

Bírálat

Dr. Juhász Béla: „Természetes forrásból származó bioaktív anyagok és derivátumaik hatásainak vizsgálata kardiovaszkuláris, illetve metabolikus betegségek preklinikai modelljein”

című MTA doktori értekezéséről

Bíráló: Dr. Harangi Mariann

Általános bírálat

A jelölt főként a Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyógyszerhatástan-Biofarmácia Tanszékén, majd a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetében végzett több mint két évtizedes kutatómunkáját foglalja össze az MTA doktori értekezésében, mely a napjainkban is kiemelten fontos, első számú halálozási kóroki tényezőként számon tartott kardiovaszkuláris és anyagcsere betegségek preklinikai modelljein végzett széles körű vizsgálatainak eredményeit mutatja be, utalva a jelenlegi kezelési lehetőségeink korlátaira és a táplálkozástudomány nyújtotta esetleges új terápiás eszközök jelentőségére. Utóbbi kapcsán az ún. funkcionális élelmiszerek szerepe az évek során egyre nő, mivel a kardiovaszkuláris és/vagy anyagcsere betegségek miatt kezelésben részesülő betegek jelenős hányada fenntartásokkal kezeli a nyugati orvoslásban széleskörben alkalmazott, bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményein nyugvó gyógyszeres terápiát, és szívesebben fordul az általa biztonságosabbnak és hatékonynak tartott, természetes eredetű hatóanyagok felé. Ezért a funkcionális élelmiszerekre fókuszáló tudományos kutatások eredményeinek megismerése vitathatatlanul lényeges a betegellátásban résztvevő orvosok, gyógyszerészek és a betegellátásban kulcsszerepet játszó döntéshozók számára egyaránt.

Az értekezés 169 számozott oldalon számol be a jelölt legfontosabb kutatási eredményeiről, melynek megértésében 44 ábra és 10 táblázat nyújt hatékony segítséget. Az irodalomjegyzékben 410 gondosan összeállított közlemény hivatkozása szerepel. A doktori mű alapjául 15, rangos nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény szolgál, melyek közül 4 esetben a jelölt első szerzőként, 8 esetben pedig utolsó szerzőként szerepel. A jelölt emellett nagyszámú egyéb, elsősorban nemzetközi közlemény és 3 könyvfejezet szerzője, melyekre összesen 2168 független hivatkozás érkezett az értekezés benyújtásának dátumáig. Hirsch indexe 27, mely utal a folyamatos és színvonalas tudományos tevékenységre.

Részletes bírálólat

A jelölt a Bevezetés fejezetben 21 oldalon részletes irodalmi áttekintést nyújt a diszlipidémia és az atherosclerosis kialakulásáról, jelentőségéről és kezelési lehetőségeiről, a mitokondriális és vaszkuláris 9A típusú foszfodiészteráz upreguláció szív- és érrendszeri kórképekben betöltött szerepéről, a statin, a resveratrol, a bromelain, a niacinhoz kötött bróm-komplex formula hatásairól, a görögszéna, meggy és medvehagyma komponenseiről, a pulmonális artériás hipertenzió kialakulásának okairól és klinikai jellemzőiről és az O-(3-piperidino-2-hydroxy-1-propyl) nicotinic amidoxime (BGP-15) eddig ismert hatásairól. Az egyes alfejezetek mondanivalóját remekül illusztrálják az alfejezetekhez készült összefoglaló ábrák.

A Célkitűzések fejezetben 10 pontban kerültek megfogalmazásra a kutatás legfontosabb sarokpontjai, tömören és világos módon.

Az Anyagok és módszerek fejezet részletesen mutatja be az alkalmazott módszereket, melyek száma és sokrétűsége igen imponáló, és demonstrálja a jelölt széleskörű metodikai jártasságát a kisállatmodellek (patkány és nyúl) és preparátumok, különböző eszközös, képalkotó, szövettani, immunhisztokémiai, és laboratóriumi módszerek alkalmazásában. Különösen figyelemre méltó az echocardiographiás vizsgálatok alkalmazhatósága, mely túlmutat a hasonló kutatások esetén általánosan megjelölt mérési adatok szintjén, hiszen számos ritkán mért paraméter is meghatározásra került. Az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelőek. A kutatásetikai engedélyek minden kísérletsorozat esetén megfelelő módon feltüntetésre kerültek.

Az eredmények fejezet összesen tíz alfejezetre bontva, igen részletesen foglalja össze a legfontosabb eredményeket, megfelelő minőségű ábrákkal illusztrálva azokat.

A megbeszélés fejezet mértéktartó és kritikus módon értékeli a kapott eredményeket, jól elhelyezi azokat a szakirodalomban leírtakhoz viszonyítva, és megadja a lehetséges magyarázatokat a felvetődő további kérdésekre.

