



BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Dr. Nagy Péter

„Oxidatív stressz és redoxijelátvitel: Betekintés a redoxibiológia molekuláris világába”

c. MTA Doktori értekezéséről

Bíráló: Dr. Mócsai Attila, az MTA Doktora

Dr. Nagy Péter MTA Doktori értekezésének témája a redox-folyamatok molekuláris szintű vizsgálata és azok biológiai funkciójának a feltérképezése. A téma a biokémia és a molekuláris sejtbiológia/sejtélettan határterületének nagyon fontos kérdéseit öleli fel, amelyek messzemenő társadalmi (elsősorban orvos-biológiai és egészségügyi) jelentőséggel bírnak. A szerző ennek a hatalmas területnek az általa művelt rész-területeivel foglalkozik, melyek azonban –a címnek megfelelően– önmagukban is a redoxi-biológia számos különböző aspektusába engednek betekintést.

A dolgozat alapját a szerzőnek a PhD fokozat elnyerése (2004) óta megjelent 35 közleménye és 3 könyvfejezete képezi. A közlemények közül 22-ben a szerző első vagy utolsó (utóbbi esetben legtöbbször egyben levelező) szerző. A közlemények döntő többsége primer kutatási (tehát nem összefoglaló) közlemény. A közlemények jelentős része a téma legrangosabb „specialista” újságjaiban, köztük a Free Radical Biology and Medicine-ben, az Antioxidant and Redox Signaling-ban, illetve a Journal of Biological Chemistry-ben jelent meg. A pályázat benyújtásakor a független citációk száma közel 900, az összes citációk száma közel 1200 volt. Összességében tehát elmondható, hogy a dolgozat alapját képező publikációs tevékenység bőven meghaladja az MTA Doktori fokozat elnyeréséhez szükséges minimális követelményeket.

Az értekezés 147 oldal terjedelmű, nagyrészt megfelel az MTA Doktori értekezés formai követelményeinek. A dolgozat megjelenése igényes, szerkezete logikus és világos, nyelvezete jól érthető. A lényegében a saját kísérleti eredmények bemutatására szorítkozó 106 ábra igényes, jól szemlélteti a jelölt mondanivalóját és minden esetben magyar felirattal készült. A dolgozatot a szerző saját közleményeinek felsorolása és további 148 hivatkozás zárja.

Bár a dolgozat formája összességében elfogadható, a formai megoldásokat és arányokat számos ponton nem tartom teljesen szerencsésnek. A 147 oldalból a Bevezetés egy, a Cékitűzések szintén egy, a vizsgálati módszerek két oldal, melyeket bő 120 oldalon követ a saját eredmények bemutatása és megbeszélése. Bár egyrészt helyesnek érzem, hogy a munka gerincét a saját kísérletek bemutatása adja, kifejezetten hiányoltam egy, a téma irodalmi háttérét megvilágító részletesebb bevezetést és irodalmi áttekintést. A téma határterületi jellege miatt ez feltételezhetően mind az orvos/biológus, mind a kémikus végzettségűeknek nagy segítséget nyújtott volna. Az irodalmi áttekintés hiánya különösen szembeötlő annak a tükrében, hogy egy nehezen vizsgálható, részleteiben sokszor vitatott, molekuláris szinten mindmáig nem tisztázott, egyes esetekben akár megkérdőjelezhető eredményekre épülő szakterületről van szó. Hasonló hiányérzetem van a dolgozat végén, ahol hiányzik a munka összefoglalása, benne a legfontosabb

eredmények felsorolása és kritikus elemzése, ismét különös tekintettel a téma ambivalens jellegére. Ehelyett a szerző két oldalon röviden tárgyalja az eredmények „kitekintését” és hasznosulásának a lehetőségeit. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy az eredmények tárgyalásakor a szerző általában röviden megvilágítja az egyes kísérletek háttérét és levonja azok következtetéseit.

A saját tudományos eredmények fejezeteiben a szerző három téma, 1) a tirozin-oldalláncok redox módosulásai és ennek a szabályozása, 2) a cisztein aminosavak tiol-csoportjainak redox-szabályozása és 3) a hidrogén-szulfid, mint jelátvivő molekula köré építi fel a dolgozatot. Mindhárom téma nagyon fontos kutatási kérdések megválaszolását tűzte ki célul. Ennek érdekében a szerző a biokémia szerteágazó eszköztárát, az adott kérdések megválaszolásához legmegfelelőbb kurrens módszereket választotta. A kísérletek tervezése és kivitelezése példás, amit a nagyszámú és részletes kísérleti eredmény is szemléltet. Az eredményekből levont következtetések megfelelőek és mértéktartóak.

