

Opponensi vélemény

Dr. Korponay-Szabó Ilma Rita

"A humorális immunválasz coeliákiában"

MTA Doktora Pályázatra benyújtott értekezéséről

Dr. Korponay-Szabó Ilma Rita (jelölt) doktori értekezésében az egyik leggyakoribb autoimmun betegségnek tartott coeliakia patogenezisében és diagnosztikájában jelentős szerepet játszó humorális immunválasz eddig nem ismert fontos részleteit tárta fel nagyszámú hazai és nemzetközi kooperációban vizsgált humán beteganyagon, állatkísérletes és in vitro vizsgálatokban. Munkája során a coeliakia antitestek különleges sajátosságaiból kiindulva a betegségben betöltött szerepüket komplex módon, a transzglutamináztól és a sejtes alapkutatástól a klinikai ellátáson keresztül a diagnosztikus követelmények értékeléséig kívánta vizsgálni. A nemzetközi viszonylatban is kiemelkedő kutatási eredményeket felsorakoztató közlemények tanúsága szerint a legmodernebb klinikai és laboratóriumi módszereket alkalmazta, az immunológiai és a genomikai módszerek széles skálájának felhasználásával.

Általános megjegyzések

A jelölt a coeliakia kutatás hazailag és nemzetközileg elismert szaktekintélye, a kutatási terület témaválasztása korán, már az egyetem elvégzését követően eldőlt. Az évtizedek során végzett szívós kutatómunka számos alapvető megfigyeléssel gazdagította a kezdetben meglehetősen hiányos patogenetikai ismeretekkel bíró, bonyolult diagnosztikai eljárásokkal is nehezen felismerhető kórkép patomechanizmusának pontosabb megismerését és diagnosztikus módszereinek kifejlesztését. A jelölt doktori értekezése 134 oldal terjedelmű, 7 fejezetre oszlik (Bevezetés; Irodalmi áttekintés; Célkitűzések; Betegek és módszerek, Eredmények; Megbeszélés; Új megállapítások), 257 kiválóan válogatott irodalmi hivatkozást tartalmaz. A disszertáció tömören és logikusan megfogalmazott munka, amely minden részletében magasfokú szakmai igényességről tanuskodik. A rengeteg új eredményt bemutató mű megértését a világos megfogalmazás, a kiváló arányossággal szerkesztett szerkezet és a szövegbe illesztett 62 ábra és 14 táblázat és két angol nyelvű melléklet segíti. Az értekezés teljes anyaga lektorált nemzetközi (56) és hazai (5) folyóiratokban megjelent cikkeken alapul, amelyeket az adott fejezetekben külön is kiemel a szerző. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk tudománymetriai mutatói impozánsak, messze meghaladják a doktori fokozat

megszerzéséhez szükséges követelményeket: a kandidátusi fokozat elnyerése utáni in extenzó tudományos folyóiratcikkek összesített impakt faktora 238,56, a jelölt cikkeire adott független idézetek száma 1304, a Hirsch index 20.

A disszertáció formai és tartalmi szempontból mindenben megfelel az MTA Doktori Szabályzatban megfogalmazott követelményeknek, így ezek részletezésétől és elemzésétől eltekintek.

Kritikai megjegyzések, kérdések

Mivel az eredmények szinte kizárólag lektorált folyóiratok alapján kerültek összeállításra, azaz a legszigorúbb nemzetközi szakmai szűrőn mentek keresztül, kritikai észrevételeket nehéz megfogalmazni. Az opponens négy kérdést tesz fel a jelöltnek, amelyek azonban nem érintik a disszertáció érdemi részét:

1. kérdés. A jelölt azzal a definícióval indítja értekezését, hogy a gluten szenzitív enteropathia olyan autoimmun kórkép, amelyben megfelelő genetikai predispozíció esetén a kóros immunreakciókban részt vesz mind a celluláris, mind a humoralis immunrendszer a gliadin-specifikus T-limfociták és a gluten dependens autoantitestek termelése révén. A disszertáns a humoralis immunválasz patogenetikai szerepét és diagnosztikus részleteit bontja ki. A kérdés az, hogy a definitív szöveti károsodás (boholyatrofia) létrejöttében a jelölt által is feltárt humoralis vagy a cellularis immunmechanizmus szerepe a döntőbb patogenetikai tényező, ha egyáltalán ilyen distinkció tehető?

2. kérdés. A transzglutamináz-alapú diagnosztikus ELISA-teszt kifejlesztése során kimutatták, hogy az aktiv TG2 enzimkonformációt kalcium hozzáadásával sikerült biztosítani és így a teszt specificitását 95%-ra növelni, ami arra utal, hogy in vivo a TG2 aktiv enzimkonformációja kalcium dependens. Ha a kalcium in vivo körülmények között is kulcsszerepet játszik az enzimaktivitásért felelős konformációváltozásban, van-e adat arra, hogy a szignalizációhoz szükséges kalcium forrása az extracellularis térből vagy az intracellularis raktárakból származik?

