

Válasz Benyó Zoltán professzor úr opponensi kérdéseire

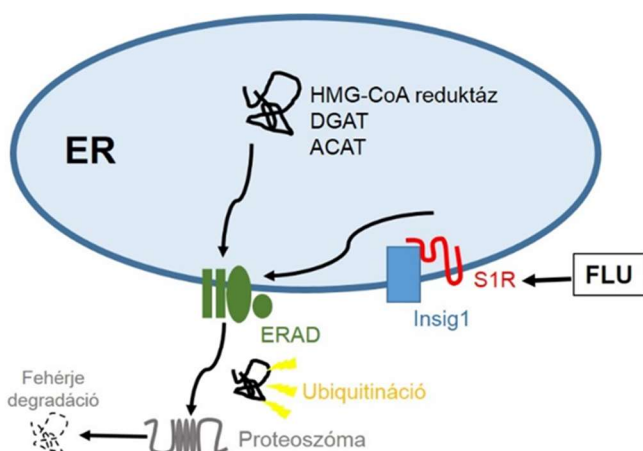
Mindenekelőtt tisztelettel köszönöm, hogy Professzor úr elvállalta az értekezés bírálatát. A címválasztást illető észrevételét megértem, eredetileg a szem fibrotikus elváltozásaival kapcsolatos kísérleteket is bele akartam tenni, ezért lett sokszervi a cím, de a terjedelmi korlátok miatt végül nem került sor rá.

A feltett kérdésekre a válaszaim a következők:

1. *Mi magyarázhatja a fluvoxamin kezelés kedvező hatását a szérumban a koleszterin és triglicerid szintjére a T1DM patkány modelljében? Összefüggésben lehet-e ez a fluvoxamin kedvező hatásaival diabéteszben? Lát-e lehetőséget az anti-hiperlipidémia hatás kiaknázására a humán gyógyászatban?*

A lipoprotein metabolizmus zavar hozzájárul az ateroszklerózis kialakulásához, emellett a kardiovaszkuláris mortalitás független rizikótényezője is cukorbetegségben [2]. Kísérleteinkben igazoltuk, hogy a fluvoxamin (FLU) csökkenti a DM-indukált hiperlipidémiát. Eredményeink arra utalnak, hogy a hatás hátterében egyrészt a sigma-1 receptor (S1R) agonizmus állhat, mivel a specifikus S1R antagonist NE100-zal kezelt csoportban nem javult sem a triglicerid, sem a totál koleszterin szintje, a jelenség molekuláris hátterét azonban nem vizsgáltuk.

A folyamat hátterében álló patomechanizmus egyelőre csak hipotézis, kísérletes igazolására irodalmi adatot sem találtam. Ismert, hogy az endoplazmás retikulumban (ER)-ben a S1R kapcsolódhat az inzulin-indukált gén 1 (Insig-1) fehérjéhez, melyek így együtt fontos tagjai az ER-asszociált degradációs rendszernek (ERAD). Az ERAD-ban számos lipid és koleszterin szintézisben részt vevő enzim (3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A redukáz, diglicerid aciltranszferáz, acil-koenzim A koleszterol aciltranszferáz) lebontása történik [3]. Feltételezhetjük, hogy a FLU a S1R aktivációja révén fokozza a lipid szintéziséért felelős enzimek lebontását az ERAD-ban, ezáltal kevesebb lipid és koleszterin keletkezik, mely így csökkent szérumban szintet eredményezhet (1. ábra).



1. ábra. Lipidek és koleszterin szintézisét végző enzimek degradációja. Sigma-1 receptor (S1R) agonizmusa fluvoxamin (FLU) által elősegíti a lipid és koleszterin szintéziséért felelős enzimek degradációját. ER: endoplazmatikus retikulum, Insig1: inzulin-indukált gén 1 fehérje, HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A redukáz, DGAT: diglicerid aciltranszferáz, ACAT: acil-koenzim A koleszterol aciltranszferáz; Insig1: inzulin-indukált gén (Insig-1), ERAD: endoplazmatikus retikulumhoz-asszociált degradációs rendszer

Ugyan kevés vizsgálat foglalkozik az SSRI-ok lipid paraméterekre gyakorolt hatásával, de egy két klinikai megfigyelés alátámasztja kísérletes eredményeinket és a fenti hipotézist.

Igazolták, hogy a FLU kezelés obez betegekben a koleszterinszintet csökkenti és elősegíti a fogyást [4, 5]. Obszesszív kompulzív zavarban szenvedőkben a FLU terápia egyértelműen mérsékli a hiperkoleszterinémiát [6]. Ezekben a betegcsoportokban a vércukor-szint normál tartományban volt, ami arra utal, hogy a zsírsanyagcserét érintő kedvező hatás közvetlen, a vércukorcsökkentéssel nem egyértelműen összefüggő eredmény. További megfigyelések alapján a FLU lipidcsökkentő hatása valószínűleg független a szerotonin visszavétel gátló hatásától is, ugyanis más, S1R affinitást nem mutató SSRI, pl. a citalopram adása a szérum triglicerid szintet emelte [7].

