

Opponensi vélemény Dr. Párdutz Árpád „A szenitizáció migrénben és állatkísérletes modelljeiben” című MTA Doktori Értekezéséről

A legújabb nagy epidemiológiai kutatások kimutatták, hogy a migrén a második vezető oka az emberiséget sújtó betegségtehernek, sőt első helyre került a károsodott egészségben leélt életévek tekintetében aktív korú nők esetén. Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy minden olyan kutatás mely a migrén mechanizmusának jobb megértését és hatékonyabb kezelését célozza nem csak a betegek számára rendkívüli jelentőségű, hiszen csökkentheti a súlyos szenvedésben eltöltött napokszámát, hanem társadalmi jelentősége is fontos, mivel a migrénhez kapcsolódó társadalmi terhek, pl. a kiesett munkanapok által okozott anyagi veszteség, csökkentéséhez is hozzájárulhat. Szerencsére elmondható, hogy a migrénkutatás az utóbbi évtizedekben rendkívül sikeres volt, mert a migrén kezelésében hatékony gyógyszerek bevezetéséhez járult hozzá. A 90-es években kerültek bevezetésre a migrén roham kezelésére alkalmas triptánok, majd a 2000-es években az érdeklődés a kalcitonin génrelációs peptid (vagyis CGRP) felé fordult, mely fontos szerepet játszik a migrénes rohamok kialakulásában. A CGRP hatását gátló különböző gyógyszerek az utóbbi 5 évben már klinikai alkalmazásban is elérhetők és egyre inkább előtérbe kerülnek. Így a migrén kutatás időszerűségét és fontosságát mi sem bizonyítja jobban, minthogy a CGRP receptor gátló migréngyógyszer, a rimegepánt nyerte el a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság „Az Év Gyógyszere” díját 2023-ban.

Dr. Párdutz Árpád dolgozata 2000-től 2021-ig tartó kutatási időszak eredményeit foglalja össze, melyek középpontjában a trigeminális rendszer működését vizsgáló különböző állatkísérletes modellek tanulmányozása állt. Kutatásainak fő célkitűzése, hogy elősegítse a migrén patomechanizmusának pontosabb megértését, valamint rávilágítson a migrén kezelésében hatékony vagy potenciálisan alkalmazható gyógyszerek hatásmechanizmusára különböző támadáspontú molekulák tesztelésével. A 159 oldalas dolgozat 5 főbb fejezetre tagolódik, melyet a módszerek összefoglalása és a dolgozat alapjául szolgáló közlemények felsorolása követ. Betekintést nyerünk az idegrendszeri szenitizáció folyamatába, majd a fejfájásokon belül a migrént tárgyalja részletesen a pályázó és rávilágít a szenitizációs folyamatok migrénben betöltött szerepére. Kutatásaiban négy állatkísérletes modellt alkalmazott a trigeminális rendszer aktiválására: szisztémás nitroglicerin adását, orofaciális formalint, a Gasser-dúc elektromos és a dura kémiai ingerlését. Eredményei egyrészt az állatkísérletes modellek során észlelhető változások leírására fókuszálnak, másrészt ezen változások modulációs lehetőségeire. A dolgozatban közölt eredmények rangos, többnyire Q1-es és D1-es, fejfájással és idegtudományokkal foglalkozó nemzetközi szakmai folyóiratokban kerültek publikálásra, melyek közül a pályázó 4-ben első szerző, 7 közleményben utolsó szerző, valamint további 6 cikkben társszerző. A pályázó első és utolsó szerzős közleményeinek összes hivatkozása 466, Hirsch-indexe 24, legmagasabb hivatkozottságú közleményének hivatkozási száma 121 (8,4%), 2023. december 11-én történt lezárással.

