

## **Bíráói Vélemény**

**Dr. Geiszt Miklós**

### **MTA Doktora címért benyújtott értekezéséről**

A szabadgyökök kutatása hálátlan feladat. A szabadgyök-kutatónak egyrészt szembesülnie kell a széles publikumban kialakult egysíkú képpel, melyben a szabadgyökök az egészségünkre leselkedő első számú közellenségként jelennek meg, és az örök életet az antioxidánsok határtalan habzsolása hozhatja el. Másrészt a szakmai közvéleménynek is csak egy szűk szelete emelkedik felül ezen a laikus felfogáson, míg a többség elnéző mosollyal vegyes gyanakvással figyeli az „antioxidáns-ügynök”-ként kezelt szabadgyökkutató tevékenységét.

Ha van lehetséges módja e téves és káros sztereotípiák lerombolásának, akkor Dr. Geiszt Miklós eddigi pályafutása minden bizonnyal ilyennek tekinthető. Munkájának célkeresztjében a szabadgyök-termelő és felhasználó NOX, DUOX és peroxidáz enzimcsaládok tagjai helyezkednek el, melyek sokszínű szabályozó mechanizmusok kulcsmolekuláiként termelik vagy használják fel a szabadgyököket és egyéb oxigénből származó intermediereket, melyek nélkül védtelenné válnánk patogén mikroorganizmusokkal szemben, zavart szenvedne a pajzsmirigy hormonok termelése, károsodnának bizonyos vese- és hólyagfunkcióink, és már a megtermékenyítést követő események sem lennének problémamentesek (nem beszélve az ezt megelőző élvezetes pillanatokról).

### **A disszertációról, mint írásműről**

A bevezetésben a szabadgyökök képződésének és eliminációjának főbb útvonalaival, a NOX enzimek és peroxidázok lényegretörő, de minden fontos alapismeretre kiterjedő bemutatását kapjuk. Ezt a kísérleti megközelítések bemutatása követi - az MTA doktori disszertáció jellegéhez illő módon - a módszerek részleteinek leírása nélkül. A dolgozat gerincét az eredmények diszkusszióval egybekötött leírása alkotja, számos igényes ábrával illusztrálva. Egy bő oldalnyi összefoglalás, egy rövidke fejezet a munka gyakorlati jelentőségéről, irodalomjegyzék és közleménylista teszi teljessé a művet.

A jelölt fejében lévő rendezett ismeretanyag visszaköszön a logikusan felépített, helyes magyarsággal megírt, gondosan összeállított disszertációban is. A szöveg kifejezetten olvasmányos, szépen szerkesztett, és elírásokat is elhanyagolhatóan alacsony számban tartalmaz. Csak kivételként, elvéve szakítja meg a műélvezetet némi laborszlang mint pl. a fehérje „pucolása” (29. o). Az egyes bekezdések olyan logikailag jól felépített rendben követik egymást a dolgozatban, hogy olvasóként többször azon kaptam magam, hogy a szöveg olvastán bennem felmerült kérdést a következő bekezdés is megfogalmazza, és minden igényt kielégítően meg is válaszolja, érdekes szellemi élményt nyújtva.

### **Új tudományos eredmények**

Dr. Geiszt Miklós munkássága sokkal inkább a „redox reguláció”, mintsem az egyébként valóban sok kórállapotot jellemző „oxidatív stressz” területéhez köthető, s itt az alábbi fontos felfedezésekkel gazdagította a tudományterületet:

1. Igazolták, hogy a fiziológiásnak tekinthető kalcium jel önmagában nem elegendő a neutrofil granulociták gyöktermeléséhez.
2. Megcáfolták a Nox1 mitogén szerepét, és azonosították citoszolikus regulátorait, a NOXO1 és NOXA1 fehérjéket és leírták ezek expressziós mintázatát is.
3. Azonosítottak egy – dominánsan a vesében kifejeződő – új NOX enzimet, a NOX4-et.
4. Kimutatták a DUOX fehérjék expresszióját nyálmirigyben, vastagbélben és nagyobb légutakban, és felállították a DUOX-laktoperoxidáz kooperatív védekező rendszer modelljét.
5. Kimutatták, hogy a DUOX1 urotheliális expressziója felelős a sejtek kalciumfüggő hidrogén peroxid termeléséért, melynek a húgyhólyag működésének szabályozásában van szerepe.
6. Felvetették a peroxidazin szerepét a miofibroblasztok differenciációjában és vesefibrózisban.

