



Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Igazgató: Dr. Ferdinandy Péter egyetemi tanár

1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Tel.: 210-4416, Fax.: 210-4412

E-mail: ferdinandy.peter@med.semmelweis-univ.hu

pharmacology@med.semmelweis-univ.hu

www.semmelweispharma.com

**Bírálói vélemény Tóth Attila “A kapszaicin receptor (TRPV1)
farmakológiája és keringésélettani szerepe” című MTA doktori
értekezéséről**

Általános értékelés

A disszertáció tudományos tartalommal rendelkező része 130 oldal terjedelmű, mely 98 ábrát tartalmaz, a formai követelményeket teljesíti.

A benyújtott disszertáció alapját 1 elsőszerzős összefoglaló közlemény, valamint 4 utolsó szerzős, 4 első szerzős és 16 társszerzős eredeti közlemény adja. Az értekezésben felhasznált első-utolsó szerzős közlemények impakt faktora 31, míg a társszerzős közleményeké 60. A Jelölt disszertációjában tárgyalt tudományos pályafutása Peter M. Blumberg washingtoni laboratóriumában indult, és az elmúlt évtizedben a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetében folytatódott. A disszertáció alapjául szolgáló közleményekre 500-at meghaladó független hivatkozás érkezett a bírálatom elkészítéséig, mely jelzi a téma nemzetközi jelentőségét. Fontosnak tartom megjegyezni, hogy a disszertáció a jelölt tudományos teljesítményének csak kevesebb, mint felét öleli fel, hiszen a jelölt a nem használt fel néhány, a disszertáció témájához kötődő első és utolsó szerzős közleményt. Mindez mutatja a jelölt komoly tudományos teljesítményét melynek a felével is képes teljesíteni az MTA doktori követelményeket, illetve rámutat az MTA doktori cím szabályzatának egyes pontjaira, mely a csapatmunka eredményeinek mesterséges szétosztására készítheti a jelöltek.

Az általános tartalmi értékelés fontos eleme, hogy a dolgozat koherenciáját vizsgálja. Jelen disszertáció összhangban van a modern gyógyszerfejlesztési eljárások menetével. Bemutatja a TRPV1-re ható ligandok fejlesztését a molekuláris farmakológiai eszköztár felhasználásával, aztán a legerősebben ható molekulákat teszteli izolált szerveken, szöveteken, majd végül élő állatokon. Így a disszertáció egy komplex molekulafejlesztés teljes preklinikai folyamatát átöleli. Ugyanakkor meg kell említeni, hogy a TRPV1 ligandok fejlesztésének fő mozgatórugója nem a disszertációban bemutatott vaszkuláris hatások, hanem a jelölt munkásságában alig megjelenő fájdalomcsillapító hatás volt. Megállapítható emellett, hogy a jelölt külföldön elkezdett munkájának hazai környezetben történő folytatása jelentős új ismeretekkel bővítette a TRPV1 vaszkuláris, keringésélettani hatásaival kapcsolatos ismereteinket, melyek a TRPV1 ligandok fájdalomcsillapítóként történő bevezetése esetén mellékhatásként megjelenhetnek. Az is megállapítható, hogy a jelölt igyekezett tudományos eredményei közül csak az egymással maradéktalanul összefüggő közleményeket összefoglalni a disszertációjában, mely elegendő a MTA doktori címhez.

Az MTA doktori disszertáció részletes bírálata

Bevezetés

A Disszertációban a Bevezetés fejezet szokatlan módon a Jelölt „Szakmai indíttatás”-át bemutató alfejezettel indul, ahol megemlékezik mentorairól és megemlíti, kitől mit sajátított el. Ugyan mentoraink megbecsülése alapvető etikai elvárás, ez a fejezet némileg kibővítve a „Köszönetnyilvánítás”-ban is megjelenik, így szükségtelen a disszertációt ezzel indítani. Tetszik ugyanakkor, hogy a jelölt a kapszaicin kutatás kezdeteiben az 1900-as évek utolsó negyedéig mutató magyar dominanciát exponálta, megemlítve Högyes Endre, Jancsó Miklós és Szolcsányi János munkásságát.

