

Válasz Prof. Dr. Engelhardt József opponens
Dr. Molnár Mária Judit „Új eredmények a Neuromuscularis Betegségek Molekuláris
Diagnosztikája és Terápiája területén” című MTA doktori értekezés bírálatára

Nagyon köszönöm Dr. Engelhardt József elismerő szavait, körültekintő bírálatát és gondolatébresztő észrevételeit, megjegyzéseit. Kérdéseire válaszaim a következők:

A Duchenne typusú izomdystrophiában lehet-e a lymphocyta calcium tartalmából az izoméra következtetni?

A lymphocyta calcium tartalmából nem lehet következtetni az izomsejtek calcium tartalmára. Eredményeinkből mindössze a lymphocyta membrán permeabilitás zavarára következtettünk és feltételeztük, hogy az izomsejtek és lymphocyták calcium turnoverének szabályozása eltérő. A közlemény megírásakor 1989-ben még nagyon keveset tudtunk a dystrophin molekula funkciójáról, de azt már tudtuk, hogy az izomrostok calcium tartalma emelkedett.

Kérdéses, hogy a hangulatzavar valóban a mitochondriális rendellenesség tünete, vagy a somatikus tünetek okozta hátrány megélésére történő reakció, vagy szimplán komorbiditás. A serotonin transportert befolyásolja-e a mitochondriális dysfunkció? Mi igazolja, hogy a depresszió valóban a mitochondriális működészavar következménye?

Az mtDNS mutáció következtében kialakuló mitochondriális funkciózavart, mint etiológiai tényezőt említtem a disszertációban. Jogos a bíráló felvetése, hogy vajon nem a somatikus tünetek okozta hátrány következtében alakul-e ki ez a tünetcsoport az időnként mozgásában súlyosan korlátozott betegekben. Ennek vizsgálatára az értekezés benyújtása óta saját kutatást végeztünk. Genetikailag igazolt mtDNS mutációval rendelkező betegekben (13 családból 18 beteg) vizsgáltuk az egyes pszichiátriai tünetek előfordulási gyakoriságát. A kontroll csoportot tíz PMP22 géndefektussal rendelkező örökletes neuropathiában szenvedő beteg alkotta, akik kifejezett somatikus tünetekkel rendelkeztek, de központi idegrendszeri érintettségük nem volt. Eredményeink alapján a mitochondriális csoportban a depresszió szignifikánsan gyakrabban fordult elő (Inczédy Farkas G. és mtsi.. közlés folyamatban). Saját megfigyelésünk mellett irodalmi adatok is arra utalnak, hogy a mitochondrialis funkciózavar szerepet játszhat a leggyakrabban polygénés és multifaktoriális okokra visszavezethető depresszió hátterében (Gardner A , Boles RG: Beyond the serotonin hypothesis: Mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. Progr Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry 2010, doi:10.1016 pnpbp 2010.07.030).

Közvetlenül a serotonin transporter és mitochondriális dysfunkció kapcsolatát nem vizsgáltam. Bipoláris betegség egér modelljében a serotonin szint szignifikáns csökkenését és mtDNS mutiplex deléciók jelenlétét találták a hippocampusban és az amygdalában (Kasahara et al. 2006). Azt tudjuk, hogy a mitochondrium fontos szerepet játszik a neurotransmitterek szintézisében, kibocsátásában, és felvételében, így nem meglepő a serotonin szint csökkenése a mitochondrialis dysfunkció területén. Human vizsgálatokban a bipoláris betegek bizonyos agyi területeinek (limbikus, paralimbikus prefrontalis areák) csökkent FDG glucose felvételét és energia metabolizmusának zavarát is leírják (összefoglaló cikk: Gardner A , Boles RG. Progr Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry 2010, doi:10.1016 pnpbp 2010.07.030). Az irodalomban szaporodik a saját megfigyeléseinkhez hasonló közlések száma, ahol mtDNS eltéréseket hoznak közvetlen ok-okozati összefüggésbe a neuropszichiátriai tünetekkel (ld. Kato és mtsi. Neurosci Res 2010. Epub). A depressziók hátterében nem csak egyes patogén mtDNS mutációk jelenléte a fontos, hanem olyan mtDNS polymorfizmusok, vagy polymorfizmus kombinációk is befolyásolhatják a depresszió kialakulását, melyek az energia metabolizmust csökkenését eredményezik. A neurotransmitter útvonalak génjeinek

polymorfizmusai mellett ezek is genetikai rizikótényezők lehetnek a polygénus multifaktoriális affektív spectrum betegségeknek.

Az A8344G mutációval rendelkező család tagjai depressziós epizódjaik során SSRI típusú antidepresszívumokat és benzodiazepin típusú anxiolytikumokat kaptak. Az SSRI készítményekre rossz volt a terápiás válasz, a szorongás kezelésében a clonazepam hatékony volt. A mater utolsó időskori depressziós epizódja több mint másfél évig húzódó folyamatos hospitalizációt igényelt

Milyen motivációval vetették alá magukat az önkéntesek a fájdalommentesnek nem mondható izombiopsziás mintavételnek?

Az önkéntesek általunk gondozott Duchennes kisfiúk apai ági rokonai illetve a DMD-s családok barátai közül kerültek ki, akik jól tájékozottak voltak a területen és személyes segítségükkel szerették volna a kutatásokat előrébb mozdítani.

Ha a sonoporáció nem károsítja a normál izomrostokat, lehet-e ebből következtetést levonni, hogy a beteg izomrostokat sem károsítja?

A dystrophin deficiencia tényleg törékenyebbé teszi az izomsejtek membránját, ezért is minősült human kipróbálásra alkalmatlannak az electroporáció. A sonoporáció kapcsán azonban olyan kicsi membrán-folytonosság hiányok alakultak csak ki, melyeket mdx állat kísérletek alapján még a dystrophin hiányos sejtek is hatékonyan regeneráltak.

Milyen tünetekkel és panaszokkal járt a perifériás neuropathia a mitochondriális betegekben?

A neuropathia mértékétől függően esetenként tünetmentes a neuropathia, vagy a myopathia tünetei elfedik a klasszikus neuropathiás tüneteket. Máskor gyakori izomgörcsök, distalis típusú atrophia és paresis figyelhető meg. Súlyos sensoros tünetegyüttest nagyon ritkán láttunk.

Gyulladásos myopathiákban csak a n. suralis vizsgálatával nem adaequat a polyneuropathia diagnózis, csak a neuropathia, mint ahogy a közlemény címében van.

A közlemény neuropathológiai munka eredményét közli, és csak a n. suralist volt alkalmunk vizsgálni. Az inclusisos testes myositis (IBM) betegek ENG vizsgálata azonban az igazolta, hogy nem csak az alsóvégtagi sensoros rostok érintettek ebben a betegségben, hanem ténylegesen polyneuropathia fennállásáról van szó.

Hány százaléka rendelkezett mtDNS delécióval az idiopathiás gyulladásos myopathiáknak? Ezek lehet, hogy mitochondriális betegek voltak, és másodlagosan társult a gyulladásos reakció?

Vizsgálatunk során szisztematikusan csak IBM-ben szenvedő betegeket vizsgáltunk. A vizsgált betegek közül valamennyi esetben találtunk mtDNS deléciót. Saját megfigyelés szerint klasszikus sclerodermában, polymyositisben is fordulnak elő ragged red rostok, melyek a mitochondriális dysfunctiot jeleznek. Véleményem szerint mivel a betegek az IBM-re jellegzetes morfológiai jellegzetességekkel rendelkeztek és anamnézisükben nem szerepelt maternalis öröklődésmenet nem primer mitochondriális betegségről beszélhetünk, mint komorbiditásról, hanem másodlagosan kialakult károsodásról.

Itt szeretnék beszámolni, egy eddig nem publikált megfigyelésünkről, melyet az opponens által is felvetett gondolat indított el. Egy Jo1 pozitív polymyositis 17 éves lánynál a tRNS^{Lys} – ben az A8344G mutációját találtuk meg. A kislánynak nem volt mitochondriális betegségre utaló klinikai tünete, izombiopsziájában klasszikus polymyositisre jellegzetes képet láttunk.

Átgondolva az esetet és korábbi megfigyeléseinket az IBM-ben feltételeztük, hogy a mitochondriális dysfunkció apoptosist indukál, mely következtében intracelluláris antigének szabadulnak fel és inflammáció alakul ki. Ez a folyamat az arra hajlamosított egyéneknél autoimmun betegséget eredményez. Az eset kapcsán Dankó Katalinnal közösen 20 Jo1 pozitív polymyositis beteg mintájában vizsgáltuk meg a kislánynál talált A8344G mutáció jelenlétét, azonban azt további betegnél nem találtuk meg. Ezzel a vizsgálattal ezt kizárni nem tudjuk, hogy az mtDNS-ben máshol ne lenne mutáció. A kérdés vizsgálata, hogy egyes autoimmun betegségekben a mitochondriális dysfunkció az elsődleges vagy az immunológiai rendellenesség még folyamatban van.

CADASIL-hoz társuló neuropathia és myopathia a betegségek véletlen társulása volt, vagy a NOTCH3 gén mutációja befolyásolta a mitochondriumokat?

A NOTCH3 gén mutációja következtében nem véletlenszerűen alakultak ki a neuromusculáris tünetek. Finester 2007-es összefoglaló közleményében elemzi a témában addig megjelent 6 közlemény megfigyeléseit, közöttük a miénket is (Finester J: Cerebrovasc Dis. 2007; 24:401-404). A kérdés, hogy a mitochondriális morfológiai és genetikai elváltozások a NOTCH3 mutáció következtében az oxydatív stressz vagy az arteriopathiából eredő krónikus hypoxia következtében alakulnak ki még megválaszolatlan.

PMP22 gén duplikációhoz társult autoimmun betegségek előfordultak-e egyéb, általunk vizsgált CMT1 típusú neuropathiában vagy csak a közölt család sajátossága volt az?

Szisztematikus vizsgálatot nem végeztünk, de több családnál is találtunk immunserológiai eltéréseket. Egy PMP22 duplikációval rendelkező betegünkben (Boczán Judit et al. közlés alatt) paraneoplasias antitestet találtunk, de a PET vizsgálatot is magába foglaló átvizsgálás nem igazolt tumort a háttérben. Más hereditár neuropathiák kapcsán is olvashatunk hasonló jelenségről pl. EGR2 szabályozó polymorfizmusai SLE-re hajlamosítanak (Myouzen K et al. Hum Mol Genet 2010; 19:2323-2320). MP0 mutációval rendelkező családban jó steroid responsivitásról számoltak be (Donaghy M et al. J Neurol Neurosurg Psych 2000; 69:799-805).

Ismételten is megköszönöm Dr. Engelhardt Józsefnek tudományos eredményeim elismerését, az igen részletes bírálatot és építő jellegű kritikát.

Budapest, 2011. 01. 14.

Dr. Molnár Mária Judit