Opponensi vélemény

Jeney Viktória *“Hipoxia és hemorragia: mikrokörnyezeti hatások az érelemeszesesedés és a vaszkuláris kalciofikáció patogenezisében”* című MTA doktori értekezéséről

Ritkán adatik meg az az öröm, hogy az opponens egy ennyire átgondoltan megtervezett, logikusan felépített és kivitelezett kutatási programról mondhatja el a véleményét. Jeney Viktória munkája illetve az azt bemutató doktori értekezése ilyen.

Ez nem véletlen, vagy akár úgy is fogalmazhatnék, hogy nem meglepő a publikációs teljesítményét tükröző adatokat ismerve (59 közlemény, 4200 független hivatkozás, 33 H-index), ezek a számok elhangzottak már a védés bevezetőjében is. De valamire még felhívom a figyelemet: Jeney Viktória két nagypresztizsű grant, az EU Marie Curie Fellowship és az MTA Lendület nyertese volt. Ezeket a pályázatokat nemcsak elnyerte, hanem szemlátomást eredményesen sikerült az előnyeikkel élnie is.

De vissza a kutatáshoz, amelynek alapkérdése az, hogy a különféle - elsősorban a hemoglobint illetőleg a hemet érintő patológiás oxidativ hatások valamint a hipoxia hogyan befolyásolják a vaszkuláris meszesedést.
A vaszkuláris kalcifikáció három megjelenési formáját, az érfal belső (intima) rétegén kialakuló plakkok messzesedését (talán ezt nevezzük a köznyelvben klasszikus érelemeszesedésnek), a szívbillentyű kalcifikációját valamint az artériak középső, media rétegében kialakuló, a simaizom sejteket érintő meszesedést.
És ezzel már benne is vagyunk a dolgozat erényeinek felsorolásban. Ugyanis az Irodalmi Áttekintés c. fejezet nagyon világosan különíti el a fenti három kalcifikációs folyamatot, mutat rá azok közös elemeire illetve a közöttük észlelhető mechanizmus-beli különbségekre. Ahogy alapos, review-szerű leírást kapjuk a fenti folyamatokat szabályozó faktorok mibenlétének valamint a hemoglobin oxidáció kémiájának.
A pontokba szedett célkitűzések a logikusan közelítik meg a fent említett alapkérdést.
A dolgozat felépítéséről:
Az olvasó egy 119 oldalas (a referenciajegyzékkel és a rövidítések kifejtésével 137 oldalas) rendkivül gondosan szerkesztett, világos, érthető stílusban írt dolgozattal találkozik, amely sok kisérletet, kutatási eredményt tárgyal. Ez maga a magas színvonalon művelt tömény tudomány!
A szigorúan tárgyszerű tudományos szöveg után ritkán látott meleg hangvételű, hosszú köszönetnyilvánítás olvasható, amely sokat elmond a szerző személyiségéről.
A magyar nyelvű részt a dolgozat alapjául szolgáló közlemények másolatai (16 in extenso közlemény) követi mellékletként.

Az MTA doktori szabályzata szerint a bírálatnak fel kell sorolnia a jelölt új eredményeit, igyekszem ezeket az alábbiakban összefoglalni:

1) Elegáns kisérletekben mutatta be a ferril-hemoglobin instabil voltát, amely intramolekuláris elektron-transzfer révén globin gyököket hoz létre. Ezek kovalens kötések révén keresztkötött hemoglobin multimerek eredményeznek. Ezen multimer formák megjelenését bevérzett plakkokban is kimutatta, amelyek érelmeszesedéses erekből származtak. Kimutatta ezen

módosult globinformák jelenlétét hemolitikus állapotokban vérplazmában, vizeletben és gerincvelő-folyadékban is.

