

Opponensi vélemény
Dr. Wittmann István “Oxidatív és karbonil stressz diabetes mellitusban és vesebetegségben”
című akadémiai doktori értekezéséről.

A föld főleg fehérbőrű lakosságának egyik, leggyakoribb, nem fertőző jellegű megbetegedése napjainkban az úgynevezett “anyagcsere tünetegyüttes” (metabolicus syndroma), amelynek kiváltói elsősorban a zsigeri zsírszövet által termelt cytokinek és hormonok. Ezen járványszerűen terjedő anyagcserezavar leggyakoribb összetevője a szénhidrátanyagcsere kisiklása. Végkifejlete pedig a cukorbetegség úgynevezett 2-es típusa, amelynek késői szövődményei nemcsak megnehezítik, hanem többnyire meg is rövidítik a benne szenvedők életét. Könnyen belátható, hogy a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának és szövődményei megelőzésének illetve kezelésének alapfeltétele az anyagcsere élettani és biokémiai folyamatainak részletes feltárása és mennél alaposabb megismerése. Tehát az értekezés **témaválasztása** a 2-es típusú cukorbetegség és szövődményei, valamint a vesebetegségek megelőzése illetve kezelése fontos és időszerű kérdése a orvostudomány elméleti és klinikai működésének. A jelölt a cukorbetegség kórélettani és molekulárbiológiai kutatásának legismertebb hazai művelője, a nemzetközi orvosi irodalom világszerte elismert kutatója.

Az értekezésben tárgyalt vizsgálatok elvégzésének indokolását a jelölt **a szakirodalmi háttér ismertetése** fejezetben, részben az értekezés elején, részben az egyes vizsgálatok előtt részletekben adja meg. A fejezet az értekezés címében megjelölt betegségek és szövődményeik kialakulásában közrejátszó kórélettani és molekulárbiochemiai folyamatok magas színvonalú, kiváló ismertetése, amely 491 jelentős nemzetközi folyóiratban közölt, vonatkozó közlemények feldolgozásán és értelmezésén alapul. Az értekezésében közreadott vizsgálatok egymással összefüggenek és célirányosan tervezettek. E célirányosság eredményeként született meg a jelölt azon felismerése, miszerint a betegségek, így a 2-es típusú cukorbetegség, valamint a vesebetegségek eredményes megelőzése illetve kezelése érdekében nem elég az oxidatív és carbonyl behatások heveny és idült hatásait kivédeni, hanem elengedhetetlen a subacut károsodások egyidejű kezelése is.

A vizsgálatokban alkalmazott **anyagok és módszerek** jól szolgálják a célt. A szükséges eljárást gyakran a meglevő eszközökből összeállított készülékek biztosítják. Ilyen például az

előrehaladott anyagcsere végtermékek (továbbiakban AGE) tömegének és a tömeg fluorescens részének egyidejű mérésre kialakított készülék. Öröndetes látni, hogy esetében nem a rendelkezésre álló módszerek, hanem a cél szabják meg kutatásának irányát.

A jelölt munkássága során az alábbi főbb **eredmények** születtek:

A) Az oxidatív stressz, a glycatio és a carbonyl stressz cukorbetegségben, vesebetegségben és dohányzásban.

Kimutatták, hogy anyagcsereegyensúly közelében levő 2-es típusú cukorbetegekben csupán beszűkült veseműködés esetében termelődik nagyobb mennyiségű glyco-oxidációs termék, például fluorescens AGE és a nem fluorescens AGE termék, a carboxymethyl-lysin (továbbiakban CML). Ischaemiás szívbetegség esetleges társulásakor még magasabb a szérums AGE szintje és a vizelet albuminürítése.

Kimutatták, hogy a nem enzimikus glycatio visszafordíthatóságáért felelős FN3K enzim G900C polymorphysmusának CC variánsa esetén későbbi életkorban lép fel a 2-es típusú cukorbetegség.

