

Válasz Prof. Dr. Sipka Sándor bírálataira

Doktori értekezés címe:

“The role of molecular genetics in exploring the pathogenesis of multiple sclerosis”

Mindenek előtt szeretném megköszönni Professzor Úrnak munkám gondos elolvasását, elismerő megjegyzéseit, segítő bírálatát és a gyors visszajelzést. Kérdéseire válaszomat a bírálatban jelzett számozás szerint foglalom össze az alábbiakban.

1. Konceptiók szintézis és jövőbeli tervek:

Az SM etiológiája az intenzív kutatások ellenére a mai napig ismeretlen. Epidemiológiai, immunológiai, patológiai, klinikai diagnosztikus és terápiás tapasztalatok támogatják az SM autoimmun betegségek közé való besorolását. Óriási mennyiségű kísérletes anyag bizonyítja az immunrendszer direkt részvételét a központi idegrendszer (KIR) demielinizációs és neurodegenerációs folyamataiban. A tudományos megfigyelések komplex celluláris és humorális immunabnormalitásokat tükröznek. Azonban a rendelkezésre álló adatok alapján hosszú ideig nem volt lehetséges biztonsággal meghatározni, hogy az immunpatológias folyamatokat elsődleges perifériás immunrendszeri zavarok indítják el, vagy ezek a megfigyelt immunregulációs eltérések a KIR-ben kialakuló szövetkárosodási folyamatokat követően, másodlagosan alakulnak ki. Ennek a kérdésnek a megválaszolásában a genetikai eredmények, különösen azok, melyek előre megfontolt hipotézisek nélküli, “screening” jellegű tanulmányokból eredtek, jelentős szerepet játszottak. Az első fontos “autoimmun” utalás a korai (1970-es években kezdődő) HLA asszociációt sugalló tanulmányokból adódott, de ez nem tűnt elégségesnek a végső következtetéshez, hiszen fertőző és neurodegeneratív problémákban is található jellegzetes HLA-asszociációk jelenléte. Az első genom szintű vizsgálatok SM-ben az 1990-es évek kapcsoltsági tanulmányai voltak, de azok nem gén, hanem sok millió bázispár méretű kromoszóma régiókat azonosítottak. Amikor mi 2002 és 2005 között a 17q11 kromoszóm régiót vizsgáltuk, még átfogó “genome wide association study” (GWAS) adatok nem álltak rendelkezésre. Mi ezt a kromoszómális régiót (3. ábra a disszertációban) korábbi SM-es kapcsoltsági munkák meta-analízisének pozitív eredménye, állat modellek támogató genetikai eredményei és az itt kódolt kemokinek ismert funkcionális szerepe alapján választottuk, hipotézis mentes és hipotézisre alapuló megközelítést kombinálva. Várakozásunk az volt, hogy ezen gének variációi a komplex genetikai hajlam meghatározásában szerepet játszanak, más génekkel és környezeti hatásokkal együttműködésben. Eredményeink igazolták, hogy az immunmárkerek vizsgálata indokolt volt. Ma, a később született GWAS adatok tükrében is, megerősíthetjük azt az immun-központú nézetet, melyet részben a bevezetésben ismertettem, részben a következtetések között beszéltem meg.

A munkánkból eredő eredmények és a rendelkezésre álló egyéb adatok alapján, az SM kórfolyamatát a disszertációban szereplő 1., 7. és 20. ábrák tartalmának kibővített magyarázatával vázolnám. Ennek első elemeként a perifériás T sejtek, elsősorban CD4⁺ (T helper TH1 és TH17) sejtek, majd szintén CD8⁺, B sejtek és antigén prezentáló sejtek aktivációját emelném ki. A kezdeti lépésben az MHC II (az antigén prezentáló

