

Szeretném megköszönni Komócsin András Professzor Úrnak, hogy elvállalta MTA doktori dolgozatom bírálatát. Nagyon hálás vagyok a rendkívül alapos és részletes bírálatáért, kritikai észrevételeiért és kérdéseikért. Nagy örömmre szolgál, hogy a doktori művet tudományos szempontból alkalmasnak tartja a nyilvános vitára és köszönöm bírálatának bevezető gondolatait. Nagyon köszönöm az építő jellegű kritikai megjegyzéseit és a feltett kérdéseit. Kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

- 1. A dolgozat egyik kulcsfontosságú tanulsága, hogy a kísérleti körülmények rendkívül heterogén változása – beleértve az érzéstelenítési protokollokat, az alkalmazott állatfajokat, valamint a metabolikus társbetegségeket, mint a hiperglikémia és a hiperkoleszterinémia – hasonló módon befolyásolja a kardioprotektív hatások megjelenését, és vezet azok elmaradásához. Milyen közös molekuláris vagy sejtszintű 'hinge' mechanizmus(ok)ra vezethetők vissza ezek a különböző „zavaró” tényezők, és miként magyarázhatják a kísérletesen igazolt kardioprotektív beavatkozások klinikai transzlációjának eddigi sikertelenségét?**

A kardioprotektív eljárások komorbiditások és különböző vizsgálati paraméterek által való megszűnésének, valamint klinikai alkalmazásuk sikertelenségének molekuláris okait annak ellenére, hogy számos munkacsoport kutatta, még a mai napig nem sikerült teljes bizonyossággal, általános érvényűen beazonosítani. Az endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz – protein-kináz G – protein-kináz C – mitokondriális energetika és a reaktív oxigéngyökök termelése útvonalak például bizonyítottan megváltoznak metabolikus betegségekben (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022;323(5):H1004-H1009.), vagy bizonyos altatószerek hatására (Int J Mol Sci. 2018;19(4):1094.), de ez a fajok közötti eltéréseket nem magyarázza. A RISK/SAFE kináz útvonalak aktivitásának változását is kimutatták számos vizsgálatban, azonban ez sem szolgáltat teljes körű magyarázatot (Int J Mol Sci. 2018;19(4):1094.; Br J Pharmacol. 2020;177(23):5312-5335.). Ezeken felül feltételezhető, hogy olyan központi szerepű jelátviteli útvonalak lehetnek még érintettek, melyek alapvető fontosságúak a szív különböző káros behatásokkal szemben tanúsított túlélésének befolyásolásában. Ezt a sejtést támasztja alá az egyik legutóbbi klinikai tanulmány, a PRINCE vizsgálat is, ahol a nem szívet érintő műtéten átesett betegekben sem csökkentette a szívkárosodást a távoli iszkémiás prekondicionálás (Circulation. 2025;152(17):1194-1205.). Mindazonáltal a felelőssé tehető útvonalak valószínűleg a szívhez köthetőek lehetnek, mivel a távoli iszkémiás kondicionálás agyi károsodások esetében alkalmazva mutat némi klinikai előnyt (Transl Stroke Res. 2025;16(6):2173–2184.), de ahogy azt egy nemrégiben megjelent meta-analízis is kiemeli, ennek bizonyítása még ezen kórállapot kapcsán is további vizsgálatokat igényel (Cochrane Database Syst Rev. 2025;9(9):CD012503.).

- 2. Különösen érdekes és klinikailag releváns lenne annak megvilágítása, hogy az extracelluláris vezikulák közvetítette jelátviteli utak milyen mértékben tekinthetők közös szabályozó csomópontnak a különböző kísérleti körülmények között, és miként járulhatnak hozzá a kardioprotektív stratégiák transzlációs kudarcaihoz megértéséhez.**

Az extracelluláris vezikulák rendkívüli heterogenitásából fakadóan, és mivel az általuk hordozott jelek a kibocsátó sejtek kórállapotaire jellemzően változhatnak, nagy valószínűséggel feltételezhetjük, hogy beindíthatnak a kardioprotektív eljárásokhoz is elengedhetetlen jelátviteli utakat is. Ugyanezen okok miatt azonban az is feltételezhető, hogy a kardioprotekció szempontjából kedvezőtlen jeleket is képesek közvetíteni. Ezt a kettősséget munkacsoportunk jelenleg is vizsgálja:

egy azon terápiás extracelluláris vezikula készítmény például csökkenti a kardiotoxikus hatóanyagok által kiváltott szívizomsejt elhalást, de ugyanakkor jelentős mennyiségű pro-apoptotikus mediátort is hordoz. Tehát, feltehetőleg, az extracelluláris vezikulák szerepet játszhatnak a kardioprotektív eljárások különböző kísérleti körülmények közötti hatásosságában és hatástalanságában is, viszont ennek bizonyítása nem lesz egyszerű feladat, különösen klinikai környezetben. A kihívás nehézsége a terület módszertani hiányosságaira, a rendkívül változatos összetételű betegállományra, és a jelenségek komplex kórélettanára, biokémiájára vezethető vissza.

Az extracelluláris vezikula-alapú diagnosztikai/prognosztikai eszközök fejlesztése is rendkívül népszerű manapság a vezikulák összetételének dinamikus jellege miatt. Munkacsoportunk is dolgozik azon, hogy feltárjuk prognosztikus potenciáljukat szívérrendszeri betegségekben. Ígéretességük ellenére azonban a kondicionálási eljárások klinikai áttűrtethetőségének gátjának azonosításában még nem történtek vizsgálatok extracelluláris vezikulákkal. Ennek klinikai bizonyítása nem is valószínű, hogy meg fog tudni valósulni, mivel a nagyszámú sikertelen klinikai vizsgálat miatt egyre valószínűtlenebb, hogy újabb, kondicionálást alkalmazó vizsgálatok kapjanak etikai engedélyt.

- 3. A dolgozat részletesen bemutatja a metabolomikai, proteomikai és génexpressziós vizsgálatok során feltárt molekuláris eltéréseket, ugyanakkor ezek funkcionális integrációja és patofiziológiai értelmezése kevésbé kerül előtérbe. Melyek azok a sejt szintű folyamatok vagy jelátviteli hálózatok – például a programozott sejthalál szabályozása, a redoxhomeosztázis és szabadgyökek képződés kontrollja, a membrán- és sejtstruktúra-integritás megőrzése vagy a mitokondriális anyagcsere újraprogramozása –, amelyek a szerző megítélése szerint kulcsfontosságú célpontjai lehetnek új kardioprotektív terápiás stratégiák fejlesztésének?**

Véleményem szerint a kardioprotekció szent grálját a sejtek élettani egyensúlyának fenntartásában szerepet játszó egyetlen aspektus megcélzásával keresünk hasztalan törekvés. Ezt számomra az bizonyítja, hogy az ezen elven alapuló rendkívül nagyszámú mechanisztikus vizsgálat és biztató korai terápiás eredmény ellenére sem kerültünk közelebb a klinikailag alkalmazható megoldáshoz. A sejtek, szövetek, a szív, és a szervezet egészét célzó eszközök kifejlesztése esetleg közelebb vihet minket a régóta áhított célhoz, ha az létezik egyáltalán. Ennek a holisztikus szemléletnek megfelelő eszközök esetleg a mikro-RNS-ek lehetnek, vagy tágabban értelmezve az RNS interferencia alkalmazásával állhatnak elő, mivel ezek lehetőséget adnak számos támadáspont összehangolt befolyásolására. Intézetünkben jelenleg is folynak vizsgálatok arra, hogy felderítsük a kardioprotektív eljárások többségében jelentős szerepet játszó mikro-RNS-ek mintázatát, azok hatását a Professzor Úr által is kiemelt folyamatokra, valamint azok terápiás hasznosíthatóságát (Br J Pharmacol. 2025;182(2):396-416; Antioxidants. 2024;13(6):674.).

Giricz Zoltán

Budapest, 2025. december 22.