Mindezek alapján a klinikumban a FLU szénhidrát és zsírsanyagcserét kedvezően befolyásoló hatásait elsősorban depresszióban szenvedő betegek kezelése esetén látom fontosnak és indokoltnak. Jelenleg a FLU az SSRI-ok között gasztrointesztinális mellékhatásai miatt (hányinger, hasmenés) a második vonalban szerepel a sertralin és a citalopram mögött. Azonban ha nagyobb számú RCT vizsgálat valóban igazolja a fenti protektív tulajdonságait, akkor bizonyos betegpopulációkban pl. obezításban, metabolikus szindrómában, vagy diabéteszben szenvedő depressziós betegek gyógyszeres kezelése során elsőként választandó szer lehetne a továbbiakban. Fontos szempont azonban továbbra is, hogy a FLU-nak (és a fluoxetinnek is) jelentős a hERG affinitása, így hosszú QT szindróma esetén csak nagy körültekintéssel alkalmazható.

2. *Érdekes és részletesebb diszkussziót érdemlő kísérleti adat a fluvoxamin hiperglikémiát csökkentő hatása. Mi lehet ennek a mechanizmusa? Mennyiben járulhat hozzá a különböző kísérletekben megfigyelt kedvező hatásaihoz? Mi lehet az oka annak, hogy a 7 hetes kezelési protokollnál nem csökkentette a hiperglikémiát a fluvoxamin?*

A vércukorcsökkentő hatás valóban örömdetes, bár a klinikumi adatok egyelőre ellentmondásosak az SSRI-okat illetően, a fluvoxaminról különösen kevés az irodalom. Az értekezésben is diszkutált két cikkhez képest még egy tanulmányt találtam. Ebben clozapin terápiában részesülő skizofréniás betegekben kimutatták, hogy a clozapin fluvoxaminnal történő kiegészítése esetén nem csak a pszichotikus tünetek mérséklődnek, de csökken az inzulinrezisztencia és a vércukor-szint, illetve fokozódik a súlycsökkenés is a betegekben [8]. Ez eredetileg nem diabéteszes populáció, a szénhidrát-anyagcsere zavarát a clozapin kezelés mellékhatásának tulajdonították, de a kombinációs kezelés kedvező hatása így is érvényesült.

Ugyanakkor megjelent egy 16 közleményt összefoglaló érdekes meta-analízis is az SSRI-ok szénhidrát-anyagcserét befolyásoló hatásáról [9], amiben kimutatták, hogy az SSRI terápiában részesülő betegekben csökkent a vércukorszint, de csak a diabéteszes szubpopulációban. Az érdekesség az, hogy az egyes kezelésekre vonatkoztatva a legerősebb összefüggés a fluoxetin, majd a citalopram, escitalopram esetében volt, míg a paroxetin nem hatott a szénhidrát-anyagcserére. Ez a sorrend a hatás erősségben megegyezik az adott SSRI-ok S1R kötő affinitásával. A fluvoxamint ebben a tanulmányban a kis esetszám, illetve a kombinációs kezelés miatt külön nem vizsgálták.

Az állatkísérletes eredmények sem egyértelműek. Mi azt találtuk, hogy a FLU kezelés (még a 2 mg/tskg is) csökkentette a vércukorszintet, érdekes azonban, hogy a fruktózin értékeit nem befolyásolta. Úgy tűnik, hogy ez a hipoglikémizáló hatás a kontrollokban nem érvényesült (az adatok a disszertációban nem szerepeltek: kontroll: $17,8 \pm 3,34$ mmol/l, kontroll + FLU: $18,06 \pm 4,89$ mmol/l), ami egybevág a meta-analízis klinikai adataival. Ugyanakkor a hét hetes kezelési protokoll esetében ellentmondásosak a saját adataink is: a DM hét hetes fennállása esetén a kezdetektől adott FLU nem hatott a vércukorra, míg ugyanilyen hosszú DM időtartam mellett 2 hétig tartó kezelés csökkentette az értéket. Mások, egérkísérletekben dózisfüggő hiperglikémizáló hatásról számoltak be fluvoxamin és fluoxetin esetében egyaránt, bár a vércukor növekedése csak az ismételt magas dózisok esetén volt egyértelmű [10].

Egy másik vizsgálatban, ha a fluoxetine ill. a sertralin ugyanebben a dózisban intraperitonealisan került beadásra, a hatás pont ellentétes volt, azaz csökkent a vércukorszint [11]. Kutmán végzett vizsgálatok alapján az intrahepatikus FLU kezelés csökkentette a vércukorszintet és fokozta a májban a glükózfelvételt [12]. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a DM idejének, az alkalmazott speciesnek, a FLU dózisának és beviteli módjának meghatározó szerepe van az eredményekben, a preklinikai vizsgálatok esetében mindenképpen.

A hiperglikémia csökkentésének mechanizmusa komplex folyamat, amelyet egy blokkban valóban nem tárgyal a dolgozat, egyes részfolyamatok kerülnek csak diszkutálásra. A számtalan lehetséges mechanizmus közül saját adataink is alátámasztják a FLU BDNF szekréciót növelő vagy direkt anti-inflammatorikus hatását, melyek bizonyítottan hozzájárulnak a szénhidrátanyagcsere befolyásolásához.

