

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Harangi Mariann

„A HDL funkció és szerkezet változásai lipidcsökkentő kezelés és egyes genetikai tényezők hatására hyperlipidaemiás betegekben”

című MTA doktori értekezéséről

Bevezetés

A kardiovaszkuláris betegségek jelenleg is a fő halálokok között szerepelnek szerte a világon, melynek hátterében az érlemezésedés, az atherosclerosis áll. A betegség hátterében egy olyan komplex gyulladáshoz vezető folyamat zajlik, melynek egyik legfontosabb rizikótényezője a kóros lipidanyagcsere. Ennek hátterében egyes lipoprotein komponensek mennyiségi és/vagy minőségi eltérései, változásai állhatnak. Az egyik legfontosabb kockázati tényező a high-density lipoprotein (HDL) szérumszintjének változása. Dr. Harangi Mariann és munkatársai a lipidanyagcsere zavarait, az azokkal együtt járó különböző paraméterek (pl. HDL) eltéréseit, és genetikai összefüggéseit, valamint a kezelések hatásosságát vizsgálták különböző betegcsoportokban.

A szerző bemutatása, általános leírás

Dr. Harangi Mariann MTA Doktori értekezése megfelel az MTA Doktori értekezésekkel szemben támasztott formai és tartalmi követelményeinek. Dr. Harangi Mariann tudományos folyóiratban megjelent dolgozatainak száma 127, amelyből idegen nyelven nemzetközi folyóiratban 47, míg magyar nyelvű folyóiratban 62 közleménye jelent meg. Ezen kívül 15 összefoglaló és 3 rövid közleménye is publikálásra került. Elsőszerzős folyóiratcikkeinek száma 31, míg utolsó szerzős közleménye 36. A fentiekben túl 3 könyvrészlet és 1 felsőoktatási tankönyvfejezet szerzője. A tudományos és oktatási közleményeinek összes hivatkozásainak száma 983, melyből független 861, a Hirsch index 21. A doktori műben tárgyalt munkából

született közlemények száma 11. Közleményeinek többsége a 2002-ben megvédett PhD megszerzését követően született (105), az elmúlt 10 évben 62 cikket publikált. A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége 70.

Az értekezés magyar nyelvű, az általánosságban elfogadott tagozódást követi, a lényegét befolyásoló elírást nem találtam. Az értekezés 165 számozott oldalt tartalmaz, a leírt szöveg értelmezését 32 táblázat és 34 ábra segíti. A dolgozat végén 282 irodalmi hivatkozást találunk.

Az *Előszót*, a *Tartalomjegyzéket* és a *Rövidítések jegyzékét* a *Bevezetés* fejezet követi, mely 33 oldalas, és 4 alfejezetre tagozódik. Itt a lipidanyagcsere, a HDL, a lipidcsökkentő kezelések és a fentiek hatékonyságát befolyásoló genetikai tényezők jelentőségét elemzi. A fejezet hossza megfelelő, a téma súlyához képest megfelelő rátekintést ad a szakmai problémákra.

A *Bevezetést* a *Célkitűzések* fejezet követi, mely egy oldalon, 10 pontba szedve mutatja be a kitzűzött tudományos célokat.

A *Betegek és Módszerek* fejezetben ismerteti részleteiben a betegkiválasztás menetét, bemutatja a vérvétel és laboratóriumi paraméterek mérését, a lipid- és egyéb paraméterek meghatározását, a carotis ultrahang vizsgálatok kivitelezését, és az alkalmazott statisztikai módszereket.

Az *Eredmények* fejezet 4 alfejezetre osztott, melyben a paroxonáz aktivitás összefüggéseit vizsgálja bizonyos tényezőkkel, az atorvastatin kezelés és a szelektív LDL aferezis hatásait, valamint az ezetimibe kezelés hatékonyságát befolyásoló genetikai tényezőket.

A *Megbeszélés* fejezetben a *Módszerekben* bemutatott metódusokkal az *Eredmények* részben tárgyalt adatait mutatja be úgy, hogy részletesen ismerteti az adott klinikai probléma szakmai hátterét, és az eredmények helyét az irodalomban leírtaknak megfelelően.

A doktori mű végén pontokba szedve ismerteti az *Új Eredményeket*, valamint *Az eredmények gyakorlati jelentőségét*. A művet *Köszönetnyilvánítás*, a *Publikációk* listái, *Scientometriai* eredmények felsorolása és *Irodalomjegyzék* követi.

Az értekezés áttekintését követően megállapítható, hogy az önálló tudományos megfigyeléseken alapul, melyet hazai munkacsoport tagjaként hazai munka eredményeként kapott. A dolgozat jó stílusban, a specifikus magyar szakmai nyelv használatával íródott.

Formai megjegyzések, kérdések, kritikák:

1. Bizonyos kifejezések rövidítései nem szerepelnek a rövidítések listájában.
2. Az 57. oldalon segítette volna a carotis ultrahang vizsgálatok jobb megértését, ha kicsivel részletesebben (nem fél oldalon) és feliratozott ultrahang-felvételekkel mutatja azt be.
3. Érdemes lett volna a táblázatokat úgy a szövegbe illeszteni, hogy azokat az oldalváltás ne „törje ketté”, lásd 8., 10. vagy 31. táblázatok.
4. Érdemes lett volna egyes táblázatok alatt az alkalmazott rövidítéseket pontosan definiálni, bár ez valószínűleg jelentősen meghosszabbította volna a szöveg hosszát.
5. Számomra néhol nem egyértelmű, hogy milyen típusú betegek voltak egy adott vizsgálatba bevonva. Van ahol ez pontosan definiált (pl. 4.1.2.-s pontban), van ahol nem egyértelmű (pl. 4.1.1.-s pontban).
6. Egy-két helyen találunk csak gépelési hibát.

