



Opponensi bírálat

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

MTA doktori értekezéséről

Juhász Béla, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet egyetemi tanára. 2001-ben szerzett gyógyszerész diplomát, 2004-ben PhD fokozatot, 2013-ban habilitált. Szakvizsgát szerzett 2005-ben Gyógyszerhatástan, 2014-ben Kórházi-Klinikai Gyógyszerészet és Gyógyszertár üzemeltetés-vezetésből. 7,5 fő PhD hallgató szerzett hivatalosan fokozatot a témavezetése alatt.

A doktori mű beadásakor (2024.04.04.) mintegy 114 tudományos közlemény szerzője, független idézeteinek száma 2161, Hirsch index: 27.

A disszertáció témája nagyon heterogén, de a szerző által adott cím, vagyis a „*Természetes forrásból származó bioaktív anyagok és derivátumaik hatásainak vizsgálata kardiovaszkuláris, illetve metabolikus betegségek preklinikai modelljein*” átfogja a bemutatott témaköröket.

A mű alapjául 15 publikáció szolgál, melyek közül 3 eredeti közleménynek és egy összefoglaló közleménynek az első, 8-nak utolsó szerzője Juhász Béla. Közlemények közül 5 db D1, 10 db Q1 besorolású, 7 db Q1-es közlemény MDPI kiadású.

A szerző azt a nehéz feladatot vállalja magára, hogy adekvát kérdésfeltevések és nemzetközileg ismert, elfogadott *in vitro* és *in vivo* metodikák segítségével igazolja a természetes forrásból származó bioaktív anyagok és derivátumaik hatásait kardiovaszkuláris, illetve metabolikus betegségek állatmodelljeiben. A dolgozat erőssége, hogy *in vivo* patkány és nyúl modelleken tanulmányozza a hatóanyagokat. Főleg koleszterin-etetéssel kiváltott, illetve diabéteszrel járó metabolikus elváltozások keringési hatásait vizsgálja. A dolgozat gyengesége, hogy az alkalmazott természetes forrásból származó bioaktív anyagkeverékek, kivonatok analitikája, kémiai vizsgálatai kevésbé kidolgozottak. Pl. a meggy-magkivonatról nem derül ki, milyen aktív anyagokat tartalmaz, a medvehagymánál csak az alliin említi, mint aktív vegyületet.

A doktori mű célkitűzései a következők voltak:

1. A **resveratrol** antidiabetikus és kardioprotektív hatásának vizsgálata STZ-vel kiváltott diabétesz modellben. A hiperkoleszterinémia hatásának követése a szívizomzat funkcionális paramétereire és angiogenezisére iszkémia/reperfúziós körülmények között, valamint a resveratrol, a statin, illetve ezek kombinációi lehetséges protektív hatásainak vizsgálata.
3. A **bromelain** hatásának vizsgálata a szívfunkcióra, az infarktus méretére és az apoptózis mértékére iszkémia/reperfúziós károsodást követően.
4. **Niacinhoz kötött króm-komplexet és ashwagandha kivonatot is tartalmazó Energia formula (Ef)** készítmény hatásának vizsgálata a kardiális funkciókra és biokémiai paraméterekre iszkémia/reperfúziós modellben.
5. A **meggy-mag kivonat** hatásának megismerése koleszterindús diétával kiváltott szívbetegség modellben, illetve iszkémia/reperfúziós folyamat során.
6. A **medvehagyma-kivonat** lehetséges kardioprotektív szerepének vizsgálata koleszterinnel kiváltott szívbeteg állatmodellben. A medvehagyma hatásának értékelése monokrotalinnal kiváltott pulmonális artériás hipertónia patkánymodellben.
8. A **diosgenin és a görögszéna** hatásának vizsgálata az endotél funkcióra magas zsír- és cukortartalmú diéta mellett.
9. A **BGP-15** hatásainak vizsgálata genetikai cukorbeteg állatmodellben, különös tekintettel a kardiális és vaszkuláris paraméterekre. Aterogén étrenddel kiváltott hiperkoleszterinémiában bekövetkezett változások értékelése a szívfunkcióban és biokémiai paraméterekben, különös tekintettel a PDE9A expresszióra.

