



## OPPONSZI VÉLEMÉNY

Csala Miklós

„A 2-es típusú cukorbetegség és az endoplazmás retikulum” című  
MTA doktori értekezéséről.

Csala Miklós MTA doktori értekezése 194 oldal terjedelemben, magyar nyelven íródott. A dolgozatot jól tagolt tartalomjegyzék és háromoldalnyi rövidítésjegyzék, valamint hasonló terjedelmű, az ábrákat és táblázatokat számba vevő lista vezeti be. A 49 oldalas bevezetés és előszó élvezetes stílusban és meglehetősen részletességgel mutatja be a dolgozat témájának főszereplőit: az elhízáshoz kapcsolódó betegségeket, az endoplazmás retikulum főbb funkcióit, redox rendszereit, az ER stresszt és az ER szerepét a metabolikus szindrómában. A 6 konkrét célkitűzés 2 téma köré csoportosítva fogalmazódik meg:

- a) a kisméretű elektronszállítók ER-beli működése, transzportja és szerepük az oxidatív fehérjeérésben
- b) az ER lumenális redox-környezetének szerepe az elhízásban és az inzulin rezisztenciában különös tekintettel a C vitamin és a kortizol szerepére.

Az alkalmazott módszerek közül csak néhány, speciális technika kerül bemutatásra mintegy 10 oldalnyi terjedelemben, míg a metodikák többségének részleteit illetően az eredeti közleményekhez irányít a szerző. Véleményem szerint még az MTA doktori értekezés műfaja és szokásos terjedelme is engedte volna jónéhány további metodika rövid ismertetését. Az eredmények bemutatását és a belőlük levont következtetéseket egy 60 igényes ábrával és 14 jól áttekinthető táblázattal illusztrált, 74 oldalas, összevont fejezetben és az ezt követő, 4 oldalas összefoglalásban végezte el a szerző. Ezt követi a felhasznált 362 irodalmi hivatkozás, és a saját közlemények listája.

A disszertáció 43 (köztük 11 elsőszerzős és 12 utolsó szerzős) közleményre épül, és főbb megállapításai (melyeket új tudományos eredményeiként is elfogadok) a következők:

1. Kimutatták, hogy az aszkorbát prooxidánsként vesz részt a fehérjék diszulfid kötéseinek kialakításában és hiánya – még az oxidatív stresszt megelőzően - ER stresszt idéz elő.
2. A fenti felismerésre alapozva új modellt dolgoztak ki a fehérjék diszulfidok kialakulására, melyben az aszkorbát oxidáz, az aszkorbát és a tokoferol fontos szerepet játszanak a fehérjetiolok és az oxigén molekula közötti elektronvándorlásban.
3. Kimutatták az ER elkülönülő NADP<sup>+</sup>/NADPH készletében a redukált nukleotid dominanciáját és *in vivo* kísérletekben igazolták, hogy a tápanyag ellátottság fontos meghatározója az ER lumenális piridin nukleotid redox státuszának és ennek révén a prereceptorális kortizolkéződésnek.
4. Metiraponnal és EGCG-vel végzett farmakológiai kísérletekben igazolták a 11 $\beta$ HSD1 szerepét a prereceptorális kortizolkéződésben és az adipogén differenciációban.
5. Kimutatták, és részletesen jellemezték az inzulin szenzitizáló szerként ismert metformin gátló hatását a szabad, telített zsírsavakkal  $\beta$ -sejtekben kiváltott lipotoxicitás folyamatában, s az ezt kísérő ER stresszben.

Általánosságban elmondható, hogy a disszertáció jól szerkesztett, kiváló fogalmazással, szinte elírás nélkül íródott mű, mely logikusan felépítése révén akár a témában járatlan olvasó számára is követhetővé teszi az egyébként nagyon „sűrű”, információban gazdag szöveget. Azért lehet ilyen, mert a bemutatott kísérletes munka is jól átgondolt, precízen kivitelezett, és az eredményeinek bemutatása is igényes.

