

Opponensi vélemény

Dr. Kurucz Judit Éva:

„A veleszületett immunitás molekuláris vizsgálata *Drosophila melanogaster* modellszervezetben”

című MTA doktori értekezéséről

A 144 oldal terjedelmű értekezés a jelölt 1998 és 2017 között publikált tudományos munkásságát foglalja össze. A dolgozat alapját képező 21 közlemény 2 kivételével angol nyelven, nemzetközi folyóiratokban jelent meg. Közülük 10-ben a jelölt meghatározó (első vagy utolsó) szerző. Megállapítható, hogy az angol nyelvű publikációk részben a szakterület vezető folyóirataiban történtek.

A disszertáció többé-kevésbé a hagyományos formában íródott, a *Bevezetés, Céltűzések, Eredmények és az eredmények megbeszélése*, valamint az *Új eredmények összefoglalása* című fejezeteket az *Értekezés alapjául szolgáló közlemények jegyzéke* és az *Anyagok és módszerek* fejezetek egészítik ki. Az *Irodalomjegyzékben* közel 300 munkát sorol fel. Elöljáróban szeretném kiemelni, hogy a világos és logikusan felépített szerkesztés mellett a jó stílusban, olvasmányos formában íródott szöveg nagyfokban megkönnyítette az egyébként igen szerteágazó és összetett munka megértését. Az írásmód megfelel a magyar helyesírás szabályainak. Az ábrák informatívak, esztétikus kivitelűek. A szövegben nagyszámú rövidítést alkalmaz a szerző. Ezek többsége a nemzetközi szakirodalomban egyébként is elterjedt, de a megértést a disszertáció végén található *Rövidítések jegyzéke* jelentősen megkönnyíti.

A munka során alkalmazott módszertanok megfelelnek a jelenlegi technikai színvonalnak, logikusan kerültek alkalmazásra. A tudományos eredmények bemutatása precíz és informatív. Kifogásként említhető, hogy nem mindig világos, hogy mit tekint szerző a saját, új eredményének és mit az irodalmi adatok alapján leszűrt következtetésnek.

Tekintettel arra, hogy az értekezés alapját képező dolgozatok szinte kivétel nélkül lektorált, színvonalas nemzetközi folyóiratokban jelentek meg, így mindegyik szigorú szakmai bírálaton esett át közlés előtt, a közölt adatokkal kapcsolatosan érdemi szakmai kifogásom nincs.

Az alábbi kérdések inkább csak a dolgozat olvasása közben megfogalmazódott gondolatokat közül tükröznek néhányat:

- A *Hemese* gén által kódolt, hasonló nevű transzmembrán molekulát meglehetősen részletesen karakterizálta (molekulatömeg, glikoziláció, stb.) és felvetette, hogy hasonló lehet az emlősök vörösvérsejtjein kifejeződő glikoforinokhoz. Érdekelne, hogy tud-e valamit arról: (a) mi lehet a funkciója ennek a molekulának *Drosophilában*, illetve (b) milyen úton-módon – azaz milyen mechanizmus révén – képes a *Hemese* gén kifejeződése gátolni a lamellociták differenciálódását?
- A *cheerio* gén által kódolt Filamin-240 (L5) szintén gátolja a lamellociták differenciálódását. Kérdés, hogy ez mennyiben tekinthető a lamellocitákra, vagy egyáltalán a veleszületett immunitásban érintett sejtekre specifikus hatásnak, hiszen – mint a szerző több idézettel maga is alátámasztotta – a Filamin-240 hiánya már az állatok ontogenezisének legkorábbi szakaszában is súlyos zavart okoz.
- A *nimród* géncsalád kapcsán kiderült, hogy a *Hemese* gén maga is egy – az összes NIM doménjét elveszített - *nimC1* paralóg lehet. Azt is igazolta, hogy a Nim fehérjék (A, B, és C) a mikrobák felismerésében és fagocitálásában játszanak szerepet. Ennek fényében

különösen érdekes lenne megvizsgálni, hogy a Hemese fehérje képes-e valamilyen kórokozót felismerni és megkötni. Erre vonatkozóan sajnos nem találtam utalást a munkában. Történtek-e egyáltalán ilyen vizsgálatok? De meg is lehet fordítani a kérdést, a NimA, B és C fehérjéknek van-e, lehet-e szerepük a *Drosophila* hemociták differenciálódásának szabályozásában?

- Azonosítottak három olyan gént (*scramblase 1*, *multicopper oxidase 3*, és *rasberry*), melyeknek a szeptikus sérülést követő immunválaszban betöltött szerepe eddig ismeretlen volt. Közülük azonban csak a *rasberry* funkciójával foglalkoztak részletesebben. Lehet-e valamit tudni arról, hogy a másik két gén, a *scramblase 1* és a *multicopper oxidase 3* milyen szerepet játszhat a *Drosophila* (netán az emlősök?) különböző védekező reakcióikban?

A jelölt által az értekezésben összefoglalt új megállapítások közül az alábbiakat emelném ki:

- Elsőként azonosított olyan molekuláris markereket, melyek kifejeződése jellemző az egyes *Drosophila* hemocita populációkra, illetve szubpopulációkra, lehetővé téve ezen sejtek azonosítását az ecetmuslica sejt immunválasza során.
- Igazolta, hogy a *Hemese* gén terméke egy transzmembrán fehérje, mely a lamellociták differenciálódásának gátlásával szabályozza a tokképző reakciót. A gén *upstream* régiójának felhasználásával olyan riporter konstrukciókat hozott létre, melyek lehetővé tették a lamellociták differenciálódásának részletes vizsgálatát a darázsfertőzésen alapuló *in vivo* modell rendszerben.
- Immunológiai és proteomikai módszerekkel azonosította a darázsindukció hatására kifejeződő *attila* gént, majd több „*attila*-szerű” gént.
- Leírt egy új – *nimród*-nak elnevezett – géncsaládot a *Drosophilában*, melynek termékei részben a sejtmembránban, részben szolubilis formában találhatók az állatokban. Elsősorban baktérium kötő képességükkel járulnak hozzá a sejt-közvetített immunválaszhoz.
- Új *in vivo* modell rendszert dolgozott ki, mely alkalmas a szeptikus sérülést követő gazda-patogén kölcsönhatásban szerepet játszó gének azonosítására ecetmuslicában.

Az alapos szakirodalmi áttekintés, a saját vizsgálatok módszertanának és eredményeinek bemutatása, valamint azok értelmezése alapján megállapítható, hogy az értekezés hiteles adatokat tartalmaz.

Fentiek alapján javaslom az értekezés nyilvánosa vitára bocsátását és sikeres védelem esetén annak elfogadását.

Budapest, 2018.09.14.

Dr. habil Uher Ferenc
az MTA doktora