

Opponensi vélemény

Dr. Burián Katalin „Chlamydia fajok és a cytomegalovírus okozta fertőzések jellemzői és megelőzésük lehetőségei” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezést megalapozó közlemények által lefedett időszakban is és jelen időben is aktuális Dr. Burián Katalin témaválasztása. Két olyan obligát intracelluláris kórokozóval foglalkozott, amelyekkel szemben a gazdaszervezet csak részben képes védekezni, inkább csak egyfajta egyensúlyt tud kialakítani a kórokozóval. Mindkét kórokozóról elmondható, hogy a gazdaszervezettel kialakult tartós kölcsönhatás igen nagyszámú intracelluláris és intercelluláris mechanizmus eredőjeként alakul ki. Ezt tükrözi az értekezés nagy terjedelme, amely szakmailag igen nagy tartalmat ölel fel. A témafelvetés és a bevezetésben bemutatott irodalmi háttér kellő részletességgel támasztja alá a vizsgálati célok létjogosultságát. A számos különböző kölcsönhatás vizsgálatához rendkívül széles körű módszertani megközelítést alkalmazott munkatársaival együtt, ami a módszertani fejezet méretében is tükröződik. Az eredményeket hat témakörbe csoportosítja az értekezés.

Az IL-17 projekt igazolta, hogy állatkísérletes chlamydia tüdőfertőzésben a Th17 típusú polarizáció markánsan megjelenik és citokin neutralizációs módszerrel igazolta a védő, kórokozó szaporodást gátló szerepet. Párhuzamos megfigyelésként leírta és citokin neutralizációs módszerrel alátámasztotta, hogy a Th17 típusú polarizációnak ebben a rendszerben is alapvető funkciója a lokális fehérvérsejt migráció, továbbá a Th17 típusú polarizáció hatását dokumentálta három lokális kemokin vonatkozásában.

Egérmodellben kimutatták a légúti chlamydia fertőzés szisztémás hatásait, a fertőzés szóródását a szervezetben és fertőzésekre adott szisztémás ellenanyagválasz dinamikáját. A mikroba atherogén hatását a léziók rövid távlatban bekövetkező állatkísérletes progressziójával támasztották alá.

Az jelölt tevékenységének erőssége, hogy *in vivo* és *in vitro* rendszerekben is megfigyeléseket végzett a kutatási témákban. Az *in vitro* epitel sejtes kísérletben közvetlenül a chlamydia fertőzés célsejtjein mutatta ki, hogy az IFN-gamma hatásra a fertőzött sejtekben autokrin módon magában az IFN-gamma jelátvitelben is expressziós aktiválódás figyelhető meg ill. az inflammatorikus reakciók széles körében szintén hasonló jelenség figyelhető meg. A egyik legjobban expresszálódó citokin, a MIG/CXCL9 anti-chlamydiás hatását és annak molekuláris hátterét is kimutatta a jelölt. Az IFN-gamma közvetlen anti-chlamydiás fehérje expressziót is fokoz.

Szintén egérmodellben három különböző chlamydia protein vakcinációs immunogén hatását mutatták ki részleges védő hatással a mikrobiális szaporodásra. A védő hatást sejt-mediált mechanizmusoknak tulajdonítható. Cisztein-proteineket reprezentáló peptidok antichlamydiás aktivitását is kimutatták. Egyéb lokálisan alkalmazott farmakológiai készítmények között mind chlamydia szaporodást gátló, mind serkentő tulajdonságúakat azonosítottak

Cytomegalovírussal szemben kialakult humán immunválaszokban egy nagyon korai és egy matrix vírusfehérjét azonosítottak domináns sejt-mediált célfehérjeként. Egérmodellben vakcinajelölt preparátumok immunogenitását igazolták, protektív hatásra nem tér ki az értekezés.

Észrevételek, kérdések

Adott egy gazdaszervezet, amely fajra jellemző mechanizmusok, valamint a születés előtti és utáni immunológiai érés során kialakult mechanizmusok szerint reagál a noxákra, a jelen értekezésben obligát intracelluláris, genetikailag stabil mikroorganizmusokra. A gazdaszervezet számára a válaszmechanizmusok hasznossága a különböző mikroorganizmusok ellen különböző módon heterogén és a számos válaszreakcióból kialakuló eredő hatás határozza meg a gazdaszervezet és az adott mikroorganizmus viszonyát.

