

Veszélka Szilvia "Vér-agy gát vizsgálatok sejttenyészetes modelleken: gyógyszerátjuttatás és betegségek mechanizmusa" című MTA doktori értekezésének bírálata

Veszélka Szilvia (továbbiakban "Jelölt") a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) Doktori Tanácsához benyújtott dolgozata összesen 146 egyes sorközzel szedett oldalon részletezi, főleg de nem kizárólagosan, a vér-agy gát sejttenyésztéses modelljein alapuló tudományos eredményeit, amelyek a (jelenleg HUN-REN) Szegedi Biológiai Kutatóközpontban (SzBK) több mint fél évszázada elkezdett ezirányú magas színvonalú és elismertté vált kutatások egy újabb fejezetének tekinthetők. Mint önállóan benyújtott értekezés, felépítésben és formátumában a Jelölt korábban benyújtott munkákat követett, így feltehetően e tekintetben a doktori szabályzatban rögzített követelményeknek megfelel.

A dolgozat 15-oldalas Bevezetése 6 ábrával és egy táblázattal lényegében egy szakirodalmi áttekintés a vér-agy gát szerkezeti felépítéséről, jelentőségéről (különös tekintettel az anyagtranszport különböző útvonalaira), annak szerepéről számos idegrendszeri betegségben, az agyi gyógyszerbejuttatás hatékonyságának növelésére alkalmas módszerekről, valamint sejttenyészetes modelljeiről. Ez a szekció sok tekintetben kiegyensúlyozatlan és elfogult, annak ellenére, hogy a sejttenyésztéses modelleknek, a vér-agy gát betegségekben való szerepének, valamint nanorészecskék agyba juttatásának lényegre törő irodalmi összefoglalóit nagyon jónak értékeltem. A központi idegrendszerre ható engedélyezett gyógyszerek többsége szabad diffúzióval jut át az agy-vér gáton, azonban a Jelölt ennek a transzportútvonalnak szentelt a legkevesebb figyelmet, nem is beszélve a rövid leírás fogalmi tévedéseiről. A szabad diffúzió valójában azt jelenti, hogy ahhoz nem kell "közvetítő" (ezért a megkülönböztető "szabad" elnevezés), azaz a "lipid-mediált szabad diffúzió" egy önellentmondó egybekötés, paradox. A Jelölt értekezésében nem tisztázta a lipofilitás fogalmát és szerepét sem. Konkréten milyen molekuláris tulajdonság alapján tekinthető az etanol lipofilnek? Az agyi gyógyszerbevitel a vér-agy gát transzportútvonalainak kihasználásában a Jelölt a hatóanyagok fiziko-kémiai tulajdonságainak megváltoztatására példaként a "lipidoldékonyság" fokozását is említi, amely nem azonos a lipofilitás molekulaszintű optimalizálásával, viszont a gyakorlatban a legsikeresebbnek tekinthető stratégia ebben a vonatkozásban. Bírálatomban nem hagyhatom figyelmen kívül azt sem, hogy a Doktori Tanács érvényben levő szabályzata egy doktori mű iránti elvárásként a magyar szaknyelv ápolását és fejlesztését is említi. Ezért jegyzem meg a dolgozat néhány nem szabatos vagy konyhanyelvi szóhasználatát, mint például a Jelölt által következetesen használt "ligand" helyesen ligandum (erre a számomra elérhető és ezt megerősítő forrás az emlékezetemen kívül Nyitrai László és Pál Gábor az ELTE kiadásában A biokémia és a molekuláris biológia alapjai című kitűnő, 2013-ban megjelent elméleti elektronikus tankönyve volt), és a magyar karrier (az értelmező szótár szerint valamely életpályán való gyors érvényesülés) szó angol visszafordítása sem carrier lesz, így a "karrier-mediált" transzport elnevezést nem tartom jónak. Hozzáteszem, hogy ezeket a hibákat a Jelölt SzBK-s kutató(k)-kollégák korábbi dolgozataiból vagy dolgozataiból vehette át, azonban kritikus szemlélet ebben a tekintetben (azaz a magyar szaknyelv ápolása és fejlesztése) is elvárható egy MTA doktori értekezés szerzőjétől. E fenti kifogásaim és megjegyzéseim nem befolyásolták alapvetően a dolgozat lényegi részeiből levont alábbi kedvező értékeléseimet:

A Bevezetést követő Kutatási célok (2.5 oldal) és Módszerek (12 oldal) című szekciókban bírálatra érdemes dolgokat nem találtam. A Jelölt a megfogalmazott 18 célt mind logikusan egy-egy publikált tudományos közleményéhez rendelte. A legfontosabb használt módszerek rövid összefoglalásából azt a következtetést vonhattam le, hogy a Jelölt kutatásaiban nem csak elfogadott és a kitűzött céloknak megfelelő technikákat alkalmazott magas szakmai szinten, hanem néhány újabb (például az intézeti együttműködésben kidolgozott optikai lézercsipeszes erőmérés) bevezetésében is tevékenyen részt vett.

