

Válasz: Prof. Dr. Bácskay Ildikó egyetemi tanár „Az ösztrogén hormon, a hem-oxigenáz enzimrendszer és az életmódbeli tényezők prevenciós szerepe a kardiovaszkuláris rendszert érintő folyamatokban” című MTA disszertáció bírálatára

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Dr. Bácskay Ildikó Professzor Asszonynak, hogy elvállalta MTA disszertációm bírálatát. Köszönöm értékelő szavait, kritikai észrevételeit, jövőbemutató kérdéseit. Formai észrevételeire reagálva; az anyagok és módszerek fejezetben valóban követhetőbb lett volna táblázatban összegezni a kísérleti módszereket. Ennek a fejezetnek a megírása sok fejtörést okozott számomra. Ahogy teltek a kutatóévek, a kezdetekben korszerűnek tartott és alkalmazott módszereim a technológia és az orvostudomány fejlődésével továbbfejlesztésre szorultak. Új, pontosított *ex vivo/ in vivo* módszereket vezettünk be mi is az évek folyamán. Bonyolította a helyzetet, hogy évtizedek alatt tökéletesedtek a statisztikai módszerek is, megváltoztak az állatkísérletes engedéllyel kapcsolatos szabályozások. Az összesítési táblázat használata valóban könnyítette volna a disszertáció ezen részének olvasását, követhetőségét.

A Professzor Asszony három egymással szorosan összefüggő, egymásra épülő kérdéseire összefüggően az alábbiakban válaszolok:

Kutató éveim kezdetén a hormonhiány, hormonpótlás, szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM) kardiovaszkuláris hatásait vizsgáltam preklinikai vonatkozásban (Posa, Szabo et al. 2017). Ezek a kísérletek akkor egyidőben zajlottak humán ösztrogén, ösztrogén/gesztagen (HRT, Hormone Replacement Tehrapy), illetve a szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM) hormonpótló kardiovaszkuláris kimeneteleket érintő nagyszabású, nagy esetszámú és hosszútávú vizsgálatokkal. Az ezeket megelőző ígéretes obszervációs vizsgálatok alapján sokan azt várták, hogy a különböző ösztrogénpótlás a kardiovaszkuláris komplikációk számát csökkenteni fogja. Nem így történt. Ezek a vizsgálatok, főleg a kiemelkedően fontos WHI (Women's Health Initiative), a thromboemolikus szövődményeket leszámítva megerősítették ezen kezelések kardiovaszkuláris biztonságosságát de nem igazoltak kardiovaszkuláris védelmet. Én is vizsgáltam a raloxifen illetve az ösztradiol kezelés lehetséges kardiovaszkuláris protektív hatásait, jelen disszertációban ezeket a publikációs eredményeket nem taglaltam.

A WHI randomizált klinikai vizsgálat eredményei tehát nem támasztják alá sem az ösztrogén sem az ösztrogén plusz medroxi-progeszteron-acetát (MPA) pozitív, védő hatását kardiovaszkuláris megbetegedésekre (Manson, Crandall et al. 2024). A korai menopauza idején a HRT -vel összefüggő attributív kockázatok alacsonyak, így a fiatalabb menopauzában lévő nők jelentős életminőségbeli előnyöket élvezhetnek a tünetek enyhítéséből adódóan. A jelenlegi irányelvek a menopauza tipikus kezdetekor ajánlják a hormonterápiát. Bár a HRT elfogadottsága az elmúlt években ismét emelkedett, egyes orvosok továbbra is haboznak a HRT alkalmazását cukorbetegség esetében, noha a HRT bizonyítottan javítja a glikémiás kontrollt, ami kardioprotekcióhoz is vezethet (Risni, Khan et al. 2024).

