



**Bírálat Dr. Pósa Anikó: Az ösztrogén hormon, a hem-oxigenáz enzimrendszer és az életmódbeli tényezők prevenciós szerepe a kardiovaszkuláris rendszert érintő folyamatokban című MTA doktori értekezéséről**

Pósa Anikó akadémiai doktori értekezésében összefoglalt eredmények a szív-és érrendszeri megbetegedések hatékonyabb kezeléséhez járulhatnak hozzá. Mivel a kardiovaszkuláris megbetegedések világszerte a vezető halálokok között említendők, így az értekezés kiemelt jelentőségű nemcsak elméleti, hanem gyakorlati szempontból is. A disszertációban leírt megállapítások közel 14 év kutatási eredményeit foglalják össze, és 10 kiemelt cikk képezi az alapját az értekezésnek. Összesen 78 tudományos folyóiratcikket jelentetett meg ezen a tudományterületen a Jelölt, amely intenzív és kiemelkedő kutatási és publikálási aktivitást jelent. Sok közlemény a kardiovaszkuláris tématerületen publikáló hazai és nemzetközi kutatókkal való együttműködésekben jött létre.

**Formai értékelés:**

A dolgozat 160 oldal terjedelmű és rendkívül logikusan felépített. Az irodalmi áttekintésben a Jelölt 332 publikációt dolgoz fel, amely megfelelően reprezentálja a szakirodalmi tájékozottságát és alaposágát, valamint megalapozza a kutatási eredmények kritikus értékelését és a következtetések levonását. Kiemelem a 4 összefoglaló ábra bemutatását, amely alkalmas arra, hogy a tématerületen ezidáig publikált legfontosabb eredményeket összefoglalja.

**Formai észrevétel:**

A jobb követhetőség érdekében az anyagok és módszerek fejezetben az alkalmazott mérési módszereket egy összefoglaló táblázatban érdemes lett volna bemutatni.

**Szakmai, tartalmi értékelés:**

A disszertációnak 10 fontos, rendkívül logikusan leírt célkitűzése van, mindegyik szorosan kapcsolódik az értekezés témaköréhez, az ösztrogén hormon, a hem-oxigenáz enzimrendszer és az életmódbeli tényezők prevenciós szerepének vizsgálatához a kardiovaszkuláris rendszert érintő folyamatokban. Az *anyagok és módszerek* fejezetben ennek



a 10 kutatásnak a kísérleti elrendezését és az alkalmazott modellekhez tartozó mérési módszereket mutatja be precízen és alaposan, de nem terjengősen.

Az **eredmények** fejezet szintén 10 részre tagolódik, ezeket a kutatási eredményeket elemzi a Jelölt 45 darab jól szerkesztett és részletes magyarázó szöveggel ellátott ábra segítségével. Kiemelem, hogy ezáltal az ábrák önmagukban is értelmezhetők. Nagy értéke a disszertációk a tömören megfogalmazott tartalom, mindegyik fejezetben.

A **diskusszió** részben szintén a 10 kutatás részletes elemzése következik, a rendelkezésre álló nemzetközi kutatási eredmények összehasonlításával, a saját kutatási eredményeknek a nemzetközi kutatási eredményekhez történő viszonyítása által (mit tesz hozzá a saját eredmény a nemzetközi kutatásokhoz, mennyiben újszerű az önálló vizsgálati eredmény, miért történt a vizsgálat, valamint ki van vastagítással emelve az önálló, új megállapítás).

### **A disszertáció újdonságértéke és tudományos eredményei:**

A Jelölt *elsőként mutatta ki* a HO enzimrendszer emelkedett expresszióját és aktivitását nőstény patkányokban, rámutatva a nemi dimorfizmus jelentőségére és a kardiovaszkuláris kockázat csökkenthetőségére. Elsőként alkalmaztak HO enzim inhibitorot annak érdekében, hogy megállapítsák a HO enzimrendszer szexuális dimorfizmus és ösztrogén moduláció kapcsolatát.

*Elsőször mutatták ki* a HO aktivitás ösztrogénszinttel összefüggő változását, valamint ennek hatásait a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterekre, valamint az életkor, az öregedés hatását is vizsgálták.

