

# OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Szokodi István: "**Sejtfelszíni receptorok és intracelluláris jelátviteli rendszerek jelentősége a szív pumpafunkciójának szabályozásában**" című MTA doktori értekezésének bírálata

Dr. Szokodi István 132 oldal hosszúságú tudományos értekezést nyújtott be, mely több direkt szívhatással rendelkező humorális ágens hatásmechanizmusával foglalkozik. A dolgozat háttérét preklinikai jellegű kardiológiai kutatások eredményei adják.

Akut szívelégtelenségben, és a krónikus szívelégtelenség akut fellángolása kapcsán a vérkeringés inotrop hatású vegyületekkel történő támogatása gyakorta elkerülhetetlen. Dacára annak, hogy a  $\beta$ -mimetikus hatású vegyületek alkalmazása hosszabb távon kedvezőtlen, az ilyen intenzív ellátást igénylő helyzetek döntő többségében mégis ezeket alkalmazzák. Megállapítható tehát, hogy a szív intrópiájának farmakológiai úton történő fokozása mind a mai napig megoldatlan probléma, és a további gyógyszerfejlesztések iránt ezen a területen felfokozott érdeklődés mutatkozik. A Szokodi István által választott kutatási terület, mely endogén peptidek inotrop hatásaihoz kapcsolódó szignalizációs folyamatokat karakterizál ezért mindenképp időszerű. A kutatások eredményeként felhalmozott ismeretek a pozitív inotrop hatású gyógyszerek fejlesztéséhez fontos referenciákat fognak szolgáltatni.

**Szcientometriai szempontok:** Szokodi István MTA doktori értekezése alapjául 16 angol nyelvű eredeti közleményt választott. Ezen közlemények szerzői között a pályázó 3 esetben szerepel első helyen. Hangsúlyozandó, hogy az elsőszerzős közlemények kivétel nélkül a szakma legrangosabb folyóirataiban jelentek meg (2 a Circulation-ben és 1 Circulation Research-ben; ezek összegzett impakt faktora: 33,462; és az ezekre érkezett összegzett hivatkozás szám: 401). További 4 megalapozó jellegű közleményben, melyek szintén rangos nemzetközi folyóiratban láttak napvilágot, a pályázó utolsó szerző (összegzett impakt faktor: 15,235; összegzett hivatkozás: 17). A maradék 9 angol nyelvű közleményhez, melyekben a Szokodi doktor társszerzőként szerepel, 33,953-as összegzett impakt faktor érték és 177-es összhivatkozás rendelhető. (Valamennyi szcientometriai adat a beküldés pillanatában elért információkat tükrözi.) Ezeneken felül a disszertáció témájához kapcsolódik még további 2 összefoglaló közlemény, 1 könyvfejezet és egy kommentár. Továbbá Szokodi doktor a Ph.D. értekezését követően még további 15 esetben publikált nemzetközi szinten elismert tudományos folyóiratban, és 9 esetben járult hozzá tudományos „proceedings”-ek vagy könyvfejezetek létrehozásához. Összességében, a

benyújtott tudományos munkához kapcsolódó kutatásokban a pályázó részéről meggyőző módon, és igen nagyszámú esetben igazolható meghatározó szerep.

**A disszertáció szerkezete** arányos, gondosan tervezett, könnyen áttekinthető. Minden egyes fejezet megfelelő alapossággal kidolgozott, kellőképpen részletes, de ugyanakkor volumenében is mértéktartó.

**Formailag** a benyújtott értekezés tetszetős, a szövegezés gördülékeny, következetes, precíz. A tudományos szöveg elütésektől mentes, a nagyszámú illusztráció (szám szerint 57 ábra) igényes, informatív. Mindezen erények a disszertáció értékelését nagyban segítették.

**Tartalmi** szempontból a disszertáció megfelelően részletes és kidolgozott. A doktori értekezésének tézisei kivétel nélkül saját kísérletes megfigyeléseken alapulnak. A tudományos eredmények elegáns visszafogottsággal illeszkednek a kellő alapossággal bemutatott irodalmi háttérbe. Kiemelendő, hogy a vizsgálatokhoz felhasznált módszerek gyakorlatilag a kísérletes kardiológia teljes tárházát felölelik, mely módszereknek Szokodi doktor - az elért eredmények alapján – nyilván valóan megfelelő szintű ismerőjévé, mesterévé vált. Összességében a benyújtott disszertáció egy magas szakmai igényeknek megfelelni igyekvő, érett kutató személyiségét tükrözi.

#### **Szokodi István új tudományos eredményeként az alábbiakat fogadom el:**

1/ Meggyőző kísérletes adatokkal igazolta több endogén peptid természetű ágens (adrenomedullin, apelin, prolaktin-releasing peptid, endothelin-1) pozitív inotrop hatását, és különböző komplexitású biológiai rendszerekben meghatározta az inotrop hatások koncentráció- és idő-függését.

