

Válasz Nagy Judit professzor asszony opponensi kérdéseire

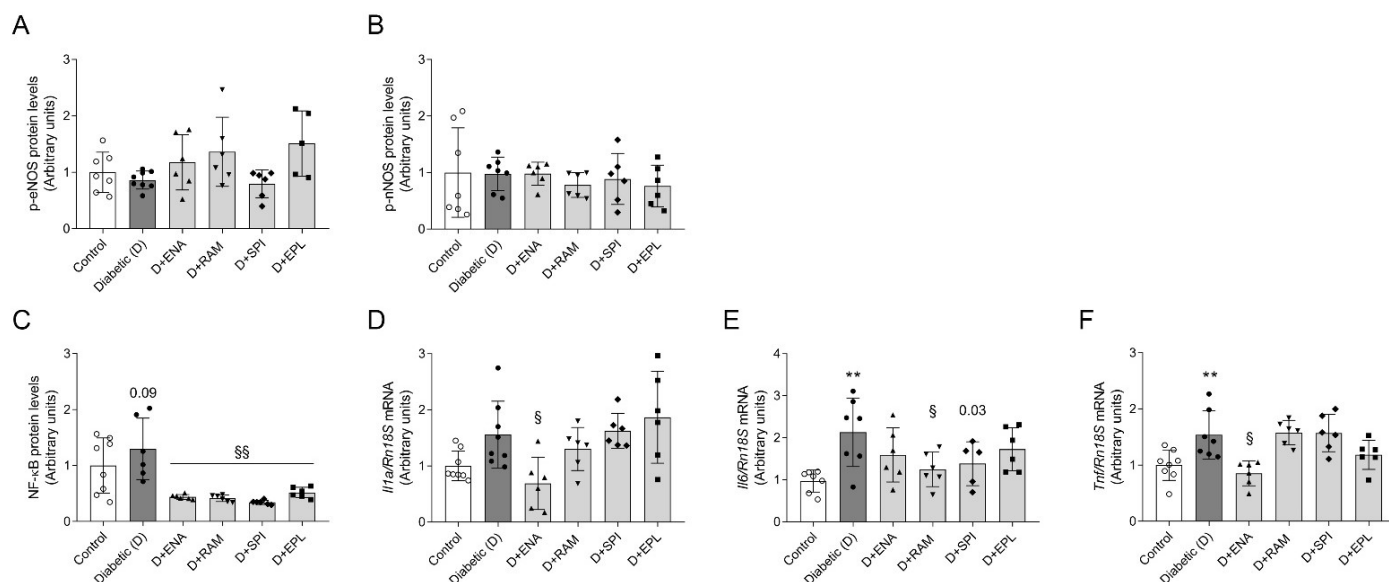
Mindenekelőtt tisztelettel köszönöm, hogy Professzor asszony elvállalta az értekezés bírálatát, formai javaslatait tudomásul vettem, javítottam, a feltett kérdésekre a válaszaim a következők:

1. A hippocampus és a prefrontális kortex a depresszió kialakításában hasonló szerepet játszi irodalmi adatok és a Jelölt saját fluvoxaminnal végzett kísérletei alapján is. Más vizsgálatok azt mutatták, hogy az angiotenzin hatás eltérő az egyes agyi régiókban. Hogyan változtak a prefrontális kortexben az egyes útvonalak fehérjéi a renin angiotenzin aldosteron rendszert gátló kezelést követően?

A prefrontális kortex és a hippocampus a depresszió patomechanizmusában kulcsfontosságú agyi régiók. Fluvoxaminnal végzett kísérleteink során kimutattuk, hogy a két területen hasonló módon változik az egyes jelátviteli utak (pl. BDNF-Trk, gyulladásos kaszkád) fehérjeinek szintje DM-ben és kezelés hatására.

Ezeket a méréseket a RAASi-kal végzett kísérletekben is elvégeztük mindkét agyi területen (lásd alább), a disszertációban a prefrontális kortex adatok nem szerepeltek, tekintettel arra, hogy jelentős különbség nem volt a két régió expressziós mintázatában. Az eredményeket az alábbi ábrák mutatják.

1. A RAAS gátló kezelések az agyi vérátáramlást nem változtatják, de csökkentik a neuroinflammációt a prefrontális kortexben