Vizsgálatainkban *elsőként mutatták ki azt*, hogy a hosszabb idejű (6 hetes) aerob jellegű testmozgásban az MMP-2 aktivitás megváltozása befolyással lehet a kardioprotekcióra. A kísérleti elrendezés is újszerű volt. Szintén *elsőként vizsgálták* az elhízás, az antioxidáns/oxidáns állapot és a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok háttérben lévő patomechanizmusokat, ösztrogén hiányos és magas triglicerid tartalmú diétán tartott patkányokon. *Elsőször vizsgálták* az MPO enzim aktivitás változását ösztrogénhiányos állapotokban és komplex vizsgálati elrendezésben. Megállapították, hogy a 6 hetes rekreációs testmozgás mérsékelte a miokardiális infarktus méretét cukorbeteg patkányokban, ez szintén *elsőként vizsgált* eredmény volt. Igazolták még, hogy a HO enzimrendszer fokozott aktivitása és expressziója közvetíti a kardioprotektív hatást, ennek a mechanizmusnak a molekuláris háttérét is részletesen leírták. Az öregedési folyamatokban a testmozgásnak protektív hatása



van, *először mutatták ki* a nemi különbségeket a gének és fehérjék (Comt, Ogn, Pcp4, Esm1) expressziójában.

Szintén *új megállapítás*, hogy az ISO indukált oxidatív stressz heregyulladásához és a hormonális egyensúly felborulásához vezethet, ez megnevezhető a férfi meddőség egyik okának is. Viszont az úszás kedvező hatású volt, ennek a biokémiai hátterét is feltárták. Klinikai eredményekkel összhangban áll az a megállapítás amely szerint a magasabb MPO szintű betegeknek nagyobb a kardiovaszkuláris események, a reperfüzió utáni szív működési zavarok és a kedvezőtlen remodelling kockázata. Ezeket a megállapításokat jobban illeszkedő malacmodellen vizsgálták. Kifejezetten fontos, klinikai gyakorlatban is *azonnal használható eredménynek* tekintem a paclitaxel hatásosságának vizsgálatát DEB alkalmazásakor. A 30 másodperces ballonfelfújási idő csökkent a gyógyszer szisztémás keringésbe jutását, viszont mégis hatékony szöveti koncentráció érhető el.

**Összességében** a preklinikai eredmények jelentősen hozzájárulnak a HO enzimrendszer, és a nemi dikroizmus kardiovaszkuláris prevencióban betöltött szerepének tisztázásához. A további levont következtetések alkalmasak arra, hogy az életmódbeli tényezők prevenció szerepe is alátámasztott legyen.

A disszertáció gyakorlati jelentőségét a kutatási eredményekből levonható fontos következtetések primér és szekunder prevencióba történő beépítésében látom.

### **Kutatáshoz kapcsolódó kérdéseim:**

A kutatási eredmények főként preklinikai állatkísérletes eredményeken alapulnak.

1. Ezek alapján milyen humán klinikai vizsgálati tervet lehet elkészíteni annak érdekében, hogy a preklinikai fontos megállapítások humán klinikai eredményekkel is alátámasztottá váljanak?
2. Milyen evidencia szintű bizonyítékot eredményezhetnek ezek a klinikai vizsgálatok?
3. Hogyan lehet ezt majd akár a kardiovaszkuláris irányelvekben is alkalmazni?

**Összefoglalva megállapítom**, hogy Dr. Pósa Anikó akadémiai doktori értekezésében nagy mennyiségű kutatási munkáról számol be, amelyek elsőként végzett és újszerű kutatási eredmények. Az elvégzett munka mennyisége és minősége messzemenően megfelel az MTA doktori cím követelményeinek. Az értekezés kutatási módszerei, eredményei és következtetései



hitelesek. A mű valamennyi tézisét elfogadom új tudományos eredményként. A dolgozat nyilvános vitára bocsájtását és sikeres megvédése esetén az akadémiai doktori cím odaítélését egyértelműen javaslom és támogatom.

Debrecen, 2024. augusztus 21.



Prof. Dr. Bácskay Ildikó  
tanszékvezető egyetemi tanár, Dékán  
DE Gyógyszerésztudományi Kar