Humán vizsgálatokban a HO-1, HO-2 és biliverdin-reduktáz A (BVRA) enzim aktivitások csökkentek 2-es típusú diabéteszben. Ez a csökkent aktivitás nagyobb testtömeggel, a vérnyomás, éhgyomri vércukor, lipoprotein és pro-inflammatorikus markerek emelkedésével, valamint csökkent HO-1 fehérjeszinttel társult. Továbbá obese betegek viscerális zsírszövetében talált csökkent BVRA expressziója összefüggésbe volt hozható a nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) kialakulásával (Ceccarelli, Barchetta et al. 2020). Ezek a vizsgálatok alátámasztják a HO/BVRA enzimrendszerek jelentőségét a metabolikus szabályozásban. Eredményeink alapján felvetődik a rendszeres testmozgás HO/NOS rendszerre és az ezzel összefüggő kardiovaszkuláris rizikófaktorokra történő hatásának vizsgálata. Amennyiben ez igazolódna, ez a rendszer szóba jöhetne gyógyszerfejlesztések célpontjaként. Ezekkel analóg vizsgálatokat lehetne végezni hormonpótló kezelés mellett is hasonló célzattal. A kezdeti eredmények alapján a HO-aktivitásból felszabaduló CO-ot ma már endogén eredetű fiziológiai szabályozónak ismerik el az intracelluláris jelátviteli útvonalak befolyásolására való képessége alapján (Ryter, Ma et al. 2018). A CO kísérleti terápiás szerként is felmerült, mivel a szervi sérülések és betegségek *in vitro* és *in vivo* modelljeiben a gyulladásos válaszokat képes csillapítani (Motterlini and Otterbein 2010, Ryter and Choi 2016). További tanulmányok kimutatták a CO terápiás potenciálját, ha gáznemű formában vagy CO -ot felszabadító molekulák (CORM) termékeként alkalmazva metabolikus rendellenességekben. A CORM-401 szájon át történő adagolása magas triglicerid tartalmú diétával táplált elhízott egereknél csökkentette a testsúlyt és javította a glükóz anyagcserét, valamint növelte az inzulinérzékenységet (Braud, Pini et al. 2018). Vizsgálati eredményeim kiegészítő adatokat szolgáltatnak a kardiovaszkuláris prevenciók irányelvekben megfogalmazottakhoz. Eredményeim felvetik annak lehetőségét, hogy a több héten át tartó közepes intenzitású testmozgás a metabolikus pozitív hatásaiban a HO/BVRA enzimrendszerek fokozott aktivitása

is szerepet játszhat mind egészséges egyénekben mind pedig kardiovaszkuláris és metabolikus betegekben, valamint idősokban. Az eredményeink alátámasztják, hogy a rendszeres testmozgás ellensúlyozhatja az ösztrogénhiány negatív hatásait, csökkentheti a gyulladásos markereket és javíthatja az érrendszeri funkciókat. Ezért menopauza utáni nők számára ajánlható a rendszeres fizikai aktivitás, mint kiegészítő terápia. Az eredmények alapján a fizikai aktivitás csökkentheti a szívizom-károsodás mértékét és javíthatja a szívfunkciókat. A kardiológiai rehabilitációban ezt figyelembe véve strukturált, fokozatosan növelt mozgásprogramok bevezetése jöhet szóba. Az eredményeink azt mutatják, hogy a zsírdús diéta és az ösztrogénhiány együtt tovább rontja az antioxidáns rendszereket és növeli a gyulladást. Klinikai szempontból ez megerősíti az életmódváltás és a diétás intervenciók fontosságát, különösen menopauza után és elhízott betegek esetében. Ha a HO enzimszisztéma aktiválása védő szerepet játszik, akkor ennek célzott modulációja (pl. természetes HO-induktorokkal vagy farmakológiai szerekkel) új terápiás stratégiákhoz vezethet. A hereszövet oxidatív károsodása csökkentheti a termékenységet. Az úszás előnyei alapján férfi meddőségi kezelések során mérsékelt intenzitású mozgásprogramok (pl. úszás) kiegészítő terápiaként alkalmazhatók a spermatogenezis támogatására és a hormonális egyensúly helyreállítására. A GSH szint emelkedése és az oxidatív stressz csökkenése testmozgás hatására azt sugallja, hogy célzott antioxidáns terápiákkal kombinálva a mozgás segíthet a férfiak reprodukív egészségének javításában. A paclitaxel bevonatú sztentek (PES) alkalmazhatóságát számos humán klinikai vizsgálat értékelte. A TAXUS IV vizsgálat randomizált, kontrollált vizsgálat a paclitaxel bevonatú sztentek hatékonyságát és biztonságosságát értékelte stabil anginában szenvedő betegek körében. A 9 hónapos követés során a PES csoportban a restenosis aránya 7,9% volt, szemben a hagyományos fém sztentek csoportjában mért 26,6% -kal. Ez jelentős csökkenést mutat a PES javára. Számos metaanalízis értékelte a paclitaxel és sirolimus bevonatú sztentek hosszú távú hatékonyságát és biztonságosságát. Egy nagyszabású elemzés, amely 38 vizsgálatot és több mint 18 000 beteget foglalt magában, megállapította, hogy mindkét típusú gyógyszerkibocsátó sztent jelentősen csökkenti a restenosis arányát. Bár a PES hatékonyan csökkenti a restenosis arányát, néhány vizsgálat rámutatott a késői stent trombózis fokozott kockázatára. Ez különösen akkor jelentkezik, ha a PES-t nem az előírt indikációk szerint alkalmazzák, vagy ha a kettős thrombocytá aggregáció gátló kezelést idő előtt megszakítják. A paclitaxel bevonatú sztentek hatékonyan csökkentik a restenosis előfordulását a hagyományos fém sztentekhez képest.

