



Opponensi vélemény

Dr. Giricz Zoltán „Kardioprotekció az akut iszkémia/reperfúziós károsodás ellen: a metabolikus társbetegségek és az extracelluláris vezikulák szerepe” című MTA doktori értekezéséről

Bevezető

Az elmúlt évtizedek intenzív kardiovaszkuláris kutatásai ellenére az akut iszkémia/reperfúziós károsodás mérséklésére alkalmas, klinikailag is hatékony kardioprotektív eljárás mindmáig nem áll rendelkezésre. Noha mind az iszkémiás prekondicionálás, posztkondicionálás mind a távoli iszkémiás kondicionálás számos preklinikai modellben ígéretes eredményeket mutatott, ezeknek a stratégiáknak a transzlációja a humán klinikai gyakorlatba korlátozott sikerrel járt. Az elmaradt siker oka lehet a kísérleti és klinikai környezet közötti transzlációs szakadék, amelynek hátterében módszertani eltérések, a modellek korlátozott prediktív értéke, valamint a társbetegségek – pl. az elhízás, a hiperglikémia és a hiperkoleszterinémia – kardioprotektív mechanizmusokat módosító hatása állhat.

Az utóbbi években az extracelluláris vezikulák (EV-k) iránti tudományos érdeklődés jelentősen fokozódott, mivel ezek a sejt-sejt kommunikáció komponenseiként új perspektívát nyújtanak a kardioprotekció molekuláris hátterének feltárásában. Az EV-k jelátviteli szerepe és bioaktív tartalmuk befolyásolhatja a szívizom iszkémiás sérülékenységet, továbbá lehetőséget kínálhat új diagnosztikai és terápiás stratégiák



kidolgozására. Az izolálásuk és jellemzésük terén elért technológiai fejlődés e kutatási irány klinikai relevanciáját tovább erősíti.

Dr. Giricz Zoltán doktori értekezése a kardioprotektív beavatkozások hatékonyságának preklinikai értékelését, a kardiometabolikus kísérőállapotok szívvédelemre gyakorolt hatásának részletes vizsgálatát, valamint az extracelluláris vezikulák kardioprotektív jelentőségének és terápiás potenciáljának feltárását tűzte ki célul. Munkája új ismeretekkel szolgál a kardioprotektív mechanizmusok transzlációs korlátainak megértéséhez, és hozzájárulhat a jövőbeni innovatív, célzott szívvédő terápiák fejlesztéséhez.

Munkásság, általános leírás

A jelölt doktori értekezése 12 angol nyelvű tudományos közleményre épül, melyek összesített impakt faktora 52,6 (a megadott folyóiratadatok alapján). A publikációk közül 3 esetben első, míg 8 esetben utolsó szerzőként jegyzi a jelölt a munkát; ezen közlemények összesített impakt faktora 23,7. A dolgozat alapjául szolgáló közleményekre eddig 1000 feletti független idézet érkezett, kiemelten a *PLOS ONE* folyóiratban megjelent, az extracelluláris vezikulák izolálási módszereit összehasonlító tanulmányra (504 idézet), valamint a *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*-ban publikált, a távoli iszkémiás prekondicionálás EV-mediált hatását igazoló közleményre (218 idézet).

Ugyanakkor az összes tudományos dolgozatainak száma 66 melyekből 35-ben első vagy utolsó szerző, összesített impakt faktora 481,462. 93 Tudományos szakcikk, köztük 80 Q1, ezek közül 46 db D1 besorolású publikáció szerzője. Hirsch indexe 33. Citációinak száma: 5876 melyből 4762 független. Emellett 2 könyvrészlet, 1 nemzetközi szabadalom szerzője. A publikációkból jól látszik, hogy a jelölt egy erős kutatói közösség vezető tagjaként dolgozik évtizedek óta. Tudományos munkássága kiemelkedően jól publikált és annak jelentősége idézetekkel megfelelően alátámasztott.

