

Vélemény

Szentesi Péter „Az elemi kalciumfelszabadulási események morfológiája fiziológias és kóros körülmények között vázizmon” címmel benyújtott doktori (az „MTA doktora”) értekezéséről.

Érdeklődéssel olvastam Szentesi Péter doktori értekezését. A szerző egy évtizedek óta eredményesen dolgozó kutatóhelyen végzett munkáját foglalja össze annak érdekében, hogy bemutassa munkatársaival együtt milyen új eredményekkel gazdagították az elemi Ca^{2+} -felszabadulásról szóló igen gazdag szakirodalmat.

A kontrakció–relaxáció mechanizmusa a vázizomban is számos egymást követő, időben és térben csak részben elhatárolható lépésből áll. Abban azonban meglehetősen egységes a nézet, hogy az elemi Ca^{2+} -felszabadulás a vázizomban a szarkoplazmatikus retikulum- T tubulus rendszer működőképességét, valamint az izomkontrakció molekuláris szabályozásának finom részleteit tükrözi. Így tehát minden új megfigyelés, rendszerbe foglalt ismeret segíti ennek a komplex mechanizmusnak a leírását és talán a megértését is. Az ilyen jellegű vizsgálatok különösen fontosak annak érdekében, hogy feltárára kerüljenek az izombetegségek hátterében meghúzódó, a fiziológiától eltérő és esetleg befolyásolható mechanizmusok, hiszen ezek segítségével célzott molekulafejlesztés végezhető, amely alapján potenciális terápiás célpontok határozhatók meg. Így a témaválasztás időszerű (sajnos a megoldandó problémák szempontjából mindez 30 évvel ezelőtt is indokolt volt és vélhetően továbbra is indokolt marad). Tehát a vizsgálatok egyrészt ismeretelméleti szempontból érdekesek, másrészt jelentős transzlációs potenciállal is rendelkeznek.

Szentesi Péter magyarul írt dolgozata 90 számozott oldalt tartalmaz, amelyhez 16, a témában írt közleményt csatolt. Maga a szövegtörzs 67 oldalas, kellően tagolt és hangsúlyozott. A bevezetés és az irodalmi áttekintés 12 oldal, az anyagok és módszerek, módszertani fejlesztések szintén 12 oldal terjedelmű. A leghosszabb az Eredmények és következtetések fejezet, amely 38 oldalas. Ezt követik az Új megállapítások, amely 7, a szerző általa kiemelendőnek tartott új és a személyéhez köthető eredményét mutatja be. Ezek közül kettő módszertani fejlesztés, míg a további öt, fiziológias, ill. patológias folyamatokat leíró megállapítás.

A dolgozat jól olvasható, témában kevésbé járatos olvasó számára is tükrözi egyrészt azokat az erőfeszítéseket és fejlesztéseket, amelyeket a megbízható és reprodukálható mérések érdekében kellett tenniük, Másrészt bemutatja, hogy miként tudtak lépést tartani a farmakológiai, molekuláris biológiai lehetőségek bővülésével, és azokat hogyan építették be kutatómunkájukba. Ennek kapcsán egy, számomra kevésbé hangsúlyozott kérdés maradt megválaszolatlan. Miért nem haladtak tovább egy-egy pathomechanizmus mélyebb feltárásában, miért foglalkoztak a viszonylag sok témával döntően leíró módon? Mi indokolta (a nyilvánvaló érdeklődésen túl), hogy ennyi témát érintettek?

A mellékelt dolgozatok hosszú bírálati folyamaton mentek keresztül mielőtt publikálásra kerültek. A témában járatos lektorok, szerkesztők szakmai hozzáértését természetesen nem tudom és nem is akarom megkérdőjelezni. Minden mellékelt közlemény magas hatástényezőjű lapban jelent meg, többségüket a nemzetközi szakirodalom jól idézi. Így a magam részéről a dolgozat olvasása kapcsán felmerült kérdéseket fogalmaztam meg azzal a céllal, hogy még teljesebb képet kaphassunk az elemi Ca^{2+} felszabadulás kutatása során felmerülő nehézségekről és megoldásokról.

