



Válasz Dr. Medgyesi György tudományos tanácsadó bírálataira

Köszönöm Dr. Medgyesi György professzor úrnak, hogy elbírálta értekezésemet. Nagyon örülök, hogy bírálatában elismerően nyilatkozott kutatásaimról és azokat a gyakorlat számára is jelentősnek tartja.

Opponensem két, az Értekezésben tárgyalt kérdéskört külön is kiemelendőnek tart, ezek a transzgén FcRn fokozottabb kifejeződéséből adódó humorális immunválaszban kialakult jelentős változások mélyebb értelmezése, valamint az ebből fakadó gyakorlati alkalmazhatóság - poliklonális- és monoklonális ellenanyagfejlesztés – értékelése és kezdeti alkalmazási törekvése.

Ahogy Dr. Mándi Yvette Professzor Asszony bírálataira adott válaszügyben kifejtettem, munkacsoportom az értekezés benyújtása óta számos új kutatási eredménnyel bővítette ismereteinket az FcRn Tg egerekben és nyulakban lejátszódó immunválaszról (pl. több antigén-specifikus Thelper sejt kialakulása, vagy a csíráközpontok méretének jelentős növekedése az immunizálás hatására, a kontroll állatokhoz képest). Ez irányú kutatásainkat folytatjuk, szeretnénk még pontosabban vizsgálni a másodlagos nyirokszervekben (elsődlegesen a lépben) kifejeződő bFcRn sejt-specifikusságát, a Tg állatok által termelt ellenanyagok diverzitását, valamint azok affinitásának az FcRn kifejeződésének fokozásával együtt járó változását. Ezeket a vizsgálatokat a legkorszerűbb metodikákkal, azaz a lép konfokális mikroszkópiás elemzésével, citofluoriméter, esetenként sejtszeparátor (FACS) segítségével, ill. az immunizált állatokból nyert nagyszámú, antigén-specifikus hibridómából kinyert gének szekvenálásával, valamint az általuk termelt monoklonális ellenanyagok felületi plazmon rezonanciás (SPR) elemzésével végezzük. Szeretném kiemelni, hogy az ELTE Immunológiai Tanszékén folyó kutatásainkat tanszéki kollégáink nagy szakmai tudással segítik, amellyel kamatoztathatjuk a ELTE Biológiai Intézetén megvalósult legújabb műszerberuházásokkal kapcsolatos kiváló technikai lehetőségeket is.

Másik lényeges törekvésünk valóban az, hogy a fokozott humorális immunválasszal rendelkező Tg egerekben és nyulakban gyengén immunogén antigénnel, epitópokkal szemben állítsunk elő mono- vagy poliklonális ellenanyagokat. Ezek, Professzor úrral teljesen egyetértve, jelenthetik az általunk előállított Tg állatok valódi gyakorlati alkalmazásának előnyeit. Értekezésemben két példával mutattam be az ilyen irányú munkánkat. Tg állatainkat egyfelől egy konzerválódott, nem immundomináns, influenza hemagglutinin peptiddel teszteltük és azt találtuk, hogy érdekes immunválaszt csak a Tg egerek

adtak. A másik példában a GPCR típusú CXCR4 fehérje ellen fejlesztettünk hatékony immunválaszt, ill. monoklonális ellenanyagokat. Hozzá kell azonban tennem, hogy ez a kísérlet kollaborációban zajlott az Egyesült Államokbeli Strategic Diagnostic (SDIX) céggel, amelynek kapcsán mi a kísérlet tervezésében vettünk részt, ill. a Tg egereket biztosítottuk, míg az SDIX kutatói végezték el a kísérletet, és számoltak be a pozitív eredményről. Sajnos prioritási okokra hivatkozva a CXCR4-specifikus ellenanyagokat tovább nem elemezték.

Opponensemmel teljesen egyetértek abban is, hogy a gyengén immunogén epitópok ellen termelt ellenanyagok igen nagy értéket képviselnek, különösen a terápiában. Éppen ezért az elmúlt időszakban több olyan kollaborációt kezdeményeztünk, amelynek célkitűzése ilyen ellenanyagok előállítása. Ezekben az együttműködésekben olyan szakmai partnert választunk, aki nagy szakmai tudással és tapasztalattal rendelkezik az adott célpont kiválasztásában, és az esetlegesen kifejlesztett ellenanyag validálásban, funkcionális sajátosságainak karakterizálásában.

Mindezekén túl, a technológia hasznosításával kapcsolatosan erőfeszítéseket teszünk annak érdekében is, hogy ezeket a fokozott immunválasszal rendelkező állatokat azoknak a cégeknek is átadjuk (megfelelő hasznosítási szerződés keretében), amelyek monoklonális ellenanyagokat fejlesztenek terápiás, diagnosztikai vagy kutatási célra.

Végül még egyszer szeretném megköszönni a Professzor Úrnak, hogy elbírálta az értekezésemet és kérem fogadja el bírálatára adott kiegészítő megjegyzéseimet.

Budapest, 2013. május 20.



Dr. Kacskovics Imre