

## Válasz Dr. Szalay Ferenc az MTA doktora bírálatára

Nagyon köszönöm a részletes elemzését és az elismerő szavakat.

Válaszaim a kérdésekre sorrendben a következők.

1. Az emberi májban is ismertek a regeneráció különböző formái. Májrezekciót illetve részleges májtraszplantációt követően a máj tömege a hepatocyták osztódása révén pótlódik (*Liver Transpl 10: 374-378. 2004.*). Fulmináns májnekrózist követően jól dokumentálták (*Mod Pathol 13: 152-15. 2000.*), hogy az ős/progenitor rendszer aktivizálódik, és ha a beteg elég hosszú ideig túlél, ezek a sejtek képesek pótolni a máj tömegét. A hepatocelluláris karcinómák többsége cirrotikus májban alakul ki, a sebészi terápia főakadálya ebben az esetben a májak rossz regenerációs képessége, aminek pontos magyarázatát még nem ismerjük. (*J Gastroenterol Hepatol 20: 1198-1205. 2005.*)

2. A cirrotikus göbök eredete nem egyértelműen tisztázott, de számos közleményben igazolták (*J Hepatol 39: 357-364. 2003.*, *Hepatology 53:964-973. 2011.*), hogy a Hering kanálisokban elhelyezkedő progenitor sejtek hozzájárulnak az allebenykék kialakulásához. Allison és mtsai elegáns, a mitokondriális DNS elemzésén alapuló technikával végzett kísérletük alapján azt állítják, hogy a göbök többsége klonális eredetű és progenitor sejtekből származik (*Hepatology 51: 1017-26 2010.*).

3. Ezt a kérdést egyetlen közleményben vizsgálták érintőlegesen. Szem melanómákat vizsgálva megállapították, hogy a pigmentáció mértéke fordítottan arányos a VEGF expresszióval, ami azonban nem mutatott összefüggést a tumorok vaszkularizációjával. Ennek alapján azt mondhatjuk, hogy a pigmentációnak nincs hatása a melanómák vaszkularizációjára. (*Br J Ophthalmol 84: 750. 2000.*)

4. A daganat terápia legnagyobb kihívása a metasztázisok kialakulásának és növekedésének megakadályozása. Áttétek legtöbbször olyan szervekben alakulnak ki melyekben az érdenzitás igen magas és mint disszertációmban kiemeltém angiogenezis nem zajlik kísérletes metasztázisok környezetében az ereződés kizárólag a szerv meglévő/módosított ereinek inkorporációjával történik. Az anti-angiogenezis terápiák hatásosságának fokozása tehát nem sok sikert hozhat. Anti-vaszkuláris terápiák alkalmazása járhatna komolyabb sikerrel a mellékhatások fokozódása nélkül, ha sikerülne olyan molekulákat azonosítani, amelyek csak a tumor ereinek felszínén találhatóak. Erre lehet esély, hiszen az gazdaszövet erei jelentősen módosulnak az inkorporáció során. Normál szövetek esetében a vaszkuláris addresszinek feltérképezése már folyamatban van, de ismertek tumor ereken specifikusan előforduló molekulák is. (*Biochem Soc Transact 32: 398. 2004.*)

5. A metasztázisképzés minden lépése támadási pont lehet és közülük bármelyiknek a gátlása a metasztázisok kialakulásának megakadályozásához vezethetne. Sajnálatos módon azonban a daganat észlelésekor a tumorsejtek legtöbbször már megtelepedtek és növekedésnek indultak a célszervben. Ez a tény lehet az oka, hogy a gyógyszerfejlesztés nem fordít elegendő figyelmet metasztázisképzés lépéseit gátló szerek kifejlesztésére. Specifikus metasztázisképzés ellenes terápiáknak mégis lehet létjogosultsága a műtét közben vagy a recidívából illetve másodlagos metasztázisokból később elszabaduló tumorsejtek megtelepedésének megakadályozására. Sajnos ilyen szerek alig vannak kipróbálás alatt. Példaként említhetjük a sejtek motilitását szabályozó c-met receptort gátló szereket, de

preklinikai kísérletek folynak a metasztázis kaszkád szinte minden lépése esetében. (*Fundamental and Clin Pharm* 22: 465. 2008., *Nat Rev Clin Oncol* 8: 325. 2011.)

Minden célpontot felsorolni terjedelmes lenne, ezért példaként említhetjük a tumorsejtek extravazációját gátló antimetabolitokat (flourozott GlcNac) melyeket az endotélsejteken kifejezett ELAM szelektin ligandjának szintézisének gátlására terveztek. Folytathatnánk a sort a kis molekulásúlyú heparinokkal melyekről feltételezik, hogy nem a véralvadás befolyásolásával, hanem a tumorsejtek endotélsejtekhez történő kitapadásának gátlásával fejtik ki hatásukat (*Expert Opin Ther Targets*, 11: 1473. 2007.). Végül, ahogyan azt az előző pontban már említettem, felmerül még a vaszkuláris addresszinek blokkolásának lehetősége, mivel ezek szervspecifikusan fejeződnek ki az endotélsejtek felszínén (*Biochem Soc Transact* 32: 398. 2004.).

Budapest 2013. 08. 22.

Tisztelettel

Paku Sándor  
Tudományos főmunkatárs