

Makai Mihály
Az MTA doktora
Az MTA Doktori Tanács titkára

Tisztelt Professor Úr!

Wittmann István dr. „Oxidatív- és karbonil stressz diabetes mellitusban és vesebetegségben” című doktori értekezés bírálását elvégeztem, és azt jelen levelemhez csatolom.

Szeged, 2014 március 9

Tisztelettel,



Sonkodi Sándor
Az MTA doktora

Hivatalos bírálói nyilatkozat

WITTMANN ISTVÁN

Oxidatív- és karbonil stressz diabetes mellitusban és vesebetegségben

című doktori munkájáról.

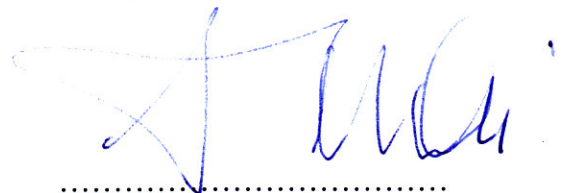
A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom:

igen

~~nem~~

Dátum:

2014. március 9.



SONKODI SÁNDOR

Opponensi vélemény

Dr. Wittmann István: „Oxidatív- és karbonil stressz diabetes mellitusban és vesebetegségben”

című akadémiai doktori értekezéséről

Klinikai és állatkísérletes vizsgálatok egyértelműen bizonyítják, hogy az oxidatív és a karbonil stressz kiemelt szerepet játszanak diabetes mellitus és a krónikus vesebetegségek pathogenezisében. Wittmann dr. kutató munkája mintegy másfél évtizede e témakörhöz kapcsolódik. Az MTA doktori fokozat elnyeréséhez benyújtott értekezésének témaválasztása modern és rendkívül időszerű, klinikai és kísérletes kutatásokat egyaránt tartalmaz, és a benne foglalt eredmények a gyakorlati medicinában közvetlenül vagy közvetve felhasználhatóak. Az értekezés a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) által támasztott követelményeknek mindenben megfelel. Bírálatomban a jelölt tudományos kutatói és tudományos szervezői tevékenységének értékelésére szorítkozok, nem kívánom külön-külön bírálni a disszertáció alapjául szolgáló közleményeket, mivel azokat a jelölt tekintélyes impakt-faktoros folyóiratokban közölte, és így magas szintű, nemzetközi bírálatuk megtörtént.

Bírálatomat azzal kezdem, hogy az értekezés gondos átnézése után megállapítom, Wittmann dr. értekezése mindenben megfelel az MTA ide vonatkozó követelményeinek, és magam, mint bíráló, a benne foglaltakat nyilvános vitára bocsátásra alkalmasnak tartom.

Bírálatomat a következőkben foglalom össze:

Az értekezés a szokottnál nagyobb terjedelmű, 252 oldal, mely magában foglalja

- a 4 oldalas tartalomjegyzéket,
- másfél oldalban a köszönetnyilvánítást,
- ezt követően 7 oldalon az *Eredeti tudományos felismerés-ek* jegyzékét és az *Összefoglalás-t*,
- az értekezés végén, 5 oldalon az értekezés alapjául szolgáló 25 publikáció, valamint 40, a disszertációval kapcsolatos hazai, magyar nyelvű folyóiratban megjelent saját közlemények jegyzékét,
- 17 oldalon 491 irodalmi hivatkozást,
- 99 ábrát és 24 táblázatot.

Az értekezésben felhasznált 25 impakt-faktoros folyóiratban publikált közlemény közül Wittmann dr. négyben első, tizenhatban utolsó szerző.

Az értekezés szerkesztésével kapcsolatban a 22 oldalas „Bevezetés”-t hosszúnak tartom, főleg azt figyelembe véve, hogy ezt minden további alfejezetekben újabb „Bevezetés” követi. Külön, a módszerekre vonatkozó fejezet nincs szerkesztve, ilyenek a „Vizsgálatok” fejezeten belüli alfejezetekben találhatók. A három „Vizsgálatok” fejezet közül az elsőben („Vizsgálatok1”) az oxidatív és karbonil stressz összefüggéseit vizsgálta a jelölt diabetes mellitussal, a nem enzimatis glikáció megfordíthatóságának genetikájával, inzulin rezisztens állapotban a nem enzimatis glikációnak a vese renin-felszabadulását befolyásoló hatásával, továbbá ilyen összefüggéseket vizsgált diabeteses nephropathiában, IgA nephropathiában, valamint a dohányzás hatásának tanulmányozására kialakított klinikai és kísérletes körülmények között. Még ebben a fejezetben található az oxidatív, és a karbonil stressz, valamint a proteinuria, továbbá a haematuria összefüggéseivel kapcsolatos vizsgálatok. A második, „Vizsgálatok 2” fejezetben a hidroxil szabad gyök által kiváltott oxidatív stressz hatását vizsgálta diabetes mellitusban és vesebetegségekben, míg a harmadikban, a „Vizsgálatok3”-ban a szabadgyökök szerepét az anyagcsere szabályozásában és az érfal meszesedésben.

Az itt felsorolt vizsgálatok eredményei a 3 fejezet 22 alfejezetében vannak egymásután szedve. A *Vizsgálatok1* fejezet kilenc-, a *Vizsgálatok2* négy-, a *Vizsgálatok3* három alfejezetet tartalmaz. Mind a 22 alfejezetnek külön-külön van *Bevezetés-e*, *Módszerek* és *Eredmények* al-alfejezete. *Megbeszélés-e* viszont a 3 *Vizsgálatok* fejezetnek van.

Az értekezést átnézve, ezt a szerkesztési módot túl tagoltnak találom, látszik, hogy az egyes alfejezetek egy, esetleg két publikáció alapján vannak kidolgozva. A tradicionális szerkesztés szerencsésebb, egységesebb lett volna. A jelenlegihez közeli szerkesztési formát is lehetett volna választani úgy, hogy a jelölt az értekezés alapjául szolgáló közleményeit egy kötetbe fűzi és az értekezés anyagát a címben foglalt koncepció szerint egy másik kötetben foglalja össze.

Rövidítések magyarázata több helyen van az értekezésben elhelyezve, néha nem könnyen áttekinthetően. Szerencsés lett volna a rövidítések magyarázatát az értekezés elején együtt felsorolni.

Az eddig említett észrevételeim formaiak voltak.

A disszertáció tudományos szakmai értéke kiemelkedő. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények impact-faktora 55,76, ezekre a publikációkra vonatkozó független hivatkozások száma 887, ami imponáló tudományos teljesítményre utal.

A jelölt disszertációjában, a címben foglalt határokon belül, számos témát dolgoz fel, ennek megfelelően a vizsgáló módszerek széles spektrumát alkalmazza. Ezek a

módszerek, a statisztikaiakat is beleértve, modernnek és a feltett kérdések, ill. célkitűzések tisztázásához adekvátan választottak.

Wittmann dr. értekezésében számos új tudományos megfigyelést sorol fel, ezek közül azokat az általam jelentősebbnek tartottakat választottam ki és szedtem itt sorba, amelyeket egyben új, vagy újszerű tudományos felismerésként fogadok el. A felsorolásban szereplő felismerések közül egyesekkel kapcsolatban kérdést teszek fel és/vagy megjegyzést fűzök:

1./ Kimutatták, hogy 2-es típusú cukorbetegekben glikáció és oxidáció együttes jelenlétében termelődő glikoxidációs termékek, mint pl. a glikációs végtermék (AGE)-fluoreszcencia és a karboximetil-lizin (CML) szérumszintje, jó szénhidrátháztartás mellett, csak vesefunkció beszűkültség esetén növekszik, a beszűkültség mértékével arányosan.

Kérdésem: A jelenséggel kapcsolatban a vérnyomás szintjének olt-e befolyása? A jelenség közlése után 3 évvel holland szerzők ezt a jelenséget leírták I-es típusú diabetesesekben (Mariska L.M. et al. NDT 2004;19:631-636), Wittmann dr.-éknak vannak-e megfigyeléseik I-es típusú diabetesesekkel kapcsolatban?

2./ Metilglioxál patkányok ventromedialis hypothalamusába injiciálva metabolikus szindróma kialakulásához vezet, ennek hatására a vese tubulointersticiumában az AGE-imidazon és a renin akkumulálódik, melyek felelőssé tehetők a vese-papilla fibrózisáért.

Kérdés és megjegyzés: A szóban forgó állatmodellben feltehetően ki lehetne mutatni a vizelettel ürülő oxidatív stressz-markereket, felvetődött-e ennek vizsgálata?

Mivel human vizsgálatban kimutatták, hogy angiotensin-II (Angiotensin-II) receptor blokkoló kezelés hypertóniás diabeteses nephropathiában csökkenti vizeletben az oxidatív stressz-markerek mennyiségét (Ogawa S et al. Angiotensin-II (Angiotensin-II) Type Receptor blockers Reduce Urinary Oxidative Stress Markers in Hypertensive Diabetic Nephropathy. Hypertension. 2006;47:699-705), érdemesnek tartanám megvizsgálni Angiotensin-II-receptor blokkoló kezelés hatását metilglioxál-lal kiváltott metabolikus szindrómás patkánymodellben. Mi erről a jelölt véleménye?

