

Dr. Rakonczay Zoltán

**„Kísérletes akut pancreatitis:
A patogenezis és terápiás célpontok vizsgálata"**

című MTA doktori értekezésről.

Általános értékelés

Rakonczay Zoltán dr. MTA doktori értekezésében az akut pancreatitis patogenezisére vonatkozó állatkísérletes kutatásait foglalja össze, azzal a céllal, hogy a patogenezis jobb megismerésével új terápiás célpontokat azonosítson.

Az akut hasnyámirigy-gyulladás nehezen kezelhető, és jelentős népegészségügyi problémát jelentő megbetegedés – nem elhanyagolható mortalitással, életminőség-romlással, munkaképesség-csökkenéssel, egészségügyi ráfordítással. Kezelésében nem rendelkezünk érdemi oki terápiával – pedig nagy szükség volna rá. Ezért a problémakör kifejezetten izgalmas, a témaválasztás egyértelműen aktuális, indokolt.

Jelölt 141 számozott oldalon, 12 fejezetben foglalja össze munkáját, 50 ábrával és 7 táblázattal. A 12 fejezetből öt ismerteti a tényleges munkát (bevezetés, célkitűzések, anyagok és módszerek, eredmények, megbeszélés), a további fejezetekben a rövidítések jegyzéke, az új megállapítások, a vizsgálat jelentőségének és a Jelölt jövőbeni terveinek a bemutatása, a felhasznált irodalom, Jelölt publikációinak jegyzéke, tudománymetriai adatai és a köszönetnyilvánítás szerepelnek. A munka következetes, logikus, az egyes fejezetek arányosak, jól illeszkednek egymáshoz.

Formai észrevételek

Kritikai észrevételként említhető az értekezésben szereplő számos nem triviális rövidítés. Szerencsére ezek jelentését a rövidítések jegyzéke következetesen tartalmazza.

Az ábrák egyes esetekben kifejezetten összetettek, az ábrákról nem „evidens” módon, hanem csak a hosszas ábramagyarázatokban szereplő számos rövidítés többszöri felkutatásával, és a fejezet elolvasásával együttesen bontakozik ki az üzenet (pl. 11., 14., 20., 24. ábra). (Ez utóbbin egyébként a B-F paneleken hiányzik a

jobb oldali ordináta és azon a kalibráció feltüntetése, a vékony zöldnek hivatkozott vonal pedig számomra inkább feketének látszik.)

Tartalmi észrevételek, kérdések a Jelölthöz

- 1) Az anyagok és módszerek leírásából hiányoltam egyes speciális eszközök specifikációját (mikroszkóp/ok, elektronmikroszkóp/ok, molekuláris biológiai eszközök, stb.), valamint azt, hogy pontosan hol, és ki(k) végezte(ék) és értékelte(ék) az ezekkel végzett vizsgálatokat. Az eredményeken ez a hiányosság vélhetően nem változtat, de a hitelességet, és a munka percepcióját javítaná ezek bemutatása.
- 2) A 204 irodalmi hivatkozás a Jelölt széleskörű tájékozottságát mutatja. Ugyanakkor a mintegy kéttucatnyi, Szegedről közlésre került cikk mellett indokolt lett volna legalább néhány más munkahelyen dolgozó magyar kolléga munkájának említése is az irodalomjegyzékben (pl. Oláh Attila, illetve Sáy Péter és munkatársaik; Hepatogastroenterology 2007;54:590-4 illetve Hepatogastroenterology 2001;48:1746-9).
- 3) Az oxigénfogyasztás és membránpotenciál vizsgálatokhoz patkány máj és pancreas mitokondriumokat izolált Odinkova módszere szerint. Mennyiben különbözik ez a korábban Wilson és munkatársai által leírt mitokondrium izolálási módszertől (Wilson JS et al. J Lab Clin Med 1986;107:51-8.)?
- 4) Az 5.1. fejezetben bemutatja, hogy amíg az alifás oldallánccal rendelkező bázikus aminosavak akut pancreatitist váltanak ki állatkísérletes modellben, addig az imidazol oldallánccal rendelkező L-hisztidin és az L-citrullin, valamint a D-ornitin nem. Mivel magyarázható a különbség? Penetrációs különbség? Receptor szintű különbség? Metabolikus különbség? Lehet-e ennek humán relevanciája?
- 5) A kutatásokban többféle alifás oldallánccal rendelkező bázikus aminosavat használt pancreatitis indukálására (L-arginin, L-lizin, L-ornitin). Más kísérletekben cholecystokinint alkalmazott. Mi határozta meg, hogy az egyes kísérletekben melyiket használta?
- 6) Az 5.2.3.3. fejezet szerint különbséget talált a patkány máj- illetve pancreas izolált mitokondriumok ADP adását követő membránpotenciáljának és oxigénfogyasztásának L-lizin érzékenységét illetően. Vajon mi a különbség oka? Lehet-e ennek humán relevanciája?
- 7) Vizsgálatai szerint patkányban az L-argininnel indukált akut pancreatitis súlyosságát az (+)-S-2-amino-6-jodoacetamido-hexánsav (AIHA) csökkenteni lehet képes. Ismer-e olyan potenciálisan humán terápiára is alkalmas (nem toxicus) vegyületet, amelynek hasonló hatása lehet?
- 8) Vizsgálatai szerint a methylprednisolon előkezelés patkányban jótékony hatásúnak látszik egyes kísérletes akut pancreatitis modellekben. Érvényesül-e ez a kedvező hatás a már kialakult kísérletesen indukált akut pancreatitisben is? Ahogyan jelölt is írja a Megbeszélésben, a szteroidok alkalmazása erősen vitatott necrotizáló pancreatitisben.

