

Nagyon köszönöm Papp Zoltán Professzor Úrnak hogy doktori értekezésemet részletesen áttanulmányozta, hálásan köszönöm méltató szavait, kritikai és segítő észrevételeit. Megjegyzéseire, kérdéseire az alábbiakban szeretnék válaszolni:

1. Megítélése szerint, a távoli prekondicionálás eddig tapasztalt klinikai sikertelensége milyen mértékben függhet össze a preklinikai kisállatmodellekben észlelt bizonytalanságokkal? Milyen további vizsgálatokat tartana szükségesnek a területen várt áttörés elérése érdekében?

Több mint 10 éve felvetették már, hogy a távoli kondicionálás klinikai sikertelensége jelentős részben összefügghet a preklinikai kisállatmodellek korlátaival és bizonytalanságaival (Cardiovasc Res. 2013;97(3):377–386.). Ezek a modellek gyakran túlbecsülik a távoli kondicionálás hatásosságának mértékét, miközben nem veszik kellően figyelembe az öregedés, a diabetes, a krónikus gyulladás vagy a többszörös gyógyszeres kezelések hatását, amelyek a klinikai populációkban jellemzőek (Circ Res. 2017;120(9):1477–1486.). Ezen felül feltehetőleg az állatmodelleken végzett vizsgálatok egy részét nem a klinikai vizsgálatokra jellemző tudományos módszertannal, szigorral végezték el vagy közölték le, valamint a hipotéziseket alá nem támasztó kisállatos vizsgálatok valószínűleg közlésre sem kerültek. Ezek is jelentősen torzíthatták a távoli iszkémiás kondicionáláshoz fűzött elvárásainkat. A távoli kondicionálás hatásmechanizmusa továbbra sem tisztázott kellő részletességgel még állatmodellekben sem. Humorális, idegi, vezikuláris, valamint immunmediált utak eltérő mértékben járulhatnak hozzá a megfigyelt védelemhez (Basic Res Cardiol. 2016;111(4):50). Egyértelmű, klinikailag is alkalmazható molekuláris markere a mai napig nem ismert. Ezért a klinikai vizsgálatokban ritkán történt meg a biológiai hatás biomarker-szintű igazolása, például extracelluláris vezikulák, mikroRNS-ek vagy jelátviteli mintázatok mérésével (J Am Coll Cardiol. 2019;73(1):89-99.). Ennek hiányában a negatív klinikai eredmények nem különíthetők el attól, amikor a beavatkozás valójában nem aktiválta a várt protektív mechanizmusokat.

Az áttöréshez elengedhetetlenek tartom a klinikailag releváns komorbiditás-specifikus preklinikai modellek alkalmazását, általánosan használható molekuláris biomarkerek azonosítását, továbbá multimodális végpontok alkalmazását, amelyek nemcsak az infarktusméretet, hanem többek között a mikrovaskuláris funkciót, a mitokondriális működést és a gyulladásos válaszokat is értékelik. Szükség lehet ezen felül még a preklinikai kutatások tervezésének, kivitelezésének és közlési rendszerének gyökeres megreformálására is oly módon, ami jobban biztosítaná az alapkutatási adatok használatát a klinikai vizsgálatok tervezésénél.

2. A disszertáció 87. oldalán a 43. ábrán bemutatta, hogy 3-nitrotirozin szint szignifikánsan emelkedik akut hiperglikémia hatására. Ugyanitt - a 367-es számú korábbi közleményükre történt hivatkozással - azt is kiemelte, hogy hasonló eredményeket tapasztaltak hiperglikémiás oldattal perfundált izolált patkányszívekben is. Számomra nem teljesen világos, hogy ezek az eredmények miért jelzik egyértelműen - mint a következő mondat hangsúlyozza - a nitratív stressz kulcsfontosságú szerepét a kardioprotekció elvesztésében zavart glükóz homeosztázis esetén. Kérem adjon erre az összefüggésre bővebb magyarázatot?

Először is egy elírásra kell felhívnom a figyelmet: habár a megfogalmazás erre utal, a 367. közlemény nem a munkacsoportunk eredménye, a magas glükóz tartalmú oldat perfúziójának hatására a szívben keletkező nagymennyiségű peroxinitritet és nitrotirozint Antonio Ceriello és munkatársai írták le először.

