

Bírálati vélemény Krajcsi Péter „Membrán transzporterek mint a gyógyszerek, növényi hatóanyagok és környezetszennyező anyagok ADMETox tulajdonságainak meghatározói” című doktori értekezéséről

A pályázó munkája során különféle gyógyszerek, növényi hatóanyagok, környezetszennyező anyagok farmakokinetikai sajátosságait, abszorpcióját, disztribúcióját, metabolizmusát és exkrécióját vizsgálja.

Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű előírt formai követelményeinek. Az értekezés alapjául a szerző 26 közleményét jelzi, melyek közül tizenhétnek utolsó szerzője. Az említett 26 közleményen túl 33 közleményt valamint két szabadalmat is jelöl a jelölt. Összesített impakt faktorainak száma 204, független hivatkozásainak száma 906, Hirsh-indexe 21.

A mű 152 oldal terjedelmű, magyar nyelven íródott, igényesen szerkesztett, apróbb elütésektől eltekintve, hibátlanak mondható. A dolgozat a tartalomjegyzék után egy rövid összefoglalást tartalmaz, melyben röviden megismerjük az elért új eredményeket. Ezt követi a dolgozat alapjául szolgáló közlemények felsorolása, majd az egyéb közlemények jegyzéke, a szabadalmak, valamint a scientometriai adatok bemutatása. A rövidítések jegyzékét követi a részletesebb bevezetés, mely mintegy 30 oldalon, lényegre törően mutatja be a transzportereket, az irodalmi hátteret.

A „Célkitűzések” fejezetben 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. Megkérdőjelezhetetlen eredményességgel fejlesztettek esszéket, tesztrendszereket.

A metodikai részt egy mintegy 50 oldalas fejezet az „Eredmények” című követi, majd a „Következtetések, új megállapítások” és a „Megbeszélés” következik. Az értekezés végén az új eredmények összefoglalása és a következtetések levonása található. Természetesen a formai követelményeknek megfelelően a tartalomjegyzék következik.

A pályázó legfontosabb új eredményei:

1. Kimutatták, hogy az apikálisan expresszáldó ABCB11/Abcb11 és ABCG2 efflux transzporterek aktivitása jelentősen függ az expressziós rendszer membrán koleszterin tartalmától.
2. Kifejlesztettek és szabadalmaztattak egy új teszt-reagens sorozatot, a koleszterinnel feltöltött rovarsejt membránokat (HAM).
3. Kimutatták, hogy egér Abcb11 ATPáz esszé koleszterinnel töltött membránban alkalmas potenciálisan kolesztatikus anyagok kiszűrésére.
4. Kimutatták, hogy a lipofilicitás fontos meghatározója a membrán és sejtes esszékben mért IC₅₀ adatoknak.
5. Kifejlesztettek, szabadalmaztattak egy fluoreszcens VT esszét ABCB1 transzporter gátlásának vizsgálatára.
6. Különbféle sejtese rendszereken kimutatták, hogy ugyanazon szubsztrát eltérő IC₅₀ értéket mutathat- ennek oka valószínű az eltérő ABCB1 transzporter expresszió.
7. Kimutatták, hogy a chlorothiazid szelektív ABCG2 szubsztrát, mely használható in vitro tesztekben, potenciálisan klinikai szubsztrátként is alkalmazható lehet.
8. A teriflunomid használható lehet klinikai és in vitro vizsgálatoknál is.
9. Kimutatták, hogy a CDFC alkalmas ABCC2 szubsztrát próbaként valóalkalmazásra nagy áteresztőképességű vezikuláris transzport metodikájú szűrésekben.
10. Kimutatták, hogy a baicalein enterocitákban képződő glükuronidja aktiválja az ABCC2, ABCC3 és ABCG2 ATPázokat. Ugyanezen ATPázokat aktiválja a hesperetin-7-O-glükuronid.
11. Kimutatták, hogy a klóracetanilid herbicidek jelentős része aktiválja a humán ABCB1 ATPázt.

Az értekezéshez kapcsolódó kérdéseim:

1. Az ABCB11, illetve ABCG2, transzportereket aktiválja a koleszterin mikro-doménekben való elhelyezkedésük, mit gondol, hogy itt a lipid környezet, vagy az esetleges interakciójuk más lipid raft-ban dúsuló fehérjével aktiválhatja a transzportereket. Önnek, vagy másoknak, vannak-e ilyen adataik?

2. A Jelölt kimutatja, hogy a kávéssav, ferulinsav és ezek dihidro származékai valamint konjugátumai renális szekréciójában fontos szerepet játszanak az SLC22A6/A8 és egyéb

transzporterek. Ezek transzportjára számos fontos megállapítást tett. A fenti anyagok virágkorukat élik, mint antioxidáns és gyulladás gátló természetes molekulák. Ezért érdekes lenni tudni, hogy a jelölt által sejteken végzett transzport vizsgálatok, illetve a fenti molekulák állatokból, vagy emberből történő ürülési paraméterei között milyen összefüggés van.

3. Mitokondriumban is vannak ABC transzporterek mint pl. ABCG2, sőt bizonyítható, hogy mitokondriálisan lokalizált P-glikoprotein (ABCB1/MDR1) is azonosítható (Exp Eye Res. 2013 Jan;106:47-54. Mitochondrial localization of P-glycoprotein and peptide transporters in corneal epithelial cells--novel strategies for intracellular drug targeting. Barot M1, Gokulgandhi MR, Pal D, Mitra AK.). Az is ismert, hogy a transzport esszéikben használt Calcein-AM is bejut a mitokondriumba és ott fluoreszcens calceinné alakul, mely többnyire csak a mitokondriális permeabilizáció során tud onnét kijönni. Ismert továbbá, hogy a gyógyszer molekulák jelentős részében található pozitív delokalizált töltés, amely miatt mitokondriális membránpotenciál függően bekerülhet a mitokondriumba, és ez a folyamat befolyásolhatja a sejtől történő eltávolításukat. Így felvetődik a kérdés, hogy a transzporterek mitokondrium membrán/plazma membrán megoszlása milyen hatással lehet a különböző gyógyszer molekulák sejtől történő eltávolítására? Illetve a transzporterek két membrán rendszer közti megoszlása (mitokondrium membrán/plazma membrán), és ennek anomáliái okozhatna-e egészségügyi problémát? Vannak-e Önnek adatai, vagy ismer-e erre vonatkozó irodalmi adatokat?

Összefoglalva, a benyújtott értekezés alapján megállapítható, Krajcsi Péter igen jelentős tudományos tevékenységet végzett, ezekről formai és tartalmi követelménynek megfelelő értekezést készített.

Javaslom tehát Krajcsi Péter értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén számára az MTA Doktora cím megítélését.

Pécs, 2014. Május 26.



Dr. Sümegi Balázs