

Hivatalos bíráló

**Dr. Harangi Mariann „A HDL funkció és szerkezet változásai lipidcsökkentő kezelés és egyes genetikai tényezők hatására hyperlipidaemias betegekben”
c. doktori értekezésének hivatalos bírálata**

A 21. század egyik fontos orvosi problémája az, hogy az idő múlásával szinte alig meggátolhatatlanul arteriosclerosis alakul ki, és következményeként az emberi élet mind minőségében, mind mennyiségében rossz irányba változik.

Az érlelmeszesedés kialakulási mechanizmusát és kezelést sok évtizede vizsgálják. Központi szerepe a hyperlipaemiának évtizedek óta ismert. Az oxidatív stressz újonnan felismert, az érlelmeszesedés kialakulásában feltehetően alapvető szerepet játszó kockázati tényező. Az oxidatív stressz kialakulásához hozzájárul számos krónikus és akut betegség, de exogén tényezőknek is jelentős szerepet tulajdonítanak. Azoknak az endogén tényezőknek és gyógyszereknek, melyek segítenek az oxidatív stressz okozta károsodások megelőzésében és kivédésében, jelentős népegészségügyi szerepe lehet.

Az utóbbi években a szubklinikus gyulladásos folyamatoknak is jelentőséget tulajdonítanak az atherosclerosis kialakulásában-felgyorsulásában.

Keressük, és részben ismerjük is (pl. lipidek, MDA, CRP, stb.), azokat a markereket, melyek utalnak pathológiás folyamatok fennállására, mert a betegség kedvező irányú befolyásolása - részben az életmód kedvező irányú módosításával, részben a betegségek oki, de legalábbis tüneti gyógyításával - egyelőre ezekkel lehet.

Az elmondottak alapján kétségtelven az a megállapítás, hogy Harangi Mariann doktori munkája, mely a HDL funkció és szerkezet változásait vizsgálta lipidcsökkentő kezelés és egyes genetikai tényezők hatására hyperlipidaemias betegekben fontos jelentőségű az érlelmeszesedés kutatásában és jelentős szakmai érdeklődésre tarthat számot.

A dolgozat egészére vonatkozó, általános megjegyzések

Az értekezés 124 oldal köszönetnyilvánítás, publikációk, stb. nélkül, de ábrákkal-táblázatokkal együtt.

Rátérve a dolgozatra: szépen szerkesztett munka, minimális gépelési tévedéssel.

Szerkesztése is megfelelő, bár főleg az elméleti háttér ismereténél néhány fejezetet szerencsésebb lett volna nem abban a sorrendben szerkeszteni, ahogy a jelölt tette, de ez a megértésen nem változtatott (pl. 34-35. oldal)

A bíráló szerint a dolgozat jelentős érdeme, hogy jól strukturált, könnyen áttekinthető.

A jelölt módszertani repertoárja korszerű, a kísérletes orvostudományban használt nemzetközi mércével mérve is élvonalbeli technikákat foglal magába. E metodikákat a jelölt ismerte, a témával meghatározó módon foglalkozó műhelyekben sajátította el, ill. végezte. Prezentációjuk példaszerű, a táblázatok, ábrák jól érthetőek, áttekinthetőek, ezért 1-1 táblázat (pl. 24, 25) feliratába észlelt hiányosság vagy 1-1 ábránál (26.) észlelt felirat-hiba említést sem érdemel.

Kritikai megjegyzéseim-kérdéseim éppen ezért csak néhány, az elvégzett munka érdemeit nem csorbító részletre terjednek ki.

- Az egyes csoportokban vizsgálat betegszám 40 és 160 fő között mozgott, ami arteriosclerosis vagy lipideltérés vizsgálatakor inkább alacsony, mint megfelelő, de általában speciális vizsgálatok – fehérje, enzim, speciális lipid stb. vizsgálatok készültek, melyekből tömeges meghatározást ritkán végeznek.

Ennek megfelelően számos esetben tendencia-irányú és nem szignifikáns eredményt kaptak a vizsgálók a vizsgálatok során.

Ezt a munkában a jelölt számos helyen hangsúlyozza, ami elbizonytalanítja az olvasót, hogy a jelölt maga sem biztos az irányban.