## Kérdések

1. Az 5.1.5. fejezetben az endoplazmás retikulum aszkorbát-oxidáz aktivitását írja le a szerző. Ennek kapcsán bemutat olyan mérési adatokat, melyek különböző fémion kelátorok, köztük a rézkelátor neokuproin fehérjétiol oxidációt, az aszkorbilgyök keletkezését és az aszkorbát-oxidációt gátló hatásait igazolják. A szerző – ennek kapcsán - a réztartalmú növényi aszkorbát oxidázzal von párhuzamot, s utal arra a lehetőségre, hogy a patkány aszkorbát-oxidáz is rézfehérje lehet. Van-e jelölt a szerepre? Növényi/gomba aszkorbát oxidáz enzimek szerkezetének ismeretében kínálkozhat-e esély emlős ER aszkorbát oxidáz azonosítására? Miután rovári MCO-1 (multicopper oxidáz-1) ortológokról nemrégiben leírták (doi: 10.1016/j.ibmb.2015.02.005.), hogy AO aktivitással rendelkeznek, kizárható-e, hogy a növényi AO enzimekhez hasonlóan szintén az MCO családba tartozó, és a májban termelődő cöruoplazminnak vagy cöruoplazmin-szerű fehérjének köze lehet a patkány máj mikroszóma AO aktivitásához?
2. Szintén a fentiekkel kapcsolatban kérdezem, hogy ismert-e vagy várható-e az irodalomban bármilyen, az ER működésében, a fehérjétiolok oxidációjában megfigyelhető működészavar, ER stressz, UPR a rézanyagcsere zavarainak állatmodelljeiben vagy ilyen eredetű betegségekben (pl. Menkes-kór, Wilson-kór)?
3. A 22. ábrán az aszkorbát oxidáz működése során képződő ROS (reaktív oxigén származék) szerepel. A nemzetközi szabadgyök kutató közösség az utóbbi évek ajánlásaiban kerülni ajánlja a ROS kifejezést, hacsak valóban nem ismert, mely ROS speciesről van szó. A kérdésem az, ismert-e az aszkorbát oxidáz működése során keletkező ROS intermedier(ek) természete, és másodlagosan képződhet-e reaktív nitrogén származék az AO működésével összefüggésben?
4. A szerző és munkatársai meggyőzően igazolták az ER stresszt, fokozott lipidperoxidációt és apoptózist kísérletes skorbutos állatok májában. Ez a jelenség összefüggésbe hozható-e más, a skorbutban érintett szövetek, szervek érintettségével? Magyarázhatja-e például a skorbutban előforduló szívelégtelenség, gastrointestinális és központi idegrendszeri manifesztációk kialakulását?
5. Nagyon érdekesnek találtam a dolgozat lipotoxicitással foglalkozó részét. A lipotoxicitás tágabb értelemben nemcsak a pancreas béta sejtjeinek, hanem más célsejteknek (cardiomyocytá, vesetubulus sejtek, hepatocytá, vázizom) károsodását is jelenti. Mennyire tekinthető általánosnak (vagy egyedinek) a  $\beta$ -sejtekben lipotoxicitás során megfigyelt ER stressz, UPR és sejthalál szignalizáció?
6. Tekintve a mitokondriumok kulcsszerepét a legtöbb sejthalál-útvonalban, milyen funkcionális és szerkezeti (ld. mitokondrium-asszociált ER membránok) kapcsolódási, kommunikációs lehetőségek működhetnek az ER és a mitokondriumok között stresszmentes körülmények között, ER stresszben és lipotoxicitásban?
7. Saját munkájának és általában az ER kutatásnak mely elemeit, eredményeit értékeli transzlációs szempontból legígéretesebbnek?

## Összegzés

Összességében elmondható, hogy a jelölt komoly kísérleti munkán alapuló, fontos orvosi biológiai relevanciával bíró felfedezéseket összefoglaló, messzemenően koherens, magas színvonalú, szépen összeállított és megírt disszertációt nyújtott be, melynek nyilvános vitára bocsájtását örömmel támogatom.

*Dr. Virág László*

Virág László  
egyetemi tanár

2016. február 21.