

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Földes Gábor: "A szívszöveti átépülés jelátviteli folyamatai" című MTA doktori értekezésének bírálata

Dr. Földes Gábor 103 oldal hosszúságú tudományos értekezést nyújtott be, mely a szívizomsejtek szignalizációs rendszereinek vizsgálatával foglalkozik. A dolgozat háttérét preklinikai jellegű kardiológiai kutatások eredményei adják.

A vérkeringés fenntartásában a szívizom teljesítménye meghatározó jelentőségű. Akut iszkémiás szívbetegségekben a szívizomsejtek száma drámaian csökken, mely a túlélő szívizomzatra fokozott terhet hárít. Más kardiológiai kórképekben a szívizomsejtek száma szintén hanyatlik, vagy funkciójuk valamilyen szempontból zavart szenved. A kórfolyamatok a szívizomsejtek elektromos és kontraktilis működéseit egyaránt korlátozzák. Szervezetünk más szöveteihez hasonlóan a szívizom regenerációs képessége csekély mértékű. A fokozott mechanikai és humorális terhelésnek kitett miokardium átépül, remodellálódik. Földes Gábor tudományos érdeklődése ezen remodellációs folyamatok háttéréhez szolgáltat további adatokat, és értelmezi a szívizomsejtek szintjén bekövetkező regulációs folyamatokat. A jelölt által választott kutatási terület időszerű, izgalmas. A kutatások eredményeként felhalmozott ismeretek a szívizom funkciójának megőrzésére törekvő gyógyászati próbálkozásokhoz fontos referenciákat fognak szolgáltatni.

Szcientometriai szempontok: Földes Gábor MTA doktori értekezése alapjául 15 angol nyelvű dolgozatot választott. Ezek között 8 eredeti közlemény (5 elsőszerezős, 1 utolsószerzős és 2 társzerzős, a közlő folyóiratok 42,114 összesített impakt faktor értékével), 3 összefoglaló közlemény (1 elsőszerezős és 2 utolsószerzős, a közlő folyóiratok 10,498 összesített impakt faktor értékével), és 4 könyvfejezet (2 elsőszerezős és 2 utolsószerzős) szerepel. Hangsúlyozandó, hogy a közlemények a szakma kiemelkedő folyóirataiban jelentek meg, melyek között a legrangosabbak is megtalálhatóak, úgymint a European Heart Journal, a Cardiovascular Research, a Journal of Molecular and Cellular Cardiology és a Stem Cells Reports. A disszertációban felvonultatott tudományos eredmények szakmai értékét ezek a tények is alátámasztják. A doktori pályázat benyújtásáig a pályázó által publikált közleményekre összesen 1442 hivatkozás érkezett, az eddigi életműhöz rendelhető Hirsch-index 17. A benyújtott tudományos munkához kapcsolódó kutatásokban a pályázó részéről meggyőző módon, és nagyszámú esetben igazolható meghatározó szerep. Továbbá az is megállapítható, hogy a doktori pályázat

minden szempontból megfelel az MTA doktori cím elnyeréséhez előírt általános és speciális követelményeknek.

A disszertáció szerkezete arányos, gondosan tervezett, könnyen áttekinthető. Minden egyes fejezet megfelelő alapossggal kidolgozott, kellőképpen részletes, de ugyanakkor volumenében is mértéktartó.

Formailag a benyújtott értekezés tetszetős, a szövegezés gördülékeny, következetes, precíz. A tudományos szöveg elütésektől gyakorlatilag mentes, a nagyszámú illusztráció (szám szerint 47 ábra) többnyire igényes, informatív. Azonban megjegyzendő, hogy a diagrammokon bemutatott változók értelmezését tovább egyszerűsítette volna a koordináták mellett a mértékegységek következetes feltüntetése, mely számos esetben elmaradt. Továbbá az ábraszövegekben hasznos lett volna szerepeltetni az ábrák forrásaiként szolgáló saját közlemények referenciáit is.

Tartalmi szempontból a disszertáció megfelelően részletes és kidolgozott. A doktori értekezés tézisei kivétel nélkül saját kísérletes megfigyeléseken alapulnak. A tudományos eredmények elegáns visszafogottsággal illeszkednek a kellő alapossggal bemutatott irodalmi háttérbe. Kiemelendő, hogy a vizsgálatokhoz felhasznált módszerek a kísérletes kardiológia széles és modern eszköztárára támaszkodnak, mely módszereknek Földes doktor - az elért eredmények alapján – nyilvánvalóan megfelelő szintű ismerőjévé, mesterévé vált. Összességében a benyújtott dolgozat egy magas szakmai igényeknek megfelelni igyekvő, érett kutató személyiségét tükrözi.

