

Bírálat Juhász Gábor „Az autofágia szerepe és szabályozása” című MTA Doktori értekezéséről

Az MTA doktori cím elnyerésére benyújtott pályázatához Juhász Gábor „rövid értekezés”-ben foglalta össze Ph.D. tevékenységét követően végzett munkája eredményeit az autofágia vizsgálatában. Ez tíz éves időszakon át végzett munkát jelent, aminek kisebb részét, mint posztdoktor külföldi laboratóriumban végezte, nagyobb részét pedig itthon, mint saját kutatócsoport fiatal vezetője. A tíz éves időszakban végzett munka eredményeit 27 közlemény foglalja össze, amelyeket tekintve 6 esetben a pályázó első szerző, 11 esetben pedig utolsó szerző, jól tükrözve azt, hogy a pályázó kivette részét manuálisan is a kísérletek végzésében és meghatározó szerepe volt a munka szellemi irányításában és összefogásában is. Az összefoglalt munka a *Drosophila melanogaster*-ben megvalósuló legáltalánosabb autofágia útvonal jellemzésével foglalkozik, ami magába foglalja részvevő gének és géntermékek azonosítását, azok egymáshoz való viszonyának és szerepének vizsgálatát, autofágia hibájából következő rendellenességek, valamint az autofágia és a sejtműködés más folyamataiban résztvevő fehérjék és jelátviteli utak viszonyának vizsgálatát. A bemutatott eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a szerző a vizsgált kutatási területen nemzetközileg is rangos helyet vívott ki magának, eredményeit a szakterület folyamatosan integrálja, őt és laboratóriuma tevékenységét egyértelműen elismerik. Ennek megfelelően már itt, bírálatom első részében előrebocsátom, hogy az eredmények mennyisége és minősége alapján Juhász Gábor doktori cím elnyerésére nyújtott pályázatának nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Az autofágia kutatás a molekuláris biológiának egy igen dinamikus fejlődő területe. Azok a folyamatok, amelyekkel a sejtek biztosítják alkotóik dinamikus egyensúlyának fenntartását, a sérült molekulák és organellumok lebontását, illetve szükség esetén, anyagok újrahasznosítását a sejt túléléséhez sokféle fiziológias állapotban és folyamatban szerepet játszanak. Ez a széleskörű szerep megítélésem szerint kettős hatással van az autofágiára vonatkozó kutatásokra is: Egyrészt, a mechanizmus részleteinek kidolgozása és kapcsolatok felismerése más sejt folyamatokkal széles teret ad még fel nem tárt területek felismerésére és új eredmények eléréséhez. Másrészt, a sok összekapcsolódás a folyamatok között, esetenként megnehezíti az egyes folyamatok ok-okozati, korreláció és/vagy koincidencia viszonyainak tisztánlátását.

Mai ismereteink szerint a fehérje aggregátumok és sejtalkotók lebontásában talán legfontosabb ún. makroautofágia az evolúcióban jól megőrzött konzervált mechanizmussal zajlik. A folyamatban résztvevő faktorok nagyrészt az Atg gének termékei, amelyeket először élesztő vizsgálatokkal azonosítottak. A folyamat kezdete kapcsolódik a TOR jelátviteli útvonallal és két kináz komplex közreműködését igényli (az Atg1 komplex és a Vps lipid-kináz komplex). Ezek aktiválásával egyértelműen nem tisztázott eredetű membrán vezikulumok szerveződése indul meg a citoplazma valamely kitértett részén, a lebontásra kerülő sejt-komponens/aggregátum környezetében. A képződő kettős lipid membrán - fagofór - autofágia specifikus fehérje komponenseket tartalmaz és növekedéséhez, éréséhez is számos további autofágia specifikus fehérjét igényel. Több ezek közül szerkezeti és működési hasonlóságot mutat a proteozómális fehérje lebontási rendszer egyes komponenseivel. A fagofór membrán záródásával egy autofagoszóma jön létre, ami lizoszómával fuzionálva alakítja ki az autolizoszómát. Ennek savas környezetében történik a lebontás.

