

## Opponensi vélemény

### Jost Norbert László "Az antiaritmiás és proaritmiás hatások mechanizmusának celluláris szintű vizsgálata emlősszivekben" című MTA Doktori értekezéséről

Jost Norbert László MTA doktori értekezése közel 20 évnyi kutatómunka eredményéről ad számot egy elméleti és klinikai szempontból egyaránt fontos témakörben. A szív ritmuszavarainak létrejötte, valamint farmakológias befolyásolhatóságának kérdése érthető okokból kiemelt területe a kutatásoknak és a gyógyszerfejlesztésnek. Tekintettel arra, hogy a szív különböző sejtjeiben nagyszámú ioncsatorna finoman szabályozott összehangolt aktivitása biztosítja a normál ritmikus működést, a ritmuszavarok hátterében is többféle eltérés állhat. Ezek célzott korrekciójának alapja, hogy megismernünk normál működési viszonyok mellett az egyes ioncsatornák szerepét. Emellett azonban számításba kell venni, a jelentős species különbségeket, melyek nehezítik a modellkísérletek kiterjesztését a humán viszonyokra, valamint azt is, hogy az ioncsatornák expressziója, működése kóros körülmények hatására nagymértékben átrendeződhet. Jost Norbert munkája ezen a komoly kihívást jelentő területen gazdagította ismereteinket.

A dolgozat 16 eredeti tudományos közleményre épül, a jelölt ezek közül 7-ben szerepel első és két nemzetközi folyóirat közleményben utolsó helyen. E munkák további 9 összefoglaló publikáció, illetve könyvfejezet alapjául is szolgáltak. A témához kapcsolódó, de az értekezésben be nem mutatott közlemények száma 15. A jelölt tudományometriai értéke számos tekintetben jelentősen meghaladják az MTA doktori fokozat megszerzéséhez szükséges szintet, 57 eredeti közlemény nemzetközi folyóiratban, emellett számos összefoglaló közlemény, könyvfejezet társszerzője valamint több szabadalmi bejegyzés részese. Közel 1900 független és 2370 összes idézettsége, 23-as H indexe is mutatja a szakmai érdeklődést e munkák iránt. Mindehhez képest vezető szerzőként jegyzett publikációinak száma viszonylag szerény.

Magára az értekezésre rátérve, az írásmű 179 számozott oldalból áll. A bemutatott kísérleti eredmények négy egymással kapcsolatban álló, mégis önállóan tekinthető tématerülethez tartoznak. Ennek megfelelően tagolt az irodalmi háttér bemutatása, majd a célkitűzések megfogalmazását követően az eredmények részletezése és megbeszélése is. Az adott felépítés biztosítja a jó áttekinthetőséget, azonban az adott eredményektől távolra került diszkusszió miatt az olvasó gyakran kényszerül a fejezetek közötti lapozgatásra. Talán segíthetett volna ezen egy olyan felépítés melyben (tekintettel a viszonylag önálló gondolati egységekre) az egyes tématerületekhez tartozó eredmények bemutatását és azok megbeszélését összevonja. Ez azonban csak apró megjegyzés, a mű formai szempontból így is kifogástalan, mindenben megfelel az MTA Doktori Értekezéssel szemben támasztott követelményeinek.

Az első tématerület egyrészt a klinikumban már korábban használt, másrészt új fejlesztésű gyógyszerjelöltek hatását elemzi a szív különböző ionáramaira.

A második a szív különböző káliumáramainak szerepét térképezi fel a repolarizációs folyamatban. E kísérletek során különböző speciestek (köztük humán eredetű) szövetek esetében vizsgálja az egyes ioncsatornák szerepét, olyan körülmények között is, mikor a csatornák egy részének működése (farmakológiailag) gátolt.

A harmadik tématerület a pitvarfibrilláció során bekövetkező szöveti struktúra/funkció módosulást (a remodellinget) analizálja, azokat a változásokat, melyek e kóros állapotban a ritmuszavar állandósulásának irányába hatnak.

Végül a negyedik gondolati egység célkeresztjében a kamraizom sejtek fontos kalcium transzportere áll. Az elektrogén  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  cseretranszporter (NCX) működése nemcsak a  $\text{Ca}^{2+}$  kétirányú (elsősorban a kifelé irányú) transzportjában játszik alapvetően fontos szerepet,

hanem az akciós potenciál különböző fázisaiban eltérő irányú töltésmozgást is eredményez. Vizsgálatai az NCX farmakológiai befolyásolásának következményeit és ennek esteleges terápiás lehetőségeit elemzik.

Az Eredmények rész egyes alfejezeteinek megfelelően sorolnám fel a jelölt véleményem szerint a legfontosabb új eredményeit.

1/A disszertációban összegzett munkák pontosították ismereteinket több, a klinikumban is használt antiaritmiás szer és gyógyszerjelölt hatásmechanizmusáról. Kimutatta, hogy a jódot nem tartalmazó (így kevesebb mellékhatást ígérő) amiodaronhoz hasonló gyógyszerjelölt molekula, a dronedaron akut alkalmazás során az amiodaronhoz hasonló korai és késői „afterdepolarizációt” csökkentő hatással rendelkezik, azonban krónikusan alkalmazva antiaritmiás hatást nem mutat. Alátámasztotta, hogy a tedisamil összetett széles spektrumú  $K^+$  csatorna-, valamint  $Na^+$  csatorna gátló hatása alapján pitvarfibrillációban alkalmazható gyógyszerjelölt lehet. Ugyancsak amiodaron-szerű ioncsatorna hatásokat mutatott ki az amiodarontól eltérő szerkezetű metánszulfonamid csoportot is tartalmazó GYKI-16638 vegyületről.

