



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve
az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

Transzlációs Medicina Intézet

Dr. Benyó Zoltán
egyetemi tanár, igazgató

Opponensi vélemény

Dr. Fekete Andrea „Új molekuláris mechanizmusok és terápiás lehetőségek a diabéteszhez társuló sokszervi szövődmények kezelésében” című MTA doktori értekezéséről

A diabéteszt napjaink egyik legpusztítóbb világjárványának tekinthetjük, mely egyszerre szedi áldozatait Földünk legfejlettebb és még fejlődésben lévő régióiban. A diabétesz okozta, vagy azzal összefüggésbe hozható halálesetek csak a jéghegy csúcsát jelentik, a valós társadalmi, szociális és gazdasági kár felméréséhez figyelembe kell vennünk azokat a világviszonylatban csak milliókban mérhető éveket, amiket a diabéteszben szenvedő betegek csökkent életminőséggel és korlátozott munkaképességgel kénytelenek eltölteni. Dr. Fekete Andrea doktori értekezésében bemutatott kutatásai a diabétesz okozta szervi károsodások pathomechanizmusának vizsgálatán keresztül reményt nyújtanak új terápiás lehetőségek és gyógyszer-célpontok feltárására, így a munka orvostudományi jelentősége és társadalmi hasznosulásának lehetősége vitathatatlan. Ez utóbbit meggyőzően bizonyítják a jelölt benyújtott szabadalmi.

A témaválasztás időszerűsége és indokoltsága a fentiek fényében vitathatatlan, a címben szereplő „sokszervi” kifejezés azonban kissé túlzónak tűnik, hiszen a diabéteszes szövődmények viszonylag korlátozott körére irányultak a kutatások, nem is lehetett ez másképp, tekintve az elváltozások jelenlétét valamennyi szervrendszerben. Az értekezésben bemutatott kutatások három tématerületet ölelnek fel. Az első a diabéteszhez társuló depresszió pathomechanizmusával és új potenciális terápiás lehetőségével foglalkozik, ami igen dicséretes vállalkozás, tekintve a téma orvosi és társadalmi jelentőségéhez képest kevésbé kutatott voltát, valamint a vizsgálatára alkalmas állatkísérletes módszerek korlátozottságát. E kutatások legfontosabb eredményeit abban lehet összefoglalni, hogy leírták a S1R jelátviteli út, valamint a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer szerepét a diabéteszhez társuló depresszió kialakulásában és lehetséges új terápiás célpontokat azonosítottak annak megelőzésére, illetve kezelésére. Mind az S1R jelátviteli út aktiválása, mind pedig a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása a BDNF jelátvitel aktiválását eredményezi, aminek fontos szerepe lehet az antidepresszáns hatás kiváltásában. Érdekes, és további kutatásokat megalapozó kérdés, hogy az S1R jelátviteli út aktiválásának és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásának a BDNF-re és depresszióra kifejtett hatása additív-e. Ezzel egyrészt tisztázni lehetne, hogy a két rendszer kölcsönhatásban áll-e egymással, ami a hatásmechanizmusuk megértéséhez vihetne közelebb, másrészt amennyiben a hatásuk additív, úgy az lehetőséget jelenthetne hatékony kombinációs terápiák fejlesztésére.

Az értekezésben bemutatott további kutatások fókuszában a vese áll, egyrészt a diabéteszes nefropátia pathomechanizmusa, másrészt a diabétesz miatt gyakori vesetranszplantáció sikeressége szempontjából kritikus iszkémia-reperfúziós folyamatok vizsgálatán keresztül. Ennek keretében először a klinikai gyakorlatban is már használt (a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre, illetve a nátrium-glukóz kotranszporterre ható) gyógyszerek, valamint az S1R agonista fluvoxamin hatásait vizsgálták a diabétesz okozta vesekárosodás egyes aspektusaira, majd az S1R jelátvitel szerepét a vese transzplantációval összefüggő iszkémia-reperfúziós károsodásban. Ezen kutatások legfontosabb megállapításai, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlószerei non-depresszor dózisban alkalmazva renoprotektív és antifibrotikus hatásúak diabéteszben, és e hatások hátterében szerepe lehet a fehérjék *O*-GlcNAcilációjának, ill. a Na^+/K^+ -ATPáz sejten belüli kóros transzlokációjának a gátlása. Érdekes és klinikai szempontból is releváns megfigyelés, hogy a mineralokortikoid receptor antagonisták hatékonysága bizonyos tekintetben kiemelkedő a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlószerei közül, valószínűleg az aldoszteron-szökés gátlásának köszönhetően. A nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlószer dapaglifozin szintén gátolja a fehérjék diabétesz-okozta *O*-GlcNAcilációját, aminek fontos szerepe lehet a renoprotektív és antifibrotikus hatásában. Leírták az S1R jelenlétét a vesében és igazolták az S1R agonista fluvoxamin kedvező hatását a diabétesz okozta vesefunkció-romlás és fibrózis kivédésében. Végül bizonyították, hogy az S1R agonista kezelés képes mérsékelni a vese iszkémia-reperfúziós károsodását, javítja az átültetett vese funkcionális paramétereit, így alkalmas lehet a diabétesz és más betegségek miatt szükségessé váló vesetranszplantációk sikerének fokozásában.