A disszertáció szerkezete:

Kétoldalasan nyomtatott bekötött példányt kaptam bírálatra, melynek érdemi része 128 oldal, ebből 20 oldal bevezetés, célkitűzés, 20 oldal módszertan, 52 oldal az eredmények ismertetése, 32 oldal a diszkusszió, következtetések, transzlációs szempontok, jövőbeli irányok.

A köszönetnyilvánítás szokatlanul hosszú, 5 oldalt tesz ki, ami azt jelenti sokan segítették a pályázót eddigi tudományos munkájában. A dolgozatban 44 magyar nyelvű ábra és 10 táblázat található. Az értekezéshez felhasznált irodalmi hivatkozások száma 410.

Formai kifogások:

Fő probléma, hogy a kötelező elemek közül hiányzik a tézispontok összefoglalása, vagyis, hogy a jelölt mit kíván elfogadtatni originális, új eredményeknek munkássága alapján. Ez nagy nehézségek elé állítja a bírálót, aki megpróbálja a következtetések fejezetből kihámozni a lényegét. Kérem a pályázót, hogy az írásbeli válasz mellett a védésen elhangzó előadásában is mutassa be az összefoglalót!

Az ábrák minősége, formája nem egységes, sokszor elmosódottak a képek és a szöveg is. Ez főleg a szövettani és egyéb morfológiai ábrák esetén zavaró. A mértékegységeket nem egységesen használja, pl. a vércukorszintek vagy mg/dl vagy mmol/l formában vannak feltüntetve.

A bevezetésben bemutatott ábrák esetében nem tüntette fel az ábrák forrását illetve hiányoznak a referenciák a bevezetésből.

A dolgozat szövege nagyrésztben originális, viszont vannak teljesen azonos ábrák, táblázatok és ábraszövegek Kozma Mariann PhD értekezésében publikáltakkal.

Azonos ábrák és táblázatok a két dolgozatban:

Juhász Béla – MTA Doktori Értekezés		Kozma Mariann – PhD Értekezés	
Oldalszám	Ábra/táblázat száma	Oldalszám	Ábra/táblázat száma
82.	29.	44.	13.
83.	30.	46.	15.
84.	31.	48.	17.
87.	32.	45.	14.
88.	33.	50.	18.
89.	34.	47.	16.

Részben azonos táblázatok a két dolgozatban:

Juhász Béla – MTA Doktori Értekezés		Kozma Mariann – PhD Értekezés	
Oldalszám	Ábra/táblázat száma	Oldalszám	Ábra/táblázat száma
85.	3.	51.	6.
86.	4.	43.	5.

Kérdések, megjegyzések az egyes fejezetekhez:

1. A resveratrol antidiabetikus és kardioprotektív hatásának vizsgálata:

A 33. oldalon, a resveratrol és statinok hatásai hiperkoleszterinémás patkány modellen paragrafus nehezen érthető, összekeveredett két metódus leírása. A 6. ábra esetében az L-

NAME kezelés nem mérsékelte, hanem teljesen kivédte a rezveratrol-mediált vércukor csökkenést az ábra szerint. A 8. ábrán átcúsúzott az ábramagyarázat, ráadásul az oszlopok jelölése 1, 2, 3..., így nehezen követhető, jobb lett volna, ha legalább rövidítésekkel jelöli az egyes oszlopokat. Ugyanez a probléma a 9. 10. ábra esetében.

2. A meggy-mag kivonat hatása koleszterindús diétával kiváltott szívbetegség modellben, illetve iszkémia/reperfúziós folyamat során.

A dolgozatban szerepel a meggy-mag kivonat jótékony hatása koleszterinnel dúsított táppal etetett nyulakban. Szignifikáns javulást tudtak kimutatni a szív funkcionális paramétereiben, a koleszterin szintben, és az infarktusos terület csökkenésében a meggy-magkivonat hatására.

Arra nem kapunk választ, hogy mit tartalmaz a meggy-mag kivonat, mik az aktív hatóanyagai, mi ezeknek a vegyületeknek a molekuláris mechanizmusa. Miért éppen a meggy-magkivonatot választották? Különbözik ez az egyéb csonthéjas gyümölcsök magjától összetételében, vagy esetleg más gyümölcsök (cseresznye, barack) magkivonatának is vannak ilyen jótékony hatásai? Elemezték-e a meggy-magkivonat összetételét? Lett-e ezeknek a kísérleteknek folytatása, meddig jutott a kutatás? Milyen gyakorlati haszna lehet a kísérleteknek?

