



Opponensi bírálat

Venglovecz Viktória: “A gasztrointesztinális epitelsejtek iontranszport folyamatainak jelentősége ép és kóros körülmények között”

MTA doktori értekezéséről

Érdeklődéssel vettem kezembe a Szegedi Tudományegyetem kiváló kutatójának munkáját, aki fiatal kora ellenére kiemelkedő publikációs mutatókkal rendelkezik.

Venglovecz Viktória jelenleg az SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében vezeti a Gasztrointesztinális munkacsoportot, mint tudományos munkatárs. Fő kutatási területe az iontranszport folyamatok tanulmányozása a pankréasz és a nyelőcső epitél sejtek élettani és kórélettani folyamataiban. Vizsgálatai során az iontranszporterek szerepét tanulmányozza a pankreatitisz, illetve a Barrett nyelőcső kialakulásában, progressziójában. 2010 óta rendszeresen részt vesz az intézet oktatómunkájában, melynek eredményeként 2017-ben habilitált. Munkacsoportjának létszáma jelenleg 3 PhD hallgató, 1 kutató. A Doktori Tanács honlapja szerint, pályafutása alatt eddig 1 Ph.D. hallgatót irányított 100%-os, további 3 Ph.D. hallgatót 50%-os témavezetéssel.

Nemzetközileg is elismert, jelentős kutatásokat végzett a kísérletes gasztroenterológia a területén. A doktori mű beadásakor (2018.07.25.) mintegy 36 tudományos közlemény szerzője, független idézeteinek száma 444, Hirsch index: 16.

A disszertáció témája a pankréasz és nyelőcső epitelsejtek iontranszport folyamatainak vizsgálata ép és kóros körülmények között.

A mű alapjául 12 publikáció szolgál, melyek közül 4-nek első, 3-nak utolsó szerzője Venglovecz Viktória. Az első szerzős közlemények közül egy konferencia kiadványban szerepel. A publikációk nagy része D1-es, illetve Q1-es vezető folyóiratban (Gastroenterology, Gut, Acta Physiologica) jelent meg.

A doktori mű célkitűzései a következők voltak:

1. Milyen mechanizmus révén serkenti a kenodezoxikólsav (CDCA) a pankreász duktális HCO_3^- szekrécióját? Milyen ioncsatornák aktiválódnak a folyamat során? Hogyan befolyásolja ezt az i.c. Ca^{++} szint, ill. csatornaspecifikus farmakonok? Az epesavak milyen mechanizmussal jutnak a duktális sejtekbe?
2. Az ursodexozikólsav (UDCA) hogyan befolyásolja a CDCA duktális sejtekre kifejtett toxikus hatását? Képes-e kivédeni a CDCA gátló hatását a duktális HCO_3^- szekrécióra? Képes-e gátolni a mitokondrium károsodást, illetve a következményes apoptózist?
3. Megfigyelhető-e az UDCA védőhatása in vivo körülmények között?
4. Hogyan befolyásolja az etanol és metabolitjai a duktális cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) csatorna aktivációját? Dózisfüggő-e ez a hatás? Milyen szerepe van az i.c. ATP-nek?
5. Hogyan befolyásolja a gyomorsav és az epesavak a nyelőcső epitelsejtek iontranszportját?
6. Hogyan befolyásolják az epesavak a transzporterek szintézisét, működését?

Formai szempontok:

Formailag gondos, szépen kivitelezett, kétoldalasan nyomtatott bekötött példányt kaptam bírálatra, mely 107 oldal, ebből 26 oldal bevezetés, célkitűzés, 12 oldal módszertan, 40 oldal az eredmények ismertetése, 31 oldal az új eredmények összefoglalása, diszkusszió, következtetések, összefoglalás. A dolgozatban 37 magyar nyelvű ábra és 4 táblázat található, korrekt, részletes aláírásokkal, ami nagyban megkönnyíti a bíráló munkáját. Az értekezéshez felhasznált irodalmi hivatkozások száma 329.