1

A diszkusszióban a szerző az IL-17 szerepét "ellentmondásos"-nak írja le a különböző mikroorganizmusok elleni védekezésben, a fentiek alapján szerencsésebb lenne a heterogén jelző használata. Ide vonatkozó kérdések: Az epithel és stroma sejteket tartják az IL-17 hatás fő célpontjának. A megfigyelt mechanizmusokat, (kemokinek, fvs migráció, stb) hogyan lehetne útvonalba netán hálózatba rendezni? A kemokin indukcióért, szekrécióért melyik sejtípus lehet a felelős a szervben belül? Az IL17 indukálhat-e közvetlenül a fertőzött sejtben intracelluláris anti-chlamydia mechanizmusokat. Az fvs migráció a fertőzési ciklus mely szakaszaira lehet hatással? Az ismételt fertőzésekben tett IL-17E jelenség kapcsolatba hozható-e humán klinikai manifesztációval?

2

Az atherosclerosisra, az IFN-gammára és az antigénprezentáló sejtekre vonatkozó szerteágazó eredmények egy omnipotens kórokozó képét sugallják. Ugyanakkor ezek jelenségek megfigyelések jól elhelyezhetők az inflammatio általános mechanizmusai mentén. A humán atherosclerosisos lézió kialakulásában és progressziójában a lokális gyulladás fő meghatározó tényező, életmód függő és endogén faktorok (lipoproteinek, szabad hem, stb) tartós, lokális inflammatorikus/nekrotizáló hatása évtizedek alatt eredményez markáns érkárosodást. Ismert-e olyan chlamydiákra specifikus atherogén patomechanizmus, amelyik nem valamelyik inflammatorikus effektor útvonalba torkollik be? A különböző obligát és fakultatív intracelluláris kórokozókra elég hasonló sémával zajlik a kapcsolata az antigénprezentáló sejtekkel, azonosítható-e olyan mechanizmus, amelyik a chlamydiák sajátossága és egyéb intracelluláris kórokozókra általában nem jellemző? A CXCL-9 citokin vizsgálatokban az alkalmazott koncentráció mennyire reprezentatív az *in vivo* viszonyokra? Ha az IFN-gamma kezelt fertőzött sejt kultúrában nagy mértékben expresszálódik, akkor a sejt kultúra felülűszojával is elérhető ugyanaz a jelenség, mint az alkalmazott CXCL-9 koncentrációval? Miután a mikrobiális célmolekuláját, egy 60 kDa fehérjét is meghatározták, felmerül a kérdés, hogy ezen a fehérjén

keresztül közvetlenül az extracelluláris EB formával reagál a CXCL-9 vagy pedig közvetve az intracelluláris formával?

3.

A cytomegalovírus specifikus T-sejt aktivitás MHC-restrikciós jellegét leírták, de az értekezésben ennek metodológiai háttérét nem találtam. Mivel tudják igazolni, hogy vizsgálati rendszerben jelen lévő több HLA-I lókuszt és allélt közül melyiken történt a felismerés? Gátlásos kísérlettel vagy ha nem azzal, akkor mivel igazolható, vagy csak jósolható hogy melyik MHC restrikcióban zajlott a jelenség?

4.

Természetes CMV fertőzésekben felvetették a ráfertőződés (superinfectio) lehetőségét. A különböző vakcinatípusokban rejlő potenciál elegendő lehet-e a vakcinálást követő primer fertőzést követő életreszóló látencia megelőzéséhez? Amennyiben klinikai kipróbálásra kerülne egy CMV vakcina, akkor milyen kimeneteli eredmények (outcome) alapján lehetne becsülni a vakcina hatékonyságát?

Összefoglaló értékelés

Az értekezés minden egyes témakör végén számos új eredményt nevez meg, amelyeket az egész értekezés végén 17 pontba sűrít össze. Általánosságban elmondható, hogy a jelölt tevékenysége igen nagyszámú új megállapításhoz vezetett, amelyek többségét alaposan kifejtve mutatja be az értekezés. Néhány megállapítással kapcsolatban a fentiekben specifikáló, pontosító kérdéseket fogalmaztam meg. Az értekezés olyan sok új eredményt mutat be, hogy ezektől a kérdésektől függetlenül, messzemenően elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános védés kitűzését



Dr. Kónya József
egyetemi tanár
MTA doktora