

Opponensi vélemény

Jost Norbert László

„Az antiaritmiás és proaritmiás hatások mechanizmusának celluláris szintű vizsgálata emlősszívekben”

című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés:

Jost Norbert értekezésében arra a központi kérdésre keresett választ, hogy a szív egyes transzmembrán ionáramai miként befolyásolják a pitvarok és a kamrák aritmia készségét, milyen változást mutatnak kórélettani viszonyok között, valamint farmakológiai úton miképpen befolyásolhatóak. A pitvarfibrilláció és a súlyos, akár életet is veszélyeztető kamrai ritmuszavarok hatékony és egyben biztonságos gyógyszeres kezelése a kardiológia megoldásra váró kiemelt problémája. Mindezen tényezőket figyelembe véve, Jost Norbert témaválasztása fontos és időszerű.

Formai szempontok:

Az értekezés 179 oldalnyi, magyar nyelven írott szövegből áll, az érdemi rész 156 oldalt tesz ki, melyet 268 jól válogatott irodalmi hivatkozás egészít ki. A disszertáció megértését 48 ábra és 12 táblázat segíti elő. Az értekezés logikusan szerkesztett, belső arányai megfelelőek, fejezetei kellő gondossággal íródtak, kivitelezése szemre tetszetős. Az értekezés nyelvezete gördülékeny, az előforduló gépelési hibák a disszertáció megértését érdemben nem befolyásolják, ezekre külön nem térek ki.

Tartalmi szempontok:

A bemutatott eredmények a Jelölt saját tudományos megfigyelésein nyugszanak, a Szerző meghatározó szerepét hangsúlyozza, hogy közleményei közül jellemzően első illetve utolsó szerzős publikációkat használt fel az értekezés elkészítéséhez. Az alkalmazott módszertan megfelelően megválasztott, releváns *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* modellek felhasználásával, a modern kísérletes elektrofiziológia elfogadott eljárásai segítségével vizsgálódott. Az értekezés egy gondosan megtervezett, koherens kutatási program megvalósítását mutatja be.

Szcientometriai szempontok:

A benyújtott értekezéshez közvetlenül 25 publikáció kapcsolódik a 2001 és 2017 közötti időszakból. Az angol nyelvű közlemények közül 14 eredeti, teljes folyóiratcikket (6 első szerzős, 3 utolsó szerzős), 2 összefoglaló közleményt, és 3 könyvfejezetet jegyez a Jelölt. Emellett, magyar nyelven 2 eredeti közleményt, 1 összefoglaló cikket, 1 monográfiát, valamint 2 könyvfejezetet jelentetett meg. Az értekezésben felhasznált közlemények rangos nemzetközi folyóiratokban

jelentek meg, mint a Circulation, a Basic Research in Cardiology, valamint a British Journal of Pharmacology, melyek a tudományterület folyóiratainak legfelső 10%-ába tartoznak. A publikációk összesített impakt faktora 68.9, a független hivatkozások száma meghaladja a 800-at. A legmagasabb idézettségű közleményére, egy első szerzős cikkre, 221 hivatkozás érkezett. Az értekezéshez közvetlenül kapcsolódó közleményeken túl a Jelölt további 40 cikket jegyez. Megállapítható, hogy a Jelölt egyértelműen megfelel az MTA Doktori Szabályzatában megfogalmazott, valamint az Orvosi Tudományok Osztálya által támasztott követelményeknek.

Az MTA doktori értekezés részletes bírálata:

Bevezetés és célkitűzések:

A Jelölt világosan, információ-gazdag módon foglalja össze azt az igen terjedelmes irodalmat, amely a szív kitüntetett transzmembrán ionáramainak a pitvarok és a kamrák aritmia készségére gyakorolt hatásaival foglalkozik. Kiemelt figyelmet szentel a reporalizáló K^+ -áramok és a Na^+/Ca^{2+} -cseremechanizmus elektrofiziológiai szerepének, egyes antiaritmiás szerek celluláris hatásainak, valamint a pitvarfibrilláció patomechanizmusainak. E témák ismertetése során fogalmazza meg a Jelölt a megválaszolásra váró fő tudományos kérdéseit, illetve nevezi meg az értekezés mértéktartó, világos célkitűzéseit.

Módszerek és anyagok:

A választott modern módszertan széles metodikai bázison nyugszik, melyeket a Jelölt magas színvonalon alkalmaz. Vizsgálatait humán, kutya, nyúl és tengerimalac pitvari és kamrai mintákon folytatja. Az izolált szívizomsejteken, illetve izolált multicelluláris preparátumokon végzett vizsgálatok magukban foglalják az ionáram méréseket patch-clamp technikával („whole cell” patch-clamp, „single-channel” mérés „cell-attached” patch-clamp elrendezésben), akciós potenciál mérést, real time qPCR technikát, Western-blot analízist, és immunhisztokémiai vizsgálatokat, melyeket adekvát statisztikai elemzés követ.

