

Intervju s Dimitrijem Kraincom

Pećina, Marko; Damjanov, Ivan

Source / Izvornik: **Mef.hr, 2023, 42, 90 - 94**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:277881>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



Svjetski priznati alumni Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Poštovane čitateljice i poštovani čitatelji, u našem časopisu možete nastaviti pratiti rubriku *Illustrissimi alumni Facultatis Medicae Zagrabienensis*. Ljubaznošću i zalaganjem prof. dr. sc. Ivana Damjanova, i u ovome broju bit će vam predstavljeni svjetski priznati diplomanti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji žive i djeluju u inozemstvu.

Intervju vodio i preveo na hrvatski jezik: Dr. Ivan Damjanov, Emeritus Professor of Pathology The University of Kansas School of Medicine, Kansas City, KS, USA, e-mail: idamjano@kumc.edu

Za uredništvo: akademik Marko Pečina; lektura i tehničko uređenje: Branko Šimat

Dr. sc. Dimitri Krainc, dr. med.



Predstojnik Odjela za neurologiju Ken i Ruth Davee
Direktor Simpson Querrey Centra za Neurogenetiku
Aaron Montgomery Wardov profesor neurologije, neurokirurgije i neuroznanosti
Feinbergov Medicinski Fakultet
Sveučilište Northwestern, Chicago, Illinois

1. Gdje si odrastao?

Odrastao sam u Celju, u Sloveniji.

2. Čega se sjećaš iz srednje škole?

Sjećam se da je bilo mnogo gradiva i da su profesori bili vrlo strogi! Bio sam dobar đak, ali su me mnogo više privlačili sport i djevojke. Na kraju je ipak sve dobro svršilo: našao sam svoju buduću suprugu, a i košarke sam se naigrao.

3. Kako si se odlučio za studij medicine?

U srednjoj školi prvotni mi je plan bio da postanem profesionalni košarkaš. No to se nije ostvarilo, na svu sreću. Medicina me privukla kao struka u kojoj imaš prilike raditi s ljudima, što mi se činilo

mного bolje nego raditi cijeli život primjerice sa strojevima. Ujedno sam želio naučiti o ljudskome tijelu, a možda jednoga dana i pronaći neki lijek protiv opakih bolesti. Drugim riječima, bilo je nekoliko razloga za tu odluku. Ujedno sam pri tome isključio neke druge studije, što mi je smanjilo izbor i još čvršće me usmjerilo prema medicini. Još i danas se vodim principom da najprije odlučim o tome što neću učiniti, te na taj način dođem postupno do konačne odluke i opredijelim se za ono što stvarno hoću (Slika 1).

4. Kako su ti se sviđjeli pretklinički predmeti na Šalati? Tko su ti bili omiljeni profesori iz toga vremena?

Prvu sam godinu studija medicine završio u Ljubljani. Na nagovor moje majka, koja se rodila u Zagrebu, gdje je i odrasla, nakon prve sam godine studija prešao u Zagreb. Tako sam drugu godinu studija započeo na Šalati. Da nisam tada prešao u Zagreb, uvjeren sam da ne bih postigao sve ono što jesam. Bila mi je to vjerojatno najbolja odluka u životu.

U Zagrebu sam uživao u nastavi, a tome su svakako doprinijeli i moji ondašnji profesori. Volio sam ih gotovo sve. Većinom su bili "nastavnici staroga kova", ali uvijek dragi, uvijek dostupni, učeni i predani svome poslu. Naveo bih samo neke koji su mi do danas ostali u



Slika 1. Iz mlađih dana kad se još nisam bavio medicinom.

najljepšoj uspomeni: Nikša Pokrajac, Filip Čulo, Bosiljka Durst-Živković, Zdravko Lacković, Ivica Kostović.

5. Koji su ti bili omiljeni predmeti na kliničkim godinama studija?

Klinička nastava mi se nije toliko sviđala, jer je naglasak bio više na teoriji i memoriziranju nepotrebnih detalja nego na primjeni našega novostečenog znanja u medicinskoj praksi i pri obradi bolesnika.

Ipak, ako me pitaš da izdvojim neke od mojih omiljenih kliničara, na prvom bih mjestu naveo profesora Borisa Labara. Impresionirao je sve nas svojim znanjem i intelektom, a bio je i vrstan i brižan liječnik praktičar. Bio je poznat po tome što se brinuo za mlađe liječnike, a i za nas studente, koji smo ga obožavali.

Time što sam ga izdvojio znam da sam možda nepravedan prema svima onima drugima koji su doprinijeli mojemu kliničkom obrazovanju. A bilo ih je mnogo – i svima sam im zahvalan. A to što ih ne spominjem poimence, za to se ispričavam.

6. Uz obvezne se predmete i kliničke turnuse, jesi li si u to vrijeme bavio još kakvim ekstrakurikularnim aktivnostima?

Da, radio sam dosta vremena u laboratoriju profesora Lackovića. On je bio stvarni znanstvenik, volio je i živio za znanost, a usto je uvijek bio spreman prihvatiti u svoj laboratorij nas studente. U laboratoriju je bila vrlo ugodna atmos-



Slika 2. Kao student na Prvoj jugoslavenskoj konferenciji o neurobiologiji Neurotransmitori u zdravlju i bolesti, Zagreb, 1986.

fera, idealna za druženje s drugim članovima njegove grupe. Uvijek su nas lijepo prihvaćali, pomagali nam i poticali da što više napredujemo. Sudjelovali smo i na brojnim njihovim radnim sastancima i slušali s njima brojna predavanja pozvanih gostiju. Bilo mi je jako lijepo (Slika 2). Zahvalan sam profesoru Lackoviću jer mi je on pomogao da započnem svoju znanstvenu karijeru i uputio me u neuroznanost.

7. Jesi li imao konkretne planove za svoj profesionalni život nakon diplome?

Dok sam još studirao, proveo sam jedno ljeto u Sjedinjenim Američkim Državama. Radio sam u laboratoriju Dr. Nortona Neffa, s kojim je profesor Lacković radio neko vrijeme na NIH-u u Bethesda. Nakon diplome i stažiranja u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Rebru, vratio sam se u laboratorij Dr. Neffa kako bih završio projekt na kojem sam radio kao student. Nakon toga sam prešao u Boston, gdje sam ostao na Harvardu 22 godine.

8. Kad si odlučio specijalizirati neurologiju?

Klinička neurologija privlačila me od mojih prvih susreta s tom granom medicine. Bolesnici koji su patili od teških neuroloških bolesti dojmili su me se dok sam još bio student. Tada sam prvi put pomislio da bih možda mogao provesti život tražeći lijekove za te neizlječive bolesti koje sam doživljavao kao zagonetke iz detektivskih romana. Uživao sam u rješavanju tih kliničkih zagonetki, a i danas razmišljam o brojnima koje susrećem u bolnici.



Slika 3. Profesor Zdravko Lacković, moj prvi mentor.

9. Neurologiju si specijalizirao u Bostonu, u Massachusetts General Hospital (MGH), koja je dio Sveučilišta Harvard. Čega se sjećaš iz toga razdoblja svojega života?

To su bile prekrasne godine. Radio sam s najboljim svjetskim kliničarima, koji su me učili tajnama neurologije. Još se i danas sjećam nekih njihovih riječi i uzrečica, savjeta i preporuka, te tzv. kliničkih bisera. Predivno mi je bilo odrastati u takvoj sredini. Neki od njih bili su i moji znanstveni mentori – oni su mi pomogli da podignem razinu svojih istraživanja i dosegнем najvišu svjetsku klasu. Atmosfera i opći međuljudski odnosi bili su akademsko kolegijalni, ali prisni i ljudski te sve u svemu vrlo ugodni. Jedan za sve – svi za jednoga, jer smo svi surađivali i jedni drugima pomagali. Ono što sam tamo naučio, ostalo mi je za cijeli život.

10. Jesi li ikada pomislio ostaviti svoju klinička zaduženja i rad s bolesnicima kako bi se u cijelosti posvetio bazičnim znanostima?