A disszertáció szerkezete a klasszikus tudományos értekezések felépítését követi, ettől csupán annyiban tér el, hogy a szerző az ábrák listáját és az igen terjedelmes rövidítésjegyzéket a



tárgyi rész előtt helyezte el, ezzel jelentősen javítva a dolgozat olvashatóságát. Az értekezés 105 oldalon foglalja össze a jelölt kiterjedt kutatásait, melyek két, szorosan összefüggő, ám eltérő fókuszú területet ölelnek fel:

1. az akut iszkémia/reperfúziós károsodás elleni kardioprotekció preklinikai és transzlációs modelljeit, különös tekintettel a távoli iszkémiás kondicionálás hatékonyságára és a nagyállatmodellek alkalmazhatóságára,
2. valamint a kardiometabolikus társbetegségek és az extracelluláris vezikulák szerepét a szívizom védelmében és a kardioprotektív jelátvitelben.

A dolgozatot 307 elemű irodalomjegyzék kíséri, amely a tématerület rendkívül szerteágazó szakirodalmának figyelembevételével is mértéktartó és áttekinthető válogatásnak tekinthető. A módszertani fejezetet részletes leírások egészítik ki, amelyek segítik a kísérleti beállítások és speciális eljárások megértését. Az olvashatóságot némileg tovább növelhette volna a hivatkozott, már publikált közlemények teljes szövegének mellékletként történő csatolása, bár ezek elektronikus formában könnyen elérhetőek.

A bevezető (13 oldal) világosan és tömören ismerteti azokat a klinikai problémaköröket, amelyek a vizsgálatok háttérét képezik. A dolgozat egyik jelentős erőssége a 3 főcsoportban, 11 precízen megfogalmazott kérdésként megadott célkitűzés, amelyek a teljes kutatási program logikai ívét adják. A Módszerek rész jelentős terjedelmét a különféle állatmodellek és kísérleti elrendezések részletes leírása teszi ki, kiegészítve a modern képalkotó, proteomikai és metabolomikai megközelítések, valamint az extracelluláris vezikulák izolálására és jellemzésére alkalmazott technológiák bemutatásával.

Az eredmények bemutatása tömör, logikusan strukturált és jól követhető. Az ábrák és táblázatok vizuálisan letisztultak, informatívak, a kísérleti megfigyelések megértését közvetlenül támogatják. A szerző minden vizsgálati egységet önállóan értékel, majd egy összefoglaló diszkusszióban kijelöli a további kutatási irányokat és a klinikai transzláció szempontjából releváns tanulságokat. Ennek a szerkesztési elvnek a követése, az olvasó számára lehetővé teszi a methodikai plethora ellenére a vizsgálati logika követését. A dolgozatot az új tudományos eredmények összegzése zárja; ugyanakkor hiányzik



belőle egy olyan átfogó, szintetizáló konklúzió, amely megkísérelné értelmezni és magyarázni a vizsgált jelenségek látszólagos élettani és klinikai relevanciája közötti különbséget.

A dolgozat nyelvezete szakszerű és akadémiai igényű, a terminológia következetes, a rövidítések használata átgondolt és konzekvens; azok feloldását jól szerkesztett jegyzék segíti.

A szöveg szerkesztése, tipográfiája és szakmai precizitása példaértékű, a dolgozat szinte hibátlan, praktikusan nyomdakész kivitelben került benyújtásra.

Új eredményként fogadhatóak el az alábbi megállapítások

A dolgozat új eredményei több szinten (preklinikai modellvalidálás, EV-mediált jelátvitel, metabolikus betegségek hatása) járulnak hozzá a kardioprotekció klinikai translációjának jobb megértéséhez, valamint új módszertani irányokat nyitnak az extracelluláris vezikulák izolálása és funkcionális vizsgálata területén.

