

Opponensi vélemény

Dr. Bajtay Zsuzsanna

Komplementfehérjék szabályozó szerepe monociták, makrofágok és dendritikus sejtek funkcióiban

című akadémiai doktori értekezéséről

Bajtay Zsuzsanna értekezése tizenegy publikációjának szelektált eredményei szintézisével készült, a felhasznált közleményekben Jelölt négyben első, négyben pedig utolsó szerző. Ezekben a publikációkban Bajtay Zsuzsanna az elmúlt 15 évben végzett, komplementfehérjék és immunsejtek közötti kölcsönhatásokhoz kapcsolódó munkáit foglalta össze. Értekezésének összeállításakor Jelölt fő vonalaiban követte az akadémiai doktori értekezések formai előírásait, sikerült többéves, szerteágazó kutatásait összefogottan és világosan bemutatnia. A munkával kapcsolatos irodalmi háttér (181 citátum) egyrészt bizonyítja Bajtay Zsuzsanna széles-körű jártasságát ezeken a területeken, másrészt egyértelműen alátámasztja, hogy Jelölt kísérletei, valamint eredményei időszerűek és jelentősek az Általa érintett területeken. A tömörség érdekében az értekezésben külön, részletes kísérleti részt nem állított össze; hivatkozva az irodalomjegyzékben megadott publikációira ahol valamennyi használt módszer részletes leírása megtalálható.

Jelölt kísérleti munkáját, amely elsősorban azt kutatja, hogy a veleszületett immunrendszer egyik legfontosabb humorális elemének komponensei hogyan befolyásolják az adaptív immunválasz kulcs sejtjeinek eddig nem, vagy csak kevésbé vizsgált funkcióit, az értekezés négy alfejezetében foglalta össze. Az alfejezetek vizsgálják a C1q és az MBL komplementfehérjék kötődésének, valamint a C3b kovalens kapcsolódásának hatását makrofágok és dendritikus sejtek éréseire és funkcióira; az iC3b $\beta 2$ -integrinekhez történő kötődésének hatását dendritikus sejtek éréseire és működésére, továbbá tanulmányozzák komplementfehérjék és komplementreceptorok szerepét makrofágok és dendritikus sejtek HIV-1 vírussal történő fertőződése során.

Bajtay Zsuzsanna a komplex mondanivalót az olvasó számára könnyen áttekinthető módon állította össze. A komplementrendszer általános valamint egyes elemeinek részletes szerkezetét és működését, a komplementreceptorok jelentőségét és funkcióit, valamint a monociták, makrofágok, dendritikus sejtek szerepét leíró, általános bevezető és célkitűzések után a négy konkrét kísérleti terület egy-egy speciális, a témakörre koncentrálnak, a problémát felvető rövid bevezetővel kezdődik, amit a fejezetre vonatkozó speciális célkitűzés követ. E bevezetőkben és a célkitűzésekben Jelölt meggyőzően támasztja alá témaválasztását, így ezek átnézése után az olvasó könnyebben képes a következtetések levonására.

A kísérletes munka során Jelölt a human sejtek izolálást, tenyésztést, differenciálást, proliferációt és géncsendesítést magába foglaló manipulálását és különféle; analitikai immunoassay-eket, citofluorometriát valamint konfokális laser scanning mikroszkópiát felhasználó elemzését végezte el. A HIV-1-el végzett kísérletek végrehajtása (vírus tenyésztés, izolálás) pedig köztudottan többféle szempontból is különleges kezelést, illetve kísérletezői hozzáállást igényel.

A kísérletek elrendezése logikus, esetenként pedig a végső konklúzió meghozatalának érdekében összeállításuk kifejezetten körültekintő és kreatív.

A közölt adatok eredetisége meggyőző.

A mű alább felsorolt tézisei fogadhatók el új tudományos eredményként:

1. A szerkezetileg hasonló MBL és C1q molekulák monociták és makrofágok eltérő struktúráihoz, eltérő mértékben kötődnek és egymással össze nem vethető funkcionális hatást fejtenek ki;
2. A C1q által aktivált dendritikus sejtek az adaptív immunválasz fokozását vagy elnyomását is elősegíthetik, az adott szöveti környezetben jelenlévő egyéb faktoroktól függően;
3. Antigenprezentáló sejtek a környezeti C3 aktiválódása és kovalens kötődése hatására T-limfociták aktiválására fokozottan alkalmassá válnak;
4. MDC-ken a CR3 és CR4 kifejeződése és funkciója eltérő, ezeken a sejteken az iC3b-opszonizált antigén felvételében a CR3 szerepe döntő fontosságú. A receptor autoimmun kórképek kialakulásáért felelős potenciális célpontként is azonosításra került.
5. A komplement komponensek fragmentumai közül a C5a növeli a makrofágok érzékenységét a HIV-1 fertőzéssel szemben, C3-fragmentummal opszonizált vírus esetén pedig (imMDC sejteket használva) a vírus fertőzőképesség fokozódása az opszonin által mediált módon történik meg;

A disszertáció nyelvezete szabatos, világos, egyértelmű stílusa a munkát élvezetes olvasmánnyá teszi. A bíráló kritikát kívánó esetleges szakmai hibákat vagy ellentmondásokat nem talált. Elírások és sajtóhibák nem túl sokszor fordulnak elő a dolgozatban, ezek részletes felsorolását mellőzöm, a nagyon kevés számú elgondolkodtató (a megértést nehezítő) elírás a listán mellékelt publikációk alapján könnyen tisztázható volt. A magyar nyelv használatával kapcsolatban szeretnék megemlíteni két példát, elsősorban azért, hogy felhívjam rá a figyelmet, hogy milyen hibákat követünk el, amikor a publikációkat angolról magyarra fordítjuk: véleményem szerint (i) „...a Mo adherálnak...” (33.oldal 4.sor) helyett a Mo letapadnak, illetve (ii) „A Mo felválasztását” (33.oldal 6.sor) helyett A Mo leválasztását, vagy felvételét lett volna szerencsebb használni.

A dolgozat kapcsán az alábbi, a bíráló szubjektív érdeklődését tükröző kérdéseket illetve megjegyzéseket teszem:

1. A C1q és MBL kötődési vizsgálatokban alkalmazott koncentrációk, általában 30 µg/ml voltak. Ez fiziológiás, illetve az alatti a C1q esetében, de jelentősen fiziológiás feletti a MBL esetében; Feltételezem, hogy az alkalmazott koncentrációk elsősorban a kompetíciós kísérletekhez a közel equimoláris arány eléréséhez lettek kiválasztva.
2. Az MBL erősen donorfüggő kötődést mutatott monocitákon (pl 11 és 12 ábra) kérdés, hogy a jól detektálható kötődést mutató donorokon vizsgáltak-e dózisfüggést, illetve tapasztaltak-e valamilyen összefüggést a kötődés erőssége és egyéb, a sejteken mért markerek megjelenésében, vagy pedig esetleg terveznek-e ilyen vizsgálatot a kötőhely/receptor azonosításával kapcsolatban?
3. Történtek-, vagy terveznek-e kísérleteket az imMDChex kovalensen kötődő C3 fragmentumok acceptorhelyeinek meghatározására? (pl. immunprecipitáció C3-fragmentum specifikus ellenanyaggal, majd ezt követően tömegspektroszkópiás meghatározás?)
4. imMDC-khez kovalensen kötődő C3 fragmentumok internalizációjának vizsgálati eredményei azt mutatták, hogy a kötődött molekulák jelentős része internalizál, de egy ugyancsak jelentősnek mondható része (40-50 % a 19. ábra alapján) még 48 óra múlva is detektálható a felszínen. Érdemes lehet-e ezeket az acceptor helyeket feltérképezni, specifikusnak, vagy spontán, egyszerűen a kémiai reakcióra alkalmas kötőhelyeknek tekinthetők-e ezek?
5. A HIV-1 vírus opszonizálásához használt ellenanyag amit HIV⁺ páciensek összegyűjtött szérumából nyertek, milyen módszerrel került megtisztításra és milyen koncentrációban (10-, vagy 50 µg/ml) használták?

Összefoglalva: Bajtay Zsuzsanna dolgozata a komplementrendszer néhány kiemelt komponensének és az adaptív immunválaszban hangsúlyozott szerepet játszó immunsejtek eddig még nem vizsgált kölcsönhatásainak felderítésében végzett jelentős munka, amely mind formailag mind pedig tartalmilag eleget tesz az akadémiai doktori disszertáció követelményeinek.

Fentiek alapján javaslom Bajtay Zsuzsanna akadémiai doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását és a disszertáció elfogadását.

Budapest, 2015. január 2.

Kurucz István
az MTA doktora