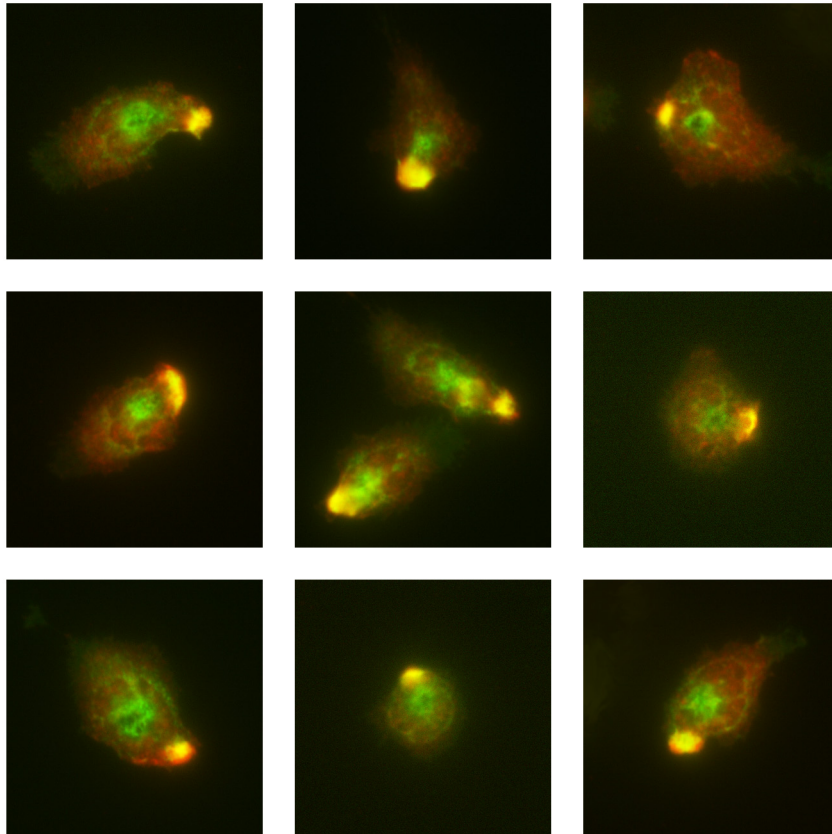


dc_158_11

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Hemopoetikus eredetű sejtek jelátvittele
egészséges és kóros körülmények
között**

Dr. Mócsai Attila



SEMMELWEIS EGYETEM

**Budapest
2011**

A címlapon a Syk (vörös) és a CD18 (zöld) ko-lokalizációja látható a sejtek migrációs frontján poly-RGD felszínen fMLP-vel kezelt vad típusú neutrofilek random migrációja során. További részleteket ld. a [2] sz. közleményben.

1. ÖSSZEFOGLALÁS

A hemopoetikus eredetű sejtek a szervezet számos élettani folyamatában, köztük az immunvédekezésben és a csontanyagcserében, valamint több betegség, köztük a gyulladásos betegségek és a patológiás csontlebontás kialakulásában is fontos szerepet játszanak. Az értekezésben bemutatott kísérletek célja különböző hemopoetikus eredetű sejtek jelátviteli folyamatainak molekuláris szintű vizsgálata és ezen mechanizmusok részvételének tanulmányozása volt a teljes szervezet egészséges és kóros működésében.

Kísérleteink során kimutattuk, hogy a β_2 - és β_3 -integrinek számos sejttypusban (neutrofilekben, makrofágokban és vérlemezkékben) a limfociták antigén-receptorainak jelátviteléhez hasonló módon, a Syk tirozin-kináznak két, ún. ITAM-motívumot tartalmazó adapter-fehérjéhez (a DAP12-höz és az FcR γ -hoz) való kapcsolódása révén váltják ki a sejtek aktiválódását. További kísérleteinkben kimutattuk, hogy a PLC γ 2 és az SLP-76 fehérjék szintén részt vesznek ennek a jelátvitelnek a működésében. Ezen eredményeink egy új integrin-jelátviteli alapjait fektették le. Érdekes módon ugyanez a jelátviteli nem volt szükséges a neutrofilek β_2 -integrin-függő sejtaktiválásához, ami a β_2 -integrinek által kiváltott sejtaktiváció és migráció eltérő jelátviteli mechanizmusaira utal.

Az in vivo gyulladásos folyamatok vizsgálata során kimutattuk, hogy a Syk és a PLC γ 2 elengedhetetlen szerepet játszik az autoantitest-kiváltotta ízületi gyulladás létrejöttében. Ez a megfigyelésünk fontos új információkkal szolgált a rheumatoid arthritis patomechanizmusával és lehetséges terápiájával kapcsolatban.

A csontanyagcsere vizsgálatával foglalkozó kísérleteinkben kimutattuk, hogy a DAP12, az FcR γ és a Syk egy, a fentihez hasonló ITAM-függő mechanizmuson keresztül szabályozza az oszteoklasztok fejlődését. A jelátviteli in vivo szerepét mutatta, hogy a DAP12 és az FcR γ együttes hiánya súlyos oszteoporózist eredményezett. Ezen kísérleteink egy új, immunreceptor-szerű oszteoklaszt-jelátvitelt azonosítottak. További kísérleteink során kimutattuk, hogy a PLC γ 2 szintén szükséges az oszteoklasztok fejlődéséhez és a normális nyugalmi csontanyagcseréhez, de nem vesz részt az ovariectomia-kiváltotta csontvesztés (a posztmenopauzális oszteoporózis állatmodellje) létrejöttében, ami a nyugalmi és ovariectomia-indukált csontlebontás eltérő mechanizmusaira utal.