Kérdések, megjegyzések az egyes fejezetekhez:

- 1) A bevezetőben az epitél sejt iontranszportok között nem említi az apikális proton pumpát, Na^+ csatornát illetve a bazolaterális Na^+/K^+ kicserélőt. Ezeknek milyen jelentőségük van a gasztrointesztinális traktus egyes részeiben és milyen betegségekhez vezethet rendellenes működésük?
- 2) A bevezetőben megemlíti, hogy a GI traktus körülbelül 10 liter folyadék szekréciójáért/abszorpciójáért felelős. A folyadék szekrécióban és abszorpcióban az iontranszport folyamatok mellett az aquaporinok szerepe is meghatározó. Milyen típusú AQP-ok találhatóak a GI traktusban, illetve milyen iontranszport folyamatokhoz kapcsolódnak?
- 3) Az akut pankreatitisz kialakulásában megemlíti az Opie féle elméletet. Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján azonban az epe reflux helyett egyre inkább a megnövekedett nyomást teszik felelőssé az AP kialakulásáért. Vizsgálták-e a nyomásviszonyokat a duktuszokban?
- 4) Az AP kialakulásának közvetlen kulcsfontosságú előzménye a tripszin idő előtti aktiválódása. Milyen leújabb irodalmi adatokat ismer a molekuláris pathomechanizmust illetően?
- 5) A Barrett oesophagus kialakulásában lehet-e szerepe a nyelőcső bikarbonát szekréciójának vagy a mukoprotein szintézisének csökkenésének?
- 6) Az ursodeoxycolsav pancreas ductusokon kifejtett pozitív hatása minek tulajdonítható? Van-e ilyen pozitív hatása az acinusokra is? Ismer-e olyan experimentális vizsgálatot, ahol pankreatitiszben is vizsgálták az ursodeoxycolsav védő hatását?
- 7) Mi a szerepe a CFTR (cisztás fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor) csatornának a pankréaszban? Vizsgálták az alkohol és zsírsavak hatását a CFTR Cl^- csatornára. Mindkét esetben nagyon magas dózisokat is alkalmaztak. Van-e arra humán adat, hogy ezek a koncentrációk emberben is jelen vannak?
- 8) Ismert, hogy a CFTR Cl^- csatorna változtatja érzékenységét a Cl^- és HCO_3^- ionokra. Az alkohol és zsírsavak befolyásolják-e a csatorna szelektivitását? Milyen típusú anionok mehetnek keresztül a CFTR Cl^- csatornán?

- 9) Mind az alkohol és a zsírsavak csökkentik a CFTR Cl⁻ csatorna aktivitását? Milyen mechanizmus állhat e mögött? A csatorna nyitásának/zárásának frekvenciája változik-e? Változik-e a csatorna szerkezete?
- 10) Amennyiben elfogadjuk azt a tényt, hogy a CFTR Cl⁻ csatorna döntő szerepet játszik a pankreatitisz kialakulásában, akkor a jelenleg elérhető potenciátorok vagy aktivátorok csökkenthetik-e a pankreatitisz súlyosságát vagy a recidívák kialakulását?
- 11) Az ATP visszaadása kedvezőnek bizonyult a CFTR Cl⁻ csatorna aktivitásának fokozásában. Milyen lehetőséget látna a sejtek ATP tartalmának növelésére a klinikumban?
- 12) A pankreatitisz patomechanizmusában (illetve a sejthalálban) döntő szerepe van az intracelluláris kalcium koncentráció emelkedésének. Van-e bármi kapcsolat az intracelluláris kalcium koncentráció és a CFTR Cl⁻ csatorna aktivitása között? Van-e kapcsolat a store operated és IP3R mediálta calcium csatornák és a CFTR Cl⁻ csatorna között?
- 13) Milyen pankreatitisz állatmodelleket alkalmazott kutatásai során? Emelje ki az egyes modellek transzlációs jelentőségét! A rágszáló modellek nem igazán jók a CFTR Cl⁻ csatorna vizsgálatára. Van-e experimentális pankreatitisz modell tengerimalacban?
- 14) Kísérletes munkái alapján milyen potenciális gyógyszer-célpontokat tudna azonosítani, melyek terápiás jelentőséggel bírhatnak az akut és krónikus pankreatitisz, valamint a Barrett nyelőcső kezelésében?
- 15) Az elmúlt 5 évben hogyan változtak meg e betegségek kezelési protokolljai?
- 16) Milyen BK csatorna aktivátorokat ismer, melyeket a terápiásan is felhasználnak? Milyen betegségek kezelésében alkalmazhatók ezek a vegyületek?

