



## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*  
☒1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax.1 224-8620 Web:www.oncol.hu

### *Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály*

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

## OXIDATÍV STRESSZ és REDOXIJELÁTVITEL

Betekintés a redoxibiológia molekuláris világába

Dr. Nagy Péter MTA Doktori értekezés

### Válasz Arányi Péter Professor Úr bírálatára

Szeretném megköszönni Arányi Péter Professor Úrnak a részletes és konstruktív bírálatát, az általa legfontosabbnak tartott tudományos eredményeimnek a csoportba foglalását és a megfogalmazott értékes kritikáit, észrevételeit és kérdéseit, melyekre az alábbiakban pontokba szedve válaszolok:

#### 1) Kritikai észrevétel:

"Nagy Péter disszertációja kétarcú mű: valahol a részletes doktori értekezés és a tézisek között helyezhető el. Az átlagosnál jóval több kísérleti eredményt ismertet részletesen, ugyanakkor a módszereket nem mutatja be, lényegében terjedelmi korlátokra hivatkozva. Márpedig a módszertani repertoár igen széles: reakciókinetikai, gyorskinetikai, műszeres analitikai kémiai metodikákat éppúgy alkalmaz, mint a molekuláris biológia vagy a sejtbológia eszköztárát: legyen az sejttenyésztés, fehérje izolálás, pontmutánsok klónozása, PCR elemzés, ligand dokkolása fehérjéhez, vagy proteomikai analízis. (A felsorolás koránt sem teljes.) Ugyanakkor az adatok kiértékeléséhez és modellalkotáshoz részben saját fejlesztésű programokat használt. Az opponens természetesen nincsen otthon mindezen módszerek használatában, még kevésbé kritikai értékelésükben, ezért munkámat nagyon megnehezítette, hogy a módszerek leírását még vázlatosan sem lehetett a disszertációban megtalálni."

"A módszerek ismertetésének teljes hiánya, amint azt már a bevezetőben is említettem, a dolgozat értékelését jelentősen nehezíti, különös tekintettel arra, hogy az eredeti közleményeket nem kell benyújtani a disszertáció mellé, tehát adott esetben azokat külön kellett megszereznem."

#### Válasz:

Köszönöm a kritikai észrevételt. Mentségemre szolgáljon, hogy részletesen tanulmányoztam a dolgozat formai követelményeivel szemben állított kritériumrendszert, amely valóban tartalmazza azt a kitéletet, hogy meg kell adni a módszerek leírását. Ezt nagyon nehéz kritériumnak találtam, lévén, hogy kutatómunkám során - ahogy azt a bíráló is felsorolja - különböző módszerek sokaságát használtam, melyek részletes ismertetése jelentős terjedelmű lett volna, ami a dolgozat érdemi részét talán háttérbe szorította volna. Ezért ebben a kérdésben több, nálam tapasztaltabb, kollégámhoz fordultam tanácsért. Összességében azt a tanácsot kaptam, hogy elsősorban az eredmények bemutatására koncentráljak. Bár a dolgozathoz kapcsolódó közleményeim kimerítően tárgyalják az alkalmazott kísérleti módszereket, belátom, hogy ezt a fejezetet a nagyon részletes és az általam használt nagyon rövid bemutatás között elhelyezkedő terjedelemben kellett volna tárgyalni. Mindezek alapján a bírálóm kritikai észrevételét tisztelettel elfogadom.





## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c., FRCS*  
☒ 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax. 1 224-8620 Web: www.oncol.hu

### *Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály*

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

#### 2) Kritikai észrevétel:

"Ezt a hibát különösen súlyosnak kell értékelnem a fent említett perszulfid meghatározási módszer esetében, amit Nagy Péter és munkatársai dolgoztak ki és állítása szerint validáltak. A módszer fontosságára való tekintettel a validálás részleteit hozzáférhetővé kellett volna tenni a bírálók számára. Az irodalomjegyzék szerint a dolgozat beadásakor a vonatkozó közlemény még meg sem jelent. "

#### Válasz:

Köszönöm a bírálónak ezt a megjegyzését, amely egyértelműen rávilágít arra, hogy a kutatócsoportomban kidolgozott perszulfid detektálási módszert fontosnak tartja. A dolgozat benyújtásakor ez a közlemény még valóban nem jelent meg, de az MTA doktori cím megszerzésére irányuló beküldött pályázati csomagban - az általam 5 legfontosabbnak tartott közlemény egyikeként - teljes terjedelmében (a mellékletekkel együtt), nyomtatott és elektronikus formában is benyújtásra került.