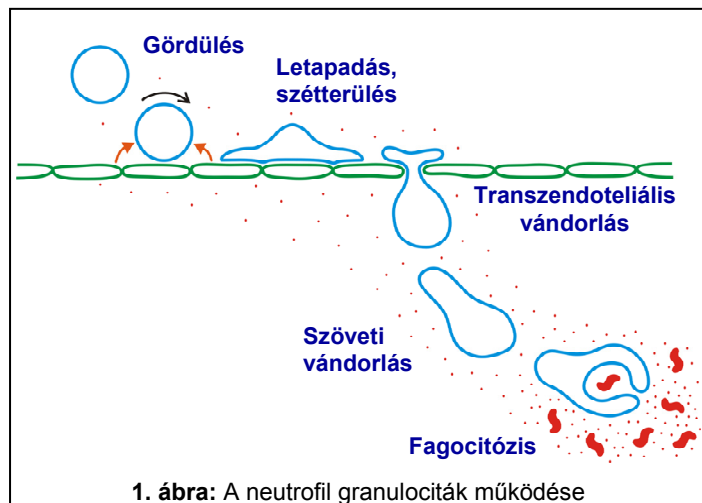
Eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy sikerült kimutatnunk a limfociták antigén-receptorainak jelátviteléhez hasonló mechanizmusok szerepét az integrinek jelátvitelében és az oszteoklasztok fejlődésében. Ezen kívül azonosítottunk két, az autoimmun arthritis kialakulásában fontos szerepet játszó jelátvivő molekulát. Utóbbiak (a Syk és a PLC γ 2) a rheumatoid arthritis gyógyszeres terápiájának új molekuláris támadáspontjai lehetnek.

2. IRODALMI HÁTTÉR

A gyulladásos betegségek és a kóros csontlebontás a társadalom széles rétegeit érintő súlyos megbetegedések. Ezeknek a betegségeknek egyik közös vonása a különböző hemopoetikus eredetű sejtek, köztük a neutrofil granulociták (neutrofilek) és az oszteoklasztok részvétele. Tudományos tevékenységem során a hemopoetikus eredetű sejtek jelátvitelét és ezen folyamatoknak a teljes szervezet egészséges és kóros működéseiben való részvételét vizsgáltam. A következőkben a kísérletek megértéséhez szükséges irodalmi adatok egy részét foglalom össze.

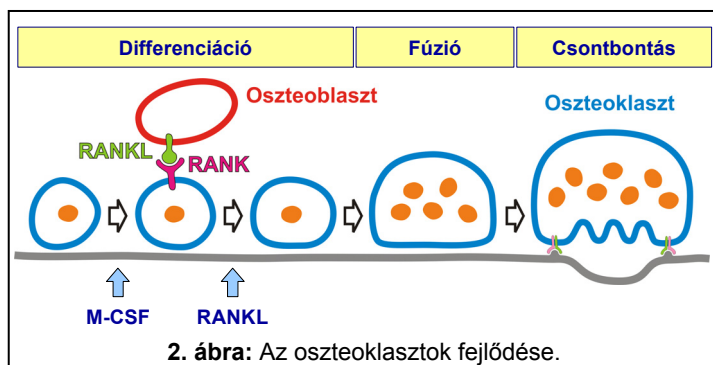
2.1. A neutrofil granulociták

A neutrofil granulociták az emberi vérben legnagyobb számban keringő fehérvérsejtek, melyek alapvető szerepet töltenek be a kórokozók elleni védekezésben, de kóros aktiválódásuk a saját szövetek károsodását is eredményezheti. A neutrofilek jellemző sejtválaszai a szabadgyök-termelés, a degranuláció és a sejtek irányított migrációja. A neutrofilek működésében fontos szerepet töltenek be a β_2 -integrinek, melyek a sejtek adhézió-függő aktiválódásához és a transzendenteliális vándorláshoz is elengedhetetlenek. Fontos szerepet játszanak a neutrofilek működésében a kórokozók felismerésében részt vevő Fc-receptorok és a gyulladás érzékeléséhez és az irányított migrációhoz szükséges G-fehérje-kapcsolt receptorok is.



2.2. Az oszteoklasztok fejlődése és működése

Az oszteoklasztok hemopoetikus eredetű sokmagvú óriássejtek, melyek a csontszövet lebontására specializálódtak. Fejlődésükhöz elengedhetetlenek az M-CSF és RANKL citokinek, melyek a sejtek differenciációját és sokmagvú óriássejteké váló fúzióját irányítják. Az érett oszteoklasztok savas szekrétaum és proteolitikus enzimek segítségével bontják le a csontszövetet.

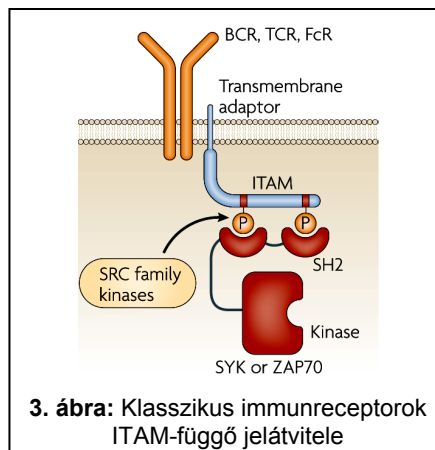


2.3. Az egyes receptorcsaládok jelátvitel

A klasszikus immunreceptorok (B- és T-sejt-receptorok, Fc-receptorok) jelátvitelének központi eleme a receptor-komplexben jelenlevő ún. ITAM-tartalmú adapter-fehérjék Src-kinázok általi foszforilációja, ami SH2-doménjein keresztül kihorgonyozza a Syk (vagy az azzal rokon ZAP-70) tirozin-kinázt. Ezt a jelátvitelt sokáig az adaptív immunrendszerre specifikus folyamatnak gondolták.