2/ Részletesen elemezte az adrenomedullin, apelin, prolaktin-releasing peptid, és endothelin-1 hatására aktiválódó sejtszintű jeltovábbítási folyamatokat, és azonosította a pozitív inotrop hatások legvalószínűbb mechanizmusait.

3/ A kardiokin peptidek hatásmechanizmusának elemzése kapcsán több esetben sikerült olyan miokardiális támadáspontokat azonosítani (pl. a PLC-PKC kaszkád, ERK1/2, p38-MAPK útvonalak), melyek farmakológiai szempontból újszerű támadáspontokat jelölhetnek ki későbbi szívtámogató gyógyszerek fejlesztése során.

**A disszertációban ismertetett új tudományos megállapításokkal kapcsolatban az alábbi észrevételeket, kérdéseket fogalmaztam meg:**

1/ A vizsgált kardiokin hatású vegyületek elemzése kapcsán több esetben is felmerült, hogy a direkt mikroardialis hatásokon túlmenően, változhat a koszorúér-keringés is. Az izolált szívpreparátumokat tartalmazó kísérletes elrendezés állandó intenzitású perfúziót biztosított. Kérdésem, hogy a koszorúér-keringésre kifejtett potenciális hatások (pl. megváltozott mikrocirkuláció, eltérő  $O_2$  extrakció) szerepet játszhattak-e a vegyületek szívhatásaiban? Változott-e az izolált szívek tömege (pl. oedema miatt) valamely kardiokin hatású anyag alkalmazását követően? Lehetett-e valamilyen szerepe a mikorkeringésre kifejtett hatásoknak abban, hogy az adrenomedullin és apelin hatás izolált szíveken lassan, míg izolált sejteken lényegesen gyorsabban fejlődött ki?

2/ Adenovírus-transzfecció útján adrenomedullin túltermelésre készített szívizomsejtekben PKC $\epsilon$  és PKC $\delta$  transzlokáció volt megfigyelhető. Kérdésem, hogy vizsgálták-e ezt a jelenséget nem transzfecciózott sejtekben is, és ha igen, akkor tapasztaltak-e hasonló transzlokációs jelenséget exogén adrenomedullin alkalmazását követően is?

3/ Ha az apelin szívtámogató hatását az izoproterenol által kiváltott hatásokhoz viszonyítva relatív egységekben fejezték ki, akkor ez a relatív érték eltérő volt izolált szíven és izolált szívizomsejteken. Mi lehet ennek a különbségnek az oka?

4/ Az apelin szívhatásai kapcsán felmerült a kontraktilis rendszer  $Ca^{2+}$ -érzékenységének a lehetséges fokozódása. Tekintettel arra, hogy a szívhatások tanulmányozásánál egyes esetekben izolált sejteken közvetlen intracelluláris  $Ca^{2+}$ -koncentráció mérések, míg más esetekben sejtrövidülés mérés is történt felmerül, hogy a két technika kombinálása közvetlen adatokat szolgáltatna a  $Ca^{2+}$ -érzékenység kvantitatív változásairól. Kérdésem, hogy történt-e ilyen jellegű erőfeszítés?

5/ A disszertációban bemutatott több vegyület vonatkozásában is megállapítható, hogy a világ különböző pontjain működő laboratóriumok a vizsgált kardiokinek vonatkozásában jelentősen eltérő jellegű szívhatásokról számoltak be. Mi lehet ennek a viszonylag nagyfokú bizonytalanságnak az oka?

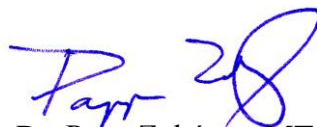
6/ A hagyományos pozitív inotrop hatású vegyületek kapcsán megfogalmazott egyik legfontosabb kritika a vegyületek által kiváltott fokozott  $O_2$ - és energiaigényhez

kapcsolható. Kérdésem, hogy a disszertációban bemutatott vegyületek bármelyike esetén várható-e az inotropia fokozásának „gazdaságosabb” kialakulása?

7/ Az inotropia fokozásában felismert intracelluláris jeltovábbító mechanizmusok közül - a lehetséges gyógyszerfejlesztések lehetőségeit is figyelembe véve - melyiket tekinti a jelölt reménykeltőnek, perspektivikusnak?

Összefoglalóan Szokodi István jelentős tudományos aktivitást kifejtő kutató orvos. Az értékelésre benyújtott MTA doktori disszertációt formailag magas színvonalú, tartalmilag jelentős tudományos eredményeket hordoz. Mindezek alapján a doktori mű nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Debrecen, 2014. március 31.



Dr. Papp Zoltán az MTA doktora