



Opponensi vélemény

Dr. Fekete Andrea: „Új molekuláris mechanizmusok és terápiás lehetőségek a diabéteszhez társuló sokszervi szövődmények kezelésében”

című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés témaválasztása rendkívül szerencsés és naprakész. Az utóbbi években egyértelművé vált, hogy az egyre növekvő számú diabeteses beteg és a diabetes mellitus társuló szövődményei óriási népegészségügyi problémát jelentenek világszerte. Ugyanis a diabeteses cukorbetegség ellátásának költségei a hosszantartó lefolyás és a számtalan társbetegség miatt rendkívül magasak; hazánkban a GDP 0,65%-ánál is több. A diabetes mellitusban bekövetkező korai és gyakori halálozás hátterében elsősorban a sokszervi szövődmények, a fokozott kardiovaszkuláris mortalitás, a renális szövődmények, az infekciók és a tumorok gyakoribb előfordulása állnak.

Ezért nagyfokban indokolt új molekuláris pathomechanizmusokat és terápiás lehetőségeket keresni a diabeteshez társuló sokszervi szövődmények korai felismerésére és sikeres kezelésére és mindezzel javítani a betegek élettartamát és életminőségét.

Az értekezés terjedelme összesen 180 oldal. Elején 5 oldalas tartalomjegyzék található, majd 2 oldalas köszönetnyilvánítás, utána 4 oldalas rövidítések jegyzéke, majd 76 ábra (a szövegben azonban csak 73 ábra van) és 13 táblázat jegyzéke, utána 407 közleményből álló irodalomjegyzék található. Ezt követi szerzőnek a disszertáció alapjául szolgáló (PhD értekezését követően megjelent) első vagy utolsó szerzős 11 angol nyelvű és 6 magyar nyelvű közleménye, 3 angol és egy magyar nyelvű könyvfejezete.

A rövid előzmények és irányvonalak után terjedelmes irodalmi áttekintés mutatja be témaválasztását. Az értekezés témája három részből áll. Az első két rész a lakosság közel 10%-át kitevő diabetes mellitus két gyakori szövődményével (a depresszióval és a diabeteses vesekárosodással) foglalkozik, melyek meghatározzák a diabetes mellitusos betegek életminőségét és élettartamát, valamint hatalmas gazdasági és egészségügyi terhet jelentenek világszerte.

A kétféle szövődmény közül először a **diabetes mellitushoz társuló depresszió** pathomechanizmusát és terápiás lehetőségeit mutatja be, felhívva a figyelmet arra a tényre, hogy a pszichés zavarok, a depresszió sokszor nem kerül felismerésre a diabeteses betegekben. Utána a második résztéma ismertetésénél leírja a **diabeteses vesekárosodás** funkcionális és strukturális eltéréseit, középpontban a renális fibrózissal; annak többféle kezelési lehetőségével mérlegelve a várható renoprotektív hatást.

Végül a disszertáció harmadik része a **vesetranszplantációt** érintő kísérletekkel foglalkozik. Kihangsúlyozza, hogy a vesetranszplantáció a lehető legideálisabb vesepótló kezelési lehetőség az uraemiássá váló diabeteses és nem diabeteses betegekben. Elsősorban a beültetésre kerülő

vese későbbi funkcióját meghatározó iszkémia/reperfúziós károsodás csökkentésének újabb lehetőségeit vizsgálja és elemzi

Szerző hangsúlyozza, hogy az alapkutatásait minden alkalommal úgy tervezte, hogy a kapott eredményeket a mindennapi klinikai gyakorlatban fel lehessen használni. A disszertáció kitűnő példája a betegség mellett felvetődő problémák alapkutatásokkal történő megközelítésének, megoldásának, melyek eredményét a klinikai gyakorlatban tudják és fogják felhasználni.

Szerző az értekezésben bemutatott eredményeit **két szabadalom** beadásával is hasznosítani kívánja.

Szerző és az általa vezetett kitűnő munkacsoport tagjai a három téma kapcsán számos új, eredeti megállapítást tettek, melyek közül kiemelem a következőket, mint a legfontosabbnak tartott önálló eredményeket:

Diabetes és depresszió

1. Megállapították, hogy a Streptozotocin-indukálta 1-es típusú diabetes mellitus patkány modellben a hyperglycaemia hatására depressziószerű viselkedési minta alakul ki az állatokban.
2. Elsőként igazolták, hogy a Sigma-1 receptor- brain- derived neurotrophic faktor jelátviteli útvonalaknak és a különböző brain-derived neurotrophic izoformáknak szerepe van a diabeteses betegek depressziójának a pathomechanizmusában
3. Leírták, hogy a hosszú távú Sigma-1 receptor agonista fluvoxamin kezelés hatékony az 1-es típusú diabetes mellitushoz társuló depresszió kezelésében.
4. Igazolták, hogy a renin angiotenzin - aldosteron rendszert gátló szerek nevezetesen az angiotenzin receptor blokkolók, az angiotenzin konvertáló enzim gátlók és a mineralokortikoid receptor antagonisták egyaránt hatékonyak az 1-es típusú diabetes mellitushoz társuló depresszió kezelésében. A renin angiotenzin-aldosteron rendszert gátló kezelés antidepresszáns hatása függ a vérnyomástól és az agyi perfúzió változásaitól.

Diabetes és diabeteses vesekárosodás

5. Leírták, hogy az 1-es típusú diabetes mellitus patkánymodelljében a monoterápiában adott, nem depresszor dózisú **renin angiotenzin- aldosteron rendszert gátló kezelés** renoprotektív, mérsékli a vesefunkció csökkenését és antifibrotikus hatású. Vizsgálataik szerint az mineralokortikoid receptor antagonisták monoterápiában adva egyes paraméterek tekintetében meghaladják a többi renin angiotenzin II aldosteron rendszert gátló készítmény hatását, melynek hátterében az aldosteron szökés gátlását tételezik fel.
6. Kimutatták, hogy a renin angiotenzin -aldosteron rendszert gátló kezelés közvetlenül gátolja a fibroblaszt/ miofibroblaszt transzformációt, melynek hátterében valószínűsítették, hogy ezek a sejtek a renin angiotenzin-aldosteron rendszert gátló kezelés primer terápiás célpontjai.
7. Elsőként írták le, hogy a **Sigma-1 receptor** jelen van a vesében a különböző nefron szegmensekben. A szigma-1 receptor a legnagyobb mennyiségben a kéregben, kisebb mennyiségben a velőállományban, valamint a papillában is megtalálható.

8. Számos fontos megfigyelést tettek a nátrium- glukóz kotransporter-2 gátló **dapagliflozin** kezelés kapcsán.
 - Kimutatták, hogy a dapagliflozin kezelés hatékonyan és biztonságosan csökkenti diabeteses vesebetegségben a vesefunkció romlását és a vese strukturális károsodását, antifibrotikus hatású.
 - A dapagliflozin kezelés az egész vesében csökkentette a hiperglikémia indukálta O-GlcNAcilációt, elsősorban a szintézisért felelős enzim, az O-GlcNAc transzferáz gátlásán keresztül.
 - Végül fontos kiemelni, hogy bebizonyították, hogy a hiperglikémiával párhuzamosan jelenlevő hipoxia miatt indukálódó profibrotikus faktorokat a dapagliflozin kezelés csökkenti, így egy másik útvonalon, az oxigén hiány okozta károsodás mérséklésével is hozzájárul a vesében a fibrózis megelőzéséhez és a vesefunkció javításához.
9. Kimutatták, hogy az Sigma-1 receptor agonista **fluvoxamin** renoprotektív hatású diabeteses vesekárosodásban. Lassítja a vesefunkció beszűkülését, javítja a retenciós paramétereket, mérsékli a mikroalbuminuriát. A funkcionális károsodás mellett csökkenti a mezangiális matrix proliferációját és a renális fibrózist.

Vesetranszplantáció

10. Vizsgálataikkal elsőként bizonyították, hogy a Sigma-1 receptor agonista fluvoxamin kezelés védő hatása a renális iszkémia/reperfúziós károsodással szemben. Eredményeik új molekuláris útvonal, a Sigma-1 receptor transzlokáción keresztül megvalósuló, protein kináz B – Nitrogén monoxid mediált vazodilatáció szerepét igazolták a kedvezőbb posztiszkémiás túlélés és vesefunkció háttérében. Mindez felveti a Sigma-1 receptor, mint ígéretes gyógyszer célpont relevanciáját az iszkémia/reperfúziós akut vesekárosodás kezelésében.
11. Az Sigma-1 receptor agonistát tartalmazó folyadékban történő tárolás jelentősen csökkentette a beültetésre váró vese strukturális károsodását. A Sigma-1 receptor agonisták renoprotektív hatása megmaradt a transzplantációt követően is.
12. Mindezzel bizonyították, hogy a Sigma-1 receptor agonista kezelés javítja a beültetett vese rövid és hosszú távú működését, csökkenti a műtét következtében létrejövő oxigénhiány okozta szöveti károsodást, elősegítve ezzel a vesetranszplantáció hosszú távú sikerét.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdések:

Az alábbi, általam megfogalmazott kérdések semmit nem vonnak le a kitűnő disszertáció érdemi részéből, inkább újabb probléma felvetéseket, az eredmények más oldalról történő megvilágítását jelentik.