Földes Gábor disszertációjában új tudományos eredményekként az alábbiakat fogadom el:

1. Humán pluripotens őssejtekből differenciált szívizomsejteken eredményesen tanulmányozta a humán szív hipertrófiás transzformációjához vezető jelátviteli folyamatokat, és új terápiás célpontokat azonosított.
2. A kardiotoxikus szerek hatásainak vizsgálatára olyan új módszert dolgozott ki, mellyel a humán sejttípusok viselkedése in vitro tanulmányozható.
3. Részleteiben mutatta be az őssejtekből létrehozott humán szívizomsejtek és a felnőtt kamrai szívizomsejtek adrenerg jelátviteli rendszerei közötti különbségeket.
4. A szívizomsejtek hipertrófiás folyamataiban igazolta a sejtmagtranszport és a mitogén aktivált kinázok szerepét.

5. A szívizomsejtek átépüléséért felelős jelátviteli folyamatokban tumoros szöveti folyamatokhoz kapcsolódó lépéseket igazolt.

A disszertációban ismertetett új tudományos megállapításokkal kapcsolatban az alábbi észrevételeket, kérdéseket fogalmaztam meg:

1/ A bemutatott munka egyértelműen igazolta, hogy a különböző technikák alkalmazásával előállított szívizomsejtféleségek számos szempontból hasznosíthatók. Ezek a vizsgálatok azonban arra is rámutattak, hogy a jelenleg alkalmazott ilyen jellegű technikák korlátokkal is rendelkeznek. Úgy tűnik, hogy a mesterségesen differenciáltatott szívizomsejtek jelátviteli folyamatai, morfológiai és funkcionális sajátosságai az érett szívizomban megfigyeltékétől számos vonatkozásban eltérhetnek. A mesterségesen előállított szívizomsejtek minőségét a differenciáltatott sejtek elektromechanikai kapcsolatának fejlettsége, intracelluláris Ca^{2+} mozgásokért felelős transzportereinek expressziós mintázata és szarkomerikus organizációjuknak mértéke is limitálhatja. Mindezekon túl a mesterségesen differenciáltatott sejtek viselkedése a tenyésztőedényeken belül nem teljesen homogén, és függ a differenciáltatási folyamat időbeli hosszától is. Milyen stratégiával lehet ebben a sokváltozós rendszerben sikert elérni, és az érett miokardiumra jellemző nagymértékben homogén szívizomsejtpopulációt előállítani? Milyen módszerekkel és stratégiával képzelhető el, hogy a felismert különbségek száma és azok mértéke a jövőben csökkenjen?

2/ Földes doktor disszertációjában hangsúlyozta, hogy a szívizomsejtek differenciáltatásának fontos lépése a szívüregi specificitás, miszerint a létrehozott sejtek kamrai, pitvari, vagy pacemaker sajátosságokkal bírnak-e. Technikai szempontból hogyan tartja megvalósíthatónak a különböző sejtféleségek egymástól való elválasztását?

3/ Az elmúlt évtizedekben a szívizombetegségek gyógyítására számos esetben történt próbálkozás sejterápiás módszerekkel. Ezen próbálkozások a humán gyakorlatban sokkal kevésbé tűnnek hatékonyak, mint állatkísérletes körülmények között. Mi lehet a miokardiális sejterápiák relatív sikertelenségének a magyarázata? Milyen kiindulási sejtféleségeket, és milyen módszereket tart egy jövőbeli és hatékonyabb miokardiális sejterápia szempontjából perspektivikusnak?

4/ Az érett humán szívizom regenerációs képessége, az embrionális szívhez viszonyítva korlátozott. Egyes speciesekben, mint pl. a zebrahalak esetén ez a regenerációs képesség érett állatokban is jelentős. Mivel magyarázza az eltéréseket, és elképzelhetőnek tartja-e azt, hogy az érett humán szívben érvényre jutó jelátviteli rendszerek mesterséges áthangolásával a szív regenerációs képessége a felnőttre jellemző érett miokardiumban is fokozódjon?

5/ A patkányokban alkalmazott AH-130 hepatoma modellben a β 1-antagonista bisoprolol és aldoszteron-antagonista spironolaktonnal szemben az ACE-gátló imidapril minden dózisa hatástalan volt. Az ACE-gátló hatástalansága a túlélési és a szívspecifikus jelátviteli folyamatokban egyaránt tükröződött. Mi lehetett ennek a hatástalanságnak az oka? Elképzelhető-e, hogy más ACE-gátló esetében hasonló rendszerekben eltérő hatás alakuljon ki?

6/ Disszertációjában több helyen is foglalkozik a szívizom remodelláció immunológiai vonatkozásaival. Megítélése szerint lehet-e szerepe egy esetleges immunosuppresszív jellegű terápiának a jövőbeli kardiológiai betegellátásban? Milyen kardiológiai kórképekben és klinikai helyzetekben tudja elképzelni az immunosuppresszív terápia hasznát klinikai körülmények között?

Összefoglalóan Földes Gábor jelentős tudományos aktivitást kifejtő kutató orvos. Az értékelésre benyújtott MTA doktori disszertációt formailag magas színvonalú, tartalmilag jelentős tudományos eredményeket hordoz. Mindezek alapján a doktori mű nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Debrecen, 2019. augusztus 10.



Dr. Papp Zoltán, az MTA doktora