



SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Igazgató: Dr. Ferdinandy Péter egyetemi tanár

1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út 26.; 1428 Bp. Pf. 2.

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

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

pharmacology@med.semmelweis-univ.hu

www.semmelweis.hu/pharmacology

Bírálati vélemény Szijártó Attila **“Az ischaemiás kórállapotok befolyásolhatósága az idő függvényében”** című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés

A disszertáció tudományos tartalommal rendelkező része 179 oldal terjedelmű, mely 57 ábrát és 16 táblázatot tartalmaz, a formai követelményeket teljesíti.

A benyújtott disszertáció alapját 17 nemzetközi és 11 hazai közlemény képezi, melyek mindegyikében a jelölt első vagy utolsó szerző, melyek összesített impakt faktora több mint 38, független idézettsége 257, Hirsh indexe 9, mely teljesítmény a sebészeti klinikai szakmát művelő kutatók között kiváló. Fontosnak tartom megjegyezni, hogy a disszertáció a jelölt tudományos teljesítményének csak a felét öleli fel, hiszen a jelölt nem használt fel néhány, a disszertáció témájához részben kötődő közleményt, melyeknek összesített impakt faktora közel 38. Mindez mutatja a jelölt komoly tudományos teljesítményét melynek a felével is képes teljesíteni az MTA doktori követelményeket. Külön kiemelném, hogy a publikációk szerzőiből arra következtek, hogy a jelölt az MTA doktori munkájának alapjait hazai környezetben rakta le és itthon folytatott aktív kutatómunkát, melyet igen nagyra becsülnék.

Az általános tartalmi értékelés fontos eleme, hogy a dolgozat koherenciáját vizsgálja. Jelen disszertáció igen gondosan szerkesztett és tudományosan felépített szakaszokból áll, a témája koherens, fókuszált, kitartó kutatómunkára utal. Megállapítható, hogy a jelölt igyekezett tudományos eredményei közül csak az egymással jól összefüggő közleményeket összefoglalni a disszertációjában, mely elegendő a MTA doktori címhez. A disszertáció nyelvezete olvasmányos, érthető, melyet megkönnyítettek a színes ábrák.

Az MTA doktori disszertáció részletes bírálata

Bevezetés:

Az igényes bevezetőben részletesen tárgyalja az iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodást és az iszkémiás kondicionálás lehetőségeit, mint sebészeti eljárásokat, és említi a gyógyszeres szöveti védelem lehetőségeit is, különösen a PARP gátlást és a glutamin szerepét. A szerző a szakirodalom többségével megegyezően a poszt kondicionálást Vinten-Johansen amerikai kutatócsoportjának 2002-es felfedezésének tulajdonítja, holott a koncepciót már Na és munkatársai, egy koreai munkacsoport, már 1996-ban megfogalmazta és magát a „postconditioning” kifejezést is használta és publikálta egy rangos folyóiratban (Na HS et al, Am Heart J. 1996). Ez rávilágít arra, hogy sajnos nem elég kiváló eredményeket publikálni egy rangos nemzetközi folyóiratban, a tudományos eredmények elterjesztése egyéb nem tudományos faktorokon is múlik, hiszen a jelölt az egyéb szakirodalmi hivatkozásokat igen alaposan válogatta meg. Megjegyzem továbbá, hogy a „kémiai kondicionálás” szóhasználat csak abban az esetben lenne megfelelő, ha az adott szer bizonyítottan az iszkémiás kondíció mechanizmusát serkenti, javasolom inkább pl. a „gyógyszeres szövetvédelem” szóhasználatot.



Esetismertetések és célok:

A jelölt a disszertációt saját klinikai esetismertetéseivel folytatja, alsó végtagi és máj iszkémiás károsodás eseteivel, melyet mint főként alapkutató bíráló nagy élvezettel olvastam. Az esetek felhívják a figyelmet a napi sebészeti gyakorlatban észlelhető iszkémia-reperfúziós jelenségek lehetőségére, másrészt kérdéseket vetnek fel a megelőzés szükségességének tekintetében. Az esetismertetések után tér rá a szerző a tudományos munkásságának céljaira és magukra a kutatási projectekre melyek a disszertáció alapját képezik a végtagi és máj iszkémia-reperfúziós károsodás kutatási területen.

Módszerek és eredmények:

A bemutatott módszerek leírása kellően alapos, érthető. Az alkalmazott módszerek széleskörűek, morfológiai, biokémiai, és funkcionális vizsgálatok széles skálájába nyerhetünk betekintést, melyeket az iszkémiás károsodástól távoli szerveken is elvégzett a jelölt az iszkémia-reperfúzió távoli hatásainak vizsgálata érdekében. Az alkalmazott statisztikai módszerek relevánsak.

Az egyes kísérleti protokollok könnyebb megértését azonban a kísérleti elrendezést az időben ábrázoló diagramok nagyban elősegítenék, melyen követni lehetne az egyes kondicionálások pontos menetét, ugyanis ez kísérleti elrendezést bemutató részletes táblázatokból nem derül ki világosan.