2/ Elemezte a különböző kálium csatornák szerepét a kamrai akciós potenciál repolarizációs fázisában. Kimutatta, hogy a repolarizációban normál/nyugalmi körülmények között is jelentős az  $I_{Kr}$  áram mellett az  $I_{to}$  és az  $I_{K1}$  míg az  $I_{Ks}$  szerepe ilyenkor kevésbé fontos. Az egyes  $K^+$  áramok együttesen túlbiztosítják a repolarizációt, egyikük izolált csökken(t)ésének hatását a többi kompenzálhatja. Együttesen járulnak hozzá az u.n. repolarizációs rezervhez (aminek fontos része az  $I_{Ks}$  is).

3/ A repolarizációs rezerv patológiás beszűkülése vagy farmakológias beszűkítése esetén a szív sérülékennyé válik további aritmogén, repolarizációt gátló behatásokra (ilyekor az  $I_{Ks}$  áram szerepe is felértékelődik az akciós potenciál időtartam (APD) elhúzódásának kivédésében). E megállapítást tovább gondolva felhívja a figyelmet annak fontosságára, hogy a repolarizációt befolyásoló gyógyszerhatások tesztelésénél indokolt lenne nemcsak érintetlen, hanem beszűkült repolarizációs rezervvel rendelkező rendszerek alkalmazása is.

4/ Kimutatta, hogy pitvarfibrilláció következtében bekövetkező elektromos/ionáram remodelling során egy tertiapinnal (gátolható) konstitutívan aktív KACh jellegű ionáram jelentős mértékben hozzájárul a pitvari akciós potenciálok rövidüléshez, ami ritmuszavarhoz vezethet. Eredményeik alapján ezen áram gátlásával pitvar-szelektív célzott terápia lehetőségét vetették fel.

5/ Szelektív (kalcium csatornára nem ható) NCX gátlószer alkalmazásával igazolták azt a korábbi elmélet feltevését, hogy e transzporter gátlása előnyös hatású lehet elsősorban az afterdepolarizációk talaján kialakuló ritmuszavarokban.

### **A dolgozattal kapcsolatban a következő kérdéseim, megjegyzésem lennének:**

A második témakör címét nem tartom szerencsésnek: a „kálium csatornák kölcsönhatásának vizsgálata” azt sugallja, mintha egymás működését befolyásolnák, pedig valójában arról van szó, hogy egymást kiegészítve, adott esetben helyettesítve működnek.

Egy további kis kis korrekció: a jódtartalmú amiodaron sokszor úgy kerül említésre, hogy „jód *molekulát* tartalmaz”, nyilván a jelölt sem így gondolta.

A 143. oldalon arra utal, hogy az AP elején a NCX reverz irányú működéséhez az intracelluláris  $Na^+$  szint megemelkedése is hozzájárul. Véleményem szerint a citoplazmatikus  $[Na^+]$ -t tekintetbe véve ennek ingadozása az AP során elhanyagolható mértékű.

A dolgozat által érintett témakörökben a következő kérdéseim lennének:

1/ Számos kísérleti adat támasztja alá, hogy a kardiomiocitákban különböző  $K_{2P}$  csatornák (TASK1, TREK1, TREK2) expresszálódnak, és funkcionálisan is ki lehetett

mutatni jelenlétüket. További figyelemreméltó adat, hogy pitvari és kamrai expressziójuk nem egyforma, ami a  $K_{ACh}$  csatornához hasonlóan célzott pitvari farmakológias megközelítést is biztosíthat. Mi erről a véleménye, és van-e tudomása olyan adatról, hogy expressziójuk változna patológias állapotokban?

2/ A hipokalémia több kálium csatornát is gátol, ezzel összhangban bizonyos típusú aritmiák veszélyét fokozza. Mely csatornákon érvényesül legkifejezettebben ez a hatás, ill. a szívnek mely elemei érintettek elsősorban. Mivel hipokalémia különböző gyógyszerek mellékhatásaként, fokozott mineralokortikoid hatásra, de alkalózisban is létrejöhet, jelenti-e ez azt, hogy az hipokalémia mintegy csökkenti, esetleg kimeríti a szív repolarizációs reverz kapacitását? Tekintettel arra, hogy a III típusú antiaritmiás szerek is ennek a kapacitásnak egyes elemeit célozzák, a hipokalémia lehetősége/veszélye mennyire jelenti alkalmazásuk ellenjavallatát?

3/ Kalciummal való túltelődés esetén az NCX gátlása csökkenti az EAD és különösen a DAD alapján kialakuló ritmuszavarok kialakulását. Nem súlyosbítja-e azonban a kalcium eltávolítás gátlása, a szívizom kalcium háztartásának egyébként is fennálló zavarát?

4/ Az első tématerület anyagát (a különböző gyógyszerjelöltek karakterizálását) bemutató közlemények a 2000-es évek elején megjelent közlemények tartalmazzák. Közülük a Dronedaront a Sanofi Aventis gyógyszereként törzskönyvezték 2009-ben. Mit lehet tudni a másik két ígéretesnek tartott szer sorsáról, beváltották-e a hozzájuk fűzött reményeket?

Az érdeklődő kérdések után véleményemet összegezve Jost Norbert László értekezése egy igen fontos területen végzett, ismereteinket kiterjesztő, gondolatébresztő kutatói munka összefoglalása, ezért a nyilvános vitára bocsátását javasolom valamint sikeres védelem esetén a jelöltnek az MTA Doktori fokozat megítélését, támogatom.

**Budapest, 2020. január 22.**



**Dr. Enyedi Péter**  
**Az Orvostudomány doktora**