

## BÍRÁLAT

Prof. Dr. Kovács László

### Szisztémás autoimmun betegségek immunopathológiájának és klinikumának egyes kérdései c. MTA doktori értekezéséről

Prof. Dr. Kovács László, a Jelölt 95 oldalas, klasszikus formai tagoltságú dolgozatban foglalta össze eddigi tudományos tevékenységének kiemelkedő eredményeit. A dolgozat eredményei 15 közleményben kerültek összesítésre, a dolgozat ezekre a közleményekre alapul.

A dolgozat **formai szempontból** kifogástalan: a Jelölt 11 oldalban (6-17. oldal) adta meg kutatásainak tudományos háttérét, egy oldalban tűzte ki a célokat (18. oldal), majd 18 oldalt szánt az alkalmazott módszerek ismertetésének (19-37. oldal). Az Eredmények rész 47 oldal hosszúságú (37-83. oldal), jól értelmezhető, kiváló minőségű ábrák segítik az Olvasót a vizsgálati eredmények követésében. Végül a Jelölt a klasszikus formai követelményeket követve 10 oldalban (84-94. oldal) diszkutálta az eredményeit és további egy oldalon pontokba szedve összegezte az új eredményeket.

A dolgozatot kiváló nyelvhelyességgel fogalmazta meg a Jelölt, elvértve lehetett azonosítani egy-egy helyesírási hibát.

#### **A dolgozat tartalmi értékelése, a kapott eredményekkel kapcsolatos kérdések megfogalmazása:**

A dolgozat eredményeinek első harmada a Jelölt **Sjögren szindrómában végzett vizsgálatainak** eredményeit összegzi. Kísérleteinek fókuszában annak vizsgálata állt, hogy mi a szerepe az acetilkolin receptorok ellen termelt autoantitesteknek a száca tünetek kialakulásában. A kísérletek végrehajtásához széles metodikai palettát használt (*in silico* predikciók, gélelektroforézis, ELISA, fény- és elektronmikroszkópia). Megállapította, hogy az acetilkolin receptor ellenes autoantitestek kimutathatók a Sjögren szindrómában szenvedő betegek keringésében, valamint igazolta, hogy a betegek kisnyálmirigyében kötődik a receptorhoz. Megállapította, hogy a Sjögren szindrómán kívül lupus-ban és rheumatoid arthritis-ben is kimutathatók a szérumban az anti-m3AChR autoantitestek, de ebben a két betegségben nem lehetett asszociációt találni a száca tünettcsoporthal.

**Kérdés 1.** A Jelölt utal arra, hogy (47. oldal), hogy a gastrointestinalis és urogenitális traktusban nem találtak eltérést sem a gyomorürülés, sem a hólyagműködés tekintetében az anti-m3AChR autoantitestekkel rendelkező SS betegekben, holott ott is magas az m3AChR kifejeződése és fontos szerepet tölt be a paraszimpatikus szabályozásban. A Jelölt meglátása szerint mi lehet az oka ennek a szervspecifikus különbségnek – mármint annak, hogy a kisnyálmirigyekben patogenetikai tényező az autoantitest jelenléte, a gastrointestinalis és urogenitális traktusban azonban nem?

**Kérdés 2.** Van-e róla tudomása, hogy más kutatócsoportok pSS betegek gasztrointesztinális és/vagy urogenitális traktusában végeztek az övékhez hasonló részletes fénymikroszkópos és/vagy elektronmikroszkópos vizsgálatokat az immundepozitumok detektálására? Ha igen, akkor milyen eredmény(ek)re és következtetés(ek)re jutottak?

**Kérdés 3.** A Jelölt a 86. oldalon – a téma megvitatása során – azt írja, hogy a cholinerg agonistákkal végzett terápiás megközelítések nem vezettek sikerre pSS-ben, feltehetően az receptorok immun komplex általi lefedettsége miatt. Történt-e kísérlet olyan terápiás megközelítésre, amelyben cholinerg agonistát kombináltak B-sejteket gátló célzott terápiával (rituximab)?

A dolgozat második harmada a Jelöltnek az **SLE-ben végzett immunpathogenetikai vizsgálatait** összegzi. Ezeknek a vizsgálatoknak a fókuszában a gelectin-1 (Gal-1) molekula szerepének tisztázása áll. SLE-s betegekéből származó mintákon, valamint *in vitro* sejtes vizsgálatokkal teljesen egybecsengő módon igazolták, hogy a Gal-1 molekulának – akár endogéneen termelt, akár exogén – fontos szerepe van a T-sejt apoptózis gátlásában, így a betegség pathogenezisében. A téma továbbra is nyitott kérdése, hogy miért van szükség endogéneen termelődő Gal-1-re a T-sejtek exogén Gal-1-gyel történő apoptózis indukciójához.

