

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Halmosi Róbert

„A poli(ADP-ribóz) polimeráz enzim gátlás és a természetes polifenolok hatása a kardiovaszkuláris remodellingre és a szívelégtelenség kialakulására”

című MTA doktori értekezéséről

Bevezetés

A szívelégtelenség a szív funkcionális és strukturális károsodása, melynek következtében képtelen a szervezet igényeit kielégíteni. A szívelégtelenség prevalenciája emelkedő tendenciát mutat, ennek következtében jelenleg nagy népegészségügyi jelentőségű problémának tekinthető. Mindezek figyelembe vételével a témaválasztás aktuális és kiemelt jelentőségű. A probléma klinikai spektruma széles, az elmúlt évtizedekben bevezetett új terápiás eljárásoknak köszönhetően jelentősen javult a betegek életkilátása. A koronária betegség, a hipertónia ismerten a szívelégtelenség fontos rizikófaktorai. Az oxidatív stressznek a kardiovaszkuláris rendszerre, a szívizomzatra és az érrendszerre kifejtett hatásai is ismert jelentőségűek. A poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzimnek az oxidatív sejtkárosodás kialakulásában betöltött szerepének vizsgálata kiemelt jelentőségű kutatási irány. Dr. Halmosi Róbert és munkatársai a PARP enzim farmakológiai gátlásának hatásait vizsgálta különféle krónikus szív-érrendszeri patológiás folyamatokban beleértve a háttérben zajló molekuláris/celluláris folyamatok azonosítását. Emellett a rezveratrol kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatásait is elemezték.

A szerző bemutatása, általános leírás

Dr. Halmosi Róbert MTA Doktori értekezése megfelel az MTA Doktori értekezésekkel szemben támasztott formai és tartalmi követelményeinek. Dr. Halmosi Róbert tudományos

folyóiratban megjelent dolgozatainak száma 43, amelyből idegen nyelven nemzetközi folyóiratban 28, míg magyar nyelvű folyóiratban 12 jelent meg. Elsőszerzős folyóiratcikkek száma 4, míg utolsó szerzős közleményeié 9. A fentiekén túl 1 könyv és 1 felsőoktatási tankönyvfejezet szerzője. A tudományos és oktatási közleményeinek összes hivatkozásainak száma 726, melyből független 557. A doktori műben tárgyalt munkából született közlemények száma 11, melyek együttes impakt faktora meghaladja a 40-t. Közleményeinek többsége a 2002-ben megvédett PhD megszerzését követően született (28), az elmúlt 10 évben 18 cikket publikált. A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége 133.

Az értekezés az általánosságban elfogadott tagozódást követi, a lényegét befolyásoló elírást nem találtam. Az értekezés 200 számozott oldalt tartalmaz, a leírt szöveg értelmezését 16 táblázat és 48 ábra segíti. A dolgozat végén kiemelkedően sok, 371 irodalmi hivatkozást találunk. Ennek ellenére sajnálatos, hogy viszonylag kevés a friss, elmúlt évekből származó citált közlemény.

Az *Irodalmi áttekintés* fejezet 8 alfejezetre tagozódik, melyben a szívelégtelenségről, a koronária-betegségről és hypertoniáról, az oxidatív stresszről, a poli(ADP-ribóz) polimeráz enzim jelentőségéről, jelátviteli faktorokról, valamint a mitokondrium, a remodelling és a szívelégtelenség kapcsolatáról beszél. A fejezet hossza megfelelő, a téma súlyához képest megfelelő rátekintést ad a szakmai problémákra.

A bevezetést a *Célkitűzések* fejezet követi, melyben röviden, 7 pontba szedve jelöli ki az elérendő célokat.

A *Módszerek* fejezetben az alkalmazott számos tudományos modellt és módszertant részletesen ismerteti.

Az *Eredmények* fejezet 5 fő részre tagolódik, melyből az első kettő a PARP-gátló L-2286 hatásait vizsgálja akut stressz és krónikus szívelégtelenség modellekben, míg a harmadik hypertenzív szervkárosodásban. A 4. fejezet a rezveratrol hatásait elemzi posztinfarktusos szívelégtelenség modellben, míg az 5. annak kardioprotektív hatásait vizsgálja posztinfarktusos stabil koszorúér-betegekben. Számomra nem érthető módon a kis téziszűzetből az Eredmények és Megbeszélés rész kimaradt (?).

A *Megbeszélés* rész 7 alfejezetre tagozódik, mely alapvetően az Eredmények fejezet struktúráján alapul, azonban PAPR-gátlás protektív hatásait és annak molekuláris és

subcelluláris aspektusait külön fejezetben elemzi. Részletesen bemutatja az adott klinikai probléma szakmai hátterét és az eredmények helyét az irodalomban leírtaknak megfelelően.

A *Következtetések* fejezetben pontokba szedve, az értekezés elején feltett kérdésekre válaszol a szerző.

Az értekezés áttekintését követően megállapítható, hogy az önálló tudományos megfigyeléseken alapul, melyet egy munkacsoport tagjaként hazai munka eredményeként kapott. A dolgozat jó stílusban, de a specifikus szakmai nyelv ellenére érthetően, az orvosi szaknyelv szabályainak betartása szerint íródott.

