

Bírálat

Dr. Hamar Péter: A veseátültetés kórélettana és prognózisát befolyásoló tényezők kísérletes vizsgálata” c. MTA doktori értekezéséről.

Bíráló: Dr. Reusz György

1. Általános jellemzés.

1.1. A dolgozat áttekinti az átültetett vese kilökődésének élettanát és kórélettanát, különös tekintettel a krónikus allograft nefropatia (KAN) kialakulására és progressziójára. Saját munkaként egy retrospektív klinikai analízist ismertet, illetve a KAN egyes lehetséges tényezőire megtervezett szerteágazó kísérletsorozat eredményeit mutatja be.

Az egyes altémák időszerűsége, összefüggése mellett a fő összekapcsoló vezérelv a korszerű diagnosztikus és terápiás módszerek alkalmazása kísérletes vizsgálati anyagokon.

1.2. A dolgozat terjedelme 141 oldal, ebből a tényleges szövegtest 123 oldal, melyet 31 táblázat ill. 43 (részben színes, szövettani) ábra illusztrál, egészít ki. A tartalomjegyzék precíz, de véleményem szerint nem eléggé tagolt, egy decimális, vagy részletesebb beosztás jobban segítette volna az eligazodást. Hiányolom továbbá az ábrák és táblázatok jegyzékét, e nélkül azok visszakeresése nehézkes. Az ábrák és a táblázat egyébként világosak, áttekinthetőek és jól szerkesztettek.

Az irodalmi utalások száma 283, ezek a legújabb publikációs adatokat is tartalmazzák.

A saját közlemények jegyzéke a téziszüzetben található meg. Jelen dolgozat 30, szorosan kapcsolódó közleményen alapszik, ezek közül 11 külföldi folyóiratban publikált dolgozatban Hamar doktor első, hatban utolsó, a többiben pedig társszerző.

1.3. A szerző a dolgozatot kissé rendhagyó módon úgy állította össze, hogy az elméleti bevezetőt követően egy közös fejezetben ismerteti az alkalmazott módszereket. A konkrét

célkitűzések összefoglalva nem szerepelnek, hanem minden egyes vizsgálat eredményeinek bemutatása előtt, több helyen további elméleti ismeretek bemutatását követően jelöli meg azokat. Ezután ismerteti az egyes vizsgálatok eredményeit illetve minden eredményt tartalmazó rész után az oda tartozó diszkussziót.

Bár ismételt átolvasás után a dolgozat gondolatmenete így is nyomon követhető, sokkal célravezetőbb lett volna a módszerek és eredmények ismertetése előtt egy részletes, jól tagolt „célkitűzések” fejezetet beilleszteni, melynek logikáját, vezérfonalát követve a módszerek, eredmények, megbeszélés is áttekinthetőbb lett volna.

Részben e felépítésből adódóan a dolgozatban az átfogó, áttekintő elméleti rész mellett több helyen szerepel további elméleti ismertetés (így például a „Géncsendesítés RNS interferenciával” (45-50. oldal), vagy a vesefibrózis progressziójának gátlása fejezetben a renin angiotensin rendszer szerepének ismertetése (70-73. oldal), a matrix metalloproteinázok (99-101 oldal), ill. a nemi hormonok szerepének ismertetése (108-109. oldal)). Ezek tipikusan az elméleti bevezetőbe való ismereteket közvetítenek.

Emellett az egyes részek bevezetője sem fedti le teljesen, illetve tartalmazza mindazon információt, mely a témában ugyan tájékozott, de a részleteket nem feltétlenül ismerő olvasót segítené a tárgyalt kérdésekben való eligazodásban

1.4. Az anyag és módszer rész általában megfelelően részletes, azonban a vizsgálatok reprodukálhatóságát nem feltétlenül segíti, hogy itt a módszerek általánosságban kerülnek ismertetésre és például az egyes kísérletekben alkalmazott állatmodellek pontos leírása (csoportok, esetszám) lényegében az eredmények részekből derülnek ki.

Az alkalmazott módszerek korszerűek, esetenként igen látványosak. A következtetések mértékletesek, az eredményekkel mindenütt egyezők.

1.5. A dolgozatban minden egyes vizsgálati eredmény ismertetését követően egy részletes diszkusszió következik. A dolgozatot a saját eredmények összefoglalása fejezi be. Ebből a fejezetből hiányolom a nemi hormonok szerepének vizsgálatára vonatkozó összefoglalót.

1.6. Az új megállapítások csak a téziszűzetben szerepelnek

1.7. Helyesírási hibák, elütések előfordulnak, de általában nem zavaróak.

1.7. Néhány formai megjegyzés:

* az 5. idézetből hiányzik az évszám

* a 9. oldalon a közvetlen (direkt) antigén felismerés leírásakor tévesen a 3 ábrára utal a szerző a 2. ábra helyett

* a 20. és 21. ábrán hiányzik a forrás megjelölése

* a 62. oldal 7 táblázatán nincs rövidítések jegyzéke (a 64. oldal 8. táblázaton szerepel)

* a rövidítések között nem szerepel számos, a szövegben megjelenő, nem konvencionális rövidítés: SNX, LPR, MRL, stb. Ezek ugyan részben megjelennek a „Módszerek fejezetben”, de az anyag szerteágazó volta miatt igen nehezen követhetően.

2. A dolgozattal kapcsolatos kérdések, megjegyzések

2.1. A krónikus allograft nefropatia kifejezéssel kapcsolatban vannak törekvések az entitás „szétszedésére”, és az egyes összetevők specifikus jellemzésére (aktív/inaktív rejekció, specifikus egyéb betegség (pl. kalcineurin inhibitor toxicitás, idült polyoma vírus fertőzés), progresszív nem specifikus allograft diszfunkció, ill. krónikus allograft nefropathia. (ld. pl: Birnbaum et al: Management of Chronic allograft nephropathy: a systematic review. Clin JASN 2009, 4: 860-865).

Kérdésem: A szerző az integratív vagy az analitikus álláspontot képviseli e tekintetben?

2.2. Az anyagcsere tényezők vizsgálata fejezetben retrospektív kórlap analízis módszerével keresték a humán vese allograftok túlélését meghatározó metabolikus paramétereket. Érdekes módon azonban nem találtak összefüggést az előzetesen dialízisen töltött idő és a graft túlélés között, holott újabb adatok ezt az eredményt támasztják alá (pl: Meier-Kriesche HU et al: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. Transplantation 2002; 74: 1377-

1381; Mange KC et al: Effect of the use nonuse of long term dialysis and subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med 2001; 344: 726-731).
Kérdésem: Szerző mivel magyarázza ezt a látszólagos ellentmondást?

2.3. Ugyanennek a fejezetnek a „functionalis és alloantigén-függő” alfejezetében (33. oldal) azt találták, hogy a kreatinin-szint volt a legfontosabb meghatározó tényező a graft túlélés szempontjából. Vajon többet mond-e ez arról, hogy a kezdeti graftműködés meghatározza a graft további sorsát is?

Emellett a glukóz és lipid-triglicerid szintek is befolyásolták a graft túlélést, ugyanakkor a BMI kimutatható szereppel nem bírt.

Kérdésem: Jelentheti-e ez azt, hogy bár az elhízás ismert cardiovasculáris rizikó-faktor, a grafttúlélés szempontjából elsődlegesen a kóros cukorháztartás (csökkent glukóz tolerancia) ill. a következményes lipid-anyagcsere zavarnak lehet meghatározó szerepe?

2.4. A vese ischemiás-reperfúziós károsodásának gátlása fejezet részben a prekondicionálás, részben az RNS interferencia hatását vizsgálja e transzplantációs modellben.

Az LPS-előkezelt ill. a kontroll csoport között a TNF-alfa, az IL-6, IFN-gamma-szintekben volt egy-egy vizsgálati periódusban statisztikailag igazolható különbség. Az eredmények azonban nem tisztázták teljes körűen azt, hogy az LPS előkezelés milyen módon nyújt védelmet a vese I/R károsodás ellen.

Kérdésem: Vizsgálták-e a szerzők, ill. van-e adat arra, hogy az LPS adása hogyan hat a HSP70 fehérje családra?

2.5. Az RNS interferencia izgalmas új terület, melyet röviddel felfedezése után Nobel díjjal is jutalmaztak: Andrew Z. Fire, Craig C. Mello (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/). Az RNS interferenciát vizsgáló fejezetben az siRNS előzetes adása kivédte vagy igen jelentősen csökkentette a postischemiás károsodást. Az ischemiás károsodást követően beadott siRNS csak

kismértékben mutatott védő hatást. Ennek az eljárásnak igen nagy lenne a jelentősége a humán transzplantáció vonatkozásában.

Kérdésem: Ismer-e a szerző újabb adatokat erre vonatkozóan, illetve véleménye szerint milyen más modellben lehetne ezt a hatást tovább vizsgálni? Mik a klinikai alkalmazás lehetőségei, akadályai?

2.6. Az alloantigén függő tényezők vizsgálata fejezetben a vizsgálatok egy részében a proteinuria, mint fontos köztes pont szerepel.

Kérdésem: A proteinuria kialakulása mennyiben vethető össze rágcslók és emberek között?

2.7. A vesefibrozis progressziójának gátlását tárgyaló fejezetben Szerző a renin-angiotensin rendszer szerepét vizsgálja. A 73 oldal utolsó bekezdésében megállapítja, hogy a kezelés a „kilöledés” jeleinek súlyosságát jelentősen enyhítette. Szerző itt nyilván a KAN tüneteire gondolt.

2.8. A RAS gátlás mechanizmusának tárgyalásánál (85. oldal) elsősorban a glomeruláris hydrodinamikai faktorokra illetve az ATII cytokinekre kifejtett hatásának gátlását tekinti alapnak. Ugyanakkor ismert, hogy a podocyták rendelkeznek ATII receptorral ill. a rendszer további elemeivel, melyek lokális autocrin és paracrin hatást fejtenek ki (ahogy erre a későbbiekben, a 89. oldalon szerző is kitér, röviden).

2.9. Az interleukin-2 gátlása Cyclosporinnal a transzplantációs immunszupresszióban jelentős áttörés volt. A disszertációban bemutatott kísérletek is vizsgálták az IL-2 gátlás szerepét transzplantációban. Ugyanakkor újabb megfigyelések arra utalnak, hogy az IL-2 fontos szerepet játszik a perifériás immunológiai toleranciáért felelős regulátor sejtek kialakulásában. IL-2 hiányában autoimmun betegségek alakulhatnak ki és a graft iránti immunológiai tolerancia kialakulása is sérülhet. (Malek TR, Castro I.: Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. Immunity. 2010 Aug

27;33(2):153-65. Review. López-Hoyos M, et al: Regulatory T cells in renal transplantation and modulation by immunosuppression. Transplantation. 2009 Aug 15;88(3 Suppl):S31-9. Review.)

Kérdésem: Mi a jelenlegi álláspont az IL-2 allograft kilöködésben játszott szerepéről?

2.10. A mátrix metalloproteinázok szerepének vizsgálatokor megállapították, hogy míg a korai alkalmazás jelentős protektív hatással bírt, a késői alkalmazás kifejezetten rontotta a kimenetelt. Ennek alapján megállapítják, „hogy az MMP gátlás a közvetlen posttranszplantációs időszakban enyhítheti a KAN-t” [...] ugyanakkor „az MMP gátlás elősegítheti a KAN progresszióját, ha a transzplantáció késői fázisában alkalmazzuk a kezelést”.

Kérdésem: vajon a korai MMP gátlás kedvező hatása valóban a KAN progresszióját gátolja, vagy a korai postischaemiás károsodás mértékét csökkenti elsősorban?

Ismertek-e egyéb modellek, melyekben az MMP-k hasonló bifázisos hatással bírnak?

2.11. A nemi hormonok protektív szerepének vizsgálatában egyes adatok az ösztrogének protektív szerepe mellett szólnak, míg a vizsgálatok egy része (irodalmi adatokkal egyezően) ezt nem erősíti meg. Lehetséges-e, ill. szerzők vizsgálták-e, hogy az ösztrogén/progeszteron arány ill. az ezzel kapcsolatosan kialakuló relatív ösztrogén hiány állhat-e a különbségek hátterében?

3. Értékelés

A dolgozat, és a dolgozat alapját képező – részben neves külföldi szaklapokban megjelent - közleménynek értékes, gyakorlati eredménnyel gyarapítják a KAN-val kapcsolatos ismereteinket, emellett új, eredeti felismeréseket is bemutatnak.

A dolgozatban új eredmények, megállapításnak tartom:

1. A vese ischémiás-reperfúziós károsodását követő, elsősorban apoptotikus mechanizmussal létrejövő sejtpusztulás mértéke jelentősen csökkenthető endotoxin (LPS) segítségével kiváltott kereszt-toleranciával. A folyamatban fontos szerepet játszanak az IL-6 és a nemi hormonok. Az apoptózis mértéke ugyancsak hatékonyan csökkenthető RNS interferenciával az apoptózis receptor termelődésének gátlásával.
2. A krónikus allograft nefropáthia (KAN) kialakulásának korai szakában a mátrix metalloproteinázok gátlása a gyulladás lokalizálása révén, míg az MMF a lymphocyták szöveti adhéziójának gátlása révén jótékony hatású. A folyamat későbbi szakaszában a krónikus fibrotizáló folyamatot a metalloproteinázok gátlása rontja.
3. A KAN folyamata az IL2 szintézist (Cy-A FK506), a T sejt adhéziót (MMF) és proliferációt (azathioprin) gátló szerekkel lassítható, de nem fordítható vissza.
4. A progresszív vesefibrózis a RAS gátlásával elérhető javulás tovább fokozható a beteg veséből származó szimpatikus afferentáció gátlásával ill. a lymphocytá infiltráció gátlásával.
5. A magas szérumszintű koleszterin, triglicerid és glukóz koncentráció, valamint a magas vérnyomás összefügg a KAN incidenciájával és prognózisával.

Összefoglalva: A fenti bíráló megjegyzések az eredmények érdemi részét nem érintik, nem vonnak le a munka tudományos értékéből.

A fentiek alapján javaslom Dr. Hamar Péter dolgozatának nyilvános vitára bocsátását.

A munka bizonyítja Hamar Péter doktor alkalmasságát önálló kutatómunka végzésére, az eredmények elméleti feldolgozására és gyakorlatban való átültetésére. A mű a korábbi fokozat megszerzését követő eredeti, nemzetközileg elismert új megállapításokat tartalmaz, ezekkel jelentősen hozzájárult a tudományszak fejlődéséhez, elfogadását javaslom.

Budapest,. 2011. január 22.

Dr. Reusz György
az MTA doktora