- Néhány táblázatnál – ábránál nem található a betegszám pl. 13.- 15. táblázat

- 10 mg/nap atorvastatin kezelést vizsgáltak 13 betegben. Az antilipaemias kezelés napi dózisa milyen elv alapján lett kiválasztva?

- A lipidcsökkentő készítmények száma igen nagy. Mindegy, hogy melyik készítményt vizsgálták? Mi volt a kiválasztás szempontja?

- A szelektív LDL aferezis számos kedvező hatását látjuk a vizsgálatok alapján.

Mégis, ez a lipidcsökkentő módszer inkább alkalmi, mint tömeges és tartós kezelésmódnak tűnik.

Mi erről a jelölt véleménye?

Magam fontosnak tekintem az alábbi új tudományos eredményeket:

Fredrickson IIa és IIb típusú hyperlipidaemiában szenvedő betegekben:

1. Szignifikáns negatív korrelációt találtak a PON1 paraoxonáz és só-stimulált paraoxonáz aktivitás és az artéria carotis intima média vastagság között a teljes vizsgált populációban 55 év alatti carotis szűkülettel rendelkező betegekben és kontrollokban.
2. Szignifikáns negatív korrelációt észleltek a PON1 arileszteráz aktivitás és a MPO szintje között a teljes betegpopulációban, a vaszkuláris szövődménnyel rendelkező és nem rendelkező, lipidcsökkentő kezelésben nem részesülő hyperlipidaemiás betegekben. Az MPO szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az MMP-9 és a TIMP-1 szintekkel a teljes betegcsoportban, vaszkuláris megbetegedésben szenvedő és nem szenvedő, lipidcsökkentővel nem kezelt betegekben.
3. A PON1 arileszteráz aktivitás szignifikáns negatív, míg a MPO szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a szérum sICAM-1, sCD40L és ADMA szintjével a teljes betegcsoportban vaszkuláris megbetegedésben szenvedő és nem szenvedő, lipidcsökkentő kezelésben nem részesülő betegekben.
4. Az atorvastatin kezelés szignifikánsan emelte a PON1 paraoxonáz aktivitást és szignifikánsan csökkentette az oxidatív DNS-károsodás mértékét.
5. Az atorvastatin kezelés szignifikáns módon befolyásolta a HDL-hez kötött PON1, LCAT és CETP aktivitását, valamint a HDL szubfrakciók megoszlását. A PON1 aktivitásának emeléséhez a HDL3 szubfrakció arányának növekedése is hozzájárulhat.
6. Az ApoE genotípus ezetimib kezelésére gyakorolt hatásának vizsgálata során azt találták, hogy a HDL-C szintje 3/3 genotípusú betegekben volt a legmagasabb. A myopathiás betegek esetében a 3/3 genotípus ritkábban fordult elő.
7. Az AA genotípusú betegekkel szemben az AG+GG genotípusúak esetén az ApoA1 szintje szignifikánsan emelkedett az ezetimib kezelés hatására.

8. Igazolták, hogy a szelektív LDL aferezis kezelés szignifikánsan csökkenti a szérumban a chemerin szintet és mérsékelten, de szignifikáns mértékben csökkenti a szérumban az afamin és E vitamin (α - és γ -tokoferol) szintjét.

A jelölt munkája hozzájárul ahhoz, hogy valószínűsítsük, hogy a

kardiovaszkuláris megbetegedés kockázatbecslése szempontjából a PON1 aktivitás mérés lényeges információ lehetne. Az enzim pótlása egy jövőbeni terápiás lehetőség lehetne.

A statinok és fibrátok kedvező hatása az érlemezés kialakulására illetve a maradék kockázat, valamint a DNS károsodás csökkentésére ismert.

A jelölt munkája ennek a kedvező hatásnak a pathomechanizmusát vizsgálta.

Az atorvastatinnal és ezetimibbel végzett vizsgálatai felhívják a figyelmet arra, hogy az alkalmazott gyógyszereknek lehetnek általános kedvező hatásai – mint pl az, hogy az atorvastatin az oxidatív stressz okozta DNS károsodás mértékét csökkenti, de az eltérő genetikai variabilitásnak köszönhetően pl. az ezetimib hatékonysága egyénenként igen eltérő.

A munka hiteles adatokat tartalmaz.

Mindezek alapján az értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Budapest 2021. április 30.

Dr. Somogyi Anikó
Egyetemi tanár