

Bírálat

Dr. Harangi Mariann: „A HDL funkció és szerkezet változásai lipidcsökkentő kezelés és egyéb genetikai tényezők hatására hyperlipidaemiás betegekben”

című MTA doktori értekezéséről

Bíráló: Dr Kiss Róbert Gábor

Általános megjegyzések:

Bíráló klinikus, kardiológus, aki így nem a lipidológiai problémák, hanem annak következményeinek orvosa. Ezért bíráló lelkesen olvasta az értekezést, abban a reményben, hogy ez a feltöretlen titok, a HDL szerepe, értékei és befolyásolásuk lehetőségei megvilágosodnak előtte. Nos, az olvasás végére ez a megvilágosodás csak részben történt meg, azonban ebben nem a szerző, nem a kutató a hibás, hanem a téma sokrétűsége, bonyolultsága, elképesztő összefüggésrendszere.

Szerző huszonkét év, kiváló kutatóhelyeken eltöltött szorgos és jól dokumentált munkáját foglalta össze 125 oldalban az értekezésben. A közleménylista meggyőző és jól támasztja alá az értekezésben leírtakat. Szerző 133 tudományos és oktatási közleményére 984 citáció érkezett. 105 közlemény a Ph.D. fokozat megszerzését követően került közlésre, összesen 67 első és utolsó szerzős mű található meg a listában. A tíz legfontosabbat, melyek jelen értekezés alapját jelentik, szerző külön is felsorolta, ez könnyítette a bíráló munkáját.

Az értekezés a saját közlemények listáján kívül 282 hivatkozást sorol fel, melyek dícséretesen frissek, nyolc származik az értekezés megírásának évéből.

A dolgozat nyelvezete, helyesírása megfelelő, a helyesírási hibák ritkák.

Részletes bírálat:

Az értekezés egyharmadát foglalja el a bevezetés, mely akár aránytalannak is tűnhetne, a bírálónak azonban igencsak hasznos volt a később felsorolt kutatási eredmények megértésében, különös tekintettel szerző kiváló, korábban közölt összefoglaló közleményeire is emlékezve.

Szerző a 17. oldalon egy összefoglaló ábrán tárgyalja a reverz koleszterin transzport folyamatát, ahol az értekezésben először kerül említésre a koleszterin-észter transzfer protein (CETP). Később a módszerek (50. oldal), eredmények (80. oldal) és a diszkusszió (112. oldal) fejezetekben is szóba kerül a CETP. Bíráló hiányolja, hogy a négy szakasz egyikében sem esik szó a CETP-ről, mint korunk tudományos fiaskójáról, hiszen ismert, hogy számos klinikai

tanulmány futott zátonyra, melyek ennek a proteinnek a befolyásolásával ugyan elérték, hogy a HDL emelkedjen és az LDL csökkenjen, ezt klinikai javulás érdemben nem vagy alig követte. A 17. oldalon szerző említi, hogy az oxidált LDL a prosztaglandin I2 szintjének emelésén keresztül trombogén hatású. Ez bizonyára elírás, a tromboxán A2 emelésére igaz, viszont a PGI2 ezzel ellentétes, antithrombotikus hatású.

A 18. oldalon szerző leírja, hogy a C-reaktív protein felismeri az oxidált LDL-t és komplement aktivációt vált ki. Ismert, hogy a C-reaktív protein jelenléte szükséges az atherosclerosis alaplépéséhez, a macrophagok által oxidált LDL molekulák felvételéhez. Ha van itt esetleges ellentmondás, szerző azt válaszában kérem oldja fel.

A 25. oldalon a mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) és a HDL komplex kerül említésre, mint a HDL funkciót rontó jelenség. Helyesen említi, hogy a MMP-9 aktivitás és inhibitorának szintje a plakk ruptúra, az atherothrombosis, a klinikai események résztvevője, okozója, jelzője.

A 31. oldalon szerző a helyes életmód kapcsán említi a dohányzásról való leszokást, mint a koleszterinszint csökkentésének egyik első lépését. Kézenfekvőnek tűnik a mondat, de vajon van-e erre tudományos bizonyíték?

Bírálot meggyőzte a statin pleiotropia szerző által is exponált jelentősége. Az újabb, nagyhatású, nem statin típusú LDL csökkentők (PCSK-9 gátlók) klinikai eredményeinek a fényében ezek a hatások mennyire maradjanak gondolkodásunk előterében a jövőben?

A PCSK-9 gátlók sok mindent megváltoztatnak a gondolkodásunkban. Kik, mely betegek maradnak az LDL aferezis gondolatkörében?

A célkitűzések között szerző a carotis intima/media vastagságot is felsorolja. Ez sok ajánlásból kikerült, mivel prognosztikai ereje csekélynek bizonyult.

A 3. fejezetben a betegek kiválasztásakor a statin intolerancia kritériumai a jelenlegi ESC guideline kritériumaival nincsenek fedésben. Ez nyilvánvalóan azért van így, mert itt szerző 2013-as, 2014-es közleményeire utal, tehát a kritériumok akkor helyesek voltak.

A 4.2 fejezetben az átlagosan 5.27 mmol/l LDL koleszterin szintű betegeknek 10 mg atorvastatint adtak a vizsgálatban. Ez mai szemmel szokatlanul kis adag. Mi volt a dóziszválasztás szempontja.