Végezetül szeretném megköszönni Prof. Dr. Bácskay Ildikónak bírálatát, elismerő szavait, támogatását.

1. Braud, L., M. Pini, L. Muchova, S. Manin, H. Kitagishi, D. Sawaki, G. Czibik, J. Ternacle, G. Derumeaux, R. Foresti and R. Motterlini (2018). "Carbon monoxide-induced metabolic switch in adipocytes improves insulin resistance in obese mice." JCI Insight **3**(22).
2. Ceccarelli, V., I. Barchetta, F. A. Cimini, L. Bertoccini, C. Chiappetta, D. Capoccia, R. Carletti, C. Di Cristofano, G. Silecchia, M. Fontana, F. Leonetti, A. Lenzi, M. G. Baroni, E. Barone and M. G. Cavallo (2020). "Reduced Biliverdin Reductase-A Expression in Visceral Adipose Tissue is Associated with Adipocyte Dysfunction and NAFLD in Human Obesity." Int J Mol Sci **21**(23).
3. Manson, J. E., C. J. Crandall, J. E. Rossouw, R. T. Chlebowski, G. L. Anderson, M. L. Stefanick, A. K. Aragaki, J. A. Cauley, G. L. Wells, A. Z. LaCroix, C. A. Thomson, M. L. Neuhouser, L. Van Horn, C. Kooperberg, B. V. Howard, L. F. Tinker, J. Wactawski-Wende, S. A. Shumaker and R. L. Prentice (2024). "The Women's Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice: A Review." JAMA **331**(20): 1748-1760.
4. Motterlini, R. and L. E. Otterbein (2010). "The therapeutic potential of carbon monoxide." Nat Rev Drug Discov **9**(9): 728-743.
5. Posa, A., R. Szabo, K. Kupai, A. M. Berko, M. Veszélka, G. Szucs, D. Borzsei, M. Gyongyosi, I. Pavo, Z. Deim, Z. Szilvassy, B. Juhasz and C. Varga (2017). "Cardioprotective Effect of Selective Estrogen Receptor Modulator Raloxifene Are Mediated by Heme Oxygenase in Estrogen-Deficient Rat." Oxid Med Cell Longev **2017**: 2176749.
6. Risni, H. W., A. Khan, W. N. Insani, L. Wei and R. Brauer (2024). "Cardiovascular risk of hormone replacement therapy in menopausal women with diabetes: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and observational studies." Expert Opin Pharmacother **25**(15): 2089-2105.
7. Ryter, S. W. and A. M. Choi (2016). "Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation." Transl Res **167**(1): 7-34.
8. Ryter, S. W., K. C. Ma and A. M. K. Choi (2018). "Carbon monoxide in lung cell physiology and disease." Am J Physiol Cell Physiol **314**(2): C211-C227.

Szeged, 2025. 02. 21.

Dr. habil. Pósa Anikó