

Bírálati vélemény Dr. Klivényi Péter „Újabb adatok a neurodegeneratív betegségek pathomechanizmusához: terápiás perspektívák” című doktori értekezéséről

A neurodegeneratív betegségek a központi idegrendszer fokozott sejtpusztulással, sejtkárosodással járó betegségei, melyek előfordulása mind gyakoribbá válik az egyre idősödő népesség előfordulásával. Dr. Klivényi Péter munkája során számos ilyen betegség-moddal dolgozott: a Huntington-kór, Parkinson-kór, Amyotrophiás lateralsclerosis, Leber-féle hereditár opticus neuropathia, Sclerosis multiplex és a Dystonia betegségekkel részletesen is foglalkozik.

Az értekezés terjedelmében és felépítésében megfelel az MTA doktora cím elnyeréséhez készítendő mű előírt formai követelményeinek. Az értekezés alapjául a szerző 42 neves nemzetközi lapokban megjelent közleménye jelzi, melyek közül tizennyolcnak első illetve ötnek utolsó szerzője, hogy messzemenően eleget tesz az Akadémia doktori fokozathoz elvárt teljesítménynek.

A mű közel 90 oldal terjedelmű, magyar nyelven íródott, igényesen szerkesztett, apróbb elütésektől eltekintve, hibátlannak mondható. A részletes irodalmi áttekintést egy rövid, jól tagolt „Célkitűzések” fejezet követi, melynek 2 alpontjában pontosan meghatározza az elvégzett vizsgálatok céljait. Módszerek és statisztikai elemzés nem szerepel részletesen a dolgozatban, azonban a hivatkozott közleményekben részletesen megtalálhatók ezen leírások. A pályázó kiváló jártasságot mutat a különböző területeken beleértve a legújabb biokémiai technikákat is felvonultató vizsgálatokat.

A „Célkitűzések” fejezetet az értekezés legfontosabb, mintegy 74 oldalas fejezete az „Eredmények és megbeszélés” című követi. A fejezet rendkívül részletes, számos táblázattal, képpel, diagrammal mutatja be az elért eredményeket. Az értekezés végén az új eredmények összefoglalása található. A formai követelményeknek megfelelően az érdemi rész előtt megtalálható a tartalomjegyzék, illetve az érdemi rész után a rövidítések jegyzéke valamint a szerző tagolt publikációs jegyzéke is.

A szerző elért eredményei:

1. Igazolták, hogy Sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Dystonia és Leber-féle hereditár opticus neuropathia kórképekben a fokozott szabadgyök képződés a kinurenin útvonal részvételével történik.

2. Kimutatták, hogy a mitokondriális toxinoknak az agy különböző részein eltérő hatásuk van az aminosav illetve E-vitamin szintekre.
3. Igazolták, hogy az alfa-synucleinnek fontos szerepe van a neuronok pusztulásában.
4. In vivo körülmények között igazolták számos vegyület neuroprotektív hatását: antioxidáns hatású vegyületek, mitokondriális támadáspontú szerek, kinurénsav analógok, HDAC- illetve nNOS-gátló vegyületek, pirimidin származékok.
5. Kimutatták, hogy az antioxidáns védekezésben részt vevő enzimek hiánya (MnSOD, GSHPx) érzékenyebbé teszi a sejteket az exogén toxikus hatásokkal szemben.
6. Kimutatták, hogy a humán betegségeket okozó gének mutációi (HD, ALS) fokozott szabadgyök képződést okoznak in vivo egerekben.
7. Kimutatták, hogy a dopaminerg irányba differenciáltatott embrionális őssejtek képesek integrálódni és működni in vivo egérben.
8. Kimutatták, hogy a Huntington kór in vivo modelljében a neuronális markerként ismert NAA szint sejtpusztulás nélkül is csökkent, emellett számos anyagcsere-útvonal változása is megfigyelhető.

Az értekezéshez kapcsolódó kérdéseim:

- 1 Számos neurodegeneratív modellben kimutatható volt a mitokondriális szabadgyök képződés és ennek fontossága a patológiás változások kialakulásában (*van Horsen et al. Biochim Biophys Acta. 2011 Feb;1812(2):141-50 ., Federico et al. J Neurol Sci. 2012 Jun 3. [Epub ahead of print]*) beleértve a Parkinson's betegség (PD), Alzheimer's betegség (AD), Huntington's betegség (HD) Sclerosis multiplex (SM) és amyotrophic lateral sclerosis (ALS). A pályázó által használt protektív anyagok jelentős részének van ismert mitokondriális hatása pl. valproát (CPT1 inhibitor), N-acetil-cisztein (szabadgyök fogó), Liponsav (szabadgyök fogó és piruvát dehidrogenáz regulátor), karnitin (zsíryanycsere szabályzó). Továbbá ismert, hogy a mitokondrium károsodása sejthalált okozhat, ezért felvetődik a kérdés, hogy a dolgozatban vizsgált protektív anyagok, milyen mértékben fejtették ki védő hatásukat a mitokondriumon keresztül, vagy mitokondriumtól független útvonalakon.
2. Irodalmi adatok jelezték, hogy a mitokondriális sejthalál útvonal fontosságát pl. AIF nukleáris transzlokációját Huntington's betegségben (Exp Neurol. 2010 Apr;222(2):243-55.) és SM-ben (Brain. 2010 Mar;133(Pt 3):822-34.) A Pályázó tapasztalt e hasonló jelenségeket a vizsgált modellekben?

3. Alzheimer's betegségben (*Neurobiol Aging. 2012 Apr;33(4):833.e1-25*), Huntington's betegségben (*Hum Mol Genet. 2010 Sep 1;19(17):3354-71*) és ALS-ben (*Biochim Biophys Acta. 2010 Jan;1802(1):186-97.*) is fontos terápiás célpontnak tekinti az irodalom a ciklofilin D mediált mitokondriális permeabilitás pórusok megnyílását. A mitokondriális permeabilitás pórusok megnyílása a membrán potenciál összeomlását indukálhatja és így sejthalálhoz vezethet. A TEMPOL-val végzett kísérleteknél a protektív hatás nem lehet részben ennek a következménye, hiszen a TEMPOL más rendszerekben gátolta a mitokondriális permeabilitás pórusok megnyílását (FEBS J. 2005 Jul;272(14):3593-601.).

4. Az utóbbi időben számos publikáció felvetette annak lehetőséget, hogy metilált citozin (5mC) és hidroximetilcitozin (5hmC) szint változása jelentős szerepet játszhat a neuronok génexpresszió pattern-jeinek megváltozásában illetve az Alzheimer's betegség kialakulásában (Curr Pharm Des. 2011;17(31):3398-412.). Továbbá ismert az, hogy I. osztályú hiszton deacetiláz inhibitorok (mint pl. valproát) csökkentik a metilált citozin (5mC) és hidroximetilcitozin (5hmC) szinteket mint a nukleáris és a mitokondriális genomban. Így felvetődik a kérdés, hogy vajon a fenti modellekben a valproát ezen hatása hozzájárulhat-e a neuroprotektív hatásához?

Összefoglalva, a benyújtott értekezés alapján megállapítható, hogy Dr. Klivényi Péter jelentős tudományos tevékenységet végzett. Az neurodegeneratív betegségek vizsgálatával nemzetközi viszonylatban is jelentős eredményeket ért el és ezekről formai és tartalmi követelménynek megfelelő értekezést készített.

Javaslom tehát Dr. Klivényi Péter értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védelem esetén számára az MTA Doktora cím megítélését.

Pécs, 2012. július 4.

Dr. Sümegei Balázs