A migrén és az idegrendszeri szenitizáció kapcsolatát vizsgáló állatkísérletes modelleket tanulmányozó kutatásból új tudományos eredményként az alábbiakat fogadom el:

1. Igazolta, hogy a nitrogén-monoxid donor nitroglicerin szisztémás adása patkányokban fokozza a kaudális trigeminális mag területén a nNOS, CamKII, TRPV1, COX2, NFkB expresszióját, a CGRP felszabadulást, emeli a 5HT pozitív rostok mennyiségét, valamint csökkenti a kinurenin útvonal enzimeinek expresszióját, mely folyamatok szerepet játszhatnak a trigeminális rendszer a szenitizációjában.

2. Kimutatta, hogy a trigeminális ganglion elektromos ingerlése a nucleus raphe magnus mindkét oldalán szignifikáns c-fos emelkedést okoz, mely indirekt módon a kortexen, talamuszon, illetve a PAGon keresztül következhetett be.
3. Igazolta, hogy a „gyulladásos leves” alkalmazása a durán megemelte a patkány kaudális trigeminális magban a CGRP, TRPV1 és nNOS tartalmát, mely jelzi a szenzitizációs folyamatok aktiválódását ebben a modellben.
4. Kimutatta, hogy COX2 gátlók, a kannabinoid receptor agonista anandamid, a kinurensav és analógjai kivédtek a nitroglicerinnel indukált szenzitizációs marker változásokat a TNC-ben, míg a migrénben hatékony szumatriptán csak a durális „gyulladásos leves” modellben fejtett ki hasonló hatást.
5. Igazolta, hogy a különböző migrénmodellekben az ösztadiol kezelés a stimulustól függően antinociceptív vagy pronociceptív hatást fejt ki.

Kérdéseim és megjegyzéseim:

1. (6. oldal): A pályázó említi, hogy a CGRP csaknem kizárólag az idegsejtekben jelenik meg. Egyre több vizsgálat azonban arra utal, hogy más sejtek is expresszálnak CGRP-t. Előfordulhat-e, hogy a CGRP más sejtek révén is hozzájárul a szenzitizációs folyamatokhoz?
2. (7-8., 27-28 oldal): A szerotonin közismerten szerepet játszik a migrén patomechanizmusában, a bevezetőben a pályázó a pronociceptív és proinflammatorikus hatásait emeli ki. Korábbi vizsgálatainkban humán nitroglicerinnel indukált migrénmodell esetén azonban a magasabb trombocita szerotonin koncentráció, illetve a szerotonin akut felszabadulása a nitroglicerinnel bevétele után megelőzte a migrénes rohamok kialakulását (DOI: 10.1016/j.pain.2003.09.008). Hogy lehetne feloldani ezt az ellentmondást? Illetve, hogy illeszthető ez a megfigyelés az állatkísérletes nitroglicerinnel indukált szerotonerg változásokhoz?
3. (15. oldal): Említésre kerül, hogy a migrénes fejfájás lökötő jellegéhez az intrakraniális erek pulzációja is hozzájárul, ám ezt nem sikerült egyértelműen igazolni (pl. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02136.x). Milyen más folyamatok okozhatják a fájdalom lökötő jellegét?
4. (25. oldal) Helyes-e az a megfogalmazás, hogy „a NTG szelektíven képes befolyásolni a TNC CGRP expresszióját”, ha valójában fokozott CGRP felszabadulást feltételezünk a folyamat hátterében? Az expresszió, vagyis „kifejeződés” szót a fehérjéj kódoló gén átíródására és a következményes fehérje termelésére változására szoktuk alkalmazni alapvetően.
5. (33. oldal) Az állatkísérletes nitroglicerinnel indukált migrénmodell alapján a COX2-nek alapvető szerepe van a trigeminális aktiváció és szenzitizáció folyamatában. Ugyanakkor a klinikumban a betegek jelentős részénél nem vált ki megfelelő migrénes fájdalom csillapító hatást a COX2 gátlók alkalmazása. Ezt mi magyarázhatja?
6. (33-34. oldal) Kvinolinsav vagy kvinolinsav megnevezés a helyes? A 17. ábrán és a szövegben eltérő helyesírással szerepel.
7. (37. oldal) Korábbi adatok szerint migrénes betegekben a kinurenin anyagcsere csökkent aktivitása figyelhető meg. Ezt inkább egy abszolút csökkenés magyarázhatja vagy egy eltolódás az L-triptofán → szerotonin metabolizmusa felé?
8. (39. oldal) A kéttényezős ANOVA helyett a kétszemponos ANOVA megnevezés használatos, a dolgozat későbbi részében a pályázó is így használja.
9. (39. oldal) Az orofaciális formalinnel indukált migrénmodellben nem csökkent a CGRP pozitív rostok által lefedett terület nagysága 4 órával az ingerlés után, míg a nitroglicerinnel indukált migrénmodellben igen. Milyen más trigeminális aktivációs modellekre gondol a pályázó, amikor azt írja „a CGRP változásai gyorsan bekövetkeznek”?