**Kérdés 4.** Ismer-e a Jelölt más olyan molekulát, amely akár immunsejtekben, akár nem immunsejtekben hasonlóképpen fejti ki hatását, és esetleg ebben az esetben felfedésre került a mechanizmus is, amellyel az adott molekula intacelluláris kifejeződése és ugyanazon molekula exogén hatása valamilyen módon összegződik az sejt működésének szabályozásában?

Rendkívül elegáns és jól szemléltetett vizsgálatban igazolta a Jelölt, hogy a Gal-1-et expresszáló HeLa sejtekkel immunszinapszist kialakító Jurkat sejtekben az Lck tirozin kináz a sejt immunológiai szinapszistól távoli oldalán szekvesztrálódik. Mivel az Lck a T-sejt receptoron keresztül jelátvitel egyik korai résztvevője, a Jelölt ezen megfigyelése jól alátámasztja a Gal-1 SLE immunpathogenezisében betöltött szerepével kapcsolatos hipotézisét.

**Kérdés 5.** A Jelölt a téma diszkutálásakor a 89-90. oldalon leírja, hogy az Lck aktiválásának fontos lépése az, amikor az MHC antigén komplex és a T-sejt receptor kapcsolódásának következtében aktiválódó CD45 foszfatáz az Lck 505-ös pozícióban levő tirozinjának gátló foszfor csoportját eltávolítja. Jelölt meglátása szerint ennek az enzimatis lépésnek a specifikus gátlása/serkentése jelenthet-e potenciális terápiás lehetőséget?

A dolgozat egyik – véleményem szerint – legérdekesebb része a T-sejtek glikozilációs mintázatának tanulmányozásával kapcsolatos és értékes megállapításokat tesz a pSS-ben szenvedő betegek és az egészséges kontrollok összehasonlítása kapcsán. A Jelölt megállapította, hogy az SLE-s betegek T-sejtjeinek glikozilációs mintázata és annak indukálhatósága eltér az egészséges egyénekétől. A glikozilációs mintázat szabályozása elsősorban transzkripció szinten folyik és a Jelölt azonosította és vizsgálta is azokat a géneket, amelyek kifejeződésének változása feltehetően felelős az SLE-ben megfigyelhető glikozilációs eltérésekért.

**Kérdés 6.** Az alfa-mannozidázokat, valamint a szialsav sapka kialakításában részt vevő egyes enzimeket kódoló gének nem mutattak a Jelölt mérései során expressziós változásokat. Ismert-e olyan humán kórkép, amelyben ezeknek a molekulacsaldoknak az expressziója változik meg?

A Jelölt kimutatta azt is, hogy az SLE-s betegek T-sejtjeiben a TMEM203 fehérje fokozott expressziót mutat, és a Bevezetésben utal rá, hogy méréseiket az inicializálta, hogy egy kollaboráló partnerük kimutatta a TMEM203szerepét a makrofágok jelátviteli folyamataiban.

**Kérdés 7.** A TMEM203 kifejeződése immunsejt specifikus, vagy egyéb sejtekben is kifejeződik? Ha igen, akkor mi a funkciója ezekben a sejtekben?

A dolgozat harmadik, **klinikai fókuszú részében** a Jelölt fontos és klinikailag releváns különbségeket tárt fel az antifoszfolipid szindrómával (APS) társult és az anélkül manifesztálódó SLE között. Az egyik fontos megfigyelés az ismétlődő spontán vetélések nagyobb aránya az SLE+APS betegcsoportban, összevetve az SLE APS nélkül betegcsoporttal. A 80. oldalon található II. Táblázatban n=52 és n=172



betegszám került feltüntetésre a két csoportra. A klinikai képet jellemző manifesztációk közül az ismétlődő spontán vetélés az egyedüli, amely csak a női alpopulációban értelmezhető.

**Kérdés 8.** Hány nőt vontak be a tanulmányba? Van-e valamilyen markáns különbség az SLE-s és az SLE+APS várandósok gondozása között?