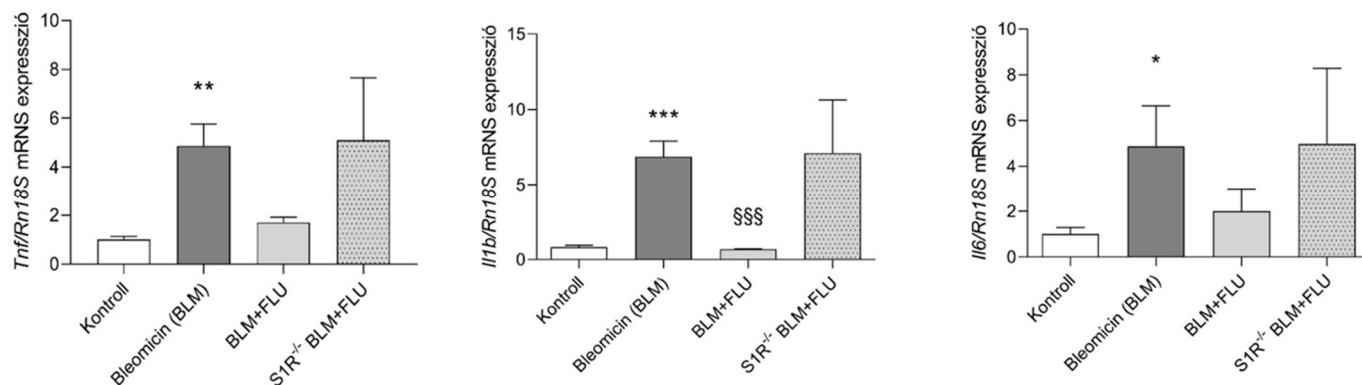
(1) *FLU-BDNF-vércukorcsökkentés*: Ismert, hogy DM-ben, illetve depresszióban is, fokozódik a HPA tengely aktivitása, fokozódik a glikogenolízis, csökken a glükóztranszport. Ezzel párhuzamosan, részben a glükotoxicitás direkt hatásaként, részben a központi idegrendszeri neuroinflammáció következményeként hipotrofizál a hippokampusz és a gyrus dentatus (mindkettő a centrális BDNF szekréció központi helye) ezáltal a BDNF termelés is csökken. A szisztémás keringésbe kerülő BDNF a májban csökkenti a glükoneogenezist, a zsírszövetben a leptin-termelést, míg az izmokban növeli a glükózfelvételt. DM-ben tehát a BDNF csökkent mennyisége hozzájárul a szénhidrát-anyagcsere romlásához [13].

Saját kísérletes adataink azt mutatják, hogy a BDNF szintje a FLU kezelt állatok hippokampuszában magasabb (77.o.), ami a vércukorcsökkentő hatás egyik oka lehet. Ezzel összefüggésben (bár BDNF szintet nem mértek), de Park és mtsai kimutatták, hogy fluoxetine kezelés hatására (3 hét, 5mg/tskg, pankreatomián átesett állatokban) javul az inzulinrezisztencia és fokozódik az izmok glükózfelvétele [11].

Ugyanakkor tavaly évvégén jelent meg a Nature Communications-ben egy tanulmány, ami új megvilágításba helyezte a BDNF szerepét az inzulin hatásban és szignalizációban. Kimutatták, hogy a haráncsíkt izom önmaga képes BDNF szekrécióra, ami a hasnyálmirigy β -sejteinek Trk receptorához kötődve stimulálja az inzulin elválasztást. Ezek a megfigyelések újabb molekuláris magyarázatot adhatnak arra, hogy miért jótékony hatású a fizikai aktivitás akár diabéteszben akár depresszióban [1].

(2) *FLU-BDNF-vércukorcsökkentés*: A szubklinikus gyulladás és krónikus proinflammatorikus citokin aktiváció ismert rizikótényező mind cukorbetegségben, mind depresszióban, sőt a két betegség komorbiditásának egyik fő okaként is említik, ahogy azt az értekezés is tárgyalja a 23-24 oldalon a *Neuroinflammációs hipotézis* fejezetben. Bár a diabéteszes modellben egyelőre nem vizsgáltuk; de a vese IRI modellben bemutattuk a FLU, S1R receptoron keresztül megvalósuló direkt anti-inflammatorikus hatását (121 o. 14 táblázat).

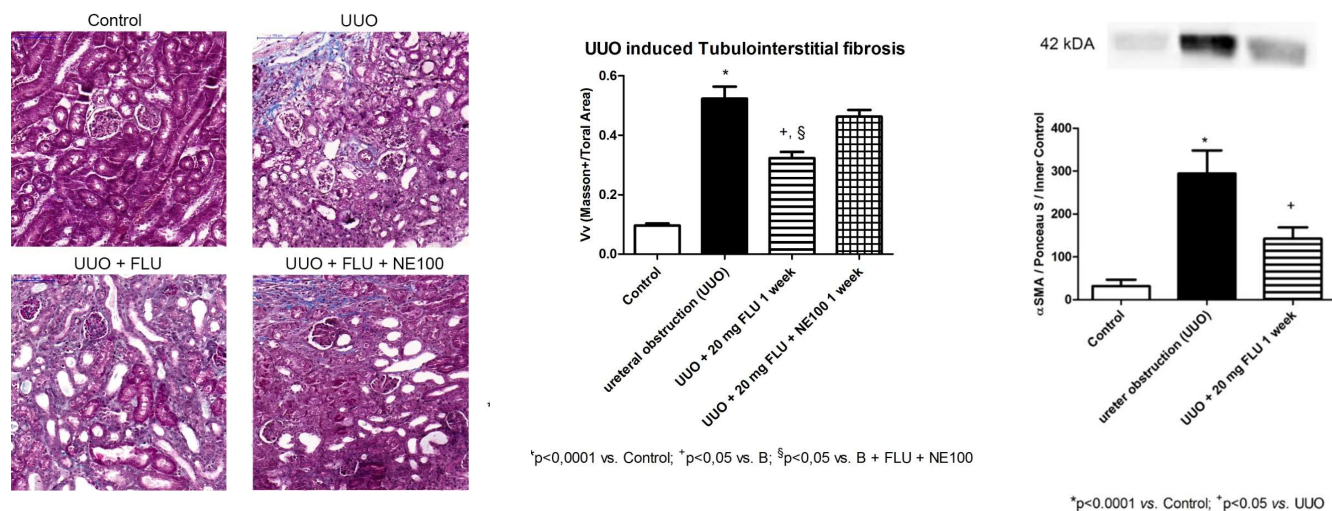
Hasonló eredményeket láttunk bleomicin indukált intersticiális pneumonitis modellben is, ahol a proinflammatorikus citokinek szintje 1-hetes kezelés hatására a kontrollok szintjére csökkent, míg ugyanez a hatás a S1R knock out állatokban nem érvényesült (Ezek a vizsgálatok a disszertáció beadása óta készültek).



2. ábra. Egy hetes fluvoxamin (FLU) kezelés csökkenti a bleomicin (BLM) indukált proinflammatorikus citokinek mRNA expresszióját C57/BL6 egerek tüdejében. Sigma-1 receptor knock out S1R^{-/-}, n=8/csoport *p<0.05 vs. kontroll, § p<0.05 vs. kontroll vs BLM (még nem publikált eredmények)

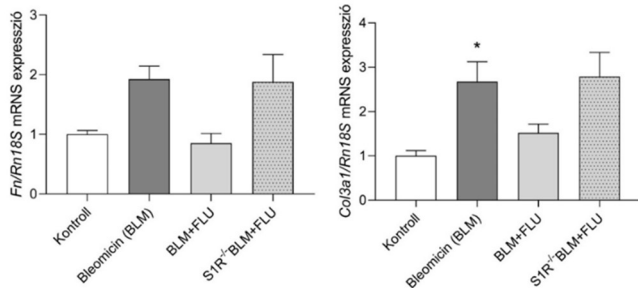
A vércukorcsökkentő és lipid anyagcserét befolyásoló hatások bizonyosan hozzájárulnak a kísérletekben észlelt antifibrotikus hatáshoz is, azt azonban, hogy a FLU protektív hatása nem kizárólag a kedvezőbb metabolikus helyzet következménye, hanem az S1R aktiválásának direkt hegesedésgátló tulajdonsága van, több más kísérletünk is bizonyítja. Az eredményeket egyrészt terjedelmi korlátok miatt nem tettem be a disszertációba, illetve mások közülük azóta készültek. Néhány adatot alább bemutatok:

Vese: Kimutattuk, hogy unilaterális ureter obstrukció (UO) okozta renális fibrózisban az FLU-val történő egyhetes kezelés csökkenti a fibrotikus terület nagyságát és mérsékli a miofibroblasztok által termelt ECM alkotó alfa simaizom aktin (α SMA) mennyiségét. A javulást az S1R agonista NE100-zal történő kezelés felfüggesztette, ez indirekt módon alátámasztja a S1R szerepét a folyamatban (Ezek az eredmények a szabadalomban szerepelnek)

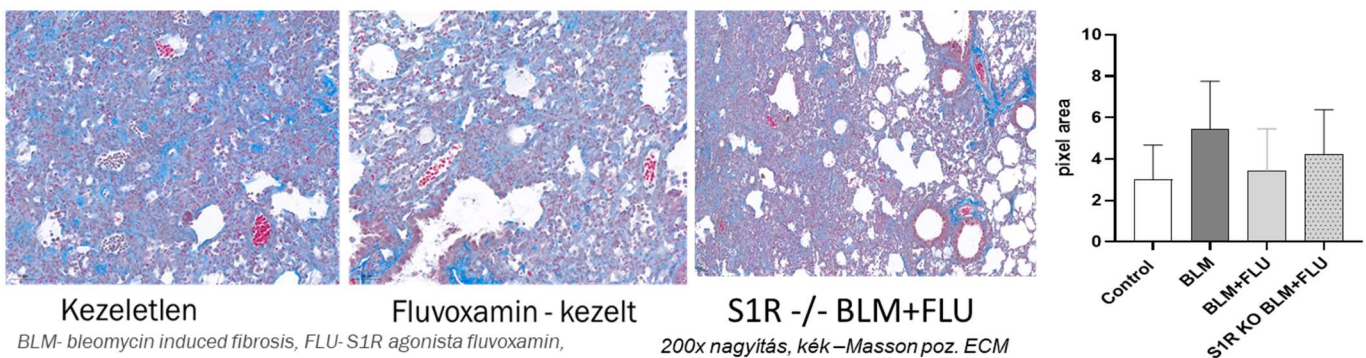


3. ábra. Egy hetes fluvoxamin (FLU) kezelés Wistar patkányokban csökkenti a renális fibrózist és a vesében az alfa simaizom aktin mennyiségének a felszaporodását unilaterális ureter obstrukciót (UUO) követően. n=6/csoport *p<0.05 vs. kontroll, § p<0.05 vs. kontroll vs BLM. Masson festett reprezentatív szövettani képek, NE100 specifikus S1R antagonist, §

