

## OPPONENSI VÉLEMÉNY

A doktori értekezés szerzője: **Dr Hamar Péter**

MTA doktori értekezés címe: A veseátültetés kórleletana és prognózisát befolyásoló tényezők kísérletes vizsgálata.

Opponens: Dr. Balla József, MTA doktora, Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Nephrológiai Tanszék

A dolgozat jelölt saját kísérletes munkáját mutatja be, melynek során vizsgálták a veseátültetést során és az átültetést követően jelentkező graftot károsító tényezőket, melyek befolyásolják a beültetett vese hosszú távú működését. A vizsgálatok összefoglalóan a graft működés meghosszabbításának lehetőségeire irányultak. A kísérletek során szerző és munkatársai modern és elegáns metodikák széles tárházát alkalmazták molekuláris biológiai módszerektől kezdve állatkísérleteken át humán vizsgálatokig bezárólag. A klinikailag orientált munka számos eredeti felismerést tartalmaz. A veseátültetés során a vesét érő első és egyik kiemelten fontos károsító tényező az ischemia-reperfúziós károsodás, mely alapvetően meghatározhatja a graft sorsát. Szerző és munkatársai a reperfúzió során létrejövő apoptózis gátlására hatékonyan alkalmazták az endotoxin előkezelést és apoptózis receptor expresszió gátlást. Az kezelésekre hatására jelentősen javult a kísérleti állatok túlélése. Ezen vizsgálatok során szerző a világon először alkalmazta az RNS interferencia módszerét vese kezelésére in vivo. Ezen eredményeket a szerzők a PNAS-ben és az USA-ban bejegyzett szabadalom formájában közölték. A munka idézettisége is kiemelkedő.

A vesefibrózis a végstádium vesebetegségek végső közös útja: a legtöbb veseelégtelenséghez vezető vesebetegség során kialakul. Jelen ismereteink szerint a vesefibrózis nem gyógyítható, de a renin-angiotenzin rendszer gátlásával progressziója lassítható. Szerző és munkatársai behatóan tanulmányozták, hogyan lehet a RAS gátlás hatékonyságát fokozni és kombinációs kezeléseket vizsgáltak patkány-modellen. Megállapították, hogy a RAS több ponton történő gátlása vagy kiegészítése a szimpatikus idegrendszer gátlásával vagy immunszuppresszív gyógyszerekkel hatékonyan hozzájárul a progresszió lassításához. A munkacsoport által patkánykísérletekben tesztelt kombinációs kezelések egy része azóta klinikailag is igazolást nyert, mint pl. a több ponton ható RAS gátlás. A vesefibrózis kombinációs kezeléssel történő gátlásával kapcsolatos munkákat a szerzők a legrangosabb nefrológiai folyóiratokban (NDT és Kidney Int) közölték.

Több a dolgozatban bemutatott kísérlet sorozat vizsgálja a klinikumban alkalmazott transzplantációt követő immunszuppresszív kezelés hatékonyságát, lehetséges mechanizmusait patkánymodellen. Kiemelném, hogy a technikailag nehéz ortotóp patkány-vese átültetéseket a szerző maga végezte. Bár a klinikumban alkalmazott immunszuppresszió az alloantigén függő folyamatok gátlására irányul, szerző elegánsan igazolta, hogy a krónikus allograft nefropátia alloantigéntől független modelljében (parciális nefrektómiával indukált vese fibrózis) szintén hatékonyak ezek a szerek. Mivel jelen ismereteink szerint a krónikus allograft nefropátia során is a kialakuló és végstádium vesét eredményező vesefibrózis nem gyógyítható fontos megfigyelés, hogy az IL-2 termelését gátló cyclosporinA, és tacrolimus képes a folyamat lassítására és hatékonyan javítja a RAS gátló kezeléssel elért eredményeket. Szemlélet formáló, a szerző és munkatársainak azon felismerése, hogy a krónikus allograft nefropátia nem egységes folyamat: alapvetően különböző folyamatok játszanak szerepet az átültetést követő korai időszakban, amikor interleukin-2 közvetítette folyamatok dominálnak és a késői szakaszban, amikor a hegesedési fibrotikus folyamatok kerülnek előtérbe. Az immunszuppresszió mechanizmusának tanulmányozása során felismert alapvető folyamatokat a hazai és német munkacsoport a legrangosabb nefrológiai lapokban (JASN, Transplantation, NDT) publikálták.

A pályázó munkacsoportjának egyik újabb megfigyelése: a vesefibrózis iránti rezisztencia a rowett patkánytörzsben nagyon érdekes és ígéretes eredmény. Amennyiben sikerül a rezisztencia hátterére fényt deríteni, úgy az alapvető klinikai prognosztikai vagy akár terápiás eredményekhez vezethet.

### **Formai észrevételek:**

A dolgozat alapját 32 saját közlemény képezi, melyek összesített impakt faktora: 107,6 amelynek közel 90 %-a (90,9) impakt faktor a PhD fokozat megszerzése után jelent meg. A publikációs adatlapon feltüntetett 10 legfontosabb közleményben pályázó első vagy utolsó szerző. Ezek összesített IF-a: 42 a rájuk kapott hivatkozások száma a disszertáció beadásakor: 142 volt. A közleményekre kapott összes hivatkozások száma 500 feletti. A dolgozat terjedelmében a követelményeknek messzemenően megfelel: 141 oldal, 31 táblázattal és 43 ábrával, 283 hivatkozással, melyek felölelik a szakterület legfrissebb irodalmát. A dolgozat jól olvasható, didaktikailag jól felépített, jól tagolt, részletes tartalomjegyzékkel, közérthető metodikai leírással,

szépen dokumentált eredményekkel és mértéktartó következtetésekkel. Az eredmények diszkussziója pályázó széles körű elméleti ismereteiről tesz tanúbizonyságot.

#### **Kérdések:**

1. Milyen akadályokat lát a pályázó az általa és a nefrológia területén elsőként alkalmazott RNS interferencia klinikai alkalmazásának lehetőségei vonatkozásában.
2. Mi a jelenlegi álláspont a reperfúziós károsodás során kialakuló apoptotikus sejthalálban az oxidatív stressz szerepéről?
3. A dolgozatban bemutatott kísérletekben sokat vizsgált citokinek vese allograft kilökődésben és lupus nephritis patomechanizmusában játszott szerepe ma a Th-17 helper sejtek leírása óta az érdeklődés középpontjában áll. Mennyiben befolyásolják ezen új ismeretek a dolgozatban bemutatott eredmények értelmezését?

Pályázó alkalmasságáról a Magyar Nefrológiai Társaság Nagygyűlésein több alkalommal is sikerült személyesen meggyőződnöm kiváló tudományos előadásai és pályázataik kapcsán. Kiemelkedő tehetsége, példás és odaadó munkája révén nemzetközi elismertségre tett szert a nefrológia területén. A klinikai orientáltságú kutatásai számos igen fontos eredeti megfigyeléshez és felismeréshez vezetett.

Mindezek alapján Hamar Péter pályázatának elfogadását és számára az akadémiai doktori cím odaítélését javaslom.

Dr. Balla József  
MTA doktora  
Tanszékvezető, egyetemi tanár  
Nephrologiai Tanszék  
Tudományos Igazgatóhelyettes  
Belgyógyászati Intézet  
Orvos- és Egészségtudományi Centrum  
Debreceni Egyetem  
4032, Debrecen  
Nagyerdei krt. 98.