

Bírálat Dr. Monostory Katalin

” Citokróm P450 enzimekhez köthető gyógyszer-metabolizmus a gyógyszerbiztonság tükrében: az in vitro megközelítéstől a klinikai alkalmazásig”
című MTA doktori értekezéséről

A pályázat anyagának áttanulmányozása során szakmai véleményemet az MTA Orvosi Tudományok Osztálya hatályos Doktori Ügyrendjének figyelembevételével alakítottam ki. A bírálatban a tudományos teljesítményt, ill. a doktori értekezés szakmai tartalmát értékeltem, a habitust érintő elemeket csak a szükségesség mértékéig vettem figyelembe. A pályázó a cím elnyerése érdekében készített teljes értekezés formájában nyújtotta be pályázatát, ami az MTA Orvosi Osztály követelményeinek megfelel.

A munka a címnek megfelelően a Citokróm P450 (CYP) enzimhez köthető gyógyszermetabolizmust vizsgálja a gyógyszerbiztonságot figyelembe véve ami a biztonságos és hatékony gyógyszeres terápia kialakításának fontos része. A megírt doktori munka terjedelme 136 oldal, amiből 19 oldal bevezetés, 7 oldal módszerek, és eredmények összefoglalása 70 oldal, amit 17 oldalból álló irodalom jegyzek követ, amiben összesen 263 irodalom került citációra. A dolgozat 8 táblázatot és 33 ábrát tartalmaz. A jelölt scientometriás adatait tekintve a dolgozat 29 közleményre épül, amiből a jelölt 9-ben első szerző, és 20-ban utolsó szerző. Összes közleményeinek száma 103, összes citátuma 1522, és összesített impakt faktora 237.341.

Vizsgálati módszerek magukba foglalják a gyógyszerhatóanyagok farmakokinetikai, metabolizmus és gyógyszer interakciós sajátosságok vizsgálatait in vitro módszerekkel (májmodellek használata, melyet ő maga fejlesztett ki). A CYP genetikai polimorfizmusok és a CYP fenokonverzió vizsgálata (CYP1A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4). Végül a gyógyszer metabolizáló képességet igazított személyre szabott terápiát is vizsgálta.

A dolgozat egyébként esztétikus szerkesztésű, olvasmányos munka. Bíráló néhány elütésen kívül (pl. kétszer szerepel a 33. ábra, 82-84 oldal) és hiányzott a 32. ábra. Érthetőséget zavaró hibákat nem talált. Formai észrevételként még hozzáfűzhető, hogy az ábrák egy hányada

rendkívül kis karakterszettel került beépítésre, ez sajnálatosan eléggé zavaró. Mindezek a formai észrevételek a dolgozat súlyozásánál nem jelentenek negatív kritikát.

A legfontosabb eredményeket 14 pontban sorolta fel.

1. Primer májmodellek (májsejtek és mikroszóma frakció) alkalmazhatóságát igazolta gyógyszer-hatóanyagok farmakokinetikai viselkedésének becslésére, metabolit-profil és metabolizmus útvonalak meghatározására és farmakokinetikai gyógyszer-interakciók feltérképezésére.

2. Magyarázatot adtak az állatgyógyászatban alkalmazott tiamulin+monensin kombináció során fellépő súlyos mellékhatások kialakulására.

3. Kimutatták, hogy a paracetamol mérgezéshez vezető reaktív N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI) képződés visszaszorítása CYP2E1 és CYP2A6 enzimaktivitást gátló hatóanyagokkal lehetséges, azonban a klinikai gyakorlatban alkalmazott cimetidinnel erre a célra nem megfelelő, mivel nem csökkenti a NAPQI termelődést.

4. A CYP metabolizmusban különbségek okait vizsgálta. A CYP genotípus-fenotípus eltérésekért a fenokonverziót kiváltó nem-genetikai tényezők lehetnek felelősek. A CYP-szelektív gátlás és indukciós hatások mellett számolni kell a nem CYP-specifikus hatásokkal, mint a krónikus alkoholfogyasztás és az amoxicillin+klavulánsav kezelés, amelyek szignifikánsan csökkentették számos CYP enzim expresszióját és aktivitását.

5. Megállapították, hogy a CYP1A2 genotípus alapján kevésbé lehet következtetni a CYP1A2 fenotípusra. A dohányzás minden olyan CYP1A2 allélvariánsnál, amely hordozta a -163A SNP-t (rs762551), fokozott CYP1A2 expressziót váltott ki. A gyakorinak tartott CYP1A2*1F allél valójában ritkán fordul elő a kaukázusi fehér populációban.

6. A szintetikus szteroid dexametazon és az endogén szteroid dehidroepiandrosteron CYP expressziót módosító hatásában számos eltérést és hasonlóságot talált, mint például: a humán májsejtekben a dexametazon a CYP1A2 indukciót nem befolyásolta, azonban a CYP1A1 indukcióját mérsékelte, csökkentette a CYP1A1 fehérje expressziót és aktivitást, míg a CYP1A1 transzkripcióját nem módosította. A dehidroepiandrosteron a CYP1A1 indukcióra

nem volt hatással, viszont a CYP1A2 indukcióját mérsékelte az androgén receptor aktiválásán keresztül a CYP1A2 mRNS degradációjának fokozásával.

7. A betegek gyógyszer-metabolizáló képességének terápiás lehetőségeivel is foglalkozott. Ilyen például a klinikai gyakorlatban is alkalmazható diagnosztikai eljárást dolgoztak ki, mint a CYPtest™,

8. Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek nagy részénél a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 expresszió szignifikáns csökkenését mutatott ki, amely közvetlen bizonyítékot szolgáltatott a vesebetegeknél megfigyelt, CYP enzimekhez köthető romló gyógyszer-metabolizmusra.

