



Dr. László Ferenc

egyetemi tanár

az MTA doktora

Szegedi Tudományegyetem

Budapest, 2011. július 6.

Válasz Dr. László Ferenc bírálói véleményére

Tisztelt Opponens Úr!

Köszönöm mindenekelőtt, hogy értekezésem bírálatát elkészítette és munkámat nyilvános vitára és az MTA doktora fokozat megszerzésére javasolta.

Opponens Úr három pontba foglalt felvetéseire az alábbiakban válaszolok.

„1./ A szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM) vegyületeket humán gyógyászati alkalmazása az emlőrák gyógykezelésére (tamoxifen), illetve csontritkulásra (raloxifen) ismeretes. A SERM vegyületek a reproduktív szervekben ösztrogén antagonisták, s egyúttal ösztrogén agonisták más szervekben. Ismer-e a jelölt SERM vegyületek alkalmazásakor észlelt humán és/vagy állatkísérletes a pszichés működésre, illetve a frontális agykéreggel összefüggésbe hozható hatást, esetleg klinikai megfigyelést?„

Válasz (SERM molekulák pszichés működésre gyakorolt hatásairól):

Az ösztrogén receptorokon ható, szöveti típustól függően agonistaként vagy antagonistaként viselkedő SERM molekulák az ösztrogén receptorok konformációját a szteroid receptor ko-regulátor kontextustól függően befolyásolják. A két leggyakrabban használt SERM, a tamoxifen és a raloxifen kognitív funkciókra gyakorolt hatása mint mellékhatás jelentkezik a klinikai alkalmazások során. A raloxifen központi idegrendszeri mellékhatásaival foglalkozó egyik legátfogóbb tanulmány (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial; Yaffe és mtsai, N. Engl. J. Med. 2001) 7500 olyan nőt vizsgált, akik oszteoporózis kezelésére/megelőzésére kaptak raloxifent két különböző dózisban, összesen három évig. Az ezt követően alkalmazott hat kognitív teszt egyike sem mutatott ki szignifikáns romlást a kognitív teljesítményekben a placebo-kezelt kontroll nőkéhez képest. Nickelsen és mtsai hasonlóképp nem észleltek kognitív és érzelmi funkciókra gyakorolt káros hatást egy éve raloxifen kezelésben részesülő, posztmenopauzás nőknél (Psychoneuroendocrinology 1999). Rövid távú mellékhatásai kognitív funkciók tekintetében a raloxifennek más tanulmányokban sem jelentkeztek (Buckwalter és mtsai, Int. J. Neurosci. 2007).

A raloxifennel ellentétben, a tamoxifen számos tanulmányban kiváltotta egyes kognitív funkciók szignifikáns hanyatlását (Paganini-Hill és mtsai, Breast Cancer Res. Treat. 2000; Bender és mtsai, Menopause 2007; Esmaeili és mtsai, Psychopharmacology 2009; Palmer és mtsai, J. Cancer Surviv. 2008; Davis és mtsai, Neuroimage 2004; Phillips és mtsai, Breast Cancer Res. Treat. 2011). Tamoxifen kezelésben részesült nők teljesítménye rosszabbnak mutatkozott azonnali és késleltetett vizuális memoria tesztekben, valamint beszéd folytonosság, azonnali verbális memória és térbeli tájékozódás terén (Palmer és mtsai, J. Cancer Surviv. 2008). Megjegyzendő azonban, hogy emlőrák adjuváns terápiájaként, öt éves időtartamú tamoxifen kezelésen átesett nők kognitív funkciói szignifikánsan javultak egy évvel a kezelés befejeztével, ami a károsodás részben reverzibilis jellegét is mutatja (Phillips és mtsai, Breast Cancer Res. Treat. 2011).

Davis és mtsai (Neuroimage 2004) kognitív tesztek, funkcionális MRI, valamint PET scan együttes használatával végezték el ösztrogén- vagy tamoxifen kezelésben részesülő, valamint

kezelést nem kapó posztmenopauzális nők összehasonlító vizsgálatát. A tamoxifen-kezelt csoport prefrontális agykérge kiterjedt hypometabolizmust mutatott, (többek között, a dorzolaterális prefrontális kérgi területen) a kontroll valamint az ösztrogén kezelt alanyok megfelelő kérgi területeihez képest. A vizsgálat anatómia különbségeket is feltárt a kezelési csoportok közt. Így a jobboldali hippocampus térfogata a tamoxifen-kezelt csoportban volt a legkisebb, míg az ösztrogén-kezelt csoportban a legnagyobb.

