

Válaszok Prof. Dr. Klekner Álmos bírálataira

Köszönöm szépen Klekner Tanár úrnak a dolgozatom bírálataira szánt időt, konstruktív észrevételeit és kérdéseit. Válaszaim kérdésenként az alábbiak.

1. Mivel magyarázza a szerző azt, a vizsgálatai során megállapított jelenséget, hogy az öreg egerekben a vérnyomásingadozással összefüggő cerebrovaszkuláris adaptációs mechanizmus hiányzik?

Válasz:

Eredményeink szerint fiatal hipertóniás egerekből izolált arteria cerebri media fokozott nyomás-indukálta myogén konstriktióját a megnövekedett simaizom-cytokróm P450 eredetű 20-HETE termelés és a TRPC6 csatorna fokozott expressziója váltja ki. Közvetlenül ugyan nem teszteltük, de a 20-HETE termelő citokróm enzimek és a TRPC6 kation csatorna upregulációját valószínűleg a krónikusan magas intraluminális nyomás és/vagy fokozott falfeszülés váltja ki, aminek a pontos mechanizmusa nem ismert. Saját eredményeink szerint (J Cereb Blood Flow Metab. 2014 Dec;34(12):1887-97) ebben szerepe lehet az öregedés során csökkenő IGF-1 szintnek. Természetesen más lehetőségek sem kizárhatóak, pl. az öregedés csökkenti a vaszkuláris simaizom intracelluláris Ca^{2+} felszabadító csatornák, a Ca^{2+} visszavevő és kifelé juttató ionpumpák expresszióját (J Physiol. 2021 Dec;599(24):5361-5377). Mindez további vizsgálatokat igényel. Fontos hangsúlyozni azonban, hogy a folyamat 20-HETE/TRPC6 szinten történő befolyásolása már elegendő a kóros autoregulációs funkció megfordításához.

2. Mi igazolja pontosan, hogy a TBI után észlelt artériás autoreguláció károsodása a mitokondriális hidrogénperoxid termelés következménye?

Válasz:

Vizsgálatainkban (J Neurotrauma. 2018 Apr 1;35(7):930-939.) azt találtuk, hogy a súlyos traumás agysérülés által károsított nyomás-indukálta myogén konstriktió csökkent patkány izolált arteria cerebri media (MCA)-ban. A csökkent összehúzódás a H_2O_2 -t elimináló kataláz jelenlétében visszatért a normál szintre. Fontos, hogy a specifikus mitokondriális antioxidáns mitoTEMPO jelenlétében is normalizálódott a válasz, és a mitoTEMPO nem mutatott additív hatást a katalázzal történt inkubációhoz képest. Ez a két funkcionális eredmény együtt azt mutatja, hogy az erek csökkent nyomás indukálta konstriktiójáért a dilatátor hatású H_2O_2 felelős, ami mitokondriális eredetű. Ezt erősíti, hogy a TBI-n átesett patkányok MCA-iban fokozott szabadgyök képződést jelző DCF fluoreszcenciát mutattunk ki konfokális fluorescens mikroszkópiával, ami kataláz jelenlétében a normál szintre csökkenthető volt.

3. A szerző szerint komorbid hipertónia jelenlétében az enyhe traumás agysérülés is súlyos következményekkel járhat. Hogyan definiáljuk az enyhe traumás agysérülést?

Válasz:

Emberben a koponya-agy sérülés súlyosságának meghatározására a Glasgow Coma Skálát alkalmazzuk, ennek megfelelően a 3-15 közötti skálán a 14-15 értéket mutató betegek tartoznak az enyhe koponya sérült csoportba. Régi felvetés és intenzív nemzetközi diszkusszió tárgya, hogy az igen heterogén társbetegségekkel, valamint nagyon változó organikus agysérüléssel (negatív CT vizsgálattól a különböző traumás vérzésektől) jellemezhető betegcsoportokhoz tartozó emberek helyesen kerülnek-e azonos klinikai megítélés alá a GCS 14-15 értéknek köszönhetően.

Az általunk használt állatmodellben, korábbi közlemények alapján (Exp. Neurol. 2016;275:427–435), az enyhe koponya sérülést 450 g súly váltotta ki, amit 250 mm magasságból ejtettünk az állatok koponyájára. Ezek az állatok standard neurológiai vizsgálattal tünetmentesek.

4. Milyen lehetőségeket lát a szerző a mai hazai gyakorlatban az SS31 peptiddel történő kezelésre?

Válasz:

Az SS31 peptid (Szeto-Schiller vegyület, elamipretid) egy alternáló módon aromás és kationos csoportokat egyaránt tartalmazó peptid, ami átlép a vér-agy gáton, ezáltal a neurovaszkuláris struktúrák minden sejtés elemét eléri (J Neuroinflammation. 2019 Nov 20;16(1):230). A sejt permeábilis vegyület szelektíven akkumulálódik a belső mitokondriális membránban, a normális mitokondriális funkciót nem befolyásolja (J Neuroinflammation. 2019 Nov 20;16(1):230). Egyszerű előállítani, stabil, vízben oldódó, beadást követően 15 perccel éri el a szérum csúcskoncentrációt, és 30 perc alatt áll be steady state koncentráció. Kuttyákban és majmokban az eliminációs fél-életidő 2 óra, 100%-ban vesén keresztül ürül. Ugyan nagy betegszámú vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, de súlyos mellékhatást nem írtak le az alkalmazása során, elsősorban erythema (57%), pruritus (47%), urticaria (20%), irritáció (10%) alakulhat ki. Eddig pozitív eredményű, nem multicentrikus vizsgálatok szív érrendszeri betegségekben, valamint mitokondriális myopathiában szenvedő betegekben történtek (pl. súlyos, atherosclerosis által okozott vese artéria stenosisban, stentelés előtt). A fentiek alapján, a megfelelő tudomány-etikai engedélyek birtokában hazai, akár multicentrikus vizsgálat végzése véleményem szerint kivihető.

5. Állatmodellel igazolták, hogy a neurovaszkuláris hiperémiás válasz csökkenése a kognitív funkció károsodásával jár. Mennyire reverzibilis ez a károsodás?

Válasz:

Állatkísérletes eredmények, amelyek szerint különböző kóros állapotokban károsodott neurovaszkuláris diszfunkció javítása a kognitív funkció javulását eredményezte, azt sugallják, hogy a csökkent kognitív funkció reverzibilis lehet (Tarantini et al. Aging Cell. 2018 Apr;17(2):e12731.). Ennek pontos dinamikájáról (a károsodás mennyi ideig reverzibilis stb.) nem állnak rendelkezésre információk, ahogy humán eredményekről sem tudok.

Kísérleteinkben (J Cereb Blood Flow Metab. 2015 Nov;35(11):1871-81) a neurovaszkuláris szétkapcsolást okozó drogok felfüggesztésének hatását nem vizsgáltuk. Ennek leginkább az az oka, hogy különböző kóros állapotokban önmagában neurovaszkuláris diszfunkció ritkán látható: az öregedés, a hipertónia nem csak a neurovaszkuláris couplingot, hanem egyéb szabályozó mechanizmusokat is érint (pl autoreguláció, patológiás morfológiai érelváltozások stb.). Feltehetőleg ezek a cerebrovaszkuláris funkcionális és strukturális eltérések együtt vezetnek a neuronális működés károsodásához és kognitív zavarhoz.

6. A Resveratrol kezelésre vonatkozóan milyen, klinikai study-val igazolt humán alkalmazásbeli eredmények vannak?

Válasz:

A témát illetően talán a legfontosabb egy 2023-ban regisztrált és folyamatban lévő japán multicentrikus vizsgálat, a REVAMP (REsveratrol for VAscular cognitive impairment investigating cerebral Metabolism and Perfusion) (Front Nutr. 2024 Apr 23;11:1359330). Ebben carotid stenosisban szenvedő betegeket (n=50) kezelnek resveratrollal vagy placeboval

(n=50) 35 hétig. Végpont a kognitív státusz felmérése, másodlagos cél O¹⁵ pozitronemissziós tomográfiával az agyi véráramlás és véráramlási válaszok meghatározása.

A resveratrol kezelés endothel funkcióra gyakorolt hatására emberekben Gimblet és mts-ai eredményei mutatnak rá (Clin J Am Soc Nephrol. 2024 Feb 1;19(2):161-168). Randomizált multicentrikus vizsgálatukban bemutatták, hogy krónikus vesebetegségben és diabetesben szenvedő betegekben 6 hét resveratrol kezelés fokozta a brachiális artériában mért endothel-függő áramlás-indukálta dilatációt. Ez arra utal, hogy a betegek endothel funkciója javult.

Jelenleg nem tudok tervezett vagy folyamatban lévő vizsgálatról, ami a resveratrol neurovaszkuláris kapcsolásra vagy agyi autoreguációs működésre gyakorolt hatását mérné fel.

7. Megállapításra került, hogy a szérum IGF1-hiány egerekben az öregedéshez hasonló funkcionális és fenotípusos változásokat okoz a cerebrovaszkuláris endothel sejtekben és astrocytáknban. Megerősíthető-e ez a megállapítás oly módon, hogy arterficiálisan megemelt IGF-1 szint a fenti hatásokkal szemben protektív jellegű lenne, vagy esetleg a kialakult károsodásra kuratív hatással bírna?

Válasz:

Valószínűleg igen. Fordított megközelítéssel a kapcsolatot egy keresztmetszeti vizsgálattal szeretnénk tisztázni, GH termelő hypophysis tumoros betegek és kontroll, hormon nem termelő hypophysis tumoros betegek neurovaszkuláris kapcsolásának összehasonlításával. Az IGF-1 szint arterficiális emelésére többféle lehetőség adott (GHRH kezelés, rekombináns GH kezelés, IGF-1 kezelés), annak neurovaszkuláris hatásainak vizsgálatára egy következő lépésben készülünk. Itt meg kell jegyezni, hogy biztató eredmény Vitiello és mtsai munkája (Neurobiol Aging. 2006 Feb;27(2):318-23.), amelyben 89 idős ember kognitív teljesítményének javulásáról számoltak be fél éves GHRH kezelés után.

Szintén, állatkísérletes eredmények bemutatták, hogy az IGF-1 receptor kiütése hasonló hatással van, mint a faktor termelésének csökkenése. Ennek megfelelően a receptor jelátvitelének modulálásával szintén befolyásolható lehetne a neurovaszkuláris funkció. Ez azért is különösen reménykeltő, mert célzottan az endotheliális receptorokat lehetne esetleg célba venni. Mindennek vizsgálatára állatkísérletes és klinikai munka szükséges.

Tisztelettel: 

Dr. Tóth Péter József

Pécs, 2025.01.07.