#### 3) Kritikai észrevétel:

"Szerkesztési probléma továbbá a következő: az ábrák aláírásait folytatólagosan és a törzsszöveggel azonos méretben és stílusban gépelte a szerző, azok sok esetben két oldalon helyezkednek el és a törzsszöveggel összeolvadva jelennek meg. Ez rendkívül zavaró. "

#### Válasz:

Az ábrák aláírásait valóban a törzsszöveggel megegyező formátumban gépeltem. A törzsszöveggel való összeolvadást azzal próbáltam megakadályozni, hogy az ott alkalmazott 1,5-es sorközök helyett az ábrafeliratoknál szimpla sorközöket használtam. Újra felütve az értekezést, belátom, hogy ennek ellenére valóban nem különül el eléggé a két szövegrész, ezért más - például dőlt - betűformátum alkalmazása szerencsésebb lett volna.

#### 1) Kérdés:

"A dolgozat 4.2.2 és 4.2.3 fejezete részletesen foglalkozik a hipohalogénessavak képződésével és reakcióival, ezek között külön részletesen a HOSCN-nel is. Ennek képződése rodanid ionok jelenlétét feltételezi. Van-e a hipotiocianát reakcióinak tényleges biológiai jelentőségük? Milyen körülmények között jelennek meg, vagy képződnek rodanid ionok a neutrofil fagocitákban, ahol a 3. séma szerint belőlük mieloperoxidáz enzimmel, pontosabban az ún. Compound I-gyel reagálva HOSCN keletkezhet?"

#### Válasz:

A neutrofilok fagoszómas terében, ahol a betolakodó mikroorganizmusok pusztítása folyik, nagy valószínűséggel a rodanid ionok koncentrációja - ezáltal a hipotiocianit hipoklórossavhoz viszonyított mikroorganizmus ölő szerepe is - elenyésző. Ennek ellenére az eozinofil peroxidáz illetve laktoperoxidáz enzimeknek biológiai környezetben bizonyítottan meghatározó szubsztrátja a SCN<sup>-</sup>. A keletkező HOSCN-t az eozinofilok a nagyobb betolakodók - mint például férgek és egyéb paraziták - pusztítására, a laktoperoxidáz enzim pedig többek között az anyatej fertőtlenítésére használja (1). Továbbá, a mieloperoxidáz





## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c., FRCS*  
☒ 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax. 1 224-8620 Web: www.oncol.hu

### Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

enzimnek számos fiziológiai és patofiziológiai tulajdonsága ismeretes, amelyek nem a fagoszómás téren belül, hanem a véráramba való oxidáló ágenst termelő képességéhez rendelhetők. Ilyenek például az úgynevezett NET-ózis következtében a neutrofil DNS szálakhoz tapadt MPO antibakteriális viselkedése (2) vagy az érfalhoz kitapadt MPO kardiovaszkuláris megbetegedésekben vagy iszkémia-reperfüzióban betöltött patofiziológiai hatásai (3). Ezeknél a folyamatoknál a véráramban található  $SCN^-$  szint és az a tény, hogy az MPO által katalizált  $SCN^-$  oxidáció termodinamikailag és kinetikailag is kedvezőbb a  $Cl^-$  oxidációnál (4), várhatóan azt eredményezi, hogy a nagy mennyiségű kloridion jelenlétének ellenére a  $SCN^-$  ion is meghatározó MPO szubsztrát (5, 6). Ez különösen jelentős dohányosok esetében, ahol a  $SCN^-$  szint a dohányfüstből származó  $CN^-$  detoxifikálásának köszönhetően többszöröse a nemdohányzók vérében mértnél (7). Az enzimatis  $SCN^-$  oxidáció mellett kutatásaink arra is rávilágítottak, hogy a peroxidáz enzimek által termelt HOCl illetve HOBr is nagyon gyorsan és effektíven reagál  $SCN^-$  ionokkal azokat HOSCN-é oxidálva (8, 9), amely mára egy széles körben elfogadott másodlagos módja a HOSCN biológiai környezetben való képződésének (10).