sejteken) és T sejt receptor molekulák (a T limfocitákon) eddig ismeretlen, de feltehetően még a korai fázisban is többféle antigénre specifikus immun-kapcsolatai kulcs szerepet játszanak, melyeket a kostimulációs molekulák és ligandjaik kölcsönhatásai jelentősen modulálnak. Hasonlóan, citokinek és receptoraik (pl. interleukinok, interferon- γ , tumor nekrozis faktor család és specifikus receptoraik) az immunaktiváció kiterjedéséhez nagy mértékben hozzájárulnak. Az aktivált mononukleáris sejtek vér-agy gáton (VAG) való átjutását a felszínükön expresszált adhéziós molekulák (a VAG endoteliális sejtjein expresszált specifikus ligandjaikhoz való kapcsolódásuk által) és kemokin receptorok (a mikroglia és asztroglia eredetű kemokinek gradiensének kemotaktikus követése által) teszik lehetővé, míg a mátrix metalloproteázok átvágják számukra a végső akadályt, lebontva a VAG bazális membránját és mátrix elemeit. A gliális immunsejtek másodlagos aktivációja a KIR-i gyulladós folyamat megsokszorozódását eredményezi, mivel a kemokinek folyamatos kibocsátásával újabb perifériás immunsejtek hadseregét hívja a VAG-on át a KIR-be, és a helyi kölcsönhatások által az aktiváció fennmaradásához valamint az antigén specifitás kiszélesedéséhez vezet. A krónikus celluláris immunaktivációs folyamatok és a kibocsátott humorális termékek nemcsak a mielin-oligodendrocita egység károsodását és glia heg képződését okozzák, hanem egyben a neuronok és axonnyúlványaik degenerációját is. A gyulladás krónikussá válását a perifériás immunrendszerben és a KIR-en belül is a különböző immunsejtek együttműködésében résztvevő molekulák betegséggel asszociációt mutató genetikai variációi és azoknak az együttállásából adódó fokozott funkcionális kapcsolatok segítik. A szöveti károsodásokban fontos szerep jut az először általunk leírt, majd mások által is sokat vizsgált, gyulladás-okozta mitochondriális patológiának (oxidációs károsodás, energia metabolizmus összeomlása, apoptózis) a direkt celluláris és humorális immun -, valamint komplex neurotransmitter -(pl. glutaminsav) mediált neurodegenerációs folyamatok mellett.

Ennek a koncepciónak ma már gazdag genetikai és egyéb experimentális bizonyítéka van (ld. saját munkáink és Pubmed), mi szerint a fenti több-lépcsős folyamatban résztvevő molekuláris elemek immun-allélikus (pl. HLA génekben), vagy SNP variációi (nem-HLA génekben mint kemokinek és receptoraik, citokinek, receptoraik és expressziót szabályozó faktorjai, kostimuláló molekulák és ligandjaik, jelátvivő molekulák, enzimek, és mitochondriális elemek) pozitívan vagy negatívan modulálhatják a gyulladós folyamat kialakulását, önkorlátozó vagy krónikus voltát, és a neurodegeneratív folyamatok súlyosságát.

Nézeteim további alátámasztásaként szeretnék egy új, óriási beteg-kontroll anyagon kivitelezett GWAS-t megemlíteni (Nature 2011;474:214;219). Az International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) itt az SM-asszociációt mutató SNP-k közelében levő géneket azonosította, és az ezen gének közötti funkcionális kapcsolatokat a Gene Ontology (GO) Database segítségével vizsgálta. Az előre megfontolt koncepciótól mentes, objektív GO analízis megerősítette, hogy az asszociációt mutató gének termékei egymással szekvenciálisan összefüggő celluláris immunfolyamatok molekuláris elemeit képezik, belefoglalva a fent is említett HLA (HLA A, DRB1) citokin (CXCR5, IL2RA, IL7R, IL7, IL12RB1, IL22RA2, IL12A, IL12B; IRF8,

TNFRSF1A, TNFRSF14, TNFSF14), kostimulációs (CD37,CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1, VCAM1), szignál transzdukciós (CBLC, GPR65, MALT1, RGS1, STAT3, TAGAP, TYK2), és környezeti immunszabályozó faktorok hatását befolyásoló (CYP27B1, CYP24A1, VCAM1, IL2RA) molekulák rendszerét, valamint neurodegeneratív folyamatok elemeit (GALC, KIF21B) (Nature 2011;474:214-219).