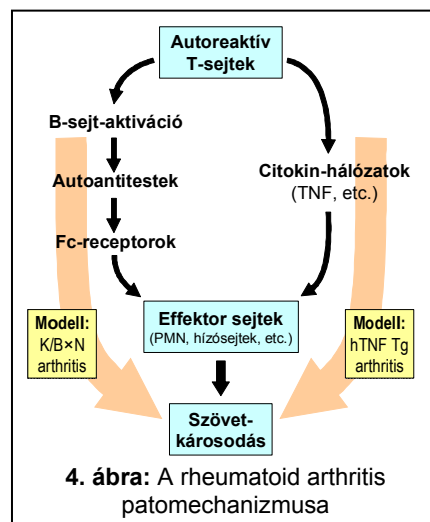
Az integrinek heterodimer transzmembrán fehérjék, melyek az extracelluláris mátrixszal való kapcsolódásban játszanak szerepet. Az integrinek jelátvitelében számos tirozin-kináz vesz részt, de kísérleteink kezdetén úgy gondolták, hogy ezek a folyamatok függetlenek az immunreceptorok ITAM-függő jelátvitelétől.

Kísérleteink kezdetén számos megválaszolatlan kérdés volt a G-fehérje-kapcsolt receptorok jelátvitelével és a különböző tirozin-kinázok ebben játszott szerepével kapcsolatban is.



2.4. Az autoimmun gyulladásos betegségek

Az autoimmun gyulladásos betegségek kialakulásának első, immunizációs fázisában mindeddig nem ismert módon autoreaktív T-sejtek keletkeznek, melyek idegenként ismerik fel a saját szöveteket. A betegség későbbi, ún. effektor fázisában különböző sejttípusok az idegenként megjelölt szövet károsodását eredményezik. Az autoreaktív T-sejtek és az effektor-sejtek között autoantitestek és citokin-hálózatok létesítenek kapcsolatot. Az autoimmun gyulladásos megbetegedések prototípusa a rheumatoid arthritis. A betegség patomechanizmusának autoantitest-függő komponensét modellezi a K/B×N szérumtranszfer-arthritis modell.



2.5. A kóros csontlebontás

A csontlebontás kóros fokozódása számos betegség, köztük a posztmenopauzális osteoporózis, a rheumatoid arthritis és a rosszindulatú csontáttek fontos patogenetikai tényezője. A posztmenopauzális osteoporózishoz hasonló állapotot egérben az ovariumok eltávolításával tudunk kiváltani.

3. CÉLKITŰZÉSEK

Kísérleteink célja a különböző hemopoetikus sejtekben lejátszódó jelátviteli folyamatok vizsgálata és ezen folyamatoknak a szervezet egészséges és kóros működésében betöltött szerepének a tanulmányozása volt. Az értekezésben bemutatott kísérletek konkrét célkitűzései az alábbiak voltak:

- 1) Az integrin-jelátvitel vizsgálata hemopoetikus eredetű sejtekben
- 2) Jelátviteli folyamatok vizsgálata a neutrofilek sejtváándorlása során
- 3) Az Fc-receptorok szerepének és jelátvitelének vizsgálata neutrofilekben
- 4) A G-fehérje-kapcsolt receptorok jelátvitele neutrofilekben és hízósejtekben
- 5) Jelátviteli folyamatok vizsgálata in vivo gyulladásos betegségmodellekben
- 6) Immunreceptor-szerű jelátvitel oszteoklasztokban és a csontanyagcserében
- 7) A PLC γ 2 szerepének vizsgálata oszteoklasztokban és a csontanyagcserében

Eredményeinket a fenti célkitűzéseknek megfelelő felosztásban tárgyalom.

4. MÓDSZEREK

4.1. Kísérleti állatok

Kísérleteink döntő részében különböző genetikailag módosított (elsősorban knockout) egereket alkalmaztunk. Az egereket allél-specifikus PCR-reakcióval genotipizáltuk. A letális mutációt hordozó sejteket magzati máj transzplantációjával hoztuk létre.

4.2. A neutrofilek izolálása és vizsgálata

Az egér neutrofileket az egerek csontvelőjéből, az egyes kísérletekben használt humán neutrofileket egészséges donorok véréből nyertük. Struktúra-funkció analízis céljára retrovirális transzdukciót alkalmaztunk. Az integrinek jelátvitelét a sejtek integrin-ligand felszínen gyulladáscitokinnel való aktiválásával vizsgáltuk. Az Fc-receptorokat immobilizált immunkomplexekkel, a G-fehérje-kapcsolt receptorokat szolubilis ligandjaikkal aktiváltuk. A szabadgyök-termelést, degranulációt és a jelátviteli folyamatokat biokémiai módszerekkel vizsgáltuk. Kidolgoztunk és alkalmaztunk számos in vitro és in vivo migrációs assay-t is.

4.3. Az oszteoklasztok tenyésztése és vizsgálata

Az oszteoklasztokat egerek csontvelői sejtjeiből M-CSF és RANKL citokinek segítségével in vitro differenciáltattuk. A sejtek fejlődését hisztokémiai festéssel, az in vitro csontlebontást reszorpciós assay-vel, a sejtek jelátvitelét biokémiai és génexpressziós vizsgálatokkal követtük. Struktúra-funkció vizsgálatok céljára retrovirális transzdukciót alkalmaztunk.

