

Válasz Dr. Pár Alajos az MTA doktora bírálataira.

Köszönöm az értekezés gondos elemzését és a feltett kérdéseket.

Válaszaim a kérdésekre sorrendben a következők.

1. Munkacsoportunknak korábban patkányban primer hepatocita mitogén potenciállal is bíró trijód-tironinnal sikerült felgyorsítani az őssejtek részvételével zajló májregenerációt (*Histochem Cell Biol* 130: 1005-1014. 2008). Most is folyó kísérleteinkben az őssejt kompartment előzetes kiterjesztésével értünk el hasonló eredményt. Nincs tudomásom róla, hogy ilyen vizsgálatokat végeztek volna betegeken. Ha azonban a betegek túlélését meghosszabbították részleges (auxiliary) májtranszplantációval úgy progenitor sejtek is részt vettek a májregenerációban (*Mod Patol* 13:152-157. 2000, *Hepatology* 23:1119-1127. 1996). Javasolták azonban a máj progenitor sejtjeinek transzplantációját (*Gut* 57:1129-1138. 2008) fulmináns májelégtelenség kezelésére, bár az utóbbi időben az ilyen próbálkozásokban vitathatatlanul elsőbbséget élveznének az iPSc-k (*Hepatology* 53:708-711. 2011).

2. Valóban történtek klinikai próbálkozások mobilizált autológ őssejtekkel különböző eredetű heveny májelégtelenségben és cirrotikus betegeken is. Az elért hatás többnyire marginális és átmeneti volt. Egy 2012-es az ilyen próbálkozásokat összefoglaló közlemény (*Best Practice Res Clin Gastroenterol* 26:35-45. 2012) rövid konklúziója kiemeli, hogy a sejttranszplantáció hatásossága cirrózisban nagyon kérdéses. A kezdeti biztató eredmények ellenére mások már korábban kétségbe vonták azt a nézetet miszerint csontvelői őssejtek jelentősen hozzájárulnak a májregenerációhoz (*Hepatology* 43: 2-8. 2006.).

3. Bár CD133 pozitív csillagsejtek in vitro átalakulását hepatocitákká leírták (*BBRC* 352: 410-417. 2007), ezen sejtek progenitor sejtekké, majd hepatocitákká történő átalakulását (*Stem Cells* 26: 2104-211. 2008), illetve a hepatocyták és epeúthámsejtek fibroblasztá történő transzdifferentiálódását in vivo leíró közlemények nagy része egyetlen munkacsoporttól származik (*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291: 575-583. 2006, *Gastroenterology* 137: 1478-1488. 2009.). Ezeket a megfigyeléseket mások nem tudták alátámasztani, sőt egy részüket tételesen cáfolták (*Hepatology* 51: 1027-1036. 2010). A csillagsejtek azonban fontos részét képezik a máj őssejtek speciális mikrokozonyzatának (niche) ezért indirekt módon részt vehetnek a regeneráció felgyorsításának hatékonyabbá tételében.

4. A metasztázisok növekedésének perlekán elleni antitesttel történő gátlása korábban bennünk is felmerült. Egy régebbi közleményünkben leírtunk egy úgynevezett „replacement” növekedési mintázatot mutató tumorvonal kísérletes májmetasztázisaiban zajló ereződési folyamatot, ahol a tumorsejtek a Disse térben a bazális membrán felszínén migráltak, így leválasztották az endotélsejteket saját bazális membránjukról (*Am J Pathol* 143: 926-936. 1993). A leválasztott endotélsejtek proliferálni kezdtek és kanyarulatot hoztak létre a metasztázisokban. Ennek a folyamatnak a gátlására intravénásan perlekán elleni antitestet adtunk remélve, hogy ezzel meggátoljuk a tumorsejtek migrációját a bazális membrán felszínén. Sajnos próbálkozásunk sikertelen maradt, feltehetően más extracelluláris mátrix komponensek (laminin, fibronectin) képesek voltak a tumorsejtek migrációs képességét fenntartani. Ennek ellenére az extracelluláris mátrixhoz való kitapadás vagy az annak felszínén történő migráció gátlása terápia célpont lehet májmetasztázisok esetében.

5. Vannak olyan próbálkozások, melyek, ha nem is a hepatobiliáris őssejtek, hanem a májrakok őssejtjeinek a vérből történő detektálásával igyekeznek hatékonyabbá tenni a

daganatok felismerését. Sikeresen alkalmazták a technikát a májrákok áttéteinek és recidíváinak detektálására (*Cancer Letters* 326:17-22. 2012). Próbálkozások vannak a primer daganatok ily módon történő korai felismerésére is (*Gastroenterology* 132: 2542-2556. 2007, *Semin Oncol* 39: 449-460. 2012), de nemzetközileg elismert, rutin módon használt eljárásról nincs tudomásom.

Budapest 2013. 08. 22.

Tisztelettel

Paku Sándor
Tudományos főmunkatárs.