



MTA Doktori Értekezés Bíráló

Krenács Tibor

Krenács Tibor értekezésében connexinek és sejt-kommunikáció kapcsolatokat tanulmányozott csontvelőben, vérképzésben és leukémiában, nyirokszervekben, corneában és harántcsíkolt izomban, csonttumorban és emlőben.

Az értekezés 155 oldal, arányos felosztással az egyes fejezeteket tekintve. Az értekezés első részében a connexinek és gap junction csatornák általános felépítéséről olvashatunk. A jelölt egy nagyon jó bevezetést ad a connexinek és gap junction csatornák molekuláris szerkezetéről, funkcióiról normál és patológiás állapotokban, valamint szabályozásáról. A célkitűzéseket követően az általános módszerek leírása következik. Az ezt követő fejezetek témaként kerülnek tárgyalásra, minden témához külön bevezetés, módszerek, eredmények, megbeszélés és összefoglalás fejezetekkel. A munka így jól követhető, részenkénti tárgyalása a témának jobban áttekinthetővé teszi a leírásokat.

A jelölt a célkitűzéseket 6 pontban foglalta össze, ezek szerint a connexinokat és gap-junction csatornákat vizsgálta (1) csontvelőben, vérképzésben, (2) másodlagos immunszervekben, (3) lézer ablációt követő cornea regenerációban, (4) harántcsíkolt izomdifferenciáció és regeneráció során, (5) óriássejtes csonttumor progressziójában és (6) normál emlőben és emlőrák progressziójában. A fejezetek is ezek szerint következnek az értekezésben.

A connexinek vizsgálatával az értekezés egy fontos témakört tárgyal. A connexinek, sejt-sejt kapcsolatok jobb megismerése fontos az egyes szervek fiziológiás szabályozásában, fejlődésében, és patológiás állapotokban egyaránt. Nagyszerű az értekezésben az in vitro, állatkísérletes (egér, patkány, nyúl) és humán vizsgálatok (normál és patológiás minták) együttes alkalmazása, az ábrák kiváló minősége, a nagyszámú színvonalas publikáció és a több új megállapítás. Kiemelendő a rendkívül sokféle alkalmazott módszer: a több évtizedes munka alatt a jelölt a klasszikus szövettani, elektronmikroszkópos és immunhisztológiai módszerektől kezdve a legmodernebb molekuláris módszereket is használta.



Az egyes fejezetek végén szereplő összefoglalásokat elfogadom új eredményeknek, melyek röviden összefoglalva a következők:

A jelölt elsők között igazolta a Cx43 csatorna jelenlétét és változásait csontvelői sejteken normál és kóros vérképzés során. Másodlagos nyirokszervekben (lép, MALT, nyirokcsomó, tonsilla) is elsőként igazolta munkatársaival a Cx43 jelenlétét és változásait antigén ingerre valamint lymphómák esetén. Cornea lézer ablációt követő regenerációjában igazolta Cx26 csatornák jelenlétét. Vázizomban kimutatta a connexin Cx43 csatornák időbeli képződési mintázatát a differenciáció során, valamint a regeneráció során az upregulációt. Óriássejtes csonttumorban elsőként írta le a jelölt a Cx43 csatornák változásait. Emlőben mind normál mind karcinóma esetén leírta több connexin jelenlétét normál körülmények között és változásait emlőrák esetében. Leírta egyes connexinek (Cx43 és 46) tumorszupresszor, míg más connexinek (Cx26, 30, 32) tumorprotektív szerepét.

Krenács Tibor eredményeivel számos új adatok szolgáltatott és nagyban hozzájárult a connexinek normál és kóros folyamatokban betöltött szerepének megismeréséhez. A csontvelőben és az immunszervekben számos új adatot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy a struktúrális rendezettség és a sejthálózatok összehangolása a vérképzés illetve az immunválasz során hogyan valósulhat meg. A connexinek szöveti regenerációjában betöltött szerepének megismeréséhez is számos új adatot szolgáltatott, ehhez két modellrendszert használt: cornea regenerációt és vázizom regenerációt. A szaruhártya regenerációja ugyancsak egy magasan szervezett, összehangolt folyamat, melynek során a kimutatott connexinek és ezek változásai nagymértékben hozzájárulhatnak a regeneráció szabályozásához. A vázizomzatban hasonlóképpen, a regenerációban a kimutatott upreguláció fontos szerepet játszhat az izomkárosodás helyreállításában. A csatornák időbeli változásának leírásával pedig adatot szolgáltatott a fejlődés során betöltött connexin szerep megismeréséhez. A megváltozott expresszió szerepet játszhat különböző tumorokban megfigyelt károsodásokhoz, mint pl óriássejtes csonttumorban az osteoclastogenezis károsodásához, ezzel a progresszió fokozódásához és klinikailag kedvezőtlenebb kimenetelhez. A többféle connexin leírása a normál és tumoros emlőszövetben további adatokat szolgáltat az emlőkarcinóma további alcsoportokra való osztályozásához, melynek prognosztikai és terápiás jelentősége is lehet.