9. Májtranszplantált betegeknek szoros összefüggést mutatta ki a beültetett donor máj CYP3A-státusza és a recipienseknél mérhető normalizált ciklosporin, illetve takrolimusz vérszintek között a korai posztoperatív időszakban. A CYP3A-státusz alapján mind a ciklosporin, és a takrolimusz terápiás vérszint eléréséhez szükséges dózis módosítására tettek javaslatot.

10. Szívátültetésen átesett betegek CYP3A-státuszának függvényében szignifikáns takrolimusz vérszint és dózisirány különbségeket állapítottak meg, hasonlóan a májtranszplantált betegekhez. Terápiás javaslatot tettek itt is.

11. Epilepsziás gyermekeknél valproát terápia során a CYP2C9 metabolizmusát és a CYP2C9-státusz alapján történő valproát-metabolizáló képesség becslés alkalmazhatóságát vizsgálták. A CYP2C9-státuszához igazított valproát terápia hozzájárult a valproát vérszint pontosabb beállításához és a valproát kezeléshez köthető mellékhatások, mint a kóros alkalikus foszfatáz szint és az abnormálisan magas ammónia vérkoncentráció kockázatának csökkenéséhez.

12. A pszichiátriai betegeknek alkalmazott aripiprazol antipszichotikum vérszintjének kialakulásában és a fő metabolit dehidroaripiprazol képződésében domináns CYP2D6 enzim működését a párhuzamosan használt risperidon antipszichotikum, illetve a mellékhatásként jelentkező akathisia mérséklésére alkalmazott metoprolol és propranolol gátolta és aripiprazol vérszint emelkedést idézett elő azoknál, akik legalább egy vad-típusú CYP2D6*1 allélt hordoztak.

13. Klozapin vérszint kialakulásában az alacsony CYP1A2 expresszió mellett a CYP3A4 aktivitás előtérbe kerülhetett. A CYP3A5 jelentőségét igazolták a vad-típusú CYP3A5*1 allélt hordozó betegeknél alacsony normalizált klozapin vérszintek jelentkeztek függetlenül a CYP3A4 expresszió mértékétől.

14. Klonazepam terápia során a 7-amino-klonazepam metabolit felhalmozódását mutatták ki CYP3A4 intermedier expressziójú és NAT2 lassú acetiláló fenotípusú betegeknél. A 7-amino-klonazepam a lassú acetiláció miatt nem képes tovább alakulni, ami a klonazepam hatását gyengítheti, vagy a terápia leállításakor megvonási tünetekhez vezethet.

Ezek közül jelen bíráló a következőket fogadja el, mint a jelölt nevéhez köthető jelentős tudományos impakttal bíró tudományos megfigyelést:

- 1) Klinikai gyakorlatban és alkalmazható diagnosztikai eljárást dolgoztak ki (CYPtestTM).
- 2) Megfigyelték, hogy végstádiumú vesebetegek nagy részében a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 expresszió szignifikáns csökkent, mely magyarázatot adhat az állapotokhoz köthető romló gyógyszer-metabolizmusra.
- 3) Májtranszplantált betegeknél a beültetett donor máj CYP státuszában összefüggést mutatott ki a ciklosporin és takrolimusz vérszintek között mely alapján mind a ciklosporin, és a takrolimusz vérszint között, mely alapján dózis módosításra tettek javaslatot
- 4) Valproáttal kezelt gyermekeknél a CYP2C9 genotípus és expresszió alapján megállapították, hogy becslés alkalmazható a valproát-metabolizáló képesség tekintetében.

Kérdéseim a következő:

- 1) A valproát metabolizmusban szerepet játszó CYP2C9 státusz vizsgálatához nyilvánvalóan rendelkezésre álló genomikai adatokat vette figyelembe. Napjaink genomikai medicinájának az egyik legjelentősebb kritikája az, hogy a minták többségében a fejlett országok lakosságától származó adatokra épülnek, míg jelentős elmaradás mutatkozik akár az afrikai kontinens populációira, nem beszélve az egyéb minoritásokról. Befolyásolhatják-e megfigyelései, konklúzióit eddig nem ismert variánsok felismerései? Esetleg adoptálhatóak-e a következtetésen ilyen új információ birtokában?

2) CYP szelektív gátlás és indukciós hatások vizsgálata során krónikus alkohol fogyasztás és amoxicilin-klavulánsav kezelés befolyásolását figyelték meg számos CYP expressziója és aktivitása vonatkozásában. Megítélése szerint hasonló csökkentő hatás várható-e más esetekben, más exogén behatás esetében, amit érdemes lehet kockázatként figyelembe venni?

3) Valproát ismertén hepatotoxikus szer. Véleménye szerint eredményeit befolyásolhatja-e az egyéni máj károsíthatóság mértéke, ami különböző lehet, akár súlyos hiperamonémiával társuló steatózis is?

4) A szívtültetés életmentő beavatkozás, de nem tekinthető napjaikban sem rutin tevékenységnek. Hogy ítéli meg, munkái részei lehetnek-e egy ajánlandó panelnek, melyek eredménye figyelembe veendőek betegség mellett is?

A fentiekben részletezett elemzés alapján azt a véleményt alakítottam ki, hogy tudományos teljesítménye alapján a jelölt megfelel az osztály által előírt követelményeknek, Dr. Monostory Katalin pályázatának nyilvános vitára történő kitűzését javaslom, sikeres védelem esetén a doktori fokozat odaítélését támogatom.

Tisztelettel,

Pécs, 2023. május 10.



Dr. Melegh Béla
bíráló neve, aláírása