



SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
Igazgató: Dr. Ferdinandy Péter egyetemi tanár
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

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

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

www.semmelweispharma.com

Bírálati vélemény Szokodi István "SEJTFELSZÍNI RECEPTOROK ÉS INTRACELLULÁRIS JELÁTVITELI RENDSZEREK JELENTŐSÉGE A SZÍV PUMPAFUNKCIÓJÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN

Általános értékelés

A disszertáció tudományos tartalommal bíró része 124 oldal terjedelmű, mely 57 ábrát tartalmaz, a formai követelményeket teljesíti.

A benyújtott disszertáció alapját 17 nemzetközi közlemény, ebből 3 elsőszerzős 4, utolsó szerzős eredeti, és 1 utolsó szerzős összefoglaló közlemény képezi. Az értekezésben felhasznált közlemények impakt faktora 85,7 rangos nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. A disszertáció alapjául szolgáló közleményekre 500-at meghaladó független hivatkozás érkezett, mely jelzi a jelölt kutatási témájának nemzetközi jelentőségét.

Fontosnak tartom megjegyezni, hogy a disszertáció a jelölt tudományos teljesítményének mintegy a felét öleli fel. Mindez mutatja a jelölt komoly tudományos összteljesítményét, illetve jelezheti hogy az MTA doktori cím szabályzatának egyes pontjai esetleg egy csapatmunka eredményeinek adminisztratív szétosztására készítheti a jelölteket. A disszertációból nem derül ki világosan, hogy melyek azok a közlemények, amelyeket a jelölt hazai laboratóriumokban végzett munkája vagy külföldi laboratóriumokban elvégzett munkája alapozott meg.

Az általános tartalmi értékelés fontos eleme, hogy a dolgozat koherenciáját vizsgálja. Jelen disszertáció megfelel a modern alap kutatás jellegzetességeinek, a téma a „kardiokinek” címszó alatt összefogható, egységes. Az alkalmazott kutatási eszköztár modern (transzgén állatok, gén transzfekció, in vitro és in vivo vizsgálatok kombinálása). Megállapítható, hogy a jelölt tudományos eredményeit koherensen foglalta össze, a munka olvasmányos, igényes, csupán a számos nem szokványos rövidítés használata zavaró az olvasó számára.

Az MTA doktori disszertáció részletes bírálata

Bevezetés és célkitűzések:

A disszertációban a bevezetés immár tudomány történeti jelentőségű publikációk mellett a téma jelenlegi állását világosan összefoglalja, betekintést adva a „kardiokinek” területére, mely gyűjtőfogalom később mint „kardiomiokin” is szerepel a disszertációban. Az általános bevezető fejezetek után a kardiokinek 4 képviselőjét, az adrenomedullint, apelint, prolaktin-releasing peptidet, és az endothelin-1-et részletezi a jelölt. Ezen 4 endogén kardiokin szív kontraktilitást szabályzó hatásának vizsgálata volt a disszertáció fő célkitűzése. A bevezető igényes, didaktikailag jól felépített, szépen illusztrált. A célkitűzések világosak, jól definiáltak.

Módszerek

A disszertáció módszerek fejezete részletesen leírja a disszertációt megalapozó közleményekben alkalmazott eljárásokat 10 oldalban. A bíráló örömmel olvasta a szerteágazó módszertani arzenált, melyet a jelölt a kísérletei során alkalmazott az in vitro biokémia módszerektől kezdve, sejtes, ex vivo, és in vivo módszerekig. A transzgenikus állatok, direkt miokardiális géntranszfer in vivo, in vivo hemodinamikai vizsgálatok, elektrofiziológiai vizsgálatok, multielektrod-array mérések, intracelluláris Ca^{2+} , pH és NHE aktivitás mérések mellett a jelölt széles körű biokémiai mérési módszereket is alkalmazott, mint pl intracelluláris ROS termelődés mérése, Western-blot, Northern-blot analízis, Kvantitatív RT-PCR, Radioimmunoassay, Immuncitokémiai és immunhisztokémiai vizsgálatok.

Eredmények és megbeszélés

Az eredmények bemutatása az igényes ábrákkal általában véve jól sikerült, világos. Akadnak azonban olyan kivételek, amelyeknél a disszertáció lehetett volna részletesebb, pl. a 4.1.2.1. fejezetben az adenovírus-mediálta AM géntranszfer eredményének leírása kissé szűkszavú, nem derül ki, hogy a szívizomban mely sejtekben milyen arányban sikerült a gén bevitele. Ezen kisebb jelentőségű hiányosságoktól eltekintve a Jelölt disszertációjában egy átfogó alapkutatási program részleteibe adott érthető betekintést. Ezen fejezet, sokszor személyes véleményt és következtetéseket is tükröző, élvezetes része lett a disszertációnak.

Az új eredmények összefoglalása

A 2 oldalas összefoglaló igen részletes, így a bírálónak illetve az olvasónak kevés segítséget nyújt annak megítélésében, hogy a jelölt számos (összesen 19 alpontra bontott) új megállapítása közül melyeket tartja a leglényegesebbnek.