1. A távoli iszkémiás prekondicionálás (RIPC) hatékonyságának variabilitása és befolyásoló tényezői

Vizsgálataiban kimutatta, hogy a RIPC kísérletes állatmodellekben igazolt infarktusméret-csökkentő hatása nem minden körülmény között reprodukálható, ami magyarázatul szolgálhat a klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményeire. A kardioprotektív hatás érzékenyen függ a kísérletes beállításoktól, így többek között az érzéstelenítési protokolltól, az alkalmazott állatfajtától, valamint a szervezet metabolikus állapotától. Bizonyította, hogy metabolikus társbetegségek – különösen a hiperglikémia és a hiperkoleszterinémia – jelentősen csökkentik vagy akár teljesen megszüntetik a RIPC szívvédő hatékonyságát.

2. A translációs nagyállatmodellek jelentősége a kardioprotekció értékelésében

A kutatások során alkalmazott nagyállatmodellek segítségével demonstrálta, hogy a RIPC hatása jelentősen eltérhet a kisállatmodellekben tapasztaltaktól. Eredményei hangsúlyozzák a translációs modellek kritikus szerepét a kardioprotektív beavatkozások klinikai alkalmazhatóságának megítélésében, rávilágítva, hogy a klinikailag releváns modellek alkalmazása kulcsfontosságú a szívvédő stratégiák translációs sikeréhez.



3. Új módszertani megközelítések az EV-k izolálásában és funkcionális vizsgálatában

Új, nagy tisztaságot biztosító EV-izolálási módszereket fejlesztett ki és hasonlított össze amelyek hozzájárulnak a megbízhatóbb és reprodukálhatóbb EV-kutatáshoz.

4. Az extracelluláris vezikulák szerepe a távoli iszkémiás prekondicionálás (RIPC) közvetítésében és funkcionális jellemzőik

- Igazolta, hogy a RIPC szívvédő hatásának közvetítésében extracelluláris vezikulák (EV-k) is részt vesznek, amelyek képesek a távoli szövetek közötti jelátvitelre.
- Kimutatta, hogy a kalcium-ionofór kezelés stressz-indukált EV-k felszabadulását idézi elő, és ezek a vezikulák heme-oxigenáz-1 (HO-1) indukción keresztül citoprotektív hatást fejtenek ki iszkémia/reperfúziós sérülésben, mégpedig TLR4-független mechanizmus révén.
- Rámutatott arra is, hogy az EV-k szelektíven közvetítik a kiinduló sejtek állapotát, azonban a kardioprotektív mechanizmusok nem minden esetben vihetők át a célsejtekre, ami a klinikai alkalmazhatóság szempontjából jelentős korlátot jelenthet.
- Bizonyította továbbá, hogy a hélium-kondicionálás (HeC) fokozza a szív fibroblasztok migrációját, ami potenciálisan előnyös lehet a posztinfarktusos szöveti regeneráció során; ugyanakkor ez a hatás nem vihető át oldható faktorokkal vagy EV-kkel, ami rávilágít a preklinikai megfigyelések klinikai translációjának egyik korlátjára.

Kérdések, megjegyzések

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 translációjának eddigi sikertelenségét?

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 kudarcaiinak megértéséhez.

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 sejtszintű folyamatok vagy jelátviteli hálózatok – például a programozott sejthalál szabályozása, a redox-homeosztázis és szabadgyök-képződés kontrollja, a membrán- és sejtsztruktúra-integritás megőrzése vagy a mitokondriális anyagcsere újraprogramozása –, amelyek a szerző megítélése szerint kulcsfontosságú célpontjai lehetnek új kardioprotektív terápiás stratégiák fejlesztésének?

Összefoglalás

A doktori értekezés számos új eredményt tartalmaz, melyek rangos nemzetközi folyóiratokban is publikálásra kerültek. Ezek alapján a mű hiteles adatokat tartalmaz, hozzájárul a tudomány és a gyakorlati orvoslás továbbfejlődéséhez. Ezért a nyilvános vita kitűzését javaslom és sikeres védelem esetén a doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez.


Prof. dr. Komócsi András
az MTA doktora

Pécs, 2025 szeptember 29.