

## **Opponensi vélemény Dr. Kacs Kovics Imre MTA Dr-i Értekezéséről**

**Címe:** „*Háziállatok neonatalis Fc receptorának (FcRn) karakterizálása; az FcRn fokozott kifejeződésén alapuló új transzgenikus technológia az immunválasz jelentős fokozására*”

**Bíráló:** Nagy Béla

Mint tudjuk, az újszülött rágcsálókban felfedezett Fc receptor első felismert funkciója az anyai IgG-nek a vékonybél hámsejteken keresztül az újszülött véráramába jutatása volt. Ezt követően ismerték fel szerepét az anyai ellenanyagoknak a humán magzathoz való átvitelben, majd az IgG homeosztázisában. Ez utóbbi szerepvállalás alapja, hogy az FcRn/IgG kötődés a környezeti pH függvénye, vagyis enyhén savanyú pH-n (pl. vékonybél hámsejtek felületén és endosomáiban) kötődés, majd enyhén lúgos környezetben (pl. sejtekből a véráramba jutáskor) az IgG szabadabbá válása jellemző. **Kacs Kovics Imre** az emlősök immun rendszerének ezen alapvető szabályok alapján működő, de fajtól és szervtől, ill. szövettől függően számos tisztázatlan és bonyolult összefüggést rejtető „kincsetárába”, s nemzetközi versenyterébe lépett be munkatársaival és tett számos új, alapvető megállapítást, melyek magas szintű publikálása mellett gondoskodik azok gyakorlati hasznosításáról is.

A fenti című MTA Dr-i Disszertáció az utóbbi, kereken 15 évben elvégzett ilyen irányú, - a PhD értekezésének témájától jól elkülöníthető - kísérletek és megfigyelések összegzése, a témában eddig publikált, többségében már nemzetközileg is elismerést is hozó, 21 közleményben részletezett módszerek és eredmények alapján.

A teljes értekezés formai jegyei minden tekintetben megfelelnek az MTA Dr-i szabályzatában, és amennyire megismerhettem, az MTA Biológiai Osztály idevonatkozó előírásaiban foglaltaknak. Az Értekezés kellően világos, összefogott és a témára fókuszált bevezetővel indít (21 oldal). Ezt követi, a céljainak egyértelmű és kellően részletes meghatározása (1 oldal). Az eredmények beható és jól áttekinthető ismertetést adnak és minden esetben jól megalapozott konklúzióval zárnak, az eredményekhez szorosan kapcsolódó megbeszélés fejezetek pontosan hivatkoznak az odaillő publikációikra (61 oldal). Az eredmények gyakorlati jelentőségének bemutatása egy oldal. A nemzetközi mércével is kimagasló eredményeket a szerző igen jó stílusban, szinte kínos pontossággal megfogalmazva tárja elénk, mely szövegben „csak nagyítóval” lehet néhány apróbb hibát fölfedezni.

Az értekezés nagy értéke, hogy számos, jól megszerkesztett, esetenként a mellékelt, idevágó közleményeiben alkalmazottól eltérő, azok továbbfejlesztését jelentő, színes ábrával tette a bevezetőben írottakat (11 ábra) és különösen az eredményeket (54 ábra) érthetőbbé. Az ábrák lábjegyzete kellően informatív, esetenként módszertani, statisztikai információkkal is szolgál.

Az anyagok és módszerek felsorolását (7 oldal), egyes modern folyóiratoknál tapasztalható gyakorlatnak megfelelően, az értekezés végére, annak alapjául szolgáló 21. közleményük listája mögé tette. A módszertani fejezet elején írottaknak megfelelően a 21 közleményt, ezen listának megfelelő sorrendben, teljes terjedelemben az értekezés 10. mellékleteként nyújtotta be. Ez által lehetővé tette, hogy az olvasó a módszerek részleteit is megismerje. Itt azonban meg kell jegyezni, hogy ezen elrendezés, a tárgyalt kísérletekben alkalmazott egyes módszerek visszakeresését jócskán megnehezítette (l: alább). Az értekezésben, szinte minden hibától mentesen felsorolt irodalmi hivatkozások száma: 250.