Eltekintve néhány leütési hibától, a disszertáció nyelvezete olvasmányos, érthető, különösen a kémiai szerkezetek helyes értelmezését nagyban megkönnyítették a színes ábrák. A ligandok szerkezetében a funkcionális régiók megfelelő színezése, valamint az egyéb, színekkel tartalmazó ábrák bemutatása is helyes döntés volt. Zavarónak tűnik a jelölt arról folytatott gondolatmenete (15-16. oldal), hogy a TRPV1 kapszaicin iránti érzékenysége és az erre alapuló (sikeres) farmakológiai erőfeszítés, amelynek eredményeként a disszertáció későbbi fejezeteiben bemutatott számos hatékony agonista és antagonistá azonosítása megtörtént, nem egyértelműen segítette elő a TRPV1 élettani szabályozásának megértését. Szerencsés lenne, ha a jelölt ezt a gondolatmenetet a disszertációjának vége felé jobban kifejtene. Egy megértést zavaró elírás is található a disszertáció 17. oldalán. Itt Scotland és munkatársainak eredményeit mutatja be a jelölt, akik a substance P szerepét tanulmányozták és a disszertációban leírt vazodilatáció helyett vazokonstriktort találtak. Ez nem érinti a disszertáció logikai mondanivalóját (amelyben a Scotland és munkatársai eredményét (helyesen) szembeállítja mások vazodilatációt leíró munkáival). A disszertációnak nincs terjedelmi korlátja. Ennek ismeretében a 6, 7, 14, 15 ábrákat lehetett volna jobban olvashatóan és jobban szerkesztetten bemutatni.

A disszertáció komoly értéke, hogy a Bevezetés végén a Jelölt egy „Iparági áttekintés”-t is ad, ami gazdasági szempontból is bemutatja a TRPV1-en történő gyógyszerfejlesztés helyzetét és lehetőségeit.

Módszerek

A disszertáció módszerek fejezete azon módszereket írja le, amelyek az ábrákkal illusztrált kísérletek elvégzése során kerültek alkalmazásra. Így a dolgot megalapozó közleményekben alkalmazott metodikák jelentős része nem szerepel, a jelölt mindössze öt módszert ír le részletesen. Ezek a módszerek a 40. ábra (in vivo szenzitivitási vizsgálat) és a 80. ábra (intracelluláris Ca^{2+} koncentráció mérés izolált ereken) kivételével valamennyi eredmény ábra metodikai hátterét leírták. A bemutatott módszerek leírása mindemellett kellően alapos, érthető.

Eredmények

Az eredmények bemutatása az ábrákkal általában véve jól sikerült. Akadnak azonban olyan kivételek, amelyeknél a disszertáció lehetett volna részletesebb. A 19. ábrához fűzött magyarázat nagyon szűkszavú. A szövegben hivatkozik a jelölt a 27. ábra megfelelő paneljeire, melyek az ábrán nem kerültek feltüntetésre. Ezen kisebb jelentőségű hibáktól eltekintve a Jelölt disszertációjában egy jelentős molekuláris farmakológiai program részleteibe adott érthető betekintést. Világosan kiderül az is, hogy a külföldi molekuláris farmakológiai eszköztár és lehetőségek elvesztésével miért fordult figyelmé a TRPV1 vaszkuláris biológiai jelentősége irányába melyet a hazai laboratóriumában tudott folytatni, és ezzel hozzájárulni a hazai TRPV1 nemzetközi színvonalú kutatásához.

Az új eredmények összefoglalása

Ez az egy oldalas összefoglaló nagy segítséget nyújtott a bírálónak annak megítélésében, hogy a jelölt milyen új megállapításokkal járul hozzá a TRPV1 kutatáshoz eddigi tudományos pályafutása során.

Megbeszélés, az eredmények potenciális hasznosítása

Az összefoglalás sokszor személyes véleményt is tükröző, élvezetes része lett a disszertációnak. A dolgozat ezen fejezetét olvasva némileg meglepőnek tűnt a „eddig nem publikált adatok” kitétel gyakori felhasználása, de a jelölt disszertáció benyújtását követően megjelent közleményeit ellenőrizve világossá vált, hogy ezen adatok egy jelentős része azóta közlésre került, melyhez ezúton is gratulálok.

