

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

*Klivényi Péter: Újabb adatok a neurodegeneratív betegségek
pathomechanizmusához: terápiás perspektívák*

című doktori munkájáról

A neurodegeneratív betegségek a központi idegrendszer sejtjeinek károsodásával, illetve pusztulásával járó, többnyire genetikailag meghatározott és gyakran fehérjeaggregációval járó kórképei. Ezek a betegségek, melyek a hosszú távú fogyatékoság legfőbb okai, több mint hét millió európai uniós polgárt érintenek, mely szám a népesség elöregedésének eredményeként valószínűleg a kétszeresére emelkedik a következő évtizedekben. Egy beteg évi ellátásának összköltsége átlagosan 21 000 euróra tehető, tehát ezek a betegségek az orvosi és szociális probléma mellett fontos gazdasági vonatkozással is bírnak. Mivel jelenleg nincs gyógymód a neurodegeneratív betegségekre, valamint a megelőzésről, a kezeléssel és a rizikófaktorok azonosításáról rendkívül korlátozott ismeretek állnak rendelkezésre, a jelölt témaválasztása rendkívül időszerű és megalapozott.

Az értekezés alapjául szolgáló tudományos munka elsősorban a neurodegeneráció patomechanizmusának feltárását, illetve új terápiás lehetőségek keresését tűzte ki célul. A pathomechanizmusban elsősorban az antioxidáns homeosztázis, az aminosav anyagcsere, genetikai tényezők, illetve mitokondriális folyamatok részvételét vizsgálta. A farmakológiai lehetőségek közül antioxidánsok, kinurénsav analógok, mitokondriumra ható ágensek, exogén pirimidinek, hiszton deacetiláz és NOS gátlók hatását vizsgálta, illetve embrionális őssejt transzplantáció terápiás felhasználhatóságát is tanulmányozta. A kísérleti munkák elsősorban a megfelelő neurodegeneratív betegség állatmodelljén történtek, illetve egyes esetekben humán mintákat is vizsgált. A neurodegeneratív betegségek közül a Huntington- és Parkinson-kór, a szklerózis multiplex, az amiotrófiás laterálszklerózis, a Leber-féle öröklődő optikus neuropátia és a disztónia volt a vizsgálatok tárgya. A kísérletes munka igen változatos metodikai arzenált vonultat fel, melyben szerepet kaptak biokémiai, farmakológiai, toxikológiai és anyagcserevizsgálatok, longitudinális magatartásvizsgálatok, MR spektroszkópia és morfológiai vizsgálatok egyaránt. A

szerző tehát szinte enciklopédikus szemlélettel látott hozzá témájának tanulmányozásához, melyben multidiszciplináris megközelítést alkalmazott.

Klivényi dr. értekezése a PhD fokozat megszerzését követően publikált 31 eredeti közleményen és kilenc review-n alapul. A közlemények túlnyomó része vezető nemzetközi neurológiai lapokban jelent meg. A jelölt összes eddigi cikkének kumulatív impakt faktora 227, független hivatkozásainak száma 2000 feletti, mely jól mutatja a munka nemzetközi elismertségét.

Az értekezés 112 oldal terjedelmű, melyet 41 ábra és 7 táblázat egészít ki, az irodalomjegyzék 14 oldalas. Az értekezés formailag megfelel a követelményeknek, gondosan szerkesztett, szinte mentes az elírásoktól. A szerző általában a szakkifejezések esetében magyar írásmódot használ, kivéve a latinos formában meghonosodott orvosi kifejezéseket. Néhány szó esetében azonban következetesen egyfajta hibrid írásmódot alkalmaz (pl. glutathion, izoform). Ettől eltekintve azonban a szöveg gördülékeny, jól követhető. A jól megválasztott ábraanyag is segíti az olvasó eligazodását. A szerzőnek sikerült a viszonylag szerteágazó kísérletes munkát egységes keretek közé foglalni. Az értekezés téziseinél azonban már nem sikerült a teljes anyag tézisszerű ismertetése, inkább csak egy rövidített változatot kap az olvasó. Az értekezés egésze tükrözi a jelölt jártasságát mind a téma klinikai vonatkozásait, mind experimentális lehetőségeit illetően.

Az értekezésben leírt számos új tudományos megfigyelés közül az alábbiakat tartom a legjelentősebbeknek:

1. Kimutatták, hogy dopaminerg irányba differenciáltatott embrionális őssejtek transzplantáció után integrálódnak és funkcióképesek a Parkinson-kór egyik állatmodelljében.
2. Megállapították, hogy a Huntington-kór transzgenikus egérmodelljében a hiszton deacetiláz gátló fenilbutirát neuroprotektív hatású. A megfigyelés egyben felhívja a figyelmet az epigenetikai mechanizmusok jelentőségére a neurodegeneratív betegségek patomechanizmusában.
3. A fenti modellben szintén kimutatták, hogy a neurális marker *N*-acetilszpartát szintje a korrallal csökken, még ki nem mutatható sejtpusztulás esetén is, míg a glutamin és glukóz szintje emelkedik.

4. Kimutatták, hogy antioxidáns molekulák neuroprotektív hatásúak, míg egyes antioxidáns védelemben résztvevő enzimek hiánya érzékenyíti a sejteket az exogén toxikus ágensekkel szemben.
5. Igazolták több, különböző hatásmechanizmusú szer – mitokondriális támadáspontú ágensek, gyökfogók, kinurénsav analógok, kreatin, nNOS gátlók, pirimidin analógok – neuroprotektív hatásait. Hasonlóképpen, egyes enzimek (pl. foszfolipáz A2, kaszpáz 1) kiiktatása szintén neuroprotektív volt az alkalmazott modelleken.
6. Megállapították, hogy az α -synuclein hiányos egerek rezisztensebbek a mitokondriális toxinok hatására.
7. Igazolták a kinurenin útvonal jelentőségét és a velejáró fokozott szabadgyök képződést több neurodegeneratív kórképben.

Az értekezéssel kapcsolatos kritikai észrevételeim, megjegyzéseim és kérdéseim:

1. Mint az értekezésből is kitűnik, a fokozott szabadgyök képződés és oxidatív stressz, illetve az antioxidáns válasz igen fontosnak tűnik a legtöbb neurodegeneratív kórkép patomechanizmusában. A kísérleti munkában többnyire transzgenikus vagy farmakológiai ágensekkel kezelt egereket alkalmaznak állatmodellként. Egérben a fokozott oxidatív hatás kompenzálására lehetőség van (egyebek mellett) az aszkorbinsav szintézis fokozására, míg számunkra ez a lehetőség elveszett. Történtek-e hasonló vizsgálatok pl. gulonolaktón oxidáz hiányos egerek, vagy tengerimalacok felhasználásával?
2. A Huntington-kór állatmodelljében sikeresen alkalmazott hiszton deacetiláz inhibitor fenilbutirát az utóbbi időben mint kémiai vagy farmakológiai chaperon is feltűnt az endoplazmás retikulum stresszel járó állapotok esetleges protektív szereként. A Huntington-kórról is tudott, hogy endoplazmás retikulum stresszel is jár. A hatásmechanizmusban érdemes lenne megfontolni ezt a lehetőséget is, illetve esetlegesen kísérletesen is vizsgálni.
3. A hiszton deacetiláz inhibitorok hatásossága (mely pont egy transzgenikus modellben is kimutatható volt) felhívja a figyelmet az epigenetikai faktorok jelentőségére több neurodegeneratív kórképben. A neurodegeneratív betegségek késői kezdete, a genetikai eltérések mendeli öröklésmenetének hiánya a környezeti/táplálkozási tényezőket hozza gyanúba. Mi a tudomány

jelenlegi álláspontja a genetikai és epigenetikai tényezők relatív hozzájárulásáról a betegségek kialakulásához?

4. A neurodegeneratív betegségek több állatmodelljében észlelték különböző aminosavak szintjének változásait, illetve azt is, hogy mitokondriális toxinok az agy egyes területein eltérően befolyásolják az aminosav szinteket. Milyen összefüggésben lehet ez az autofágiával? A Huntington-kór transzgenikus modelljében a glicerin-aldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GAPDH) csökkent aktivitását találták. Ez az enzim a chaperon-mediált autofágia (CMA) tipikus szubsztrátja. Az aktivitáscsökkenésben a huntingtin – GAPDH kötődésnek, vagy a fokozott autofágiának lehet-e szerepe?

A megjegyzések és kérdések nem érintik az értekezés megítélését. A bíráló véleménye szerint a jelölt munkája, mely az egyik legkiválóbb magyar neurológiai iskola tevékenységének méltó folytatása, jelentős új tudományos eredményeket tartalmaz, melyeket hiteles adatokkal támaszt alá. A jelölt tudományos eredményei több esetben új kutatási irányokat indítottak el, melyet a citációk is bizonyítanak. A doktori munka tudományos eredményei kielégítik az MTA doktori cím megszerzésének követelményeit. A nyilvános védés kitűzését javaslom, sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését támogatom.

Budapest, 2012. augusztus 8.

Dr. Bánhegyi Gábor
egyetemi tanár
az MTA doktora