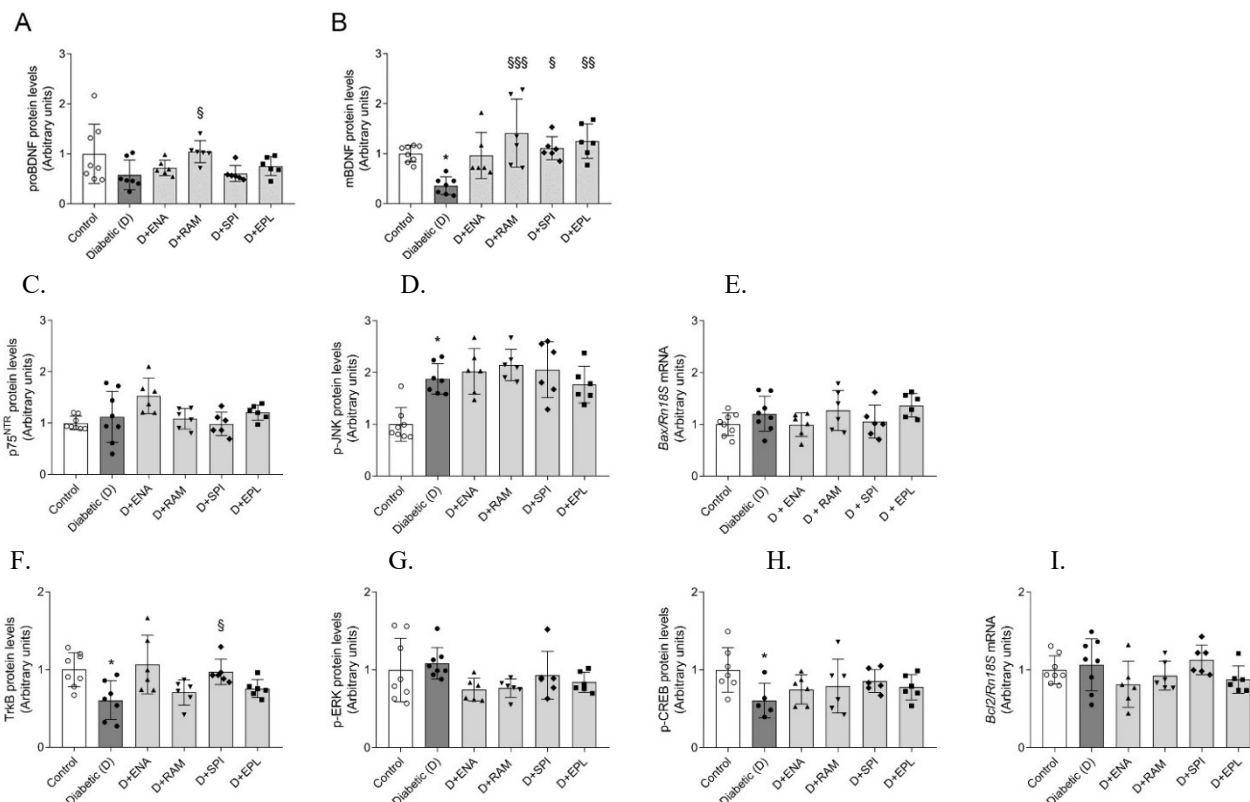


1. ábra RAASi kezelések hatása az agyi perfúzióra (A, B) és a neuroinflammációra (C-F) (kontroll, kezeletlen (D), enalapril (D+ENA) vagy ramipril (D+RAM) vagy spironolakton (D+SPI) vagy eplerenon (D+EPL) kezelt diabéteszes patkányok prefrontális kortexében. (A-B) foszforilált eNOS (p-eNOS), foszforilált nNOS protein szintek (C)NF-κB fehérje (D-F) interleukin-1α (*Il1a*), interleukin-6 (*Il6*) és tumor nekrozis faktor-α (*Tnf*) mRNS szintek. A fehérjéket Ponceau-S – ra, az mRNS-t Rn18S expresszióra normalizáltuk. (átlag ± SD, N=8 kontroll és D csoport és N=6 kezelési csoport, * $p < 0,05$ vs. kontroll; ** $p < 0,01$ vs. kontroll; §§ $p < 0,05$ vs. D)

A hippocampusban mért eredményeinkkel összhangban a prefrontális kéregben sem találtunk változást a peNOS, ill. pnNOS fehérjeszintekben, sem a kezeletlen, sem a különböző RAASi kezelt csoportokban. Mindez tovább erősíti azt a feltételezésünket, hogy ebben a modellben a cukorbeteg állatokban észlelt antidepresszáns hatás nem elsődlegesen a szerek vazoregulátor tulajdonságának vagy a kedvezőbb agyi perfúciónak a következménye.

Ugyanakkor a RAASi kezelés a prefrontális kortextben is csökkentette a DM okozta neuroinflammációt, melyet jól jelez az NF- κ B, illetve a proinflammatorikus citokinek szintjének változása. Mindezek az eredmények alátámasztják a gyulladás közös patognomikus szerepét a depresszió és a DM komorbid kialakulásában.

2. A RAAS gátló kezelések növelik a prefrontális cortex BDNF szintjét és aktiválják a TrkB jelátviteli útvonalat



2. ábra proBDNF (A), mBDNF (B) és a szignáltranszdukcióban résztvevő faktorok változása (C-I) kontroll, kezeletlen (D), enalapril (D+ENA) vagy ramipril (D+RAM) vagy spironolakton (D+SPI) vagy eplerenon (D+EPL) kezelt diabéteszes patkányok prefrontális kortexében. A fehérjéket Ponceau S-ra, az mRNS-t Rn18S expresszióra normalizáltuk. BDNF: brain-derived neurotrófikus faktor, p75Ntr: p75 neurotrofin receptor, pJNK: phosphorylated c-Jun N-terminal kinases, TrkB: tropomyosin receptor kinase B, pERK: phosphorylated extracellular signal-regulated kinases, pCREB: phosphorylated cAMP response element-binding protein, Bax: Bcl-2-associated X protein, Bcl2: B-cell lymphoma 2. (átlag $\pm$ SD, N = 8 kontroll és D csoport és kezelések N = 6 /csoport; *p < 0,05 vs. kontroll; $\S$ p < 0,05 vs. D; $\S\S\S$ p < 0,001 vs. D)

