



2017-09-12

Bírálati vélemény Dr Zupkó István MTA Doktori Értekezéséről

Dr Zupkó István a „Természetes vegyületek és szintetikus szteroid analógok antiproliferatív hatásának vizsgálata” címmel nyújtotta be MTA doktori értekezését, a Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmicai Intézetéből.

Dr Zupkó István értekezése a 2016.06.15-ben összesített paraméterek alapján 305 impakt faktor, 2059 összes és 1535 független citáción alapszik, melyből az első és utolsó szerzős közlemények impakt faktora 70,6. Az értekezés teljes mértékben megfelel a disszertációval szemben támasztott formai követelményeknek. A munka összesen 124 oldal, melyből a Bevezetés, Célkitűzések, Alkalmazott módszerek, Eredmények, Diskusszió, Az értekezés legfőbb megállapításai, Irodalomjegyzék és Publikációs adatok főbb fejezetekre oszlik. A tudományosan időszerű disszertáció kifejezetten olvasmányos stílusban íródott és a számos angol nyelvű közleményben megjelent publikáció ellenére igen szép magyarsággal. Néhány elütéstől eltekintve, még gépelési hiba sem található az értekezésben.

A „Bevezetés”-ben Dr Zupkó István kiemeli, hogy a kutatásba és gyógyszerfejlesztésbe fektetett energiák ellenére a daganatos betegségekben szenvedők halálozási statisztikája nem javul, sőt 1960 és 2010 között kétszeresére emelkedett. Sajnos az is tény, hogy hazánkban a statisztikák különösen tovább romlanak. A tüdőrák területén pedig világszerte sikeresen megpróbálunk.

Dr Zupkó István a terápia sikertelenségének egyik lehetséges okaként az innovatív vezér molekulák hiányát látja a gyógyszerfejlesztés során. Kiváló összefoglalót nyújt a már 3000 éve is ismert természetes és a 20. századtól fejlesztett szintetikus szerek alkalmazásának és engedélyeztetésének alakulásáról. Különösen fontos annak ismertetése, hogy a szintetikus szerek is a természetben előforduló molekulák módosított származékai, amelyekre vonatkozó ismeretek úgy tűnik, hogy teljes mértékben ismeretlenek maradtak a gyógyszerfejlesztést ostromozók körében. Igen érdekes a gyógyszerfejlesztésre alkalmas molekulák természetes forrásainak részletezése, mely feltárja, hogy még igen sok lehetőség nyitott a természetes hatóanyagok megismerése, daganatterápiában való tesztelése szempontjából. Külön értékes, hogy a Kárpát-medence flórájának szisztematikus vizsgálatára és daganatterápiában való alkalmazhatóságának szűrésére is sor került.

Az igen érdekes és jó összefogott bevezetést a kutatás célkitűzéseinek könnyen követhető és átlátható leírása követi. A kutatásokban alkalmazott módszerek maximálisan alkalmasak a célkitűzésekben leírtak kivitelezésére. A módszerek modernnek, segítették a kutatási eredmények megbízható értelmezését. Örömmel vettem tudomásul, hogy a PCR-okban általánosan

alkalmazott beta-aktin helyett GAPDH-t használtak, ugyanis kevesen tudják, hogy a beta-aktin apoptózissal kapcsolatos gének vizsgálatához megbízhatatlan belső marker.

Az eredmények igen jól követhetők, az ábrák stratégiai jól kerültek a szövegben elhelyezésre, ezért a vizsgálati eredmények nyomon követése nem jelent problémát az olvasó számára. Az „Eredmények” fejezetben egy ábra csoportot mégis kritizálni vagyok kénytelen, ugyanis a szövegben és az ábra aláírásában rendszeresen hivatkozott sejtes morfológia változásai, melyet fluoreszcens mikroszkópiás eljárással vizsgáltak, legtöbbször értékelhetetlenek maradnak az olvasó számára. Sajnálatos módon ugyanis a sejtes morfológia egyikén sem látszik, néhány ábrán a sejtmag halványan látható és a propidium jodid festés piros pöttyei is kivehetők, de a 41. és 48. ábrán csak kék pacák és teljes feketeség került bemutatásra, amely gondolom a méret csökkentés céljából pdf-ben elmentett fájl, majd a lézer nyomtatás kombinációjának sajnálatos végeredménye.

A Diskusszióban Dr Zupkó István igen olvasmányosan elhelyezi a vizsgált hatóanyagok osztódásra, drog transzporterekre, sejtbiológiai folyamatokra kifejtett hatását az ismert jelátviteli rendszerekben és összeveti a jelenleg ismert szakirodalommal.

Újdonságnak fogadom el:

- D-gyűrűben szubsztituált triazolt tartalmazó 13-beta és 13-alfa ösztradiol származékok tumorszelektív antiproliferatív és proapoptotikus hatásának leírását
- Ösztron-16-oxim származékok sejtciklus zavarában szerepet játszó szabályozó faktorok azonosítását
- D-homoösztron HeLa sejtekre kifejtett szelektív antiproliferatív hatását és annak mechanizmusának leírását
- Szolanidin analógok ABCB1 transzporter fehérje aktivitásának gátlásának leírását
- Ösztradiol lokális keletkezésének gátlására tervezett 14-beta-HSD1 inhibitorok hormonális hatástól független antiproliferatív effektusának azonosítását
- Amaryllidaceae-ből 2 akridonváz, míg a Rutaceae fajokból származó 2 kinolinváz alkaloid molekula mutatott antiproliferatív illetve drog transzporter aktivitást gátló hatásának leírását
- A Kárpát medencei növényfajok szűrővizsgálat kapcsán 51 fajból vizsgált 228 kivonat antiproliferatív hatásának vizsgálata alapján a kiemelt 41 extraktumból 4 szeszkviterpén molekula hatásának azonosítását

Kérdéseim:

1. A drog transzporter vizsgálatok az ABCB1 molekulára fókuszáltak. Találtak-e a vizsgált hatóanyagok között olyat, amely esetleg számos drog transzporter egyidejű gátlásában vehetnek részt?

2. Az értekezésben részletezett és akár további gyógyszerfejlesztésben is tovább vizsgálható molekulák közül véleménye szerint milyen módszerekkel lehetne daganatsejt specifikusan a szervezetbe juttatni a hatóanyagokat, az általános toxicitási hatás csökkentése érdekében?
3. Gondoltak-e arra, hogy három-dimenziós (3D) szövettenyészetekben folytassák a további fejlesztésekre érdemesített molekulák további vizsgálatát, ugyanis egyre szélesebb körben kimutatásra került, hogy a daganatok sokkal ellenállóbbak 3D szerkezetben és a 3D szerkezetben még sejtfelszíni molekuláik, pl drog transzportereik expressziós mintázata is más.
4. Mivel a kemoterápia mellett gyorsan fejlődik az immun modulátor molekulák fejlesztése, (pl PD1-PDL1) ezért vizsgálták-e, illetve tervezik-e vizsgálni a vezérmolekulák hatásának vizsgálatát az immunterápiákban fontos szerepet játszó molekulákkal szemben?

Összességében, Dr Zupkó István tudományos paraméterei nemhogy maximálisan megfelelnek az MTA doktori fokozat megszerzéséhez szükséges követelményeknek, hanem jócskán meg is haladják azt.

A fentiek tükrében maximálisan támogatom a disszertáció nyilvános vitára való kitűzését és sikeres védelem esetében az MTA doktori fokozat odaítélését.

Prof Dr Pongrácz Judit
az MTA doktora