4.4. Autoantitest-indukált arthritis in vivo vizsgálata

Az autoantitest-indukált K/B×N szérumtranszfer-arthritist arthritogén antitesteket tartalmazó szérum injekciójával váltottuk ki. A betegség lefolyása során vizsgáltuk a klinikai tüneteket, a bokavastagságot, az ízületi funkciót, a hisztológiai képet és a csonteróziók létrejöttét.

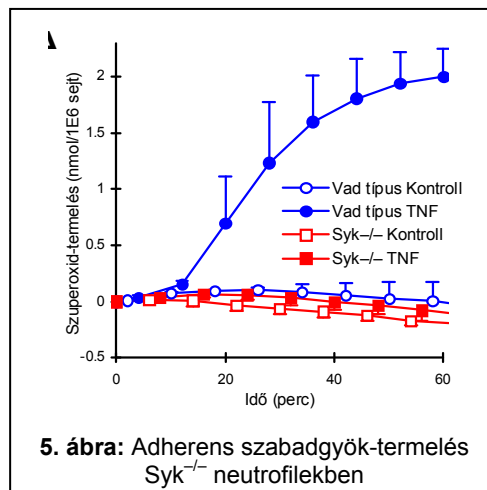
4.5. A csontszerkezet és a csontanyagcsere in vivo vizsgálata

A csontszerkezetet mikro-CT és hisztometriai módszerekkel vizsgáltuk. A posztmenopauzális oszteoporózist sebészi ovariectómiával modelleztük.

5. EREDMÉNYEK

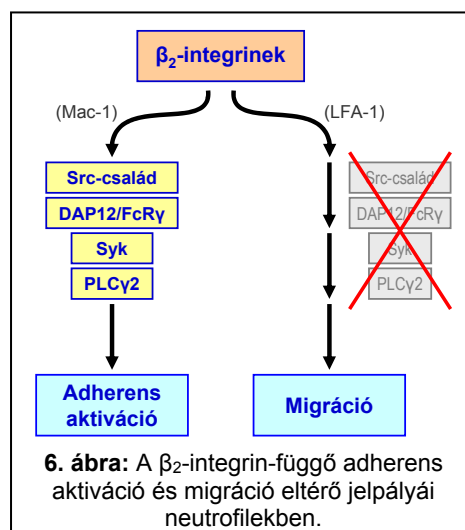
5.1. Az integrin-jelátvitel vizsgálata hemopoetikus eredetű sejtekben

Kimutattuk, hogy neutrofilek β_2 -integrin-függő aktiválódásához elengedhetetlen a Syk tirozin-kináz, két ITAM-tartalmú fehérje (a DAP12 és az FcR γ), az SLP-76 és a PLC γ 2, de nem vesz részt benne a p190RhoGAP. Biokémiai és struktúra-funkció analízissel kimutattuk, hogy a Syk integrin-függő aktiválódása az immunreceptorok jelátviteléhez hasonló módon a DAP12 és az FcR γ ITAM-tirozinjainak foszforilációja és a Syk SH2-doménjeinek kihorgonyzódása révén jön létre. Hasonló eredményre jutottunk makrofágok β_2 - és vérlemezkék β_3 -integrineken keresztüli aktiválásakor is. A hemopoetikus sejtek integrinjei tehát az immunreceptorokhoz hasonló módon szignalizálnak.



5.2. Jelátviteli folyamatok vizsgálata a neutrofilek sejtátlórása során

A neutrofilek migrációjának vizsgálata során meglepetésünkre azt tapasztaltuk, hogy a β_2 -integrin-függő adherens aktivációban szerepet játszó molekulák (Src-kinázok, Syk, DAP12/FcR γ , PLC γ 2) nem szükségesek a szintén β_2 -integrin-függő sejtátlórához. Ezt a következtetést négy különböző (két in vitro és két in vivo) módszerrel is megerősítettük. A β_2 -integrinek tehát két külön folyamaton keresztül váltják ki az adherens sejtaktivációt és a migrációt.



5.3. Az Fc-receptorok szerepének és jelátvitelének vizsgálata neutrofilekben

Kimutattuk, hogy az immunkomplex-felületre helyezett egér neutrofilek az Fc γ RIII és az Fc γ RIV együttműködése révén aktiválódnak. Kimutattuk, hogy ehhez a folyamathoz elengedhetetlen a PLC γ 2.

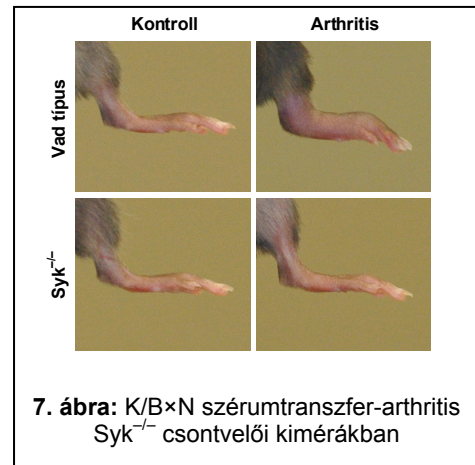
5.4. A G-fehérje-kapcsolt receptorok jelátvitel neutrofilekben és hízósejtekben

Kimutattuk, hogy a neutrofilek formil-peptid-receptorokon keresztüli aktiválódása során a primer és szekunder granulumok ürüléséhez szükséges az Src-típusú tirozin-kinázok által aktivált p38 MAP-kináz, de ugyanez a folyamat nem vesz részt a szekretoros vezikulák exocitózisában. Genetikai módszerrel kimutattuk

továbbá, hogy –ellentétben az irodalmi adatokkal– a Syk sem neutrofilekben, sem hízósejtekben nem szükséges a G-fehérje-kapcsolt receptorok jelátviteléhez.

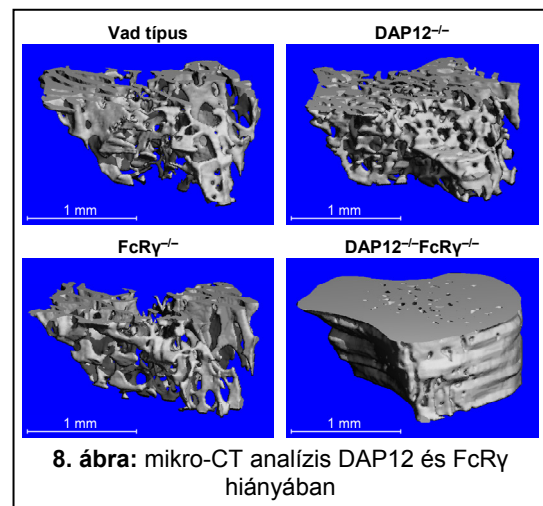
5.5. Jelátviteli folyamatok vizsgálata in vivo gyulladásos betegségmodellekben

Kimutattuk, hogy a Syk és a PLC γ 2 elengedhetetlen az autoantitest-indukált arthritis kialakulásához a K/B $\times$ N szérumtranszfer-modellben. A két fehérje minden vizsgált paraméter (klinikai tünetek, bokavastagság, ízületi funkció, hisztológia és csontmorfológia) esetében teljes védeltséget nyújtott a betegségtől.



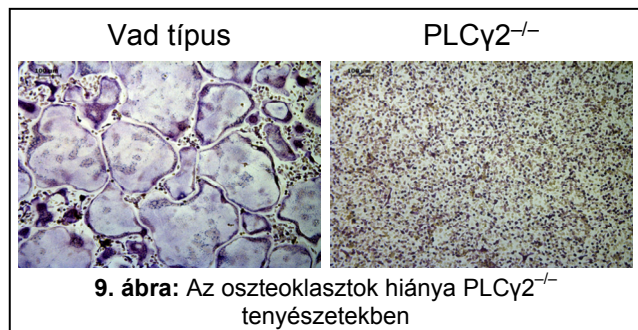
5.6. Immunreceptor-szerű jelátvitel oszteoklasztokban és a csontanyagcserében

Kimutattuk, hogy a DAP12 és az FcR γ együttes hiányában drámaian megemelkedik a mineralizálódott csonttömeg mennyisége. A DAP12 és az FcR γ , valamint a Syk szükséges volt az oszteoklasztok in vitro fejlődéséhez és csontlebontó működéséhez. A Syk a DAP12 és az FcR γ által, az immunreceptorok ITAM-függő jelátviteléhez hasonló módon aktiválódott oszteoklasztokban is. A DAP12 feltételezhetően egy oszteoblaszt-független, míg az FcR γ egy oszteoblaszt-függő jelátviteli folyamatot közvetít.



5.7. A PLC γ 2 szerepének vizsgálata oszteoklasztokban és a csontanyagcserében

Kimutattuk, hogy a PLC γ 2 hiánya megakadályozza az in vitro oszteoklaszt-fejlődést és az oszteoklaszt-függő csontlebontást. A mechanizmusért feltételezhetően a PLC γ 2-nek a sejtfúzióban betöltött szerepe a felelős. PLC γ 2 $^{-/-}$ egerekben megnövekedett az in vivo

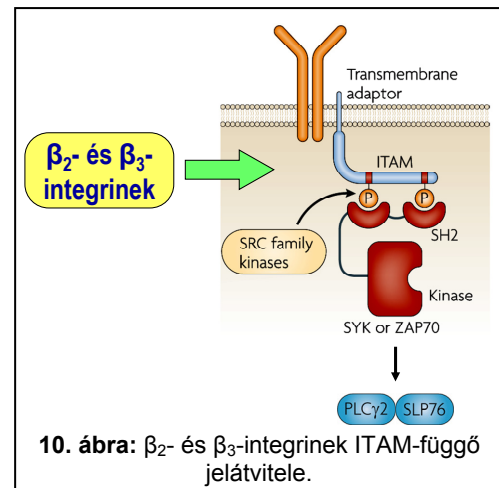


csontállomány. Érdekes módon az ovariectomia után a PLC γ 2 $^{-/-}$ egerek még a vad típusúaknál nagyobb mértékben is bontották a csontot. A nyugalmi és ovariectomia-indukált csontlebontás tehát különböző jelátviteli mechanizmusokon keresztül jön létre.

6. AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK RÖVID TÁRGYALÁSA

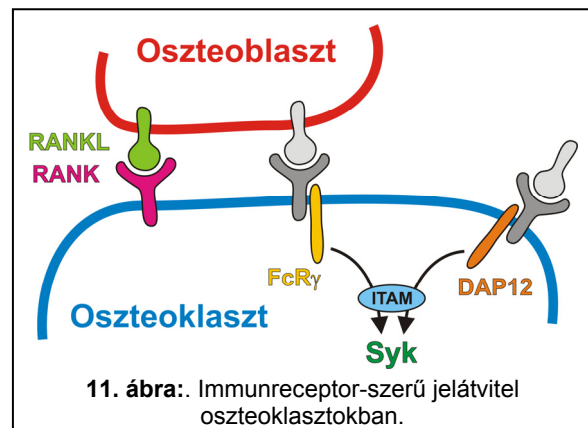
6.1. Immunreceptor-szerű jelátvitel az adaptív immunrendszeren túl

Kísérleteink egyik legfontosabb megállapítása, hogy a klasszikus immunreceptorokra (pl. a limfociták antigén-receptoraira) jellemző és sokáig arra specifikusnak tartott ITAM-függő jelátvitel számos további biológiai folyamatban is központi szerepet játszik. Saját kísérleteinkben kimutattuk, hogy két ITAM-tartalmú molekula (a DAP12 és az FcR γ) ITAM-függő módon aktiválja a Syk-et, és ez a folyamat elengedhetetlen számos hemopoetikus sejt integrinjének a jelátviteléhez, valamint az oszteoklasztok fejlődéséhez. Mások hasonló eredményeivel együtt megállapíthatjuk, hogy az immunreceptor-szerű jelátvitel az adaptív immunfolyamatokon túl is fontos biológia szerepet játszik.



6.2. Oszteoimmunológia: Az immun- és csontrendszer közti párhuzamosságok

A csontanyagcserével kapcsolatos kísérleteink során meglepő hasonlóságot fedeztünk fel az oszteoklasztok fejlődésében és az immunrendszer működésében szerepet játszó jelátviteli folyamatok között. Velünk párhuzamosan számos más munkacsoport is jelentős hasonlóságokat fedezett fel az immun- és csontrendszer működésében. Mindezek együttesen egy új tudományterület, az oszteoimmunológia megalapozását eredményezték, melynek célja az immunrendszer és a csontrendszer összefüggéseinek, hasonlóságainak és kölcsönhatásainak a tanulmányozása.



6.3. Terápiás célpontok azonosítása

Az autoimmun arthritis állatmodelljével és az in vivo csontanyagcsere-vizsgálatokkal kapcsolatos eredményeink arra utalnak, hogy az általunk azonosított jelpálya, különösen pedig a Syk és a PLC γ 2 jó terápiás célpontok lehetnek a gyulladásos megbetegedések és esetleg a káros csontlebonthatás jövőbeni gyógyszeres kezelésében.

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

7.1. Összesített tudományometriai adatok

	Impakt faktor	Független hiv.
Az értekezés alapját képező közlemények	212,480	810
A PhD-dolgozatban nem szereplő további közlemények	148,280	443
A PhD-dolgozatban szereplő közlemények	15,922	161
Összesen	376,682	1414

Összes hivatkozások száma: 1828

Hirsch index (összes / független hivatkozások alapján): 21 / 21

7.2. Az értekezés alapját képező közlemények

	Impakt faktor	Függlen hiv.
[1] Mócsai A , Jakus Z, Vántus T, Berton G, Lowell CA and Ligeti E: <i>Kinase Pathways in Chemoattractant-Induced Degranulation of Neutrophils: The Role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Activated by Src Family Kinases.</i> <i>J Immunol</i> 2000, 164 : 4321-4331.	6,834	127
[2] Mócsai A , Zhou M, Meng F, Tybulewicz VL and Lowell CA: <i>Syk Is Required for Integrin Signaling in Neutrophils.</i> <i>Immunity</i> 2002, 16 : 547-558.	17,468	116
[3] Obergfell A, Eto K, Mócsai A , Buensuceso C, Moores SL, Brugge JS, Lowell CA and Shattil SJ: <i>Coordinate Interactions of Csk, Src and Syk Kinases with $\alpha_{IIb}\beta_3$ Initiate Integrin Signaling to the Cytoskeleton.</i> <i>J Cell Biol</i> 2002, 157 : 265-275.	12,522	168
[4] Mócsai A , Zhang H, Jakus Z, Kitaura J, Kawakami T and Lowell CA: <i>G-Protein-Coupled Receptor Signaling in Syk-Deficient Neutrophils and Mast Cells.</i> <i>Blood</i> 2003, 101 : 4155-4163.	10,120	25
[5] Newbrough SA, Mócsai A , Clemens RA, Wu JN, Silverman MA, Singer AL, Lowell CA and Koretzky GA: <i>SLP-76 Regulates Fcγ Receptor and Integrin Signaling in Neutrophils.</i> <i>Immunity</i> 2003, 19 : 759-769.	16,016	21
[6] Mócsai A* , Humphrey MB*, Van Ziffle JAG, Hu Y, Burghardt A, Spusta SC, Majumdar S, Lanier LL, Lowell CA and Nakamura MC: <i>The Immunomodulatory Adapter Proteins DAP12 and Fc-receptor γ-chain (FcRγ) Regulate Development of Functional Osteoclasts Through the Syk Tyrosine Kinase.</i> <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2004, 101 : 6158-6163. *: megosztott első szerzők	10,452	132

	Impakt faktor	Függlen hiv.
[7] Jakus Z, Berton G, Ligeti E, Lowell CA and Mócsai A : <i>Responses of Neutrophils to Anti-Integrin Antibodies Depends on Costimulation through Low-Affinity FcγRs: Full Activation Requires Both Integrin and Nonintegrin Signals.</i> <i>J Immunol</i> 2004, 173 : 2068-2077.	6,486	14
[8] Mócsai A* , Abram CL*, Jakus Z, Hu Y, Lanier LL, Lowell CA: <i>Integrin Signaling in Neutrophils and Macrophages Uses Adaptors Containing Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motifs.</i> <i>Nat Immunol</i> 2006, 7 : 1326-1333. *: megosztott első szerzők	27,596	79
[9] Fodor S, Jakus Z and Mócsai A : <i>ITAM-Based Signaling Beyond the Adaptive Immune Response.</i> <i>Immunol Lett</i> 2006, 104 : 29-37.	2,352	34
[10] Schymeinsky J, Sindrilaru A, Frommhold D, Sperandio M, Gerstl R, Then C, Mócsai A , Scharffetter-Kochanek K and Walzog B: <i>The Vav Binding Site of the Non-Receptor Tyrosine Kinase Syk at Tyr 348 Is Critical for β₂ Integrin (CD11/CD18)-Mediated Neutrophil Migration.</i> <i>Blood</i> 2006, 108 : 3919-3927.	10,370	24
[11] Jakus Z, Fodor S, Abram CL, Lowell CA and Mócsai A : <i>Immunoreceptor-Like Signaling by β₂ and β₃ Integrins.</i> <i>Trends Cell Biol</i> 2007, 17 : 493-501.	13,527	25
[12] Jakus Z, Németh T, Verbeek JS and Mócsai A : <i>Critical But Overlapping Role of FcγRIII and FcγRIV in Activation of Murine Neutrophils by Immobilized Immune Complexes.</i> <i>J Immunol</i> 2008, 180 : 618-629.	6,000	6
[13] Jakus Z, Simon E, Frommhold D, Sperandio M and Mócsai A : <i>Critical Role of Phospholipase Cy2 in Integrin and Fc Receptor-Mediated Neutrophil Functions and the Effector Phase of Autoimmune Arthritis.</i> <i>J Exp Med</i> 2009, 206 : 577-593.	14,505	11
[14] Németh T, Futosi K, Hably C, Brouns MR, Jakob SM, Kovács M, Kertész Z, Walzog B, Settleman J and Mócsai A : <i>Neutrophil functions and autoimmune arthritis in the absence of p190RhoGAP: Generation and analysis of a novel null mutation in mice.</i> <i>J Immunol</i> 2010, 185 : 3064-3075.	5,745	0
[15] Jakus Z, Simon E, Balázs B and Mócsai A : <i>Genetic Deficiency of Syk Protects Mice from Autoantibody-Induced Arthritis.</i> <i>Arthritis Rheum</i> 2010, 62 : 1899-1910.	8,435	1
[16] Mócsai A , Ruland J and Tybulewicz VLJ: <i>The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions.</i> <i>Nat Rev Immunol</i> 2010, 10 : 387-402.	35,196	26
[17] Kulkarni S, Sitaru C, Jakus Z, Anderson KE, Damoulakis G, Davidson K, Hirose M, Juss J, Oxley D, Chessa TA, Ramadani F, Guillou H, Segonds-Pichon A, Fritsch A, Jarvis GE, Okkenhaug K, Ludwig R, Zillikens D, Mócsai A , Vanhaesebroeck B, Stephens LR and Hawkins PT: <i>PI3Kβ plays a critical role in neutrophil activation by immune complexes.</i> <i>Science Signal</i> 2011, 4 : ra23.	6,120	1

	Impakt faktor	Függlen hiv.
[18] Kertész Z, Győri D, Körmendi S, Fekete T, Kis-Tóth K, Jakus Z, Schett G, Rajnavölgyi E, Dobó-Nagy C and Mócsai A : <i>Phospholipase Cγ2 Is Required for Basal but not Oestrogen Deficiency-Induced Bone Resorption.</i> <i>Eur J Clin Invest</i> 2011 (in press; doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02556.x.).	2,736	0
Összesen	212,48	810

7.3. A PhD-dolgozatban nem szereplő további közlemények

	Impakt faktor	Függlen hiv.
[19] Pereira S, Zhou M, Mócsai A and Lowell CA: <i>Resting Murine Neutrophils Express Functional α_4 Integrins that Signal through Src Family Kinases.</i> <i>J Immunol</i> 2001, 166 : 4115-4123.	7,065	23
[20] Káldi K, Szeberényi J, Rada BK, Kovács P, Geiszt M, Mócsai A and Ligeti E: <i>Contribution of Phospholipase D and a Brefeldin A Sensitive ARF to Chemoattractant-Induced Superoxide Production and Secretion of Human Neutrophils.</i> <i>J Leukocyte Biol</i> 2002, 71 : 695-700.	4,132	12
[21] Abtahian F, Guerriero A, Sebzda E, Lu MM, Zhou R, Mócsai A , Myers EE, Huang B, Jackson DG, Ferrari VA, Tybulewicz V, Lowell CA, Lepore JJ, Koretzky GA and Kahn ML: <i>Regulation of Blood and Lymphatic Vascular Separation by Signaling Proteins SLP-76 and Syk.</i> <i>Science</i> 2003, 299 : 247-251.	29,162	115
[22] Kitaura J, Song J, Tsai M, Asai K, Maeda-Yamamoto M, Mócsai A , Kawakami Y, Liu FT, Lowell CA, Barisas BG, Galli SJ, Kawakami T: <i>Evidence that IgE Molecules Mediate a Spectrum of Effects on Mast Cell Survival and Activation via Aggregation of the FcϵRI.</i> <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2003, 100 : 12911-12916.	10,272	78
[23] Chen H, Mócsai A , Zhang H, Ding RX, Morisaki JH, White M, Rothfork JM, Heiser P, Colucci-Guyon E, Lowell CA, Gresham HD, Allen PM and Brown EJ: <i>Role for Plactin in Host Defense Distinguishes Integrin Signaling from Cell Adhesion and Spreading.</i> <i>Immunity</i> 2003, 19 : 95-104.	16,016	27
[24] Berton G, Mócsai A and Lowell CA: <i>Src and Syk Kinases: Key Regulators of Phagocytic Cell Activation.</i> <i>Trends Immunol</i> 2005, 26 : 208-214.	10,174	63
[25] Frommhold D, Mannigel I, Schymeinsky J, Mócsai A , Poeschl J, Walzog B and Sperandio M: <i>Spleen tyrosine kinase Syk is critical for sustained leukocyte adhesion during inflammation in vivo.</i> <i>BMC Immunol</i> 2007, 8 : 31.	2,673	6
[26] Schymeinsky J, Mócsai A and Walzog B: <i>Neutrophil Activation via β_2 Integrins (CD11/CD18): Molecular Mechanisms and Clinical Implications.</i> <i>Thromb Haemostasis</i> 2007, 98 : 262-273.	3,501	14

	Impakt faktor	Függlen hiv.
[27] Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hanneschläger N, Endres S, Hartmann G, Tardivel A, Schweighoffer E, Tybulewicz V, Mócsai A , Tschopp J and Ruland J: <i>Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence.</i> <i>Nature</i> 2009, 459 : 433-436.	34,480	77
[28] Werninghaus K, Babiak A, Groß O, Hölscher C, Dietrich H, Agger EM, Mages J, Mócsai A , Schoenen H, Finger K, Nimmerjahn F, Brown GD, Kirschning C, Heit A, Andersen P, Wagner H, Ruland J and Lang R: <i>Adjuvanticity of a synthetic cord factor analogue for subunit Mycobacterium tuberculosis vaccination requires FcRγ-Syk-Card9-dependent innate immune activation.</i> <i>J Exp Med</i> 2009, 206 : 89-97.	14,505	26
[29] Schymeinsky J, Gerstl R, Mannigel I, Niedung K, Frommhold D, Panthel K, Heesemann J, Sixt M, Quast T, Kolanus W, Mócsai A , Wienands J, Sperandio M and Walzog B: <i>A fundamental role of mAbp1 in neutrophils: impact on β_2 integrin-mediated phagocytosis and adhesion in vivo.</i> <i>Blood</i> 2009, 114 : 4209-4220.	10,555	1
[30] Boyle KB, Györi D, Sindrilari A, Scharffetter-Kochanek K, Taylor PR, Mócsai A , Stephens LR and Hawkins PT: <i>Class IA phosphoinositide 3-kinase β and δ regulate neutrophil oxidase activation in response to Aspergillus fumigatus hyphae.</i> <i>J Immunol</i> 2011, 186 : 2978-2989.	5,745	1
Összesen	148,28	443

7.4. A PhD-dolgozatban szereplő közlemények

	Impakt faktor	Függlen hiv.
[31] Mócsai A , Bánfi B, Kapus A, Farkas G, Geiszt M, Buday L, Faragó A and Ligeti E: <i>Differential Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors and an Inhibitor of the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade on Degranulation and Superoxide Production of Human Neutrophil Granulocytes.</i> <i>Biochem Pharmacol</i> 1997, 54 : 781-789.	2,443	24
[32] Suszták K, Mócsai A , Ligeti E and Kapus A: <i>Electrogenic H^+ Pathway Contributes to Stimulus-Induced Changes of Internal pH and Membrane Potential in Intact Neutrophils: Role of Cytoplasmic Phospholipase A_2.</i> <i>Biochem J</i> 1997, 325 : 501-510.	3,579	22
[33] Mócsai A , Ligeti E, Lowell CA and Berton G: <i>Adhesion-Dependent Degranulation of Neutrophils Requires the Src Family Kinases Fgr and Hck.</i> <i>J Immunol</i> 1999, 162 : 1120-1126.	7,145	98
[34] Ligeti E and Mócsai A : <i>Exocytosis of Neutrophil Granulocytes.</i> <i>Biochem Pharmacol</i> 1999, 57 : 1209-1214.	2,755	17
Összesen	15,922	161

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először két tudományos témavezetőmnek és mentoromnak, Dr. Ligeti Erzsébetnek és Dr. Clifford Lowellnek szeretnék köszönetet mondani támogatásukért, szakmai útmutatásaikért, szeretetükért és barátságukért. Ligeti Erzsébet PhD-témavezetőmként egy szigorú szakmai alapokra épülő tudományos környezetet teremtett meg, ami mindmáig meghatározza tudományos gondolkodásomat, Clifford Lowell pedig megismertetett a nemzetközi tudományos világ és gondolkodásmód szépségeivel és távlataival. Köszönöm nekik, hogy engedték a tőlük való elszakadást, de fél szemmel még mindig aggódva figyelik karrieremet.

Köszönöm Dr. Fonyó Attilának, Dr. Spät Andrásnak és Dr. Hunyady Lászlónak, hogy a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének igazgatóiként megteremtettek és fenntartottak Magyarországon egy szakmailag és emberileg is kimagasló tudományos műhelyt.

Köszönöm munkacsoportom kutató tagjainak, Dr. Jakus Zoltánnak, Kertész Zsuzsannának, Dr. Németh Tamásnak, Dr. Győri Dávidnak, Futosi Krisztinának és Dr. Kovács Miklósnak az inspiráló beszélgetéseket, a sok lelkesedést, hitet és kitartást. Hálás vagyok Simon Edinának, Makara Krisztinának és Tóth Annának azért a kimagasló színvonalú háttérmunkáért, amely nélkül az értekezésben bemutatott kísérletek nem lettek volna megvalósíthatóak. Köszönöm Mary Beth Humphrey-nak és Clare Abram-nek a megosztott elsőszereplőséggel publikált közleményeinkben bemutatott kísérletekben való részvételüket és segítségüket.

Nagyon hálás vagyok annak a sok-sok hazai és külföldi kollaborációs partnernek, akikkel együtt próbáltuk megfejteni a hemopoetikus sejtek jelátvitelének rejtelseit és akik megismertették velem a közös tudományos felfedezések szépségeit és örömeit.

Végtelenül hálás vagyok feleségemnek, Szabinának, és gyermekeimnek, Annának és Marcinak a sok-sok szeretetért, hitért és támogatásért, és hogy pusztán létükkel is értelmet adtak életemnek és munkámnak. Végül szeretnék köszönetet mondani szeretett Édesanyámnak, aki bár nagyon sokat tett azért, hogy egyszer majd megírhassek egy ilyen értekezést, annak megszületését már sajnos nem érthette meg.