

Válasz Körmendy Béla, az MTA doktora opponensi véleményére

Megköszönöm Tisztelt Opponensemnek értekezésem alapos áttekintését, dicsérő szavait és gondolatébresztő kérdéseit. Megjegyzéseire és kérdéseire az alábbiakban válaszolok.

Elfogadom, hogy az összefoglaló Opponensem által említett konkrét adatokkal történő kiegészítése gazdagította volna ezt a fejezetet.

Kérdés: A kórokozó megtelepedését támogató filamentózus haemagglutinin, a pertaktin és fimbriák szerepét, valamint a gazdasejtek kölcsön hatását a szerző érintette. Arra gondolt a Szerző, amikor az adhezinek további tisztítását említi, hogy a gazdasejt és az adhezinek immunkémiai kölcsönhatás ismerete bővítheti a kórfejlődésre vonatkozó adatainkat?

A nyálkahártyát megbetegítő baktériumok okozta fertőzések létrejöttének előfeltétele, hogy a kórokozó képes legyen a nyálkahártya felületén megtapadni. Ehhez a célsejthez történő specifikus kötődést biztosító mechanizmussal (adhezinnel) kell rendelkeznie. Éppen ezért a *B. bronchiseptica* feltételezett adhezinjai, a filamentózus haemagglutinin, a pertaktin és a fimbriák, de idesorolható a flagella is, fontos szerepet töltenek be a virulenciában. Jobb megismerésük fontos adatokkal szolgálhat a kórfejlődés részleteit illetően, hiszen működésük teszi lehetővé a kórokozónak a nyálkahártya felületén történő elszaporodását és ezáltal az egyéb anyagcseretermékeik általi károkozást. Az adhezinek különösen fontos tulajdonságának tartjuk a megfelelő gazdafaj felismerésének képességét, amely magyarázattal szolgálhat a törzsek között tapasztalható gazdaadaptációs különbségekre is. A kérdéskör kutatása jelenleg is folyik munkacsoportomban. Ennek során a *B. bronchiseptica* flagellint kódoló gén esetében mutattuk ki a gazdafajhoz történő alkalmazkodás jeleit.

Kérdés: Szeretném megkérdezni, hogy mi lehet a magyarázata annak, hogy a glikopeptid természetesi citotoxint miért csak a Neisseria és a Bordetella nemzetség tagjai ürítik csupán a sejtközütti térbe?

Valóban érdekes jelenség az, hogy miközben a glikopeptid természetű, a Bordetella nemzetség tagjai esetében tracheális citotoxinnak nevezett toxikus anyag minden Gram-negatív baktériumban megtalálható, azt csak a *Neisseria gonorrhoeae* és a bordetellák ürítik környezetükbe. Ennek az a magyarázata, hogy amíg a legtöbb Gram-negatív baktérium az AmpG nevű peptidoglikán-transzporter fehérje segítségével a sejtfalon belül tartja a toxint, addig a bordetellák nem képesek a peptidoglikánok újrahasznosítására, így a tracheális citotoxin kikerül a sejtek közütti térbe. A toxin a csillós nyálkahártya hámsejtek nagymértékű károsításán keresztül csökkenti a gazdaszervezet nem-specifikus védelmében fontos szerepet

játszó mucociliaris motilitás intenzitását, és ezzel megakadályozza a baktérium kisodródását a szervezetből.

Kérdés: A torzító orrgyulladás kórfejlődésében mi lehet a szerepe a celluláris védelemnek?

Tekintettel arra, hogy a torzító orrgyulladás kórokozói az orrüreg nyálkahártyáján elszaporodva fejtik ki károsító hatásukat, bizonyosnak tűnik, hogy a lokális immunvédelemnek, ezen belül a celluláris immunvédelemnek is kiemelkedő jelentősége van a kórfolyamatok alakulásában. Erre azonban alig rendelkezünk adattal. A kutatók általában megelégszenek azzal, hogy a különféle összetételű vakcinák humorális immunválaszra gyakorolt hatását vizsgálják. A betegség kórfejlődése szempontjából kiemelkedő jelentőségű *P. multocida* toxin (PMT) esetében többen is megállapították (1-3), hogy az ellene történő vakcinázás celluláris immunválaszt is produkál, amivel a torzító orrgyulladás elleni hatékonyabb védekezés lehetőségét szerették volna demonstrálni. A *B. bronchiseptica* esetében elsősorban egérmodellben vizsgálták a sejtes immunválasz sajátosságait (4,5), aminek a fő célja bordetellák elleni védekezési eljárások javításához szükséges ismeretek bővítése volt.