#### 2) Kérdés:

"Több helyen utal arra, hogy a szulfidok jelátvitelben játszott szerepe révén túltermelésük, vagy hiányuk is szerepet játszhat igen különböző betegségek patomechanizmusában. Következésképpen szulfidok bevétele, vagy fordított esetben szintézisük gátlása új megközelítést jelenthet a terápiában. Szabó Csaba már 2007-es közleményében 4 preklinikai, illetve klinikai fázis I.-ben lévő gyógyszerjelöltre utal. Nagy Péter dolgozatának záró fejezetében a CBS/CSE enzimeket mint a rákkutatás potenciális gyógyszercélpontjait említi. Ismeretes-e olyan, a szulfid szint szabályozásán keresztül ható gyógyszerjelölt, ami jelenleg is fejlesztés alatt áll? Ha igen, a fejlesztés melyik fázisában van a leginkább előrehaladott molekula és mi a megcélzott indikáció?"

#### Válasz:

A szulfidok túltermelésének és hiányának különböző betegségek patomechanizmusában játszott szerepére azóta megjelent egy összefoglaló közlemény a Nature Reviews Drug Discovery folyóiratban (11). A szerzők ebben a közleményben számos pre-klinikai stádiumban lévő és 3 darab fázis vizsgálatokban szereplő gyógyszert tárgyalnak. A trimebutin 3-tiokarbamoilbenzénszulfonát (GIC-1001) vastagbél tükrözés alatti fájdalomcsillapító hatása kapcsán jelenleg fázis II vizsgálat alatt áll (Gicare Pharma). A szulfán kén tartalmú (dőntően elemi ként tartalmazó) orvosi tápszernek a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél infarktus utáni jótékony hatásaira vonatkozóan (szívműködés serkentő, infarktus méret csökkentő, gyulladáscsökkentő, érzékszervi serkentő és oxidatív stresszt ellensúlyozó) jelenleg szintén fázis II vizsgálatok folynak (SulfaGENIX). Az AntibeTherapeutics vezető gyógyszerjelöltje, az ATB-346, pedig egy szulfid donor csoportot tartalmazó naproxen alapú nem-szteroid gyulladáscsökkentő szer, amelynél a naproxennél jól ismert gasztrointesztinális mellékhatások nem jelentkeznek. Ez a készítmény sikeresen zárta a fázis II vizsgálatokat oszteoarthritisz által kiváltott krónikus gyulladást csökkentő hatására vonatkozóan.





## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*  
☒1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax.1 224-8620 Web:www.oncol.hu

### *Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály*

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

Továbbá, érdekességképpen szeretném megjegyezni, hogy kutatócsoportunk a szulfidnak a daganatos megbetegedések kialakulásában, a tumorprogresszióban és az onkológiai terápiák hatékonyságában illetve mellékhatásaiban betöltött szerepeire fókuszál. Több daganattípusban folytatunk előrehaladott vizsgálatokat. A közelmúltban jelent meg például egy közleményünk a szulfidnak a tüdődaganatok kifejlődésében játszott szerepére vonatkozóan, az EXOG mitokondriális DNS javító fehérje aktiválásán keresztül (12). A daganatsejtekben jelenlévő fokozott szulfidtermelés gátlása a daganatsejtek kemoterápiára való érzékenyítését eredményezte, ami ígéretes lehet a terápiák hatékonyságának növelése szempontjából. A tüdő karcinóma projektet Szabó Csaba Professzor Úr indította el és mi az Ő megkeresésére kapcsolódtunk be az együttműködésbe. A többi, jelenleg is futó daganatpatológiai irányultságú projektünket mi indítottuk el.