Formai észrevételek:

Nagy hiányosságnak tartom a rövidítésjegyzék hiányát. Ilyen nagy volumenű munkánál, mely rengeteg rövidítést tartalmaz, nagyon megnehezíti az olvasást a rövidítésjegyzék hiánya.

Másik komoly formai észrevételem, hogy az értekezésben nagyon sok elírás, helyesírási hiba van, ami jóval több, mint az általában megszokott, említésre nem méltó néhány elütés. A munkában a hibák már több helyen zavarják a mű olvasását, és sajnálatos módon rontják az amúgy nagyon igényesen összeállított magas színvonalú munkát.

Elírások (a teljesség igénye nélkül):

Fedőlap: Budapest

2. oldal, tartalomjegyzés: 5. pontnál: különös tekintetek

4. oldal: receceptor

6. oldal: táblázat: chologiocyta

7. oldal: cardialis hyretrophia

8. oldal: traszport, apototikus

10. oldal: csatronafüggetlen, apotózisát, osteaclast

11. oldal: zoluláris

12. oldal: hepres, ovulávió

13. oldal: ihibitor, hisztogenezisű, elétő, onoszuppresszor

14. oldal: „módszerek alkalmaztunk”, ultratrakturális

15. oldal: fejelzetben

16. oldal: meeggyeznek

17. oldal: poermeabilizáltuk

18. oldal: Pannoramic

20. oldal: „ezen a mechanizmusok”

24. oldal: környelő (ábrafeliratban)

29. oldal: legalább is

30. oldal: stromaset

32. oldal. cím: különös tekintetek; csíranetrum, interarkciók



Következetlen írásmód: pl. szinusz, színusz

- 37. oldal: egy sorban a szinusz és színusz - kétféle írásmód fordul elő
- 39. oldal: alacsony
- 41. oldal. 10. ábra felirat: kultutában
- 44. oldal: szükre (13. ábra képaláírásában)
- 51. oldal: csatorák
- 52. oldal: végzet reakciók
- 57. oldal: koszerűbb, módszer ezt bizonyították; míg itt mások itt nem találtak; az első bekezdés felsorolásában minden pont más formátumban van
- 58. oldal: eltűnk, csak a összejtekben, felülreuláció, hámrétégek
- 61. oldal. Pimer myoblastok, izomdifferenciálódás, sóolodatot, kortollként szolgált
- 62. oldal: felagyasztottuk, fagyasztott metszeteket.... végeztük, ellenőriztük, jellezték, elemztük
- 63. oldal: paramertikus, pozitívtásukkal
- 64. oldal: éret rostok, stoma (ábrafeliratban), kötöszövet
- 66. oldal. jeletős; a három nappal kezdetű mondat nem komplett
- 69. oldal: reakció döntő része; öszsejtszám; aztomatizált
- 70. oldal: regisztákltuk; méretartományok
- 72. oldal: transzfektál sejtek aránya
- 73. oldal. képaláírás: jutattot
- 79. oldal: teremelés; műgynata kezelést jelent, ellenére.... (nem helyes mondat)
- 80. oldal: Bolonya, létkora, fejrjen
- 85. oldal: mérsékleten
- 87. oldal: tendet
- 88. oldal. képaláírás: X kormoszákra, tertaszómia
- 90. oldal: házólattá, modositják
- 91. oldal: csatorákon
- 92. oldal: progreszió; öszhangban
- 96. oldal: van vála10-15%; invasiv- invazív egymás alatt kétféleképpen írva
- 97. oldal cyclophophamid
- 106. oldal: neodajuvánsan kezelt
- 109. oldal: áttéképzésében
- 110. oldal: transzkipciós
- 111. oldal: mirígy; szabályozhaták; csökenti; endegte meg;



143. oldal: mirígy

147. oldal: 15. referencia: elsőszerező neve rosszul van írva

148. oldal: szerző neve rosszul van (jrenacs)

151. oldal: 21. irodalomnál az első név inkomplett

Saját közleményeknél szerző neve hol kiemelt, hol nem pl. 15. számúnál).