Venglovecz Viktória munkásságának új eredményeit a következőkben foglalom össze:

1. Elsőként azonosította a BK (Ca aktiválta K csatorna) jelenlétét a pankreász duktális sejtek apikális membránján, mely nem konjugált epesavak, (kenodezoxikólsav) (CDCA) hatására aktiválódik. A BK csatornák aktivációja fokozza a duktális HCO₃⁻ szekréciót. A BK csatorna specifikus gátlásával a CDCA-indukálta hiperszekréció kivédhető.
2. A CDCA magas koncentrációban (1 mM) gátolja a pankreász duktális sejt sav-bázis transzportereinek működését, melyet az ursodezoxikólsav (UDCA) előkezelés képes

kivédeni. Az UDCA kezelés csökkenti a mikondriális károsodást, sejthalált, a CDCA- okozta pankreatitist, viszont nem befolyásolja a CDCA-indukálta Ca^{++} szignált. Az UDCA védőhatását a mitokondrium membrán stabilizálásával fejt ki.

3. Az etanol dózisfüggő módon fokozza a CFTR Cl^- csatorna működését, de gátolja a stimulált CFTR Cl^- áramokat. A stimuláció egy nem specifikus, ozmotikus hatás, a gátlás a specifikus csatorna-blokkolásnak köszönhető. Etanol hatására csökken a dukális sejtek CFTR aktivitása mitokondriális károsodás révén. Ez szerepet játszik az etanol- okozta pankreatitiszben.
4. Epesavak hatására csökken a nyelőcső epitél sejtek pH-ja és megnő az intracelluláris Ca^{++} szint. Az epesavak egyrészt IP_3 mediálta útvonalon át szabadítanak fel Ca^{++} -t másrészt potenciózzák az EC calcium felvételt. Az akut epesavas kezelés a Na^+/H^+ (NHE) kicserélő aktivitást csökkentette, míg Na^+/HCO_3^- -t (NBC) aktivitást növelte a metapláziás CP-A sejtekben. Diszpláziás CP-D sejtekben fokozódott a sav-bázis transzporterek aktivitása a kezelés hatására.
5. Krónikus epesavas kezelés növelte az NHE1 expressziót, mind a CP-A mind a CP-D sejtekben, neutrális és savas pH-n egyaránt.
6. Humán biopsziás mintákban a metaplasztikus hámban növekedett a NHE1 és NHE2 expresszió. Feltételezhető, hogy az epiteliális iontranszporterek adaptálódnak a megváltozott környezethez, segítve ezzel a sejtek túlélését.

Vélemény:

Venglovecz Viktória tudományos munkásságát, közölt publikációi, a rendelkezésemre bocsátott doktori mű és annak összefoglalója alapján elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez. Javasolom a nyilvános vita kitűzését és a mű elfogadását. Megállapítom, hogy a mű hiteles adatokat tartalmaz, a jelölt Ph.D. fokozatának megszerzése óta jelentős eredményekkel gyarapította a tudomány szakot.

Pécs, 2020. május 15.



Dr. Pintér Erika

egyetemi tanár

az MTA doktora

Hivatalos bírálói nyilatkozat

VENGLOVECZ VIKTÓRIA

A gasztrointesztinális epitél sejtek iontranszport folyamatának jelentősége
ép és kóros körülmények között

című doktori munkájáról.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím
megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom:

igen

nem

Dátum:

PECS 2020.05.15.


SÁNTICSNÉ PINTÉR ERIKA