3. kérdés. Figyelemreméltó megfigyelésnek tartható, hogy refluxos tünetek, gastritis és colitis miatt vizsgált coeliakiás betegek nyelőcsővéből, gyomrából és vastagbeléből vett biopsziás mintákban is kimutatható volt a TG2 elleni antitestek lerakódása. A kérdés, hogy a fenti, aránylag jól definiált etiológiájú kórképekben a TG2 ellenes antitesteknek van-e egyáltalán patogenetikai szerepe, vagy egyszerűen arról van szó, hogy ezen coeliakia antitestek kötődnek minden olyan szervhez, amelyben a TG2 jelen van? Erre utalnak azok a megfigyelések, amelyekben a jelölt az aktív coeliakiás betegek egyébként ép szövettani struktúrájú máj, izom, nyirokcsomó és appendix mintákban is talált TG2 antitest lerakódást.

4. kérdés. Rendkívül fontos kísérleti eredménynek tartható annak a nem humán monoklonális anti-TG2-nek a feltalálása, amelynek kötőhelye részleges átfedést mutat a coeliakiás antitestek kötődésével. Ez az ún. kompetitor antitest feleslegben képes volt a coeliakia antitesteket a szöveti kötőhelyekről leszorítani és ezen antitestek káros biológiai hatásait gátolni in vitro körülmények között. A kérdés hogy ennek a megfigyelésnek valóban lehet-e reális terápiás konzekvenciája, vagy inkább a coeliakia antitestek patogenetikai szerepének további tisztázásában van óriási jelentősége? Én inkább az utóbbinak tulajdonítanék a közeljövőben reális perspektívát, mivel nehezen tudom elképzelni, hogy kompetitor antitestekkel kezeljünk egy olyan kórképet, amely gluten megvonásra kitűnően reagál.

Új eredmények:

A Jelölt új megállapításait a 7. fejezetben részletezi, amelyek közül a legfontosabb saját eredményeknek és módszereknek a következők tarthatók:

- A Jelölt munkatársaival igazolta, hogy a coeliakiában észlelhető endomysium, reticulín és jejunális antitestek kizárólagos és közös antigénje a 2-es típusú transzglutamináz enzim, amely a gliadin peptideket keresztköti vagy deamidálja és a haptén-carrier mechanizmus alapján megtörténik a TG2 specifikus B sejtek közvetítésével az antigén prezentáció a gliadin specifikus T sejtek felé.
- Azonosították a coeliakiás transzglutamináz-ellenes antitestek jellemző kötődési epitópját, amely nem érinti a transzglutamináz enzim aktív centrumát, mivel az antitest kötődésekor a

transzglutamináz aktivitás a korábbi megfigyelésekkel szemben nem gátlódik, hanem fokozódik.

- Kimutatták, hogy a coeliakia antitestek szöveti kötődése és in vitro angiogenezist gátló hatása ezen fő epitop közvetítésével valósul meg. Kimutatták, hogy a sejtkulturákban a coeliakia antitestek hatására a RhoA anyagcsere útvonal aktiválódik. Ezek a megfigyelések fontos adatokat szolgálhatnak a boholykárosodás pontos mechanizmusának feltárásában.
- Elsőként ismerték fel a gliadin peptidek és a 2-es típusú transzglutamináz felszínének hasonlóságát és igazolták kísérletes antitest reakciókkal. Ez a felismerés a klasszikus haptén-carrier elmélet mellett a betegség patogenezisében a molekuláris mimikri lehetőségét is megteremtheti.
- Elsőként igazolták, hogy a coeliakia antitestek lerakódása megelőzi latens betegekben a boholykárosodás kialakulását.
- Elsőként találtak specifikus kompetitor antitestet, amely a coeliakiás antitestek szöveti kötődését és hatásait in vitro gátolja.
- Elsőként észleltek gluten-dependens autoantitest lerakódást a szívizomban, illetve igazolták, hogy a gluten ataxia a coeliakia formakörbe tartozó betegség a közös autoantitest jellemzők alapján.
- A jelölt elsőként alkalmazta a beteg saját transzglutamináz antigénjét az antitestek kimutatására, amelynek felhasználásával olyan gyorsvizsgét fejlesztett ki és szabadalmaztatott, amely a betegség mellett is értékelhető, szűrővizsgálatok végzésére is alkalmas, az értékelésbe a nem orvosi egészségügyi személyzet is bevonható. Ezzel a módszerrel elsőként végzett coeliakia népszűrést különböző korcsoportokban.
- Új coeliakiára hajlamosító genetikai eltéréseket írtak le és ismertek fel a betegséggel összefüggő új géneket.

- Hazai coeliakiás betegek adatainak értékelésével coeliakia diagnosztikus pontrendszert (SAGE: Symptom-Antibody-Genetics-Endoscopy/ histology) fejlesztettek ki, amely megkönnyítheti az új nemzetközi coeliakia kritériumok gyakorlati alkalmazását.

Összefoglalva megállapítható, hogy a disszertációban bemutatott számos új, eredeti és kiemelkedő eredményeket felvonultató munka, amely jelentős mértékben hozzájárult a kutatott tudományszak továbbfejlődéséhez, Dr. Korponay-Szabó Ilma Rita saját szellemi alkotása. A Jelölt disszertációja és tudományos munkássága mindenben megfelel az MTA doktori cím megszerzéséhez szükséges követelményeknek.

Fentiek alapján Dr. Korponay-Szabó Ilma Rita doktori értekezésének nyilvános vitára bocsájtását és sikeres védelem esetén számára a Magyar Tudományos Akadémia Doktora cím odaítélését javaslom.

Szeged, 2013. április 29.

Dr. Lonovics János
egyetemi tanár
MTA doktora