2) Az 1) pontban bemutatott oxidált hemoglobin formák, amelyekből a hem könnyen szabadul fel, katalizálják az LDL oxidációját. Oxidációs körfolyamatot írt le plakkokban, ahol a hemoglobin-formák és az LDL-formák kölcsönös peroxidációt idéznek elő.
3) Sikerült a hem és az oxidált hemaoglobin pro-inflammatórikus hatását feltárnia. Kimutatta, hogy a ferillHb endotélsejt aktivációt okoz, és ebben a folyamatban az NF-kappaB, a p38MAPK és a JNK (cJun N-term. kináz) útvonalak aktiválódása kulcsfontosságú. Rámutatott, hogy az NLRP3 inflammaszóma indukciója mind hem mind ferrilHB által kialakul. Az indukcióban az IL-1béta játszik fő szerepet.
4) Kimutatta, hogy a hipoxia képes a vaszkuláris simaizomsejtek oszteo-kondrogen irányú differenciálódását előidézni. E mögött az áll, hogy a hipoxia fokozza a ROS termelődését (ezzel összhangban azt találta, hogy a POS-inhibitorok pedig gátolják) - ezzel eljutunk a vaszkuláris kalcifikáció kialakulásához. Mindezt in vivo kisérletekkel is igazolta: hipoxia mellett az egerek aortájában fokozott RUNX2 expressziót mutatott ki. A RUNX2 az oszteogen irányú differenciáció egyik kulcs-markere.
5) Felfedezte, hogy a hem gátolja a szívbillenytyű sejtek meszesedését, és leírta, hogy ebben a folyamatban az Nrf2 nukleáris faktor és a HO-1 hemoxigenase enzim játszik kulcs-szerepet olymódon, hogy a hem indukálja a fenti két faktor expresszióját.
6) Anémiával társult CKD (chronic kidney disease) modelleket hoztott létre (in vitro és in vivo), és azt vizsgálta, hogy a prolil-hydroxyláz inhibitorok, amelyek HIF-1 aktivációja révén hatnak az anémia ellen, milyen hatás fejtenek ki az anémiát modellező kalcifikációs kisérleti elrendezésben. Felfedezte, hogy mind a vaszkuláris simaizomsejtek mind az aorta-gyűrű meszesedése fokozódik ha prolil-hydroxyláz inhibitor van jelen. Azonos eredményekre jutottak az in vivo CKD-modellen végrehajtott hasonló kisérletekben. Ezek az eredmények a prolil-hydroxyláz inhibitor típusú gyógyszerek nemkívánatos hatására mutatnak rá, ez az eredmény nagy klinikai jelentőséggel bír.

A dolgozatban szepelő eredmények, adatok, ábrák magas színvonalú szakmai folyóiratokban elfogadott, megjelent cikk részei. Nyilván ez hozzájárul ahhoz, hogy azok kivitelezése tökéletes, illetve a világos érvelés, a megalapozott konklúziók a reviewerek és a folyóiratok szerkesztőinek szigorú kívánalmait is kielégítették. Ennek megfelelően kevés un. bírálni való kínálkozik a dolgozat olvasása során.

Egy megjegyzést tennék: azt gondolom teljesen indokoltan szerepel két 2014-ben megjelent review cikk a dolgozat mellékletében: az egyikben (Frontiers in Pharmacology) a jelölt első, a másikban (Frontiers in Physiology) pedig utolsó szerző. Az ezekben összefoglalt eredményeket a jelölt későbbi munkái természetesen kisebb, de néha nagyobb mértékben módosították, néha felülírták. Ugyanakkor ezek a review-k 2014-ben új koncepciókról, új szemléletmódról szóltak.

Egy kis tévedésre hívom fel a figyelmet:

A 20. oldalon szerepel: "*ANK.. az intracelluláris térből az extracelluláris térbe transzportálja a pirofoszfátot*". Valóban az volt az általános nézet, hogy az ANK protein pirofoszfát transzporter. Azonban 2020-ban van Wetering bebizonyította, hogy ANK tulajdonképpen ATP-t (és mellesleg citrátot) transzportál, és az ATP-t az ENPP1 nukleáz hidolizálja pirofoszfáttá és AMP-vé (PMID: 32639996). A 2022-ben megjelent követő cikkük címe teljesen világosan fogalmaz: *"The Mineralization Regulator ANKH Mediates Cellular Efflux of ATP, Not Pyrophosphate"* (PMID: 35147247).

A konkrét bírálat helyett olyan kérdést teszek fel, amely kissé túlnyúlik a dolgozatban bemutatott eredményeken, de talán érdemes új koncepciót alkotva szellemileg ebbe az irányba "kitekinteni". Arra gondolok, hogy nagyon érdekes mechanizmust írt le Shanahan és Duer 2019-ben (PMID: 31189100), amely összekapcsolja a DNA demage response-t a vaszkulásis kalcifikációval. Ebben a folyamatban a polyADP-ribose a főszereplő. Játszhat-e ez a folyamat lényeges szerepet a dolgozatban leírt hipoxia vagy hemorragia kiváltotta érrendszeri meszesedésben? Hiszen pl. a plakkokban, a bevérzésekben, a lokális gyulladásos folyamatokban a fenti jelenség végbemehet. Természetesen nem elfeledkezve arról, hogy a folyamat a vörösvérsejtekhez nem köthető.

A művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.

2022 augusztus 28.

Váradi András
Az MTA doktora