A BDNF-TrkB jelátviteli útvonal elemeinek expressziója a prefrontális kortextben minimálisan különbözött a hippocampusban mért eredményektől. A BDNF szintek hasonlóan változtak, vagyis DM-ben csökkentek, majd a RAASi kezelések hatására nőtt a fehérje mennyisége, azonban a TrkB útvonal elemeit a kezelések nem befolyásolták. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a RAASi gátlók hatása a BDNF jelátviteli út szabályozásában a hippocampusban jobban érvényesül, azonban további vizsgálatok szükségesek ennek egyértelmű bizonyítására.

2. *Ismert, hogy iszkémiás akut veseelégtelenség esetén az extrarenális szervek károsodása is megfigyelhető. Hogyan változott ezeknek a szerveknek a károsodása a Jelölt kísérletei során, hat-e erre a fluvoxamin?*

Az akut veseelégtelenség súlyos klinikai kórkép, melyet a vesefunkció beszűkülésén kívül többszervi elégtelenség (multiorgan dysfunction, MOF) is kísérhet, tovább növelve a mortalitást. Intenzív osztályos ellátásra szoruló betegekben, amennyiben a veseelégtelenség mellett MOF is fennáll, a halálozás még napjainkban is megközelíti az 50%-ot [1].

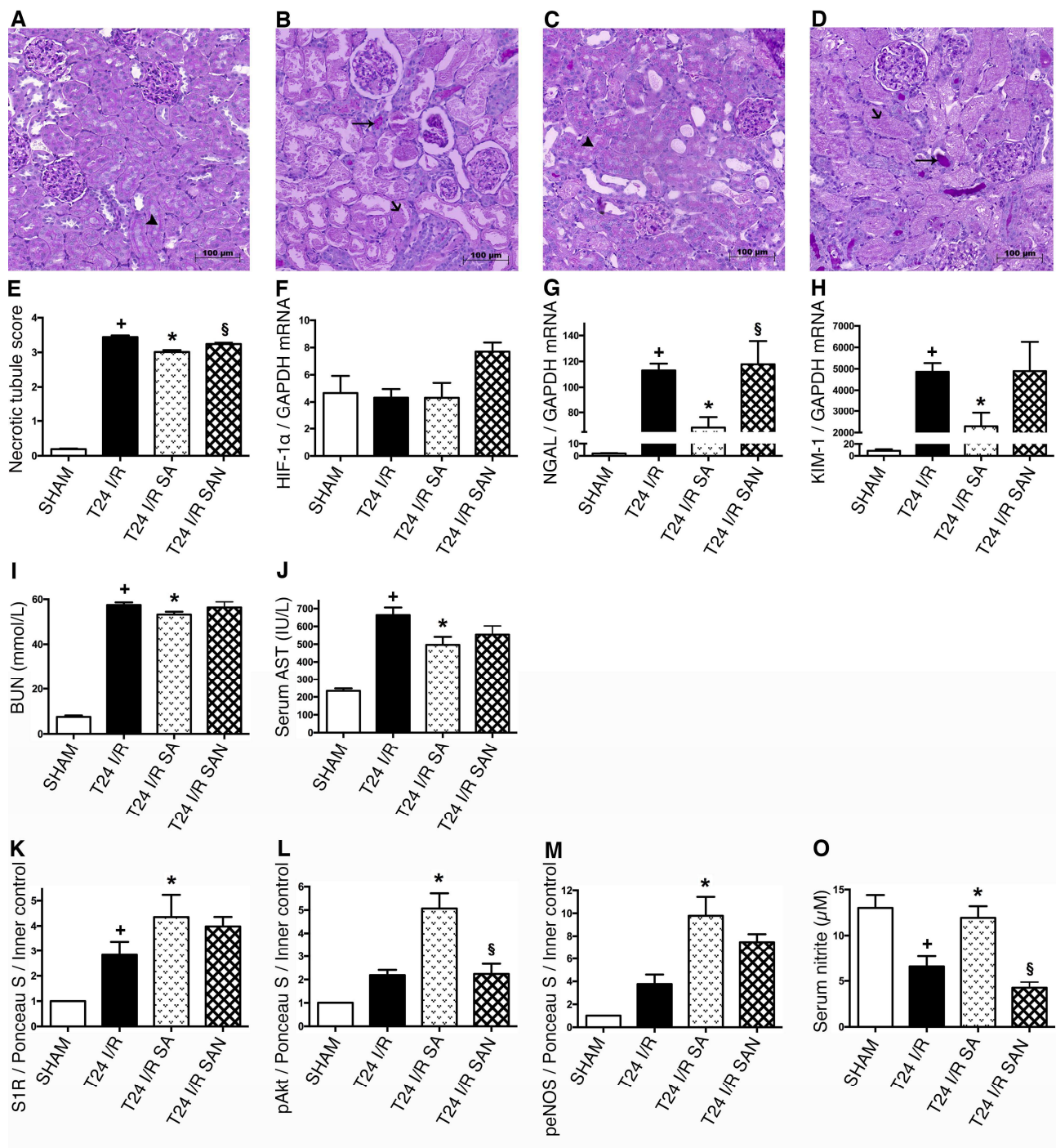
A távoli szervek sérülése (remote organ injury) elsősorban a tüdőt, szívet, májat és a beleket érinti, de a szisztémás gyulladás, megnövekedett vaszkuláris permeabilitás és fokozott oxidatív stressz következtében károsodik/hat az agy is. A tüdőben emelkedik az IL-1 β , IL-6, TNF- α szintje, pulmonáris ödéma és alveoláris vérzések jelentkezők. A szívben a fokozott proinflammatorikus válasz mellett a miociták apoptózisa alakul ki, mely csökkent baktériumra funkcióhoz vezet. A bélben nő az IL-17 termelés, károsodik az epiteliális barrier, romlik a felszívódás. Az agyban mikroglia-aktiváció, motoneuron károsodás és a centrális dopaminerg rendszer zavara jelentkezik [2]. Több experimentális vizsgálat történt ezeknek a folyamatoknak a leírására különböző IRI modellekben, egyértelmű terápiás megoldást még nem találtak.

