

# **Opponensi vélemény Pósa Anikó „Az ösztrogén hormon, a hem-oxigenáz enzimrendszer és az életmódbeli tényezők prevenciók szerepe a kardiovaszkuláris rendszert érintő folyamatokban” című doktori értekezéséről**

Pósa Anikó értekezésének központi témája a testmozgás kardioprotektív hatásmechanizmusának vizsgálata különböző állatkísérletekben. Szeretnénk tudományos munkája során kiemelni, hogy elsősorban a fizikai aktivitás következményeit főleg ösztrogénhiányos állapotban, és magas trigliceridtartalmú diéta mellett tanulmányozza. E mellett izoproterenol által kiváltott miokardium károsodást követően, vizsgálja a fizikai tevékenység hatását a hem-oxigenáz enzimrendszer aktivitására és expressziójára, valamint a redukált glutation tartalmára szívben. Szív működést befolyásoló génextpressziós vizsgálatokat végzett idős rágcsálókban és a paclitaxel tartalmú koronáriumágító ballon optimális alkalmazási időtartamát kívánja meghatározni. Végül megemlíteném, hogy patkánymodellben a fizikai tevékenység szerepét is tanulmányozza a herék antioxidáns és gyulladáscsökkentő paramétereit illetően.

A kardiovaszkuláris kórképek vezető szerepet játszanak a hazai morbiditásban és mortalitásban, ezért minden tanulmány, kísérlet és próbálkozás mely a szív- és érrendszeri betegségek csökkentésére irányul üdvözlendő. Rendkívül fontos, hogy e kórképek megelőzésére fokozott figyelmet fordítsunk, különösen életmódunk változtatásán keresztül. Mindezek alapján vitathatatlan, hogy Pósa Anikó értekezése aktuális, fontos témakörrel foglalkozik.

## **A disszertáció formai bírálata**

Az értekezésérdemi terjedelme 123 oldal, melyhez köszönetnyilvánítás, 23 oldal irodalomjegyzék, és a saját publikációk listája kapcsolódik. A disszertáció szerkezete az akadémiai elvárásnak megfelel, a hagyományos struktúrát követi. Bevezetés – Irodalmi áttekintés – Célkitűzések – Anyagok és módszer – Eredmények – Diskusszió – Következtetések – Irodalomjegyzék c. fejezetek követik egymást. Kár, hogy a Tartalomjegyzék nem tartalmazza az Eredmények fő fejezet tíz alfejezetét, ami a könnyebb eligazodást, tájékozódást segítené.

Az értekezés jól áttekinthető, megfelelően tagolt, könnyen olvasható, érthető. Időnként egy-egy szokatlanul tűnő kifejezéssel találkozik az olvasó pl. furcsán hangzik patkányok esetén rekreációs testmozgásról beszélni. A neointimális proliferáció helyett szerencsésebb más megfogalmazás.

Helyenként a rövidítések halmozódnak egy mondatban pl. 83. oldalon „A HBA értékek szignifikánsan csökkentek az ISO-val kezelt állapotokban a CTRL csoporthoz képest, míg a 3 hetes úszástréning, akár az ISO injekció előtt vagy után akár kombináltan, szignifikánsan növelte a HBA értékeket.” Bár érthető a mondat, stílusa nem igényes.

A dolgozatban 50 ábra található, ezek többsége könnyen áttekinthető, átlátható, de nem egységes. A 20. ábrán a függőleges tengelyen HO aktivitás szerepel, a szövegben HO-1 aktivitás. Valószínű, hogy elírásról van szó. A 35. oldalon levő táblázatnak nincs száma. Néhány ábra, főleg a 7. célkitűzés eredményei c. alfejezetben alig olvasható. A 72. oldalon levő táblázat alatt is ábra felirat található. A 81. oldalon levő fotók nem informatívak. A 94. oldalon levő táblázatnak sincs száma, címe sincs. A 76., 80., 81. és 85. oldalon levő ábrák felirata a következő oldalakon található.

### **A disszertáció tartalmi bírálata**

Az értekezés 10 saját közleményen alapul, melyek magas tudományos színvonalú nemzetközi folyóiratokban jelentek meg. Ezek közül a jelölt 5 cikkben első szerző, 4 közleményben utolsó szerző. A publikációk a szerző nemzetközi ismertségét igazolják.

A *Bevezetés* c. fejezet felvázolja a kutatás főbb témaköreit, lényegre törő, világos megfogalmazásokat tartalmaz. Az *Irodalmi áttekintés* c. fejezet a jelölt tudományos kutatásának hátterét tárja fel, mely a témában kevésbé jártas olvasó számára könnyen érthető. A *Célkitűzések* c. fejezetben a kutatás céljai egyértelműen, világosan megfogalmazódnak. Az értekezés gondolatmenete a felsoroltakat követi. Az *Anyagok és módszerek* c. fejezet rendkívül igényes, részletes, terjedelme 15 oldal. A kísérletek során számos vizsgálati eljárást alkalmaztak, melyek a szerző széleskörű metodikai tájékozottságát bizonyítják. Az alkalmazott vizsgálati módszerek korszerűek. A 35. oldalon szereplő táblázat a fitoösztrogénmentes patkányeledel tápanyag-összetételét tartalmazza. A szövegből nem derül ki, hogy ez volt a standard táplálék? Az állatok minden vizsgálatban ezt fogyasztották? A fizikai terhelés kapcsán a következő megfogalmazás szerepel: „fizikai aktivitás (futás) az állatok napi rutinjának szerves részét képezték?” Ez mit jelent? Valamennyi állat megegyező fizikai terhelésben részesült? Miért nem alkalmaztak standardizált fizikai terhelést? A fejezetből

hiányolom az alkalmazott statisztikai módszerek leírását, ezek ismertetése szükséges.

