

Doktori értekezés tézisei

**A VESEÁTÜLTETÉS KÓRÉLETTANA ÉS PROGNÓZISÁT
BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA**

Dr. Hamar Péter, Ph.D.

Budapest, 2010

I. KITŰZÖTT KUTATÁSI FELADAT

A legtöbb transzplantációs központban - így hazánkban is - az elért 80-90 %-os 1 éves túlélés ellenére a veseátültetés hosszú távú prognózisa messze elmarad a benne rejlő potenciális lehetőségektől. A cyclosporin A bevezetése - az akut kilökődések számának csökkentésével - a rövidtávú túlélést jelentősen javította, de az első év után elvesztett allograftok száma gyakorlatilag nem változott. Az allograftok késői elvesztéséért elsősorban a krónikus allograft nephropátia felelős, melynek oka nem minden részletében ismert, terápiája nem megoldott.

A krónikus és az akut kilökődés immunfolyamata alapvetően különbözik egymástól. Az akut kilökődésre az idegen antigén (alloantigén) által aktivált (alloreaktív) T sejtek irányította immunválasz a jellemző, mely prednizolon lökésterápiával, vagy T-sejt ellenes poly- illetve monoklonális antitesttel jól befolyásolható. A krónikus kilökődést - ezzel szemben - az allograft szöveteinek folyamatos, lassú, és csak kis-mértékű károsodása jellemzi, mely krónikus gyulladásos és párhuzamosan fennálló gyógyulási folyamatok fenntartása révén a transzplantált szerv kötőszövetes átépüléséhez vezet. Kérdés, hogy ez a folyamat mennyiben befolyásolható az akut kilökődés kezelésére használt, az IL-2 szintézisét gátló szerekkel.

Bár az idegen antigéntől függő mechanizmusok szerepet játszanak az allograftok krónikus kilökődésének folyamatában is, egyre több adat támasztja alá az alloantigén-független folyamatok döntő szerepét a szöveti szerkezet és funkció késői, progresszív hanyatlásában. Mai elképzelések szerint az alloantigénnek a krónikus kilökődési folyamat megindításában lehet meghatározó szerepe, míg a későbbi progresszióban az antigéntől független tényezők szerepe kerül előtérbe.

Kísérleteinkben állatmodelleken és humán beteganyagon vizsgáltuk, a krónikus allograft nephropátia kórétanát és azt, hogy milyen terápiás beavatkozásokkal lehetséges a hosszú távú prognózist javítani.

II. KÍSÉRLETEK LEÍRÁSA

II/a Célkitűzések

Mivel az átültetés előtt a donorban, az átültetés során az ischemia-reperfúziós károsodás és műtéti trauma során majd a recipiensben is különböző károsító hatások érik a graftot, kísérleteinkben vizsgáltuk, hogy ezen károsító hatások milyen mértékben befolyásolják a prognózist és milyen terápiás beavatkozásokkal lehet károsító hatásuk ellen védekezni:

Vizsgáltuk:

- a graftot az átültetés kapcsán ért ischemia-reperfúziós károsodás mechanizmusait, és a reperfúziós károsodás gátlásának terápiás lehetőségeit (7,10,17,20),
- az alloantigénre adott válasz fő effektor sejtjeinek a T-lymphocytáknak a krónikus allograft nephropátiában betöltött szerepét, és a klinikumban alkalmazott immunszuppresszív kezelések hatékonyságát (1,4,5,6,8,11,12,13,18,19,29),
- a vesefibrózis aspecifikus, de mind krónikus allograft nephropátia, mind más gyakori végstádium vesét eredményező vesebetegség folyamatát, és befolyásolásának lehetőségeit a renin-angiotensin rendszer és más rendszerek (szimpatikus idegrendszer, immunfolyamatok, nemi hormonok) kombinált gátlásával (2,5,8,9,11,13,14,14,20,21,22,30),
- különös figyelmet szenteltünk egyes cytokinek (IL-2) (5, 8,11, 13,) és növekedési faktorok (TGF- β , PDGF) (12,13) a vesefibrózis különböző formáiban betöltött kóreltani szerepének.
- Vizsgáltuk a vesefibrózis genetikai hátterét (23), és a genetikusan meghatározott autoimmun környezet hatását a vese allograft működésére (24).
- Humán beteganyagban, vizsgáltuk, hogy a beültetett graft hosszú távú működését mennyiben befolyásolja a recipiens anyagcsere állapota (3).

II/b Módszerek

II/b.1 Állatkísérletek

II/b.1.1 Veseátültetés

Kísérleteink során beltenyésztett hím Fisher patkányokból a bal vesét ortotóp módon Lewis patkányokba (180-250 g) ültettük (F344-to-LEW modell), nembutál narkózisban.

A jobb oldali saját vesét a 10. napon távolítottuk el. A kezdeti akut kilökődés megelőzésére a patkányok cyclosporin A-t kaptak naponta sc. a műtétet követő első 10 napon.

II/b.1.2 Parciális nephrektómia

Sprague-Dawley (SD) vagy Rowett patkányok (180-250 g) jobb veséjét, és a bal vese 2/3-át éter narkózisban eltávolítottuk. A különböző kísérletek során az állatok kezelését a műtét napján kezdtük, és kísérlet végéig folyamatosan alkalmaztuk.

II/b.1.3 Vese ischemia-reperfúzió

A vese ischemia-reperfúziós károsodását *C57/Bl-6* egerek veseereinek (artéria és véna) 15 vagy 35 percig tartó elszorításával váltottuk ki. Hím, -egereket előkezeltünk LPS különböző dózisaival vagy foszfáttal pufferolt sóoldattal a -4. és -3. napokon. A jobb vesét eltávolítottuk, és a bal vese ereit leszorítottuk 30 vagy 45 percre a 0. napon. A kreatininszintet és az állatok túlélését követtük. A kontrolloknál, 30 perces vese ischemia nem volt letális, míg 45 perces ischemia után az állatok 73%-a elpusztult 48 ± 18 órán belül.

II/b.1.4 Lupus nephritis

Az autoimmun genetikai környezet vizsgálatára szisztémás lupus erythematosesben kialakuló lupus nephritis egérmodelljeként lupus prone (*lpr*) egereket vizsgáltunk, és veseátültetést végeztünk *lpr* és kontroll *mrl* egerek között.

II/b.1.5 RNS interferencia

Az állatokat az ischemia előtt, vagy után *Fas* apoptózis receptor, valamint egy kontroll gént gátló siRNS-sel kezeltük, amelyeket hidrodinamikus injekció formájában, kis térfogatú vesevéna-injekcióban, vagy mindkét módon adtuk be.

II/b.2 Funkcionális, morfológiai és molekuláris biológiai módszerek

Minden 4. héten meghatároztuk a vizelettel 24 óra alatt ürített fehérje mennyiségét standard triklórecetsavas kicsapást követő fotometrálassal. A szérum és vizelet kreatinin koncentrációját Jaffé módszerrel határoztuk meg. A kreatinin clearance-t a kísérlet végén számítottuk.

A glomeruloszklerózis mértékét szövetminták hematoxilín/eosin és PAS festésével határoztuk meg. A patkány CD5 T-lymphociták, ED-1 makrofágok, adhéziós molekulák: ICAM-1, VCAM-1, VLA-4 α és LFA-1 α expresszióját immunhisztológiával vizsgáltuk APAAP technika szerint.

Vizsgáltuk a vesében a Fas-fehérje és mRNS-expresszióját, valamint (terminális dezoxinukleotid-transzferáz-mediálta deoxiuridin-trifoszfát (dUTP)-jelöléssel, TUNEL) az apoptózist.

Az MCP-1, PDGF-AB, TGF- β_1 , IL-2 és IL-2 receptor mRNS expresszióját RT-PCR technika segítségével határoztuk meg. Belső kontrollként GAPDH-t, vagy β -actin-t használtunk.

Azokban az egerekben, amelyeknek kontralaterális oldalon eltávolítottuk a veséjét, vér urea nitrogént (BUN) és a túlélést monitoroztuk.

A citokinek szerepének vizsgálatára további állatokat áldoztunk fel a reperfúzió előtt („0” időpont) és a reperfúzió után 15, perccel, valamint 1, 2, 8 és 16 órával hisztológia, immun-hisztokémia, és reverz transzkriptáz – polimeráz-lánreakciós analízis [többek között α tumornekrózis-faktor (TNF- α), interleukinok (IL-1, IL-6), indukálható nitrogénoxid-szintáz (iNOS) és γ -interferon (IFN- γ) messenger RNS (mRNS) mérése] céljából.

II/b.3 Klinikai vizsgálat

Vesetranszplantált betegek kórlapjainak retrospektív vizsgálata során a késői graft elégtelenséget előrejelző paraméterek keresésére az Esseni Egyetemi Klinikán 1972 és 1980 között transzplantált betegeket két csoportra osztottuk: 1, azok a betegek, akikben a graft több, mint 15 évig működött (tartós graft funkció, n=32) és 2, azon betegek, akikben a graft a műtétet követő 1. hónap és 10. év között tönkrement (kontrol, n=152).

A graft túlélését Kaplan-Meier módszerrel számoltuk, majd a graft késői elvesztéséhez kapcsolódó rizikó faktorok megállapítására ANOVÁ-t végeztünk. A kockázati tényezők azonosítása után, az egyes rizikótényezők független prognosztikus értékét cox-analízissel határoztuk meg. Végül regressziós analízis segítségével e faktorok és a graft túlélése közti korrelációt vizsgáltuk.

III. EREDMÉNYEK ÉS HASZNOSÍTÁSUK

A transzplantált vese krónikus allograft nephropátiájának vizsgálata során az alábbi új megfigyeléseket tettük:

1. a vese ischémiát követő reperfúzió során fellépő kiterjedt szövetkárosodás alapvetően apoptotikus sejtpusztulás. Ezen károsodás mértéke jelentősen csökkenthető bakteriális endotoxin (LPS) segítségével kiváltott kereszt-toleranciával. A folyamatban fontos szerepe játszik az IL-6 (7) és a nemi hormonok (10). Az apoptózis mértéke hatékonyan csökkenthető RNS interferenciával a FAS apoptózis receptor termelődésének gátlásával (17,20)

2. a korábbi elképzelésekkel ellentétben, mely szerint a vesefibrózis és krónikus allograft nephropátia folyamatában a meghatározó szerep a makrofágoknak jut, számos kísérlettel igazoltuk, hogy fontos szerepet játszanak az

- IL-2 dependens mechanizmusok (5,11,12, 29), és
- a T-sejtes infiltráció (1,4,13).
- Szerepük főként a korai szakban (F344-to-LEW allograft modellben 16. hétig) jelentős.
- Ilyenkor a TGF- β termelése dominál (12,13).
- és a szöveti infiltrációt segítő mátrix metalloproteinázok gátlása (18) a gyulladás lokalizálása révén, míg mycophenolate mofetil (1,4,6) a lymphocyták szöveti adhéziójának gátlása révén jótékony hatású.
- A későbbi szakaszra (modellünkben a 24. hét) a krónikus fibrotizáló és szklerotizáló folyamatok dominanciája jellemző,
- amikor a növekedési faktorok közül a PDGF termelése (12,13)
- és a metalloproteinázok relatív hiánya kerül előtérbe (18).

3. A krónikus allograft nephropátia folyamata az IL-2 szintézisét (cylosporin, tacrolimus) ill. T-sejt adhéziót (mycophenolate mofetil) és proliferációt (azathioprin) gátló immunszuppresszív szerekkel lassítható, de nem fordítható vissza (4,5,8,11,12,13,29).

- Ez a terápia inkább a folyamat korai - sejtes infiltráció által jellemzett - szakában hatékony.

4. Az IL-2 szintézis, a lymphocytá infiltráció, valamint a renin-angiotenzin rendszer gátlása, a krónikus allograft nephropátiára jellemző funkcionális és szövettani paraméterek romlását az idegen antigén hiányában: szubtotális nephrektómiával indukált progresszív vesefibrózis modelljén is gátolja patkányokon.

- Mindez alátámasztja az IL-2 irányította folyamatok szerepét alloantigén hiányában is (4,5,11,29).

5. A progresszív vesefibrózis a végstádium-vesét eredményező kórfolyamatok végső közös útja, melynek jelenleg egyetlen hatékony kezelése a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátlása.

- Eredményeink szerint, a RAS gátlás az intraglomeruláris nyomás csökkentése révén a podocyták védelmével fejt ki hatását.

Azonban a RAS gátlás önmagában nem képes megállítani a folyamatot. Kísérleteink során megfigyeltük, hogy a RAS gátlással elért javulás fokozható, ha a kezelést kiegészítjük a lymphocita infiltráció gátlásával (2,5,8,9), a beteg veséből származó szimpatikus afferentáció felfüggesztésével (20) vagy a RAS több támadásponton keresztüli kombinált gátlásával (22).

6. Az ösztrogének glomerulosclerosis kifejlődése során védő hatásúak patkányban, de ezt a védő hatást progerszteron antagonizálja (14). A jótékony hatásért úgy tűnik, hogy inkább az ösztriol felelős (14). Mindez magyarázhatja a nők relatív védettségét a vesebetegségek progressziójával szemben.