Az összességében rendkívül igényes mű minden egyes fejezetének részletes véleményezése nyilván nem lehet a bíráló feladata, hiszen már a fejezet címek felsorolása is több oldalt tenne ki. Ráadásul, *Kacs Kovics Imre* olyan szellemes és minden esetben a kitörési pontokat valamint megoldásokat kereső (és találó) kísérletsorozatokat tár az olvasó elé, melyeket – az időközben e téren is zajló nemzetközi verseny mindenkor legújabb fejleményeinek és esetenkénti technikai, állatkísérleti korlátok figyelembevétele mellett – az olvasó, a kollegiális egyetértés és a benne felkeltett, majd az ésszerűen kielégített kíváncsiság érzésével tud tanulmányozni.

A logikusan összeállított, s a legmodernebb módszerekkel, külföldi és hazai együttműködésben, de döntően saját-, és közvetlen munkatársainak, tanítványainak munkájára épített komplex kísérletsorozat itt bemutatott eredményei és a közlemények túlnyomó többségének első vagy utolsó szerzősége alapján a jelölt hitelességéhez kétség nem férhet.

A jelölt legfontosabb, új tudományos eredményeit, az Értekezésben és a Tézis füzetben „a”-tól „s”-ig taglalt 19 tézispontjának teljes elismerésével, alábbiak szerint összegezhetem.

- Az FcRn receptor szerepét a kérődzőkben és néhány egyéb háziállatfajban megvizsgálva, azt találták, hogy az FcRn klónozott molekulái nagy hasonlóságot mutatnak. A kérődzők tejmirigyében az FcRn lokalizációja az élettani állapot (vemhesség/ellés) függvénye, jelezvén az FcRn ezen kritikus időben és folyamatokban játszott kiemelt szerepét.

- Rámutattak továbbá, hogy a nyúl esetében az FcRn ugyanazon sejtekben lokalizálódik, mint amelyeket a korábbi vizsgálatokkal maternális IgG-t felvevő sejteknek ismertünk, s a nyúl FcRn/IgG kötődés is az egyéb emlősöknél megismert pH függést mutatja.

- Különböző transzgenikus egér modelleket létrehozva, a lakátló tejmirigyben vagy egyes szövetekben tudták a bovin FcRn expresszió sajátosságait tanulmányozni, s felismerni azt is, hogy az egér tejmirigyben a bFcRn a jól kötődő IgG molekulák tejbe ürülését akadályozza, szérum koncentrációját pedig növeli. Borjakban kimutatták bFcRn-nek a humán IgG-t kötő képességét, s ezáltal a transzgén hIgG molekulák csökkent katabolizmusának lehetőségét is.

- Szellemes és jól kontrollált kísérletekkel támasztották alá, hogy a bFcRn expresszió fokozása, az IgG lebomlás csökkentése, valamint számos antigén felismerő és prezentáló sejttípus aktivitásának növekedése révén – a vizsgált transzgenikus állatok humorális (IgG és IgM) immunválaszát, jelentősen növeli (un. gyenge immunogének esetében is), anélkül, hogy a transzgenikus egerek ilyen esetekben fenyegető autoimmunitása kialakult volna.

- Új transzgenikus modelleken (szarvasmarha, egér, nyúl) tett megfigyeléseik alapján a monoklonális és poliklonális ellenanyag termelés hatékonyságát jelentősen fokozó új technológiákat dolgoztak ki, melyeket nemzetközileg is szabadalmaztattak, s melyek további szabadalmaztatása, és hasznosítása folyamatban van.

Opponensi véleményemet, az érdemi bírálat további követelményeinek eleget tévő, néhány, a maternalis immunitással kapcsolatos kérdés felvetésével szeretném kiegészíteni.