1. A hippocampus és a prefrontális cortex a depresszió kialakításában hasonló szerepet játszik irodalmi adatok (Diniz et al. *Neuropharmacology*, 2018,135:163-171, és Kerr et al. *Psychopharmacology* 2005, 179:529-535) és a jelölt saját fluvoxaminnal végzett kísérletei alapján is. Más vizsgálatok azt mutatták, hogy az angiotenzin hatás eltérő az

- egyes agyi régiókban (Tashev et al. J Mind Med Sci 2016,3,39-54). Hogyan változtak a prefrontális kortex-ben az egyes útvonalak fehérjéi a renin angiotenzin aldoszteron rendszert gátló kezelést követően?
2. Ismert, hogy iszkémiás akut veseelégtelenség esetén az extrarenális szervek károsodása is megfigyelhető. Hogyan változott ezeknek a szerveknek a károsodása a jelölt kísérletei során, hat-e erre a fluvoxamin?
 3. Vizsgálták-e más antidepresszáns renoprotektív hatását akár az iszkémiás, akár a transzplantációs modellben?
 4. A protein kináz B funkcionális szerepét a fluvoxamin által okozott NO termelésben és protektív hatásban gátlószerek alkalmazásával egyértelműen bizonyították. Mi a véleménye a jelöltnek a Sigma-1 receptor és protein kináz B kapcsolat molekuláris mechanizmusairól? Végeztek-e erre vonatkozó kísérleteket ill. ismernek-e erre vonatkozó irodalmi adatokat?
 5. Megállapították, hogy a dapagliflozin monoterápiában ugyanolyan hatékony az *in vivo* és *in vitro* kísérletekben, mint a nem-depresszor dózisu lozartannal történő kombinált kezelésben. Mivel magyarázzák a megfigyelésük eredményét? Vannak-e erre vonatkozó irodalmi adatok?
 6. Mivel magyarázzák, hogy a transzplantációnál a jelentős túlélési eredmények ellenére 24 órával az iszkémiás inzultust követően minimális a különbség a retenciós paraméterekben (szérum kreatinin, BUN)?
 7. A streptozotocin-indukálta 1-es típusú diabetes mellitusos kísérletekben miért nem kezdetektől fogva adták a renin angiotenzin aldoszteron receptor blokkoló kezeléseket, mi ennek az indoka?

Végül szeretném megemlíteni, hogy a mikroalbuminuriát hol egyáltalán nem, hol MA-nak rövidíti. Ugyanakkor a mikroalbuminuria nemzetközileg széles körben használt rövidítése: MAU.

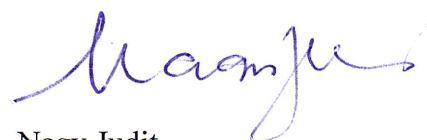
A dolgozatban minimális gépelési hibát találtam csak, melyeket nem részletezek.

Összefoglalva, Dr. Fekete Andrea kitűnő, kiforrott kutató klinikus, aki a PhD tudományos fokozatának megszerzése után kiemelkedő tudományos eredményeket ért el, melyekkel hozzájárult a tudomány fejlődéséhez. Scientometriai adatai is megerősítik kiemelkedő tudományos aktivitását: Hirsch indexe 23, a közleményeire kapott független idézettség jelenleg 1794. Az értekezés ugyanakkor példaértékű iskolateremtő tevékenységét is bizonyítja, melyet a bemutatott irodalmi adatok jól tükröznek. Kimagaslóan sikeres feltalálói tevékenységét ismeri el az a tény, hogy ez év június 8-án **Jedlik Ányos díjat kapott.**

Messzemenően támogatom a disszertáció nyilvános vitára bocsátását és Fekete Andreának az orvostudomány doktora cím odaítélését.

Pécs, 2021. június 28.

Tisztelettel:



Dr. Nagy Judit
emeritus professzor