A következő 9 kérdéscsoportra várok választ:

1. Pontosan mit ért Szerző fototoxicitás alatt? Miként lehet ezt jellemezni az izolált, festékkel feltöltött izomrostok esetében és mit tekintettek még elfogadható preparátumnak? Lehet-e a fototoxicitás mértékét mérsékelni (gyökfogókkal, vagy egyéb módon)?
2. Milyen energia sűrűség mellett dolgoztak a különböző mérési protokollok során?
3. Az extra és intracelluláris Ca^{2+} ionokra vonatkozó élettani és kórtani ismeretek igen szerteágazó mérési modellek alapján gyűltek össze. Mi a véleménye arról, hogy létezik-e valóban egyensúlyi intracelluláris (citosol) Ca^{2+} koncentráció? Ha nem, akkor mekkora lehet ennek fiziológiás fluktuációja?
4. Az intracelluláris Ca^{2+} koncentráció mérésének több módszere ismeretes. Miért választották a Fluo-3, ill. Fluo-4 festékeket? Mekkora a módszerük érzékenysége és specifitása? Mely 2 értékű kationok zavarhatják meg a méréseket?
5. A 15. oldalon becslést tesz a leképezett térfogatra ($0,2 \times 0,2 \times 0,4 = 0,016 \mu\text{m}^3$). Miért téglatest alakúnak tekinti azt? Miért nem azonosak a laterális és a Z irányú komponensek és miért nem egy csepp alakúnak tekinti a leképezett térfogatrészt?

6. A vázizomzat esetében milyen szerepe lehet a mitochondriális eredetű Ca^{2+} -felszabadulásnak, illetve a Ca^{2+} transzportereknek a *sparkok*, illetve *emberek* generálásában (valamint a homeosztázis fenntartásában)?
7. Mennyiben tartja az szívinfarktus megfelelő modelljének a krónikus kardiális hipoperfúziót? Mi lehet a hatásmechanizmusa az elemi Ca^{2+} eseményekben bekövetkező változásoknak? Ugyanez megfigyelhető-e az egyéb eredetű krónikus hipoperfúzió (perifériás érszűkület), vagy tartós immobilizáció esetén? Van-e közös jelátviteli út?
8. Bíráló számára nem derült ki, hogy mennyire jellegzetesek a Ca^{2+} *sparkok* és *emberek* fehér (fast-switch) és vörös (slow-switch) rostok esetében? Továbbá mitől függhet egy izomroston belül a spontán és indukált Ca^{2+} felszabadulás helye (van-e értelme a lokalizáció jellemzésének)?
9. Hogyan értelmezhető az 58. oldalon a következő megállapítás „a fehérje túlzott expressziója”? Van a triadin fehérjének fiziológiás szintje, ha igen ez hogyan értelmezhető?

Összefoglalva: Szentesi Péter hosszú évek óta végez eredményes kutatómunkát a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében. Az Intézet évtizedek óta foglalkozik az izom élettan és kórtan számos kérdésével. Ez a tudományosműhely inspiráló környezetet jelent, ugyanakkor az elvárások magas színvonalú munkát követelnek meg az ott dolgozóktól. Szentesi dr. az elmúlt két évtizedben ennek a műhelynek meghatározó kutatójává vált. Disszertációja informatív, következtetései mértéktartók és munkái tükrözik a folytatás szükségességét és legfontosabb irányait is.

A dolgozatban felsorolt és 7 pontban megfogalmazott megállapításait személyéhez kötődőnek és azokat új tudományos eredményként tekintem.

A fentiek alapján az MTA doktora tudományos fokozat elnyerésére benyújtott dolgozatát magas színvonalúnak ítélem. A nyilvános vita kitűzését javaslom. Eredményesen lezajlott vitát követően javaslom a cím odaítélését.

Szeged, 2025. december 19.


Dr. Bari Ferenc

az MTA doktora