Nisam. Previše i jednako volim i kliniku i bazična istraživanja u laboratoriju, te zbog toga ne bih nikako mogao zamisliti svoj život drugačije nego što ga sada živim. Na svu sreću, nisam nikada došao do toga da bih se morao odreći ili klinike ili laboratorija. Odlučio sam se za dvostrukom karijeru, te sam svoj život osmislio radeći kao liječnik-znanstvenik, ili kako to Amerikanci zovi: *physician scientist*.

11. Jesi li imao nekog mentora koji je na tebe imao veći utjecaj od svih ostalih tvojih učitelja?

Zdravko Lacković u Zagrebu (Slika 3) i Anne Young u Bostonu. Ona je bila prva žena na čelu odjela za neurologiju u Massachusetts General Hospital, Harvard, a svjetsku je slavu zaslužila svojim studijama bazalnih ganglija mozga. Ona je bila i predsjednica Američke udruge za neurologiju (*American Neurological Association*). Posebno sam ponosan na to što su me nedavno američki neurolozi, znači moje kolege, izabrali na tu istu funkciju.

12. Kada te je počela zanimati molekularna biologija?

Moj interes za molekularnu biologiju potječe od ranih dana u Bostonu, kad je naš odjel napisao čuvenu "crvenu knjigu": *Protokoli u molekularnoj biologiji*. Kao i drugi članovi mojeg odjela, sudjelovao sam u pisanju te knjige te sam tako dopunio svoje znanje molekularne



Slika 4. S doktorom Andrewom Parsom, predstojnikom Neurokirurgije.

biologije, što mi je dobro došlo u mojim daljnjim laboratorijskim istraživanjima.

13. Što si radio nakon završene specijalizacije i položenog američkog specijalističkog ispita iz neurologije?

Ostao sam na Harvardu, a ujedno sam nastavio raditi u MGH-u kao klinički neurolog. Tada sam osnovao i vlastiti laboratorij u kojemu sam bio glavni i odgovorni znanstvenik. Nakon završene specijalizacije trebalo mi je otprilike dvije godine da moj laboratorij postane u cijelosti funkcionalan.

Napomenuo bih da je iz mojeg laboratorija tada potekla jedna vrlo zapažena studija (Dunah AW, Jeong H., Griffin A., Kim MJ, Standaert DG, Hersch SM, Mouradian MM, Young AB, Tanese N. and **Krainc D.** Sp1 and TAF130 transcriptional activity disrupted in early Huntington's disease). Ova publikacija, tiskana u časopisu *Science* 2002. godine, bila je na neki način, da tako kažem, stvarni početak moje znanstvene karijere u SAD-u.

U toj smo studiji pronašli da ekspanzija gena u Huntingtonovoj bolesti može poremetiti specifične transkripcijske programe u neuronima. Naši podaci su pokazali da deregulacija ekspresije gena predstavlja vjerojatno rani poremećaj u patogenezi Huntingtonove bolesti i da vjerojatno nastaje zbog interferencije sa solubilnim oblikom mutantne Huntingtonove bolesti. Ti su rezultati dokazali da primarni i direktni učinci mutiranog gena za Huntingtonovu bolest mogu poreme-

titi transkripciju kroz pojedine represorske mehanizme, dok su druge posljedice te mutacije bolesti kompenzatorne i sekundarne prirode.

14. Sada si predstojnik Odjela za neurologiju na Northwestern University, Chicago, Illinois, jednom od vodećih medicinskih fakulteta u SAD-u. Koliko je vremena trebalo da te imenuju za predstojnika?

Otprilike 11 godina, koje sam nakon završene specijalizacije proveo na Harvardu/MGH. Na Northwestern sam došao 2013. godine – da usput spomenem, kad i novi predstojnik neurokirurgije Dr. Andrew Parsa (Slika 4) koji mi je postao jako dobar prijatelj i suradnik. Nažalost, umro je nekoliko godina nakon toga od srčanog infarkta.

15. Koje su tvoje najvažnije dužnosti na Northwestern University School of Medicine?

Voditelj sam vlastitog laboratorija, a ujedno sam i direktor Centra za neurogenetiku. Osim toga, predstojnik sam Odjela za neurologiju u kojem ima više od 400 zaposlenika. Među njima je oko 200 fakultetskih nastavnika.