A dolgozat klinikai vonatkozású következő részében a Jelölt azokat az eredményeit ismerteti, amelyek a rheumatoid arthritis-ben (RA) és az ankylosing spondylitis-ben (AS) a biológiai terápiák leállítását követő esetek tanulmányozása során kaptak. Sikerral azonosított olyan – elsősorban klinikai – prediktorokat, amelyek figyelembe vétele ajánlott az RA és AS páciensek körében a biológiai terápiáról való leállítás mérlegelése során. A hazai együttműködésben, nagyszámú beteg bevonásával végzett vizsgálat egy kiemelkedően fontos klinikai kérdést taglal, eredményeik nagyon jó egyezést mutatnak a nemzetközi irodalomban közöltekkel.

**Kérdés 9.** A Jelölt a 82. oldalon azt írja, hogy az RA betegek 44,4, míg az AS betegek 41,1%-ában történt terápia váltás a biológikummal való kezelés során – mindkét betegcsoportban meglehetősen magas ez az arány. Mi indokolta a kezelés váltást, és a kezelés váltás ténye, majd a biológiai terápia befejezését követő kórlefolyás között volt-e összefüggés? Erre vonatkozó adatot, diskussziót nem találtam a dolgozatban.

Az eredmények bemutatását, majd megvitatását követően a Jelölt másfél oldalban foglalta össze kutatásainak új eredményeit, ezeket mind elfogadom, és azokra támaszkodva a következőképpen összegzem:

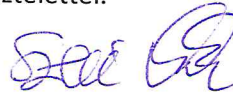
1. A Jelölt kimutatta, hogy primer Sjögren szindrómában (pSS) szenvedő betegek szérumában a humán acetilkolin receptor ellenes autoantitestek mutathatók ki és fény- ill. elektronmikroszkópos vizsgálatokkal igazolta, hogy ezek az autoantitestek a primér SS kismirigyében immundepozitumokat képeznek, amelyek a vegetatív szabályozás megváltoztatásán keresztül járulnak hozzá a betegségben prominens sicca tünetegyüttes kialakulásához.
2. A Jelölt kiterjedt vizsgálataival bizonyította, hogy a Gal-1 molekula szisztémás lupusban (SLE) tapasztalható aberráns expressziója a T-sejtek apoptózisának megváltoztatásán keresztül járul hozzá a betegség pathogeneziséhez, és ennek számos molekuláris komponensét azonosította. Bizonyította, hogy SLE-ben a T-sejtek glikozilációs mintázata megváltozik és ez is pathogenetikai tényező a kóros Gal-1 indukált apoptózisban.
3. Klinikai vizsgálatait során a Jelölt megállapította, hogy az általa vizsgált hazai betegpopulációban az SLE-hez társult antifoszfolipid szindróma jelentősen növeli thrombotikus rizikót, valamint jelentősen növeli a betegség lefolyás során az összes, és azon belül a major szervi manifesztációkat is. A biológiai terápiák leállításának következményeit is vizsgálta a Jelölt és arra a megállapításra jutott, hogy rheumatoid arthritis-ben (RA) viszonylag magas, míg ankylosing spondylitis-ben (AS) alacsony az aránya azoknak a betegeknek, akik esetében a terápia leállítását követően a betegségük remisszióban marad. A Jelölt olyan klinikai paramétereket is azonosított, amelyek prediktorai lehetnek a sikeres terápia leállításnak.

**Összefoglalva**, Prof. Dr. Kovács László, a Jelölt MTA doktori dolgozatában kiválóan összegezte alap immunológiai és klinikai immunológiai kutatásainak eredményeit, amelyeket autoimmun kórképek körében végzett. Ennek kapcsán szeretném megfogalmazni egyetlen, a dolgozattal kapcsolatos lényegi kritikámat, amely a dolgozat címére vonatkozik. Meglátásom szerint a Jelölt az autoimmun kórképek alap immunológia aspektusaiban és klinikumában szerteágazó ismeretekkel rendelkezik, és saját kutatásainak eredményeivel szignifikánsan hozzájárult a terület fejlődéséhez. Mindezek fényében meglátásom szerint a dolgozat címe a következő lehetett volna: Szisztémás autoimmunbetegségek immunpatológiájának és klinikumának komplex vizsgálata.

A dolgozatban ismertetett eredményeket összességét az MTA doktora cím elnyerésére messzemenően elegendőnek ítélem, a nyilvános vitára való bocsátását melegen támogatom.

Szeged, 2021. április 11.

Tisztelettel:



Prof. Dr. Széll Márta

tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktora