

Opponensi vélemény

Bajtay Zsuzsanna „Komplementfehérjék szabályozó szerepe monociták, makrofágok és dendritikus sejtek funkcióiban” c. MTA – doktori értekezéséről.

A veleszületett-, és adaptív immunitásban döntő szerepet játszó sejtes elemek és oldott fehérjék közötti kölcsönhatások régóta tanulmányozott fontos problémakört jelentenek az immunológiai kutatásokban. A komplement rendszer tényezői közül legkorábban a C3 ill. fragmentumai és különböző sejtes elemek közötti sokrétű kapcsolatrendszer került a kutatások előterébe, később további tényezők celluláris kölcsönhatásaira is ráirányult a figyelem. Ezen kölcsönhatások jelentőségét kiemeli az a tény is, hogy komplement tényezők a monociták dendritikus sejtekké alakulását befolyásolják, és ez által szerepet játszanak a veleszületett és az adaptív immunitás folyamatainak egymásra hatásában. A tanulmányozott témakör megválasztása tehát feltétlenül szerencsés.

Az értekezésben leírt eredmények hosszú időn át végzett következetes kutatómunkából származnak. Az alapul szolgáló 11 közlemény 1998 és 2013 között jelent meg. Négy közleményben Jelölt első, további négyben utolsó szerző. A 11-ből 8 közlemény impakt faktora 3-nál nagyobb.

Az értekezésben négy nagy fejezet mutatja be a kutatómunka eredményeit. Az első a monocitoid sejtek (monociták, monocita eredetű dendritikus sejtek, ill. makrofágok) és a C1q, valamint a vele rokon mannóz kötő lektin kapcsolatát járja körül. Főbb eredmények ebben a témakörben:

Jelölt (munkatársaival)

1. Megállapította, hogy a C1q és a mannán kötő lektin (MBL) nem azonos sejtfelszíni struktúrához kapcsolódnak monocitoid sejteken. Feltárta a C1q és MBL kötés eltérő funkcionális következményeit.
2. Kimutatta, hogy immobilizált C1q-n kultivált humán monocitoid sejtek lokális opszonizációs képessége fokozott.
3. Megállapította, hogy a C1q kötődik éretlen monocita-eredetű dendritikus sejtekhez és az NF- κ B nukleáris transzlokációját indukálja. Az immobilizált C1q a monocita eredetű dendritikus sejtek érését idézi elő, és fokozza azok IL-12 és TNF- α termelését, valamint T-sejt stimuláló képességét.

Az első témakörrel kapcsolatban felmerült kérdések:

- Van-e adat arra vonatkozóan, hogy az MBL esetében a kollagén-szerű domén kötődik a monocitoid sejtekhez, vagy kapcsolódhat a molekula más régiója is?
- Ismeretes-e, hogy mi a funkcionális következménye az MBL kötődésének a monocitoid sejtekhez?
- Feltételezhető-e, hogy a C1q jelenlétében éretté vált dendritikus sejtek más-más szubpopulációja termel IL-12-t, ill. IL-10-et?

A második nagy fejezet tárgya a C3, a komplement rendszer középponti tényezője kapcsolódása dendritikus sejtekhez, és ennek hatása a sejtek differenciálódására, működésére és más sejtekkel való kölcsönhatására. Ebben a fejezetben a következő eredményeket emelném ki:

4. Megállapította, hogy monocita eredetű dendritikus sejtek felszínükön C3-at, (valószínűsíthetően C3b fragmentumot) kötnek, és ez a kötés elősegíti az éretlen dendritikus sejtek érett formába való differenciálódását. Az eredmények alátámasztották, hogy a C3b akceptor csoportokhoz és nem C3 receptorhoz kötődik. Megállapította, hogy C3-kezelés hatására fokozódik a dendritikus sejtek IL-8, IL-6 -, és TNF- α termelése.
5. Megállapította, hogy a C3-mal kezelt dendritikus sejtek hatékonyan aktiválnak allogén T-sejteket. Az eredmények arra utalnak, hogy az aktiválásban a dendritikus sejtek felszínéhez kötött C3 fragmentum szerepe döntő.
6. Monocita eredetű dendritikus sejteket aktivált makrofágokkal együtt tenyésztve a dendritikus sejteken kimutatta a megkötött C3-at, valamint az opsonizált fagocitózis jelenségét.

A második témakörrel kapcsolatos kérdések:

- Natív C3 éretlen dendritikus sejtekkel való inkubálása során milyen tényezők vezethetnek a C3 aktiválódására, hogy C3b kötődhessen a sejt felszíni akceptor csoportokhoz?
- Az 56. oldal 1. bekezdésében olvasható a következtetés, mely szerint a „az MDC-k felszínén kovalensen fixált C3-fragmentum a T-sejtek komplement receptora közvetítésével vált ki aktivációt”. Van a T-sejtek komplement receptorának szerepére közvetlenül utaló adat?

A harmadik rész a monocitákból származó dendritikus sejtek két komplement receptorának, a CR3-nak és a CR4-nek funkcionális tulajdonságaival foglalkozik. Ezen fejezet eredményei:

7. Megállapította, hogy a monocita eredetű dendritikus sejtek CR3-at és CR4-et fejeznek ki. Érés során a CR3 expressziója csökken, a CR4-é nő.
8. Megállapította, hogy élesztő sejtek, valamint baktériumok MDC-k általi fagocitózisában a CR3 játszik döntő szerepet.

Ezzel a résszel kapcsolatosan felvetném:

- Mind a CR3 receptor CD11b ellenanyaggal való blokkolása, mind a CR3 receptor expresszió csökkentése (27., ill. 28. ábra) bár jelentősen csökkentette az opszonizált élesztő-sejtek, ill. baktériumok fagocitózisát, de az anti-CD11b mellett, ill. a csökkentett CR3 expresszió esetében is észlelhető volt fagocitózis. Értelmezhető-e ez úgy, hogy más receptoroknak is lehet szerepe az opszonizált részecskék fagocitózisában?

A negyedik rész a komplement tényezőknek a HIV-fertőzésben játszott szerepével foglalkozik. Ebben a részben leírt eredmények:

9. Kimutatta, hogy a komplement aktiváció során keletkező C5a fragmentum jelentősen növeli monocita eredetű makrofágok HIV-vírus fertőzéssel szembeni szuszeptibilitását, ha a sejtek a HIV fertőzést megelőzően érintkeznek C5a-val.
10. Kimutatta, hogy a HIV, vagy a gp160 HIV burok-fehérje fokozza humán monociták C3 termelését. TNF- α ezt a hatást erősíti.
11. Kimutatta, hogy komplementtel történt opszonizáció fokozza monocita eredetű dendritikus sejtek HIV-felvételét és erősen megnöveli a sejtek produktív infekcióját.

Az eredményeket bemutató négy fejezetben Jelölt a kísérletes munka közvetlen irodalmi előzményeit is bemutatja, majd az eredmények ismertetése után azokat az összegzés pontban értékeli. Az eredményeket létrehozó kísérletes munka magas színvonalú, az alkalmazott módszerek korszerűek és alkalmasak a kutatási célok megközelítésére. A következtetések levonásában Jelölt mértéktartó, a kísérleti eredmények kellően alátámasztják a konklúziókat. Az eredmények megbeszélése során Jelölt az óriási szakirodalomban biztos szemmel eligazodva reálisan helyezi el saját eredményeit az egyes témakörök kutatásának folyamatában. (Az irodalom jegyzék 181 tételből áll, a hivatkozások helyénvalóak, indokoltak.)

Az eredményeket bemutató fejezetek előtt általános irodalmi bevezetést olvashatunk a komplement rendszerről, az értekezésben tárgyalt sejtes elemekről, és ezen sejtek komplement tényezőket, ill. fragmentumokat kötő receptorairól. Ez a fejezet jó alapot ad a kísérletes munkát leíró részhez.

Az irodalmi háttér felrajzolása után Jelölt ismerteti a kísérletes munka elé kitűzött célokat, és az alkalmazott módszereket. Az értekezésben csak néhány, legfontosabbnak ítélt módszert írt le, a többivel kapcsolatban az eredeti közleményekre utal. A metodikai repertoár igen gazdag, fehérje biokémiai, immunokémiai, citológiai, sejt-tenyésztési és molekuláris biológiai eljárásokat is magába foglal.

A kísérletes munkát bemutató négy fejezetet összefoglalás követi, amelyben Jelölt legfontosabb eredményeit még egyszer összegzi és jelentőségüket diszkutálja. Ki kell emelnünk a dendritikus sejtek komplement-kötő struktúráinak feltárását. Az értekezésben leírt eredmények gazdagítják szemléletünket, rámutatva arra, hogy más-más következménnyel jár, ha a C3 akceptor struktúrához kötődik (kovalens kötéssel), vagy ha valamely receptorhoz kapcsolódik.

Az értekezés nyelvezete világos, kellően szabatos és olvasmányos. Az ábrák jól szolgálják az eredmények dokumentációját. Néhány helyen az olvasó találkozhat egy-egy kevésbé jól sikerült mondattal, pl. 35. oldal, utolsó bekezdés, utolsó előtti mondat: „Így az antigén FcR- vagy CR-hoz is kötődhetnek...”. A 41. oldalon a 17. ábra aláírásában ELISA helyett ELSA olvasható, a 43. oldalon (alulról a 4. sor) „csabályozza” áll szabályozza helyett, a 45. oldal 1. sorában „jétrejövő” áll létrejövő helyett, az 59. oldalon (az ábra fölötti sorban) „duplálára” duplájára helyett. Ezek az apró formai hibák azonban sehol sem értelemezavaróak.

Az opponensi véleményt összefoglalva hangsúlyozni szeretném, hogy Bajtay Zsuzsanna értekezésében fontos problémakör kutatásáról számol be, az elért eredmények jól alátámasztottak és jelentősek. Az alkalmazott módszerek korszerűek, alkalmazásuk sikeres és megfelelő. Eredményei illeszkednek a témakör kutatásának nemzetközi folyamatába. A feltett kérdések a tárgyalt problémák tovább gondolását kívánják ösztönözni, nem kérdőjelezik meg az értekezésben leírt eredmények értékét. Javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását és Jelölt részére az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2014. december 16.

Medgyesi György
a biológiai tudomány doktora