Bár a szerző kísérleteit egyértelműen a különböző betegségek (daganatok, gyulladás, cukorbetegség) szemszögéből vezeti be, a kísérletekből feltűnően hiányoznak az össz-szervezeti (in vivo) vagy részletes sejtes (in vitro) vizsgálatok. Emiatt, és az eredmények részletes tárgyalásának az elmaradása miatt az olvasóban keletkezik egyfajta hiányérzet az eredmények orvosi és biológiai jelentőségének a megértésével kapcsolatban.

Az értekezéssel kapcsolatos további konkrét megjegyzéseim és kérdéseim a következők:

1) Mennyire felelnek meg az alkalmazott in vitro, legtöbbször sejtmentes kísérleti rendszerek a vizsgált folyamatok in vivo lefolyásának egy emlős szervezetben? Hogy viszonyulnak az alkalmazott reagens- és termékkoncentrációk az in vivo körülmények között megfigyelttekhez? Létrejönnek-e a szerző által említett kémiai módosítások (enkefalin-dimerek és módosulások, inzulin-dimerizáció, stb.) élő emlős szervezetekben? Hogy lehet ezeket a folyamatokat in vivo vizsgálni?

2) Mennyire befolyásolja az in vivo környezet a tárgyalt folyamatokat? Saját kísérleteinkben szérum jelenlétében nem tudtunk kimutatni érdemi szabadgyök-termelést neutrofil granulocitákban, miközben a sejtaktiválódás egyéb jelei kialakultak. Feltételezésünk szerint ezért a szérum jelentős antioxidáns (redox-puffer) hatása a felelős. Hogy befolyásolná mindez a szerző által vizsgált folyamatokat?

3) Mennyire tekinthető relevánsnak az in vitro alkalmazott sugárdózis? Saját kísérleteinkben 10-12 Gy dózis már kisállatok letalitását eredményezi. Ehhez képest az 500 Gy soknak tűnik, még akkor is, ha a daganatterápia során nyilván magasabb sugárdózis szükséges.

4) Mennyire egyértelmű a szerzőéhez hasonló kísérletek interpretációja a szakirodalomban. Még az olyan egyértelmű helyzetekben, mint a krónikus granulomatózis betegség, is felmerül, hogy alapvetően félreértjük a betegség mechanizmusát, és a kórfolyamatok egy részéért nem redox-folyamatok, hanem ionális változások lehetnek felelősek (ld. Reeves et al., Nature 2002). Mennyire lehetünk akkor biztosak ennél sokkal finomabb eltérések szerepében/mechanizmusában?

5) Milyen olyan egyértelmű genetikai eltérések (pl. öröklött humán betegségek, knockout egerek) vannak, amelyek alátámasztják a szerző által felvetett mechanizmusok jelentőségét. Itt nem elsősorban a CGD-re, hanem kevésbé ismert betegségekre, vagy pl. peroxiredoxin vagy tioredoxin mutációkra gondolok.

6) Mit gondol a szerző a szervezeten belüli esetleges redox-szenzorok létezéséről és mibenlétéről? Néhány évvel ezelőtt felmerült, hogy egyes tirozin-kinázok maguk is redox-szerzorként működhetnének (ld. pl. Yoo et al., Nature 2011). Mi a szerző véleménye erről a kérdéskörrel?

Fenti, a szerző által felkeltett kíváncsiságomat tükröző kérdéseim nem változtatnak azon az összvéleményen, hogy a dolgozatban bemutatott eredmények végiggondolt, kiemelkedő színvonalon megvalósított, nemzetközileg is jelentős tudományos tevékenységet takarnak. Bár a dolgozat szerkezetében a szokásostól eltérő hangsúly- és arányeltolódásokat érzek, ezek nem befolyásolják a kísérletes munka nagyon pozitív megítélését. Összességében az értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén az MTA Doktora cím odaítélését messzemenően támogatom.

Budapest, 2016. nov. 6.



Dr. Mócsai Attila
egyetemi tanár
az MTA Doktora
Semmelweis Egyetem
ÁOK Élettani Intézet