

Bírálóí vélemény Káldi Krisztina “A cirkadián ritmus sejt- és szervezetszintű vizsgálata” című doktori értekezéséről

A benyújtott értekezés egy cirkadián ritmussal kapcsolatos, mintegy másfél évtizedes kutatói és oktatói karrier eredményeit foglalja össze 145 oldalban. A 15 oldalas bevezetésben nagy vonalakban bemutatásra kerül a cirkadián ritmus fontossága és molekuláris háttere. A Módszerek és az Eredmények és megbeszélés fejezetek kellően részletesek, a célkitűzések és az elért új eredmények jól összecsengenek. A mű igazán jól olvasható és az elgépelések száma sem zavaró.

A doktori mű 13 nemzetközi szaklapokban megjelent publikációra épül, amelyben Szerző 1 esetben első, 2 esetben megosztott első, 9 esetben pedig utolsó szerző (ez utóbbiak több mint fele összefoglaló/review jellegű cikk). Fontosnak tartom kiemelni a nagyon produktív posztdoktori időszak kiemelkedő szaklapokban közölt publikációit, amikből a feltüntetett 126,47 összimpakt nagy része (90,27) származik. Sajnos szerintem általános tendencia, hogy a külföldről hazatérő, nagyon sikeres posztdoktorok hazai publikációs teljesítménye nem éri el a korábbi szintet, aminek persze a pozitív habitusvizsgálat tükrében nincs jelentősége.

Véleményem szerint a fő tudományos eredmények, újdonságok, tézisek az alábbiak:

1. Szerző többedmagával együtt dolgozva kimutatta a foszforiláció szerepét egy cirkadián modell, a *Neurospora crassa* molekuláris órájának komponensei között: az FRQ serkenti a WCC transzkripció faktor foszforilációval történő gátlását, melyet a PP2A old fel
2. Szerző 3 különböző promóter-régiót azonosított a WCC komplex mennyiségének limitáló alegységét, a WC-1-et kódoló génben, és kimutatta ezen transzkripció szabályozás jelentőségét.
3. Szerző többedmagával együtt dolgozva kimutatta, hogy a WCC fényindukálta dimerizációját/aktiválódását egy másik kék fény receptor, a VVD gátolja WCC kötés révén, így a VVD a korábbi fényexpozícióra „emlékezve” megvédi a cirkadián órát a rövid vagy alacsony intenzitású fényingerek hatásától.
4. Szerző saját kutatócsoportját vezetve kimutatta a reaktív oxigéngyökök (ROS) cirkadián órát befolyásoló hatását, ami a PP2A aktivitás szabályozásán keresztül is megvalósulhat.
5. Kimutatták, hogy a környezeti glükóz koncentrációt érzékelő RAS2 fehérje feltehetően cAMP-függő módon részt vesz az óraműködés metabolikus kompenzációjában *Neurospora*-ban.
6. Korábbi tapasztalataira építve kimutatták, hogy humán neutrofil granulociták cirkadián órájának alapvető komponensei jellemzően nem mutatnak oszcillációt, viszont a keringő neutrofil granulocita készlet érettség szerinti összetétele egyértelmű napszakos ritmust követ.
7. Véleményem szerint leginkább közérthető legutóbbi munkáikban a szociális jetlagre (azaz, hogy mennyire tolódik el a jellemzően

koránkelést megkövetelő hétköznapiakhoz képest a szabadabb hétvégi alvás időszaka) vonatkozó kérdőíveket kitöltő orvostanhallgatók bevonásával készült vizsgálataikkal kimutatták, hogy a „késői/bagoly típusok” valóban rosszabbul teljesítenek reggel, mint a „korai/pacsirta típusok”.

8. Önálló eredménynek tartom azt a megfigyelést is, hogy a szociális jetlag növekedésével romlik a szív autonóm szabályozását jellemző egyéni HRV (heart rate variability) mutató, ami a hétköznapi alvásminőség-romlást összekötheti kardiovaszkuláris és egyéb betegségek kialakulásával.

Megválaszolást nem igénylő kritikai megjegyzéseim az alábbiak:

1. Engem kissé megzavart, hogy a 9-10. oldal szövegében és az itt található 2. ábrán felsorolt Neurospora órákomponensek nem egyeznek (a szövegben az FRH szerepel, míg az ábrán ehelyett a csak oldalakkal később tárgyalt VVD).
2. Örömmel vettem volna, ha a 2017-es Orvosi és Élettani Nobel díjazottak munkássága bővebben kifejtésre kerül a Bevezetésben.

Megválaszolásra váró kérdéseim az alábbiak:

1. A korai stop kodont hordozó *frq⁹* allél egy nagyon hasznos eszköznél bizonyult több kulcskísérletben, mivel mutáns háttérben is vizsgálhatóvá tette a géntermék mennyiségét. Kérdésem, hogy vajon a korai stop kodonok esetén bekapcsoló NMD (nonsense-mediated mRNA decay) útvonal ebben az esetben is megfigyelhető volt-e, illetve befolyásolhatta-e az eredményeket?
2. A szociális jetlag vizsgálatok kapcsán érdekel, hogy a késői kronotípusok („baglyok”) esetén megfigyelt egyéni HRV változások vajon mennyivel növelhetik a kardiovaszkuláris és egyéb betegségek előfordulási gyakoriságát körükben?

Összegzőképpen véleményem szerint a doktori mű egyértelműen alkalmas a nyilvános vitára bocsátásra.

Szeged, 2021. május 2.

Dr. Juhász Gábor, PhD, Dsc, habil.
tudományos tanácsadó
SZBK Genetikai Intézet
egyetemi tanár
ELTE Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tsz.