Kérdések:

1. Hol látja a diabetes mellitus jelentőségét az egyes tanulmányokban? Van-e hatásuk a különböző antidiabetikumoknak az eredményekre? Erre van-e irodalmi adat?
2. Van-e hatása a kezelt és kezeletlen hypothyreosisnak a talált eredményekre, és ha igen milyen?
3. Hogyan mutatná be eredményei esetleges, illetve valós klinikai jelentőségét pontokba szedve, röviden, az *Új eredmények* részben felsoroltaknak megfelelően? Milyen tovább fejlődési lehetőségeket lát?
4. Érdemes lett volna a fejezetek végén külön bekezdésben összefoglalni, akár pontokba szedve, melyek voltak az adott témához kapcsolódó legfontosabb limitációs tényezők, beleértve akár a metodikai problémákat is. A jelölt a 4 alfejezetre lebontva mely limitációkat tartja a legfontosabbaknak?

Új megállapításként az alábbiakat tudom elfogadni (legfontosabbak):

Friederickson IIa és IIb típusú hyperlipidaemiás betegekben

1. Szignifikáns negatív korreláció volt igazolható a PON1 paroxonáz és a só-stimulált paroxonáz aktivitás és az carotis IMT vastagság között.
2. Szignifikáns negatív korreláció volt igazolható a PON1 arileszteráz aktivitás és az MPO szintje között. Az MPO szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az MMP-9 és a TIMP-1 szintekkel.
3. A PON1 arileszteráz aktivitás szignifikáns negatív, míg az MPO szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, sCD40L és ADMA szintjével.
4. Az atorvastatin kezelés szignifikánsan emelte a PON1 paroxonáz aktivitást és szignifikánsan csökkentette a Comet-assay-vel detektált oxidatív DNS-károsodás mértékét, melyek egymással szignifikáns negatív korrelációt mutattak.
5. Az atorvastatin kezelés szignifikáns módon befolyásolta a HDL-hez között PON1, LCAT és CETP aktivitást, valamint a HDL szubfrakciók megoszlását. A PON1 aktivitásának emeléséhez a HDL3 szubfrakció arányának növekedése is hozzájárulhat.
6. Az ApoE genotípus ezetimib kezelésre gyakorolt hatásának vizsgálata során azt találták, hogy a kiindulási össz- és LDL-C szintek a legmagasabbak az ApoE 2/2 és 3/3 genotípusú betegek, legalacsonyabbak a 2/3 genotípusú betegek esetében voltak. A legmagasabb triglicerid szintet a 2/2 és 2/3 genotípusú csoportban, a legalacsonyabbat a 3/4 genotípusú betegek esetében mérték. A HDL-C szintje 3/3 genotípusú betegekben volt a legalacsonyabb. A myopathiás betegek esetében a 3/3 genotípus ritkábban fordult elő. Bár az össz- és HDL-koleszterin és az apoB csökkenés kifejezettebb volt a 3/4 genotípusú csoportban a 2/2 genotípusú csoporthoz viszonyítva, és a trigliceridszint csökkenés kifejezettebb volt a 2/2 genotípusú csoportban a 3/4 genotípusú betegcsoporthoz képest, a különbség nem volt szignifikáns.
7. A NPC1L1 c.-133A>G génpolimorfizmus szignifikáns módon befolyásolta az ezetimib monoterápia apolipoprotein A1 szintre kifejtett hatékonyságát statin intoleráns betegekben. Az AA genotípusú betegekkel szemben az AG+GG genotípusúak esetén az ApoA1 szintje szignifikánsan emelkedett az ezetimib kezelés hatására.

Súlyos familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben

8. A szelektív LDL aferezis kezelés szignifikánsan csökkentette a szérum chemerin szintet már az első kezelés után, és a kedvező hatás a 12 hónapos követés során is megmaradt.

A chemerin szint csökkenésért az alkalmazott aferezis oszlophoz történő kötődése tehető felelőssé.

9. A szelektív LDL aferezis kezelés mérsékelten, de szignifikánsan csökkentette a szérum afamin és E vitamin (alfa és gamma-tokoferol) szintjét, de szignifikánsan emelte az alfa-tokoferol/koleszterin és a gamma-tokoferol/koleszterin hányados szinteket. Az alfa- és gamma-tokoferol szintjének csökkenéséért a transzportjukért felelős egyéb fehérjék és lipoproteinek eltávolítása felelhet.

Az értekezés a fent megfogalmazott bíráló megjegyzések és kérdések ellenére magas színvonalú, formailag és tartalmilag megfelel az MTA doktori cím megszerzésével szemben támasztott követelményeknek. Megállapítom, hogy a disszertáció hiteles adatokat tartalmaz. Javaslom értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén Dr. Harangi Mariannak az MTA doktora fokozat odaítélését támogatom.

Szeged, 2021. június 16.



Prof. Dr. Nemes Attila

egyetemi tanár, az MTA doktora
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK,
Belgyógyászati Klinika