Állatkísérletben megvizsgálták, hogy csökkent glukóztoleranciában (továbbiakban IGT), a magasvérnyomás egyidejű fennállása hogyan befolyásolja az AGE-imidazon megjelenését, a renin kifejeződését (expressio) és elhelyezkedését. E célból megvizsgálták, hogy kialakulnak-e és milyen morfológiai eltérések a vesében: a ventromedialis hypothalamusba helyezett kanülön át, éber állapotban methylglyoxált adva 15 perc után azonnal, majd 4 hét múlva “anyagcsere tünetegyüttes” kialakulását vélték, mivel tartósan felborult a szénhidrát anyagcsere, emelkedett a szérums koleszterin-, a húgysav- és a leptin-szint illetve magas lett a vérnyomás. A vizsgálat végén, a vese szövettani vizsgálatokor változó súlyosságú interstitialis fibrosist észleltek a papillaris területben, továbbá ugyanitt AGE-imidazon és renin pozitivitás lépett fel. A kontroll állatokban csak renin pozitivitást észleltek az arteriola falában. Fentiek alapján a vesepapilla fibrosisáért az AGE-imidazolin és a renin tubulointersticiális felhalmozódását teszik elsősorban felelőssé.

Elsőként mutatták ki, hogy a cukorbeteg vesebiopsia által kapott szövetmintákban a glomerularis podocytekben, a tubulus hámsejtjeinek magjában és cytoplasmájában O-glycosilatoria utaló pozitív jelölés áll fenn. Sőt, utóbbiban granulatio kialakulását is észleltek. A kontroll betegek szövettani mintáiban hasonló jelenségek nem voltak kimutathatók, csupán

vékonybasalmembran syndroma volt megfigyelhető. Észlelésük arra utal, hogy diabeteses nephropathiában a jelenleg ajánlott megelőzési eljárásokkal a haexosamin anyagcsereút fokozódása nem védhető ki, mivel a glomeruláris és tubuláris O-glycosilatiós eltérések a kezelés ellenére fennmaradnak a vesében.

Vizeletvizsgálataikban a HPLC készülék UV detektorához párhuzamosan fluorescens detectort is kapcsoltak, hogy a vizelet koncentrációját és fluorescenciáját egyidejűleg határozhassák meg, mintegy a glycoxidatio indikátoraként. Ugyanis nincsen adat az irodalomban a HPLC-vel mért vizeletalbumin glycoxidatiós szintjére vonatkozóan. Így kimutathatták, hogy 2-es típusú cukorbetegség vizeletalbumin glycoxidatiója a veseműködéssel és nem a vércukoremelkedéssel kapcsolatos és a glycoxidatio nem befolyásolja a vizeletalbumin immunológiai meghatározását.

Kimutatták, hogy -80°C-os 2,5 évi tárolás után a vizelet HPLC-vel mérhető albumintartalma csökken, továbbá jelentős összefüggés áll fenn a vizelet átlag alatti pH értéke, valamint a nagyobb töménységű vizelet albumin koncentrációjának a csökkenése között. Megállapították továbbá, hogy a vizelet HPLC-vel mért dimer és monomer albumincsúcsa alatti területének hányadosában a monomer albumin-forma csúcs alatti területei jelentősen csökkentek, a dimer albumin-forma csúcs alatti területei ellenben nem változtak.

Kimutatták, hogy methylglyoxal hatására glomeruláris vérzésre jellemző vörösvértest alakok alakulnak ki, amelyek aránya a methylglyoxal koncentrációjának növelésével fokozatosan emelkedik a 30 percen át methylglyoxállal kezelt vörösvértest szuszpenzióban. Egy mM methylglyoxal hatására már 10 perces incubatio alatt kifejlődnek a glomerularis típusú vörösvérsejtek, de további százalékos arányuk csak 20 percig nő és az utána következő 10 percben tovább már nem változik jelentősen.

Elsőként állapították meg, hogy a vas befolyásolja a methylglyoxal-aminosav-interactio-t. Bizonyították, hogy a methylglyoxal komplexálja és redukálja a ferri vasat (továbbiakban Fe^{3+}), amely folyamat a methylglyoxal károsító hatásának fontos lépése.

Kimutatták, hogy végállapotú veseelégtelenségben magasabb a szérumszintje a CML koncentrációja, amely nagyobb szív- vagy érrendszeri, valamint lakossági összhalálozással jár együtt.

Megerősítették, hogy végállapotú veseelégtelenségben a halálozás független kockázati tényezője az életkor, a kezdeti szív- vagy ér-betegség, a dohányzás, a magas szérumszintje a CRP- és az emelkedett AGE-szint. Az előrehaladott anyagcsere végtermékek és az AGE által okozott

proteinuria a nephronvesztésen keresztül olyan circulus vitiosus indítanak meg, amely atherosclerosishoz, majd a beteg halálához vezethet.

Megállapították, hogy az oxidatív stressz, a glycatio és a carbonyl stressz az átlagosnál nagyobb mérvű AGE létrejöttét idézik elő cukorbetegségben vagy veseelégtelenségben és ennek az átlagosnál nagyobb mérvű AGE kialakulásnak közvetlen oki szerepe van a veseműködés romlásában nemcsak a betegségeket, hanem a szövődeményeket illetően is.

Elsőként bizonyították, hogy a rosszul kezelt cukorbeteg vesetubulusaiban, sejtmagjaiban és cytoplasmájában is észlelhető az O-glycosilatio fokozódása, mivel a glucosuria megemeli a proximális tubulushámsejtekben a felvett glukóz mennyiségét, amely a haexosamin út fokozódásán keresztül növeli az O-glycosilatiót és ezáltal hypertrophiát okozhat. Ezen eredményeik rávilágítanak arra a szoros kapcsolatra, amely az oxidatív stressz, valamint a nem enzimatis és enzimatis glycatio között fennáll.

A vizeletalbumin glycoxidatiojának mérésére alkalmas HPLC-készülék összeállításával igazolni tudták, hogy a normo- és mikroalbuminuriás cukorbeteg vizeletalbumin glycoxidatioja összefüggést mutat a szérumban kreatinin és eGFR értékekkel, tehát a normo- és mikroalbuminuriás cukorbeteg vizeletalbumin glycoxidatioja nem a glycaemiás értékekkel, hanem a vese állapotával van összefüggésben. Kimutatták, hogy a vizeletalbumin koncentrációjának mérésére csak friss vizeletminta használható, mert a vizelet szabad sulphydril-csoport tartalma és a pH értéke közötti összefüggés tárolt vizeletben már nem észlelhető.

Bizonyították, hogy a glomeruláris típusú haematuriában fellépő dysmorph vörösvérsejtek methylglyoxállal is előállíthatók. Az így kialakított methylglyoxal-vörösvértest modell igazolja, hogy a carbonyl- és oxidatív-stressz együttes fellépésének komoly szerepe van a glomeruláris haematuria és dysmorph vörösvérsejtek kialakulásában. Ugyanis a carbonyl- és az oxidatív-stressz együttes fellépésének szükségszerűségét az a tény igazolja, hogy csak a methylglyoxal komplexálja és redukálja a Fe^{3+} -t egyidejűleg. A glycoxidatio oki szerepének ismerete a glomeruláris haematuria kialakulásában jól hasznosítható a diagnosztikában.

Végül kimutatták, hogy uraemiában vagyis végállapotú veseelégtelenségben a nem-enzimatis, nem fluorescens glycatios termékek (CML) emelkedett szérumszintje fontos előrejelzője a szív vagy érrendszeri halálzásnak.

Dohányzással kapcsolatos kutatási eredmények szerint, a dohányfüst vizes oldata az endothelsejtekben posttranslatív fehérjemódosulásokat hoz létre, mert a gátló foszforiláció

túlsúlyba kerülése megváltoztatja az eNOS foszforilációját, . Ebben a foszforilációs változásban nincsen szerepe a proteinkinase-A-nak és a PI3-K/Akt útvonalnak, de lehet szerepe a proteinkinase-C-nek. A dohányfüst vizes oldata csökkenti az eNOS dimerizációját, valószínűleg oxidatív károsodás révén, mivel redukált glutathionnal kivédhető. Emberen igazolták, hogy a dohányfüst az arteria renalis első szegmentális érében a rezisztencia-index azonnali csökkenését okozza, vagyis vasodilatatio révén hyperfiltrációhoz vezet. Megfigyelték, hogy a dohányfüst vizes oldata, legalább is részben hydrogenperoxid révén váltja ki az arteria renalis relaxációját és ez származhat magából a dohányfüstből vagy az erek superoxid-dysmutase enzim képezte superoxid szabadgyökből. Így, a dohányfüst vizes oldatának hydrogenperoxid tartalma lehet egyik oka az arteria renalis dohányfüst hatására kialakuló endothel-független ellazulásának, amelynek hátterében a simaizomzat L-típusú kalciumcsatornai és a $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ cseretransporter módosítása állhat. Ugyanakkor ismert az is, hogy a hydrogenperoxid egyes erekben a vasodilatációt, másokban a vasoconstrictiót erősíti, ami magyarázhatja, hogy az arteria renalis ellazulásával egyidejűleg miért alakul ki vérnyomásemelkedés. Felvetik annak valószínűségét, hogy a dohányfüst okozta endothel dysfunctio, valamint az endothel független arteria renalis vasodilatatio a renalis hyperfiltratio súlyosbításán keresztül nodularis glomerulosclerosishoz vezethet.

