PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
H-7624 Pécs, Szigeti út 12.
Tel.: 72 / 536 – 279; Fax: 72 / 536 – 277
E-mail: ferenc.gallyas@aok.pte.hu

Bírálat
Dr. Jeney Viktória
Hipoxia és hemorrágia: mikrokörnyezeti hatások az érelmeszesedés és a vaszkuláris kalcifikáció patogenézisében
című doktori disszertációjára.

Az MTA doktori értekezés hivatalos bírálója a biokémia és molekuláris biológia területén viszonylag könnyű helyzetben van a mű tudományos újdonsága, értéke, illetve a bemutatott eredmények hitelessége megítélésének kérdésében, mivel ezt a tudományos közvélemény objektív mérhető módon megteszi helyette. Dr Jeney Viktória MTA doktori értekezése 16 zsűrizett közleményen alapul, amelyek közül 9 eredeti kutatás és 7 összefoglaló jellegű. Az sem lehet kérdéses, hogy a közölt eredmények mennyiben tekinthetőek a jelölt sajátjaként, hiszen a közlemények közül egyben egyetlen, kettőben első, kilencben utolsó szerző. Az eredmények tudományos fontosságának megítéléséhez pedig figyelembe kell venni, hogy a közlemények átlag impakt faktora kifejezetten magas; 6.05 és a rájuk érkezett átlaghivatkozások száma közel 100, noha a cikkek fele nem idősebb 4 évesnél.

Az értekezés hagyományos formában íródott. Terjedelme, a rövidítések jegyzékével 148 oldal, amelyet 76 jól szerkesztett, rendkívül informatív ábra tesz szemléletessé. Továbbá, az értekezéssel egybe lettek kötve az értekezés alapjául szolgáló közlemények. Megállapítható, hogy terjedelmében és felépítésében az értekezés kielégíti az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeket.

Témáját tekintve, a mind fiziológiás, mind patofiziológiás szempontból rendkívül fontos érelmeszesedés patogenézisének mechanizmusaival, illetve a mikrokörnyezet ezekre gyakorolt hatásaival foglalkozik. Említést érdemel, hogy Dr Jeney Viktória tudományos tevékenysége az értekezés témáját jelentősen meghaladja, és akár a vas anyagcserével kapcsolatban is hasonlóan sikeres MTA doktori pályázatot tudott volna beadni.

Az értekezésen érezhető, hogy a jelölt gyakorlott összefoglaló közlemények megírásában. Esetében nem kérdés, hogy az elvárás, miszerint a doktori értekezésnek a jelölt tudományos teljesítményének megítélésére alkalmas önálló tudományos műnek kell lennie, maradéktalanul teljesült. Az értekezés stílusa világos, logikus, és a jól megválasztott ábrák segítségével még a nem szakember olvasó számára is nehézség nélkül követhető.

A bevezetés arányaiban és mélységében is megfelelő. A témában kevésbé járatos olvasó számára is érthetően megvilágítja a téma tudományos hátterét, megalapozza a célkitűzéseket, illetve fogódzót ad az eredmények és azok jelentőségének megértéséhez. A célok világosak, tömörek és koherensek. Itt mutatkozik meg annak előnye, hogy Dr Jeney Viktória nem volt kénytelen minden tudományos eredményét felhasználni az értekezésében. A „Kísérleti módszerek" fejezet korrekt, megfelelően struktúrált, és elegendő információt tartalmaz mind a kísérlet reprodukálásához, mind az alkalmazott módszer elvének megállapítására. A fejezet alapján megállapítható, hogy az alkalmazott módszerek adekvátak, többnyire a tudományterület csúcstechnológiáját képviselik, valamint tanúbizonyságot adnak a szerző széles metodikai jártasságáról.

Az eredmények jól dokumentáltak, az ábraaláírások minden esetben elég informatívak, a szöveg és az ábrák teljes összhangban vannak. A hivatkozások adekvátak, az ismertetett kísérletek minden esetben logikusan vezetnek a következtetésekhez. Az értekezés Dr Jeney Viktória nevéhez köthető új tudományos eredményeinek az alábbiakat tartom:

1/ A hemoglobin oxidációja methemoglobin és ferril-hemoglobin termékeken keresztül kovalensen keresztkötött hemoglobin multimerek keletkezéséhez vezet, amelyek jelenléte humán bevérzett karotisz plakkokban mutatja a folyamat fiziológiás relevanciáját.

