szintén ezt a szerkezetet követi, logikusan és mértéktartóan

foglalja össze az értekezés legfontosabb új megfigyeléseit, egyben utalva az eredmények által nyitott új távlatokra.

Az értekezést megalapozó 27 közlemény zöme magas presztizsú folyóiratban jelent meg, összesített impakt faktor értékük 205. A szerző első vagy utolsó szerző a cikkek többségében. Kiemelendő, hogy a kísérletes munka nagyrésze hazai laboratóriumokban, a szerző által vezetett munkacsoportban készült.

*Az értekezés legfontosabb új tudományos eredményeinek az alábbiakat tartom:*

1. *Drosophila*-ban az autofág géntermékek hierarchikus hálózata szabályozza az autofagoszómák kialakulását. Ezen géntermékek transzkripciós szinten szabályozódnak, éhezésben mRNS szintjük emelkedik, és az autofág válaszhoz transzkripciós faktorok (pl. FOXO) szükségesek.
2. Az ubikvitinnel konjugált fehérjék és p62-t tartalmazó aggregátumaik lebontásához szükség van az autofágiára *Drosophila*-ban; az autofágia zavarai aggregátumok felhalmozódásához, neurodegenerációhoz, mozgásképtelenséghez és megrövidült élettartamhoz vezetnek.
3. A *Myc* transzkripciós faktor az endoplazmás retikulum (ER) stressz jelátvitelének PERK ágán keresztül fokozza az autofágiát, mely *Myc*-függő sejtnövekedéshez vezet *Drosophila*-ban.
4. Az autofagoszóma és a lizoszóma fúziójában specifikus módon vesz részt egy *Syntaxin 17*-et tartalmazó SNARE komplex és a HOPS pályvázó komplex mind a hat alegysége.
5. A lizoszomális lebontás hibái/gátlása csökkentik a TOR aktivitást, ami fokozza az autofagoszómák kialakulását.

*Megjegyzések:*

- A bevezetésben az autofágia szabályozása alfejezet túlzottan szűkszavú, az organellekhez köthető autofágia és annak szabályozása például nem szerepel, pedig ez később, a 3. témakör megértéséhez segítséget nyújtana. Egy ábra sem lenne felesleges itt, bár ezt később, az összefoglalásnál megkapja az

olvasó. Ugyanakkor az autofágia és az infekciók kapcsolata nem tűnik olyan fontosságúnak, hogy ez külön alfejezetet érdemeljen.

- Az autofagoszóma funkcionálisan valóban transzportvezikulum (5. oldal), de ezt a fogalmat jobb lenne fenntartani a kompartmentumok közötti transzportban érdekelt vezikulumokra.

#### *Kérdések:*

1. A makroautofágiának fontos szerepet tulajdonítanak a glikogén katabolizmusban (glikofágia). A RACK1 hiánya gátolja az autofágiát, ugyanakkor – látszólag paradox módon – a glikogéntartalmat is erősen csökkenti. Mi lehet ennek a magyarázata?
2. A RACK1 interakciós partnere májban és pankreász béta sejtben az ER stressz egyik szenzora, az IRE1 $\alpha$ . Az interakció általi szabályozás gyengíti az UPR-t és a következményes apoptózist, illetve aktiválhatja az autofágiát (Qui et al, *Science Signaling*, 2010; Liu et al, *J. Mol. Cell Biol.* 2015). *Drosophila*-ban van-e hasonló jellegű szabályozás?
3. Az autofágia kulcsgénjeinek deléciója gyakran életképes állatokat eredményez (32. oldal). Mi helyettesítheti az autofágiát az egyedfejlődés során ezekben a mutánsokban?
4. A szerző eredményei szerint a *Myc* transzkripciós faktor szükséges az éhezéssel kiváltott autofágiához, a *Myc* gén csendesítése gátolja az autofágiát. Ennek alapján feltételezhető-e a *Myc* szerepe a tápanyagérzékelésben?
5. A *Myc* túltermelés az ER stressz jelpályák PERK ágán keresztül vezet autofágiához. Milyen fehérjék luminális felhalmozódása váltja ki az ER stresszválaszt? Mennyire specifikus ez a folyamat *Myc*-re nézve, illetve érinti-e az ER stressz többi jelpályáját?
6. A *Syntaxin 17* mutációja kevésbé vezet autofagoszóma felhalmozódáshoz, mint a HOPS mutációja. Ez azt jelenti, hogy az endocitotikus útvonal elegendő a TOR aktivitás fenntartásához? Kimutatható-e a TOR aktivitás fennmaradása *Syntaxin 17* mutánsokban?

A fenti észrevételektől és megjegyzésektől függetlenül a szerző munkáját kiemelkedő jelentőségűnek tartom, a korábbi tudományos fokozat megszerzését követően jelentős új eredményekkel gyarapította tudományos területét. Ennek megfelelően a nyilvános vita kitűzését és sikeres védés esetén az MTA doktori fokozat odaítélését javaslom.

Budapest, 2016. január 10.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Bánhegyi Gábor'.

Dr. Bánhegyi Gábor