A Következtetések fejezet tíz pontban tárgyalja az új eredményeket.

Rendkívül hasznos a Transzlációs szempontok és jövőbeli irányok fejezet, mely rámutat az állatmodellek alkalmazhatóságának előnyeire, de azok korlátaira is.

Az értekezés nyelvezete olvasmányos, jól követhető, az írásmód egységes, dicséretes módon az ábrák is következetesen magyar nyelvű feliratokkal ellátottak.

Formai és tartalmi megjegyzések

A Következtetések fejezet foglalja össze, kissé terjengősen az új eredményeket, melyeket Új eredmények címmel, talán kissé tömörebben lett volna célszerűbb felsorolni. Meg kell azonban jegyezni, hogy ez a feladat kétségtelenül nem egyszerű az elvégzett munka szerteágazó jellege és az eredmények sokszínűsége miatt.

A Transzlációs szempontok és jövőbeli irányok fejezetben esetleg megemlíthető lett volna a funkcionális élelmiszerek jövőbeni szerepe a kardiovaszkuláris prevenció és terápia területén.

Kérdések

1. Ahogy azt a szerző a Transzlációs szempontok és jövőbeli irányok fejezetben is megjegyzi, nem minden állatfaj egyedei alkalmasak az atherosclerosis kutatások szempontjából. Mi a véleménye a jelöltnek a sertés, ezen belül a kisméretű sertésfajok alkalmazhatóságáról ezen a területen?
2. A funkcionális élelmiszerek egyre nagyobb népszerűségnek örvendenek világszerte. Jelenthet e problémát a klinikai alkalmazás során, hogy az adott élelmiszer valós hatóanyagtartalma (pld. vörösborok esetén a resveratrol) elérést mutathat a különböző termékekben? A hatóanyag kivonatok esetén pedig biztosak lehetünk-e a megfelelő minőségben, különösen az étrendkiegészítőként beszerezhető termékek esetén?
3. A resveratrollal végzett vizsgálatok is igazolták, hogy a statin és resveratrol kombinált terápia alkalmazása eredményesebb, mint egyik vagy másik alkalmazása monoterápia formájában. A betegek statinokra vonatkozó már-már legendásan rossz adherenciája esetleg javítható lehetne-e akkor, ha a betegek eleve kombináltan kapnák azt egy általuk sokkal inkább elfogadható terápiával?
4. A vizsgált bioaktív anyagok közül több esetén is igazolódott a posztisztkémiás szívizom károsodás mértékének csökkenése. Elméletileg lehetséges-e a vizsgált hatóanyagok kombinált alkalmazása? Potencírozhatják-e esetleg ezen vizsgált hatóanyagok egymás hatékonyságát?
5. A medvehagyma rendelkezik antithrombotikus aktivitással, ezért véralvadásgátló szerekkel együtt fogyasztása nem javasolt, mert a vérzés kockázatát fokozza. Ugyanezért nem ajánlott a fogyasztása műtétek előtt, ill. a nem szteroid véralvadásgátlót, gyulladáscsökkentőt szedő betegek számára. A liofilizátumnak van-e ilyen hatása? Korlátozhatja-e ez esetleg a klinikai alkalmazhatóságot?

A bíráló által a legfontosabbnak tartott eredeti kutatási eredmények a következők:

1. A resveratrol NO mediáltan indukálta a Trx-1, HO-1 és VEGF expressziót diabéteszes miokardiumon, emellett csökkentette a vércukorszintet és a kardiomiociták apoptózisának mértékét STZ-kezelt patkánymodellen.
2. A koleszterindús táplálkozás okozta miokardiális komplikációk HC patkánymodellen, mint a megnövekedett infarktusos terület, az apoptózis mértéke, a károsodott angiogenesis javíthatók resveratrol kezeléssel, valamint a statin és resveratrol kombinált terápia alkalmazása esetén eredményesebbnek bizonyul HC-miokardium kezelésében, mint a statinok önmagukban.
3. Az intraperitoneális Br kezelés kardioprotektív hatást biztosít globális I/R modellben, melynek során a Br hatására javult a kamra posztisztkémias felépülése, és csökkent az elhalt terület mérete, valamint az apoptózis mértéke az Akt-FOXO jelátviteli kaszkád aktiválódásán keresztül iszkémia/reperfúziós patkánymodellen.
4. Az Ef kezelés hatására a szívfunkció jelentős posztisztkémias javulása, az infarktus nagyságának csökkenése, valamint a ATP és kreatin-foszfát (CP) szintek emelkedése igazolódott iszkémia/reperfúziós patkánymodellen. E hatás hátterében a fokozott HSP-25, -32, és -70 expressziója, valamint az AMPK fokozott foszforilációja állhat.
5. A meggymag-kivonat (SCSE) alkalmazásának hatására a posztisztkémias szívfunkciók javultak, a szérumszintje, az ateroszklerotikus plakk és az infarktus területe csökkent, a szívműködés COX aktivitása, valamint a COX III és HO-1 expressziója jelentős mértékben megemelkedett iszkémia/reperfúziós hiperkoleszterinémias nyúlmodellen.
6. A medvehagyma liofilizátum (WGLL) hatására javult a jobb kamrai funkció; a szisztolés csúcssebesség, valamint fokozódott az aorta és koszorúér áramlás és csökkent az atheroszklerotikus plakk mérete HC kezelt nyúlmodellen. Emellett fokozódott a HO-1 expressziója, illetve csökkent a SOD-1 fehérjetermelés, valamint a szérumszintje ApoB és LDL-C szintje.
7. A monokrotalin-indukálta PAH modellben megfigyelhető jobb kamrai szívfunkció károsodását a TAPSE érték csökkenése tükrözte, viszont a WGLL, valamint a pozitív kontrollként alkalmazott sildenafil javította ezt a paramétert. A medvehagyma liofilizátum növelte a PAH csoportban megfigyelhető csökkent aorta kiáramlást és lökettérfogatot, emellett a szívfrekvenciát is fokozta. A WGLL és sildenafil mind a jobb kamrai hipertrófiát, mind az érfal megvastagodást meg tudta előzni. WGLL hatására a