7. A vesefibrózis kialakulásával szembeni a Rowett patkánytörzs védett: más, érzékeny törzsekkel (sprague-dawley, SD) összehasonlítva radikális nefrektómiát követően sem alakul ki albuminuria, vesefibrózis (23).

8. Szisztémás autoimmun betegség (lupus nephritis) egérmódeljében: lupus prone (lpr) egereken végzett veseátültetés után a lupus nephritis kiújul a graftban (24). Ebben az egér-módelben a lupus nephritist vemhesség súlyosbítja (25), aminek háttérében regulátor T-sejtek megváltozott működését figyeltünk meg (26,27).

9. A szérum magas koleszterin, triglicerid, és glukóz koncentrációja, valamint a magas vérnyomás szorosán összefügg a krónikus allograft nephropátia incidenciájával és progressziójával: ezen anyagcsere-zavarok jelentősen hozzájárulnak a veseátültetést követő graftvesztéshez (3).

10. A korai graft elégtelenséget előre jelzi:

- ha a szérum kreatinin $> 350 \mu\text{mol/L}$
- a szérum triglicerid $> 3,5 \text{ mmol/L}$
- vagy a szérum koleszterin $> 6,5 \text{ mmol/L}$ (3).

11. A vérnyomás emelkedése jelentős mértékben hozzájárul a vesefibrózis progressziójához (16,31). Ugyanakkor a vesefunkció romlása gyorsan vérnyomás emelkedést vált ki, így önrontó kör alakul ki. A beszűkült vesefunkció következtében létrejövő vérnyomás emelkedés háttérében a rezisztencia erek csökkent relaxációs képessége állhat, amit az urémiás érfalban fokozott oxidatív stressz és következményes NO depléción okozhat (15,32).

IV. A munka témaköréből megjelent saját közlemények

1. Heemann U; Azuma H; **Hamar P**; Schmid C; Tilney N; Philipp T: Mycophenolat mofetil inhibits lymphocyte binding and the upregulation of adhesion molecules in acute rejection of rat kidney allografts. *Transpl Immunol* **1996** 4: 64-67
2. Schleimer K; Szabó A; Müller V; **Hamar P**; Heemann U; Eigler FW: Effect of the ACE inhibitor enalapril on development of chronic rejection after orthotopic rat kidney transplantation. *Langenbecks Arch Surg* **1997** 114: 279-83
3. **Hamar P**; Müller V; Kohnle M; Witzke O; Szabó A; Albrecht KH; Philipp Th; Heemann U: Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. *Transplantation* **1997** 64: 1135-9
4. Müller V; **Hamar P**; Szabó Attila; Knust E; Vogelsang M; Heemann U: Effect of Mycophenolate Mofetil on the in-vivo infiltration of lymphocytes in the rat remnant kidney. *Transplant P* **1998** 30:982
5. **Hamar P**; Peti Peterdi J; Rázga Zs; Kovács G; Heemann U; Rosivall L: Coinhibition of immune and renin-angiotensin systems, reduces the pace of glomerulosclerosis in the rat remnant kidney *J Am Soc Nephrol* **1999** 10: s234-238
6. Müller V; **Hamar P**; Szabó A; Vogelsang M; Philipp Th; Heemann U: In-vivo migration of lymphocytes in chronically rejecting rat kidney allografts. *Transplant Int* **1999** 12: 145-151
7. Heemann U; Szabó A; **Hamar P**; Müller V; Witzke O; Viklicky O; Philipp Th: LPS pretreatment protects from renal ischemia/reperfusion injury: possibly connected to an IL-6 dependent pathway. *Am J Pathol* **2000** 156: 287-93
8. **Hamar P**; Liu S; Viklicky O; Szabó A; Müller V; Heemann U: Cyclosporine A and Azathioprine are equipotent in chronic kidney allograft rejection *Transplantation* **2000** 69: 1290-5
9. Szabó A; Lutz J; Schleimer K; Antus B; **Hamar P**; Philipp Th; Heemann U: Effect of ACE inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int* **2000** 57: 982-991
10. Losonczy G. Kriston T. Szabo A. Muller V. Harvey J. **Hamar P**. Heemann U. Baylis C. Male gender predisposes to development of endotoxic shock in the rat. *Cardiovasc Res* **2000** 47:183-91.
11. **Hamar P**; Peti Peterdi J; Szabó A; Becker G; Flach R; Rosivall L; Heemann U: Interleukin-2-dependent mechanisms are involved in the development of glomerulosclerosis after partial renal ablation in rats. *Exp Nephrol* **2001** 9: 133-141
12. **Hamar P**; Szabó A; Müller V; Heemann U: Involvement of interleukin-2 and growth factors in chronic kidney allograft rejection in rats. *Transplant P* **2001** 33(3):2160-2.
13. **Hamar P**; Szabó A; Müller V; Heemann U: The involvement of activated T-cells and growth factor production in the early and late phase of chronic kidney allograft nephropathy in rats *Transplant Int* **2002** 15: 446-454
14. Antus B, **Hamar P**, Kökény G, Szollosi Z, Mucsi I, Nemes Z, Rosivall L: Estradiol is nephroprotective in the rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transpl* **2003** 18: 54-61
15. Bagi Zs, **Hamar P**, Antus B, Rosivall L, Koller Á: Enhanced myogenic tone and impaired flow-induced dilation is due to altered vascular smooth muscle responsiveness to nitric oxide in arterioles of rats with mild uremia. *Kidney Bloodpressure Res* **2003** 26(1): 19-26
16. Gross ML, Adamczak M, Rabe T, Harbi NA, Krttil J, Koch A, **Hamar P**, Amann K, Ritz E: Beneficial effects of estrogens on indices of renal damage in uninephrectomised SHRsp rats *J Am Soc Nephrol* **2004** 15: 348-58
17. **Hamar P**, Song E, Kökény G, Chen A, Ouyang N, Lieberman J: Short interfering RNA targeting Fas protects mice against renal ischemia-reperfusion injury *P Natl Acad Sci USA* **2004** 101: 41 14883–14888
18. Lutz J, Yao Y, Song EW, Antus B, **Hamar P**, Liu S, Heemann U: Inhibition of Matrix Metalloproteinases During Chronic Allograft Nephropathy in Rats. *Transplantation* **2005** 27;79(6): 655-661
19. **Hamar P**, Lipták P, Heemann U, Iványi B: Ultrastructural analysis of the fisher to lewis rat model of chronic allograft nephropathy *Transplant Int* **2005** 18: 863-870

20. Rácz Zs, **Hamar P**, Can siRNA technology provide the tools for gene therapy of the future? *Curr Med Chem (CMC)* **2006** 13: 2299-2307
21. **Hamar P**; Kökény G; Lipták P; Krtíl J; Adamczak M; Harbi NA; Groß ML; Ritz E Reduction of sympathetic activity provides further benefit in subtotaly nephrectomised animals treated with ACE inhibitors. *Nephron (Exp Neph)* **2007** 105: 124-136
22. Németh Z, Kökény G, Godó M, Mózes M, Rosivall L, Gross ML, Ritz E, **Hamar P** Increased renoprotection with ACE inhibitor plus aldosterone antagonist as compared to monotherapies-the effect on podocytes. *Nephrol Dial Transpl* **2009** 24: 3640-3651
23. Kökény G, Németh Z, Godó M, **Hamar P** The Rowett rat strain is resistant to renal fibrosis. *Nephrol Dial Transpl* **2009 dec. 22** [Epub ahead of print]
24. **Hamar P**, Wang M, Godó M, Kökény G, Ouyang N, Heemann U Lupus nephritis reoccurs following transplantation in the lupus prone (lpr) mouse. *Lupus* **2009 nov 27**. [Epub ahead of print]
25. Kökény G, Godó M, Nagy E, Kardos M, Kotsch K, Casalis P, Bodor C, Rosivall L, Volk HD, Zenclussen AC, **Hamar P** Skin disease is prevented but nephritis is accelerated by multiple pregnancies in autoimmune MRL/LPR mice. *Lupus* **2007** 16: 465-477
26. Godó M, Sessler T, **Hamar P** Role of invariant natural killer T (iNKT) cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Med Chem* **2008** 15: 1778-1787
27. Zenclussen AC, Kökény G, Thimm O, Sollwedel A, Godó M, Casalis PA, Zenclussen ML, Volk HD, **Hamar P** Mechanisms behind flare of renal lupus during murine pregnancy. *Reprod Biomed Online* **2008** 17: 114-126
28. **Hamar P**; Heemann U; Rosivall L: Az alloantigén független tényezők szerepe a transzplantált vese krónikus kilökődésében. *Hyperton Neph* **1998** 2: 59-66
29. **Hamar P**; Szabó Attila; Kovács Gergely; Kökény Gábor; Heemann Uwe; Rosivall László Az interleukin-2 által közvetített mechanizmusok szerepet játszanak transzplantált patkányvese krónikus kilökődésében. *Hyperton Neph* **1999** 3: 93-100
30. Szabó A; Müller V, Schleimer K, Fekete A, **Hamar P**; Antus B, Reusz G, Heemann U Az angiotenzin konvertáló enzim gátló enalapril csökkenti a növekedési faktorok mRNS- expresszióját a vestranszplantátum krónikus kilökődése során patkányban *Hyperton Neph* **2001** 5: 44-51
31. M Adamczak, **P Hamar**, E Ritz The kidney as a cause and a target of hypertension *Hyperton Neph* **2003** 7: 153-161
32. **Hamar P**, Markovics Gy, Rugonfalvi KSz, Szilágyi E: Az ezerarcú endothel. *Érbetegségek* **2003** X (4): 103-110

V. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani első helyen azoknak a jelenlegi és korábbi PhD hallgató diákoknak: *Dr Rácz Zsuzsanna, Révész Csaba, Dr Kaucsár Tamás, Dr Budai Anna, Dr Németh Zalán, Dr Kökény Gábor* továbbá a jelenlegi és volt

diákkörös hallgatóknak: *Elisabeth Nagy, Andreas Hiltmann, Clemens Reichart, Zátroch István, Pelsőczy Gergely, Újhelyi Mihály, Dr Aristoteles Perrakis, Dr Dominikus Schullerer, Dr Lipták Péter, Dr Regős András, Dr Csóka Gábor, Dr Kovács Gergely*, akik a kísérleti munkában hatékony segítséget nyújtottak.

Külön szeretnék köszönetet mondani *Godó Máriának* a Kóréletani Intézetben, aki számos kísérleti metodika beállításában és kivitelezésében oroszlánrészt vállalt, és a kutatómunka szellemi részében is hatékonyan részt vesz, valamint *Nagy Katinak* a Bécsi Egyetemen, akitől az immunfestést tanultam és *Cser Ágnesnek*, aki nélkül a laborunk nem tudna hatékonyan működni.

A kísérletek végzésében és metodikák beállításában, és elsajátításában szintén hatékony segítséget nyújtottak a Kóréletani Intézetben *Adamkó Sarolta*, az Esseni Egyetemi Klinikán: *Magdalene Vogelsang*, Heidelebergi Egyetemen: *Peter Rieger, Heike Ziebart és Zlata Antoni*.

Köszönet illeti kollegáimat, akikkel egyes kísérleteket együtt végeztünk: *Dr Antus Balázs, Dr Bagi Zsolt, Dr Müller Veronika, Dr Szabó Attila, Dr Minghui Wang, Dr Shanying Liu és Dr Nengtay Oyang*.

Sokat segítettek, szakmai tanácsokkal kollegáim: *Bodor Csaba, Dr Csekő Csongor, Dr Rácz Anita, Dr Masszi András, Dr Huszár Tamás, Dr Mózses Miklós*.

és kollaborátoraink: *Dr Benyó Zoltán, Dr Lacza Zsombor, Dr Ungvári Zoltán, Dr Anna Zenclussen, Dr Marie-Luise Gross, Dr Erwei Song, Dr Geiszt Miklós*.

Köszönettel tartozom azon tanszék és laborvezetőknek, akik utamon szakmai tanácsaikkal vezettek és a kísérletek elvégzéséhez szükséges feltételek előteremtésében hatékony segítséget nyújtottak: *Prof. Dr Koller Ákos, Prof Dr Losonczy György, Prof Dr Iványi Béla, Prof Dr Dieter Volk, Prof Dr. Rosivall László, Prof Dr Szollár Lajos*.

Külön köszönetet szeretnék mondani *Prof Dr Uwe Heemannak*, aki a legfontosabb kezdő lökést adta a veseátültetés kísérletes vizsgálataihoz, *Prof Dr Eberhard Ritznek*, aki szakmai példaképül és iránymutatásul szolgált és *Prof Dr Judy Liebermannak* és *Prof Dr Harry Holthöfernek*, akiktől jelenleg a legtöbb szakmai segítséget kapom.

Végül szeretnék köszönetet mondani édesapámnak: *Hamar Jánosnak*, akitől a kutatói pálya szeretetét tanultam kisgyermek koromtól.