1. van Diemen PM, de Vries Reilingh G, Parmentier HK (1994): Immune responses of piglets to *Pasteurella multocida* toxin and toxoid. Vet Immunol Immunopathol, 41:307-21.
2. Liao CM, Huang C, Hsuan SL, Chen ZW, Lee WC, Liu CI, Winton JR, Chien MS (2006): Immunogenicity and efficacy of three recombinant subunit *Pasteurella multocida* toxin vaccines against progressive atrophic rhinitis in pigs. Vaccine, 24:27-35.
3. Lee J, Kang HE, Woo HJ. (2012): Protective immunity conferred by the C-terminal fragment of recombinant *Pasteurella multocida* toxin. Clin Vaccine Immunol, 19:1526-31.
4. Siciliano NA, Skinner JA, Yuk MH (2006): Bordetella bronchiseptica modulates macrophage phenotype leading to the inhibition of CD4+ T cell proliferation and the initiation of a Th17 immune response. J Immunol, 177:7131-8.
5. Sukumar N, Love CF, Conover MS, Kock ND, Dubey P, Deora R (2009): Active and passive immunizations with Bordetella colonization factor A protect mice against respiratory challenge with Bordetella bronchiseptica. Infect Immun, 77:885-95.

Kérdés: A sertés törzsállományok egyedeinek védekezési mechanizmusában a beltenyésztettségnek szerepe lehet?

A beltenyésztettség veszélyforrásai régóta ismertek, mivel ezzel nem csak a kívánatos, hanem a nemkívánatos géneket is felhalmozhatjuk, és homozigóta állapotban rögzíthetjük a populációban. Ismert, hogy a nagymértékben homozigóta egyedek alkalmazkodóképessége kisebb, ezért érzékenyebbek a környezet változásaival szemben, ami a fertőzésekkel szembeni ellenálló képességüket is hátrányosan érintheti. Nagyon valószínű, hogy a torzító orrgyulladás széleskörű elterjedését is a nagyüzemi sertéstartás általánossá válása idézte elő a

termelékenyebb, de kevésbé ellenálló fajták és az intenzívebb tartási viszonyok bevezetésével. Ugyanakkor komoly erőfeszítéseket tesznek a tenyésztők a betegségekkel szemben rezisztensebb, illetve jobb immunválasz képességgel rendelkező vonalak előállítására érdekében.

*Kérdés: Az orr nyálkahártyájának szekréciója tartalmaz *B. bronchiseptica*, vagy *P. multocida* elleni ellenanyagokat, vagy antitoxinokat?*

A szekrétum ellenanyagtartalmának bizonyára nagy a jelentősége, mivel ez teszi lehetővé a *B. bronchiseptica* és a *P. multocida* elleni sikeres védekezést. Azt már a korai torzító orrgyulladás elleni vakcinázási kísérletek során kimutatták, hogy az orrnyálkahártya szekrétuma tartalmaz *B. bronchiseptica* specifikus ellenanyagokat, ezzel szemben *P. multocida*, illetve PMT specifikus ellenanyagokat eddig még nem sikerült kimutatni (1). Az előlt PMT vakcinákkal végzett sikeres kísérletek viszont arra utalnak, hogy ilyen ellenanyagok minden bizonnyal képződnek, kimutatásuk azonban a jövő feladata.

1. Rajeev S, Nair RV, Kania SA, Bemis DA (2003): Expression of a truncated Pasteurella multocida toxin antigen in Bordetella bronchiseptica. Vet Microbiol, 94:313-23.

Kérdés: Az orr nyálkahártyáján lévő baktérium-, és egyéb társflórák, befolyásolják a betegség kórfejlődését?

Erről a kérdésről keveset tudunk. A betegség kóroktanának viszonylag hosszan tartó felderítése során kezdetben különféle baktériumok és vírusok szerepét vizsgálták, de eredmény nélkül. Később, a *B. bronchiseptica* és a *P. multocida* szerepének és a köztük lévő kölcsönhatás részleteinek feltárása került az érdeklődés középpontjába. Arról is egyre többet tudunk, hogy a *B. bronchiseptica* egyéb kórokozók számára is képes kedvező feltételeket teremteni. Arról azonban nincsenek adataink, hogy az orrüregben élő, vagy oda a környezetből bejutó mikroorganizmusok bírnak-e befolyással a torzító orrgyulladás kórfejlődésére. Nehéz elképzelni, hogy a nyálkahártya sejtjeit károsító, vagy az immunrendszer teljesítőképességét csökkentő baktériumok és vírusok semmiféle hatást nem gyakorolnak a kórfolyamokra. Ennek felderítése a jövő feladatai közé tartozik.

Végezetül ismételten szeretném megköszönni Opponensemnek, hogy elvállalta dolgozatom bírálatát. Köszönöm elismerő szavait, és azt is, hogy új eredményeimet elfogadhatónak találta.

Budapest, 2014. augusztus 28.

Magyar Tibor