Kérdéseim a jelölthöz:

1. Vezetett-e a bemutatott TRPV1-en ható ligandok fejlesztése klinikailag is használható molekulák azonosításához?
2. A TRPV1 hatásainak modalitásait mások egyértelmű összefüggésbe hozták a TRPV1 antagonisták hipertenzív hatásaival. Ezt a szemléletet a disszertáció nem tükrözi. Mi ennek az oka?
3. Milyen magyarázatot tud adni arra, hogy a CHO-TRPV1 sejtek válaszkészségét eltérő módon befolyásolták strukturálisan és lipofilitásukat tekintve is hasonló ligandok (pl. 65. árba). Ez ellentmondani látszik annak a hipotézisnek, hogy ezen vegyületek membrán penetranciája áll az eltérő hatás-kinetika hátterében.
4. A Jelölt disszertációjában és a pályafutása során is nagy jelentőséget tulajdonít a parciális agonista-antagonista ligandoknak, ugyanakkor a formalomban lévő gyógyszerek között ilyen molekulák ritkán fordulnak elő, mi ennek az oka?
5. A Jelölt disszertációjában számos helyen mutatja ki az anandamid TRPV1-specifikus agonista hatásait, azonban később azt fejtegeti, hogy az anandamid inkább egy endogén antagonistá hatással rendelkező molekula. Kérem a látszólagos ellentmondás feloldását.
6. A disszertáció 79. ábráján a jelölt elegánsan bizonyítja a kapszaicin hatására bekövetkező TRPV1-mediált vazokonstrikció jelenségét. Ugyanakkor a TRPV1 KO állatok esetében a kapszaicin mintha vazodilatációt váltana ki. Mi lehet ennek oka?
7. Nem történik említés a metodikai részben az erekben történő intracelluláris Ca^{2+} koncentráció mérésről, melyet a jelölt a 80. ábrán mutat be. Kérem, röviden ismertesse ennek specifikumait
8. Magyarázható a TRPV1 stimuláció vazokonstriktív hatása pusztán az intracelluláris Ca^{2+} koncentráció emelkedésével? Nem lehetséges, hogy más folyamatok is szerepet játszanak a TRPV1-en keresztüli Ca^{2+} beáramlásán túl?
9. Kérem, fejtse ki, hogy a vaszkuláris TRPV1 esetében milyen kórállapotokban lát esélyt arra, hogy a TRPV1-re ható molekulák vaszkuláris hatásaik folytán alkalmazásra kerüljenek?

A Jelölt önálló eredeti tudományos eredményeinek összefoglalása

Tóth Attila eredeti tudományos eredményeinek fogadom el:

1. Hozzájárult a Peter M. Blumberg laboratóriumában folyó TRPV1 ligand fejlesztési programhoz, melynek során pikomoláris tartományban ható ligandok kerültek publikálásra. Számos TRPV1 ligandok fejlesztése során fontos szerkezeti adatot publikáltak, melyek hatékonyabbá tették a ligandok tervezését.
2. Hozzájárult a TRPV1 kapszaicin kötőhelyének pontosabb megértéséhez, jellemezték az első „gain of function” típusú TRPV1 mutánst, amikor a nyúl TRPV1-et mutációk segítségével képessé tették kapszaicin kötésre.
3. Felismerte a TRPV1 válaszkészség modulációját a hőmérséklet, pH, valamint a receptor lokalizációjának és foszforilációs állapotának függvényében.
4. Funkcionális TRPV1 jelenlétét mutatta ki arteriális simaizmokban. A szakirodalomban először részletes struktúra-aktivitás vizsgálatokat végzett ezen a receptor populáción és kimutatta, hogy ezen receptor populáció további „on target” mellékhatások megjelenéséhez vezethet a TRPV1 antagonisták klinikai tesztelése és piaci bevezetése során.

Javaslat:

Tóth Attila egy igényesen összeállított, világos nyelvezetű, ábrákkal jól illusztrált dolgozatot nyújtott be. A disszertációban sikeresen bemutatta kutatásait, melyeket kollaborációban, illetve hazatérése után itthoni laboratóriumában végzett. Kutatásaival érdemben hozzájárult a TRPV1 farmakológiai tulajdonságainak pontosabb feltárásához és közleményeiben önálló koncepcionális felvetéseinek is hangot adott, melyek közül legjelentősebbnek a TRPV1 különböző modalitásainak és a vaszkuláris TRPV1 potenciális szerepével kapcsolatos megállapításokat tartom.

A jelölt korábbi tudományos teljesítményének és magas színvonalú disszertációjának ismeretében javaslom a nyilvános vita kitűzését és az MTA doktora fokozat megítélését.

Budapest, 2014. január 28.



Prof. Dr. Ferdinandy Péter
az MTA doktora