Juhász Gábor a *Drosophila*-ban zajló autofágiát vizsgálja és eredményeivel a folyamat számos lépésének megismeréséhez hozzájárult. Ezek közül a legfontosabbnak az alábbiakat tartom:

Genetikai szűréseket alkalmazva azonosított *Drosophila* Atg géneket és az ezek mutációjával, ill. működésváltozásával létrejövő fenotípust vizsgálva közöttük fennálló hierarchia viszonyokat tisztázott.

Kimutatta, hogy ubiquitinnel módosított fehérjék aggregációja az autofágia hibája esetén neurodegenerációt eredményez.

Ugyancsak kimutatta, hogy a FOXO transzkripciós faktor részt vesz autofágiában szerepet játszó gének transzkripciójában, és teljes genomra kiterjedő transzkriptum analízissel azt is, hogy éhezéskor az autofágiában résztvevő gének transzkripciója (pontosan az ezeknek megfelelő mRNS szint) megemelkedik.

Új adatokat közölt a Myc transzkripciós faktor az ER-stressz és az autofágia kapcsolatáról.

Kimutatta, hogy az autofagoszóma és lizoszóma fúzióban syntaxin 17 tartalmú SNARE komplex és a HOPS pályvázó komplex vesznek részt.

Továbbá rámutatott arra, hogy a területen általánosan használt mérési módszer a TOR kináz autofágiában játszott szerepének tisztázásához torzított eredményekhez vezet(het) és helyette más mérést javasolt.

Egyéb reagensekkel és mérési módszerekkel is hozzájárult az autofágia vizsgálatok standardizálásához és elősegítéséhez.

Mint a fenti ismertetés tükrözi Juhász Gábor munkájának eredményeivel számos tekintetben és jelentősen hozzájárult az autofágiáról szóló ismeretek bővítéséhez. A dolgozat amiben ezeket az eredményeket röviden összefoglalja ugyanakkor komoly kihívást jelenthet az értékelő számára. Ennek egyik oka, hogy rövid terjedelme miatt a dolgozat valóban csak a legfontosabb információkra és adatokra koncentrálhat. Ez csak részben, vagy kifogásolható módon sikerült. A másik ok, ami összefügg ezzel, az hogy nyilvánvalóan a koncentráció miatt a szerző igyekezett az ismereteket és adatokat szigorúan a saját munkája vonatkozásában kezelni. Emiatt azonban helyenként az olvasó úgy érzi, mintha az autofágia világa beszűkülne.

Az értekezés szerkesztése lényegében követi a szokásos tagolást. A Bevezetés fejezet 15 oldala egy általános áttekintést próbál adni az autofágiáról, a klasszikusnak tekintett vizsgálatoktól a molekuláris mechanizmuson át a jelentőséget és szabályozást, valamint az autofágia vizsgálatát és *Drosophila* modell előnyeit érintve. Hiányolom innen a nem *Drosophila* rendszerekben felállított kép összefoglaló megjelenítését egy ábrával legalább, ami alapján az olvasó elhelyezhetné a továbbiakban ismertetésre kerülő adatokat és érzékelhetné azok újdonság vagy megerősítő jellegét. (Megemlítem, hogy egy valamelyest ennek megfelelő ábra szerepel, más céllal a dolgozat végén). Nem tartom sikeresnek, hogy már ebben a fejezetben is erősen a saját munkára koncentrál a szerző. Ez különösen zavaró akkor, amikor „Az autofágia szabályozása” cím alatti ismertetés mindössze három olyan vonatkozást említ, amelyekhez a szerző társszerzős munkával hozzájárult. Ugyanebben a részben az autofágia vizsgálatra és különösen a *Drosophila* rendszerre vonatkozó ismertetőt túlzottan nagyvonalúnak és általánosnak tartom. A Célkitűzések között a szerző kiemeli öt olyan problémakört, amit a dolgozatban megemlített eredményei közül mintegy tárgyalásra kisselektál. Ezek azok a területek, amelyeken munkája első vagy utolsó szerzős közleményeket eredményezett, ezeken a területeken tér ki az eredmények ismertetésekor. Az ismertetés követését azonban itt is megzavarja a bőség zavara: az olvasónak újra és újra a közleményekhez kell nyúlni a dolgok megértéséhez.