A peroxinitrit stabil jelzőmolekulája a nitro tirozin. A peroxinitrit kettős szerepe a kondicionálási jelátvitelben már régóta ismert (Pharmacol Rev. 2014;66(4):1142–1174.). Jelentősen megemelkedett szintje erőteljesen visszaszorítja számos kardioprotektív jelátviteli útvonal aktivitását. A hiperglikémiával járó klinikai állapotokban fennálló, és az alap kutatásokban modellezett fokozott nitratív stressz – elsősorban peroxinitrit-képződés révén – funkcionálisan inaktíválja az iszkémiás kondicionálás NO-függő jelátviteli útjait, valamint funkcionálisan „leválasztja” a RISK/SAFE kardioprotektív útvonalakat, ami hozzájárul a kardioprotektív hatás transzlációjának elvesztéséhez (Circ Res. 2016;119(6):781–785.). Így, habár közvetett bizonyítékként, a hiperglikémiában szívből kimutatható magas nitro tirozin koncentráció jelzője lehet a kardioprotektív jelátviteli utak csökkent hatásosságának, valamint a kardioprotekció mértékének várható csökkenésének.

3. A disszertációjában bemutatott eredmények rámutattak a mikrovaskulatura védelmének jelentőségére az iszkémiás/reperfúziós szívizom-károsodás mérséklésében. Milyen ehhez kapcsolódó módszert tudna ajánlani a klinikai gyakorlat számára?

A mikrovaskulatura védelmére iszkémia/reperfúziós károsodás mérséklését célzó primer koronária intervenció során kevés olyan eljárás ismert, amit erős klinikai evidencia támaszt alá. A no-reflow jelenség esetén alkalmazható lehet értágító vegyületek adása, például adénózin, nitroprusszid, vagy verapamil (Int J Cardiol. 2024;410:132228.), elsősorban a károsodott szívizom területére adva (Cardiovasc Revasc Med. 2023 Feb;47:1-4.). Ezen eljárások hasznossága még megerősítésre vár nagyobb vizsgálatokban, és a mikrovaskuláris károsodás mérséklésére kifejtett hatásuk sem általánosítható. Kísérleti fázisban lévő módszer az oxigénnel szuperszaturált perfúziós oldat használata, aminek hasznosságát sertésmodellben mutatták be nemrégiben (J Am Heart Assoc. 2025;14(15):e038891.), ám véleményem szerint ez az oxidatív stressz által kiváltott reperfúziós károsodás fokozott veszélyét hordozhatja, különösen a rendkívül heterogén betegpopulációkat figyelembe véve.

4. Dolgozata új extracelluláris vezikula izolációs technikákat mutatott be, amelyek javítják a tisztaságot és csökkentik a lipoprotein-szennyeződést. Hogyan lehetne ezeket a módszereket a nemzetközi kutatási gyakorlatban egységesen bevezetni?

Az extracelluláris vezikula kutatókat összefogó első nemzetközi szervezet, az ISEV 2011-ben alakult meg, az első technológiai irányelveket (MISEV) 2014-ben adták ki. Egy jelenleg végzett összefoglaló elemzésünkben azt találtuk, hogy a szívelégtelenség és az extracelluláris vezikulák vizsgálatát célzó 62 eddigi klinikai vizsgálat egyikében sem követték a MISEV iránymutatásokat teljeskörűen. Véleményem szerint ez jól illusztrálja a terület technológiai egységességének hiányát és a kérdésben megjelölt cél horderejét. Az ISEV számos munkacsoportot hozott létre, egyike a „Rigor & Standardization Task Force”, aminek feladatai közé tartozik a jógyakorlatok azonosítása, többek közt a transzlációs kudarcok megelőzése érdekében. Véleményem szerint a nagytisztaságú vezikula izolátumok használatának fontosságát magas minőségű eredeti- és összefoglaló közlemények kiadásával, valamint a fentebb említett szakmai szervezetekben való aktív részvétellel lehet elősegíteni. Egységes alkalmazásukra viszont csak abban az esetben látok reményt, ha annak előnyét és szükségességét robosztus klinikai vizsgálatok adataival tudjuk alátámasztani.

5. A szerző hangsúlyozza a negatív vagy semleges eredmények közlésének fontosságát. Milyen ösztönzőkkel lehetne biztosítani, hogy ezek az eredmények szélesebb körben megjelenjenek, és fokozzák a kutatási terület átláthatóságát?

