

Vélemény

Dr. Dénes Ádám

„Role of microglia in neuronal health, inflammation and brain injury”
című

az MTA Doktora cím elnyerése céljából benyújtott pályázatáról

Dénes Ádám MTA doktori értekezése az idegrendszeri kutatások egyik fontos területét érinti, amelynek központjában az agy és az immunrendszer kölcsönhatása áll. Az ideg- és immunrendszer kutatásának kezdetei az 1800 évek közepére nyúlnak vissza, azonban a neuroimmunológia mint szakterület az 1980-as években született meg. A 2000-es évek elejétől sikerült áttörést elérni a neuroimmun betegségek hátterének jobb megértésében és kezelésében, ami további lendületet adott a neuroimmunológiai kutatásoknak. A jelölt kutatásaival ebbe az új, dinamikusan fejlődő szakterületbe kapcsolódott be, és ért el nemzetközileg kiemelkedő eredményeket.

Az értekezés a jelöltnek a neuroimmunológia területén végzett, azon belül a mikroglia sejteknek az idegsejtműködés szabályozásában, az agyi gyulladásokban és idegrendszeri sérülésekben játszott szerepével kapcsolatos kutatómunkáját foglalja össze. Három fő területre terjedtek ki a tézisben leírt vizsgálatok: (1) a gyulladás és a mikroglia sejtek hatása az idegrendszeri sérülésekre; (2) a szisztémás gyulladás hatása a központi idegrendszeri gyulladásra, a mikroglia sejtek működésére és az idegrendszeri károsodásra; (3) a mikroglia és idegsejtek közötti kölcsönhatás hogyan befolyásolja az idegsejtek működését és az idegi sérülést, valamint a mikroglia és a neurovaszkuláris egység sejtjei közötti közvetlen kapcsolat pedig az agyi vérátfolyást.

Dénes Ádám kutatómunkáját a kezdetektől Budapesten, a Központi Orvostudományi Kutatóintézetben végzi, ahol 2015 óta vezeti a Neuroimmunológia kutatócsoportot. Több éven keresztül folytatott posztdoktori kutatást a University of Manchester-en. A jelölt széleskörű hazai és nemzetközi együttműködést és szakmai hálózatot épített ki, csoportja a hazai neuroimmunológia fontos, nemzetközi elismertséggel rendelkező műhelye.

A doktori értekezés 23 eredeti tudományos közleményen alapul, amelyeket a szerző 2007 és 2022 között publikált. A tézishez tartozó közlemények összesített hatástényezője 210, az ezekre kapott idézetek száma 2824 (MTMT2), ami tükrözi a cikkek kiváló nemzetközi visszhangját. A jelölt az értekezés alapját képező 23 közlemény közül 9-ben első és/vagy levelező szerző, további 12 cikkben utolsó/megosztott utolsó és egyben levelező szerző, ami a cikkek alapját képező kutatómunkában végzett meghatározó szerepét mutatja.

Mindenképpen kiemelendő a kutatómunka úttörő és interdiszciplináris jellege, és az alkalmazott, a szakma élvonalába tartozó immunológiai, sejtbiológiai, idegtudományi és képalkotó módszerek. A kísérletek során a legmodernebb genetikai és kemogenetikai egérmodelleket alkalmazták (például CX3CR1^{GFP/+}, CX3CR1^{GFP/+} × P2Y12R KO egerek, CX3CR1^{tdTomato} mikroglia riporter vonal, MicroDREADD^{Dq} és MicroDREADD^{Dq} × CGaMP5g-tdTomato vonal, agyi endotélsejt IL-1R1 deficiens IL-1R1^{fl/fl} Δ S1co1c1 vonal). A mikroszkópos és egyéb képalkotó technikák közül használták a nagyfelbontású 3D konfokális, szuperezolúciós, és elektron mikroszkópiát (3D elektron tomográfia), a SPECT és LSCI (laser speckle contrast imaging) mikroszkópiát, a lézer Doppler velocimetriát, funkcionális ultrahangot, in vivo kétfoton mikroszkópiát, az MR és PET képalkotó eljárásokat. Többek között sejtenyészetes és széleskörű sejt-fenotipizálási vizsgálatokat is végeztek a hatásmechanizmusok igazolására. Ritka az ilyen komplex és sokrétű metodika alkalmazása, ami a metagenomikától a flow citometrián át a korrelált konfokális és elektronmikroszkópiáig terjed.

