

Bírálóí vélemény Dr. Jeney Viktória „Hipoxia és hemorrágia : mikrokörnyezeti hatások az érrelmeszedés és a vaszkuláris kalcifikáció patogenezisében” című MTA doktori

értekezéséről

Az ateroszklerózis következtében kialakuló kardiovaszkuláris megbetegedések vezető halálökként szerepelnek a fejlett országokban. Ugyan jelenleg számos gyógyszerrel használják az ateroszklerózis kialakulásának lassítására, azonban a betegség gyógyszeres kezelése jelenleg nem tekinthető megoldottnak. Ennek fő oka az, hogy az ateroszklerotikus plakk kialakulásában szerepet játszó kóroki folyamatokat még nem teljesen értjük. A vaszkuláris kalcifikáció szintén az ereket érintő megbetegedés, amelynek patogenezise eltér az érrelmeszedésétől, azonban szintén súlyos következményei vannak és a betegség kezelése jelenleg megoldatlan.

Az ateroszklerotikus plakk kialakulása egy több lépcsős folyamat, amelyben meghatározó szerepet játszik a szubendotheliális térbe történő lipidlerakódás, amelyet elsősorban a magas koleszterin szint okoz. Ez a folyamat azonban még sokszor reverzibilis, azonban a lipidlerakódás gyakran olyan folyamatokat indukál, amelyek a plakk megvastagodását és szerkezetének átalakulását váltják ki. Az ateroszklerotikus plakk szerkezetének módosulása egy rendkívül összetett folyamat, amelyben több különböző sejttípus interakciója és működésének megváltozása figyelhető meg. A folyamatban bizonyítottan szerepet játszik a plakkba beáramló immunsejtek aktiválódása, a reaktív oxigén származékok (ROS) szintézisének fokozódása, valamint lokális oxigénhiány kialakulása. Ez utóbbi hatására fokozódik az angiogenezis és a frissen kialakult erekből vérzések jönnek létre. A vérzések egyik következménye, hogy szabad hemoglobin jelenik meg a plakkban. Jeney Viktória ateroszklerózissal kapcsolatos kutatásai során azt vizsgálta, hogy a szabad hemoglobin milyen átalakulásokon megy keresztül és a hemoglobin származékok, hogyan befolyásolják a vaszkuláris sejtek működését. A vaszkuláris kalcifikációval kapcsolatos kutatások során több különböző jelátviteli folyamat szerepét is tanulmányozta a

simaizomsejtek oszteokondrogén differenciálódásában és ezek közül különösen részletesen vizsgálta a hipoxia szerepét a vaszkuláris kalcifikációban.

Az eredményeknek fontos gyakorlati vonatkozásai vannak, ugyanis a kísérletek során feltárt kóroki folyamatok gyógyszeres modulálása hozzájárulhat új terápiás megközelítések fejlesztéséhez.

A dolgozatban tárgyalt új tudományos eredmények közül az alábbiakat tartom a legfontosabbaknak:

1. Kimutatta, hogy a Hb és MetHb oxidációja során instabil ferrilHb keletkezik, amelynek kialakulása a globin molekulák oxidatív keresztkötését váltja ki. A keresztkötött Hb molekulák jelenlétét humán karotisz plakkokban is kimutatta.

2. Jellemezte a plakkokban jelen levő LDL és Hb formák kölcsönhatásait és kimutatta, hogy az oxidált LDL Hb oxidációt, az oxidált Hb formák pedig további lipid peroxidációt váltanak ki.

3. Kimutatta, hogy a ferrilHb NF- κ B-függő módon aktiválja az endothel sejteket, amely az adhézións molekulák expressziójának növekedésével és intercelluláris rések megjelenésével jár.

4. Megállapította, hogy a ferrilHb NLRP3 inflammaszóma aktivációt és IL-1 β szekréciót indukál makrofágokban.

5. Kimutatta, hogy a hem ROS-függő NLRP3 inflammaszóma aktivációt és IL-1 β szekréciót vált ki endothel sejtekben.

6. Kimutatta, hogy a hem gátolja a simaizomsejtek és billentyű intersticiális sejtek oszteokondrogén differenciálódását és bebizonyította, hogy a folyamatban szerepe van az Nrf2/HO-1/ferritin antioxidáns rendszer indukciójának.

7. Megállapította, hogy a hipoxia a HIF-1 útvonal aktivációján és ROS termelés fokozásán keresztül indukálja az oszteokondrogén differenciálódást és kalcifikációt, valamint kimutatta, hogy a folyamat a hipoxia mimetikum DPD-vel is indukálható.