Eredmények és megbeszélés:

Az eredmények bemutatása logikus felépítésű, a szöveges részhez kapcsolódó ábrák világosan szerkesztettek, fontos segítséget nyújtanak a szöveg megértésében. A „Megbeszélés” fejezetben a Jelölt a kapott eredményeket magas színvonalon taglalja, kritikusan, számos szempontot figyelembe véve mutatja be azokat. Az értekezés izgalmas és értékes aspektusát jelenti az eredmények jövőbeli alkalmazhatóságának felvázolása.

Új tudományos eredmények összegzése:

A Jelölt 12 alpontba szedve, mértéktartó módon foglalja össze az értekezés legfontosabb észleléseit. Ezen felül, megjelöli az 5 legkiemelkedőbbnek ítélt tudományos eredményét.

A Jelölt legjelentősebb önálló, új tudományos eredményeiként a következőket fogadom el:

1. Kísérletes úton igazolta a repolarizációs tartalék létezését humán és kutya eredetű kamrai preparátumokon. Igazolta, hogy a késői egyenirányító K^+ -áram gyors komponense (I_{Ks}) a repolarizációs tartalék legfontosabb eleme.
2. Demonstrálta, hogy a dronedaron akut alkalmazása jelentősen gátolja a Ca^{2+} -áramot (I_{Ca}) és a késői egyenirányító K^+ -áram lassú komponensét (I_{Kr}), valamint csökkenti a korai és késői utódepolarizációk kialakulását kutya eredetű kamrai preparátumokon.
3. Kimutatta, hogy a GYKI-16638 vegyület amiodaron-szerű, komplex celluláris elektrofiziológiai tulajdonságokkal rendelkezik emberi szívizom preparátumon.
4. Igazolta, hogy a Na^+/Ca^{2+} -cseremechanizmus gátlása védő hatást fejt ki a korai és késői utódepolarizációk kialakulásával szemben.
5. Kimutatta, hogy hosszan tartó pitvarfibrilláció során, ligand stimuláció hiányában, konstitutívan aktívvá válik az acetilkolin-szenzitív K^+ -áram ($I_{K,ACh}$) a pitvarban. Igazolta, hogy ezen áram fontos szerepet játszik a pitvari elektromos remodellációban, valamint farmakológiai gátlása hatékonyan véd a pitvarfibrillációval szemben.

A következő kérdéseket kívánom intézni a Jelölthöz:

1. Egyes emberi és kutya eredetű mintákon végzett kísérletek során a multicelluláris preparátumok a jobb kamrából, az izolált szívizomsejtek a bal kamrából származtak. Elektrofiziológiai szempontból milyen fokú az eltérés a két kamra szívizomsejtjei között?
2. A krónikusan pitvarfibrilláló betegek pitvari mintáin, illetve a gyors pitvari ingerléssel kiváltott pitvarfibrilláció kutya modelljében kimutatható volt az elektromos remodelláció jelensége. A szerkezeti átépülés jegyei is megjelentek? A Jelölt által bemutatott elektrofiziológiai változások mennyiben módosulnak strukturális eltérések hiányában, illetve jelenlétében?
3. A pitvarfibrillációt vizsgáló kísérleteiben jobb pitvari mintákat használt. A nyert eredmények mennyiben extrapolálhatóak a bal pitvarban zajló folyamatokra? Léteznek karakterisztikus különbségek a két pitvar elektromos remodellációjában?
4. A Jelölt felveti, hogy szívelégtelenségben mérsékelt K^+ -csatornagátló tulajdonsággal rendelkező gyógyszerek Torsades de Pointes-típusú kamrai aritmiát válthatnak ki a repolarizációs rezerv beszűkülése esetén. Miként tartja tesztelhetőnek a repolarizációs tartalék csökkenését klinikai körülmények között? Miként szűrhetőek ki a veszélyeztetett betegek?
5. Fiziológiás szívhipertrófiában miként változik a repolarizációs tartalék? A sportolókat esetlegesen sújtó hirtelen szívhalál hátterében mennyiben állhat a K^+ -csatornák expressziójának fizikai terhelésre bekövetkező változása?
6. Milyen molekuláris alapja lehet az észlelésüknek, mely szerint az RL-3 racém vegyület két optikai enantiomerje ellentétes módon képes befolyásolni az I_{Ks} áramot?

7. A Jelölt által bemutatott eredmények szerint a dronedaron kedvező elektrofiziológiai profillal rendelkezik. Mennyiben váltotta be a szer a hozzá fűzött reményeket? Milyen tanulságok vonhatóak le a később végzett klinikai tanulmányok alapján?

Megállapítom, hogy Jost Norbert jelentős tudományos teljesítményt ért el munkássága során, eredményei hozzájárultak e tudományterület továbbfejlődéséhez. A benyújtott MTA doktori értekezés formai szempontból gondosan elkészített, tartalmilag jelentős, önálló tudományos megfigyeléseken alapul. Mindezek fényében egyértelműen javaslom az értekezés nyilvános vitára történő bocsátását és az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2020. április 5.



Dr. Szokodi István
az MTA doktora