#### 3) Kérdés:

"A GAPD enzim működését 2 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> jelenlétében 60 percen át inkubálva megállapította, hogy a NADPH/NADP<sup>+</sup> arány lényegében nem csökken vad típusú GAPD-t expresszáló élesztőben, míg C156S, vagy Y314F mutáns esetében, amely mutánsok glikolitikus aktivitása érintetlenül megvan, ez az arány jelentősen lecsökken. Ebből arra a következtetésre jutott, hogy a GAPD „redoxi kapcsoló”-ként működik abban az esetben, ha az oxidatív terhelés egy bizonyos szintet meghalad. Modellje szerint ilyen körülmények között az aktív centrumban elhelyezkedő C152 oxidálódik, aminek következtében a glikolízis leáll, helyette a pentóz-foszfát útvonalon keresztül bomlik le a glükóz NADPH termelés mellett, segítve az oxidatív stressz elleni védelmet. Ezt a gondolatmenetet az élesztő növekedési görbéje is alátámasztja. Megállapítom azonban, hogy a fenti mechanizmus merőben szokatlan, nemcsak amiatt, hogy ugyanazon cisztein oldalláncnak így kettős funkcionális szerepe van, amint arra Nagy Péter következtet, hanem sokkal inkább azért, mert a glikolízisnek és a pentóz foszfát útvonalnak is egyébként jól ismert szabályozó enzimeik vannak: a glikolízis szabályozó enzime a foszfofruktokináz, tehát nem a GAPD, a pentóz foszfát útvonalé pedig a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz, amit a NADPH gátol, a NADP<sup>+</sup> pedig aktivál. Kissé hosszasan elővezetett kérdésem most már a következő: Nem gondolja-e Nagy Péter, hogy kísérleti eredményeit inkább a kísérlet körülményei, azaz a viszonylag magas H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koncentráció, és a választott inkubációs idő magyarázza, esetleg az az élesztő törzs, amiben a NADPH/NADP<sup>+</sup> arány alapállapotban 1-hez van közel (legalábbis ez látszik a 75. D ábrán), míg például patkány májban ettől több nagyságrenddel eltér? "

#### Válasz:

Köszönöm ezt a gondolatébresztő és nagyon releváns észrevételt, kérdést. Természetesen igaz, hogy a glikolízis elsődleges szabályozó enzime a foszfofruktokináz, hiszen ez az első gyakorlatilag irreverzibilis és egyben sebesség-meghatározó lépése a folyamatnak. Többek között ennek az enzimnek az aktivitását szabályzó poszttranszlációs módosulásait befolyásolja a hasnyálmirigy által termelt inzulin vagy glükogén a magas vagy alacsony vércukorszint következtében, azok ellensúlyozására. Az is igaz, hogy a pentóz-foszfát útvonal meghatározó szabályozó csomópontja a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PD) enzim, amely a:





## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*  
☒ 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax.1 224-8620 Web:www.oncol.hu

### Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008



reakció katalizálásával biztosítja a megfelelő mennyiségű NADPH-t, amely a sejtek redukáló arzenáljának az elektronforrása. Mindezek fényében nem meglepő, hogy az oxidatív stressz elleni védelemben ennek az útvonalnak meghatározó szerep jut (13).

Fontos azonban kiemelni azt is, hogy számos tanulmány rávilágít a glikolízis és a pentóz-foszfát útvonal egymástól nem független működésére. Különösen fontos a bíráló okfejtése szempontjából az a tény, hogy a glikolízis gátlása a pentóz-foszfát útvonal aktiválásához vezet. Jó példa erre a piruvát-kináz és a triózfoszfát-izomeráz enzimek inhibíciója által indukált pentóz-foszfát útvonal aktivitás, NADPH termelés és az oxidatív stresszel szembeni ellenálló képesség növekedése (14, 15). Ebbe a sorba beleillik az a megfigyelésünk is, miszerint a redox szempontból érzéketlen, de glikolitikus aktivitásukat teljesen megőrző GAPDH pontmutánsokat expresszáló élesztő törzs nem tud az oxidatív stressz hatásának ellensúlyozásához megfelelően adaptálódni. Az a megfigyelés, hogy ezekben a törzsekben a NADPH/NADP<sup>+</sup> arány a vad típushoz képest szignifikánsan lecsökkent peroxid kezelés hatására, vezetett az általunk javasolt adaptációs mechanizmus felállításához. Ahogy azt a bíráló is részletezte, azt javasoltuk, hogy a GAPDH oxidatív blokkolásának hatására felhalmozódik a glükóz-6-foszfát (G6P), amit a G6PD tud hasznosítani. Ezáltal a pentóz-foszfát útvonal aktiválódik, ami magyarázhatja a megnövekedett NADPH termelődést.