Az értekezés szerkezete

Az angol nyelvű, rövid értekezés 68 oldalas. A tartalomjegyzéket (1 oldal) és a rövidítésjegyzéket (1 oldal) a bevezetés követi (18 oldal), ami tömör, de átfogó áttekintést ad a tézisben leírt munkák háttéréről. A kutatómunka legfontosabb eredményei a fentebb leírt három fő témába csoportosítva kerülnek összefoglalásra összesen 17 oldalon, amit 5 színes összefoglaló ábra segít. Ezt követően az értekezés tárgyköréhez tartozó közlemények kerülnek felsorolásra (4 oldal). A köszönetnyilvánítás (1 oldal) és az irodalomjegyzék (216 hivatkozás, 11 oldal) zárja az értekezés részt. Ezután az értekezés alapját képező 23 közlemény és az azok függelékét képező kiegészítő információk elválasztás nélkül egymás után következnek. A doktori mű a csatolmányokkal együtt összesen 504 oldal terjedelmű. Az összesen 30 tézispontot a tézisfüzet tartalmazza.

Formai megjegyzések

Az angol szöveg gördülékeny és jó stílusú, gondosan szerkesztett, néhány elütés található csak benne (27. o. bone barrow, 29. o. monolyer, 45. o. repond, 48. o. automony, 52. o. bumatenide). Az irodalomjegyzék szerkesztése nem egységes, de ez minden bizonnyal a használt referencia-szerkesztő programnak köszönhető (Mendeley? Zotero?). Szerencsés lett volna a csatolt 23 közleményt tartalomjegyzékben felsorolni, és egymástól elválasztani, ez megkönnyítette volna a megtalálásukat.

Megjegyzéseim, kérdéseim az értekezés szakmai részével kapcsolatban

- 1.** A jelölt csoportjával leírta a mikroglia sejtek és az agyi hajszálerek közti kapcsolat finomszerkezeti és molekuláris részleteit (Császár és mtsai, 2022). A közelmúltban egy szisztémás gyulladáson alapuló modellben a perivaszkuláris mikroglia sejtekben a klaudin-5 sejtkapcsoló fehérje kifejeződését mutatták ki (Haruwaka és mtsai 2019, <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13812-z>). Ebben a modellben a klaudin-5 fehérje segítette a mikroglia sejtek kapcsolódását az agyi endotélsejtekhez abluminálisan és a vér-agy gát szorosságának fenntartását. Elképzelhető-e a perivaszkuláris mikroglia sejtekben a klaudin-5 vagy más klaudin (pl. klaudin-25) hasonló szerepe élettani körülmények között?
- 2.** A szakirodalom alapján a mikroglia sejtek elősegítik a vér-agy gát érését (10. oldal, Hattori 2023, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.09.006>), ebben milyen mikroglia faktorok vehetnek részt? Kétirányú kapcsolatot feltételezve, milyen hatása lehet az agyi mikrovaszkuláris endotélsejteknek a mikroglia sejtek érésére és működésére, és melyek lehetnek a legfontosabb mediátorai ennek a kommunikációnak?
- 3.** Figyelembe véve a mikroglia sejtek bonyolult, térben és időben is változó központi szabályozó szerepét neuroinflammációban, mennyire tekinthető a P2Y₁₂ receptor lehetséges gyógyszer támadáspontnak gyulladáson alapuló idegrendszeri betegségekben?
- 4.** A P2Y₁₂ receptor nagy mennyiségben található a vérlemezkéken, és szerepe van a vérlemezke aktiválódást követő véralvadásban, ezen felül pedig kifejeződik megakarioblastokon, vaszkuláris simaizom sejteken, és leukocitákon is. A klinikailag alkalmazott P2Y₁₂ receptorgátló gyógyszerek, mint az irreverzibilis inhibitor klopidozregrel vagy az alloszterikus gátlószer tikagrelor gyakori mellékhatása a vérzéses szövődmények megnövekedése. Várhatóak-e ilyen, vagy más szövődmények centrális hatású P2Y₁₂ receptor gátlószeres esetében?
- 5.** A perifériásan adott NKCC1 gátló bumetanid csökkentette az agyi gyulladást (Tóth és mtsai, 2021). Az NKCC1/SLC12A2 ion kotranszporter az agyban a mikroglia sejtek mellett többek között kifejeződik agyi endotélsejteken és igen nagy mennyiségben agyi mikroér pericitákon és simaizomsejteken is (<https://betsholtzlab.org/VascularSingleCells/database.html>). Lehet-e szerepe ezeknek a sejteknek is a bumetanid védőhatásában?

