

Válasz Sipka Sándor professzor úr opponensi véleményére és kérdéseire

Köszönöm Sipka Sándor professzor úrnak, az MTA doktorának dolgozatom értékelését, a dolgozat címére és szerkesztésére vonatkozó megjegyzéseit és kérdéseit, amelyekre az alábbiakban válaszolok.

- Először is megköszönöm Professzor Úr 1. és 2. pontban megfogalmazott elismerő szavait.
- A 3. pontban Professzor Úr az eredmények emberi relevanciájára kérdez rá a myasthenia gravis-ban szenvedő betegek perzisztáló tímuszának és a thymoma-knak a tekintetében.

Mivel kutatásaink a tímusz fejlődésének és öregedésének vizsgálatára terjednek ki elsősorban, emberi abortumokból származó tímusz metszeteken ellenőriztük, hogy a tímusz epitélium expresszál-e Wnt4-t. Arra a megállapításra jutottunk, hogy az egér embriókon tett megállapításaink Wnt4 tekintetében emberi tímusz esetében is helytállóak, hiszen fehérje szinten sikerült Wnt4-et detektálnunk tímusz epitéliumban. Ez a megfigyelésünk részét képezi egy elbírálás alatt álló cikknek.

Jelenleg sem myasthenia gravis (MG)-ban, sem thymoma-ban szenvedő betegek tímusz mintáival nem rendelkezünk, de az etikai engedély beszerzése folyamatban van az ilyen irányú vizsgálatok megindítására. E kérdéskört különösen izgalmasnak tartom és épp ezért külön köszönöm, hogy Professzor Úr rávilágított a további vizsgálatok fontosságára, hiszen az irodalomban kevés anyagra bukkanhatunk a perzisztáló MG tímusz, a thymomák és Wnt molekulák vonatkozásában.

Jelenleg néhány irodalmi adat mutat rá arra, hogy a fenti kérdéskör aktualitással rendelkezik. Pl:

Nem kimondottan a Wnt jelátvitel kutatásával foglalkozott az a munkacsoport, amely kimutatta, hogy MG esetében mind az IRX2 gén, amely a Wnt jelátvitel szabályozásában játszik szerepet, mind a connective tissue growth factor (CTGF), amely Wnt célgénnek közé tartozik, megnövekedett expressziót mutat.

(Soreq L, Gilboa-Geffen A, Berrih-Aknin S, Lacoste P, Darvasi A, et al. (2008) Identifying Alternative Hyper-Splicing Signatures in MG-Thymoma by Exon Arrays. PLoS ONE 3(6): e2392. doi:10.1371/journal.pone.0002392).

Egy másik cikk pedig arra világít rá, hogy Wnt5a jelátvitel aktiválása szükséges a kemokin 12- által indukált T-sejt migrációhoz.

(Ghosh MC, Collins GD, Vandanmagsar B, Patel K, Brill M, Carter A, Lustig A, Becker KG, Wood WW 3rd, Emeche CD, French AD, O'Connell MP, Xu M, Weeraratna AT, Taub DD. Activation of Wnt5A signaling is required for CXC

- A 4. pontban Professzor Úr annak a kritikai észrevételének ad hangot, hogy túlzott magabiztossággal fogtam az értekezés megírásának. Köszönöm Professzor Úr kritikai észrevételét, amit inkább látásmódbeli különbségből eredő félreértésnek érzek. A „túlzott magabiztosság” helyett sokkal inkább az egyszerűsítés elve vezérelt, és az, hogy láttatni próbáljak egy folyamatos útkeresést, ami az eredményeimmel kapcsolatos szűnni nem akaró elégedetlenségemnek volt az eredménye. Ez az elégedetlenség vezérelt, amikor újabb és tudatosan egyre komplexebb kísérleti rendszerekben végeztem jelátviteli vizsgálatokat, ahol a fiziológiai körülmények fenntartására lehetőség mutatkozott.
- Az 5. pontban konkrét kritikai elemeket sorakoztat fel Professzor Úr, a 4. pontban megfogalmazottak alátámasztására.
 - o az a. alpontban a „bizonyos” szót hiányolja az értekezés címéből. Köszönöm Professzor Úrnak a kritikai észrevételt. Az ok azonban egyszerű, amiért nem láttam szükségét a „bizonyos jelátviteli utak”, hangsúlyozásának. Magától értetődőnek véltem ugyanis, hogy olyan kutató nincs, aki az összes jelátviteli út minden elemével foglalkozhatna. Így fel sem merült bennem, hogy túlzott magabiztossággént lehetne értelmezni az értekezés címét.
 - o a b. és c. alpontokban további kritikaként fogalmazódnak meg Professzor Úr által pontatlan általánosításoknak értelmezett mondatok, amelyeket a Tézisek 22. oldaláról idéz: „...arra a következtetésre jutottunk, hogy a PKC δ a gyulladásos folyamatok jelátvitelében feltehetően nem játszik szerepet”.

Nem pontatlan általánosításnak szántam a kijelentést, hanem csak azt az állapotot rögzítettem, amely a kísérletek befejezésével, mint konklúzió akkor felmerült bennünk, hiszen a mondat eleje így hangzik: „Kísérleteinkből arra a következtetésre jutottunk...”.

Tehát az eredmények összegzésekor a túlzott és elnagyolt általánosítások elkerülésének szándéka vezérelt. Különösen, mivel a PKC-k között rengeteg redundáns funkcióval találkozhatunk. A PKC-k expressziós mintázata is sejt és szövettípusonként, sőt fejlődési és élettani állapotonként is változik. Ezért az egy bizonyos sejttypusban, egy adott élettani funkcióban tett megfigyelést nem mertem volna általánosítva kiterjeszteni más szövetekre és sejtekre. Ezért nem hivatkoztam Professzor Úrék megfigyeléseire, hiszen azok teljesen más sejteken (MonoMac-6, emberi primer őssejtekből származó monocita sejtvonalon), szemléletem szerint egy magasabb komplexitású szintet képviselő élettani és differenciáltsági állapotban lévő sejtek vizsgálatának eredményeként születtek.

Pár mondattal később -ugyancsak a Tézisek 22. oldalán- fogalmaztam meg ezért önkritikaként, hogy az addig végzett kísérleti eredményeink konklúziói nem megbízhatóak, hiszen „...a biológiai rendszerek PKC izoenzim összetétele, azok aktivációs szintje, a bejövő jelek erőssége és az enzimek hatásirányának eredője dönti el a fiziológiás válaszképességet. Ennek tükrében felmerült, hogy mennyiben relevánsak a mutáns sejtvonalakon végzett kísérletek...”. Ennek, a már évekkal ezelőtt megfogalmazódott önértékelésnek kapcsán

merült fel a jelátviteli folyamatok komplex szöveti rendszerekben való tanulmányozásának igénye.

Külön köszönöm Professzor Úrnak a Tézisek kritikai elemzését, amelyek rávilágítottak arra, hogy sokkal határozottabban kellett volna a kísérletek önkritikai elemeit kiemelni.

Végül még egyszer köszönöm Professzor Úrnak a kritikai észrevételeit és kérdéseit, és remélem, hogy válaszaimat kielégítőnek találja.

Pécs, 2013. április 2.

Dr Pongrácz Judit Erzsébet

egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem

Immunológiai és Biotechnológiai Intézet