A végtagi denerváció módszere nem került leírásra, pedig ezzel a módszerrel elért eredményekre számos esetben hivatkozik a szerző.

Az eredmények bemutatása az ábrákkal egyedi regisztrátumokkal általában véve jól sikerült. Akadnak azonban olyan kivételek, amelyeknél további ábrákat célszerű lett volna beiktatni és a disszertáció lehetett volna részletesebb, pl. IL6, lipid peroxidáció, MPO aktivitás, HSP72 expressziós eredmények az 5.3.5 pontban és később is, ez utóbbi pontban az eredmények leírásánál nem derül ki, hogy protein vagy mRNS szintű expresszióról beszél a jelölt, így a metodikához kell visszanyarodnia az olvasónak.

Megbeszélés:

A megbeszélés igen részletes. Hiányoltam azonban legalább rövid kitérőt arra vonatkozólag, hogy a társbetegségek jelenléte hogyan befolyásolhatja a máj és végtagi iszkémia-reperfúziós károsodást és a szöveti védelmet akár iszkémiás kondicionálással, akár gyógyszeresen, hiszen ennek a területnek más szervekben már komoly irodalma van, hiszen ez nagyban befolyásolja a szöveti védelem klinikai alkalmazhatóságát. Ugyancsak hiányoltam annak kiemelését, hogy a jelen állatkísérletes modellek és eredmények a klinikumban hogyan lesznek hasznosíthatók, van-e elképzelés a hasznosíthatóságra és ez irányban milyen lépéseket tesz a jelölt.

Kérdéseim a jelölthöz:

1. A poszt kondicionálás során ellenőrizték-e a reperfúzió létrejöttét, milyen gyakran fordult elő ún. „no-reflow”?
2. Melyek a végtagi és máj iszkémia legfontosabb társbetegségei és gyógyszerelése, és ezek hogyan befolyásolják az I/R és szöveti védelem mechanizmusát?
3. Hogyan történt a végtagi denerváció, mely idegeket metszették át, és ezek alapján mely idegrost típusok szerepét gyanítják a távoli kondíció létrejöttében?
4. Gyógyszeres kísérleteinél miért nem alkalmazott jól ismert szövetprotektív szereket pozitív kontrollként? Kérem, fejtse ki, hogy miért éppen a levosimendánt és a PJ-34-at választották a gyógyszeres szövetprotektó vizsgálatára. Amennyiben ipari együttműködés volt a háttérben, az külön dicsérendő, hiszen az eredményes kutatási projectek fő céljának kell legyen az ipari alkalmazhatóság kiderítése és amennyiben lehetséges a hazai szellemi tulajdon védelme is.



5. A bírálót meglepte, hogy jelenleg nincs klinikai gyakorlat a reperfúzió megindításának feltételeiről végtagi vagy máj iszkémia esetén. Ez nagyban eltér a szív vagy agyi iszkémiás esetektől. Mi ennek az eltérésnek a fő oka?

6. A jelen eredmények klinikai hasznosíthatóságát és az ezirányban tervezett lépéseket röviden fejtsse ki.

A Jelölt önálló eredeti tudományos eredményeinek összefoglalása

Szijártó Attila eredeti tudományos eredményeinek fogadom el:

1. A poszt kondicionálás hatékony módszer lehet az alsó végtagi ischaemia-reperfúzió helyi és távoli szervi károsodásainak mérséklésére.

2. A nitro-blue tetrazólium hisztokémiai színreakción alapuló, szoftveres feldolgozással kiegészített vizsgálati eljárás alkalmas lehet a kritikus iszkémiás károsodások detektálására. Továbbfejlesztését követően a módszer használatával az iszkémiás kórállapotok ellátása egyszerűbbé válhat, illetve az empirikus alapú terápiás döntéseinket objektív paraméterekkel erősíthetjük meg.

3. A távoli szervi perkondicionálás és gyógyszeres szövetvédelem levosimendannal csökkenti a máj iszkémia-reperfúziós károsodását, melyet a szerző és munkacsoportja elsőként igazolt az irodalomban.

4. A perkondicionálás hátterében álló, májszövetre vonatkozó neurális mechanizmusok szintén első leírásnak számítanak.

Javaslat

Szijártó Attila egy igényesen összeállított, világos nyelvezetű, ábrákkal jól illusztrált dolgozatot nyújtott be. A disszertációban sikeresen bemutatta kutatásait, melyeket elsősorban itthon végzett. Kutatásaival érdemben hozzájárult a végtagi és máj iszkémiás károsodásának és védelmének jobb megértéséhez, és egyes módszerek klinikai alkalmazhatóságának előkészítéséhez.

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

Budapest, 2016. szeptember 19.



Prof. Dr. Ferdinandy Péter
az MTA doktora