1. Az itt közölt új adatok és konklúzió alapján, a korábbi irodalmi adatokban megjelenő véleményt (elfogadhatónak tűnő evidenciát), miszerint a borjak születését követő órákban, a tehén kolosztrumába szekretált nagy mennyiségű IgG1 ellenanyagának a tejmirigy acinus sejteiből való kijuttatásához aktiv FcRn is szükségeltetik, az itt bemutatott eredmények alapján el kell vetni. Kérdéses a bFcRn-nek az egyéb epithelsejtek IgG1 szeréciójában korábban feltételezett szerepe is. A bFcRn ugyanis a fenti sejtek IgG2 visszatartó funkcióját erősíti. Ennek tükrében, az IgG1 sejten kívülre juttatása viszont mivel magyarázható ?

2. Mi lehet a magyarázata és pontosabb szerepe a szarvasmarha tej mirigy epithel sejteiben az FcRn elléskor észlelt lokalizáció-változásának (apicalis oldali koncentrációjának) ?

3. Immunhisztokémiai módszerrel, az újszülött borjak vékonybél felszívó hámsejtjeiben nem találtak FcRn-t csupán a crypta sejtekben. Elképzelhető-e hogy érzékenyebb módszerrel (pl. in situ hibridizáció) vizsgálva ettől eltérő, vagy árnyaltabb megfigyelésekhez juthatnának ?

Mivel a legőszintébb dicséret sem lehet eléggé hiteles kritikai észrevétel nélkül, legyen szabad az alábbiakban néhányat felsorolni.

1. A módszertani fejezet, már említett szokatlan formában való összeállításából eredő nehézségek az alábbiakkal szemléltethetők. A 86. oldalon a „Szarvasmarha és vele rokon juh., illetve teve tejmirigy és egyéb nyálkahártya IgG szekretáló mechanizmusának elemzése” fejléccel jelzett témakörben 21. módszert sorol fel, melyeket a fejléc alatt listázott 10 közlemény valamelyikében kellene keresni. A 98. oldalon „*AbFcRn  $\alpha$ -láncot kifejező BAC Tg egérmodellek előállítása és jellemzése*” fejléccel jelzett témakörben 20 módszert találunk, melyeket 7 közleményben kell keresni. Az itt található, három másik fejléc alatt viszont csak egy-egy közlemény van, melyek az ott felsorolt módszerek forrásaként értelmezhetők. El kell ismerni azt is, hogy - mint már említettem - egyes módszertani adatok az eredmények és megbeszélés fejezetben is (esetenként ábramagyarázat formájában) vannak. Továbbá: a módszertani felsorolás is néha a szokásosnál több információt ad.
2. A „*Új eredmények összefoglalása*” c. fejezet „o” pontjában (82. old) a mondat nincs befejezve („a... plazmasejtek száma viszont számottevően...” (Mint az eredmények alapján tudjuk: „növekedett”)
3. Az írásmóddal és elütéssel kapcsolatos néhány apróbb megjegyzés. A jelölt általában a latinos írásmódot kedveli. Ehhez joga van, de néhol túlzásba viszi. Pl. az értekezés címében „Karakterizálás”, vagy: „detekció” többször is ebben a formában (pl.48. old., 36. ábra alatt és a 3.3.2. fejezet 3. sorában, valamint a 75. old, a 60. ábra alatt), vagy: „enterocita” és „enterocita” változtatott használata (32. old).

Mindezek az Értekezés és a mögöttes magas szintű tudományos munka értékét egyáltalán nem csökkentik.

Összegzés: Kacs Kovics Imre MTA Dr-i értekezése számos és jelentős új tudományos megállapítást és azok gyakorlati alkalmazásának lehetőségeit tartalmazó, rendkívül igényesen összeállított mű, melynek nyilvános vitára bocsátását feltétlenül ajánlom. Nincs kétsésem a felől sem, hogy ezen nyilvános vita elé a jelentős siker reményével nézhet.

2013. április 30.

Nagy Béla