3./ Diabeteses nephropathiában a jelenleg ajánlott valamennyi prevenciós kezelési eljárás ellenére a vese glomerulusaiban és tubulusokban hisztológiai vizsgálattal O-glikozilációs eltérések mutathatók ki, ami arra utal, hogy a kezelés a hexózin anyagcsereút aktivációját nem védi ki.

4./ IgA nephropathiában szigorú vérnyomáskontroll mellett a glikoxidációs termékek szintje csak akkor emelkedik meg az egészségesekhez képest, ha a vesefunkció romlik.

Kérdés: A leírt jelenség előfordulásában volt-e attól függően eltérés, hogy a betegek renin-angiotenzin-rendszert blokkoló, vagy más típusú vérnyomás csökkentő szerrel voltak

kezelve? (tehát a kérdés nem a vérnyomás csökkentő hatásra, vagy a vesefunkció változásra irányul elsődlegesen)

5./ HPLC alapú új módszert dolgoztak ki, mellyel egyszerre lehet mérni 2-es típusú diabeteses betegek vizelet albuminürítését és a vizeletalbumin glikoxidációját. A vizeletalbumin glikoxidációja nem befolyásolja az immunológiai vizeletalbumin meghatározást.

6./ In vitro modellben metilglioxálos kezelés vörösvértestekben karbonil és oxidatív stressz kialakulásához vezet, melynek hatására intracelluláris kalcium-akkumuláció és „glomeruláris haematuria”-ra jellemző dysmorphismus jött létre

7./ Kimutatták, hogy végállapotú veseelégtelenségben szenvedő betegek közül azokban, akiknek a karboximetil-lizin (CML), (mint glikációs végtermék) szérumkoncentrációja emelkedett volt, szignifikánsan nagyobb kardiovaszkuláris és összességében a mortalitást tudták kimutatni azokkal a betegekkel összehasonlítva, akiknek a CML szérumkoncentrációja nem volt emelkedett.

9/. In vitro és in vivo állat-, és humán kísérletes vizsgálatokkal sokirányúan igazolták, hogy a dohányfüst részben oxidatív, részben karbonil stressz hatáson keresztül endotélkárosodást okoz. A dohányfüst hatás következménye az endotéliumban az agonista indukálta kalciumbeáramlás és a ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) termelés csökkenése.

A dohányfüstnek ezek a hatásai részben, vagy teljesen kivédhetők glutationnal, mint nem specifikus aldehid- és szabadgyök-fogóval.

10/. Retrospektív humán hisztológiai vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a dohányzásnak szerepe lehet a Kimmelstiel-Wilson szindróma kialakulásában.

11/. Diabetes mellitusban és diabeteses illetve nem-diabeteses vesebetegekben azt találták, hogy a vizelet orto-tirozin ürítése magasabb, mint egészségesek esetében, ami fokozott hidroxil szabadgyök-képződésre utal. Az orto-tirozin frakcionált exkréciója tízszer magasabbnak bizonyult, mint a para-tiroziné, ami lehetővé teszi az afiziológias orto-tirozin hatékony eliminálását.

12/. Humán, 2-es típusú, inzulinrezisztens cukorbetegségben elsőként mutatták ki, hogy a rezveratrol – valószínűleg az orto-tirozin mennyiségének csökkentésén keresztül – mérsékli az inzulin-rezisztenciát és csökkenti az intersticiális cukor szintjét.

Az értekezéssel kapcsolatos véleményemet összefoglalva, Wittmann dr. nemzetközi viszonylatban is figyelemreméltó, számos, új megfigyelést tartalmazó tudományos munkásság eredményeit foglalta össze értekezésében. Kutatási eredményeit modern, többnyire új módszerekkel, sokszor hazai, vagy külföldi kollaborációval érte el, ami magas szintű kutatósszervezési készséget is bizonyít. Megfigyeléseinek jelentőségére és fontosságára az imponálóan magas összesített impakt faktor és a nagyszámú idézettség utal.

A fentiek alapján, és a bevezetőben megállapítottakat megismételve, az értekezés nyilvános vitára bocsátását és a vita lefolytatása után az MTA doktori fokozat odaítélését javaslom.

2014. március 9.



Sonkodi Sándor
az MTA doktora