B) A hydroxyl szabadgyök által kiváltott oxidatív stressz cukorbetegségben és vesebetegségekben:

Kóros aminosavakról szóló vizsgálataikban kimutatták, hogy cukorbetegségben, valamint az anyagcsereegészséges illetve cukorbeteg vesebetegekben magasabb a vizelet ortho-tyrosin (továbbiakban o-tyrosin) ürítése, mint az egészségesek esetében, ami fokozott hydroxyl-szabadgyök képződésre utal. A hydroxyl-szabadgyök vesében történő "in loco" képződésére utal, hogy a cukorbeteg vizsgálati csoportok o-tyrosin frakcionált kiválasztása meghaladja a 100%-ot, továbbá a vizelet o-tyrosin koncentrációja nem mutat összefüggést a szérum o-tyrosin szintjével. Az o-tyrosin frakcionált kiválasztása tízszer magasabb, mint a para-tyrosiné (továbbiakban p-tyrosin), ami lehetővé teszi a kóros o-tyrosin sikeres eltávolítását.

Ismert, hogy a szürkehályog (cataracta) kifejlődésében fontos szerepet játszanak az ionizáló sugárzások, a gyógyszerek, az ultraibolya fény, a dohányzás és a cukorbetegség. Kifejlődésének pontos mechanizmusa még ismeretlen, de kialakulásában biztosan nagy jelentősége van a

szemlencse-fehérjék (pl. crystallin) visszafordíthatatlan károsodásának, amely elhomályosodás (opalescentia) kifejlődéséhez és a fehérjék vízdékonyságának csökkenéséhez vezethet. Ezt a folyamatot a glycatio, a carbonylatio, a keresztkötések kialakulása, a thiol csoportok oxidációja és az aggregátumok képződése idézi elő a kóros aminosavak kialakulása révén. Ezért megvizsgálták szürkehályogban szenvedő 2-es típusú cukorbeteg, anyagcsereegészséges egyének, valamint szürkehályogban nem szenvedett, meghalt egyének szemműtete illetve boncolása során eltávolított lencséiben a tyrosin-isomerekből enzimatis vagy hydroxyl-szabadgyökös kötéssel képződő DOPA és phenylalanin töménységet, valamint azok egymáshoz illetve fehérjéhez viszonyított hányadosaik viszonyát. A kapott adatokból arra következtettek, hogy a szürkehályog lencsék vízdékony fehérjéinek relatív phenylalanin tartalma alacsonyabb, mint az egészségeseké. A homogenisatum phenylalanin tartalma mindegyik csoportban magasabb, mint a vízdékony frakcióé. A DOPA, a metha- (továbbiakban m-) és az o-tyrosin tartalom a homogenisatumban magasabb, mint a vízdékony frakcióé, ami a vízdékony frakcióban levő fehérjék hydroxyl-szabadgyök okozta károsodására utal. Végül az m- és az o-tyrosin koncentráció a szürkehályog-lencsék homogenisatumaiban magasabb, mint az egészségesekében. Tehát a vizsgált anyagok koncentrációiban nincsen különbség a cukorbeteg és nem cukorbeteg szürkehályog-lencsék között.

Az inzulinrezisztencia kialakulásában az oxidált phenylalanin-származékok szerepét vizsgálva megállapították, hogy az o- és az m-tyrosinon növesztett zsírsejtek inzulinrezisztenssé váltak, hasonlóan a 25 mmol/l glukózon neveltekhez. Ezután az inzulin jelátvitel Akt útját elemezve kimutatták, hogy az Akt aktiváló foszforilációja o- és m-tyrosin hatására ugyanúgy csökken, mint a 25 mmol/l glukóztartalmú oldatban, mivel az o- és m-tyrosinon növesztett zsírsejtek a kóros aminosavakat a tápoldat glukóz- és inzulin-tartalmától függetlenül vették fel és beépítették az intracelluláris fehérjékbe. Irodalmi adatok alapján feltételezték, hogy az erek oxidáltsági állapota is szerepet játszhat az inzulin eltérő érhatásában. Kimutatták, hogy patkányokban az o-tyrosin tartalom vagyis az oxidatív stress mértéke a perifériás erek felé csökken. Ez a jelenség befolyásolja az erek inzulinnal kiváltott értágulási készségét, amely legnagyobb a femoralis és legkisebb a mellkasi szakaszon. Megfigyelésük szerint, femoralis arteriában az aortához képest sokkal kisebb az oxidatív stress és az inzulin a hydrogenperoxidon keresztül értágulatot okoz. Az oxidatív stress akut növelésével (hydrogenperoxid+aminotriazollal) vagy csökkentésével (superoxid dysmutase + catalase) mérsékelni lehet az erek vasoaktivitását. Megállapították, hogy