A jelölt valamennyi, az eredményeket bemutató fejezet bevezetésekor felsorolja azon munkatársainak neveit, akik a kísérletes munkát végezték. Ezt igen fontos és szép gesztusnak tartom, mivel kiemeli, hogy a bemutatott adatok csapatmunka eredményeként születtek, és kifejezi a munkatársak iránti tiszteletet és megbecsülést, egyben bizonyítja a jelölt iskolateremtő képességét.

A munka minden szempontból megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek. Nyelvezete világos, könnyen érthető, írásmódja egységes, elírásokat, elütéseket csak elvétve tartalmaz. A szöveg gördülékenységet számos rövidítés segíti, ezeket a rövidítések jegyzékében gondosan összegyűjtötte a szerző. Az összefoglaló ábrák egy része saját készítésű, logikus szerkesztésű, a mondanivaló megértését, áttekintését nagyban segíti. Az összefoglaló ábrák másik részét közleményekből vette át a szerző, de ezeket is magyarította, a mondanivalóhoz igazítva átszerkesztette és az eredeti forrást pontosan megjelölte. A saját eredményeket bemutató ábrák többnyire az eredeti közleményekből kerültek átemelésre. Összességében elmondható, hogy ezen ábrák felbontása, minősége néhány kivételtől eltekintve jó, és bár jelentős részük esetében az ábrafeliratok magyarítása elmaradt, ez a részletes és pontos ábraalírásoknak köszönhetően nem befolyásolta negatívan az érthetőséget, vagy áttekinthetőséget.

A jelölt és munkacsoportjának legizgalmasabb és leginnovatívabb felfedezéseinek az S1R jelátviteli úttal kapcsolatos eredményeit tartom, így kérdéseim fókuszában is ezek állnak:

1. Mi magyarázhatja a fluvoxamin kezelés kedvező hatását a szérumban a koleszterin és triglicerid szintjére a T1DM patkány modelljében? Összefüggésben lehet-e ez a fluvoxamin kedvező hatásaival diabéteszben? Lát-e lehetőséget az anti-hiperlipidémiás hatás kiaknázására a humán gyógyászatban?
2. Érdekes és részletesebb diszkussziót éremlő kísérleti adat a fluvoxamin hiperglikémiát csökkentő hatása. Mi lehet ennek a mechanizmusa? Mennyiben járulhat hozzá a különböző kísérletekben megfigyelt kedvező hatásaihoz? Mi lehet az oka annak, hogy a 7 hetes kezelési protokollnál nem csökkentette a hiperglikémiát a fluvoxamin?
3. Első látásra meglepő, hogy a S1R agonista fluvoxamin fokozta az S1R expresszióját a hippocampusban és a prefrontális kéregben. Mi lehet ennek a mechanizmusa és a biológiai jelentősége?
4. Az értekezés olvasása során az olvasót folyamatosan izgalomban tartja a kérdés, hogy az S1R agonisták kedvező hatásait közvetítő receptorok vajon mely sejt-populációkban, ill. a sejtek felszínén vagy intracellulárisan helyezkednek-e el, és ha intracellulárisan, akkor mely sejtalkotórészben. E kérdés megválaszolása a kutatás jelen fázisában talán még nem lehetséges, de kíváncsi lennék a jelölt ezzel kapcsolatos gondolataira, predikcióira.
5. Kiaknázatlan lehetőséget látok a bemutatott munkákban a diabéteszes nefropátia egyes manifesztációihoz tartozó pathomechanizmusok jobb megismerésére. Mivel a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert különböző támadáspontú hatóanyagokkal gátolták, a gátlás mértékének összehasonlításával első megközelítésben becsülhető lenne, hogy az angiotenzin közvetlenül vagy aldoszteron felszabaduláson keresztül fejti-e ki a hatást, ami akár a klinikai gyakorlatban is hasznosítható tudást jelentene. Milyen következtetéseket tudna levonni ezzel kapcsolatban a kísérleti adatok alapján?

Összességében elmondható az értekezésről, hogy egy koncepciózus kutatómunka eredményeit mutatja be, melyek modern kísérletes módszerek alkalmazásával születtek, elméleti és klinikai orvostudományi szempontból is igen időszerűek, relevánsak és jelentősek, és ennek köszönhetően akár már a közeljövőben is hozzájárulhatnak a diabéteszes betegek életminőségének és életkilátásainak a javításához. Az értekezés szakmai színvonala, valamint Dr. Fekete Andrea elméleti felkészültsége, kutatói kvalitásai, tudomány iránti elkötelezettsége és iskolateremtő képessége alapján feltétel nélkül támogatom számára az MTA doktora cím odaítélését és javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását.

Budapest, 2021. szeptember 27.

Dr. Benyó Zoltán