Kérdéseim a jelölthöz:

1. AM géntranszfer eredményeként a szívszövet mely sejtjeiben milyen arányban sikerült a gén bevitele? A disszertációban leírt módszeren kívül próbáltak-e egyéb direkt gén transzfekciós módszereket?
2. Az adrenomedullin és a többi vizsgált pozitív inotróp hatású kardiokin

szívelégtelenségben vajon kompenzációs mechanizmusokkal járul hozzá a normális pumpafunkció fenntartásához, vagy inkább a dekompenzációs fázisban a szívelégtelenség patológiájának kifejlődéséhez járulhatnak hozzá?

3. A szívelégtelenségben a vizsgált kardiokinek mint biomarkerek hozzájárulhatnak-e a szívelégtelenség klinikai stádiumának illetve prognózisának meghatározásához?
4. Mi lehet a mechanizmusa az Apelin sejtek közötti kommunikációt befolyásoló hatásának? Mérték-e pl a Connexin-43 szintet Apelin hatására?
5. Mely sejtekben, mely NAD(P)H-oxidáz izoformák által termelt ROS aktiválhatja az ERK1/2-t, így hozzájárulva az ET-1 pozitív inotróp effektusához?
6. A vizsgált kardiokinek hatását a szívelégtelenségre jellemző komorbid állatmodellekben lenne igazán érdekes vizsgálni. Vajon a szívelégtelenség legfontosabb komorbiditásaiban, pl krónius hipertóniában, vagy iszekémiás szívbetegségben (akár diabétesz és hiperlipidémiás háttérben, ahol csökken az NO szöveti termelődése és növekedik a ROS aktivitás) hogyan hatnak a szívizom kontraktilitásra a vizsgált kardiokinek.
7. Melyek azok a főbb eredmények melyeket a jelölt elsősorban hazai munkája alapozott meg, és melyek azok melyeket elsősorban külföldi laboratóriumokban végzett munkájával ért el?

A Jelölt önálló eredeti tudományos eredményeinek összefoglalása

Szokodi István eredeti tudományos eredményeinek fogadom el:

1. Kimutatták, hogy az adrenomedullin szubnanomoláris koncentrációtartományban pozitív inotróp hatású, és a hatása összevethető az ET-1 hatásával. Nyomásterhelés hatására az AM expresszálódik. Az AM inotrop hatásmechanizmusában fontos szerepet játszanak az L-típusú Ca^{2+} -csatornák, a SR-ból történő Ca^{2+} -felszabadulás, valamint a PKC ϵ és PKC δ aktivációja.

2. Elsőként írták le az apelin-APJ rendszer funkcionális jelentőségét a miokardiumban, miszerint az apelin a legpotensebb endogén pozitív inotrop anyagok közé tartozik. Szubnanomoláris koncentrációk mellett tartósan serkenti a kontraktilitást, hatása összemérhető volt az AM és az ET-1 hatásával. Kimutatták az apelin inotrop hatását közvetítő mechanizmusokat, mint pl. a PLC-PKC kaszkád aktiváció, a NHE és NCX fordított irányú működése, a miofilamentumok Ca^{2+} iránti érzékenységének növekedése.

3. Kimutatták, hogy a PrRP pozitív inotrop hatású.

4. Felfedték, hogy az ET A - és az ET B - receptorok izgalma ellentétes hatást gyakorol a szívizom kontraktilis erejére, miszerint az ET A receptorok közvetítik az ET-1 pozitív inotrop hatását, míg az ET B receptorok aktivációja elnyomja azt. Eredményeik felfedték, hogy az ET-1 inotrop hatását az EGFR–MEK1/2–ERK1/2–p90RSK–NHE1 jelpálya közvetíti, és a NAD(P)H-oxidáz eredetű ROS feltehetően az ERK1/2 aktiválása révén járul hozzá az ET-1 pozitív inotrop effektusához. Az endogén NO produkció korlátozza az ET-1 kontraktilitást fokozó hatását. Kimutatták, hogy hipertrófiás szívekben a lokális ET-1/ET A receptor rendszer aktivációja jelentősen hozzájárul a kamrafunkció fenntartásához akut nyomásterhelés során.

Javaslat:

Szokodi István egy igényesen összeállított, világos nyelvezetű, ábrákkal jól illusztrált dolgozatot nyújtott be. A disszertációban sikeresen bemutatta kutatásait, melyekkel érdemben hozzájárult az adrenomedullin, apelin, PrRP, és endothelin endogén kardiokinek szívizom kontrakciót befolyásoló hatásainak feltárásához. A jelölt korábbi tudományos teljesítményének és magas színvonalú disszertációjának ismeretében javaslom a nyilvános vita kitűzését és az MTA doktora fokozat megítélését.

Budapest, 2014. április 19.



Prof. Dr. Ferdinandy Péter
az MTA doktora