Összefoglaló vélemény

Jelölt Doktori értekezésében kiterjedten karakterizálta az állatkísérletes akut pancreatitisre jellemző patológiai folyamatokat, és új lehetséges terápiás támadáspontok azonosítását célozta meg. Mindezeknek potenciálisan humán relevanciája lehet a gyakran megoldhatatlan ellátási feladatot jelentő súlyos akut pancreatitis kezelésében is.

A Doktori értekezés és az alapját képező közlemények nemzetközi viszonylatban is kiemelkedő, és elismert kutatásokat mutatnak be, melyeknek eredményeit magas impakt faktorú, lektorált közleményekben közölték. Így sem a munka eredetiségével, sem módszertanával, sem eredményeivel, sem következtetéseivel kapcsolatban nem vethető fel alapvető kifogás.

Jelölt vizsgálatai számos új eredménnyel gazdagították az alifás oldalláncú aminosavakkal indukált kísérletes akut pankreatitis patológiájára vonatkozó ismereteinket. A kutatások eredményeként látótérbe került néhány új potenciális terápiás célpont is a nagy mortalitású súlyos necrotizáló akut pancreatitis kezelésére – bár a címben feltüntetett „új terápiás célpontok” továbbra is távolinak tűnnek. Kiemelhető talán az NF- κ B út szerepe, és esetleges terápiás befolyásolásának lehetősége.

A fentiekben felsorolt formai kifogások és a felmerült észrevételek, kérdések nem csökkentik érdemben a kutatómunka értékét. Jelölt korábbi, PhD fokozat megszerzése óta végzett kutatásai hitelesek, nemzetközi szinten is jelentős, eredeti tudományos eredményekkel gyarapították az általa művelt tudományterületet, hozzájárultak a tudomány továbbfejlődéséhez. A magas szintű, korszerű módszertant és új megállapításokat tartalmazó tudományos munka az opponens véleménye szerint kimeríti a nyilvános vitára bocsátás, és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktora fokozat odaítélésének kritériumait.

Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktora cím odaítélését.

Az értekezés új megállapításaként javaslom elfogadni:

- 1) Igazolta, hogy a bázikus aminosavak közül az L-arginin mellett nagy dózisban az L-ornitin és az L-lizin is képes nekrotizáló akut pancreatitist kiváltani patkányban. A D-ornitinnek és az L-hisztidinnek ugyanakkor nincs gyulladást indukáló hatása.
- 2) Komplex módon jellemezte az L-ornitin-, illetve az L-lizin-indukálta súlyos nekrotizáló akut pancreatitist patkányban.

- 3) Kimutatta, hogy az L-lizin indukálta kísérletes pancreatitis oka a pancreas acináris mitokondriumok szelektív és korai funkcionális és morfológiai károsodása. Ez megelőzi a pancreaticus tripszinogén- és NF-KB aktivációt.
- 4) Irreverzibilis argináz-gátló felhasználásával igazolta az argináz szerepét az L-arginin metabolizmusában.
- 5) Igazolta, hogy annak ellenére, hogy a spermidin-katabolizmus az L-ornitin és az L-lizin-indukálta akut pancreatitisben is szerepet játszik, a stabil poliamin analóg MeSpd adminisztrációja sem elő-, sem utókezelésben nem hatásos a pancreatitis kivédésében/súlyosságának csökkentésében.
- 6) Kimutatta az NF-KB transzkripció faktor aktiválódását az L-arginin-indukálta akut pancreatitisben, és bizonyította, hogy ennek gátlása antioxidáns és gyulladásgátló előkezeléssel jótékony hatású.
- 7) Igazolta, hogy metilprednizolon előkezelés nem befolyásolja a pancreaticus NF-KB DNS kötődését CCK-indukálta akut pancreatitisben, ugyanakkor csökkenti a gyulladáshoz vezető választ, és ezen keresztül a pancreatitis kialakulásának gyakoriságát.

Kaposvár, 2012. Szeptember 11.

Prof. Dr. Hunyady Béla
egyetemi tanár
az MTA doktora