Az S1R agonisták anti-iszkémiás, anti-inflammatorikus és oxidatív stresszel szemben kifejtett védő hatását az egyes szervekben az elmúlt években egyre többen vizsgálták, ahogy azt a disszertáció részletesen tárgyalja. Mindezen irodalmi adatok és saját kísérleteink alapján indokolt a feltételezés, hogy a renális IRI indukált modellünkben adott fluvoxamin kezelés protektív hatású lehet a távoli szervek károsodása szempontjából is. Bár a műtét során eltávolításra került a szív, tüdő, máj és a belek, a minták lemérésére még nem történt meg, a közeljövőben sor kerülhet rá.

3. *Vizsgálták-e más antidepresszáns renoprotektív hatását akár az iszkémiás, akár a transzplantációs modellben?*

Tekintettel arra, hogy vizsgálataink elsődleges célja a S1R, mint új renoprotektív targetmolekula szerepének bizonyítása volt, ezért további antidepresszánsokat nem vizsgáltunk. A szelektív antagonistá NE-100-zal, illetve a S1R géncsendesítéssel vagy knock-out állatokon végzett kísérleteink is a S1R aktiválás, mint a szerotonintól független útvonal alátámasztására szolgáltak.

A S1R szerepének egyértelmű bizonyítására az IRI kísérleteket is – hasonlóan a prezervációs folyadékkal végzett vizsgálatokhoz – elvégeztük specifikus, a S1R-hoz nagy affinitással és szelektivitással kötődő agonista, SA-4503-mal. Azt találtuk, hogy az SA kezelés mérsékelte a posztiszkémiás funkcionális és strukturális károsodást, fokozta az S1R szintézisét, és az Akt-eNOS rendszer aktiválásával növelte az NO termelést. Az eredmények az értekezésben a helyhiány miatt nem szerepelnek, de az alábbiakban bemutatásra kerülnek.

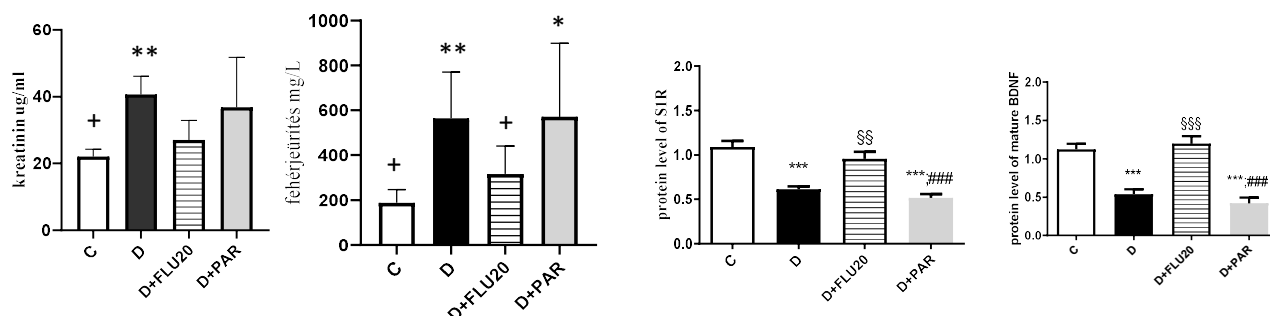


3. ábra A szelektív S1R agonista SA-4503 mérsékli a renális posztisztkémiai károsodást és növeli az NO termelést. + $p < 0.05$ vs. SHAM; * $p < 0.05$ vs. T24 I/R ; § $p < 0.05$ vs. T24 I/R SA; (n=6/csoport)

Az irodalomban csak egy-két adat van az antidepresszánsok potenciálisan nefroprotektív hatását illetően, ezek is elsősorban a központi idegrendszer vonatkozásában. Állatkísérletekben igazolták egyes SSRI típusú készítmények jótékony hatását az agyi posztinfarktusos terület csökkentése és a kognitív funkciók javulása szempontjából. A hatás hátterében - hasonlóan azokhoz a mechanizmusokhoz melyeket munkacsoportunk is vizsgál a vesében - a neuroplaszticitás fokozódását, anti-inflammatorikus tényezőket és a vazoreguláció javulását feltételezték [3].

A vesét illetően egyetlen irodalmi adatot találtam (2009-ből), melyben az 5HT_{2a} szerotonin-receptor antagonistá sarprogrelate kezelés csökkentette az albuminuriát és a javította a GFR-t diabéteszes nefropátiában szenvedő betegekben, de a készítmény antidepresszáns hatása nem ismert, klinikai gyakorlatban nem alkalmazzák [4].

Pilot vizsgálatok keretében végeztünk méréseket STZ diabéteszes modellben az SSRI-ok összehasonlítására. A készítmények között a S1R kötő affinitást illetően az alábbi a sorrend: fluvoxamin (K_i :17,0nM) > sertralin > fluoxetin > escitalopram > citalopram >> paroxetin (K_i :2041 nM). Kísérleteinkben a legjobban kötődő fluvoxamint és a legkisebb S1R affinitású paroxetin kezelést hasonlítottuk össze, és míg a 6-hetes fluvoxamin kezelés csökkentette a szérum kreatinin szintet és a fehérjeürítést, a paroxetin nem javított ezeken a paramétereken. Ezzel párhuzamosan a paroxetin nem növelte a S1R-BDNF renális expresszióját, míg FLU igen. Mindezek még jobban alátámasztják a FLU unikális, feltételezetten S1R mediált jellemzőit az SSRI-ok között.

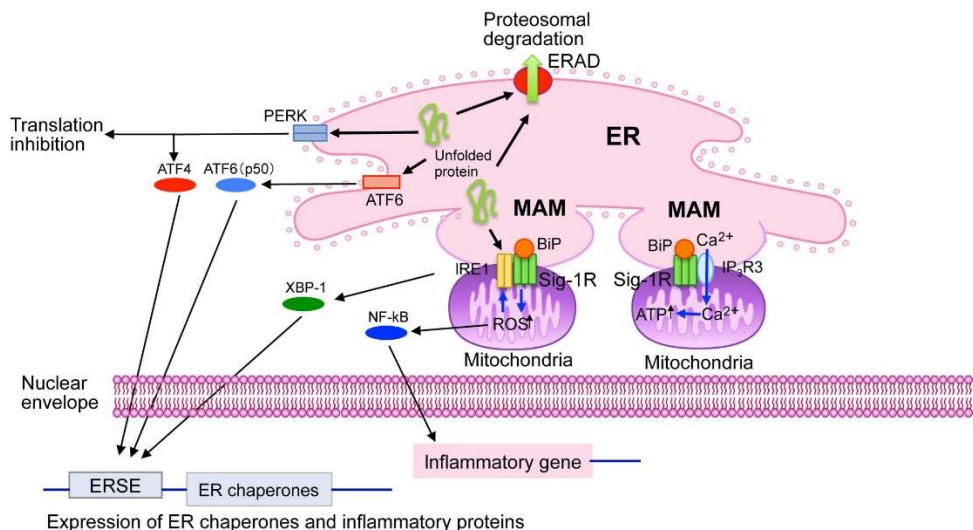


4. ábra A S1R nagy affinitással kötődő fluvoxamin (FLU, 20mg/tskg) mérsékli a vesekárosodást és megelőzi a S1R-BDNF fehérjék csökkenését diabéteszes (D) patkányokban. A receptorhoz gyengén kötődő másik antidepresszáns paroxetin kezelés hasonló hatást nem mutat. * $p < 0.05$ vs. D; * $p < 0.05$ vs. FLU; (n=5/csoport)

4. A protein kináz B funkcionális szerepét a fluvoxamin által okozott NO termelésében és protektív hatásában gátlószerek alkalmazásával egyértelműen bizonyították. Mi a véleménye a Jelöltnek, a Sigma-1 receptor és a protein-kináz B kapcsolat molekuláris mechanizmusairól? Végeztek-e erre vonatkozó kísérleteket, illetve ismernek-e erre vonatkozó irodalmi adatokat?

Bár a S1R központi szerepét számos jelátviteli út esetében bizonyították, az S1R-Akt pontos molekuláris mechanizmusa továbbra sem tisztázott. Ismert, hogy a S1R az endoplazmás retikulumban lokalizálódik és stressz hatására (akár farmakológiai hatásra) transzlokálódik a citoszólba [5]. Az IRI károsodás során jelentkező ER stressz beindítja az unfolded protein response (UPR) választ, melynek során három útvonal aktiválódik, a PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), az inositol requiring 1 (Ire1) protein kinase és az activating transcription factor (ATF6). Ezek közül az IRE1 az endoplazmás retikulumban a MAM-on lokalizálódik, a stabilizációjában a S1R is részt vesz. ER stressz hatására a S1R hozzájárul az Ire1-XPB kapcsolat fenntartásához [6]. Ez a szignál központi szereppel bír az PI3/Akt aktiváció beindításában. *In vitro* vizsgálatok során kimutatták, hogy IRI hatására csökken az Akt foszforilációja, melynek hátterében az IRE1-UPR válasz gátolt működését azonosították [7]. Mindezek az adatok alátámasztják a fenti hipotézist.

Másik lehetséges útvonal a S1R – BDNF – Akt aktiváció. A BDNF a TrKB receptoron keresztül szintén aktiválja a PI3K-Akt útvonalat, ezt a dolgot részletesen tárgyalja (30-31 o.), illetve diabéteszes modellben kísérletes eredményekkel mi is alátámasztottuk (83 o.). Mindezek mellett a PIP/Cal calmodulin rendszer aktivációja sem zárható ki. Az eddig leírt útvonalakat foglalja össze az alábbi ábra, de további szignáltranszdukciós utak szerepe is felvetődhet a jövőben.



5. ábra A Sigma-1 receptor intracelluláris jelítviteli folyamatai (ER-endoplazmás retikulum, MAM-mitochondrium-asszociált ER, IP₃R3- inozitol-trifoszfát receptor -3 (IP₃R3), IRE-1 inositol requiring 1, ERSE-endoplazmás retikulum stressz reticulum element, ERAD-endoplazmás retikulum asszociált protein degradáció).

3. Megállapították, hogy a dapagliflozin monoterápiában ugyanolyan hatékony az *in vivo* és *in vitro* kísérletekben, mint a nem-depresszor dózisú lozartánnal történő kombinációban. Mivel magyarázzák megfigyelésük eredményét? Vannak-e erre vonatkozó irodalmi adatok?

Mivel a RAASi és az SGLTi hatásmechanizmusa eltér, logikus a kérdés és az igény a kombinációs terápia alkalmazására a várható szinergista hatás elérésre érdekében. Professzor asszony kérdésére a válasz, a disszertáció 143-144 oldalán részletesen kifejtésre került, a rendelkezésre álló hivatkozásokkal alátámasztva:

„A kombinációs kezelés előnyeiről T2DM-ben sincsen túl sok adat, egy-két vizsgálat elérhető csak, de ezek mindegyikében már hipertóniás betegek kaptak RAASi kezelést, így az eredmények összehasonlíthatósága igen korlátozott. DAPA+RAASi kezelt T2DM betegekben csökkent az albuminuria, de nem vizsgálták, hogy a hatás független-e a vércukor vagy a vérnyomás csökkenésétől, illetve nem tanulmányozták a kombináció hatását más kezelésekkel összehasonlítva [8]. Egy másik tanulmány arról számol be, hogy RAASi kezelt hipertóniás betegekben a DAPA adása ugyan csökkentette a testsúlyt és a vérnyomást, de az albuminúriát nem mérésékelte [9].

A preklinikai eredmények sem egyértelműek. T2DM modellben kimutatták, hogy DAPA + irbesartan kezelés hatékonyabb a retenciós paraméterek és a hisztológiai károsodás csökkentésében, mint bármelyik szer monoterápiában. Ugyanakkor kiemelendő, hogy a vizsgálat célja nem a már kialakult károsodás progressziójának lassítása volt, hanem a prevenció, ezért a terápiát már a DM indukciójától kezdve, 12 héten át adták. Ez a protokoll a klinikai használatra vonatkozóan nehezen adaptálható, hiszen T2DM-ben a betegség akár egy évtizedig is tünetmentes lehet [10]. Egy másik tanulmányban Dahl-sensitive hipertóniás STZ patkányokban luseogliflozin és ACEi kombinált gátlásról igazolták, hogy a vérnyomáscsökkentő és hiperfiltrációt gátló hatása kedvezőbb, mint a monoterápiának. A proteinúriában, illetve a szövettani károsodásban nem volt különbség, ez arra utal, hogy renoprotekció tekintetében nem egyértelmű a kombinációs terápia superior hatása [11]. Összességében megállapítható, hogy egyelőre nagyon különböző és kevés kísérleti eredmény áll rendelkezésre, további vizsgálatok szükségesek a kombinációs terápia létjogosultságának értékeléséhez. „

A disszertáció beadása óta a témában két újabb közlemény (mindkettő meta-analízis) jelent meg:

Az egyikben [12] válogatás után 7 tanulmány adatait elemezték: (4 dapa, 2 cana, 2 empagliflozin + ACEi/ARB, 6-24 hónapig tartó follow-up), a vesekárosodás megítélésére a proteinuria és az eGFR

változását használták. Az eredmények nem egyértelműek a fehérjeürítés esetében 3 vizsgálat, az eGFR-nél 4 tanulmány számolt be fokozott protektív hatásról a kombinációs terápia esetén, míg a többi esetben nem volt szinergista hatás. Összegezve az összes vizsgálatot a szerzők (hasonlóan korábbi vizsgálatokhoz [13]) megállapították, hogy a kombinációs terápia az eGFR átmeneti csökkenésével is jár. Bár más adatok szerint ez a vesefunkció beszűkülés csak rövid ideig tart és reverzibilis, a szerzők a retenciós paraméterek és az eGFR szigorú és rendszeres monitorozását ajánlják, azzal a kiegészítéssel, hogy 45 mL/min/1,73,2 alatti GFR esetén kombinációs terápia ne kerüljön szóba, illetve a vesefunkció hirtelen vagy progresszív romlása esetén állítsák kell a kezelést.

A másik vizsgálatban [14] az EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE, VERTIS CV és SCORED vizsgálatok adatait hasonlították össze, elsődleges végpont a kardiovaszkuláris mortalitás változása volt, de értékelték a composite kidney outcome-ot is (40% eGFR csökkenés, kreatinin kettőződés, ESKD, ill. vesepótló kezelés megkezdése). A vizsgálat minimális szinergizmust mutatott a kombinációs terápia és a monoterápia között, azonban limitáció, hogy a kombinációs kezelést csak a RAASi monoterápiához viszonyították, nem voltak olyan betegek akik csak gliflozint kaptak. Mindkét tanulmány, csakúgy, mint a saját adataink további vizsgálatok elvégzésének szükségességét szorgalmazzák a kérdés megválaszolásához.

5. Mivel magyarázzák, hogy a transzplantációnál a jelentős túlélési eredmények ellenére 24 órával az iszkémiás inzultust követően minimális a különbség a retenciós paraméterekben?

A transzplantációs kísérletben túlélési vizsgálatokat nem végeztünk, az IRI modellben történtek ilyen mérések, ahol valóban jelentős túlélési különbséget láttunk a csoportok között, melyet első pillantásra nem tükröztek teljes mértékben a retenciós paraméterekben mért változások. Tekintettel arra, hogy hasonló kérdés merült fel az egyik cikkünk review-ja során, a kérdés megválaszolására kiegészítő kísérleteket végeztünk az IRI károsodást követő későbbi időpontban.

Ebben a kísérlet sorozatban a vehikulummal kezelt patkányok túlélése 50% volt (5 patkány élt a 10-ből) 38 órával az I/R sérülés után. A korábbi túlélési arányok alapján azt vártuk, hogy a többi patkány elpusztul a következő 4 órában, ezért úgy döntöttünk, hogy az állatetikai követelményeket (3R szabály) szem előtt tartva a fennmaradó öt patkányt 38 óránál leöljük. Ezzel elegendő elemszámot értünk el, miközben csökkentettük az állatok szükségtelen szenvedését. Ennek megfelelően öt FLU-val kezelt patkányt is leöltünk 38 óránál (T38).

Azt találtuk, hogy a FLU okozta vesefunkció javulás tovább nőtt a reperfúzió 38 órájában a 24 órához képest. A BUN 18% -kal (T38 I/R: $82,7 \pm 4,82$ mmol/L vs. T38 I/R FLU: $68,1 \pm 2,41$ mmol/L, $p < 0,05$), a kreatinin pedig 19% -kal csökkent (T38 I/R: $390 \pm 10,5$ μ mol/L vs. T38 I/R FLU: $316 \pm 21,3$ μ mol/L $p < 0,05$) a FLU-val kezelt I/R patkányokban, szemben a BUN 13% -os és a kreatinin 11% -os javulásával (T24 vs. T38 $p < 0,04$ a BUN és $p < 0,01$ a kreatinin esetében).

Eredményeinket azok a klinikai vizsgálatok is alátámasztják; melyekben kimutatták, hogy AKI alatt/után a szérum kreatinin minimális emelkedése is jelentősen növelheti a mortalitást. Egy 9210, kezdetben normális vesefunkciós paramétereket mutató betegekből álló kohortban igazolták, hogy a szérum kreatinin mérsékelt emelkedése ($\leq 25\%$; 0,3-0,4 mg/dL) magasabb halálozással járt (életkorra, nemre korrigált OR 6,6 (5-8,7)) [8]. Egy másik, 412 koronaria bypass-on átesett betegeken végzett tanulmány arról számolt be, hogy még a $\leq 0,2$ mg/dl kreatinin-szint emelkedést mutató csoportban is 20% -kal nőtt a halálozás kockázata [9]. Egy további, prospektív vizsgálatban, amelyben 4118 beteg vett részt kardiothorakalis műtét után, a minimális 0–0,5 mg/dl kreatinin szint emelkedés is csaknem háromszorosára növelte a rövid távú halálozást [10] .

Egy újabb, 25686 betegen végzett vizsgálat szerint nemcsak a rövid távú, hanem a hosszú távú mortalitást is rontotta a posztoperatív szérum kreatinin szint minimális növekedése, függetlenül a műtét előtti vesefunkciótól [11]. Mindezen adatok alapján megállapítható, hogy még a finom változások is - amelyek általában normál tartományon belüli, szubklinikai eltérésként detektálhatók - jelentősen befolyásolják a betegek morbiditását és fontos klinikai következményekkel járhatnak.

Másfelől az is régóta diszkusszió tárgya, hogy a szérum kreatinin és a BUN a vesekárosodás, különösen az AKI kevésbé szenzitív, nem specifikus, szuboptimális markere, hiszen a tubuláris károsodás gyakran e paraméterek jelentős csökkenése nélkül következik be [8]. Ezért folyamatosan zajlik az új biomarkerek keresése (pl. NGAL, KIM-1), ill. új mérési módszerek bevezetése (pl. renális fMRI). Mindezen okoknál fogva határoztuk meg ezeket a paramétereket is (*120 o.*), melyek jobban tükrözik az aktuális károsodást

4. A streptozotocin-indukálta 1-es típusú diabetes mellitusos kísérletekben miért nem kezdetektől fogva adták a RAAS blokkoló kezeléseket, mi ennek az indoka?

Az általunk alkalmazott STZ indukált vesekárosodás modell az egyik legáltalánosabban elterjedt rágszálómodell a DKD kísérletes tanulmányozására, mely megfelel a Animal Models of Diabetic Complications Consortium (AMDCC) ajánlásainak (<https://www.diacomp.org/shared/protocols.aspx>), úgy mint albuminuria, struktúrális elváltozások (mezangiális mátrix proliferáció, glomeruláris bazálmembrán megvastagodása, arteriolás hialinózis, tubulointersticiális fibrózis). Ez a modell alkalmas, mind a T2DM, mind a T1DM következményeként kialakuló renális károsodás vizsgálatára, és további előnyt jelent, hogy a hiperglikémia, mint önálló kockázati tényező (pl. inzulinrezisztencia, obesitas, kardiovaszkuláris elváltozások, hipertónia nélkül) tanulmányozható.

Az alkalmazott kísérleti felállással azt a klinikai helyzetet kívántuk modellezni, amikor a mindennapi rutin diagnosztikával már azonosítható a vesekárosodás, vagyis albuminürítés, és/vagy a vesefunkciós paraméterek változása detektálható. Az ajánlások alapján ilyenkor vezetnek be a RAASi-kat, ha megelőzően hipertónia miatt még nem kezdték el adni. Tekintettel arra, hogy az STZ indukált patkánymodellben jelentős albuminürítés az STZ injekció adását követő 4-5 héttől már mérhető [15], illetve mivel a kezdeti, rövid hiperfiltrációs periódust követően ekkor már egyértelműen emelkednek a retenciós paraméterek; a RAAS gátló kezelést mi is az ötödik héttől kezdve indítottuk. Ez a protokoll a RAASi antifibrotikus terápiás hatását tanulmányozza. A kezdetektől fogva történő adásnak a prevenció szempontjából lenne kiemelt jelentősége, aminek elsősorban T1DM esetében lehet klinikai relevanciája. További kísérleteket tervezünk ennek a kérdésnek a megválaszolására.

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

Budapest, 2021. szeptember 30.

Tisztelettel:

Dr. Fekete Andrea

Referenciák

1. Kao, C.C., et al., *Remote organ failure in acute kidney injury*. J Formos Med Assoc, 2019. **118**(5): p. 859-866.
2. Yap, S.C. and H.T. Lee, *Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence*. Anesthesiology, 2012. **116**(5): p. 1139-48.
3. Siepmann, T., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence*. Brain Behav, 2015. **5**(10): p. e00373.
4. Watanabe, M., et al., *Amelioration of diabetic nephropathy in OLETF rats by prostaglandin I(2) analog, beraprost sodium*. Am J Nephrol, 2009. **30**(1): p. 1-11.
5. Hayashi, T., *Sigma-1 receptor: the novel intracellular target of neuropsychotherapeutic drugs*. J Pharmacol Sci, 2015. **127**(1): p. 2-5.
6. Hayashi, T., *The Sigma-1 Receptor in Cellular Stress Signaling*. Front Neurosci, 2019. **13**: p. 733.
7. Mori, T., et al., *Sigma-1 receptor chaperone at the ER-mitochondrion interface mediates the mitochondrion-ER-nucleus signaling for cellular survival*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e76941.
8. Heerspink, H.J., et al., *Dapagliflozin reduces albuminuria in patients with diabetes and hypertension receiving renin-angiotensin blockers*. Diabetes Obes Metab, 2016. **18**(6): p. 590-7.
9. Weber, M.A., et al., *Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on renin-angiotensin system blockade*. Blood Press, 2016. **25**(2): p. 93-103.
10. Abdel-Wahab, A.F., et al., *Renal protective effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin alone and in combination with irbesartan in a rat model of diabetic nephropathy*. Biomed Pharmacother, 2018. **103**: p. 59-66.
11. Kojima, N., et al., *Renoprotective effects of combined SGLT2 and ACE inhibitor therapy in diabetic Dahl S rats*. Physiol Rep, 2015. **3**(7).
12. Tian, B., et al., *Efficacy and safety of Combination Therapy with Sodium-glucose Transporter 2 Inhibitors and Renin-Angiotensin System Blockers in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Nephrol Dial Transplant, 2021.
13. Feng, C., et al., *Effect of SGLT2 inhibitor on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Int Urol Nephrol, 2019. **51**(4): p. 655-669.
14. Zhao, L.M., et al., *Does Combination Therapy With SGLT2 Inhibitors and Renin-Angiotensin System Blockers Lead to Greater Reduction in Cardiorenal Events Among Patients With Type 2 Diabetes?* Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 679124.
15. Noshahr, Z.S., et al., *Animal Models of Diabetes-Associated Renal Injury*. J Diabetes Res, 2020. **2020**: p. 9416419.