Végül pedig rátérnék arra a kérdésre, hogy mi indíthatja el az immunaktivációs folyamatokat SM-ben. Az SM-re hajlamosító génvariációk egyikének vagy másikának hordozása önmagában nem elég a betegség kiváltásához (kisebb arányban a normál populációban is jelen vannak ezek a variációk), és SM kialakulhat ezen variációk hordozása nélkül is. A rendelkezésre álló tudományos adatok arra utalnak, hogy az immunabnormalitások hátterében egy korai életszakaszban történt, immunrendszert alakító környezeti tényező vagy tényezők együttes hatása állhat (pl. EBV vagy más vírus fertőzés, D-vitamin hiányból adódó intracelluláris metabolikus eltérések). Majd a későbbi életszakaszban fellépő, gyakran jelentéktelennek látszó újabb fertőzés egy ilyen hátterű immunrendszerben, megállíthatatlan aktivációs folyamatokat indít el bizonyos T sejt klónokban, melyek KIR-i antigénnel is keresztreakcióba lépnek, a fent vázolt képnek megfelelően. Az immunrendszert egy korábbi életszakaszban formáló környezeti hatások hipotézisét epigenetikus módszerekkel vizsgálom. Jelenleg egy immunológiailag és SM-ben is fontos transzkripciós faktor promoterében hasonlítjuk össze a CpG metiláció mértékét SM-es betegekben és kontrollokban (kollaborációs projekt). A második tervben-lévő tanulmány vírus-gazda molekuláris kölcsönhatásokat vesz célpontba, és pro-apoptotikus molekulák metilációját vizsgálja. A pro-apoptotikus molekulák elhallgattatása vírus-okozta metiláció által egy anti-apoptotikus irányú eltolódást okozhat, mely erősen kedvezhet az autoimmun folyamatoknak. EBV-okozta metiláció a Bim pro-apoptotikus molekula CpG-ben gazdag promoter régiójában ismert B sejtekben, de más sejtekben és SM-ben még nem vizsgálták (PLoS Pathogens 2009; 5(6): e1000492). A korai EBV (és lehetséges egyéb vírus) fertőzés epidemiológiai adatai, a csökkent T és B sejt aktivációs küszöb, az ismert anti-apoptotikus eltolódások és a kiterjedt autoimmun folyamatok indokolják az ezirányú vizsgálatokat SM-ben. A komplex vírus-gazda kölcsönhatások részeként a kemokinek szövet (KIR)- specifikus epigenetikus módosulásának lehetősége sem zárható ki, azonban itt inkább csökkent metilációt várnék. Összefoglalva, azt feltételezem, hogy környezeti tényezők (epigenetikus hatásaikon keresztül) több szinten módosítják az immunaktivációs küszöböt és szabályozó folyamatokat, és egy adott genetikai háttér-okozta immunológiai felhangolódással kombinálva elősegítik az autoimmunitás kialakulását valamint fenntartását. Ez a nézet összhangban van az SM "komplex trait" meghatározásával.

Míg a kemokinek epigenetikus módosulásának lehetősége jelenleg csak feltételezés, eddigi adataink az alábbi módon magyarázhatják a CCL kemokinek SNP variációinak a másodlagos immunfolyamatokban gyakorolt árnyalatokat hangoló funkcionális szerepét:

- a. SM-mel asszociációt mutató SNP variációk a CCL3 gén "3' untranslated" régiójában (UTR) micro-RNS-ek kötődési energiáját befolyásolják és ezáltal a CCL3 expresszióját szabályozzák (MIRANDA és MICROINSPECTOR algoritmus elemzés, nem publikált adatunk).

- b. SM-mel asszociációt mutató SNP-k gén promoter régiókban a kemokinek mRNS-ének expresszióját direkt módon befolyásolhatják. Kissé távolabbi SM márker SNP-k, melyek "linkage disequilibrium" (LD) által promoter SNP-kre utalnak, hasonló hatást tükrözhetnek (pl. CCL2, CCL7, CCL8, CCL15).
- c. SM-mel asszociációt mutató nem-szinonim SNP-k CCL gének exonjaiban a citokin termékeknek specifikus receptoraikhoz való kötődését módosíthatják. Kissé távolabbi SM márker SNP-k, melyek LD által ilyen SNP-kre utalnak, szintén hasonló hatást tükrözhetnek (pl. CCL2, CCL7, CCL8, CCL3).

2. A plakkokba vonzott mononuklális sejtek kemokin receptorai vagy más expresszált molekulái mutatnak-e SM-specifikus genetikai hátteret?

Saját munkáink mellett, két nagy GWAS-t említenék meg, hogy erre a kérdésre válaszoljak (N. Engl. J. Med. 2007;357:851-862; Nature 2011;476:214-219). Ezek a tanulmányok és az 1-es válaszban vázolt koncepció hangsúlyozza, hogy az SM patológiás folyamatában fontos szerepet játszó a) HLA, b) citokinek / kemokinek, receptoraik, szabályozó molekuláik, c) adhéziós molekulák, d) jelátvitelben résztvevő molekulák és e) a környezeti faktorokkal kölcsönhatásban levő molekulák genetikailag polimorfak, és SM-mel asszociációt mutató variációkat hordoznak. Ezen molekulák a KIR-be bevándorló vagy ott honos immunsejtekben is expresszálódnak, szekvencia variációik pedig az immunkölcsönhatásokat pozitív és negatív irányban módosítják. Míg egyik GWAS végső konklúziója sem emelte ki a 17q11 régióban kódolt CCL kemokineket, eredményeink megerősítést nyertek egy hasonló, ausztráliai elemzésben (BMC Med. Genet. 2006;7:64-75). Mi azonban nem vizsgáltunk kemokin receptor géneket. Kiterjedt irodalom utal betegség aktivitástól függő CCR és CXCR expresszióra a perifériás és KIR-i immunsejteken, de az egyetlen kemokin receptor a CXCR5, melynek variációi eddig SM-mel következetesen asszociációt mutattak. Míg az itt összefoglalt SM genetikai variációk jellegzetesek és megjelennek a KIR-ben, szűk értelemben vett SM-specifitást nem állapíthatunk meg, mivel nincsenek megfelelő összehasonlítási adatok másfajta, nem-SM-es KIR-i gyulladáscsökkentő betegségek átfogó vizsgálataiból. Azonban a genetikai eredmények jelentőségét az is támogatja, hogy a fenti immunkapcsolatok kis molekulájú antagonistákkal vagy monoklonális antitestekkel való sikeres farmakológiai célbavétele már a második generációs SM terápiák alapja, mely a genetikai variációk figyelembe vételével idővel személyre szabottá is válhat.

3. Az HLA és nem-HLA genetikai asszociációk hatása SM-ben:

Az SM örökletességének meghatározásában az HLA variációk részvételét 40-50%-ra becsülik. Ezzel szemben, az összes nem-HLA genetikai asszociáció nagyon mérsékelt vagy enyhe mértékben befolyásolja csak a genetikai hajlamot. Az első SM GWAS tanulmányból nyert IL2RA és IL7R variációk az SM kialakulásának rizikóját mindössze 0.2%-ban módosítják (N. Engl. J. Med 2007;357:851-862). Más mércét használva, az HLA A*02:01, DRB1*15:01, DRB1*03:01 és DRB1*13:03 allélok "Odd Ratio" vagy OR értékét rendre 0.73, 3.1, 1.26 és 2.4 arányban becsülték a legutóbbi GWAS tanulmányban (Nature 2011;476:214-219), míg az összes nem-HLA génvariációk OR

értéke 1.1 és 1.25 között mozgott. Az általunk detektált CCL génvariációk hatásukat tekintve szintén ebbe az utóbbi sávba esnek.

3.a Perifériás immunabnormalitás SM-ben, melyet a PKC függő jelátviteli változás is jelez: Inflamm. Res . 1999;48:412-416.

Ebben a munkában azt vizsgáltuk, hogy a már általunk detektált makromolekuláris (DNS, mtDNS) oxidációs károsodáshoz az aktivált mononukleáris sejtek (monociták, makrofágok) hozzájárulhatnak-e "reactive oxygen species" (ROS) termelés által SM-ben. A PKC / NADPH függő emelkedett ROS termelés megállapítása és annak egy PKC gátlóval történő megszüntetése valóban arra utalt, hogy biokémiai problémák jelen vannak SM-es betegek perifériás mononukleáris sejtjeiben, melyek alcsoportjai betegség fázistól függően vándorolnak a KIR-be. Amikor ez a cikk született, a fent említett "elsődlegesen perifériás" vs. "elsődlegesen KIR-i immunabnormalitások" kérdésének tisztázásához nem volt elég kísérletes bizonyíték. A PKC függő jelátviteli eltolódást önmagában nem találtuk elégségesnek egy erősebb megállapításhoz. Kutatásunk fő iránya pedig nem követte ennek a kérdésnek a további tisztázását. Azonban az 1) válaszban felsorakoztatott genetikai adatok az immunológiai, klinikai és terápiás tapasztalatokkal együtt ma már erős támaszt adnak ahhoz a megállapításhoz, hogy a perifériás immunsejtek elsődleges szerepet játszanak az SM kialakulásában, és az inherens perifériás 'gyulladásos állapot' része lehet a PKC-függő ROS termelés is.

3b. Hogyan magyarázható, hogy a mtDNS K* és J* haplotípus asszociációt mutat SM-mel a pivotális Acta Neurol Scan 1999;99:16-25 (disszertációban is hangsúlyozott) cikkünkben, míg egy későbbi SM-SLE-kontroll tanulmányunkban (Clin. Immunol. 2008;129:31-35) csak a mtDNS K* haplotípus SM-mel történő asszociációját találtuk? Komplex trait betegségekben mint az SM, a génvariációk asszociációjának reprodukálása egy visszatérő probléma még a legnagyobb méretű tanulmányokban is (Isd. fent tárgyalt két SM GWAS különbségeit). Ennek számos oka van:

1. A tanulmányozott beteg és kontroll csoportok összetételében található szub-etnikus eltolódások miatt (megha "kizárólag fehér" beteg és kontroll csoportokról is van szó), gyakorlatilag lehetetlen "inter-study" azonosságot és homogenitást elérni; Az ezzel összefüggő, gyakran csak minimális, SNP frekvencia változások akár a kontroll, akár a beteg csoportban, különbséget okoznak az asszociációkban;
2. A betegség klinikai és biológiai heterogenitása, valamint az SM mint betegség ismert ("natural history") időbeli változása, hozzájárulhat a 9 év különbséggel végzett tanulmányok eltéréseihez;
3. A nem-HLA genetikai asszociációk gyenge vagy mérsékelt jellege, a fentiekkel együtt, szintén könnyen hozzájárulhat az asszociáció detektálás elvesztéséhez egy ismételt tanulmányban;
4. Megközelítés vagy módszerbeli különbségek is módosíthatják az eredményeket megismételt tanulmányokban.

A fentiekhez hozzátenném, hogy az 1999-ben megjelent tanulmányban egy teljes mtDNS "screen"-elést végeztünk és minden SNP-t és az azok által meghatározott haplotípusok asszociációját teszteltük Pennsylvania államban gyűjtött eset-kontroll anyagban. Ezzel szemben, a 2008-ban megjelent tanulmányban csak a korábban talált SNP és haplotípus asszociációkat próbáltuk reprodukálni, és ezúttal New York államban gyűjtött eset-kontroll anyagban. Mivel azonban az 1999-ben végzett tanulmányt tekintettük eredetinek és átfogónak, melynek eredményeit emellett számos más csoport időközben még reprodukálta is, a disszertációban (24. táblázatban összefoglalva) az 1999-ben megjelent adatokat helyeztem előtérbe.

3c. A CCL8 kemokin variációk változó hangsúlyozása SM tanulmányainkban:

A disszertációban hangsúlyozott 17q11 "SNP scan" eredményei, melyek meglepően következetesnek látszottak és reprodukálhatóak voltak két teljesen különböző SM-es családokból álló kohort analízisében (Eur. J. Hum. Genet. 2005;13:240-247 és Hum. Genet. 2005;118:67-75), csak részleges reprodukálhatóságot mutattak egy harmadik, SM-es beteg - kontroll és SLE-és beteg-kontroll alapú elemzésben (J. Neuroimmunol. 2008;200:145-152). A Professor Úr idevonatkozó megfigyelését illetően a 3b válasz 1-4 pontjában leírt magyarázatra szeretnék újra utalni. A 4-es ponthoz még hozzátenném, hogy a két 2005-ös "SNP scan" és asszociációs analízis családokban történt, míg a 2008-ban publikált munka eset-kontroll tanulmány volt. Az árnyaltabb diszkusszióra és a kibővített fenotípus-genotípus elemzésre az is lehetőséget adott a 2008-as cikkben, hogy a sporadikus betegek mintáit magunk gyűjtöttük az etnikus, családi és klinikai jellemzőkkel együtt, míg a két 2005-ös cikkben vizsgált családok mintáit egy DNS bankból és magángyűjteményből kaptuk korlátozottabb klinikai információval.

3d. Miért nem kapott az SM-ben detektálható, neurodegenerációhoz hozzájáruló antitestek tárgyalása több hangsúlyt a disszertációban? Lab. Invest. 2008;88:796-807.

Ez a cikk egy áttekintés volt, melyet a neurodegenerációs folyamatokban általunk vizsgált mitochondriális mechanizmusok kiegészítéseként, saját látókörünk szélesítése céljából írtunk. Bár a disszertációban leírt hipotézisek alátámasztásához és a végső következtetést reprezentáló 20. ábrához ennek a cikknek az anyagát felhasználtam, a többi, szintén autoantitestekre irányuló saját kutatási eredményeinkkel együtt (pl. Lu F and Kalman B. Autoreactive IgG to intracellular proteins in sera of MS patients. J. Neuroimmunol. 1999;99:72-81), az ebben az áttekintő cikkben leírtakat kihagytam a disszertáció fő (genetikai) vonalából. Sipka Professor Úr megjegyzése azonban arra utal, hogy ezen munkák részletesebb beépítése kikerekíthette volna disszertációm.

4. Mitochondriális károsodások SM-es és SLE-es betegek T limfocitáiban:

Dr. Nagy György és Dr. Perl András több éves tanulmányai felderítették, hogy SLE-s betegek limfocitáiban az aktiváció és fokozott apoptózisra való hajlam összefügg egy perzisztens mitochondriális hiperpolarizációval és ATP deplációval. A T sejtekben megnövekedett számú mitochondrium és fokozott citoplazmatikus Ca^{2+} található. A mitochondriumok jelentős Ca^{2+} raktárt jelentenek, és a nitic oxid (NO)-függő

mitochondriális biogenezis hozzájárul az abnormális Ca^{2+} felhasználáshoz lupuszos T sejtekben (J. Immunol. 2004;173: 3676–3683; Clin. Immunol. 2006;118:145-151; Arthritis Res. & Ther. 2010;12:210-216). Az én csoportom nem végzett mitochondriális funkcionális vizsgálatokat SM-es limfocitákban. A Pubmed-ben is csak kevés irodalmat találtam e tekintetben. Egy 1995-ben megjelent cikk (Biomed. Pharmacother. 1995;49:300-303) szám-beli, nagyság-beli és ultrastruktúrális mitochondriális eltéréseket ír le SM-es betegek limfocitáiban, amit aktivációval hoznak összefüggésbe, mivel I/vg kezelést követően ez a jelenség megszűnik. A NO szabályozó szerepét szélesebb körben vizsgálták MBP-specifikus T sejtekben, közöttük különösen a Foxp3 pozitív Treg szubpopulációban (J. Immunol. 2010;184:1799-1809). Az SM-es limfocita szubpopulációkban észlelt pro- és anti-apoptotikus molekuláris eltolódások szintén arra utalnak, hogy mitochondriális hiperpolarizáció jelen lehet egyes klónokban (Clin. Immunol. 2009;133:364-374). Összefoglalva, néhány adat arra utal, hogy SM-es limfocitákban, vagy azok szubpopulációiban jelen lehetnek olyan mitochondriális eltérések, melyeket SLE-ben írtak le, azonban átfogó vizsgálatok ezirányban eddig nem történtek.

5. Genetikai asszociációk SM-mel nem-fehér rasszokban:

A nem-HLA gének vizsgálata eddig sporadikusan történt, és genom szintű elemzések sem elérhetők nem-fehér SM-esekben. Azonban a fehérekben legerősebb asszociációt mutató HLA DRB1*15:01 molekula és a vele kötődő haplotípus univerzális jelentőségűnek tekinthető, mivel ezt az SM-asszociációt legtöbb rasszban leírták, néhány kivétellel. A legkiterjedtebb nem-fehér HLA tanulmány afrikai-amerikai (AA) betegekben történt. Ebben az etnikailag kevert csoportban az SM alacsonyabb prevalenciát és incidenciát mutat, de súlyosabb neurológia károsodottságot rövidebb időn belül ér el mint fehérekben. Az HLA régió vizsgálata AA betegekben különösen hasznosnak bizonyult abban a kérdésben, melyik HLA gén mutat elsődleges asszociációt a számos, egymással kiterjedt LD-ben levő gén allél között (DQB1*02:06, DQA1*01:02, DRB1*15:01, DRB5*01:01). Ennek a kérdésnek a tisztázása sokáig nem volt lehetséges fehérekben az erős LD miatt. A nagyobb HLA haplotípus heterogenitás és a fehérektől eltérő LD blokk megoszlások finomabb HLA térképezést tettek lehetővé AA SM-es családokban és beteg-kontroll csoportokban. A HLA DRB1 asszociációja SM-mel a DQB1 és DRB5 génektől függetlennek tűnt AA betegekben, aláhúzva a DRB1 gén elsődleges jelentőségét. Ugyanakkor, afrikai DNS szegmentek az HLA régióban a betegség súlyosságával mutattak asszociációt, míg a DRB5* null allél a betegség progressziójával állt kapcsolatban. Összességében, az AA rasszban végzett tanulmányok azt mutatták, hogy az HLA régió heterogénebb, az átlagos LD megoszlások rövidebbek, a DRB1*15:01 elsődlegesen befolyásolja a betegségre való hajlamot, de az HLA kisebb szerepet játszik AA betegekben mint fehérekben. Ez utóbbi valószínűleg az SM-re való kisebb hajlamot eredményezi AA egyénekben (Am. J. Hum. Genet. 2004;74:160-167; Hum. Mol. Genet. 2010;19:3080-3088). Míg az SM-re való hajlamot AA betegekben elsősorban a fehérektől nyert gének közvetítik, az afrikai genetikai háttér nemcsak ezt a hajlamot módosítja, de a betegség lefolyását is. Sok évvel ezelőtt mi is hasonló következtetésre jutottunk cigány-SM tanulmányainkban (PhD előtti magyar kollaborációs munka, Immunogenetics 1990;31:383-385).

A Pubmed-ben nem találtam mtDNS tanulmányokat SM-es AA betegekben. Ennek okát abban látom, hogy egy AA egyén afrikai, európai vagy más etnikus eredetű mtDNS-t hordozhat (anyai eredettől függően). Szemben a nukleáris DNS-sel, a mtDNS csak anyai ágon öröklődik, és nem rekombinálódik. Populációs szinten az AA mtDNS "pool" nagymértékű, és földrajzilag is változó arányú, keveredést mutat az afrikai, európai és gyakran egyéb eredetű, melyet még az alcsoportok szubetnikus keveredése is kiegészít. A populációs rétegződés ("population stratification") a fals pozitív megfigyelések kockázatát hordozza, és megakadályozza a mtDNS SM-es beteg-kontroll típusú tanulmányozását AA kohortokban. Homogénebb (tiszta) afrikai vagy más rassz-beli mtDNS tanulmányra pedig az SM relatív ritkasága miatt nem tudott valószínűleg sor kerülni. Végül pedig megemlíteném, hogy azok a mtDNS SNP-k és haplotípusok, melyeket mi találtunk fehér SM-es betegekben, a "fehér" rasszra jellegzetesek (Isd. a fehérekre jellegzetes filogenetikai fát a disszertáció 11. ábrájában). Minden rasszban más mtDNS polimorfizmusok sorakoztak fel az evolúció során jellegzetes haplotípusokban és haplocsoportokban. Így ha a betegség nem-fehér rasszokban gyakoribb volna, más mtDNS asszociációk lennének várhatóak, mint azok amiket mi találtunk fehérekben.

6. A foszfolipáz A2 (PLA2) enzimek szerepe SM-ben:

Ezek az enzimek aktiválódnak a mikroglia immunaktiválódás során, és hidrolizálják a foszfolipideket miközben szabad zsírsavakat (köztük arachnoidsavat) szabadítanak fel, mely prekursora a sejt szignál adó eikozanoidoknak. ROS az arachnoidsav metabolizmusa során is termelődik, mely lipid peroxidációhoz, lipid aldehid képzéshez, protein és végül sejt károsodáshoz vezet. A PLA2 enzimek heterogenitása és a specifikus (nem-toxikus) inhibitorok hiánya miatt az ezirányban tett vizsgálatok elsősorban állat kísérletekre szorítkoztak, de hosszútávon ígéretesek lehetnek SM-ben (BMB Rep. 2008;41:560–567.)

7. "A Kaukázusi rassz" elnevezés

Köszönöm a Professzor Úrnak a megjegyzését. Míg az 1990-es és korai 2000-es évek SM irodalmában a "kaukázusi rassz" elnevezést elterjedten használták és használtam én is munkáimban, valóban helyesebb áttérni az európai (vagy fehér) rassz használatára. Tanácsát követni fogom jövőbeli munkáimban.

Professzor Úr bírálatát, kérdéseit és tanácsait mégegyszer nagyon hálásan köszönöm.

Tisztelettel,

Kálmán Bernadett

Dr. Kálmán Bernadett
2011.08.31.