

Opponensi vélemény Dr Geiszt Miklós MTA doktori pályázatáról

Geiszt Miklós szakterületének ismert és elismert művelője. Közleményeire kapott hivatkozások száma 2000 felett van, Hirsch indexe 22.

Geiszt Miklós „NADPH oxidáz és peroxidáz enzimek vizsgálata emlős sejtekben” címmel írta MTA doktori disszertációját.

Az értekezés témája aktuális. Ez a közhelyszerű megállapítás, mint a közhelyek általában jelen esetben is igaz. Geiszt Miklós a reaktív oxigénszármazékok (ROS) keletkezésében és felhasználásában szerepet játszó enzimeket kutatja. Szemben azokkal, akik a ROS-ban elsősorban a „selejt bosszúját”, az oxidatív metabolizmus melléktermékeinek sejtkárosító hatásait látják, Geiszt Miklós a fiziológus szemszögéből azokat a mechanizmusokat vizsgálja, melyekben a ROS keletkezése a szervezet számára hasznos lehet.

A disszertáció példamutatóan feszes, tömör. Szerkezete konzervatív, az irodalmi összefoglalót (tudományterületi háttér), célkitűzések, módszertan és eredmények és megbeszélés követi. Az értekezést az új tudományos eredmények összefoglalása és az „eredmények gyakorlati jelentősége” fejezet zárja.

Kérdések és megjegyzések:

Bíráló megjegyzésem csak egy van. Geiszt Dr az eredmények ismertetésénél nem hivatkozik arra, hogy az adott eredmény melyik saját publikációból származik. Ennek az információnak megadása megkönnyítette volna az érdeklődő olvasó dolgát.

Kérdések

42. oldal. Szerző, illetve az irodalom elképzelése szerint a NOX2, illetve az egyéb NOX enzimek esetében mely funkciós csoportról történik meg az elektronok átadása molekuláris oxigénre? A kérdésnek az ad jelentőséget, hogy a mitokondriális ROS-képzésben részt vevő fehérjék mindegyike flavoenzim, ami felveti azt a lehetőséget, hogy a flavin csoport esszenciális a ROS-képzésben.

A DUOX enzimekkel kapcsolatban vetődik fel a kérdés, hogy a peroxidáz domén specificitását vizsgálták-e, elképzelhető-e, hogy elfogadnak szubsztrátként valamilyen antioxidáns anyagot is (pl. glutationt) és így a felesleges peroxid semlegesíthető?

25. oldal Thapsygarginból a maximális Ca^{2+} szignált kiváltó koncentráció feletti koncentrációkat használva további emelkedés a szuperoxid képzésben volt kiváltható. Nem képzelhető el az, hogy a nagy Ca^{2+} affinitású Fura-2 telítődött kalciummal és a thapsygargin koncentráció további emeléséhez kalcium koncentrációemelkedés tartozott?

A különböző NOX enzimek NADPH és oxigén iránti affinitása megegyező-e, és a szervek szerinti lokalizáció szerint a szubsztrátkoncentráció változása bírhat-e szabályozó szereppel? A vad típusú urothel sejtekben (31. ábra) a bazális szuperoxid termelés milyen nagyságrendű? Csökkenti-e a géniütés az alapaktivitást is? Mutatnak-e a munkában vizsgált enzimek jelentősebb konstitutív szuperoxid termelést?

Dr Geiszt Miklós legfontosabb új tudományos eredményei:

Alapvetően fontos megfigyeléseket tett a granulocyta NADPH oxidáz aktiválás kalciumfüggése vonatkozásában. Új hipotézist fogalmazott meg a krónikus granulomatózus betegségben a funkciózavar magyarázatára. Erre a hipotézis közleményre már 45 hivatkozást kapott.

Vizsgálva a NOX1 fehérje és a sejtproliferáció kapcsolatát megállapította, hogy a NOX1 expresszió colon tumorsejtekben a differenciációval fokozódik. Azonosította a NOX1 colon epithel sejtekben expresszálandó szabályozóit a NOXO1 és NOXA1 fehérjéket. Megállapította, hogy a NOX1 a NOX2 citoszolikus komponenseivel funkcionális kölcsönhatásba léphet.

Fontos megfigyeléseket tett a DUOX fehérjék expressziója és fiziológiás funkciója tekintetében. Modellt állítottak fel a DUOPX – laktoperoxidáz rendszer működéséről. A rendszer működésének károsodása elképzelhető, hogy a cisztás fibrózis betegség patomechanizmusában is szerepet játszik.


A peroxidazin fehérje funkcióját vizsgálva megállapították intracelluláris lokalizációját, mérték peroxidáz aktivitását és összefüggésbe hozták az extracelluláris matrix képzésével.

Leírta a NOX4 enzimet, mely főként a vesében lokalizálódik. Ez a közlemény több mint 400 hivatkozást kapott.

A fentebb idézett eredmények tanúsítják, hogy Geiszt Miklós dr a szabadgyök, illetve reaktív oxigénszármazékok kutatása területén ért el olyan fontos és új eredményeket, mely eredmények ennek a tudományterületnek az egyoldalúan patológiás megközelítéstől eltérően helyet biztosítanak a normál, élettani sejtműködés világában is.

Összefoglalás:

Megítélésem szerint egy kutatói pályája zenitjén lévő kolléga jelentős új eredményekkel gazdagította tudományágát. Eredményei további fontos kérdések feltételéhez és megválaszolásához járulhatnak hozzá. Nagyon elegánsak és meggyőzőek Geiszt Miklós kísérletei. A mű hiteles adatokat tartalmaz egy kiválóan megírt disszertáció keretébe ágyazva. A nyilvános vita kitűzését és a mű elfogadását, illetve a doktori cím odaítélését melegen támogatom.

A handwritten signature in black ink on a light grey background. The signature reads 'Tretter László' in a cursive script.

Tretter László
Az MTA doktora

2013-01-15