Tüdő: Bleomicin indukált tüdőfibrózis egérmodellben három hétnél masszív ECM felszaporodás és fibrózis alakul ki. Kimutattuk, hogy a FLU-val történő kezelés mérsékli a fibrotikus terület nagyságát és a kontroll szintjére csökkenti a miofibroblasztok által termelt kollagén és fibronectin mennyiségét. A S1R knock out egerekben a protektív hatás nem érvényesült, ami szintén a S1R mediált hatást igazolja



4. ábra. Háromhetes fluvoxamin (FLU) kezelés csökkenti a bleomicin (BLM) indukál tüdőfibrózist C57/BL6 egerek tüdejében. Sigma-1 receptor knock out S1R^{-/-}, n=8/csoport *p<0.05 vs. kontroll, § p<0.05 vs. kontroll vs BLM, Fn- fibronectin, Col3a- kollagén 3a (még nem publikált eredmények)



3. *Első látásra meglepő, hogy a S1R agonista fluvoxamin fokozta az S1R expresszióját a hippocampusban és a prefrontális kéregben. Mi lehet ennek a mechanizmusa és a biológiai jelentősége?*

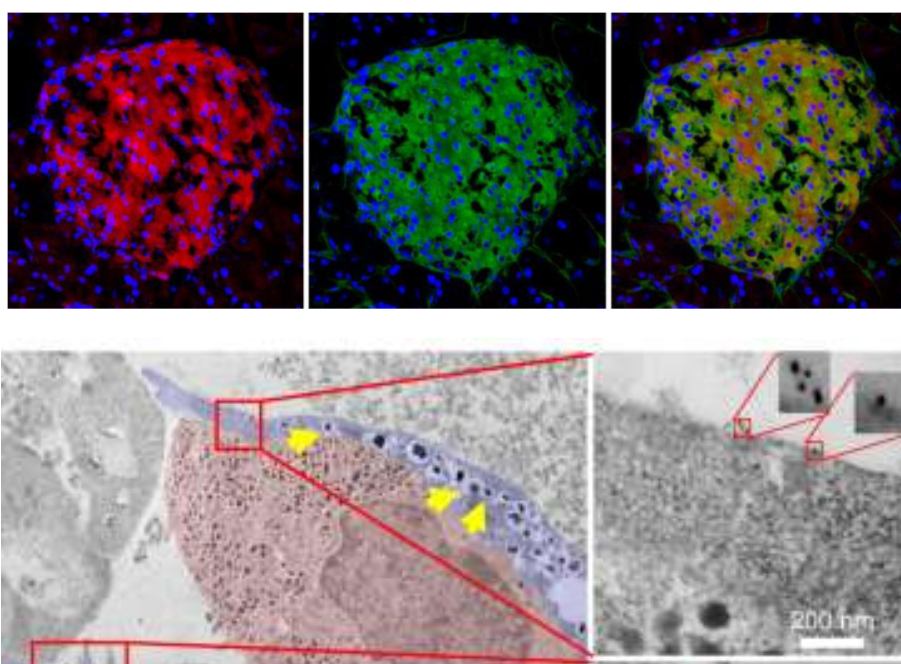
Valóban nem magától értetődő, hogy egy agonista hatására fokozódik az adott mRNS vagy protein szintje. A S1R termelés növekedésének lehetséges mechanizmusaként neuronális fibroblasztokon igazolták, hogy a FLU növeli az ATF4 transzkripció faktor szintjét, mely közvetlenül kötődik a S1R gén (-582 to -156) promotor régiójához, így közvetlenül fokozza a S1R termelődését. Ugyanez a régió aktiválódik ER stressz hatására is [14, 15].

Depresszióban, illetve más kognitív zavarral járó kórképekben a hippocampus és a prefrontális kéreg neuronjaiban és a mikrogliaiban csökken a S1R mennyisége. A jelenség hátterében a fokozott ER stressz következtében létrejövő neuronális apoptózis és mikroglia-aktiváció lehet az egyik patognomikus tényező [16]. Ezért is láthatjuk a diabéteszes állatok agyában a S1R protein-szint csökkenését. Ismert, továbbá, hogy a S1R aktivációja védő hatású az oxidatív és az ER-stresszel szemben, nem csak az idegrendszerben [14], de a jelenséget saját kísérleteink során renális proximális tubuláris sejtekben magunk is bizonyítottuk. Mindezek alapján úgy gondolom, hogy a S1R fokozott termelődése nem kizárólag a BDNF jelátviteli út aktiválásán keresztül, de az ER stresszel szemben mutatott közvetlen protektív hatása szempontjából is fontos.

4. Az értekezés olvasása során az olvasót folyamatosan izgalomban tartja a kérdés, hogy az S1R agonisták kedvező hatásait közvetítő receptorok vajon mely sejt-populációkban, ill. a sejtek felszínén vagy intracellulárisan helyezkednek-e el, és ha intracellulárisan, akkor mely sejtalkotórészben. E kérdés megválaszolása a kutatás jelen fázisában nyilván még nem lehetséges, de kíváncsi lennék a jelölt ezzel kapcsolatos gondolataira, megérzéseire.

A központi idegrendszerben régóta ismert és részleteiben is feltérképezett S1R-BDNF-TrkB, p75Ntr útvonal elemeinek expressziója, lokalizációja, intracelluláris eloszlása. A periférián azonban csak az elmúlt pár évben lett intenzív kutatás tárgya, ezt jelzi az is, hogy a disszertáció beadása óta is jelennek meg a témában releváns publikációk. A S1R renális és intracelluláris lokalizációját a disszertáció részletesen tárgyalja (110-111 o.), így a válaszban csak a BDNF-TrkB/p75NTR receptorok kerülnek bemutatásra.

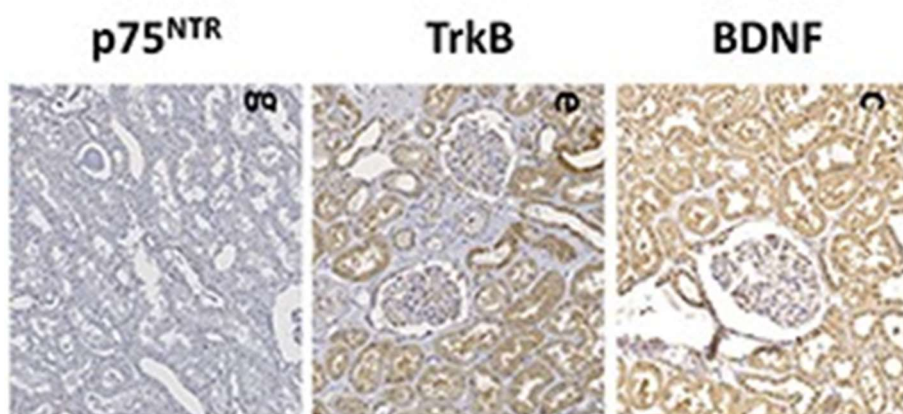
Ahogy az előző válaszban is írtam, a diabétesz és az inzulin szignalizáció szempontjából kiemelkedő jelentőségű, hogy specifikusan igazolták a hasnyálmirigy β sejteiben a TrkB expresszióját és elektromikroszkópos technikával kimutatták, hogy az extracelluláris domén szigorúan a sejtek külső membránján helyezkedik el a humán mintákban. Igazolták továbbá, hogy hiperglikémiás körülmények között a harántcsíkolt izom eredetű BDNF TrkB mediált útvonalon fokozza a sejtek inzulinszekrécióját [1].



5. ábra Immunfluoreszens festés TrkB (piros, inzulin: zöld, kolokalizáció: sárga) egér pancreas sejtekben.

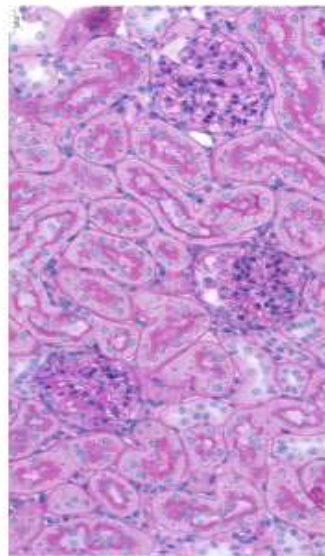
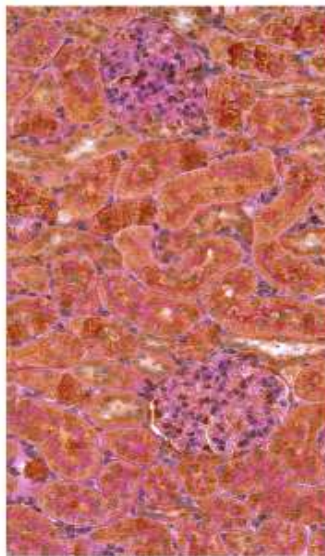
Immunelektromikroszkópos felvétel a β -sejtek felszínén a TrkB extracelluláris domén specifikus antitestjének kötődéséről [1].

A vesét illetően kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, de azok megerősítik saját vizsgálataink eredményét. Eszerint a BDNF és a TrkB az aggyal összemérhető, jelentős mennyiségben expresszálódik a tubulusokban, míg minimális a festődés a glomerulusokban. Ezzel szemben a p75Ntr szinte egyáltalán nem termelődik az egészséges vesében [17].



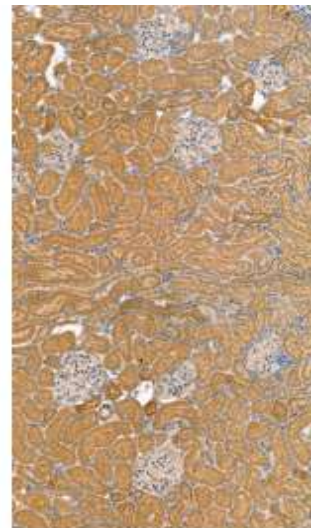
6. ábra Immunhisztológiai festés p75Ntr, TrkB és BDNF mintákból egészséges humán vesében

Saját eredmények (7. ábra):



BDNF immunhisztokémia PAS háttérfestéssel (és negatív kontroll)

Hígítás: 1:500
Feltárás: pH 6, citrát puffer, 30 min
Novolink detektáló rendszer
DAB kromogén



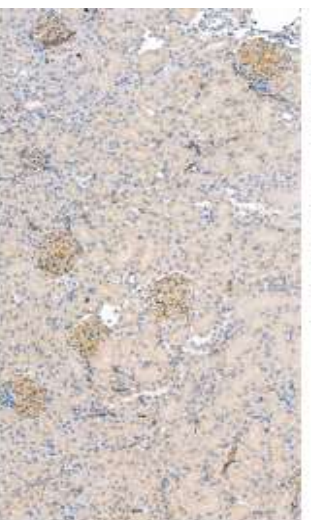
Trk B immunhisztokémia hematoxylin háttérfestéssel

Hígítás: 1:50
Feltárás: pH 6, citrát
puffer, 30 min
Novolink detektáló
rendszer
DAB kromogén

Egér agy (pozitív kontroll)
20X nagyítás

Patkány vese
5X nagyítás

Patkány vese
20X nagyítás



p75Ntr immunhisztokémia hematoxylin háttérfestéssel

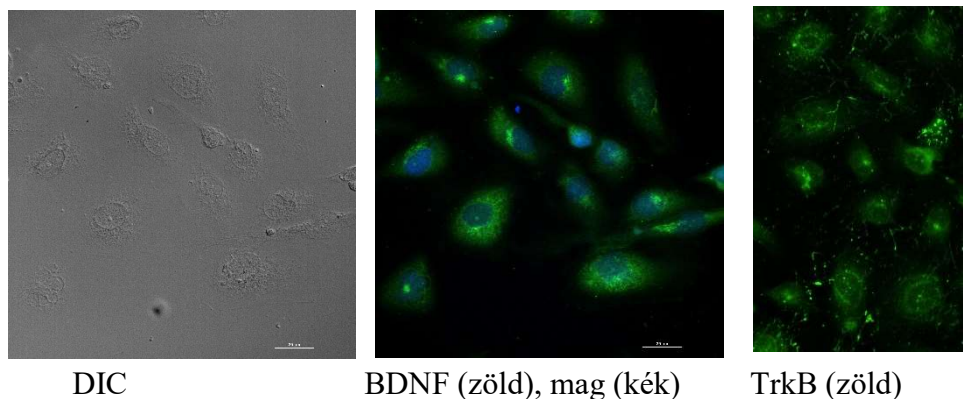
Hígítás: 1:200
Feltárás: pH 6, citrát
puffer, 30 min
Novolink detektáló
rendszer
DAB kromogén

Egér agy (pozitív kontroll)
20X nagyítás

Patkány vese
5X nagyítás

Patkány vese
20X nagyítás

A szubcelluláris elhelyezkedésre a vesében specifikus irodalmi adatot nem találtunk. Azt gondolom, hogy mivel a S1R az endoplazmás retikulumban lokalizálódik és noxa hatására helyeződik ki, a BDNF expresszióját is itt valószínű. Néhány immuncitokémiai festést humán proximális tubuláris epitelsejteken a válaszhoz mi is végeztünk. Bár a módszer még nem optimalizált, úgy tűnik, hogy a BDNF valóban a teljes citoplazmában található, talán mintha a Golgi membránban kifejezetebb mértékben. Bár a Trk festődése még kevésbé specifikus egyelőre, úgy látszik mintha inkább a plazmembránhoz kötődne. A p75Ntr-t nem tudtunk kimutatni a tubuláris epitél sejtekben, ami egybevág a hagyományos immunhisztológiával, ahol csak a glomerulusban és ott is igen gyenge festődést detektáltunk (7 ábra lásd feljebb).



8. ábra Immunhisztológiai festés p75Ntr, TrkB és BDNF mintákból egészséges humán vesében

5. *Kiaknázatlan lehetőséget látok a bemutatott munkákban a diabéteszes nefropátia egyes manifesztációihoz tartozó pathomechanizmusok jobb megismerésére. Mivel a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert különböző támadáspontú hatóanyagokkal gátolták, a gátlás mértékének összehasonlításával első megközelítésben becsülhető lenne, hogy az angiotenzin közvetlenül vagy aldoszteron felszabaduláson keresztül fejt-e ki a hatást, ami akár a klinikai gyakorlatban is hasznosítható tudást jelentene. Milyen következtetéseket tudna levonni ezzel kapcsolatban a kísérleti adatok alapján?*

Bár a RAAS elemei nagyrészt összefüggő komplex rendszert alkotnak a vesekárosodás kialakulásának patomechanizmusában, mind az angiotenzin II, mind az aldoszteron önálló, direkt profibrotikus hatása jól ismert, kísérletes körülmények között részleteiben is leírt jelenség. A kérdés első részére vonatkozó válasz tehát egyértelműen az, hogy az angiotenzin nem kizárólag aldoszteronon keresztül hat [18]. Ugyanez fordítva is igaz, a vese is képes önálló aldoszteron termelésre, a kortexben expresszáldó aldoszteron szintáz révén. Sőt az enzim működése pl. diabéteszben, akár 700x-ra növekedhet, úgy, hogy közben a szisztémás, szérumban mért aldoszteron szint alacsony marad [19]. Kimutatták továbbá, hogy mellékvese eltávolított patkányokon aldoszteron adása felfüggesztette az ARB és ACEi terápia renoprotektív, antifibrotikus hatását[20].

Ez át is vezet ahhoz a kérdéshez, hogy a gátlás mértékét érdemes-e mérni. A gátlás pontos meghatározása *in vivo* nehezen kivitelezhető, laboratóriumi körülmények között is számos technikai kérdést vet fel, pl. hol mérjük az egyes elemek (renin, angiotenzin, aldoszteron szintjét: szérumban, plazmában, vesében? A mérés drága és eszközigényes (RIA, MALDI-TOF), a mindennapi klinikai gyakorlatban közelítő becslésre nem, talán egy – egy dedikált vizsgálatban lenne használható, de klinikai értéke kétséges.

Azt azonban az irodalom ismeretében és saját kísérletes adataink birtokában mindenképpen levonhatjuk következtetésként – hogy tekintettel az angiotenzin II és az aldoszteron eltérő profibrotikus hatásmechanizmusaira - ACEi/ARB+mineralokortikoid receptor antagonist (MRB) kombinációs kezelés additív hatékonysága – ahogy Wittmann Professzor úr is felvetette – a klinikum szempontjából is fontos terápiás kérdés.

Az *in vitro* és *in vivo* eredményeink egyaránt megerősítik, hogy a hiperglikémia indukált fibrózis mechanizmusában az aldoszteron receptor antagonist szerek más támadásponton (is) hatnak, mint az ACEi-k vagy az ARB-k. *In vitro* vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a vese eredetű fibroblaszt sejtek profibrotikus

faktorok által indukált proliferációját legnagyobb mértékben az eplerenon és a spironolakton védte ki és a sejtek SMA termelésének csökkenése is az eplerenon csoportban volt a legkifejezettebb (95-96 o, 44-45. ábra). Mindezekkel párhuzamosan *in vivo* igazoltuk, hogy a renális PDGF és CTGF felszaporodást (91.o, 37 ábra) csak az MRB-k gátolták, és a fibronectin felszaporodás mérséklésében is ez a csoport bizonyult a leghatékonyabbnak.

Mindezek alapján úgy gondolom, hogy a RAAS rendszer elemeinek különböző támadáspontokon történő gátlása és az egyes hatások kombinálása a renoprotektív hatás fokozásának szempontjából klinikailag fontos és terápiás előnyöket jelent.

Mégegyszer köszönöm a részletes bírálatot, bízom benne, hogy sikerült kielégítően megválaszolni Professzor úr kérdéseit.

Budapest, 2021. augusztus 30.

Tisztelettel:

Dr. Fekete Andrea

REFERENCIÁK

1. Fulgenzi, G., et al., *Novel metabolic role for BDNF in pancreatic beta-cell insulin secretion*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 1950.
2. Reddy, V.S., et al., *Relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol and in-hospital mortality following acute myocardial infarction (the lipid paradox)*. Am J Cardiol, 2015. **115**(5): p. 557-62.
3. Su, T.P., et al., *The Sigma-1 Receptor as a Pluripotent Modulator in Living Systems*. Trends Pharmacol Sci, 2016. **37**(4): p. 262-78.
4. Tse, L., et al., *Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension*. Int Clin Psychopharmacol, 2014. **29**(3): p. 125-37.
5. de Zwaan, M. and D.O. Nutting, *Effect of fluvoxamine on total serum cholesterol levels during weight reduction*. J Clin Psychiatry, 1996. **57**(8): p. 346-8.
6. Peter, H., S. Tabrizian, and I. Hand, *Serum cholesterol in patients with obsessive compulsive disorder during treatment with behavior therapy and SSRI or placebo*. Int J Psychiatry Med, 2000. **30**(1): p. 27-39.
7. Beyazyuz, M., et al., *Relationship between SSRIs and Metabolic Syndrome Abnormalities in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Prospective Study*. Psychiatry Investig, 2013. **10**(2): p. 148-54.
8. Lu, M.L., et al., *Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Schizophr Res, 2018. **193**: p. 126-133.
9. Tharmaraja, T., et al., *The Association Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Glycemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Psychosom Med, 2019. **81**(7): p. 570-583.
10. Erenmemisoglu, A., et al., *Effect of some antidepressants on glycaemia and insulin levels of normoglycaemic and alloxan-induced hyperglycaemic mice*. J Pharm Pharmacol, 1999. **51**(6): p. 741-3.
11. Park, S. and S.B. Choi, *Does fluoxetine administration influence insulin resistance in 90% pancreatectomized rats?* Metabolism, 2002. **51**(1): p. 38-43.
12. Moore, M.C., et al., *Portal infusion of a selective serotonin reuptake inhibitor enhances hepatic glucose disposal in conscious dogs*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. **287**(6): p. E1057-63.
13. Rozanska, O., A. Uruska, and D. Zozulinska-Ziolkiewicz, *Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(3).
14. Mitsuda, T., et al., *Sigma-1Rs are upregulated via PERK/eIF2alpha/ATF4 pathway and execute protective function in ER stress*. Biochem Biophys Res Commun, 2011. **415**(3): p. 519-25.
15. Omi, T., et al., *Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor*. Cell Death Dis, 2014. **5**: p. e1332.
16. Fukunaga, K. and S. Moriguchi, *Stimulation of the Sigma-1 Receptor and the Effects on Neurogenesis and Depressive Behaviors in Mice*. Adv Exp Med Biol, 2017. **964**: p. 201-211.
17. De la Cruz-Morcillo, M.A., et al., *p75 neurotrophin receptor and pro-BDNF promote cell survival and migration in clear cell renal cell carcinoma*. Oncotarget, 2016. **7**(23): p. 34480-97.
18. Remuzzi, G., D. Cattaneo, and N. Perico, *The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(8): p. 1459-62.

19. Xue, C. and H.M. Siragy, *Local renal aldosterone system and its regulation by salt, diabetes, and angiotensin II type 1 receptor*. Hypertension, 2005. **46**(3): p. 584-90.
20. Greene, E.L., S. Kren, and T.H. Hostetter, *Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat*. J Clin Invest, 1996. **98**(4): p. 1063-8.