sildenafilal szemben nem változott a jobb kamrában a PDE5 expressziója, ami arra utal, hogy a medvehagyma kardioprotektív hatását nem a PDE5 útvonal gátlásán keresztül fejtí ki.

8. A diosgenin és a görögszéna extraktum magas zsír- és cukortartalmú étrenden tartott metabolikus szindróma patkánymodellen megakadályozta a diéta által kiváltott endothel diszfunkciót és a redox változásokat. Mivel a görögszéna-kezelés alacsonyabb acetilkolin-koncentráció mellett hatékonyabb volt, mint a diosgenin-kezelések, a görögszéna esetén a diosgeninen felül más összetevők is hozzájárulhatnak a jótékony hatáshoz. A kezelés hatására mind az oxidált, mind a redukált glutation szintje lecsökkent, ezen felül a diosgeninnel és görögszénával kezelt állatokban a kontroll csoportokhoz képest szignifikánsan csökkent a glutation-reduktáz szintje, ami a diosgenin antioxidáns hatására utal.
9. 12 hetes kezelési periódus végén a BGP-15 hatékonyan javította a diasztolés szívműködést a Goto-Kakizaki diabétesz modellben, és valószínűsíthető, hogy kardioprotektív hatását a SERCA/foszfolambán útvonalon keresztül képes kifejteni.
10. Hiperkoleszterinémiás nyulak echokardiográfiás mérései kimutatták, hogy a koleszterindús diéta számos ponton károsította a szívműködést, főként a diasztolés funkció terén. Morfológiailag hiperkoleszterinémia hatására megnőtt a szív és a bal kamra tömege. A bal kamrából elvégzett Western blot analízis a PDE9A és PKG1 emelkedését mutatta ki hiperkoleszterinémiás nyulakban. A VASP, és a foszforilált VASP mennyisége is nőtt, a foszforilált és nem foszforilált VASP aránya viszont nem, amelynek a hátterében az állhat, hogy az upregulált PDE9A korlátozza a cGMP/Protein Kináz G kardioprotektív útvonal bekapcsolását. Humán pitvari trabecula modellen végzett izolált szerves vizsgálataink igazolták, hogy a BGP-15 dózisfüggő módon a pitvari izomzaton negatív inotróp hatást vált ki, melynek maximális mértéke a szerkezetileg hasonló propranolol hatásához mérhető volt.

A bíráló egyértelműen úgy véli, hogy Dr. Juhász Béla MTA Doktori értekezése önálló eredményekkel gazdagította a tudományt, fontos új adatokkal szolgált a még mindig jórészt feltáratlan természetes forrásból származó bioaktív anyagok és derivátumaik hatásainak megismerésében kardiovaszkuláris, illetve metabolikus betegségek esetén, olyan preklinikai modelleken, amelyek bizonyítottan alkalmasak e betegségek pathomechanizmusának jobb megértésére. A jelölt tudományos teljesítménye minden tekintetben megfelel az MTA által

támasztott követelményeknek. Kiemelendő a jelölt utánpótlás nevelésben kifejtett hatékonysága, fokozatot szerzett PhD hallgatói közül hat esetben egyéni és két esetben megosztott témavezetői feladatot látott el, jelenleg három további hallgató témavezetője.

Számára a MTA doktora cím odaítélését egyértelműen támogatom és javaslom.

Debrecen, 2025. március 31.

Tisztelettel:



Dr. Harangi Mariann

egyetemi tanár