

Válasz Dr. Nemes Zoltán az MTA doktora bírálatára.

Köszönöm Nemes Zoltán Professzor Úrnak, hogy elvállalta értekezésem bírálatát. Köszönöm a részletes elemzést és a feltett kérdéseket.

Válaszaim a kérdésekre sorrendben a következők.

1. Az EMA-/CD56+/CD133+ fenotípust humán májminták Hering csatornáin figyeltük meg. Az eredetileg hemopoetikus őssejt markerként számon tartott CD 133-at azóta sokféle szövet és daganattípuson többek között hepato- és cholangiocelluláris karcinómákon is leírták. (*Gastroenterology* 132: 2542-2556. 2007, *Hepatology* 47: 1544-1556. 2008). Miután valószínűnek tartjuk, hogy az őssejtek a hering csatornákban helyezkednek el és ezek a struktúrák, valamint májdaganatok is lehetnek CD133 pozitívak joggal feltételezhetjük, hogy a CD133 pozitív őssejtek szerepet játszanak a májtumorok patogenezisében.

2. Természetesen nem feltétlenül szükséges kiemelni az I. típusú kollagént, hiszen a kötőszövet más kollagéneket (III, V) is tartalmaz, amelyek szintén megfelelő környezetet biztosítanak a kapilláris bimbózáshoz, azonban kollagén I fordul elő a legnagyobb mennyiségben a kötőszövetben. A kapillárisok bimbózásában kiemelkedő szerepet tölt még be a fibrin-fibronektin átmeneti mátrix, amely a sebgyógyulás korai fázisában játszik fontos szerepet, de tumorok környezetében is gyakran előfordul (*Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 :a006544. doi: 10.1101).

3. Az általunk kötőszöveti kollagén kimutatásához használt antitest majdnem 100%-ban csak a kollagén I-et ismeri fel (Chemicon, Cat no: AB765P) és intenzíven festette az erek lumenében futó kollagén kötegeket, tehát a kötegek nagyrészt I-es típusú kollagénből épülnek fel.

4. Az alkalmazott antitest specificitása alapján (lásd 3. pont) azt mondhatjuk, hogy a simaizom aktin-expresszáló sejtek által termelt mátrix I-es típusú kollagént is tartalmaz.

5. Az endotélsejteken kívül az érképződés gátlásának legfontosabb célpontja a pericita mely szintén termel bazális membrán komponenseket és az erek stabilizálásában vesz részt. A periciták a PDGFR- β receptoron keresztül támadhatók elsősorban kis molekulású tirozin kináz gátló szerekkel. A periciták elvesztése az endotélsejtek apoptózisához és az érhálózat felbomlásához vezet (*Blood* 121: 5192-202. 2013).

Az általunk leírt májmetasztázisokban található kötőszövetes oszlopokat felépítő simaizom aktin pozitív sejtek, melyek kollagént termelnek is lehetnek terápia célpontjai. Ezekben az oszlopokban található erek ugyanis nem rendelkeznek pericita borítással stabilitásukat feltehetően a simaizom aktin-expresszáló sejtek és a kötőszöveti kollagén biztosítja. Ennek kapcsán felmerült, hogy a kötőszövet képződésének illetve lerakódásának megakadályozása ezeknek az oszlopoknak az összeesését és így a vérellátás megszűnését okozhatja. Végeztünk is kísérleteket melyekben a kollagén szintézist illetve a kollagén molekulák közötti keresztkötések kialakulását gátló szerekkel kezeltük a metastázisokat hordozó állatokat, de ily módon a daganatok növekedését nem sikerült gátolni.

Budapest 2013. 08. 22.

Tisztelettel

Paku Sándor
Tudományos főmunkatárs