

Opponensi vélemény Juhász Béla „Természetes forrásból származó bioaktív anyagok és derivátumaik hatásainak vizsgálata kardiovaszkuláris, illetve metabolikus betegségek preklinikai modelljein” című MTA doktori értekezéséről

I. Általános értékelés

A disszertáció teljes terjedelme 169 oldal, mely magába foglalja a több, mint 400 forrást tartalmazó irodalomjegyzéket. A benyújtott értekezés mintegy két évtizednyi farmakológiai kutatómunka eredményeit tartalmazza. A jelölt tudományos munkássága a természetes vegyületek, analógjaik, ill. növényi kivonatok kardiovaszkuláris és metabolikus hatásainak vizsgálatára koncentrálódik. A vizsgált farmakonok egy részét – a növényi kivonatokat és tartalomanyagokat – széles körben használják élelmiszer komponensként vagy étrendkiegészítőként, ugyanakkor ezek farmakológiai tulajdonságaikról viszonylag kevés megbízható adat áll rendelkezésre. A bemutatott kutatási eredmények jelentősége többek között abból is ered, hogy az ilyen farmakológiai értelemben alulreprezentált testanyagokról ad szofisztikált módszertannal nyert reprodukálható eredményeket.

Az értekezés 15 nemzetközi elismert szakfolyóiratban megjelent közleményre alapul, ezek közül 12-nek a jelölt első vagy utolsó szerzője. A szerző aktív részese a tudományos utánpótlás nevelésének, amit a témavezetésével és nagyrészt az értekezés témájában megvédett 8 Ph.D. disszertáció is mutat.

II. Formai észrevételek

Az értekezés többnyire gondosan szerkesztett, a szerző törekedett a tudományos művek szerkezeti arányainak követésére. Nyelvezete nem maradéktalanul egységes; míg az anatómiai és kórtani kifejezésekben döntően a fonetikus írásmódot alkalmazza (pl. „artéria karotisz” (45. old.), „muscularis disztrófiára” (30. old.)), addig a vegyületek leírásakor indokolatlanul ragaszkodik az angol szövegben megszokott írásmódhoz (pl. diosgenin, sildenafil, resveratrol, statinok). Mindezt helyenként következetlenül; így a xilazin egy oldalon belül is két írásmóddal szerepel (38. old.). Az illusztrációk segítik a leírt tartalom megértését, ugyanakkor kissé zavaró, hogy az oszlopdiagramok stílusukban nem egységesek, néhány ábrán az egyes oszlopok beazonosítása nehézkes (pl. 7. ábra: fehér üres oszlop - pontozott oszlop - széles felfelé átlós oszlop). Nem szerencsés, ha a kezeletlen állapot többféle jelöléssel is látható egy ábrán (pl. 13. ábra: „Control” és „Kon”). Egyes ábrák alacsony felbontással kerültek be az értekezésbe (pl. 14. és 16. ábra), ez különösen zavaró a szövettani felvételek bemutatásakor (pl. 13. ábra).

A mű tartalmaz néhány sajátos szóhasználatot, ami a tartalom megértését nem korlátozza (pl. „találomra 9 nyulat kiválasztottunk” (38. old.), több oszlopdiagram ordinátáján is szerepel a „Tetszőleges egység” (14. ábra)). Egyes módszertani leírások részletesebbek az

indokoltnál, így pl. az antioxidáns kapacitások ismertetése tartalmazza az alkalmazott kit munkaadatainak elkészítését is (52. old.).

Több alkalommal is előfordul, hogy a szerző szövegesen is megadja az egy-egy vizsgálatban kapott átlagértékeket, ám azok mértékegysége nélkül. Ilyen mértékegység nélküli adatok olvashatók többek között az 55. és a 62. oldalon, ez utóbbi helyen a megadott infarktus méretek eltérő tizedes értékekkel szerepelnek.

Az idézett források megadása nem egységes: a legtöbb folyóirat rövidítve szerepel, de van kivétel (pl. 77, 154). A 6. forrásmű (Zhu Y et al.) hiányosan szerepel a műben.

III. Tartalmi észrevételek

A disszertációban bemutatott eredmények egy szerteágazó, de koherens koncepció mentén tervezett, szofisztikált – jellemzően in vivo és ex vivo – kísérleti módszerekkel kivitelezett kutatómunka eredményei. A prezentált munkákat összekötik a vizsgált farmakonok, melyek olyan növényi kivonatok vagy tartalomanyagok, amik valamilyen formában a fogyasztók széles rétegéhez juthatnak el. Ezek kardiovaszkuláris rendszerre és anyagcserére gyakorolt hatásait kutatta a jelölt, eredményei jellemzik a tesztanyagok egészségmegőrzésben, esetleg terápiában mutatott jelentőségét, lehetséges szerepét. Így a kapott eredmények bizonyos értelemben hiánypótlónak tekinthetők.

Kérdéseim, kritikai észrevételeim a következők:

1. A jelölt a görögszéna hatóanyagaként jelöli meg a 4-hidroxi-izoleucint a bevezetésben (22. old.), jöllehet az „egy növény – egy hatásért felelős tartalomanyag” elv nem tartható. A görögszéna az említett aminosav mellett tartalmaz többek között alkaloidokat, szteroid szaponinokat és flavonoidokat (Singh N et al. Food Biosci 46: 101546 (2022), doi: 10.1016/j.fbio.2022.101546).
2. A szerző a rezveratrol hatásait pravasztatinnal kombinációban is vizsgálta, a pravasztatint azonban csak a módszertani leírásban említi (33. old.). A későbbiekben – az eredmények bemutatásakor és azok diszkussziójában – csak statinként, ill. több alfejezetcímben „Resveratrol és statinok hatása”-ként hivatkozik a kezelésre. A sztatinok között jelentős farmakológiai eltérések vannak, így nem célszerű az ilyen általánosítás. Az Eredmények II. alfejezeteinek címei megtévesztőek, mivel csak egy sztatin-típusú hatóanyagot alkalmaztak.
3. Több esetben szokatlan és nehézkes a szignifikanciát jelző markerek értelmezése. Pl. a 6. ábra szövegében: „†p<0,05 3., 4.,5., csoport vs 2. csoport”, ám a marker csak a 3. oszlopon szerepel. Ugyanezen ábra bal oldali részén nem szerepelnek statisztikai markerek, jöllehet a 2-5 csoportok adatai markánsan eltérnek az egészséges állatok értékeihez viszonyítva.