p- vagy o-tyrosinnal nem etetett állatokon az oxidatív stress növelésével az ERK1/2 útvonal aktiválódik, amely az inzulin-hatás csökkenésével jár együtt. Kimutatták továbbá, hogy a hydroxil szabadgyök okozta oxidatív stress végterméke, az o-tyrosin önmagában is csökkenti az erek vasorelaxációját. Egyébként az o-tyrozin etetés önmagában is befolyásolja az erek vasorelaxációját. További érdekes megfigyelésük, hogy p-tyrozin adása jelentősen javította a mellkasi aortasegment vasodilatációs készségét, noha itt a legmagasabb az erek o-tyrozin tartalma. Ez a megfigyelésük annak a lehetőségét veti fel, hogy a p-tyrozin adása kedvező lehet az oxidatív stress subacut hatásainak ellensúlyozására magas oxidatív stress állapotokban, mint cukorbetegségben, magasvérnyomásban, ischaemiában, veseelégtelenségben és dohányzásban.

A szabadgyök szerepét az anyagcsere szabályozásában illetve érfalmeszesedésben vizsgálva, hím patkányokból készített, izolált máj-microsoma készítményben kimutatták, hogy a pseudohypoxia okozta oxidatív stress gátolhatja a máj glucose-6-phosphatase enzimjét. Pseudohypoxia-modelljükben bizonyították, hogy a glucose-6-phosphatase enzimgátlást mind a lipid peroxidatio, mind a hydroxil szabadgyök képződés kiválthatja. Végül pseudohypoxia-modelljükben megállapították, hogy a vas-ATP-komplex képződés a hydroxil szabadgyököt, a lipid-peroxidatiót pedig a vas-EDTA-komplex segíti elő.

Elsőként igazolták inzulinrezisztens 2-es típusú cukorbetegeken végzett vizsgálataikban, hogy a vörösbortban található, egészségre kedvező polyphenolok közül a rezveratrol molekula mérsékli az inzulinrezisztenciát és csökkenti az interstitialis cukorszintet, minden valószínűség szerint az o-tyrosin mennyiség csökkentésén keresztül.

Végül kimutatták, hogy az endogen ouabain szérumszintje megemelkedik a társbetegségekben is szenvedő magasvérnyomás betegekben és szérumszintje befolyásolja az éjszakai vérnyomás illetve subklinikai célszervkárosodás alakulását. Az endogen ouabain nem mutat összefüggést az ortho-tyrosin szintjével, de magasvérnyomás betegekben a veseműködés nagymértékben meghatározza az ortho-tyrosin szintjét. A kettős renin-angiotensin-aldosterin gátlás pedig nem befolyásolja magasvérnyomás-betegekben az endogen ouabain szintjét, de megszünteti az ouabain szintje és a subklinikai célszervkárosodások közötti összefüggést.

Kérdésem a jelölthöz:

1) Emberben az “anyagcseretünetegyüttes” nemcsak a tünetek javarészének együttes megjelenését, hanem jellegzetes alkati megjelenést is jelent. Ennek a jelentősége, hogy a

felszaporodó, az alakati megjelenést is megváltoztató zsigeri zsírszövetek termelik azokat a cytokineket és hormonokat, amelyek meghatározó szerepet játszanak a tünetegyüttes kialakulásában. Testtömeg- és hastérfogat-növekedés hiányában nem lett volna helyesebb úgy fogalmazni, hogy “...a methylglyoxal ventromedialis hypothalamusba történő injectálásával...” a patkányokban olyan tünet-együttesek alakulnak ki, amelyek a metabolikus syndromában is előfordulnak (7. oldal 27-28. sora)? Helytelennek itéli-e a jelölt is azt az álláspontot, amely szerint az utóbbi időben egyes gyógyszergyárak termékeik terjesztésével kapcsolatos kérdőíveikben már a metabolikus syndroma fennállásának értékelik azt, ha a tünetegyüttesnek már két tünete kimutatható?