A Diskusszió fejezet a célkitűzések és eredmények ismertetése szerint használt logikai menetet követve tekinti át az eredmények a vonatkozó szakirodalom adataival összevetve azokat. Az összevetés rendszerint informatív és segít az adatok értékelésében. Erre a fejezetre legnagyobb mértékben igaz - bár az egész munkát jellemzi - a szerző személyiségének megjelenése a sorok között. Természetesen ízlés kérdése és vitatható, hogy ez milyen mértékben helyes. Én kicsit szerencsésebbnek tartom a személyes indítékok, tudományszervezési és publikációs sikerekre vonatkozó adatmorszákat egy külön erre dedikált részben megjeleníteni, ha erre szükség van. Az összefoglalás fejezet röviden összefoglalja a munka legfontosabb eredményeit. Ez öt pontban, a korábban ismertetett eredményeket hangsúlyozza, kiemeli a szerző a legfontosabbnak tartott eredményeit és felsorolva az ezeket alátámasztó adatokat közlő cikkeket. Ez 17 közleményre tett hivatkozást jelent, melyek együttesen bőven meghaladják a cím odaítéléséhez támasztott igényeket. Talán szerencsésebb lett volna a dolgozatot is szigorúan csak ezekre koncentrálni elkészíteni. Ebben a fejezetrészben szerepel egy ábra is csoportosítva az autofágiában résztvevő géneket, ami valamelyest helyettesíti azt, amit korábban hiányoltam.

A dolgozat stílusa tiszta, nyelvezete jó, felépítése logikus. Az irodalomjegyzék szerkesztésében találtam kisebb következetlenséget, mert egy-egy Juhász és mti. és évszámmal hivatkozott cikket az olvasónak kell kibogarászni a listában szigorú ABC sorrendben levők közül. Egy sokszerzős cikk hivatkozása szintén furcsa, mivel az ezret meghaladó szerzők közül az A és B betűvel kezdődő számos név szerepel, míg a többi nem.

Kérdéseim a szerzőhöz:

1. Az ismertetett adatok szerint nem egyértelműen bizonyított és minden bizonnyal nem is egyetlen forrásból származnak azok a membrán komponensek, amelyekből a fagofőr képződik. Hasonlóan érdekes kérdés az, hogy mi történik a membránnal és tartalmával az emésztési folyamat befejeztével? Ismertek erre vonatkozó adatok?
2. Sok kérdés merült fel bennem a dolgozat olvasását követően a ubiquitinnel jelölt fehérjék bontásáról. Lehet ugyanannak a fehérjének a sorsa akár proteozómális, akár autofágiával megvalósuló lebomlás? Ha nem, akkor mi dönti el egyik, vagy másik út használatát. Ha igen, akkor is érvényes a kérdés, hogy milyen ok eredményezi egyik, vagy másik lebontási út használatát?
3. Nagyon érdekesnek találtam a Myc autofágiában leírt szerepére vonatkozó adatokat. A kérdésem az, hogy mennyire direk ez a hatás és továbbá, hogy a myc túltermelését mutató tumorokban kimutatható-e a fokozott szintű autofágia?

Véleményemet összegezve: megítélésem szerint Juhász Gábor tudományos eredményei bőven meghaladják az MTA Doktori cím megszerzéséhez megkívánt követelményeket. Dolgozatában bemutatott anyaga bizonyítja a nemzetközileg elismert, kiemelkedő szintű önálló kutatási tevékenységét. A munka kitűzését nyilvános védelemre javaslom.

Szeged 2016 január 11.

Boros Imre Miklós  
tszv. egy. tanár