Az *Eredmények* c. fejezet a tíz célkitűzés megfelelő sorrendjében ismerteti a vizsgálatok során nyert adatokat. A kutatások számos új megállapítást eredményeztek, melyek közül véleményem szerint az alábbiak a legjelentősebbek:

A szerző megállapította, hogy a hím állatokhoz képest a nőstény állatok bal kamrájában és aortájában a hem-oxidáz enzimrendszer expressziója és aktivitása szignifikánsan emelkedett.

Az enzimrendszer fokozott aktivitása kardioprotektív hatású volt az állatkísérletekben. A hemoxigenáz rendszer specifikus gátlása megakadályozza a fokozott kardioprotekcióra utaló jelenségek kialakulását pre-menopauzában levő nőstényekben és súlyosbítja a hímelekben.

A vizsgálatok igazolták, hogy ösztrogénhiányos modellekben (farmakológiai ovariektomizált és sebészi ovariektomizált patkányok) és a bal kamra hem-oxidáz aktivitása és expressziója szignifikánsan csökken. Hasonló megfigyelés észlelhető idős állatok esetében.

A szerző kimutatta, hogy az öregedés során és a mesterséges ösztrogénhiányos állapotokban az IL-6, a TNF- $\alpha$  és a mieloperoxidáz szint magasabb a szívben, mint a kontroll állatok esetében. E mellett a hem-oxidáz enzimrendszer expressziója és aktivitása csökken és mely mellett a szív ischaemiával szembeni érzékenysége csökken.

A kísérletek igazolták, hogy a mérsékelt intenzitású aerob jellegű fizikai aktivitás kardioprotektív hatásában a szisztémás MMP-2 aktivitás csökkenése is szerepet játszhat hím patkányok esetében.

A tanulmány megállapította, hogy az ösztrogén hiánya és a trigliceridben gazdag diéta/elhízással társulva fokozott mértékben csökkenti a hem-oxidáz enzimrendszer aktivitását és expresszióját nőstény patkányban. Az ösztrogén a keringő gyulladássos markerek szintjét is növeli. Ezen kívül az ösztrogénhiány és a magas zsírtartalmú diéta jelentősen növeli mieloperoxidáz aktivitását a szívben és az aortában. Fokozott testmozgással ezek a kedvezőtlen hatások kivédhetők.

A szerző megfigyelése alapján II. típusú diabetes mellitus patkánymodellben a miokardiális infaktus méretét a testmozgás mérsékelte, amit a szív és az aorta cNOS és a szív hem-oxidáz aktivitásának növekedése kísért.

Érdekes felfedezés, hogy a fizikai inaktivitás mellett a hím állatok szívfunkciója nagyobb mértékben romlott a nőstény állatokhoz képest. A szívfunkció javulása szembetűnőbb volt

idős hím állatokban rendszeres testmozgást követően az infarktusos terület méretének vonatkozásában az iszkémiás sérülésnek kitett szervekben. Az előnyös változásokat a Comt és Ogn gének expressziójának csökkenése és a Pcp4 gén expressziójának növekedése kísérte a miokardiumban.

A *Diskusszió* c. fejezet az eredményeket az eddigi ismeretek kontextusában tárgyalja és értelmezi. A *Következtetések* c. fejezet eredményeken alapuló, mértéktartó megállapításokat tartalmaz, melyek közül számos megfigyelés a rendszeres testmozgás új kardioprotektív hatásait igazolja.

A tudományos munkához kapcsolódóan a következő kérdések vetődnek fel:

1. A rendszeres testmozgás kardioprotektív hatása a hem-oxidáz enzimrendszer fokozott aktiválásán kívül más patomechanizmus útján is képes csökkenteni az oxidatív stresszt?
2. Van-e közvetlen összefüggés a szív bal kamrájában kimutatott hem-oxidáz enzimrendszer aktiválódása és expressziója, valamint a vizsgált proinflammatorikus citokinek (TNF- $\alpha$ , és IL-6) emelkedett szintje között ösztrogénhiányos patkányokban?
3. A kardiovaszkuláris betegségek megelőzése céljából milyen mértékű aerob fizikai terhelést javasol idős korú férfiak számára, és miért?
4. A rendszeres testmozgáson kívül ismer-e egyéb módszert vagy szereket melyek a hem-oxidáz enzimrendszer expresszióját növelik? A fizikai aktivitáshoz képest a statinok milyen mértékben képesek stimulálni a hem-oxidáz enzimrendszert?
5. Képes-e az ösztrogén a hem-oxidáz enzimrendszer aktiválására? Ha igen, akkor menopauzában alkalmazott ösztrogénpótlásnak lehet-e egyik társjavallata a hem-oxidáz enzimrendszer aktiválása?

Összefoglalva megállapítható, hogy Pósa Anikó számos új és értékes tudományos megfigyelést tett, melyek segítik a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének kutatását, tudományos eredményei elegendőek az MTA doktori cím megszerzéséhez. Ezért a munka elfogadását és annak nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Dr. Rigó János az MTA doktora  
tanszékvezető egyetemi tanár