Az értekezés Eredmények című szekciója a Jelölt által kiválasztott 18 tudományos közleménye eredményeinek részletes ismertetése több mint 70 oldalon, 75 ábrával és 5 táblázattal. E közlemények mindegyike bírált (peer-reviewed) és már megjelent tudományos folyóiratokban, úgyhogy nem találtam helyénvalónak, hogy kételkedjek a közölt adatokban, az eredmények hitelességében és azok újdonságában. Ennek megfelelően (bár bizonyos fenntartásokkal) elfogadom az értekezés 12-oldalnyi Kutatási eredmények összefoglalása című szekciója alapján összeállított 18 tézist a következő, nagyobb témakörök szerinti összegzésemmel:

- (1) A Jelölt elvégezte a vér-agy gát számos, főképpen farmakológiai és patológiai vizsgálatára alkalmas sejttenyészetes modelljeinek részletes jellemzését és összehasonlítását (összesen 2 tudományos közlemény alapján, közleményenként egy-egy tézispontban).
- (2) A Jelölt elvégezte vér-agy gát sérülésének *in vitro* és *in vivo* modellekre alapuló vizsgálatait néhány kiválasztott betegséggel és egy reaktív karbonil stresszt okozó biomolekulával (metilglioxállal) kapcsolatban, valamint igazolta egy klinikailag is alkalmazott antioxidáns hatóanyag (enderavon) lehetséges védőhatását agyi endotélsejteken (összesen 4 tudományos közlemény alapján, közleményenként egy-egy tézispontban).
- (3) A Jelölt sokoldalú kutatás-fejlesztést végzett agyi hatóanyag-bejuttatás növelésére, amellyel célózta mind a vér-agy gát paracelluláris útvonalát (peptidekkel és gyógyszermolekulákkal: összesen 3 tudományos közlemény alapján, közleményenként egy-egy tézispontban), mind annak transzcelluláris útvonalát (nanorészecskékkel: összesen 9 tudományos közlemény alapján, és közleményenként szintén egy-egy tézispontban).

Értékeltem azt is, hogy a Jelölt további kutatási irányokat és terveket felvázolt (valamivel több, mint egy oldalon), bár azok véleményezését nem tekintettem opponensi megbízásom feladatának.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim, illetve fenntartásaim nem a kutatási eredmények Jelölt általi konkrét és korrekt ismertetésével, hanem inkább azok kontextusaival és gyakorlati jelentőségükkel kapcsolatosak:

- (1) Bár a vizsgált sejttenyészetes modellek közül a primersejt-alapú EPA modell tükrözte a legpontosabban a vér-agy gát morfológiai és funkcionális tulajdonságait, ez az előnyös sajátyságot az ipari gyógyszerkutatás jelenlegi gyakorlatában nem lehet kihasználni, mivel a primer tenyészetek “nehezen beszerezhetők, rosszul skálázhatók, izolálásuk és tenyésztésük pedig költséges és magas szakértelemet igényel” (idézet az értekezésből). Lát-e a Jelölt megoldási lehetőséget erre a dichotómiára?

- (2) A hCMEC/D3 endotélsejtek metilglioxál-indukált ROS-termelés és permeabilitásnövekedés edaravon általi kivédését mely főbb agy-vér gát gének expressziójára gyakorolt hatáshoz lehet szorosan hozzárendelni? Erre nem találtam közölt adatot. (Ezzel kapcsolatban javításként még megjegyzem, hogy a Jelölt értekezésében a metilglioxálra a "reaktív karbonilgyök" megkülönböztetést használta, valójában viszont az egy semleges molekula: 2-oxopropanal, amely nem tartalmaz párosítatlan elektront, azaz nem "gyök".)
- (3) Mivel a vér-agy gát áteresztőképességének növelése "a központi idegrendszer homeosztázisának felborulásához vezet" (idézet az értekezésből), az agyi endotélsejtek közötti szoros sejtkapcsolatok megnyitása nem egy inherensen toxikus módszer, amely nagymértékben korlátozza a vonatkozó hatékonyabb agyi gyógyszerbejuttatás biztonságát?
- (4) A kívánt farmakológiai hatás eléréséhez még célzott nanorészecskékkel is általában olyan nagy szisztémás mennyiség szükséges, hogy ennek az agyi gyógyszerbejuttatási stratégiának toxicitásból eredő kockázatai messze meghaladják az elképzelt előnyöket, nem beszélve a jelentős járulékos fejlesztési és jóváhagyatási költségekről. Az utóbbiak a készítmények áraiba is beépülnek majd, jelentősen korlátozva lehetséges klinikai bevezetésüket. Milyen központi idegrendszeri betegségekre és gyógyszertípusokra lenne indokolt mégis az ezzel járó óriási kockázatok vállalása a gyógyszeripari és biotechnológiai vállalatoknak?

Összefoglalva nyilatkozom, hogy Veszélka Szilvia MTA értekezésének bírálatomban összefoglalt erényei és színvonalas publikációs tevékenysége alapján a doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak ítéltm.

Fort Worth (Texas, USA), 2026. január 5.

(Prókai László)

A Magyar Tudományos Akadémia Doktora
Opponens