2) Számolni kell-e a vas anyagcserezavara (pl: vashiányos anaemia, hyperglobulinaemia) esetében a methylglyoxal károsító hatásának fellépésével? Vajjon hat-e és milyen mértékben a methylglyoxal okozta carbonyl- illetve oxidatív-stress az intracelluláris kalcium felhalmozódásra és lehet-e ennek klinikai jelentősége?

3) Vajjon lehet-e a dohányzás módja (pl.: cigarettaszívás, pipázás vagy vizipipázás) szerint különbség a károsodások (pl. Kimmelstiel-Wilson syndroma) kialakulásában?

Kritikai megjegyzések:

1) Az értekezésben használt összes rövidítés magyarázata nem egységesen az értekezés elején található. Komolyan zavarja ez az értekezésben leírtak követését. A túl gyakran és néha feleslegesen alkalmazott betűrövidítések magyarázata ugyanis hol az értekezés elején levő “Rövidítések” fejezetben, hol csak az egyes vizsgálatok alkalmával megadott “Rövidítések”-ben, hol csak a szövegben vagy az ábrák illetve táblázatok magyarázatában található, de az is előfordul, hogy magyarázat nélkül maradnak [(pl: SNP (47. old. 3. sor)]. Tovább nehezíti a rövidítések megértését, ha változik ugyanannak a fogalomnak a rövidítési módja [(pl: methylglyoxal= MGO (53 old. 2. sor), később MG (106. oldal ábrában)].

2) Félrevezető a 15. oldal 17. sorában az a kijelentés, hogy “...elsősorban a diabetes mellitus leggyakoribb okával a 2-es típusú cukorbetegséggel foglalkozunk.” A 2-es típusú cukorbetegség ugyanis nem oka, hanem fajtája a cukorbetegségnek.

3) Helytelenítem a megfelelő magyar kifejezések helyett alkalmazott idegen szavak használatát. Főleg azok fonetikus írásmódját. A történelmi Magyarországon azért nem jelentett zavart a Kárpátmedencében élő tóth, rutén, román, szerb, horvát, szlovén és német kisebbség

saját anyanyelvének a használata, mert a tudományban, a kisebbségek közötti érintkezésekben és a politikában mindenki egységesen, a latin, holt nyelvet használta 1848-ig. A Kazinczy vezette nyelvújítás során, az idegen szavak használatát, ha lehetett a magyar megfelelők megalkotásával mérsékeltek. A továbbra is csak testidegenként alkalmazható szavak orthostatikus írása pedig megvédte az anyanyelvet a nyelvrömléstől. Így használatuk nem rontotta az anyanyelv épségét és biztosította azt, hogy az alkalmazott idegen szót valódi értelmének megfelelően használták, mivel bizonytalanság esetén utánanézhettek a szó pontos értelmének, ha azt még nem ismerték vagy nem ismerték pontosan. Napjainkban az idegen szavak fonetikus írásmódja annyira elterjed, hogy nemcsak felesleges szókincsévé válik a magyar nyelvnek, hanem odavezet, hogy nemcsak a latin szavakat, hanem már az élő angol nyelv egyes szavait is (pl. "file=fail") fonetikusan írják.

Tisztelt Tudományos Minősítő Bizottság!

Egyértelműen megállapítható, hogy a jelölt jelentős és magasszintű tudományos kutatási tevékenységet fejt ki, oktató és doktori iskolai tevékenysége mellett. Neves külföldi folyóiratokban megjelent közleményeinek impact factor: 55,751. A közlemények idézettségét - amely szintén értékes fokmérője az adott tudományos tevékenység színvonalának - a jelölt esetében ez megközelíti a hétszázat. Vizsgálatai számos esetben új felismerésekhez vezettek és mindig hiteles adatokat tartalmaznak. Jelen értekezésben közreadott kutatási eredmények a PhD fokozat megszerzése óta születtek, és annak folytatását képezik. Mindezek alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését és az értekezés elfogadását.

Budapest, 2014.01.07.

Prof. Dr. Pogácsa Gábor
az MTA doktora