

Válasz Bánhegyi Gábor Professor Úr bírálatára

Először is hálás köszönettel tartozom Bánhegyi Professor Úrnak, amiért elvállalta a disszertációm bírálatát és azt védésre alkalmasnak tartotta.

A szakkifejezések írásmódjánál próbáltam követni a hazai gyakorlatot, ill. az Akadémia ajánlását, de utólag ismételten átnézve nekem is realizálnom kellett, hogy ez nem mindig sikerült. A thesisekkel kapcsolatban magam is úgy éreztem, hogy kissé elvitettem az arányokat, de mentségemre szolgáljon, hogy az volt a célom, hogy a munkám a thesisekből is megérthető legyen.

Válaszaim a kérdésekre:

1. A fokozott oxidatív hatás kompenzálása, az aszkorbinsav szintézis fokozására, ill. gulonolakton oxidáz hiányos állatok vizsgálata.

Mi magunk nem végeztünk ilyen vizsgálatokat és az irodalomban sem találtam közlést arra vonatkozólag, hogy akár az aszkorbinsav szintézis fokozása, vagy éppen a gulonolakton oxidáz deficiens egerek, hogyan reagálnak az általunk használt toxinokra. De a korábbi adatok (pl. Harrison FE, 2010), alapján gulonolakton oxidáz hiányos állatok fokozott szenzitivitása, míg az antioxidáns rendszerek stimulálásával csökkent szenzitivitás várható. Azonban ennek megállapításához kísérletes eredmények szükségesek.

2. A fenilbutirat, mint farmakológiai chaperon és az endoplazmás retikulum stressz szerepe.

Hasonlóan, mint oly sokszor eredményeink közlését követően igazolták, hogy a fenilbutirat, nem csak hiszton-deacetiláz inhibitor, hanem farmakológiai chaperon is (Yam GH, 2007), és így endoplazmás retikulum stressz csökkentő hatása is van. De azóta derült ki, hogy pl. jelentősen emeli a DJ-1 protein szintjét is, amely szintén hozzájárulhat a neuroprotektív hatáshoz (Zhou W, 2011). Az endoplazmás retikulum stressz vizsgálata mindenképpen fontos, az irodalomban vannak is adatok ezzel

kapcsolatban. Az azonban már most is ismert, hogy a legtöbb neurodegeneratív megbetegedés, ún. konformációs betegség, ami azt jelenti, hogy egy protein (legtöbbször a mutáns) térszerkezete megváltozik, aggregálódik és zárványtestet képez. Az, hogy ez okozza-e a sejt pusztulását, vagy ez csak azoknak a fehérjéknek, amelyek nem képesek az autophagiával lebomlani, egy inaktiválási formája, nem pontosan ismert. A HSP70, mind genetikai, mind farmakológiai úton fokozott expressziója neuroprotektív hatású (Dedeoglu A, 2002), míg deficienciája fokozott érzékenységet eredményez (Donaire V, 2005). Az ún. kis molekulákkal is folynak vizsgálatok, amelyeknek az a célja, hogy a megváltozott konformációja fehérjét felismerjék és elősegítsék a lebontódásukat (Fecke W, 2009). Mi magunk is végeztünk vizsgálatokat egyes heat shock proteinekkel, azonban az eredményeink inkonzulzívok voltak, így közlésre nem kerültek.

3. Az epigenetikai faktorok jelentőségére.

Talán ez az egyik legizgalmasabb kérdés jelenleg ezen a területen. A genetika és a molekuláris biológia fejlődése egyértelművé tette, hogy a leggyakoribb neurodegeneratív betegségek esetén ritkán beszélhetünk a hagyományos mendeli öröklődésű betegségekről. Az ilyen formák csak a betegek néhány százalékában fordulnak elő, azonban számos gén, számos polimorfizmusát, ill. különféle transzkripciós faktorok, reguláló elemek változását hozzák összefüggésbe a jelenleg sporadikusnak tartott formákkal. Habár a környezeti hatások a betegségek kialakulására régebb óta ismertek, maga az epigenetika csak az utóbbi 3-4 évben kerül az érdeklődés előterébe (pl. Kwok JB, 2010). Egyelőre nincs olyan definitívnek tekinthető epigenetikai változás, amely egyértelműen magyarázhatná valamelyik neurodegeneratív betegség kialakulását. Mi magunk most kezdtünk el ezzel foglalkozni, mert megítélésünk szerint számos kérdésre ezek vizsgálatával kaphatunk választ.

4. Az agy egyes területeken eltérően aminosav szintek és az autofágia összefüggése?

A mitokondriális toxinok okozta aminosav-szint eltérések meglepő módon nemcsak azokat az agyterületeket érintették, ahol a toxinok szelektív sejtpusztulást idéznek elő, hanem bár különböző mértékben, de minden vizsgált régiót. A legtöbb esetben azt láttuk, hogy a csökkent aminosav szintek az inzultust követő 12-24 óra elteltével normalizálódnak. Ugyanakkor azt is tudjuk, hogy körülbelül ez az az intervallum, amikor azokban a sejtekben, amelyek érzékenyek a toxinokra elindulnak az apoptotikus folyamatok, amelyek végül a sejt pusztulásához vezetnek. Maga az autofágia kérdésével is nagyon intenzíven foglalkoznak az irodalomban. Jelenleg úgy tűnik, hogy az autofágia folyamatában jelentős szerepet játszó mTOR aktivitását a leucin ill. a glutamin szabályozza (Suzuki T, 2011). Sajnálatos módon, mi nem vizsgáltuk a leucin szint változását, de a glutamint igen. Ha ebből az aspektusból nézzük a kérdést, akkor azt láthatjuk, hogy mind MPTP, mind 3NP adagolást követően a glutamin szint még 12/24 óra elteltével is szignifikánsan alacsonyabb a kéregben, ill. a cerebellumban, de nem a striátumban. Ezek alapján azt gondolhatjuk, hogy kéregben és a cerebellumban is elindul az autofágia, de feltehetően leáll, mivel nem látunk későbbiekben sejtkárosodást.

Az autofágia vonatkozásában mi magunk is kezdtünk vizsgálatokat. Első megközelítésben bizonyos autofágia fokozókat teszteltünk, majd az mTOR polimorfizmust, ill. expressziót vizsgáljuk Parkinson kóros betegekben, ill. rendelkezésünkre álló modellekben.

5. A gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz aktivitáscsökkenés direkt huntington kötődés vagy fokozott autofágia?

Nem tudjuk. Az biztos, hogy a mutáns huntingtin protein (sőt általánosságban minden poliglutamin protein) „ragadós”, azaz számos molekulához képes kapcsolódni, így a GAPDH-hoz is (de a vad típus nem). Másik oldalról az is igaz, hogy transzgenikus Huntington egerekben fokozott GAPDH expresszió észlelhető, különösen a caudatus-putamen neuronjaiban, azokban, amelyek elsődlegesen érintettek ebben a betegségben. A mutáns protein az enzimmel együtt transzlokálódik

a nukleuszba és részt vesz a sejtpusztulásban. Maga az enzim aktivitásáról eltérő adatokat publikáltak (Browne SE 1997, vs Mazzola JL, 2001), amelyek feltehetően az az oka, hogy maga az enzim több kompartmentben is megtalálható és az egyes helyeken mért aktivitást befolyásolhatja a másiké. Ugyanakkor a betegség sejt- és állatmodelljeiben pl. a chaperone indukálta autofágia kompenzatorikus fokozódása észlelhető (Koga H, 2011). Ugyanakkor vannak adatok arra vonatkozólag is, hogy az autophagia gátlódik, így a felhalmozódó aggregátumok hozzájárulhatnak a sejtkárosodáshoz (Harris H, 2011). Az, hogy melyik folyamat milyen mértékben járul hozzá a pathomechanizmushoz az jelenleg még nem állapítható meg.

Még egyszer nagyon köszönöm Professzor Úrnak a bírálatot és a támogatást.

Dr. Klivényi Péter