4. A szerző több alkalommal is statisztikailag nem szignifikáns eltéréseket tárgyal. Így pl. a noradrenalinra adott vaszkuláris válasz kapcsán a nem szignifikáns eltérés lehetséges okát is leírja (90. old.). Hasonló értelmezés olvasható a „BGP-15 hatása az endotél-függő vazorelaxációra” c. fejezetben (95. old.). Ezek nem felelnek meg annak az általánosan elfogadott farmakológiai alapelvnek, miszerint a beavatkozásnak csak akkor van értelmezhető hatása, ha az szignifikáns mértéket ér el.
5. Mi indokolta, hogy eltérő ketamin/xilazin dózisokat alkalmaztak a meggymag-kivonattal és a medvehagyma liofilizátummal kezelt állatok esetében (43. old.)?
6. Mértékegység nélküli adatok szerepelnek a medvehagyma liofilizátum szérum paraméterekre kifejtett hatását bemutató fejezetben (84-85. old.), ill. a 3. táblázatban. Ez azért is zavaró, mert a prezentált lipidológiai paraméterek mg/dl-ben és moláris koncentrációban is fellelhetők a szakirodalomban. Ugyanezen részben a szerző azt írja, hogy „a HDL nyolc nagyságrenddel volt magasabb a HC, és hat nagyságrenddel a HCT csoportban a kezeletlen kontroll nyulak plazmaszintjeihez viszonyítva”. A táblázat adataiból viszont kitűnik, hogy valójában nyolcszoros és hatszoros különbségekről van szó.
7. A Western blot eredmények egy részében egy-egy átlagértékhez igen eltérő párhuzamosok tartoznak. Ilyen pl. a 28. ábrán a hemoxigenáz-1 (HO-1) expressziója a kivonattal kezelt iszkémia/reperfúziós csoportban, vagy a 30. ábrán szintén a HO-1 a HC csoportban. Párhuzamos mérések eredményeinek ilyen mértékű eltérése kérdésessé teszi az adott kísérlet reprodukálhatóságát.
8. A nyúlra adott aterogén diéta kardiológiai hatásaival kapcsolatban tekintélyes szakirodalmi adatállomány áll rendelkezésre – pl. Talini E et al. *Atherosclerosis* 197: 346-354 (2008), doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.024 – így az Eredmények X fejezetben bemutatott eredmények egy része megerősítő jellegű.
9. Nem világos, hogy mi indokolta egy aktív kezelést nem kapó Wistar patkány csoport bevonását a BGP-15 hatásának vizsgálatába, amikor a kezeléseket Goto-Kakizaki patkányokon végezték, és alkalmaztak ugyanilyen kontroll csoportot is. A két törzs közötti metabolikus különbségek jól ismertek a szakirodalomban. Zavaró, hogy az éhomi glükóz eredményeket mmol/l-ben adja meg a szerző (5. táblázat), ugyanakkor a módszertani részben mg/dl-ben adja meg a diabétesz határértékét (33. old.).
10. Ellentmondásosnak tűnik a rezveratrol Akt foszforilációjára gyakorolt hatásának szöveges és grafikus bemutatása. A leírtak szerint a p-Akt szintjében a diabéteszes és nem diabéteszes csoport között nem mutatkozott statisztikailag különbség (58. old.), ugyanakkor az ide vonatkozó 9. ábra felső részén az 1. és 2. csoport között szignifikáns eltérés látható.

11. A 10. ábrán bemutatott eredmények értelmében a rezveratrol növeli a kezelt állatokban a VEGF expresszióját. Tekintettel arra, hogy a tumorterápia egyik körszerű eleme a VEGF gátlása, lát-e a jelölt onkológiai kockázatot a rezveratrol alkalmazásával kapcsolatban? Megítélése szerint felmerülhet-e kedvezőtlen interakció a rezveratrol és a VEGF-antagonisták között?
12. A szerző a bromelain infarktus kiterjedésére és a miokardiális sejtpusztulás mértékére gyakorolt hatásának bemutatásakor szinonimaként használja a sejthalál és a szívizom apoptózisa kifejezéseket (18. ábra), jóllehet a modellezett miokardiális károsodáskor apoptózis és nekrozis egyaránt lejátszódik (Konstantinidis K et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 32: 10.1161/ATVBAHA.111.224915 (2012), doi: 10.1161/ATVBAHA.111.224915).
13. A jelölt az eredmények diszkussziójakor azt írja, hogy rezveratrol „újabb terápiás lehetőséget jelenthet diabéteszes betegek klinikai kezelésében” (109. old.). Pontosan hogyan képzei a növényi vegyület beépítését a rutinszerű ellátásba? Ismer-e erre vonatkozó klinikai vizsgálatot?

IV. Összegzés

Mindezen észrevételek és felvetődött kérdések nem érintik a bemutatott eredmények jelentőségét. Az értekezésből megállapítható, hogy a jelölt a szakirodalom részletgazdag ismeretének birtokában tervezte és végezte különleges módszertani jártasságot igénylő vizsgálatait, közöttük kiemelendő a nagyszámú in vivo, ill. ex vivo kísérlet. Eredményei – melyeket vezető nemzetközi folyóiratokban közölt – alapvető adatokkal gazdagítják tudásunkat a vizsgált növényi kivonatok és természetes vegyületek kardiovaszkuláris rendszerre és anyagcserére gyakorolt hatására vonatkozóan. Mindezek alapján feltétlenül támogatom Juhász Béla MTA doktori értekezésének nyilvános vitára tűzését és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését.

Szeged, 2025. máj. 23.


Dr. Zupkó István, MTA doktora
Szegedi Tudományegyetem,

Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet