

## Opponensi vélemény

### **Dr. Hamar Péter: „A veseátültetés kórélettana és prognózisát befolyásoló tényezők kísérletes vizsgálata”**

című MTA doktori értekezéséről

A vesetranszplantáció kórélettanát és prognózisát befolyásoló tényezőket tárgyaló disszertáció témaválasztása rendkívül időszerű. Ma már jól ismert tény, hogy a világszerte, elsőként az USA-ban készült felmérések szerint a felnőtt lakosság 10-12%-a krónikus vesebetegségben szenved. Ezeknek a betegeknek egy része előbb-utóbb vesepótló kezelésre szorul. A vesepótló kezelések közül pedig a vesetranszplantáció az, amellyel a legoptimálisabb életminőséget és a leghosszabb túlélést biztosíthatjuk betegeinknek. A vesetranszplantáció két nagy problémája a beültetett vesék optimális védelme illetve a transzplantációra alkalmas vesék számának a növelése. Magyarországon az elmúlt évtizedben kevesebb, mint 300 veseátültetés történt évente, 2010-ben, elsősorban az élő donoros transzplantációknak köszönhetően ez a szám 350-re emelkedett; a 308 kadaver vese mellett 42 élő donorból nyert vesét is beültettek. A vesére váró uraemiás betegek száma azonban ennek minden évben legalább két-háromszorosa volt. A beültetett vesék 1 éves túlélése átlag 80-90%, az allograftok elvesztéséért elsősorban az akut és a krónikus allograft nephropathiák felelősek. Ezen elváltozások etiopathogenezisének jobb megismerése és hatékonyabb kezelése jelentősen javítaná a transzplantált vesék hosszútávú, kifogástalan működését.

Hamar dr. témaválasztása ezért rendkívül időszerű. Bár doktori értekezése elsősorban kórélettani kutatásokat tartalmaz és csak kisebb mértékben érint a betegellátással közvetlenül összefüggő kérdéseket, eredményeinek klinikai felhasználhatósága rendkívüli fontossággal bír.

Az értekezés a megszokottnál terjedelmesebb, 141 oldal, mely magában foglalja

- a 3 oldalas tartalomjegyzéket
- egy oldalban a rövidítések jegyzékét
- 43 ábrát és 31 táblázatot
- a hivatkozások jegyzékét 283 irodalmi adattal

- végén a saját eredmények összefoglalóját és
- a köszönetnyilvánítást.

Hiányoltam ugyanakkor az értekezést megalapozó saját közlemények listáját, cikkenként megadott impact faktorról és a független idézők számával, valamint az értekezés témakörében megjelent idézhető absztraktok listáját. Véleményem szerint ezt a hiányosságot csak részben pótolja az a tény, hogy az aktuális oldalak alján, lábjegyzetben megtalálható a szerző 26 saját közleménye, melyek a disszertáció alapját képezték. Emellett a tézisekben már található egy, „A munka témaköréből megjelent saját közlemények” nevet viselő összeállítás, mely azonban 32 közleményt tartalmaz. Itt is mindössze a cikkek felsorolása szerepel impact faktor és idézettség nélkül. Számításaim szerint impact faktora megközelíti a 90-et, ami kiemelkedő tudományos teljesítményt jelez.

Hamar dr disszertációjában több, a transzplantációval kapcsolatos témát érint.

Vizsgálta:

- a graftot érő ischaemia-reperfúziós károsodás mechanizmusát és befolyásolási lehetőségeit,
- a krónikus allograft nephropathia kialakulása során az alloantigénre adott válasz fő effektor sejtjeinek tartott T-limfociták speciális szerepét és befolyásolási lehetőségeit,
- a krónikus allograft nephropathia során (és számos krónikus vesebetegség végstádiumában) nem-specifikusan kialakuló vesefibrózis etiopathogenezisét, genetikai hátterét és befolyásolási lehetőségeit,
- emellett vesetranszplantált betegek kórlapjainak retrospektív feldolgozásával kereste azokat a klinikai paramétereket, melyek előre jelezhetik a késői graft elégtelenséget.

A dolgozat egyik legfőbb erőssége a felhasznált modern vizsgálómódszereknek a széles spektruma, a korrektül alkalmazott statisztikai eljárások és a vizsgálatokkal tisztázni kívánt kérdések világos megfogalmazása. Kár, hogy Hamar dr. nem tudott kellően odafigyelni az idegen kifejezések következetes írásmódjára (pl. polymeraz és polimeráz, serum és szérum stb egymás alatt azonos oldalakon!).

Hamar dr. értekezése számos új tudományos megfigyelést tartalmaz:

1. a vese ischaemiát követő reperfüzió során fellépő kiterjedt szöveti károsodás hatékonyan csökkenthető a FAS apoptózis receptor termelődésének gátlásával rövid interferáló RNS in vivo alkalmazásával,
2. a krónikus allograft nephropathia folyamata a különböző támadáspontú immunszuppresszív szerekkel lassítható, de nem fordítható vissza,
3. a krónikus allograft nephropathiában kialakuló vesefibrózis progresszióját hatékonyabban lassítja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kombinált, több támadáspontú gátlása, mint az azonos vérnyomáscsökkenést előidéző monoterápia,
4. a krónikus allograft nephropathiában kialakuló vesefibrózis progressziója nagyfokban csökkenthető a renin-angiotenzin.-aldoszteron rendszer működését gátló szerek mellett alkalmazott, a T-limfociták infiltrációt is csökkentő immunszuppresszív kezeléssel, ami a T-limfociták szerepét veti fel a vesefibrózis kialakulásában,
5. a vesetranszplantált betegekben a krónikus allograft nephropathia kialakulása és progressziója szorosan összefügg az emelkedett szérum koleszterin, triglicerid és cukor értékekkel és a magas vérnyomással. A magas vérnyomás és a vesefibrózis összefüggése kétirányú: a vérnyomás emelkedése jelentősen hozzájárul a vesefibrózis kialakulásához és progressziójához, ugyanakkor szerző felvetése szerint a fibrózis által kiváltott vesefunkció károsodás az urémiás érfalban NO deplécióval társulhat, mely hozzájárulhat a vérnyomás emelkedéshez.

Az értekezés végén olvasható „Saját eredmények összefoglalása” c. rész inkább, egyébként nagyon érdekes, konklúziókat tartalmaz, mint a saját eredmények tételes összefoglalóját.

A disszertációban részletezett vizsgálatok magas impakt faktorú szakmai folyóiratokban jelentek meg, ahol már szigorú véleményezésen estek át. Szerző több kitűnő külföldi és belföldi munkacsoportban végezte kutatásait, melyekre ugyancsak jellemző a nagyfokú igényesség és a magas szakmai színvonal. Így mindössze néhány kérdést szeretnék feltenni és néhány megjegyzést fogalmaztam meg.

## **Az egyes kísérletekhez kapcsolódó kérdések, megjegyzések:**

### Az LPS prekondicionálás hatása az ischaemia-reperfúziós károsodásra:

1. Az LPS prekondicionálás előnyeit ismertető vizsgálati eredményekből kitűnik, hogy a vesékben csak a citokinek mRNS expresszióját mérték, a fehérje expressziót nem. Kérdésem: mennyiben releváns kizárólag a mRNS expressziójából következtetni a citokinek fehérje expressziójára? A mRNS expresszió biztosan korrelál az aktív fehérje szintézisével?
2. Milyen típusú leucocyták infiltrációját észlelték az ischaemia-reperfúziót követően? Az egyes sejtek (makrofágok/limfociták) azonosítása további magyarázattal szolgálhatna az LPS hatására kialakult IL-6 és TNF-alfa mRNS expresszióra. A szerző felveti a TNF-alfa receptorok downregulációját is. Erre vonatkozó konkrét vizsgálatokat is végeztek?
3. Mivel magyarázza szerző, hogy bár az LPS előkezelés hatására a leukociták infiltráció csökkent mégsem volt különbség az iNOS mRNS expresszióban? Ismert, hogy a vese gyulladással vagy fibrotikus elváltozásaiban megfigyelhető iNOS szint emelkedés fő forrásai a makrofágok.

### A vesetranszplantált betegek kórlapjainak retrospektív analízise

1. A transzplantált betegeket szerző két csoportra osztotta:
  - első csoport tagjaiban a graft > 15 évig működött
  - második csoport tagjaiban a graft 1 hónap-10 év alatt tönkrement. Kérdésem: miért maradtak ki az analízisből azok a betegek, akikben a graft 10 - 15 évig működött?
2. A 4. táblázatban (Metabolikus paraméterek a transzplantáció előtt és után) a szérumban kreatinin szintje mellett fel kellett volna tüntetni a becsült GFR értékét is, mely pontosabban adja meg a vesefunkciót, mint a szérumban kreatinin. A táblázatban egyébként a szérumban kreatinin mmol/l (!?) - ben van feltüntetve, mely valószínűleg a mikromol/l elírása, a szövegben pedig szerző következetesen mg/dl-es mértékegységről beszél és a szérumban kreatinin mg/dl-ben van megadva pl. a 9. ábrában is. Hazánkban az elfogadott mértékegység a mikromol/l, ezért célszerű lett volna a mg/dl-ben mért adatokat erre átalakítani.
3. A 36. oldalon olvasható megbeszélésben szerző kihangsúlyozza, hogy „a kezdeti szérumban kreatinin szint (> 4 mg/dl) az előrejelzés szempontjából igen értékes adat”. Sajnálatos módon azonban a kezdeti szérumban kreatinin szinteket sem a metodikában,

sem az eredményekben nem találtam és csak az 5 és 10 évvel a transzplantáció utáni értékek vannak feltüntetve a 4. táblázatban.

4. Végül opponens örömmel olvasta volna a német betegekben talált eredmények összevetését a magyar transzplantált betegek adataival.

Mindezek az észrevételek, kritikai megjegyzések és kérdések nem csökkentik a disszertáció értékét.

**A disszertáció eredeti, hiteles adatokat tartalmaz. Javaslom az értekezés nyilvános vitára való bocsátását és disszertáns számára az MTA doktori cím odaitélését, mivel a PhD fokozat megszerzését követően jelentős eredeti tudományos eredményekkel gyarapította tudomány szakát és sikeres munkásságával hozzájárult a tudomány továbbfejlődéséhez.**

Pécs, 2011. március 30.

Dr Nagy Judit  
egyetemi tanár  
az MTA doktora