8. Kimutatta, hogy a krónikus veseelégtelenség állatmodelljében a DPD kezelés korrigálja az anémiát, viszont fokozza a vaszkuláris kalcifikációt.

Dr. Jeney Viktória MTA doktori értekezése összesen 9 eredeti közleményen alapul, valamint 7 összefoglaló közlemény is kapcsolódik az értekezéshez. A közlemények a kutatási terület vezető folyóirataiban jelentek meg. A közlemények közül a jelölt összesen 13-ban első vagy utolsó szerző. Az utolsó szerzős közlemények magas aránya a jelölt témavezetői munkájának sikerességét bizonyítja.

A dolgozattal kapcsolatos észrevételeim és kérdéseim a következők:

1. A Hb *in vitro* oxidációját vizsgáló kísérletekben elég magas H₂O₂ koncentrációt alkalmaztak (125-500 µM). Vizsgálták-e alacsonyabb koncentrációjú H₂O₂ hatását, illetve vannak-e arra vonatkozóan eredményeik, hogy a szubmilimoláris H₂O₂ koncentráció kialakulhat-e a plakkon belül?

2. A metHb-t hidrogén peroxiddal reagáltatva, kovalensen keresztkötött dimerek és multimerek kialakulást figyelték meg. Lehet-e tudni, hogy milyen aminosavakon keresztül jönnek létre ezek a kötések?

3. A ferriHb-t humán plazmával inkubálva, csak a 9. naptól figyelhető meg az LDL oxidációját jelző markerek megjelenése. Mi lehet a magyarázata, hogy ilyen hosszú idő szükséges az LDL oxidatív módosulásához?
4. A hem, illetve oxidált Hb hatására HUVEC sejtekben ROS termelést figyeltek meg (29. és 32. ábra). Mi lehet ennek a ROS termelésnek a forrása? Vizsgálták esetleg, hogy a hem hatására az extracelluláris térben is megjelenik-e a ROS?
5. A hipoxia mimetikum BP, a többi hipoxia mimetikummal összehasonlítva nagyobb Glut1 expresziót indukál, ugyanakkor a BP-vel indukált HIF-1 α -szint növekedés nem kiemelkedő (50. ábra). Mi lehet a jelenség magyarázata?
6. Az 56. ábrán bemutatott eredmények szerint a hipoxia fokozza a vaszkuláris simaizomsejtek ROS termelését. Ugyanakkor a „Kísérleti Módszerek” fejezetben leírt módszer alapján nem teljesen világos, hogy maga a mérés hipoxiás körülmények között történt-e? Ha nem, akkor ilyen körülmények között inkább a hipoxia-reoxigenizáció hatását vizsgálták a ROS termelésre.
7. Kimutatták, hogy a mitokondriális légzést gátló rotenon csökkenti a hipoxia által indukált HIF-1 α -szintet (57. ábra). Ezt a hatást azzal magyarázzák, hogy a rotenon csökkenti a sejtek ROS termelését. Moncada és munkatársainak eredményei (Hagen *et al.* Science 2003; 302:1975-8) viszont arra utalnak, hogy ha hipoxiás körülmények között gátlódik a mitokondriális légzés, akkor az oxigén intracelluláris „redisztribúciója” jön létre, vagyis több oxigén jut a prolin hidroxilázoknak.
8. Az antioxidánsok hipoxia által indukált HIF-1 α -szint emelkedésre kifejtett hatásai alapján arra következtettek, hogy a vaszkuláris simaizomsejtek oxigénérzékelésében központi szerepe van a hipoxia-indukálta ROS termelésnek. Hogyan egyeztethetők össze ezek az eredmények a prolin hidroxilázok oxigénérzékelésben játszott szerepével?
9. A hipoxia hatását *in vivo* körülmények között vizsgáló kísérletek leírása nem szerepel a „Kísérleti Módszerek” fejezetben.

10. Elképzelhető-e, hogy a CKD állatmodelljében alkalmazott DPD olyan irányba befolyásolja a veseműködést, hogy az szerepet játszhat a vaszkuláris kalcifikáció fokozódásában?

Véleményemet összefoglalva, Dr. Jeney Viktória doktori értekezését fontos felfedezéseket tartalmazó, kiemelkedő igényességgel megírt munkának tartom. Javaslom a nyilvános vita kitűzését és az MTA doktora fokozat odaítélését.

Budapest, 2023. január 16.



Dr. Geiszt Miklós
egyetemi tanár
az MTA doktora
Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet