

**Opponensi vélemény dr. Mócsai Attila "Hemopoetikus eredetű sejtek jelátvitel
egészséges és kóros körülmények között" című akadémiai doktori
értekezéséről**

A jelölt fő kutatási területe a jelátviteli folyamatok vizsgálata az immunrendszerben és a csontanyagcserében. Tudományos közleményeinek száma igen magas, a jelölt rendkívül produktív, az értekezés témájában publikált közlemények kumulatív impakt faktora 213, és 1828 független citációja van.

Az értekezéssel kapcsolatos alapvető, a tartalmi részokről alkotott véleményemet módosító formai problémát nem találtam. Világos, szép magyarsággal megírt értekezésről van szó. Jól látható, hogy a jelölt igen nagy gondot fordított arra, hogy mondanivalóját érthetően, magyarosan fejezze ki, továbbá törekedett arra is, hogy az ábraanyag is jól és könnyen érthető legyen. Formai szempontból az értekezés messze átlagon felüli.

A **bevezetésben** a jelölt először a polimorfokukleáris neutrofil sejtek, makrofágok, vérlemezkék funkcióját és jelátviteli mechanizmusait írja le, igen világosan és érthetően. Az ábraanyag nagyban segíti a folyamatok megértését.

Ezt követően az autoimmun gyulladásos betegségek prototípusaként a jelölt a rheumatoid arthritis immun-patomechanizmusát érinti, röviden. Megjegyezném, hogy ez a kérdés vita tárgya, a rheumatoid arthritist általában nem tekintjük „klasszikus” modell autoimmun kórképnek, annak igen komplex patomechanizmusa miatt. Az arthritis állat modellek és a rheumatoid arthritis (és más autoimmun kórképek) kapcsolata egyéként is egy problematikus kérdés, az biztos, hogy nem egyetlen, hanem több arthritises modell együttes elemzése, talán közelebb visz a rheumatoid arthritis immun pathomechanizmusának megértéséhez.

Megjegyezném még, hogy a lokális csontanyagcsere zavarok között a érdemes megemlíteni a Bechterew kórt is.

A bevezetésben talán az értekezés témája miatt érdemes lett volna néhány szót a hemopoetikus őssejtekről is említeni.

A **célkitűzéseket** a jelölt 7 pontban foglalta össze.

A **módszerleírások** pontosak, világosak, a jelölt a kísérletei során használt sokirányú módszereket jól, érthetően írja le.

Az **eredményeket** tekintve a jelölt fő eredményeit az alábbiakban foglalnám össze:

A jelölt igazolta, hogy a $\beta 2$ - és $\beta 3$ -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 (DAP12, FcR γ) való kapcsolódása révén váltják ki a sejtek aktiválódását. A PLC $\gamma 2$ és az SLP-76 fehérjék szintén részt vesznek a jelpálya működésében.

Egy arthritis egér modellt vizsgálva kimutatta, hogy a Syk és a PLC $\gamma 2$ fontos szerepet játszik az autoantitest indukált arthritis létrejöttében.

A csontanyagcsere vizsgálata során igazolta, hogy a DAP12, az FcR γ és a Syk egy, a fentihez hasonló ITAM-függő mechanizmus segítségével szabályozza az oszteoklasztok fejlődését. In vivo a DAP12 és az FcR γ együttes hiánya súlyos oszteopetrózist eredményez. A jelölt végeredményben egy új, immunreceptor-szerű oszteoklaszt-jelpályát azonosított.

Összességében a jelölt igazolta, hogy az ITAM-függő jelátvitel az adaptív immun-rendszernél ősből és számos egyéb biológiai válaszban is szerepet játszó folyamat.

Az **eredményeket** tekintve a következő kérdések merültek fel az opponensben:

1. Véleménye szerint lehet-e kapcsolat az allergiás reakciókban kimutatott, a humán neutrofileken, hízósejteken és bazofileken expresszáldó, a szabályzó funkciókat betöltő Fc γ RIIIA és Fc γ RIV, valamint az allergiás reakció triggerelésében szerepet játszó Fc γ RIIA család és a PLC $\gamma 2$ között?
2. Kísérletileg bizonyította, hogy a Syk alapvető szerepet játszik a neutrofileknek az adherens aktivációt követő szabadgyök termelésében. Nagyon demonstratív a Syk -/- neutrofilekben a „downstream” jelpályák foszforilációs mintázatának összehasonlító vizsgálata a vad típusú neutrofilekkel. Ismertek a szisztémásan adott fostamatinib gátlószerekkel

humán rheumatoid arthritisben kapott pozitív eredmények és a komoly mellékhatások is. Miért tűnik rheumatoid arthritisben a tofacitinib talán hatásosabbnak, mint a fostamatinib, és miért kevesebb a mellékhatása?

3. Lehetségesnek tartja-e, hogy a Syk blokkolásával új, nem szisztémásan, hanem inkább lokálisan alkalmazható gyulladáscsökkentő gyógyszerek is kifejleszthetők?
4. Nehezen elképzelhető, hogy a Syk ITAM-függő aktiválódásával „szemben” nincs fiziológiásan egy gátló (pl. ITIM függő) útvonal. Mi a jelölt véleménye erről?
5. A neutrofilek igen aktív szereplők az autoimmun folyamatokban. Milyen új, igényes metodikák kidolgozására lenne szükség a kérdés vizsgálatára? A neutrofil sejtek könnyen izolálhatók. Van-e javaslata arra, hogy néhány fontos „modell” betegségben, a fenti útvonal immun-patofiziológiai jelentősége autoimmun-autoinflammációs kórképekben hogyan vizsgálható?
6. Milyen teszt rendszer lenne jó a „megfelelő” betegségek kiválasztására, ahol a Syk inhibíció vizsgálatának van értelme? Gondolnék a lupusban észlelhető (NETs-hez köthető) aktiválódásra, a pulmonalis fibrosist okozó neutrophil alveolitisre, és a neutrophil dermatosisokra. Másképpen fogalmazva: milyen jelátviteli utakat lehetne szűrni és milyen módon?
7. További kérdésem, hogy a kóros granulóma képződéssel járó kórképekben érdemes-e a Syk utat érdemes-e gátolni? A jelölt az összefoglalójában utalt rá, hogy ennek bizonyos vasculitisekben is lehet jelentősége.

A dolgozat legnagyobb értékének a terminálisan differenciálódott sejtek, a neutrofilek jelátviteli útjainak elemzését tartom. Ez egy eddig méltatlanul kevésbé vizsgált terület, amelynek pedig igen nagy jelentősége van a szisztémás autoimmun betegségek és a gyulladásos immunológiai kórképek immun-pathomechnizmusában,

és valószínűleg egyéb (pl. fertőző) kórképekben is. E mindenhol jelenlevő sejtek funkciójáról a kelleténél jóval kevesebbet tudunk.

Az oralisan szedhető JAK 1/3 inhibitor tofacitinibet a közelmúltban regisztrálta az FDA rheumatoid arthritisben, a Syk inhibitor fostamatinibbel pedig reményteli klinikai vizsgálatok folynak rheumatoid arthritisben. Az opponensben maradt ezért némi hiányérzet, hiszen az utóbbi időben a klinikai immunológia egyik leggyorsabban fejlődő területéről van szó, és ennek diszkutálása csak nagyon visszafogottan történt meg az értekezésben, pedig manapság már az alapkutatás szintű eredmények nagyon gyorsan átkerülnek a klinikumba.

Az értekezésbe illeszthető, legfontosabb új eredményeknek az alábbiakat tekintem:

1. A szerző kimutatta, 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. Több rendszerben igazolta, hogy a Syk ITAM-függő aktiválódása egy ősi jelátviteli mechanizmus, mely feltételezhetően az evolúció során később vált az adaptív immunrendszer központi jelátvivő mechanizmusává. Kimutatta, hogy a hemopoetikus sejtek $\beta 2$ - és $\beta 3$ -integrinjeinek jelátvitelére a Syk tirozinkináznak a DAP12 és az FcR γ általi ITAM-függő aktiválódásán keresztül jön létre. Hasonlóképpen az oszteoklasztok fejlődéséhez szintén elengedhetetlen a Syk DAP12 és FcR γ általi, ITAM-mediált aktiválódása.
2. A csontanyagcserével kapcsolatban kimutatta, hogy az oszteoklasztok és az adaptív immunrendszer működésében szerepet játszó jelátviteli folyamatok között sok hasonlóság van. Mindkettőhöz elengedhetetlen a Syk tirozinkináz ITAM-tartalmú adapter-fehérjéken keresztüli aktiválódása és a PLC γ izoformák részvétele. Mindezekkel a szerző jelentősen hozzájárult az oszteoimmunológiai alapkutatás fejlődéséhez.
3. A szerző kimutatta egér modellben, hogy a neutrofilek immobilizált immunkomplexek általi aktiválódása az Fc γ RIII és az Fc γ RIV együttműködésével valósul meg és szükséges hozzá a PLC γ 2 fehérje.

4. A szerző kimutatta , hogy neutrofilek primer és szekunder granulumainak fMLP-kiváltotta ürülésében fontos szerepet játszik az Src-kinázokon keresztül aktiválódó p38 MAP-kináz, míg a szekretoros vezikulák ürüléséhez ugyanez a mechanizmus nem szükséges.
5. Kimutatta, hogy a Syk és a PLC γ 2 elengedhetetlen szerepet játszik az autoantitestek által kiváltott kísérletes arthritis létrejöttében, ezzel hozzájárult ahhoz, hogy a Syk terápiás célmolekulává válhatott.

A fenti kritikai megjegyzéseim az értekezés lényegét nem érintik. Az értekezést **igen értékes munkának tartom**, az eredmények a jelölt saját eredményei. Az **akadémiai doktori fokozat eléréséhez szükséges szintet a jelölt eredményei messze meghaladják**, a jelölt a hazai immunológiai kutatások meghatározó személyisége, hosszú idő óta igen eredményes, önálló munkacsoportot vezet. Az értekezés **mind formailag, mind tartalmilag megfelelő**. Munkássága nemzetközi szinten is kiemelkedő, és a pályázó jelentős eredményekkel gyarapította az által művelt tudományterületet.

Az értekezés **nyilvános vitára bocsátását és az akadémia doktora fokozat odaítélését javaslom**.

Pécs, 2012. november 16.

Tisztelettel:

Prof. Dr Czirják László