A tizedesjegyek használata sem egységes, hol a magyarban hivatalos vessző (0,1) formátumot használja a szerző, hol az angolban hivatalos pont (0.1) formátumot, mint pl. a 34. oldalon egy bekezdésben mindkét forma szerepel a százalékok ábrázolásánál, vagy az 1. ábrán az ábrán 1,8, míg az ábraalírásban 1.8 szerepel. Ilyen még több helyen előfordul az értekezésben.

A kis/nagybetűk használata sem egységes, pl. 1. ábrán egyes fehérjék kisbetűvel, míg a Tubulin nagybetűvel van ábrázolva.

1. ábra (sémás rajz) a szerző saját munkája? Ha nem, akkor a forrás megjelölése szükséges.

Az 1. táblázatban említett forrásmunkák nem szerepelnek számmal az irodalomjegyzékben.

Néhány érdeklődő kérdés:

Connexinek fiatal egér csontvelőben

1. Mi lehet annak az oka, hogy az 5-Fluorouracil kezelés után 6 nappal érte el a csúcst a Cx43 expressziója?
2. Az irodalomban (Schajnovitz et al., Nature Immun 2011, 12(5):391-8) ismert, hogy a Cx45 is szerepet játszhat a stromasejtek közötti kommunikációban. Lehetséges-e itt is a Cx45 szerepe?

Connexinek corneában

3. A cornea 193-nm ArF excimer lézer ablációjánál mi alapján választotta a 150+10 mJ/cm<sup>2</sup> energiasűrűséget? Berns és mtsai, (Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(5):826-30) kísérleténél az ingerintenzitási küszöböt kollagének esetén 30 mJ/cm<sup>2</sup>-re, keratocyták esetében pedig 40 mJ/cm<sup>2</sup>-re állapították meg humán minták esetében. Valamint más kutatók (Puliafita és mtsai., 1985 Ophthalmology 92(6):741-8.; Krueger és mtsai., 1985 Invest Ophthalmol Vis Sci, 26(11):1455-64.) is az ingerküszöböt 20



mJ/cm<sup>2</sup>- 65 mJ/cm<sup>2</sup> közötti értékre állapították meg. A módszernél nem szerepel irodalmi hivatkozás, mire alapozták akkor ezt a választást? Kisebb energiasűrűségénél is várható a Cx43, illetve a Cx26 overexpressziója?

4. Ismert-e az irodalomban eltérő Cx43, illetve Cx26 aktivitási mintázat albinó és nem albinó nyulak, illetve egyéb állattörzsek (pl. Wistar és pigmentált patkánytörzs) között cornea sérülés esetén?
5. Szerepet játszik-e közvetlenül a connexinek felülregulációja a hámproliferációban cornea sebzést követően?

#### Connexinek óriássejtes csonttumorban

6. Hogyan lehetne közvetlen módon bizonyítani a Cx43 különböző expressziós szintjeinek és a sejtmembrán csatornák kapcsolatát az óriássejtes csonttumor agresszivitásával és annak prognosztikai mutatóival?

#### Connexinek emlőkarcinómában

7. Kimutatták, hogy az emelkedett Cx30 mRNS és fehérje szintje csökkent túléléssel társult egyes tumorokban, ugyanakkor kontroll emlőszövetben is kimutatható a myoepithel sejtekben, illetve a luminalis sejtek lumen felőli oldalán. Mi lehet itt a szerepe?

Összegezve Krenács Tibor doktori disszertációja igen értékes kutatásokat foglal össze. A felvetett kérdések csupán a megbeszélés és érdeklődés gyanánt születtek meg. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek értékelem az MTA doktori cím elnyeréséhez és mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását.

Pécs, 2016. július 25.

Reglődi Dóra  
MTA doktora  
PTE ÁOK Anatómiai Intézet