A 4.2.2. fejezetben az atorvastatin hatására az egyes HDL szubfrakciók egymással ellentétesen változtak. Ez bíráló számára az egyik legérdekesebb, legfontosabb momentum volt, mivel közelebb vitt az egyes szubfrakciók eltérő működéséhez, szerepéhez, továbbá az atorvastatin

által okozott HDL csökkenés nem kártékony voltának megértéséhez. A HDL3 szubfrakció a paraoxonáz aktivitás révén más hatásokat biztosít, mint a HDL 2-es, mely a reverz transzportoz mutat több kapcsolatot (5.2 fejezet).

Értekes és a gyakorlat számára közvetlen üzenetet hordoz a Niemann-Pick C1-like polymorphizmus, mely a 4.3.2 fejezetben kerül említésre és az ezetimib egyénenként jelentősen eltérő hatását teszi érthetőbbé annak ellenére, hogy talán a csekély esetszám miatt csak a tendenciák kerültek leírásra. Ide tartozik egy másik ezetimibbel kapcsolatos fontos észlelet, melyet az 5.3. pontban diszkusszál szerző. Az ApoE polimorphizmusról van szó, melyet statin intoleráns betegeken, ily módon „tisztá” ezetimib hatásban figyeltek meg hosszú követési idő alatt. Mindkét genetikai megközelítés közelebb hozza a klinikust az ezetimib hatásának jobb megértéséhez, ahhoz a gyakorlathoz, hogy a szer egyénenként igen eltérő mértékű hatékonyságát kövesse, és a genetikai vizsgálatok nélkül jobb híján „felszívó” típusú betegeit megtalálja.

Bíráló hasonlóan kiemelkedően fontosnak tartja szerző kutatási eredményeit a paraoxonáz és az LDL oxidáció közötti összefüggés kimutatásában. Ehhez kapcsolódó, de szintén eredeti és fontos észlelet a HDL-hez kapcsolódó paraoxonáz aktivitás és a myeloperoxidáz szint összefüggése, mely a vaszkuláris betegek prognosztikus markere lehet.

A következő fejezetben (5.1.3.) említés történik a polimorfonukleáris leukociták aktivációjához kötött folyamatokról, melyek között egy vérlemezke függő molekula, a szolubilis CD40 ligand is említésre kerül. Szerző oldja fel ezt a látszólagos ellentmondást.

Bíráló itt visszatér a CETP kérdéskörhöz. A CETP szintjét az atorvastatin csökkentette, ez okozhatja a HDL 3 szubfrakció más HDL szubfrakciókhoz képest ellentétes változását, a növekedést. Ismert, hogy a CETP gátlók a HDL emelésen túlmenően az LDL-t éppúgy csökkentik, mint például az atorvastatin. Hogyan volt lehetséges, hogy az LDL-csökkentéssel nem járt klinikai hatás ezekben a vizsgálatokban?

Bíráló különösen értékesnek és a klinikus számára fontosnak tartja az ezetimibbel kapcsolatos kutatási eredményeket, az ApoE 3/4-es genotípus jelentőségét a felszívó versus szintetizáló fenotípusra való hatásban.

Bíráló az LDL aferezis vizsgálatokból származó eredeti kutatásokat és következtetéseket a kis esetszám és a szerteágazó eredmények alapján visszafogott jelentőségűnek tartja.

Bíráló által a legfontosabbnak tartott eredeti kutatási eredmények a következők:

1. Szignifikáns összefüggést találtak a paraoxonáz aktivitás és a carotis intima/media vastagság között.
2. Az atorvastatin kezelés szignifikánsan emelte a paraoxonáz aktivitást és csökkentette a DNS károsodás mértékét.
3. Az atorvastatin kezelés szignifikáns módon befolyásolta a HDL-hez kötött PON1, LCAT és CETP aktivitásokat, továbbá a HDL szubfrakciók megoszlását. A PON1 aktivitásának emelkedését összefüggésbe hozta a HDL3 szubfrakció arányának növekedésével.
4. Az ApoE genotípus ezetimib kezelésre gyakorolt hatásának vizsgálata során az összkoleszterin és LDL-C szintek a legmagasabbak az ApoE 2/2 és 3/3 genotípusú, legalacsonyabbak pedig a 2/3 genotípusú betegek között voltak.
5. A NPC1L1 c.-133A-G polymorphismus szignifikáns módon befolyásolta az ezetimib monoterápia apolipoprotein A1 szintre kifejtett hatékonyságát statin intoleráns betegekben. Az AA genotípusú betegekkel összehasonlítva az AG+GG genotípusok körében az ApoA1 szintje ezetimib hatására szignifikánsan emelkedett.

bíráló egyértelműen úgy véli, hogy Dr. Harangi Mariann MTA Doktori értekezése önálló eredményekkel gazdagította a tudományt, segített a még mindig jórészt feltáratlan reziduális kardiovaszkuláris kockázat megismerésében, lipidanyagcserére vonatkozó mechanizmusainak feltárásában. Különösen fontos üzeneteket fogalmazott meg a paraoxonáz tárgykörben, továbbá az egyes lipidcsökkentők hatásának, egyéni hatékonyságbeli különbségeinek terén.

Számára a MTA doktora cím odaítélését egyértelműen támogatom és javaslom.

Budapest 2021 május 28-án

Tisztelettel

Dr. habil. Kiss Róbert Gábor

c. egyetemi tanár, felkért bíráló