2/ A plakkokban egyidejűleg jelenlévő LDL és hemoglobin egymást kölcsönösen erősítő körfolyamatban segítik elő oxidációs termékek keletkezését; az oxidált lipidek hemoglobin oxidációt, az oxidált hemoglobin formák pedig további lipidperoxidációt indukálnak.

3/ A ferril-hemoglobin NF-κB-függő módon az endotél sejtekben az adhéziós molekulák emelkedett expresszióját, aktin citoszkeleton átrendeződést, az egysejtréteg integritásának csökkenését és intercelluláris rések kialakulását indukálja.

4/ ROS-függő módon az intakt hem, illetve a ferril-hemoglobin NLRP3 inflammaszóma aktivációt és aktív IL-1βszekréciót indukál LPS-sel előkezelt endoltél, illetve makrofág sejtekben.

5/ A hem gátolja vaszkuláris simaizom- és billentyű intersticiális sejtek magas-foszfát-indukálta oszteokondrogén differenciálódását és kalcifikációját, amely folyamatban jelentős szerepe van az NRF2/HO-1/ferritin antioxidáns rendszer indukciójának és a hem-degradációs termékeknek.

6/ Hipoxia, illetve a prolil hidroxiláz inhibítor dapradustat a HIF-1 útvonal aktivációján keresztül indukálja vaszkuláris simaizomsejtek és egér aorta gyűrűk magas-foszfát-indukálta kalcifikációját.

7/ A dapradustat korrigálja az anémiát, ugyanakkor fokozza a kalcifikációt hiperfoszfatémiás veseelégtelen egerekben.

Az értekezéssel kapcsolatos észrevételeim, illetve kérdéseim:

1/ 12. oldal, utolsó sor: Hivatkozás rossz; 5. ábra helyett 6. ábra a helyes.

2/ 23. oldal: DAMP definíciójában a „veszély” helyett a „sérülés” lenne helyesebb.

3/ 59. oldal 27.B ábra: Hiányzik a pozitív kontrol ATP.

4/ 61. oldal 29. ábra: Szerencsésebb lett volna a kezelést részletezni, és beiktatni LPS-/Hem+ és LPS+/Hem- csoportokat is ezáltal előállítva az LPS, Hem és NAC összes kombinációját. Ez a javasolt kísérleti elrendezés talán értelmezést adhatott volna a 27 ábrán bemutatott eredményre, miszerint az LPS nem váltja ki, de potencírozza a Hem-indukálta IL-1β termelést. Az ábra 30 alapján is úgy néz ki, hogy a Hem pro-oxidáns hatása volt felelős az IL-1β szekrécióért.

5/ Érthetően, az *in vitro* kísérletekben gyors és jól mérhető válaszokat akarunk látni, így sokszor afiziológiás koncentrációkat alkalmazunk. A kísérleteikben alkalmazott 10-50 µM Hem koncentrációk hogy viszonyulhatnak az ateroszklerotikus plakkok mikrokörnyezetében előforduló koncentrációkhoz képest?

6/ 91. oldal 62. ábra: Terveznek-e további *in vivo* kísérleteket a hipoxia oszteokondrogén markerekre gyakorolt hatásának vizsgálatára? Az ábrán bemutatott kísérletben 12 órás hipoxia okozta a legnagyobb expressziós növekedést mRNS szinten, amely hosszabb hipoxiás expozíciók során fokozatosan csökkent (RUNX2) vagy eltűnt (Glut1). Érdekes lenne a többi markerre gyakorolt, illetve leginkább funkcionális hatást látni.

7/ 92. oldal 63. ábra: Mi indokolta a daprodustat esetén a 100 µM koncentráció használatát? Lehet a vegyületnek a kísérlet eredményét befolyásoló mellékhatása ebben a koncentrációban?

Összegezve, Dr Jeney Viktória jelentős tudományos eredményekkel járult a terület tudásanyagának bővítéséhez. MTA doktori értekezése mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az elvárásoknak, ezért javaslom értekezésének nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védés esetén számára az MTA Doktora cím megadását.

Pécs, 2022. 10. 30.

ifj. Dr. Gallyas Ferenc
egyetemi tanár