A fenti észleletek alapján valószínű, hogy a tamoxifen ösztrogén receptor antagonistaként viselkedik a kognitív funkciókban résztvevő hálózatokban. A raloxifen használatával nyert klinikai tapasztalatok alapján azonban a kognitív funkciók romlása nem szükségszerű velejárója a SERM kezeléseknek.

„2./ Folytatott-e, esetleg terveznek-e, illetve látja-e értelmét a jelölt annak, hogy kísérleti rendszereikben megvizsgálják a SERM vegyületek hatását?”

Válasz (SERM molekulákkal végezhető vizsgálatokról):

Az ösztradiol frontális agykérgi génexpresszióra gyakorolt, akut és krónikus hatásait vizsgáló kísérletsorozatunk (Sárvári és mtsai, Endocrinology 2000a, 2000b) távlati célja a posztmenopauzális hormonpótlást kísérő mindazon génválaszok megismerése, melyek egy része a kognitív funkciókra (Zandi és mtsai, JAMA 2002; Sherwin és mtsai, Neuroscience 2006; Joffe és mtsai, Menopause 2006; Henderson, Biochim Biophys Acta 2009) és szorongásra (Rapp, J. Neurosci. 2003; Walf és Frye, Neuropsychopharmacology 2003) gyakorolt jótékony hatások hátterében is állhat. A klasszikus szerekekkel végzett ösztrogén pótlás fő ellenjavallata a perifériás szervekre - ER- α -n át - gyakorolt proliferatív hatás (uterus- és emlőrák kifejlődése), melyet sajnos a SERM vegyületek egy része is kivált. Endometrium proliferációt fokozó, rákkeltő és vérzést fokozó mellékhatással a tamoxifen is rendelkezik (Cohen, Gynecol. Oncol. 2004; Neven és Vergote, Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1998), szemben a raloxifennel (DeMichele, J. Clin. Oncol. 2008).

Saját kutatásaink további iránya - a perifériás szervekre is ható SERM molekulák helyett - olyan ER β -szelektív, központi idegrendszeri támadásponttal bíró, agonista vegyületekre irányul, melyek azon túl, hogy nem rendelkeznek proliferatív hatással perifériás szervekben, kiváltják az ösztradiol jótékony központi idegrendszeri hatásait. Sárvári Miklós kollégám vezetésével ösztrogén-hiányos állatok hormonpótlását ER β -szelektív agonista diarylpropionitrillel (DPN) és ER α -szelektív agonista 16 α -lactone-ösztradiollal is elvégeztük. Az ezt követő expressziós profil vizsgálatokban részben már sikerült elkülöníteni a két ösztrogén receptor izoforma hozzájárulását a frontális agykéregben kiváltható transzkripciós válaszokhoz. Annak fényében, hogy az uterus ER β -t csak alacsony szintben tartalmaz (Kuiper és mtsai Endocrinology 1997), továbbá, hogy az ER β egyes szövetekben éppenséggel antiproliferatív hatású (Shanle és Xu, Adv. Drug Deliv. Rev. 2010), a központi idegrendszeri hatással rendelkező, ER β -szelektív agonisták fejlesztését és vizsgálatát ígéretesebb iránynak tartjuk a létező SERM vegyületek központi idegrendszeri génexpressziós hatásainak tanulmányozásánál. A központi idegrendszerben ösztrogén receptor agonistaként viselkedő, ugyanakkor perifériás hatásokkal nem rendelkező ún. „neuroSERM” vegyületek kifejlesztése és transzkripciós hatásainak jövőbeli vizsgálata azonban mindenképpen perspektivikus lehet (Morrison és mtsai, J. Neuroscience 2006).

„3./ Az ösztrogén hormonpótlásnak van-e klinikai relevanciája a mentális státusz javításában posztmenopauzában?”

Válasz (ösztrogén pótlás hasznáról a mentális státusz javításában):

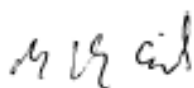
Bár az ösztrogént vagy ösztrogént és progeszteront kombinációban alkalmazó hormonpótlási stratégiákkal szembeni egyik fő várakozás éppen a hanyatló kognitív funkciók javulása valamint a csökkent ösztrogén szinttel összefüggő szorongás és fokozott depressziós hajlam megelőzése

és kezelése, a szakirodalom meglehetősen ellentmondásos (Morrison és mtsai, J. Neurosci. 2006). Az ösztadiol kedvező hatását igazoló állatkísérleteken túl, klinikai tanulmányokból is született már számos biztató észlelet. Így, Sherwin és mtsai (Psychoneuroendocrinology 1988) sebészi ovariectomián átesett nőkben mutatták ki ösztrogén szubsztitúció (ösztadiol valerát injekció, négyhetente egyszer, i.m.) jótékony hatását verbális memóriával kapcsolatos feladatok végrehajtásában. A rövid- és hosszútávú verbális memóriára gyakorolt jótékony hatást Phillips és Sherwin több teszttel is megerősítették (Psychoneuroendocrinology 1992). Duka és mtsai (Psychopharmacology 2000) háromhetes posztmenopauzális hormonpótlás vizuális tanulásra és memóriára gyakorolt kedvező hatását igazolták, ösztadiol transzdermális alkalmazását követően. Számos egyéb pozitív észlelet mellett, meg kell említeni, hogy az ösztrogén pótlás több tanulmányokban hatástalannak bizonyult kognitív funkciók hanyatlásának megelőzésében (Ditkoff et al., Obstet Gynecol 1991; Janowsky et al., J. Cogn. Neurosci. 2000; Binder et al., Maturitas 2001).

Az ellentmondásos eredményeket számos tényező együttese magyarázhatja. Ezek közt fontos lehet, hogy a tesztek nem azonos memóriefunkciókat vizsgáltak. A pozitív észleletek többsége ösztadiol parenterális alkalmazásával született, míg a hatástalan tanulmányokat „conjugated equine estrogen” (CEE) per os adását követően nyerték. Ismert, hogy az utóbbi fő metabolitja, az ösztron szulfát nem jut át a vér-agy gáton (Steingold és mtsai, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986). A vizuális memória javulását mutató tanulmányokban a nők átlag életkora 45 év volt, és a sebészi ovariectomia után a hormonpótlás azonnal megkezdődött (Sherwin és mtsai, Psychoneuroendocrinology 1988; Phillips és Sherwin, Psychoneuroendocrinology 1992), míg a negatív eredmények olyan 65 év feletti nőknél születtek, akik évekig nem részesültek hormon pótlásban (Ditkoff et al., Obstet Gynecol 1991; Janowsky et al., J. Cogn. Neurosci. 2000; Binder et al., Maturitas 2001). Az időben elkezdett hormonpótlás jelentőségére hívja fel a figyelmet Sherwin is (Neuroscience 2006). Ugyanezen kritikák fogalmazhatóak meg az eddigi legnagyobb szabású randomizált klinikai tanulmány, a Women’s Health Initiative Memory Study (WHIMS) megközelítésével szemben is, mely a „Women’s Health Initiative (WHI) program részeként vizsgálta ösztrogén+progeszteron, csak ösztrogén ill. placebo kezelés hatását a „véltető demencia”, „enyhe kognitív károsodás” és „globális kognitív képesség” paraméterek tekintetében. Ez a nagy sajtóvilvánosságot is kapó tanulmány nem erősítette meg az ösztrogének jótékony hatását a vizsgált kognitív funkciók posztmenopauzális hanyatlásának kivédésében, sőt, a „véltető demencia” kockázatát az ösztrogén+progeszteron kezelés enyhén növelte is (Shumaker és mtsai, JAMA 2003). Azóta a tanulmány következtetéseit számos kritika érte, többek közt a hormonpótlás kései megkezdése miatt, mely a hosszú, ösztrogén hiányban eltöltött „window” periódus figyelmen kívül hagyásával a kezelések hatástalanságát részben magyarázhatja (Sherwin, Neuroscience 2006; Morrison és mtsai, J. Neuroscience 2006).

Kérem Opponens Urat fenti válaszaim szíves elfogadására.

Tisztelettel:



Dr. Hrabovszky Erik
tudományos főmunkatárs
Endokrin Neurobiológiai Laboratórium