16. Kako bi definirao samoga sebe? Kao neurologa koji je istodobno i znanstvenik baveći se istraživanjima u području bazičnih znanosti, ili kao bazični znanstvenik koji bavi kliničkom neurologijom? Drugim riječima, kako balansiraš između kliničkih zaduže-



Slika 5. Članovi mojega znanstvenog tima na Sveučilištu Northwestern u Chicagu.

nja u bolnici i laboratorijskog istraživačkog rada?

Neurolog sam koji se bavi i znanostu. Na Harvardu sam dobio prvo zaposlenje kao klinički neurolog, jer su nadležni uočili da sam učinkovit u bolnici i da znam raditi s bolesnicima. Tamo, međutim, to nije dovoljno te se moraš iskazati i kao znanstvenik. Na vodećim američkim medicinskim fakultetima nezamislivo je da bi netko mogao postao predstojnik jedinog kliničkog odjela samo na osnovi svojega znanstvenog rada. Od budućeg predstojnika prije svega se traži da bude i vrstan kliničar, a podrazumijeva se da imaš prvorazrednu znanstvenu reputaciju i da možeš i znaš voditi istraživački laboratorij. Laboratorij sam osnovao čim sam stigao u Chicago (Slika 5), osim toga sam uspostavio dobar radni odnos s kolegama na drugim odjelima (Slika 6).

17. Dok sam prelistavao tvoje radove iz bazičnih znanosti, naišao sam na niz ključnih riječi koje ne poznajem ili ih ne bih znao točno definirati. Primjerice, što su to disfunkcionalne organele? Kako bismo najbolje mogli definirati disfunkcionalne organele? Možda bi mi mogao pomoći da shvatim neke od tih pojmova i da mi pritom pojasniš zašto su oni važni za medicinu.

Glavni cilj mojeg laboratorija jest da se definiraju osnovni molekularni mehanizmi patogeneze neurodegeneracije, a time nastojimo pronaći ključne molekularne mehanizme na koje bismo mogli djelovati terapijski – raznim inhibitorima ili modulatorima, i na taj način izli-

ječiti te danas neizlječive bolesti. Pri tome smo se usredotočili na patogenetske mehanizme koji su sudjeluju u patogenezi nekoliko vrsta neurodegenerativnih bolesti. Fokusirali smo se na bolesti u kojima dolazi do nakupljanja ili nedovoljne razgradnje proteina sklonih agregaciji, te na bolesti u kojima dolazi do disfunkcije organela.

Primjerice, istraživali smo kliničku povezanost između Parkinsonove bolesti (engl. *Parkinson's disease*, PD) i Gaucherove bolesti koju uzrokuje mutacija *GBA1* gena s posljedičnom hipoaktivnošću glukocerebrosidaze (GCase). Naši rezultati pokazuju da mutacija gena *GBA1* dovodi do nakupljanja glukosilceramida koji stabilizira oligomere α -sinukleina, proteina koji je toksičan za neurone u PD-u. Ujedno smo pokazali da nakupljanje α -sinukleina rezultira inhibicijom GCase. Pokazali smo da α -sinuklelin otežava prijelaz GCase iz endoplazmatskog retikula u Golgijev aparat u citoplazmi neurona, što opet smanjuje aktivnost GCase uzrokujući disfunkciju lizosoma, a i dodatnu akumulaciju α -sinukleina. Ovaj dvosmjerni učinak α -sinukleina i GCase stvara pozitivnu uzajamno povratnu spregu (engl. *feedback*), koja, nakon što prijeđe osnovni prag, uzrokuje autonomnu progresiju bolesti (Mazzulli et al, *Cell*, 2011). Ova ključna studija po prvi je put pokazala da je divlji tip GCase reduciran u idiopatskom obliku Parkinsonove bolesti. Naše su rezultate potvrdili znanstvenici iz još nekoliko laboratorija.

Nakon ovih otkrića, proširili smo naša istraživanja na dopaminergične neurone idiopatskog oblika PD-a, kao i na bole-



Slika 6. S kolegama na Sveučilištu Northwestern u Chicagu. Na slici slijeva: Dr. Leonidas C. Plataniotis, predstojnik Komprehenzivnog centra za maligne bolesti i Dr. Serdar Bulun, predstojnik Odjela za ginekologiju i porodiljstvo.

snike s nekoliko vrsta porodičnih oblika PD-a. U tim istraživanjima dokazali smo postojanje vremenski ovisne kaskade staničnih promjena, kao što su mitohondrijski oksidativni stres, nakupljanje oksidiranoga dopamina i neuromelanina, nedostatak GCase, disfunkciju lizosoma i nakupljanje α -sinukleina. Važno je napomenuti da su ove toksične stanične kaskade specifične za ljudski oblik PD-a i ne nalaze se u animalnim modelima PD-a, na primjer kod miševa. Povišena količina dopamina ili α -sinukleina u mišjim bazalnim ganglijima djelomice oponaša patološke promjene koje se nalaze u ljudskome mozgu u PD-u (Burbulla et al, *Science*, 2017). Ova opažanja istaknula su važnost studija na ljudskim mozgovima, i donekle pojasnila zbog čega se u mišjim mozgovima ne nalazi degeneracija DA neurona, koja je tipičan nalaz u ljudskom PD-u.

Izučavajući funkcionalnu konvergenciju mitohondrijske i lizosomske disfunkcije u PD-u, opazili smo nedavno stvaranje direktnog kontakta između membrana mitohondrija i lizosoma. Ovakav kontakt između organela upućuje na to da lizosomi reguliraju funkciju mitohondrija, i obrnuto – da mitohondriji reguliraju dinamiku lizosoma (Wong et al, *Nature*, 2018). Ova opažanja otvaraju nove puteve za studiju staničnih organela u PD-u i drugim neurodegenerativnim bolestima.

Na osnovi ovih istraživanja, stvorili smo sitnomolekulske aktivatore mutiranog i divljeg tipa GCase (npr. LRRK2,

Parkin, DJ-1, GBA1), koji mogu poboljšati enzimsku aktivnost GCase u sporadičnom obliku PD-a kao i u nekoliko oblika porodične PD (Zheng et al, *J. Med Chem*, 2016 and *JACS*, 2018). Naše studije pokazuju da je aktivacija divljeg oblika GCase dostatna za poboljšanje disfunkcije lizosoma i smanjenje akumulacije oksidiranog dopamina, glukozilceramida i α -sinukleina u raznim oblicima PD-a (Burbulla et al, *Science* 2017, *Science Translational Medicine*, 2019).

18. Prije dvije godine, tj. 2021., Nacionalni institut za zdravlje iz Bethesde dodijelio ti je devet milijuna dolara da nastaviš svoja znanstvena istraživanja za dodatnih 8 godina. (<https://news.feinberg.northwestern.edu/2021/05/07/krainc-to-receive-9-million-8-year-nih-grant/>). Čestitam, to je stvarno hvalevrijedno postignuće. Kako namjeravaš potrošiti te novce i što misliš postići u tih osam godina?

Sveobuhvatni je cilj mojih istraživanja da pronađemo moderatore koji pospješuju ili onemogućuju pojavu kliničkih simptoma Parkinsonove bolesti. Ta je bolest po svojoj naravi vrlo heterogena i većina gena koji pogoduju njezinu nastanku nisu u cijelosti penetrantni. Izučavajući uvjete koji pospješuju ili sprječavaju pojavu pojedinih kliničkih nalaza u bolesnika s PD-om, nadamo se da ćemo pronaći čimbenike na koje bismo mogli djelovati i tako bolje liječiti PD i srodne neurodegenerativne bolesti.

19. Vlasnik si više od 40 patenata. Usto si osnivač i suvlasnik nekoliko biotehnoških tvrtki, kao što su Lysosomal Therapeutics Inc. i Vanqua Bio a ujedno si i partner u tvrtki Venture Partner at OrbiMed. Zašto si osnovao te kompanije?

Točno, imam 43 patenta u kojima se navodim kao pronalazač (engl. *inventor*). Ti patenti odnose se na neurodegenerativne bolesti, u ponajprije na Huntingtonovu i Parkinsonovu bolest. Četiri

patenta su pod ugovorom s farmaceutskim tvrtkama koje na njima rade. Tvrtku *Lysosomal Therapeutics Inc* osnovao sam za liječenje Parkinsonove bolesti, tako da sam sklopio partnerski ugovor vrijedan 600 milijuna dolara s farmaceutskom tvrtkom *Allergen* (koju je kasnije kupila tvrtka *AbbVie*). Glavni proizvod na kojem radimo jest alosterički aktivator lizosomske glukocerebrozidaze (GCase), koju kodira gen GBA1 a važan je za patogenezu PD-a (*Patent US-10934270 – quinazoline compounds for modulating GCase activity*). Ti aktivatori baziraju se na našim otkrićima o ulozi GCase i sinukleinopatijama (*Cell* 2011) i kao takvi prvi su primjer usmjerene terapije neurodegenerativnih bolesti. Ti aktivatori GCase također su patentirani i za njihovu komercijalizaciju imamo ugovor s *Vanqua Bio*.

20. Uza sve tvoje dužnosti na sveučilištu, u bolnici, laboratoriju i farmaceutskim tvrtkama, vidim da si aktivan i u neurološkim udrugama. Ove godine izabrali su te za predsjednika Američke udruge za neurologiju (engl. American Neurological Association). Čestitam! Kako si zaslužio tu čast?

Mislim da su me kolege izabrale za predsjednika naše udruge na osnovi rezultata koje sam postigao kao liječnik i kao znanstvenik. Kao predstojnik, našu sam Kliniku na Sveučilištu Northwestern u Chicagu uspio uvrstiti među pet najboljih klinika za neurologiju u SAD-u, što je također doprinijelo izboru.

21. U uredničkom si odboru nekoliko časopisa. Koji od njih je, prema tvojoj prosudbi, najvažniji ili, mogli bismo reći, najviše rangiran s obzirom na čimbenik odjeka?

Svakako, to je *Journal of Clinical Investigation*.

22. U ove intervjuje običavamo ubaciti neke brojeve i statistiku. Koliki je tvoj h-indeks? Koliko su puta citirani tvoji radovi?

Moj h-indeks je 94. Moji radovi imaju više od 48 000 citata. <https://scholar.google.com/citations?user=64hgxAUA-AAJ&hl=en>

23. Koji ti je najmiliji vlastiti članak?

Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, Sidransky E, Grabowski GA, Krainc D. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011 Jul 8;146(1):37-52.

Članak je do sada citiran više od 1300 puta.

24. Član si nekoliko učenih društava i akademija, a dobio si dosad brojne nagrade za svoj rad. Koja ti je od tih nagrada najdraža?

Najviša počast mi je članstvo u Nacionalnoj Akademiji Medicine SAD (*US National Academy of Medicine*), koja je dio Američkih akademija znanosti, medicine i strojarstva (*US National Academies of Science, Medicine and Engineering*).

25. Jesi li još uvijek u doticaju sa svojim kolegama u Hrvatskoj?

Prije 20-ak godina proveo sam jednu godinu tzv. sabbaticala u Zagrebu. Tada sam radio kao predstojnik Klinike za neurologiju u Kliničkom bolničkom centru Rebro. U to vrijeme uspio sam osnovati Centar za genomiku na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Moj glavni suradnik bio je dr. Fran Borovečki, koji je nastavio naš posao, a ja sam se vratio u SAD. Taj Centar još uvijek postoji i radi i smatram to svojim doprinosom mojoj *alma mater*.

26. Imaš li poruku za današnje studente medicine u Zagrebu, kao i za tvoje mlađe kolege koji sada rade na Fakultetu?

U domovini nastoj izučiti vještine koje su potrebne da postaneš stručnjak prije nego što se uputiš u inozemstvo na dodatno školovanje. A nakon toga – svakako se vrati kući. Hrvatska te treba.