



**Válasz ifj. Prof. Dr. Gallyas Ferenc bírálataira**

Nagyon szépen köszönöm Professzor Úr megtisztelő és minden részletre kiterjedő bírálatát, valamint a munkám tudományos értékével és oktatási tevékenységemmel kapcsolatos elismerő szavait. Az alábbiakban tisztelettel válaszolok az értekezésemmel kapcsolatban feltett kérdéseire.

*1/ Ad 4.2. A tíz csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelen betegből háromnak 1-es, míg hétnek 2-es típusú diabétese volt. Nyilván nem volt szignifikáns különbség a csoporton belül ezen két populáció között a bal kamrai diasztolés diszfunkcióban. Nem volt ez meglepő, tekintve a 1-es és 2-es típusú diabétesz közötti anyagcserében mutatkozó jelentős különbséget?*

*Válasz:* Bár az 1-es típusú és a 2-es típusú diabétesz anyagcsere-folyamatai eltérőek, a vizsgálatunk eredményei alapján a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFrEF) ez a különbség nem mutatkozott meg a bal kamrai diasztolés diszfunkció mértékében. A következő érvekkel támasztható alá, miért nem volt meglepő a szignifikáns különbség hiánya a HFrEF betegcsoporton belül:

1. HFrEF-ben a szívizom kifejezett strukturális átépülése (excentrikus remodelling és csökkent miofibrilláris sűrűség) olyan patofiziológiai környezetet hoz létre, amelyben a kötőszöveti elemek merevsége válik a diasztolés funkciózavar fő meghatározójává. Ennek központi eleme a krónikus hiperglikémia által vezérelt nem enzimatisz glikáció, az AGEs-felhalmozódás és az intersticiális fibrózis.
2. Mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabétesz kapcsán tartós hiperglikémia alakul ki, függetlenül attól, hogy a vércukorszint emelkedését inzulinhiány vagy inzulin-rezisztencia okozza-e. A vizsgált HFrEF csoportban az éhgyomri vércukorszint, a HbA1c érték és a diabétesz fennállásának időtartama is hasonló volt, ami magyarázhatja a strukturális károsodások hasonló mértékét.
3. A szisztolés diszfunkció és az ahhoz társuló mélyreható miokardiális károsodások HFrEF-ben vélhetően elfedik azokat a prohipertrófiás mechanizmusokat, amelyek a 2-es típusú diabéteszhez kapcsolódó HFpEF fenotípusban - szívizomsejt-hipertrófia és fokozott passzív feszülés formájában - hangsúlyosabban érvényesülnek.

*2/ Ad 4.5.1. A mieloperoxidáz a veleszületett immunvédelem fontos eleme. Nem jelent vállalhatatlan kockázatot az enzimgátló krónikus kórképekben történő alkalmazása?*

*Válasz:* A mieloperoxidáz (MPO) valóban a veleszületett immunvédelem fontos eleme, azonban az enzimgátló alkalmazása krónikus kardiovaszkuláris kórképekben az alábbi megfontolások alapján vélhetően nem jelent vállalhatatlan kockázatot:

1. Humán megfigyelések alapján a természetes, teljes vagy részleges MPO hiány nem társul klinikailag jelentős immunhiánnyal, ugyanakkor csökkent kardiovaszkuláris kockázattal jár, amely az enzim gátlásának potenciális terápiás biztonságosságát támasztja alá.
2. Kísérletes eredményeink igazolják, hogy az MPO által termelt hipoklórossav (HOCl) közvetlenül károsítja a szarkomer fehérjéket, csökkenti a szívizomsejtek aktív kontraktilis erejét és fokozza passzív merevségüket; ezen hatások *in vitro* MPO-gátlással kivédhetők. A HOCl nagy reakciósebessége miatt a keletkezett oxidánsok utólagos semlegesítése kevésbé



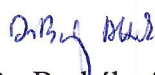
hatékony stratégia, mint magának a képződésnek a gátlása. Ezért az enzimgátló alkalmazása célzottabb és eredményesebb védekezést jelenthet a krónikus gyulladás okozta szívkárosodással szemben, mint az általános antioxidáns kezelések.

3. Krónikus gyulladással járó kórállapotokban - például miokardiális infarktust követő remodellingben vagy HFpEF-ben - az MPO-mediált oxidatív stressz a szívkárosodás meghatározó tényezője, így az MPO-gátlás szelektív, célzott beavatkozást jelenthet a kóros gyulladásos válasz mérséklésére. Ezen feltételezést igyekszik alátámasztani a közelmúltban folytatott SATELLITE kettes fázis klinikai tanulmány is, mely az AZD4831 jelű MPO-inhibitorral igyekezett HFpEF-ben eredményt elérni. Ez a vizsgálat is azt jelzi, hogy a tudományos közösség az MPO-gátlás terápiás előnyeit nagyobbra ítéli, mint az MPO-gátlás potenciális veszélyeit.

Összességében úgy gondolom, hogy az MPO gátlása ígéretes stratégia lehet a gyulladásához társuló szívelégtelenség kezelésében, mivel a szívizom közvetlen védelme és a diasztolés funkció megőrzése olyan klinikai előny, amely ellensúlyozza az immunológiai kockázatokat.

Még egyszer hálásan köszönöm építő jellegű kérdéseit és a dolgozatom pozitív értékelését.

Tisztelettel,

  
Dr. Borbély Attila  
Debreceni Egyetem, ÁOK  
Kardiológiai Intézet

Debrecen, 2026. január 20.