Fontos azt is kiemelni, hogy a transzkripció vagy transláció vezérelte sejtadaptációs folyamatok hosszú percekig vesznek igénybe, amely oxidatív stressz helyzetben nem elegendő a sejtek védelmére, hiszen az erélyes oxidálószerkezetek másodpercek alatt nagyon komoly enzimmkárosító hatást fejtenek ki. Ezért a pentóz-foszfát útvonal oxidatív stressz alatti szabályozása elfogadottan enzimek poszttranszlációs módosulatai által zajlik (13). Egy nagyon érdekes tanulmány (amelyik a mi vonatkozó közleményünk után jelent meg), gyors mintavételre alkalmas tömegspektrometria módszer segítségével, az eddigi legrövidebb időskálán tudta vizsgálni bőrsejtekben a pentóz-foszfát útvonal peroxid által indukált aktiválását (16). A közlemény rávilágít arra a fontos tényre, hogy az adaptáció másodpercek kérdése, de érdekes módon az általunk javasolt mechanizmus alapján várható glikolitikus intermedierek felhalmozódását nem tapasztalták. Továbbá, a G6PD aktivitását (de-acetiláció vagy fehérje-fehérje kölcsönhatás által) szabályzó enzimek csendesítése sem volt hatással a pentóz-foszfát útvonal peroxid által indukált aktiválására. A jelenlegi helyzet szerint ezért a legelfogadhatóbb magyarázat a fent említett széleskörű észlelésekre az 1935-ben felfedezett, és a bírálóm által is említett, G6PD - NADPH általi inhibíciója mellett a következő modell:

A glikolitikus enzimek blokkolásának hatására a glükoneogenezis révén a pentóz-foszfát útvonal gliceraldehid 3-foszfát (G3P) és fruktóz 6-foszfát (F6P) termékei G6P-vé alakíthatók vissza. Továbbá, a pentóz-foszfát útvonal nem oxidatív ága az oxidatív ág termékeit F6P-re és G3P-re konvertálja. Mindezek alapján a glükoneogenezis és a nem oxidatív pentóz-foszfát ág együttműködésének eredményeképp a következő sztöchiometria vezethető le:







## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kúster Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*  
☒ 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax. 1 224-8620 Web: www.oncol.hu

### *Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály*

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

Tehát a modell szerint egy ciklusban a 6 G6P-ből 1 oxidációja teljesen végbemegy CO<sub>2</sub> képződésig, 5 pedig visszanyerhető, hogy újra belépjen a következő ciklusba, ezáltal a pentóz-foszfát út NADPH termelő kapacitását nagymértékben megnövelve (17).

A bíráló által észrevételezett „szokatlanul magas H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> koncentráció” azzal magyarázható, hogy az emlős sejtekhez képest az élesztő sejtfa hatékonyabb védelmet nyújt a hidrogén-peroxid ellen, ezért általánosságban nagyobb koncentrációt kell alkalmazni az emlős sejtekhez hasonló hatások eléréséhez. Jól mutatja ezt a 75c ábra is, miszerint 2 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mellett a sejtek > 60% túlél.

Egyetértek a bírálóval abban, hogy az általunk választott inkubációs idő a fent említett gyors adaptációs modell tekintetében valóban hosszú. Azonban a gyors adaptáció mellett azt is érdemes megemlíteni, hogy a fokozott oxidatív stressz hatás jelenlétében a pentóz-foszfát útvonalon termelt NADPH várhatóan gyorsan elhasználódik a tioredoxin reduktáz-tioredoxin rendszeren keresztül a peroxid redukció frontvonalában álló peroxiredoxinok redukálására.

Igaz az is, hogy a patkány májban a NADPH/NADP<sup>+</sup> arány lényegesen eltér az általunk használt élesztő vonalban mértnél (amely azonban megegyezik az irodalomban található értékkel (18, 19)), meg kell azonban jegyezni, hogy a hasnyálmirigy szövetben ez az arány az élesztőhöz hasonlóan szintén 1:1-hez közeli (20). Azt is fontos hangsúlyozni, hogy a mért NADPH/NADP<sup>+</sup> arány a teljes sejtre vonatkozik és az erősen redukáló citoplazmában ez az arány lényegesen nagyobb (19). A nagyobb NADPH/NADP<sup>+</sup> arány esetén a sejtek, glikolízis gátlásán keresztül megvalósuló, adaptációja később, potenciálisan nagyobb peroxid terhelés mellett várható.

Összefoglalva, az a következtetés, hogy élesztőben a GAPDH oxidatív érzékenysége összefüggésbe van a sejtek oxidatív stresszre való érzékenységevel, meglátásom szerint a kísérleteink alapján megalapozott. Továbbá az irodalomban található tanulmányok ismeretében az is jól körüljárt, hogy oxidatív stressz hatására a sejtek adaptációs mechanizmusának egy eleme a pentóz-foszfát út aktivációja és a NADPH termelés növekedése a redukáló enzim kaszkádok hatékonyságának fokozására. A pentóz-foszfát út aktiválása és a glikolitikus enzimek gátlása (köztük a legjobban alátámasztott a GAPDH oxidatív inaktiválása) között is meggyőző összefüggések vannak, amely folyamatok az adaptációs időskálával korrelálnak. A glikolízist és a pentóz-foszfát utat szabályzó mechanizmusok nemcsak nagyon sokrétűek (ahogy arra a bíráló felhívja a figyelmet), de több ponton össze is fonódnak. Ezen folyamatok molekuláris mechanizmusainak mélyebb megismerése ezért elengedhetetlen az általuk hordozott nagyon ígéretes terápiás lehetőségek kiaknázásának tekintetében.



**ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET**

**National Institute of Oncology**

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*

☒1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax.1 224-8620 Web:www.oncol.hu

***Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály***

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

Végezetül szeretném még egyszer megköszönni Arányi Péter Professzor Úrnak a nagyon hasznos, segítő szándékú észrevételeit, a kutatásainkat nagyban segítő kérdéseit és a tudományos munkám pozitív megítélését.

Budapest, 2016. november 18.

Tisztelettel:

Dr. Nagy Péter  
tudományos osztályvezető





## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*  
☒1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax.1 224-8620 Web:www.oncol.hu

### *Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály*

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

#### A válaszokban felhasznált irodalom

1. H. B. Dunford, *Heme Peroxidases*. (John Wiley, New York, 1999).
2. H. Parker, A. M. Albrett, A. J. Kettle, C. C. Winterbourn, Myeloperoxidase associated with neutrophil extracellular traps is active and mediates bacterial killing in the presence of hydrogen peroxide. *J. Leukoc. Biol.* **91**, 369-376 (2012).
3. C. Nussbaum, A. Klinke, M. Adam, S. Baldus, M. Sperandio, Myeloperoxidase: a leukocyte-derived protagonist of inflammation and cardiovascular disease. *Antioxid. Redox Signaling* **18**, 692-713 (2013).
4. P. G. Furtmuller, U. Burner, C. Obinger, Reaction of myeloperoxidase compound I with chloride, bromide, iodide, and thiocyanate. *Biochemistry* **37**, 17923-17930 (1998).
5. C. J. van Dalen, M. W. Whitehouse, C. C. Winterbourn, A. J. Kettle, Thiocyanate and chloride as competing substrates for myeloperoxidase. *Biochem. J.* **327** ( Pt 2), 487-492 (1997).
6. M. J. Davies, C. L. Hawkins, D. I. Pattison, M. D. Rees, Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid. Redox Signaling* **10**, 1199-1234 (2008).
7. P. E. Morgan, D. I. Pattison, J. Talib, F. A. Summers, J. A. Harmer, D. S. Celermajer, C. L. Hawkins, M. J. Davies, High plasma thiocyanate levels in smokers are a key determinant of thiol oxidation induced by myeloperoxidase. *Free Radic. Biol. Med.* **51**, 1815-1822 (2011).
8. P. Nagy, J. L. Beal, M. T. Ashby, Thiocyanate is an efficient endogenous scavenger of the phagocytic killing agent hypobromous acid. *Chem. Res. Toxicol.* **19**, 587-593 (2006).
9. M. T. Ashby, A. C. Carlson, M. J. Scott, Redox Buffering of Hypochlorous Acid by Thiocyanate in Physiologic Fluids. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 15976-15977 (2004).
10. D. I. Pattison, M. J. Davies, Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases. *Curr Med. Chem.* **13**, 3271-3290 (2006).
11. J. L. Wallace, R. Wang, Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat. Rev. Drug Discovery* **14**, 329-345 (2015).
12. B. Szczesny, M. Marcatti, J. R. Zatarain, N. Druzhyzna, J. E. Wiktorowicz, P. Nagy, M. R. Hellmich, C. Szabo, Inhibition of hydrogen sulfide biosynthesis sensitizes lung adenocarcinoma to chemotherapeutic drugs by inhibiting mitochondrial DNA repair and suppressing cellular bioenergetics. *Sci. Rep.* **6**, 36125 (2016).
13. A. Stincone, A. Prigione, T. Cramer, M. M. Wamelink, K. Campbell, E. Cheung, V. Olin-Sandoval, N. M. Gruning, A. Kruger, M. Tauqeer Alam, M. A. Keller, M. Breitenbach, K. M. Brindle, J. D. Rabinowitz, M. Ralser, The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol. Rev.* **90**, 927-963 (2015).





## ORSZÁGOS ONKOLÓGIAI INTÉZET

National Institute of Oncology

Főigazgató Főorvos: *prof. dr. Kásler Miklós Ph.D., DSc., dr.h.c.,FRCS*

☒1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. ☎: (+36 1) 224 8600, Fax.1 224-8620 Web:www.oncol.hu

### *Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály*

Osztályvezető: *Dr. Nagy Péter*

☎: (+36 1) 224-8787

EN ISO 9001:2008

14. N.-M. Grüning, D. Du, M. A. Keller, B. F. Luisi, M. Ralser, Inhibition of triosephosphate isomerase by phosphoenolpyruvate in the feedback-regulation of glycolysis. *Open Biol.* **4**, 130232 (2014).
15. N.-M. Grüning, M. Rinnerthaler, K. Bluemlein, M. Mülleder, Mirjam M. C. Wamelink, H. Lehrach, C. Jakobs, M. Breitenbach, M. Ralser, Pyruvate Kinase Triggers a Metabolic Feedback Loop that Controls Redox Metabolism in Respiring Cells. *Cell Metab.* **14**, 415-427 (2011).
16. A. Kuehne, H. Emmert, J. Soehle, M. Winnefeld, F. Fischer, H. Wenck, S. Gallinat, L. Terstegen, R. Lucius, J. Hildebrand, N. Zamboni, Acute Activation of Oxidative Pentose Phosphate Pathway as First-Line Response to Oxidative Stress in Human Skin Cells. *Mol. Cell* **59**, 359-371 (2015).
17. T. P. Dick, M. Ralser, Metabolic Remodeling in Times of Stress: Who Shoots Faster than His Shadow? *Mol. Cell* **59**, 519-521 (2015).
18. N. Brandes, H. Tienson, A. Lindemann, V. Vitvitsky, D. Reichmann, R. Banerjee, U. Jakob, Time line of redox events in aging postmitotic cells. *eLife* **2**, e00306 (2013).
19. J. R. Zhang, A. ten Pierick, H. M. van Rossum, R. M. Seifar, C. Ras, J. M. Daran, J. J. Heijnen, S. A. Wahl, Determination of the Cytosolic NADPH/NADP Ratio in *Saccharomyces cerevisiae* using Shikimate Dehydrogenase as Sensor Reaction. *Sci. Rep.* **5**, (2015).
20. M. Diaz-Flores, M. A. Ibanez-Hernandez, R. E. Galvan, M. Gutierrez, G. Duran-Reyes, R. Medina-Navarro, D. Pascoe-Lira, C. Ortega-Camarillo, C. Vilar-Rojas, M. Cruz, L. A. Baiza-Gutman, Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and NADPH/NADP<sup>+</sup> ratio in liver and pancreas are dependent on the severity of hyperglycemia in rat. *Life Sci.* **78**, 2601-2607 (2006).