



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet
H-7624 Pécs, Szigeti út 12.
Tel.: 72 / 536 – 279; Fax: 72 / 536 – 277
E-mail: ferenc.gallyas@aok.pte.hu

Bírálat

Dr. Geiszt Miklós

NADPH-oxidáz és peroxidáz enzimek vizsgálata emlős sejtekben című doktori disszertációjára.

Az MTA doktori értekezés hivatalos bírálója a biokémia és molekuláris biológia területén viszonylag könnyű helyzetben van a mű tudományos újdonsága, értéke, illetve a bemutatott eredmények hitelessége megítélésének kérdésében, mivel ezt a tudományos közvélemény objektív mérhető módon megteszi helyette. Dr Geiszt Miklós MTA doktori értekezése 15 zsűrizett közleményen alapul, amelyek átlag impakt faktora kifejezetten magas; 5,71. Az sem lehet kérdéses, hogy a közölt eredmények mennyiben tekinthetők a jelölt sajátjaként, hiszen a közlemények közül tizenben első, négyben utolsó szerző. Az eredmények tudományos fontosságát pedig az értekezés alapjául szolgáló 15 közleményre érkezett átlag 95,8 hivatkozás jelzi.

Az értekezés a mind fiziológias, mind patofiziológias szempontból rendkívül fontos reaktív oxigén származékok termelésének enzimeit, jelátvitelét, valamint az enzimekkel kölcsönható szabályozó fehérjék jellemzése kapcsán nyert eredményeket tartalmazza. Ezeket az eredményeket a szerző 76 oldal terjedelemben foglalta össze, továbbá mellékelte három legfontosabb közleményének másolatát. Az értekezés terjedelmében és felépítésében megítélésem szerint kielégíti az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeket.

Az értekezés stílusa világos, logikus, a szövegben igen kevés elütés maradt. Ugyanakkor felhívnom a szerző figyelmét az „ami” és az „amely” névmás gyakran hibás használatára. Valamint elvéve ugyan, de előfordultak rövidítésekkel kapcsolatos hibák; a rövidítés definíciója többször, vagy csak a rövidítésjegyzékben szerepelt, illetve nem a definíció után zárójelben szerepelt a rövidítés, hanem fordítva.

A bevezetés világos, tömör, de informatív. A témában kevésbé járatos olvasó számára is érthetően megvilágítja a téma tudományos hátterét, megalapozza a célkitűzéseket, illetve fogódzót ad az eredmények és azok jelentőségének megértéséhez. Ugyancsak nagyon jónak tartom a célkitűzéseket. A „Kísérleti megközelítés” fejezet kevésbé tetszett. Azt jó ötletnek tartom, hogy a szerző eltekintett a módszerek részletes ismertetésétől, és a részletek ügyében az egyes publikációkra hivatkozott. Ebben az esetben viszont az olvasó joggal elvárná, hogy a hivatkozás ténylegesen szerepeljen. Sajnos, ez csak az *in situ* hibridizációs kísérletek esetében történt meg. A módszerek tömör, ámde érthető ismertetése sem sikerült minden esetben. Az mindenesetre

megállapítható, hogy az alkalmazott módszerek modernnek, adekvátak, és tanúbizonyságot adnak a szerző széles metodikai jártasságáról.

Az eredmények jól dokumentáltak; 29 számozott ábra található az értekezésben. Kár, hogy többségében ezeken az eredeti angol szöveg szerepel. Ugyanakkor, az ábraalírások nem minden esetben elég informatívak. A hivatkozások adekvátak, és az ismertetett kísérletek minden esetben logikusan vezetnek a következtetésekhez. Az értekezés Dr Geiszt Miklós nevéhez köthető új tudományos eredményeinek az alábbiakat tartom:

1/ A receptor agonista fMLP Ca^{2+} -szignál hiányában is képes a neutrofil granulociták NADPH-oxidázának aktiválására, azonban a maximális hatás csak emelkedett Ca^{2+} -szint esetén jön létre. Ugyanakkor a fiziológiás tartományba eső Ca^{2+} -szignál nem elégséges a szuperoxidtermelés aktiválódáshoz.

2/ Új hipotézis kidolgozása a krónikus granulomatózisban megfigyelhető neutrofil granulocita funkciózavar magyarázatára.

3/ A sejtmembránban megtalálható p50Rho-GAP fehérje felelős a domináns, renaturálható Rac-GAP aktivitásáért, azonban a natív membránpreparátum Rac-GAP aktivitásában nem játszik szerepet.

4/ A Nox1 nem rendelkezik mitogén aktivitással, noha expressziója fokozódik colon tumorsejtek differenciálódása során. Továbbá, a Nox1 képes együttműködni a fagocita oxidáz citoszolikus komponenseivel.

5/ A Nox1 citoszolikus regulátor fehérjének azonosítása, azok mRNS expressziós mintázatának leírása.

6/ A Nox4 azonosítása, a vese oxigénérzékelésében betöltött lehetséges szerepének felvetése.

7/ A Duox kifejeződésének kimutatása nyálmirigyben, vastagbélben és nagyobb légutakban. A Duox-LPO védekező rendszer modelljének felállítása.

8/ A Duox1 Ca^{2+} -indukálta H_2O_2 termelésben, illetve a húgyhólyag fiziológiás nyomás válaszainak kialakulásában betöltött szerepének megállapítása.

9/ LPO ditirozinképző aktivitásán alapuló módszer kidolgozása sejtek H_2O_2 termelésének meghatározására.

10/ A PXDN peroxidáz aktivitásának, expressziós változásainak és extracelluláris térbe történő szekréciójának kimutatása.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim:

1/ A Nox1 és NOXA1 expressziós mintázatának meghatározása mRNS szinten történt meg. Hüen tükrözi a fehérje szintű expressziós eloszlás a mRNS-ét? Megváltozik-e akár a Nox1, akár a NOXA1 fehérje intracelluláris lokalizációja a colon tumorsejtek differenciációja, vagy a gyulladási válasz során?

2/ A Nox4 oxigénérzékelésében betöltött szerepével kapcsolatban 2005 és 2007-es hivatkozások szerepelnek. Milyen újabb eredmények születtek ebben a témában?

3/ Specifikus volt-e az alkalmazott anti-Duox antitest az enzim valamelyik izotípusa iránt?

Összegezve, Dr Geiszt Miklós jelentős tudományos eredményekkel járult a terület tudásanyagának bővítéséhez. MTA doktori értekezése mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az elvárásoknak, ezért javaslom értekezésének nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védés esetén számára a az MTA Doktora cím megadását.

Pécs, 2012. 11. 26.

ifj. Dr. Gallyas Ferenc
egyetemi tanár