3. A medvehagyma-kivonat kardioprotektív szerepének vizsgálata koleszterinnel kiváltott szívbeteg állatmodellben. A medvehagyma hatásának értékelése monokrotalinnal kiváltott pulmonális artériás hipertónia patkánymodellben.

A medvehagyma 0,26 % alliint tartalmaz az analitikai mérések szerint. Más aktív hatóanyagot nem említ a medvehagyma liofilizátumban. Azt gondolja, ez a fő hatóanyag? Milyen specifikus célmolekulákat feltételez, ahol az alliin kifejti hatását? Mi lesz az alliinból az alliináz enzim hatására? Mi a molekuláris mechanizmusa a képződő vegyületeknek, hogyan fejtik ki kardioprotektív hatásukat?

4. A diosgenin és a görögszéna hatásának vizsgálata az endotél funkcióra magas zsír- és cukortartalmú diéta mellett:

Érdekeselek a görögszénával, illetve diosgeninnel foglalkozó fejezetek. A szerző igyekszik bemutatni a növény fő hatóanyagait, a trigonellint, 4-hidroxi izoleucint, galaktomannánt, kumarinokat, flavonoidokat, polifenolokat, illetve a szaponinok közül a diosgenint. Talán ez a sok aktív anyag az oka, hogy a görögszéna a bevezetőben idézett adatok szerint szinte minden betegségre (diabétesz, elhízás, hiperkoleszterinémia, krónikus gyulladás, daganatos betegségek stb.) jótékony hatással van. Ismer-e a pályázó olyan kontrollált humán vizsgálatokat, melyben

kimutatták a növény vagy valamelyik alkotórésze szignifikáns terápiás hatását valamilyen indikációban?

A BGP-15 hatásainak vizsgálata genetikai cukorbeteg állatmodellben, különös tekintettel a kardiális és vaszkuláris paraméterekre.

A BGP-15-tel kapcsolatos közlemények fogadtatása igen megosztó a kutatói közösségben. A szerző a bevezetésben az írja: „A gyógyszerjelölt inzulin-érzékenyítőként belépett klinikai fázisba és humán páciensekben fokozta a szövetek inzulin-érzékenységét.” (minor megjegyzés: a páciensek esetében felesleges a humán jelző). Mit tud klinikai vizsgálatok eredményeiről?

Saját vizsgálataiban kimutatta, hogy a BGP-15 nem csökkenti szignifikánsan a vércukorszintet és az inzulin rezisztenciát sem Goto-Kakizaki diabéteszes patkányokban. Hogyan magyarázza ezt az ellentmondást?

Kérem, mutassa be a Goto-K állatok jellemzőit! Magyarázza el, mi a HOMA index, és hogyan történik a kiszámolása!

Kísérleteiben bemutatja a BGP-15 diasztolés funkciót javító hatását GotoK patkányokban. Milyen molekuláris mechanizmusokkal magyarázható ez a hatás?

Mik a BGP-15 fő molekuláris támadáspontjai? Milyen egyéb indikációkban merült fel a használata?

Hogy állnak ezek a kutatások? Vannak meggyőző klinikai adatok? Milyen mellékhatások prediktálhatók a BGP-15 terápiával kapcsolatban?

6. Aterogén étrenddel kiváltott hiperkoleszterinémiában bekövetkezett változások értékelése a szívfunkcióban és biokémiai paraméterekben, különös tekintettel a PDE9A expresszióra.

A PDE9A expressziója jól ismert az agyban. 2008-ban közölték először, hogy a BAY 73-6691 szelektív PDE9A gátló jó lehet Alzheimer kór kezelésére. (van der Staay FJ, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, et al. (October 2008). "The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents". *Neuropharmacology*. 55 (5): 908–18. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.005. hdl:1874/32084. PMID 18674549. S2CID 24171186.)

Mit tud a szelektív PDE9A gátlók fejlesztéséről, kísérletes adairól és esetleges felhasználásáról a kardiovaszkuláris területen?

Vélemény:

Juhász Béla tudományos munkásságát, közölt publikációit, a rendelkezésemre bocsátott doktori mű és annak összefoglalója alapján elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez. Javaslom a nyilvános vita kitűzését és sikeres védelem esetén a mű elfogadását.

Pécs, 2025. június 15.



Dr. Pintér Erika

egyetemi tanár

az MTA doktora