

Opponensi vélemény

Dr. Szentesi Péter "Az elemi kalciumfelszabadulási események morfológiája fiziológiás és kóros körülmények között vázizmon" című MTA Doktori értekezéséről

Szentesi Péter eddigi tudományos folyóiratcikkeinek száma 75, ezek kb. harmada első- vagy utolsószerzős. Hivatkozásainak száma közel 1500; mindez elismerésre méltó. Az MTA Doktora cím elnyerése érdekében a doktori mű formájának az úgynevezett rövid értekezést választotta. Ebben az esetben a műhöz mellékelni kell az eredeti közleményeket „amelyek kívánatos darabszáma 5-10, és ezek a szerző első vagy utolsó szerzős közleményei legyenek”. Jelen esetben ez úgy néz ki, hogy a szerző 17 közleményt csatolt, amelyben négy esetben jelezte, hogy utolsó szerző, és négyben, hogy első (vagy megosztott első) szerző. Ez utóbbiakból én ugyan csak hármat találtam, de a nagyobbik probléma, hogy az első és az utolsó szerzős közlemények között is van 1-1, amelyek az értekezésben nem kerültek nemcsak, hogy bemutatásra, de említésre sem. A minimális öt közlemény szerencsére azért megvan, de semmiképpen sem szerencsés a társszerzős közlemények ilyen magas aránya, ahol a jelölt részvétele igazából meg sem ítéltető. Összességében, véleményem szerint ebben az esetben szerencsésebb lett volna egy normál értekezés beadása, és hogy a jelölt miért nem ezt választotta, magyarázatra szorul.

Az értekezés formájára és felépítésére némiképpen magyarázatot adhat, hogy a terület, amivel foglalkozik, egy jól körülírt, pontosan definiálható kérdés, nevezetesen az izolált harántcsíkolt izom sejtekben spontán, azaz nem idegi ingerlésre megjelenő lokális citoplazmatikus kalcium ion koncentráció emelkedés. Ezt az úgynevezett elemi kalciumfelszabadulási eseményt vizsgálja négy különböző fajban, fiziológiás körülmények között, bizonyos anyagok jelenlétében, patológiás állapotokban, illetve genetikusan módosított sejtekben. A megközelítés jelentősége, hogy ezekből a lokális változásokból következtetni lehet egyrészt a kialakulásukért felelős rianodin receptorok működésére, az endoplazmás kalcium raktárak állapotára, illetve azokra a mechanizmusokra, amelyek a citoplazmában felelősek a kalcium szintek kezeléséért.

Magáról az értekezésről: nem nyerte meg tetszésemet maga a cím, természetesen nem azért, mert maga a morfológia szó egy elsősorban anatómiában használatos fogalom, hanem azért mert nem tükrözi azt a törekvést, hogy a kialakuló elemi kalcium jelből, annak időbeli változásából, milyen következtetéseket vonhatunk le a rendszer működésével kapcsolatban.

A címmel ellentétben a 11 oldalas bevezetés jól sikerült, tökéletesen bemutatja a RyR-k szerepét a harántcsíkolt izmok működésében. Csupán érdekesség, hogy a definícióban ezeket az lokális, elemi kalcium szint emelkedéseket nagy amplitúdójú változásnak, míg a kimutatásuk nehézségeit ecsetelve kis amplitúdójúnak nevezi. Voltak még apróbb problémáim a hivatkozásokkal, pl. a 16. oldal utolsó bekezdése esetében jó lett volna látni egyet-kettőt, a 17. oldal utolsó bekezdés első hivatkozásainál a 2006 és 2007-es hivatkozásokat utóbbi évek hivatkozásának nevezni kicsit túlzás, de ezek tényleg nem jelentős problémák.

Az irodalmi áttekintés tükrében a célkitűzések jól áttekinthetőek, fontosak, és már most megjegyzem, hogy tökéletesen szinkronban vannak a konklúziókkal, pontosabban az új megállapításokkal.

Az 5 fejezet, azaz a metodikai rész az értekezés igazán értékes része. Jól mutatja, hogy a jelölt elsősorban a módszerek beállításában, a kísérleti körülmények optimalizálásában, és az adatok elemzésében alkotott nagyot. Szerencsére ebben a környezetben is nagy segítségére volt, csak példaként említem Csernoch professzor egyik, az értekezésben is kiemelt hozzájárulását, amikor is megoldotta a békák éhezésből adódó pusztulásának problematikáját azzal, hogy etetni kell őket. A fejezetből az is szépen kiderült, hogy az újabb és újabb eszközök (konfokális mikroszkópok) megjelenése hogyan járult hozzá a jelenség egyre pontosabb vizsgálatához, a működési mechanizmus megértéséhez.

Az értekezés legfontosabb része természetesen a 6., Eredmények és következtetések fejezet. Felépítését tekintve 4 részre tagozódik. Az első rész tartalmazza az elemi jelenség mérésének beállítását a négy vizsgált fajban (patkány, béka, egér és háziméh), ami teljes egészében a jelölt első vagy utolsó szerzős közleményeihez köthető. A második rész tartalmazza azokat a vizsgálatokat, ahol a különböző ingerek, anyagok hatásait vizsgálták, ebben a részben már megjelennek a társszerzős közlemények. A harmadik rész (patológias állapotok úgy mint posztinfarktus és hiperkoleszterinémia) illetve a negyedik rész (genetikusan módosított állatok) már jellemzően olyan munkákról szól, amelyekben a jelölt a sok társszerző egyike. Ezek mindegyike igényesen kivitelezett munka, amelyben az 5. fejezetben definiált paramétereknek megfelelően, szisztematikusan jellemezték a kialakuló lokális eseményeket. És ezzel érkezünk el egy olyan ponthoz, ami számomra nagyon megnehezítette a jelenség értelmezését, és különösen a különböző állapotok összehasonlítását. Ez pedig nem más, mint a „hossz”, ami a táblázatokban még nem is annyira, hiszen mellette állt a mértékegység (pl. 3. táblázat), de a szövegben nagyon komoly zavart okozott az érthetőség szempontjából. Hossz alatt ugyanis, (hiszen izomról és képekről beszélünk), a témában nem annyira járatos olvasó nem hiszem, hogy időre gondol. Márpedig ebben az esetben a csatolt közleményekben duration-ként említett paraméterről van szó, amit helyesen időtartamnak kellene nevezni.

Az értekezés sajnos különálló Megbeszélés fejezetet nem tartalmaz. A szerző a célkitűzések csoportosításától minimálisan eltérve, de alapvetően azoknak megfelelően sorolja fel az Új megállapításokat (71. és 72. oldal), amelyeket elfogadok új eredményként.

Kérdéseim:

1. Az MTM1 (PtdIns 3-foszfataáz) enzimnek egyaránt szubsztrátja a PtdIns3P és a PtdIns(3,5)P2. Az enzimaktivitás hiányában a PtdIns3P emelkedését, míg a PtdIns5P szint csökkenését írták le. Ugyanakkor, hozzáadva a lipideket a sejtekhez, a 6.2.6 fejezetben nem láttak lényeges különbséget e két inozitol lipid elemi kalciumjelre gyakorolt hatásaiban. Hogyan egyeztethető ez össze azzal a hipotézissel, miszerint az MTM1 funkcionális károsodása esetén az inozitol lipid szintek változása felelős az vázizomzatban kialakuló problémákért?

2. Csupán a rövid értekezést olvasva, ellentmondásosnak tűnik, hogy az MTM1 genetikai hiányában az ECRE frekvencia drasztikusan emelkedett, míg PtdIns3P vagy PtdIns(3,5)P₂ adásakor csökken. Hogyan oldható fel ez az ellentmondás?

3. A 6.4.4 és 6.4.5 fejezetek két genetikusan módosított egérből származó adatokat tartalmaznak, és mindkét esetben megtörtént ugyanazoknak a paramétereknek a részletes statisztikai elemzése is. Kérdésem a kontroll állatokra vonatkozik. Mivel magyarázhatók a különbségek a kontroll izomrostok között, amelyek bizonyos esetben (pl. az amplitúdó vagy az FWHM) szinte biztos, hogy szignifikánsnak adódnak?

4. Az értekezésben nincs külön „Megbeszélés” fejezet, és a 6. fejezet egyes pontjai is egymástól függetlenül „lógnak” a levegőben. Ha csak az első fejezetre gondolunk, azaz összehasonlítjuk a négy fajtából kapott adatokat, milyen következtetéseket lehet levonni, az esetleges különbségek hogyan tükrözik az izomműködés mechanizmusát?

5. Kérem, foglalja össze az eredményeket abból a szempontból (csupán néhány példára gondolok), hogy azok mely esetekben igazolják a korábbi irodalmi adatokat, hipotéziseket, és melyek azok az esetek, amikor a kalciumfelszabadulás mechanizmusára utaló adatokat szolgáltatnak.

Összefoglalva megerősítem, hogy az értekezést számos új eredményt, fontos megfigyelést tartalmazó munkának tartom, és sikeres védelem esetén javaslom az MTA doktora címre való felterjesztését.

2026. január 31.



Dr. Várnai Péter
egyetemi tanár, az MTA doktora
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet