

Bírálat

Dr. Krizbai István Adorján „A vér-agy gát fiziológiás és patológiás körülmények közötti működésének vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés 167 számozott oldalt tartalmaz, amely magában foglalja az irodalmi hivatkozásokat és a saját közlemények jegyzékét. A szépen kivitelezett munka formája és szerkesztése mintaszerű, stílusa gördülékeny, világos. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények impakt faktora közel 80, az ezekre kapott független idézetek száma 437. A PhD fokozat elnyerése utáni közlemények összesített impakt faktora 106,8 idézettsége 620. Ugyanezen adatok az összes közleményre vonatkoztatva: 118-as impakt faktor és 579 független idézet. A teljes életpálya során közölt 39 közlemény közül a jelölt 18 közleményben első vagy utolsó szerző. Kijelenthető, hogy beadott értekezés hiteles adatokat tartalmaz.

A dolgozat az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeknek minden szempontból megfelel. Az értekezés tartalmi részéről általánosságban elmondható, hogy a kutatás előzményei és az irodalmi áttekintés részletes, a vizsgálatok céljai egyértelműek és világosak. A kísérletek leírása jól követhető, pontos, mint ahogy az eredmények bemutatása is. A megbeszélés során Jelölt kritikusan értékeli az eredményeit, és felvázolja a továbblépés lehetőségeit is. Az értekezés témájául választott vér-agy gát vizsgálata több szempontból is időszerű. A keringés és a központi idegrendszer közötti határfelület morfológiájáról és funkciójáról hosszú ideig nagyon kevés ismeretünk volt, mivel nem álltak rendelkezésre megfelelő vizsgáló módszerek. Krizbai István Adorján munkáiban komplex módszertani megközelítést alkalmazva számos új eredménnyel gazdagította a vér-agy gát morfológiájáról és fiziológiájáról szóló ismereteket. Eredményeit felhasználva új megvilágításba helyezte a vér-agy gát szerepének értelmezését és funkcionális/farmakológiai manipulációjának lehetőségeit. Az agyi endotél sejtek junkcionális fehérjéinek és egyes szignál transzdukciós útvonalainak vizsgálata a többi határfelületi barrier felépítésének és működésének megismerésében is segíthet. Külön érdeme a munkának a vér-agy gát patológiás körülmények közötti működésének vizsgálata.

Megjegyzéseim, kérdéseim a fejezetek sorrendjében a következők:

A rövidítések jegyzéke nagymértékben megkönnyíti az olvasó dolgát, azonban néhány, a szövegben található rövidítés innen hiányzik (például PDZ, PARP, GP8). A magyarázatok egy része később a szövegben megtalálható.

A bevezetésben részletesen ismerteti a vér-agy gát szerkezetét és felépítését. Ugyanakkor kívánatos lett volna itt leírni a neurovaszkuláris egység fogalmát és alkotóelemeit, ami csak a 122. oldalon kerül említésre.

7-8. oldal: A transzportrendszerek ismertetéséből hiányoznak az aquaporinok. Jelen vannak-e ezek a vér-agy gát endotél sejtjeiben és asztrocitáiban?

9-12. oldal: Vannak-e regionális különbségek a vér-agy gát sejtjeinek morfológiai, biokémiai és fiziológiai tulajdonságaiban az egyes agyterületek között?

A kapillárisok falában található pericitáknak milyen szerepük van a vér-agy gát működésében?

Hiányzik az első és a második ábra forrásának megnevezése.

Jelen van-e az agyi kapillárisok bazális membránjában a dystrophin-dystroglycan komplex?

Azokon az agyterületeken ahol nincs vér-agy gát, milyen az endotél sejtek közötti kapcsolat, jelen vannak-e junkcionális fehérjék?

18. oldal: Az agyi endotél sejteken expresszáldó receptorok általános bevezetéseként az adrenerg, a szerotonin és a dopamin receptorokról ír. Ugyanakkor a részletes rész leírása a glutamát receptorokkal kezdődik, és a továbbiakban nincs szó a dopaminerg és az adrenerg receptorokról. A glutamát receptorok ismertetésénél jó lett volna röviden leírni, hogy korábban milyen típusú glutamát receptorokat mutattak ki a vér-agy gát sejtjein.

35. oldal: A primér endotél tenyészetek kéthetes állatokból készültek. A kapott eredmények mennyiben feleltethetők meg a felnőtt állat értékeinek? Vannak-e funkcionális vizsgálatok a kéthetes (vagy hasonló) korú állatban a vér-agy gát működéséről?

37. oldal: A vér-agy gát *in vivo* vizsgálatára vannak-e újabb módszerek a hagyományos Evans kék és nátrium fluoreszcein perfúziókon kívül? Erre utalhat a 113. oldalon említett „részletes biokémiai vizsgálat”.

Nagyban megkönnyítette volna a bíráló munkáját, ha az Eredmények c. fejezetben az alcímek után feltűnteti, hogy az ismertetett adatok melyik közleményben kerültek publikálásra.

65. oldal, 24. ábra: Van-e valami magyarázata annak, hogy a ZO-2 magi expressziója erőteljesebb az egyedülálló sejtekben?

67. oldal, 27. ábra: Mi az oka annak, hogy a ZO-2 fehérjét túlexpresszáldó sejtekben a claudin-1 és az occludin festődés diffúz citoplazmatikus festődés megjelenést mutat?

70. oldal és később is: nem találtam a MEK rövidítés magyarázatát.

83. oldal: Mik az élesztő kettős hibrid vizsgálatok, és hol végezték? Nincs irodalmi

hivatkozás vagy saját eredmény.

91. oldal: A mannitol koncentráció klinikai gyakorlatban történő alkalmazásáról nincs irodalmi hivatkozás. Ugyanezen oldalon az utolsó bekezdéssel kapcsolatban: vannak-e az agyi endothél sejteken mechanoreceptorok?

107-108. oldal: Az endotélsejtek melyik felszínén helyezkednek el a glutamát receptorok?

109. oldal utolsó mondata (folytatólag a 110. oldalra), értelmetlen: „....maga során....”


Az értekezés új eredményei a következőkben foglalhatók össze:

- Kimutatta, hogy az endotél sejtek mellett a vér-agy gát felépítésében fontos szerepet játszó asztrociták is képesek occludint expresszálni.
- Kimutatta továbbá, hogy az endoteliális növekedési faktor jelentős fenotípus változást képes indukálni agyi endotélsejtekben, aminek funkcionális következményei is vannak.
- Leírta, hogy az agyi endotélsejtek funkcionális NMDA receptorokat expresszálnak, amelyek aktiválása a CAMPK II foszforilációjához vezet.
- Kimutatta, hogy az alacsony Ca^{2+} koncentráció által indukált jukcionális károsodás mediálásában fontos szerepet játszik a Rho-kináz.
- Megállapította, hogy a ZO-2, ami elsősorban strukturális feladatokat lát el, jelátviteli folyamatokban is részt vesz.
- Kimutatta, hogy az oxidatív stressz által okozott permeabilitás növekedés molekuláris hátterében az interendoteliális kapcsolatokat alkotó fehérjék változásai állnak.
- In vivo kísérletekkel bebizonyította, hogy hipoxia/reoxigenációhoz hasonlóan a hipovolémiás sokk is a vér-agy gát permeabilitásának fokozódásához vezet.
- A Toll-szerű receptorok expressziójának vizsgálata során kimutatta, hogy az agyi endotélsejtek elsősorban TLR2-t, TLR3-at, TLR4-et, TLR6-ot expresszálnak.
- Összefüggést mutatott ki az oxidatív stressz és a dohányfüst egyes alkotóelemeinek hatása között.
- Kimutatta, hogy a melanóma sejtek az adhéziót követően képesek átvándorolni az agyi endotélsejt rétegeken, amelynek során az interendoteliális kapcsolatok sérülnek.

Összefoglalva megállapítható, hogy Dr. Krizbai István Adorján teljesítette az MTA doktori fokozat elnyeréséhez szükséges követelményeket. Kapott eredményei nemcsak az elméleti neurobiológia számára hoztak új eredményeket, de új gyógyszerek kifejlesztéséhez is

elvezethetnek. **A nyilvános vita kitűzését és a mű elfogadását javaslom, az MTA doktora cím odaítélését messzemenően támogatom.**

Debrecen, 2012. szeptember 2.



Dr. Matesz Klára

egyetemi tanár

DE OEC Anatómai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

az MTA doktora