6. A pseudorabies vírus egérkísérletek és az autopsziából származó humán HSV fertőzött agyminták alapján a mikroglia sejteknek a fertőzött idegsejtek felismerésével és azok fagocitózissal történő eltávolításával szerepe van a neurotróp vírusok idegrendszeri terjedésének korlátozásában (Fekete és mtsai, 2018). Az értekezés 52. oldalán utalás történik eddig nem közölt eredményekre COVID-19 betegségben. Igazolták-e ezt a jelenséget SARS-CoV-2 vírus fertőzés esetén?

7. A szakmai terület perspektívái között említi az értekezés a humán primer és iPSC alapú sejtes modellek, az akut és organotipikus agysejtek kísérletes alkalmazásának használatát a jelenlegi módszerek mellett. Milyen kihívásokat és lehetőségeket jelentenek az iPSC alapú modellek a mikroglia sejtek kutatásának területén? Tervezik-e iPSC alapú 3D agyi organoidok használatát?

A tézisben leírt legfontosabb új tudományos eredmények az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Feltárta a mikroglia sejtek szerepét a stroke során kialakuló gyulladás és agyi sérülés folyamataiban, valamint a mikroglia által is termelt egyik fő gyulladáskeltő citokin, az interleukin-1 termelődésének és hatásának mechanizmusait.
2. Azonosította a szisztémás gyulladással és a mikroglia sejtek által közvetített folyamatok szerepét a központi idegrendszeri gyulladás, a stroke és a krónikus fájdalom kialakulásában.
3. Elsőként mutatta ki a mikroglia védőhatását az agyi sérülést követő neuronális hálózati aktivitás szabályozásában, és a neurotróp vírusfertőzés terjedésének gátlásában a központi idegrendszerben.
4. Feltárta a mikroglia és idegsejtek közötti kölcsönhatás kompartment-specifikus szabályozásának alapjait, és azonosított egy új purinerg sejt-közötti kommunikációs útvonalat.
5. Elsőként írta le, hogy a mikroglia sejtek közvetlen purinerg kapcsolatokat alakítanak ki a neurovaszkuláris egység sejtjeivel és a P2Y₁₂ receptoron keresztül szabályozzák az idegsejt-aktivitástól függő agyi vérátfolyást, valamint a hiperkapnia és agykérgi hipoperfúzió hatására létrejövő agyi keringési válaszokat.

Összefoglalva, a tézis a neuroimmunológia területén végzett nemzetközileg kiemelkedő, jelentős tudományos visszhangot kapott kutatómunka leírása. A jelölt úttörő eredményeket ért el a mikroglia sejtek és idegsejtek közötti kölcsönhatás, valamint az agyi vérátfolyás mikroglia sejtek által történő szabályozásának leírásával. A mikroglia sejtek szerepének feltárása gyulladással és sérüléssel idegrendszeri betegségekben transzlációs szempontból is jelentős, hiszen az eredmények hozzájárulhatnak, hogy gyógyszereket fejlesszenek ezeknek a kórállapotoknak a kezelésére. A tézis, és az annak alapját képező kutatómunka messzemenően megfelel az MTA doktora fokozat megszerzéséhez szükséges szakmai feltételeknek. Az értekezésben ismertetésre került tudományos eredmények alapján javaslom a nyilvános vita kifizetését és sikeres nyilvános vita után Dénes Ádám részére az MTA Doktora tudományos cím odaítélését.

2023. szeptember 18.

Dr. Deli Mária
kutatóprofesszor
MTA levelező tagja