



Válasz Prof. Dr. Zupkó István bírálataira

Nagyon köszönöm Professzor Úr értekezésemről készített alapos, minden részletre kiterjedő és megtisztelő opponensi véleményét. Külön hálával tartozom a munkám tudományos jelentőségét és a nemzetközi kollaborációkban elért eredményeimet elismerő szavaiért. Az alábbiakban tisztelettel válaszolok a bírálóban megfogalmazott kérdésekre és észrevételekre.

I. Formai észrevételek és pontosítások:

A nyelvhelyességi és következetességi észrevételeket (archaikus vs. fonetikus írásmód, tengelyfeliratok) köszönöm, ezek a doktori mű többszöri átnézése ellenére is sajnos elkerülték figyelmemet, ezek javítására sajnos már nincs lehetőségem. Az EMD-53998 vegyülettel kapcsolatos pontatlanságot elfogadom; ez valóban egy racém vegyület, amelynek egyik enantiomerje a kalcium-érzékenyítő (downstream), míg a másik a PDE3-gátló hatásért felelős. Az irodalmi hivatkozásokban becsúszott technikai hibákért szintén elnézését kérem.

II. Tartalmi észrevételek és kérdések:

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.*

Válasz: Köszönöm a Bíráló Úr precíz észrevételét, a hivatkozások körüli pontatlanságokat elismerem. A 12. forrásmű téves bekerülése sajnálatos technikai hiba, amely a hivatkozáskezelő szoftver szerkesztési pontatlanságából adódott. A 43. hivatkozás esetében a szövegben leírt peroxinitrit-hatások forrásaként a *Cardiovascular Research* folyóiratban 2005-ben megjelent közleményemre kívántam utalni, amely részletesen tárgyalja a peroxinitrit által indukált miokardiális károsodásokat.

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, jöllehet a mellékelt közleményben minden releváns részlet szerepel.*

Válasz: A módszertani leírások tömörsége tudatos szerkesztői döntés volt, hogy az értekezés fókuszát az összefüggések és az új eredmények bemutatásán tarthassam. Való igaz, hogy a kollagéntartalom és az AGEs meghatározása, valamint a kutya szívizomsejtek izolálása rendkívül komplex folyamat. Ezen eljárások reprodukálásához szükséges minden releváns részlet és pontos protokoll a mellékelt eredeti közleményekben (különösen a *Circulation* 2006, 2008, valamint az *ESC Heart Failure* 2023 cikkekben) hiánytalanul a kutatótársak rendelkezésére áll.



3. A „Strukturális és funkcionális különbségek HFrEF-ben és HFpEF-ben” c. fejezetben bemutatott betegek körében az utóbbi csoportban szignifikánsan több beteg szenvedett hipertóniában és obesitásban, 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?

Válasz: A Bíráló észrevétele jogos: a HFpEF csoportban tapasztalt szignifikánsan több társbetegség (hipertónia, elhízás) alapvető jellemzője ennek a betegpopulációnak. Véleményem szerint ezek a komorbiditások nem csupán zavaró tényezők, hanem a HFpEF fenotípus kialakulásának primer mozgatórugói. Az elhízás és a hipertónia által indukált szisztémás gyulladásos állapot vezet az endothel diszfunkcióhoz és a titin hipofoszforilációjához, ami a megfigyelt fokozott szívizomsejt-merevséget okozza. Így a bemutatott szerkezeti és funkcionális eltérések ezen kórképek következményei, melyek éppen a HFrEF-től való patofiziológiai elkülönítést támasztják alá.

4. A szerző a β -blokkolók szívelégtelenségben tapasztalt hatásait összefüggésbe hozza a β_2 -receptorok G_i fehérjén keresztüli jelátvitelével, annak kedvező, antiapoptotikus hatásával (48-49. old.). Valamennyi β -adrenoceptor alapvetően G_s proteinen keresztül szignalizál, nem teljesen feltárt az a folyamat, amelyben a β_2 -receptor G_s -ről G_i 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 G_i -kapcsoltságát?

Válasz: A szakirodalom és saját következtetéseink alapján a krónikus szimpatikus aktiváció hatására bekövetkező receptor-foszforiláció (PKA és GRK2 által) kulcsfontosságú a "G-protein switching" folyamatában. Szívelégtelenségben a β_1 -receptorok downregulációja mellett a megmaradó β_2 -receptorok G_i -fehérjéhez való kapcsolódása egyfajta protektív mechanizmusként is felfogható, amely mérsékli a katekolamin-indukált apoptózist, bár egyúttal csökkenti a kontraktilis tartalékot is.

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 dithotreitől 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 koncentrációkat? Alkalmaz-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 μ M) eredményezett szignifikáns változást a frakcionális szarkomerhossz rövidülésben. Mi lehet az oka ez utóbbi atípusos koncentráció-hatás összefüggésnek?

Válasz: A 10 mM-os DTT koncentrációt a szakirodalomban talált adatok alapján választottuk ki, és igen, elképzelhető, hogy a nagyobb DTT koncentráció teljesebb védelmet nyújtana az MPO oxidatív hatásaival szemben. Azonban az igen nagy DTT koncentrációk alkalmazása esetén felmerül, hogy nem specifikus hatások is kialakulhatnak.



A levoszimendan és EMD-53998 esetében az 1 μM -os koncentrációt korábbi koncentráció-hatás görbék alapján, a maximális hatást kifejtő tartományban határoztuk meg. Elismerem, hogy az egyetlen koncentrációban végzett mérések a hatóanyagok összehasonlítására csak korlátozottan alkalmasak.

Valóban, az omekamtiv mekarbil (OM) csak a legkisebb 0,03 μM -os koncentrációban növelte a frakcionális szarkomerhossz rövidülést (FSL), és ez a szer speciális hatásmechanizmusával magyarázható. Nagyobb koncentrációk mellett az OM jelentős diasztolés szarkomerhossz (SL)-rövidülést is okoz (azaz ilyenkor a szívizomsejtek nyugalmi szarkomerhossza is csökken), ami fizikai korlátot szab a további a frakcionális szarkomerhossz változásnak. Ezért a FSL nagy OM koncentrációknál már nem tud növekedni, sőt akár csökkenhet is.

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?*

Válasz: Elfogadom, hogy a keringő glikációs végtermékekre történt hivatkozás a 4.2. fejezetben valóban némileg félreérthető, mivel a bemutatott eredmények humán endomiokardiális biopsziából származó szövettani mintákra vonatkoztak. Abban is egyetérték, hogy a diabéteszes HFpEF betegek AGE lerakódása nem tért el szignifikánsan a nem diabéteszesekétől. Utóbbi jelenség oka feltételezésünk szerint egyrészt a diabéteszes betegek megfelelő glikémiás kontrollja lehetett (inzulin/antidiabetikus kezelés), másrészt az, hogy a nem diabéteszes HFpEF csoportban a társbetegségek (obezitás, hipertónia) is fokozott oxidatív stresszt és nem-enzimatikus glikációt indukálhatott, ezáltal "elfedve" a cukorbetegség specifikus hatását.

Még egyszer köszönöm építő jellegű kritikáit, melyek nagyban hozzájárultak az eredményeim pontosabb interpretációjához.

Tisztelettel,

Dr. Borbély Attila
Debreceni Egyetem, ÁOK
Kardiológiai Intézet

Debrecen, 2026. január 20.