A Professzor Úr által feltett kérdés véleményem szerint a kutatópolitika egyik legjelentősebb megoldandó feladata. A negatív eredmények megjelentetése akkor válhat általánossá, ha nem

bátorság kérdése, hanem racionális döntés lesz az a kutató számára. Ehhez olyan ösztönzőrendszerek kialakítása lehet szükséges, amelyben a nem várt, vagy negatív eredmények közzétevése elvárt, értékelt és jutalmazott kutatói magatartás lesz, ami egyértelműen javítaná a tudományos átláthatóságot és a transzlációs hatékonyságot. Véleményem szerint ehhez a tudományipar minden szereplőjének új elvrendszereket és eszközöket kellene alkalmaznia. Például a pályázati kiírásokban a kutatók kötelezve lehetnének a negatív eredmények közzétevése (Nature. 2012;483:531–533.). A publikációs felületek biztosíthatnák lehetőséget a vizsgálatok elvégzése előtti befogadására, így a vizsgálatok kimenete nem befolyásolná a közzétevése esélyeit, értékét (Cortex. 2015;66:1–2.). Az akadémiai előmenetel értékmérőinek átalakítása is szükséges lenne: a közlemények társadalmi, tudományos értékének megítélését új mérőszámokra kellene alapozni (Nature. 2015;520:429–431., PLoS One. 2017;12(3):e0174205.). Sajnos ezek jelenleg csak a tudományos-fantasztikus irodalom témái.

6. A különféle kondicionálási protokollok (IPreC, IPostC, RIC, RPerC) eltérő eredményeket adtak. Hogyan javasolja a szerző a protokollok közötti variabilitás kezelését a jövőbeli metaanalízisek és összehasonlító vizsgálatok során?

A metaanalízisek klasszikus módszertana szerint szükséges lenne azonosítani az eltérő vizsgálati körülményeket. Azonban, ahogy a dolgozatban foglalt közleményekből is kiderül, ez jelenleg jelentős akadályokba ütközik a jellemzően alacsony közzétevési minőségű vizsgálatok miatt. A kimenetelre jelentős hatással lévő beállítások azonosítása, és végső soron a klinikai átvihetőség megállapítása érdekében ezért elengedhetetlennek tartom a vizsgálatok célirányos tervezését, valamint a módszerek és eredmények részletes és standardizált, így összehasonlítható közzétevése.

A dolgozatomban szintén célul tűztem ki azt, hogy rávilágítsak a kondicionálási eljárásokban szerepet játszó életfolyamatok rendkívüli összetettségére, ami még további akadályokat görgeszt a mechanisztikus közlemények összehasonlító elemzése elé. A kondicionálási eljárások biológiai sajátosságait tükröző különbségek, valamint a klinikai vizsgálatokban résztvevő páciensek nagyfokú heterogenitása további nehezítő körülmény lehet a vizsgálatok összehasonlításában. Mindazonáltal, a vizsgálatok kimenetelei közti különbségek kiértékelése rávilágíthat bizonyos, szűkebb betegcsoportra és/vagy vizsgálati beállítási kombinációkra, ami hozzájárulhat egyes kondicionálási protokollok klinikai gyakorlatba való átvihetőségéhez, célzott betegcsoportok számára.

7. A dolgozatban bemutatott stratégiák közül (iszkémiás kondicionálás, MAO-B gátlás, EV-alapú megközelítések) melyik rendelkezik a szerző szerint a legnagyobb eséllyel a klinikai transzlációra a közeljövőben, és miért?

Az extracelluláris vezikula kutatók közössége nagy figyelemmel kíséri egy napjainkban zajló 3. fázisú klinikai vizsgálatot. A HOPE-3 vizsgálatról (NCT05126758) 2025 decemberében jelentetették meg az első, nem részletező sajtóközleményt, amiben arról számoltak be, hogy a Duchenne-féle izomsorvadásban szenvedő betegek bal kamrai ejekciós frakciója lassabb ütemben romlott az alkalmazott összejt alapú vizsgálati készítmény hatására. A vizsgálat jelentősége kettős: az alkalmazott terápia hatásmechanizmusát a fejlesztők egyértelműen a sejtekből felszabaduló extracelluláris vezikuláknak tulajdonítják, így ez a vizsgálat az első olyan nagyléptékű, hármas fázisú vizsgálat, amiben az extracelluláris vezikulák szíverrendszeri hatásosságát bizonyítják. Valamint ez az első olyan vizsgálat, ahol a szívizomzat hosszú távú káros átépülését egy összetett, több célpontos hatásmechanizmusú eszközzel gátolták sikeresen. Ezek az eredmények meghozhatják a várva várt áttörést az extracelluláris vezikula alapú terápiás eszközök fejlesztése terén, továbbá új lendületet adhatnak a kardioprotektív beavatkozások fejlesztésének is, amennyiben az itt közölt

eredményeket akut iszkémiás károsodásos állapotokra alkalmazhatóságát sikerül bizonyítani. Ezen a munkacsoportunk jelenleg is dolgozik.



Giricz Zoltán

Budapest, 2025. december 22.