Formai megjegyzések, kérdések, kritikák:

1. A szövegben alkalmazott kifejezések használata nem egységes. Hol magyarosított kifejezéseket találunk magyaros átírással (pl. szisztolés, diasztolés), hol latinus írással (echocardiographia echokardiográfia helyett) tünteti fel, hol vegyes magyar-angol kifejezéseket használ (pl. flow-mediálta), míg az esetek egy részében meghagyja az angol kifejezést (pl. scaffold, repair, mitral inflow, 4. ábra, 45. oldal). Ez utóbbi az esetek egy részében érthető, mivel számos szakkifejezésnek nincs magyar megfelelője, vagy nehéz lenne magyar megfelelőt találni, vagy a külföldi kifejezés használata terjedt el. Mindenesetre egységes szemlélet alkalmazása megfelelőbb lett volna.
2. Bizonyos kifejezések rövidítései nem szerepelnek a rövidítések listájában (pl. DNS).
3. Miközben egyes laboratóriumi módszerekről részletesen értekeznek, addig a rezveratrol vizsgálatok során alkalmazott echokardiográfiás vizsgálatokról úgy nyilatkozik, hogy a balkamrai dimenziók, szisztolés és diasztolés funkció meghatározása a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően történt (56. oldal, 4.18.5. fejezet). Praktikusabb lett volna vagy visszautalni a korábban már valamivel részletesebben bemutatott echokardiográfiás módszertanra (44. oldal, 4.4. fejezet), vagy részletesebben bemutatni az alkalmazott metodikákat megfelelő minőségű és magyarázó ábrákkal.
4. Egy-két helyen találunk csak gépelési hibát.

5. A táblázatoknál praktikus lett volna a tudományos közleményeknél megszokottakat követni, miszerint a táblázat címe a táblázat felett, míg a rövidítések listája az alatt helyezkedik el. Ez megkönnyítette volna az adatok értelmezését.
6. Könnyebb lett volna az eredmények áttekintése, ha a Megbeszélés rész az Eredmények rész struktúráját követi és annak megfelelően tárgyalja meg az Eredmények részben részletesen bemutatottakat.
7. Szerény megítélésem szerint a PARP és rezveratrol vizsgálatok eredményeit jobban el kellett volna választani egymástól vagy jobban kihangsúlyozni mi a kapcsolat a két kutatási irány között és miért érdemes őket együtt, egy doktori műben tárgyalni. Szerintem a jelenlegi struktúra nem segíti az eredmények könnyű értelmezését.

Kérdések:

1. A PARP-gátló L-2286 kezelés jelentősen mérsékelte a hipertonia-indukálta aorta stiffness emelkedést. Mivel magyarázza ezt a kedvező hatást? Lehet-e szerepe a balkamra-aorta interakció változásának ebben? Ha igen, hogyan?
2. Vannak-e eredmények az irodalomban a PARP-gátlás hatásának szerepéről a balkamrai myocardialis mechanikára, a deformációra illetve a rotációs mechanizmusra? A pitvari funkcióra kifejtett hatásait vizsgálták-e, és ha igen milyen eredménnyel?
3. Milyen kedvezőtlen hatásokat észleltek a vizsgálatok során a rezveratrol kezelés mellett?
4. Mivel magyarázza, hogy míg a balkamrai szisztolés funkció lényegében nem változott rezveratrol kezelés mellett koszorúérbetegekben, a balkamrai diasztolés funkció szignifikáns javulást mutatott (a fibrosis-gátláson túl)? Milyen klinikai jelentősége lehet ennek a jövőben, esetleges kezelési elvekre lehet-e hatással? Milyen további vizsgálatok elvégzését tartaná fontosnak ebben a témakörben?

Új megállapításként az alábbiakat tudom elfogadni:

- A PARP-1 enzim gátló L-2286 molekula különböző szívinfarktus modellekben egyaránt hatékonyan mérsékli az oxidatív sejtkárosodás fokát, és csökkenti a nekrosis mértékét már alacsony koncentrációtartományban is.
- A PARP-1 enzim gátlásával késleltethető az indukált szívelégtelenség kialakulása, a szisztolés és diasztolés funkció megtartott marad, nem emelkedik a BNP szintje és kedvezőbb túlélési adatok észlelhetők.
- A PARP gátlás a hipertónia által kiváltott szervkárosodások korai stádiumában is protektív hatású, mérsékli a hypertenzív szívbetegség, a vaszkuláris remodelling kialakulását és a központi idegrendszeri károsodások mértékét.
- Az L-2286 védő hatása egyenértékű, illetve bizonyos tekintetben előnyösebb a komparátor molekulákéhoz képest (pl. ACE gátló).
- A PARP-gátlásnak a patológiás remodellinggel szembeni protektív hatása az ortodox hatáson kívül számos intracelluláris folyamat befolyásolásának lehet a következménye.
- PARP-gátlás ígéretes terápiás lehetőségnek tűnik a szívelégtelenség megelőzésében és kezelésében és a hipertóniás szervkárosodások kivédésében.
- A rezveratrol mérsékli a posztinfarktusos szívelégtelenség kialakulását, csökkenti a balkamra hypertrophia mértékét és javítja a balkamra funkciót. Ennek háttérében az oxidatív stressz és a kollagén lerakódás mérséklése, és a remodellingben szerepet játszó szignalizációs faktorok kedvező befolyásolása igazolható.
- A rezveratrol posztinfarktusos koronaria betegekben további kardioprotektív hatásokkal rendelkezik, javítja a balkamrai diasztolés funkciót, az endotel funkciót, csökkenti az LDL-szintet és védő hatást biztosít a haemorheológiai változásokkal szemben.

Az értekezés a fent megfogalmazott bíráló megjegyzések és kérdések ellenére magas színvonalú, formailag és tartalmilag megfelel az MTA doktori cím megszerzésével szemben támasztott követelményeknek. Megállapítom, hogy a disszertáció hiteles adatokat tartalmaz. Javaslom értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén Dr. Halmosi Róbertnek az MTA doktora fokozat odaítélését támogatom.

Szeged, 2019. július 10.



Prof. Dr. Nemes Attila

egyetemi tanár, az MTA doktora
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK,
II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