Hangsúlyozom, hogy az előbbiek csupán az MTA doktori disszertációban megjelenített eredményekre alapuló főbb felfedezései, melyek tovább bővíthetők lennének a korábbi és a disszertáció benyújtása után született szép munkák említésével.

### **Kérdések és megjegyzések**

Kérdéseimmel egyrészt a munka olvastán bennem felmerült kérdések értelmezésére és továbbgondolására kérem a jelöltet, illetve lehetőséget kívántam teremteni számára a disszertáció benyújtása óta a területen született eredmények értelmezésére.

1. Az állati peroxidázok felsorolásából és ismertetéséből kimaradt a talán legismertebb ilyen enzim, a glutation peroxidáz. Mi ennek az oka? Lehet-e a sejtek antioxidáns védelmén túlmutató, szabályozó szerepe a glutation peroxidáznak?
2. A NOX1 colonban betöltött szerepéről pontos ismeretek nem állnak rendelkezésünkre, így a disszertáció is csak valószínű szerepeket vázol. Érdekes felvetés, hogy a colonban expresszálódó NOX1 a patogén baktériumok transzlokációjától védő „reaktív oxigén gát” eleme. Ezt a lehetőséget a coecum lekötésével és perforációjával indukált CLP („cecal ligation and puncture”) szepszis modellben lehetne vizsgálni. Történtek-e ilyen kísérletek?
3. Milyen szerepe lehet a NOX1-nek a colonon kívül, pl. a dopaminerg neuronokban (Cristóvão AC J. Neurosci 2012), szívizomban (Matsuno K FRBM 2012) és simaizomban (Al Ghouleh I Cardiovasc Res 2012), stb.? Hasonlóképpen érdekes lenne hallani a NOX4 extrarenális funkcióiról fiziológiás és kóros körülmények között.
4. Egyes peroxidázokról (pl. tormaperoxidáz, laktoperoxidáz) leírták, hogy peroxinitrittel is reagálnak (pl. bomlását segítik) (Gebicka L, Gebicki JL IUBMB Life 2000) és több közlemény is megerősíti a fehérjék peroxidázok általi nitrálását (pl. légutakban). Milyen szerepe lehet a peroxidázoknak a peroxinitrit hatásainak közvetítésében, pl. a peroxinitrit által - egyébként katalizátor nélkül is – kiváltott ditirozín/nitrotirozín képződést indukáló hatásában? Lehet-e szerepe a peroxinitritnek az extracelluláris matrix keresztkötéseinek kialakításában (peroxidázokkal vagy anélkül)?
5. A disszertáció egy rövid (11 soros) fejezetben foglalkozik az elért eredmények gyakorlati jelentőségével elsősorban a saját eredmények tükrében. Kérem a jelöltet, hogy bővebben fejtsse ki a NOX, DUOX és peroxidáz enzimek therápiás célú célbavehetőségére rendelkezésre álló jelenlegi eszköztárat, az inhibitorok és esetleges aktivátorok valós és kívánatos specificitását és alkalmazhatóságukat olyan betegségekben is, melyek nem közvetlenül kapcsolódnak a

disszertációban tárgyalt állapotokhoz (pl. daganatellenes kezelésben (Weyemi U Anticancer Agents Med Chem. 2012; O'Leary DP PLOS1 2012), szív- és érbetegségekben illetve strokeban (Id fent és Radermacher Exp Transl Stroke Med. 2012,)).

6. Mit gondol az antioxidánsok rendszeres szedésének indokoltságáról, hatásosságáról és esetleges veszélyeiről?

### **Összegző vélemény**

Kevés kutatótársam esetében ajánlanám ilyen jó szívvel és a legkisebb fenntartás nélkül az MTA doktori cím odaítélését, mint ahogy most Geiszt Miklós esetében teszem. Elért tudományos eredményeinek tudományterületét alapvetően meghatározó volta, kiemelkedően eredményes külföldi kutatásait követően egy nemzetközileg is magasan jegyzett, saját kutatóműhely elindítása és működtetése, tudományszervező és iskolateremtő tevékenysége egyaránt igazolja, hogy Dr. Geiszt Miklós nem a jövő ígérete, hanem a magyar tudomány jelen valósága, akinek pályáját modellként mutathatjuk fel a jövő kutatónemzedékei számára.

A nyilvános vita kitűzését és a doktori fokozat odaítélését támogatom.

Debrecen, 2012. december 17.



Dr. Virág László  
MTA doktora