10. (60. oldal) A 42. ábrán a d ábra hivatott mutatni, hogy a COX2 gátló NS398 előkezelés kivédte a nitroglicerinnel indukált CamKII fokozott expresszióját. Vizuálisan nem ez a benyomása az olvasónak, nem történt felcserélődés az ábrán?
11. (61. oldal) A pályázó a következő megállapítást teszi: „az a tény, hogy a COX2 inhibitor két fontos szenzitizációs marker - a nNOS és a CamKII - emelkedését is ki tudta védeni a modellben, arra utal, hogy a NTG okozta centrális szenzitizáció folyamatában a TNC COX2-t expresszáló interneuronjai kiemelt szerepet tölthetnek be”. Mit tudunk a NS398 vér-agy gáton történő penetrációs képességéről? Elképzelhető-e, hogy az előkezelés perifériás hatása is (pl. endothel) hozzájárult a szenzitizáció kivédéséhez?
12. (69. oldal) A kutatás során alkalmazott különböző állattörzsek (Wistar és Sprague-Dawley) azonos érzékenységet mutatnak a különböző migrén állatmodellekben? Mi indokolta, hogy többféle állattörzset használtak?
13. (74. oldal) Érdekes módon több vizsgálat terhesség során emelkedett szérumban CGRP koncentrációt igazolt (DOI: 10.1016/S1043-2760(02)00563-5, DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.12.012). Ugyanakkor, terhesség során ritkulnak a migrénes rohamok és a magas ösztrogénszint kivédte a nitroglicerinnel indukált migrénes rohamokat, illetve az állatkísérletekben kivédte a CGRP felszabadulást. Hogy lehetne ezeket az ellentmondó megfigyeléseket feloldani?
14. (100. oldal) A ketamin migrénes fájdalmat enyhítő hatása nem feltétlenül igazolja az NMDA trigeminális fájdalomfeldolgozásban játszott szerepét, hiszen sokkal általánosabb hatásokkal rendelkezik és más típusú fájdalmakat is eredményesen csillapít.
15. (113. oldal) Hasznos lett volna egy összefoglaló táblázat a különböző állatkísérletes modellek eredményeinek összehasonlítására, illetve a terápiás beavatkozások eltérő hatásainak bemutatására.

Összefoglalva:

Dr. Párdutz Árpád MTA Doktori Értekezése új eredményekkel gazdagította a migrén kialakulásának és kezelésének kutatását, mely eredményekkel a pályázó hozzájárult a téma szakirodalmának bővüléséhez. A dolgozat mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az MTA Doktori Értekezések követelményeinek. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA Doktora cím megszerzéséhez. Az értekezés nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén Dr. Párdutz Árpád számára az MTA Doktora fokozat odaítélését javaslom.

Budapest, 2024. szeptember 16.



Dr. Juhász Gabriella

egyetemi docens

az MTA Doktora