

**Bírálati vélemény Dr. Lacza Zsombor „Iszkémiás károsodás csökkentése a mitokondriális funkció befolyásolása által” című doktori értekezéséről**

Az iszkémiás betegségek, mondhatjuk, napjaink legfontosabb morbiditási és mortalitási tényezői. A „kezdeti”, elsősorban szívinfarktusra, stroke-ra, ishémia-reperfúziós károsodásokra fókuszáló kutatások mellett, számos más betegségnél is felmerül az iszkémiás érintettség- elsődlegesen a mitokondriumok szintjén. A jelölt munkája során elsődlegesen a mitokondriumok érintettségét vizsgálta, különféle modell rendszereken.

Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű előírt formai követelményeinek. Az értekezés alapjául a szerző 24 közleményét jelzi, melyek közül tizenegynek első és hétnek utolsó szerzője. Az említett 24 közleményen túl 23 közleményt is jelöl a jelölt, nevéhez 7 szabadalom illetve 6 könyvfejezet is köthető.

A mű közel 162 oldal terjedelmű, magyar nyelven íródott, igényesen szerkesztett, apróbb elütésektől eltekintve, hibátlanak mondható. Rendkívül szimpatikusnak találtam a dolgozat elején található „Előszó” részt, ehhez külön kell, hogy gratuláljak. Ezt követi a „Bevezetés és kutatási célok” fejezet, majd az irodalmi áttekintés következik. Itt a szerző világosan megfogalmazza az elvégzett vizsgálatok céljait. A következő az „Anyagok és módszerek” című fejezet, ahol a szerző rendkívül széleskörű jártasságot mutat a biokémiai technikák tárházában. A pályázó és munkatársai a kíséretek elvégzéséhez három teljesen új vizsgáló módszert is kifejlesztettek.

A metodikai részt egy 46 oldalas fejezet az „Eredmények” című követi, majd a „Diskusszió” következik. Az értekezés végén az új eredmények összefoglalása és a következtetések levonása található. Természetesen a formai követelményeknek megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék, illetve az érdemi rész után a hivatkozások, illetve a szerző tagolt publikációs jegyzéke is.

A pályázó legfontosabb új eredményei:

1. A kíséretek kivitelezéséhez három új kísérleti módszert fejlesztettek ki, melyek önálló módszertani közleményekben illetve könyvfejezetekben jelentek meg.

2. A szerző és munkatársai a mitoK<sub>ATP</sub> csatornák azonosítása során megállapították, hogy a Kir6.1 és Kir6.2 jelen van a mitokondriális membránokban. Valószínűsíthetően egy új típusú K<sub>ATP</sub> csatorna vesz részt a mitokondrium mátrix K-egyensúlyának a fenntartásában.
3. Leírták, hogy a légzési lánc ubiquinon ciklusa képes reaktív nitrogén tartalmú ágenseket termelni.
4. Kimutatták, hogy a mitokondriális eredetű nitrogén tartalmú oxidánsok a mitokondriumban képesek aktiválni egy önálló PARP kaszkádot, mely a sejtmagi PARP-tól függetlenül működik.
5. Cukorbetegség szövődményeinek kialakulásában szerepet játszik a nitrozatív stressz illetve a relatív NO hiány. Ingadozó vércukorszint esetén kialakuló endotél diszfunkció, terhességi diabetes illetve diabeteses láb szindrómában kimutatták, hogy az NO külsődleges bevitele jelentősen képes javítani a mikrocirkulációt.
6. Az előzőekben említett eredmények egy új gyógyszerformuláció kialakítását tették lehetővé, amely NO donorként szolgál.
7. Leírták ezen kívül, hogy az ischémiát követő transzplantált őssejteknel a sejt-sejt közötti kapcsolatok kialakulásának nagyon fontos szerepe van. A sejt-sejt kapcsolat leginkább vékony membránhidakon, nanotubulusokon keresztül valósul meg, ezeket a sejtek irányítottan csatolják egymáshoz.

Az értekezéshez kapcsolódó kérdéseim:

1. A mitokondriális ADP-ribózilációval kapcsolatban az lenne a kérdésem, hogy mit gondol a SIRT4 enzimről, mely szerepére vannak adatok mitokondriális fehérjék ADP-ribózilációjában, pl. Glutamát dehidrogenáz ADP-ribózilációja. Ez utóbbinak fontos szerepet is tulajdonítanak diabéteszben.

Haigis et al. Cell. 2006 Sep 8;126(5):941-54. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells.

Karaca et al. Neurochem Int. 2011 Sep;59(4):510-7. From pancreatic islets to central nervous system, the importance of glutamate dehydrogenase for the control of energy homeostasis.

2. A pályázó kimutatta azt, hogy KGDC (ketoglutarát dehidrogenáz komplex) és részegysége DLHL (dihidrolipoil dehidrogenáz) képes/szerepe van ADP-ribóziláció(ra/ban). Így

felvetődik a kérdés, a piruvát dehidrogenáz komplex melynek szintén része a DLHL, szintén képes ADP-ribozilációra?

3. Több mint egy évtizeden keresztül foglalkoztam ezekkel a komplexekkel és ezeket gyakorlatilag nem lehet nagyon nagy tisztasággal előállítani (pl. szokott bennük lenni Komplex 1 szennyeződés), így felvetődik a kérdés, hogy biztos Ön abban, hogy a preparátumaiban nincs Sirt4 vagy 6, mely ADP-ribozilálhat más fehérjéket.

4. Mint kimutatták a cukorbetegség szövődményeinek kialakulásában szerepet játszik a nitrozatív stressz, illetve a relatív NO hiány. Így azt javasolták, hogy az NO külsődleges bevitelével jelentősen javítható a mikrocirkuláció. Ugyanakkor az NO bevitele egy kétélű fegyver 1, javíthatja a mikrocirkulációt, de 2,növelheti az oxidatív-nitrozatív stresszt is. Nem gondoltak arra, hogy alacsony koncentrációban a CO-nak is megvan a cGMP szint növelésen keresztül az értágító hatása, így várhatóan javítaná a mikrocirkulációt, anélkül, hogy növelné az oxidatív stresszt?

Összefoglalva, a benyújtott értekezés alapján megállapítható, hogy Dr. Lacza Zsombor igen jelentős tudományos tevékenységet végzett. A mitokondriumok vizsgálatával hazai és nemzetközi viszonylatban is jelentős eredményeket ért el és ezekről formai és tartalmi követelménynek megfelelő értekezést készített.

Javaslom tehát Dr. Lacza Zsombor értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén számára az MTA Doktora cím megítélését.

Pécs, 2013. február 8.



Dr. Sümegi Balázs