

Opponensi vélemény Dr. Borbély Attila „A diasztolés diszfunkció kialakulását meghatározó miokardiális változások a szívelégtelenség különböző klinikai formáiban” című MTA doktori értekezéséről

I. Általános értékelés

A disszertáció teljes terjedelme 195 oldal, mely magába foglalja a 174 szakirodalmi forrást tartalmazó irodalomjegyzéket, a jelölt publikációs listáját, valamint az értekezés alapjául szolgáló 8 legfontosabbnak ítélt közleményt. A benyújtott értekezés mintegy két évtizednyi farmakológiai kutatómunka eredményeit tartalmazza. A jelölt tudományos munkássága a kísérletes kardiológiára, ezen belül a szívelégtelenség patológiájának és farmakológiai befolyásolhatóságának vizsgálatára koncentrálódik. Az alkalmazott ex vivo és in vivo módszerek korszerűek, szofisztikáltak, jelentős metodikai jártasságot igényel. Kiemelendőnek tartom, hogy az ex vivo eredmények egy része humán szívizomból származó preparátumon készült. A bemutatott kutatási eredmények jelentősége többek között abból is ered, hogy a kardiovaszkuláris medicina egyik legnagyobb kihívását célozza, ami az igen jelentős előrelépések ellenére gyógyszeresen kevésbé kontrollálható. Az értekezés 8 nemzetközileg igen elismert szakfolyóiratban megjelent közleményre alapul, ezek közül ötnek a jelölt első vagy utolsó szerzője. Ezen közlemények többsége nemzetközi együttműködésben keletkezett és összesen ezer fölötti független citációt eredményeztek.

II. Formai észrevételek

Az értekezés gondosan szerkesztett, fogalmazása gördülékeny, a szerző követte a tudományos művek szakterületre jellemző szerkezeti arányait. Nyelvezete nem maradéktalanul egységes; a pályázó érezhetően törekedett a napjainkban elfogadott fonetikus írásmód használatára, helyenként nem eléggé következetesen. Így az alapvetően magyarosan írt anatómiai és kórtani kifejezések között olvashatunk archaikusan írtakat is (pl. „tachycardia, „aneurysma”). Ugyanakkor a kémiai elnevezések – hatóanyagok, endogén molekulák – írásakor a szerző gyakran indokolatlanul ragaszkodik az angol szövegben megszokott írásmódhoz (pl. „candesartan”, „levosimendan”, „furosemid”). A neprilizin több írásmóddal is fellelhető egy fejezeten belül, a „Miofibrilláris sűrűség (%)” tengelyfelirat nem következetes a 16. és 17. ábrákon. A disszertációt illusztráló 46 ábra és 3 táblázat logikusan szerkesztett, hatékonyan segíti a leírt tartalom megértését. Szintén a leírtak befogadását támogatja a gyakrabban használt és fontosabb rövidítések jegyzéke, jóllehet a szöveg tartalmaz olyan rövidítést, aminek definíciója csak a mellékelt közleményekben szerepel (ADHP, 31. old.). A szerző az egyik vizsgált hatóanyagot, az EMD-53998 vegyületet egy enantiomer molekulaként jellemzi (24. old.), ami

pontatlan. A tesztanyag ugyanis egy racém vegyület, aminek enantiomerei vannak, és – jelen esetben – eltérő hatásokat hordoznak. Az irodalomjegyzékben szereplő szakirodalmi források megadása nem teljesen egységes, egyes közlemények hiányosan – kötettség, oldalszám, ill. azonosító nélkül lettek – feltüntetve (pl. 102., 160., 164. és 168. forrás).

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 vizsgálatok a szívelégtelenség patomechanizmusának megértéséhez, illetve az állapot korszerű gyógyszeres befolyásolásához adnak értékes eredményeket. Tekintettel arra, hogy a kardiovaszkuláris kórképek világviszonylatban vezetik a mortalitási statisztikákat, és a mű fókuszában álló kórkép, a szívelégtelenség terápiája ezeken belül sem tekinthető megnyugtatónak, a szerző munkássága hozzájárulhat a betegek életminőségét is érintő terápiás előrelépésekhez. Különösen igaz ez a disszertáció innovatív hatóanyagokkal, miozin aktivátorokkal foglalkozó részeire.

A jelölt új tudományos eredményeit a következőkben látom:

1. Kimutatta, hogy a szívelégtelenség két klinikai formájához – HFrEF és HFpEF – a kamrai szívműködés eltérő strukturális és funkcionális károsodásai rendelhetők. Míg az előbbi formára az alacsonyabb miofibrilláris sűrűség és kalcium érzékenység jellemző, addig az utóbbi forma esetén nagyobb passzív feszülést és fokozott kalcium érzékenységet dokumentált.
2. Megállapította, hogy diabétesszel szövődött szívelégtelenség esetén a kamrai kontraktilitást meghatározó tényezők eltérő mértékben jelennek meg a csökkent és a megtartott ejekciós frakcióval diagnosztizált betegekben.
3. Rámutatott, hogy a β -adrenerg antagonisták szívelégtelenség két formájában észlelt eltérő terápiás értéke összefügg az eltérő miokardiális átépüléssel.
4. Megállapította, hogy a titin izoformáinak expressziója és azok foszforiláltsága szívelégtelenségben összefügg a szívműködés kórosan emelkedett passzív feszülésével.
5. Igazolta, hogy a mieloperoxidáz klorinációs aktivitása felelős a szívműködés funkcionális károsodásáért, egyben ez az enzim gátlását egy ígéretes farmakológiai beavatkozási pontként definiálja.
6. Állatkísérletes modellen kimutatta, hogy ösztrogén hiányában fokozódik a szívműködés aktív feszülése, ami összefügg a miofilamentális fehérjék megváltozott összetételével és foszforiláltságával.

7. In vitro és in vivo körülmények között vizsgált innovatív pozitív inotróp szereket, jellemezte az alkalmazott miozin aktivátorok előnyeit és felhívta a figyelmet a széleskörű klinikai alkalmazhatóságuk korlátjaira.

Kérdéseim, kritikai észrevételeim a következők:

1. Egyes irodalmi hivatkozások nem tartalmuknak megfelelően kerültek az értekezés adott részébe. A 43. idézett mű – aminek a pályázó ez első szerzője – a 22. oldalon leírtak szerint a peroxinitrit által indukált miokardiális károsodásról szól, ám ilyen eredmények nem találhatók benne. A 9. oldalon idézett 12. forrásmű gyógyszerrezisztens M. tuberculosis törzsekről szól, nem kapcsolódik az értekezéshez.
2. A módszertani leírások gyakran rövidek, nem tartalmazzák azokat a részleteket, amik a kísérletek pontos megértéséhez, esetleg azok reprodukálásához szükségesek. Különösen érvényes ez a szívizom kollagéntartalmának és az abban felhalmozódott glikációs végtermékek meghatározására. A kutyákból származó, enzimatikusan izolált szívizomsejtek preparálásáról szintén keveset olvashatunk az értekezésben, jóllehet a mellékelt közleményben minden releváns részlet szerepel.
3. A „Strukturális és funkcionális különbségek HFrEF-ben és HFpEF-ben” c. fejezben bemutatott betegek körében az utóbbi csoportban szignifikánsan több beteg szenvedett hipertóniában és obezitásban, mint a csökkent ejekciós frakcióval diagnosztizált betegek között. Ez az eltérés kihathat-e azokra a bemutatott szívizomra vonatkozó funkcionális és strukturális eltérésekre, amiket a szerző a szívelégtelenség altípusaihoz rendel?
4. A szerző a β -blokkolók szívelégtelenségben tapasztalt hatásait összefüggésbe hozza a β_2 -receptorok Gi fehérjén keresztüli jelátvitelével, annak kedvező, antiapoptotikus hatásával (48-49. old.). Valamennyi β -adrenoceptor alapvetően Gs proteinen keresztül szignalizál, nem teljesen feltárt az a folyamat, amelyben a β_2 -receptor Gs-ről Gi fehérjére vált. Az irodalom leginkább G-protein switchingként ismeri a jelenséget, kiváltásában szerepet tulajdonítanak a receptor foszforilációjának. A szerző ismer-e olyan mechanizmust, ami szívelégtelenség esetén fokozná, vagy stabilizálná a β_2 -receptorok Gi-kapcsoltságát?
5. Egyes in vitro kísérletekben előfordult, hogy egy ágenst egy koncentrációban alkalmaztak, és ennek oka nincs megvilágítva a műben. A 10 mM-ban alkalmazott antioxidáns ditiotreitől részlegesen revertálta az MPO-okozta kontraktilis diszfunkciót. Elképzelhető, hogy nagyobb koncentrációban teljes mértékben kivédhető az MPO hatása? A levoszimendan és az EMD-53998 egy koncentrációban volt jelen a 4.7. fejezetben bemutatott vizsgálatokban. Mi alapján választották ki az alkalmazott koncentrációt? Alkalmas-e az egy koncentrációban végzett mérés hatóanyagok összehasonlítására? Ez utóbbi kérdés azért is merül fel, mert a részletesebben vizsgált

omekamtiv mekarbil csak a legkisebb alkalmazott koncentrációban (0,03 μM) eredményezett szignifikáns változást a frakcionális szarkomerhossz rövidülésben. Mi lehet az oka ez utóbbi atípusos koncentráció-hatás összefüggésnek?

6. Kissé félreérthető, hogy a 4.2. keringő glikációs végtermékekről ír a szerző, ám az eredmények humán endomiokardiális biopsziából származó szövettani mintákra vonatkoznak. A 20. ábra B panele szerint a diabétesz csak a vizsgálatba vont szívelégtelen betegek egy részében, csökkent ejekciós frakció esetén okozott szignifikáns glikációs végtermék felhalmozódást. A diabéteszes HFpEF betegek adatai nem tértek el szignifikánsan a nem diabéteszes HFpEF adatoktól. Mi lehet a váratlan eredmény oka?

IV. Összegzés

Mindezen észrevételeim 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 klinikai vizsgálatokat, alkalmazott állatkísérletes modellt és in vitro módszereket. Eredményei – melyeket vezető nemzetközi folyóiratokban közölt – alapvető adatokkal gazdagítják a szívelégtelenség patomechanizmusára és gyógyszeres befolyásolhatóságára vonatkozó tudásunkat. Mindezek alapján feltétlenül támogatom Dr. Borbély Attila MTA doktori értekezésének nyilvános vitára tűzését és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését.

Szeged, 2025. dec. 29.



Dr. Zupkó István, MTA doktora

Szegedi Tudományegyetem,

Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet