

Válasz Sümegei Balázs Professor Úr bírálataira

Először is hálás köszönettel tartozom Sümegei Professor Úrnak, amiért elvállalta a disszertációm bírálását és azt nyilvános vitára alkalmasnak tartotta.

Kérdéseire a válaszaim:

1. „A mitokondriumok szerepe az általunk vizsgált modellekben, ill. a különböző tesztelt szerek protektív mechanizmusában.”

Teljes mértékben egyetértek Professor Úrral abban, hogy a mitokondriumnak kiemelkedő szerepe van, mind a neurodegenerációban, mind a neuroprotekciónban. Ezt az is bizonyítja, hogy számos protein, amely ezekkel a betegségekkel kapcsolatba hozható (huntingtin, α -synuclein, PGC1-alpha, frataxin, Pink 1, DJ-1, parkin, stb.) direkt, vagy indirekt módon kapcsolható a mitokondrium működéséhez (pl. Johri A, 2012). Éppen ebből a megfontolásból a patomechanizmus tanulmányozásában, az utóbbi években nagy figyelmet fordítottunk a mitokondriumok szerepének vizsgálatára (mitokondriális toxinok hatása az aminosav szintekre, α -synuclein hatása a mitokondriális toxinok károsító hatására, a dihydrolipoamide dehydrogenáz, a MnSOD deficiencia vagy a kaspáz-1 deficiencia szerepe a toxinszenzitivitásban).

De a gyógyszerfejlesztésnek is az egyik fő iránya az ilyen támadáspontú szerek kifejlesztése, ill. tesztelése. Valóban mi is számos olyan molekulát választottunk, amiről tudtuk, hogy ilyen hatásuk pl. a karnitin (zsírsavak mitokondriális transzportjához szükséges), egy uridin származék (amely az endogén húgysav szintet emelheti), a kreatin (amely a mitokondriális ATP termelést serkenti) vagy az ún. hibrid molekulák (BN82451).

De számos molekulát más célból vizsgáltunk, mint pl. a valproátot (amelyet a HDAC inhibitor hatása miatt teszteltük). Sajnos azt kellett tapasztalnunk, hogy a vizsgált anyagainknak nem csak egy hatásuk van, hanem gyakran többféle különböző módon hatnak, amelyek számos esetben csak a vizsgálataink lezárulása után igazolódtak. Annak megítélése, hogy az egyes funkciók milyen arányban vesznek részt az adott szer hatásában nem könnyű. Az irodalmi adatokat is áttekintve azt mondhatom, hogy az antioxidánsnak tekinthető szerekkel kb. 10-15%-os protekciót lehet elérni, így feltételezem, hogy a fokozott szabadgyök képződés, kb. ilyen

arányban vesz részt a sejtpusztulásban az általunk használt modellekben. Ezzel szemben a legjobb (és többszörös hatásmechanizmusú) szerekekkel sem tudtunk 30-35%-nál jobb eredményt elérni (pl. a Huntington kór transzgenikus modelljében), amely arra utalhat, hogy további (esetleg még ismeretlen mechanizmusok) is legalább ilyen fontosak lehetnek.

2. A mitokondriális sejthalál útvonal fontossága modelljeinkben

A mitokondriális sejthalál útvonal értelmezésem szerint egyértelműen részt vesz nemcsak a Huntington kór kialakulásában, hanem az összes neurodegeneratív betegség pathomechanizmusában. Mi is azt tapasztaltunk, mint a Professor Úr által jelzett szerzők, hogy genetikai modelljeinkben, alaphelyzetben is észlelhetők bizonyos eltérések (akár mitokondriális membránpotenciál, akár molekuláris eltérések). Ezek az eltérések azonban nem vezetnek a sejtek integritásának megszűnéséhez. Azonban bizonyos patológias körülmények között (pl. mitokondriális toxinok hatására) sokkal kifejezettebb sejtkárosodás alakul ki, mint vad típusú sejtek esetén. Ezt észleltük pl. dihidrolipoamide dehidrogenáz deficiencia, ALS vagy Huntington kór transzgenikus modelljében is. Ez arra utalhat, hogy az endogén kompenzációs mechanizmusok alaphelyzetben képesek fenntartani, mind a mitokondrium, mind a sejt integritását, azonban bármiféle metabolikus stressz estén ezek a kompenzációs lehetőségek kimerülnek és a sejtpusztulás nagyobb mértékű lesz.

3. A mitokondriális permeabilitás pórusok szerepe a neuroprotekciónban különös tekintettel a TEMPOL hatására.

Valóban ismeretes ezeknek a pórusoknak a szerepe neurodegenerációban. Mi magunk direkt módon nem tanulmányoztuk ezek szerepét. Indirekt módon azonban igen, hiszen az egyik korábbi kiemelten fontos molekulánk a kreatin befolyásolja a pórusok működését, azáltal hogy ezek közvetlen közelében levő mitokondriális kreatin kinázhoz kötődik és gátolja a pórusok megnyílását. Maga a TEMPOL egy könnyen transzportálódó nitroxide vázas szabadgyök-csapda, amely különösen hatékony peroxinitrit befogásában. Ezért kezdtük el vizsgálni. És mint oly sokszor most is

évekkel később derül ki, hogy más hatása is van, nevezetesen mitokondriális permeabilitási pórusok gátlása. Ez nem volt ismert, amikor mi végeztük ezeket a vizsgálatokat. Ha az eredményeket összehasonlítjuk, azt találtuk, hogy maga a TEMPOL nem mutatott nagyobb protektív hatást a többi szabadgyök-csapdához képest, amely arra utalhat, hogy inkább a szabadgyök fogó hatásuk lehetett jelentősebb a vizsgált modellünkben.

4. A valproát metilált citozin (5mC) és hidroximetilcitozin (5hmC) szint csökkentő hatása

Itt is az a helyzet állott elő, hogy mi mint HDAC inhibitor szándékoztuk használni a valproátot, bár tisztában voltunk az akkor ismert egyéb hatásaival. Azonban a metilált citozin és hidroximetilcitozin csökkentő hatását nem ismertük. Ha megnézzük az eredményeinket, elmondhatjuk, hogy a valproát lényegesen nagyobb mértékben javította a transzgenikus Huntington egerek túlélését (31,4%), mint más az irodalomban közölt anyagok (10-20%), így felmerül annak lehetősége, hogy ez nem csak a HDAC gátló hatással magyarázható. Ez azonban mindenképpen további vizsgálatokat igényel.

Még egyszer nagyon köszönöm Professzor Úr véleményét és támogatását.

Dr. Klivényi Péter