**Válasz Szegedi Andrea Professzor Asszony bírálatára**

Köszönettel tartozom Professzor Asszonynak részletes bírálatáért és a dolgozathoz fűződő kérdéseiért. Egyetértek azzal, hogy további összefoglaló ábrák, táblázatok bemutatása segítette volna az irodalmi háttér könnyebb áttekintését. Bízom benne, hogy a szöveg követhetősége ezen összefoglaló ábrák hiányát részben kiváltotta.

Köszönöm szépen Professzor Asszony citokin mérésekkel kapcsolatos felvetéseit. Az IL-13 valóban megfelelő, esetleg jobb alternatívája lehetett volna az IL-4-nek. Az IL-6-ot az irodalom gyakran vizsgálja chorioamnionitis, újszülöttkori asphyxia kapcsán, fontos szerepet tulajdonítva a patomechanizmusban ennek a citokinnek. Az IL-8 újszülöttkorban különösen fontos pro-inflammatorikus citokin, mely neutrofil választ stimuláló hatással bír, és mintegy „helyettesíti” a még kialakulóban lévő Th1-es választ az első néhány élethétben (Gibbons et al., Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants. Nat Med. 2014;20:1206-10.).

Egyetértek abban, hogy egy-egy vizsgálaton belül is sok alcsoport összehasonlítása történt, ezeket igyekeztem követhetően, logikusan bemutatni az olvasó tájékozódását segítve. A kontroll csoportok tekintetében, az anyatejes vizsgálatok esetében a két felnőtt csoport a várandós és nem várandós felnőttek közötti immunológiai különbségeket igyekezett bemutatni, hiszen az anyai értékek, melyeket az újszülöttkori eredményekhez hasonlítottunk, még a várandósságra jellemző immunstátuszt tükrözik. Az asphyxiás vizsgálatban valóban nagy segítség lett volna egy egészséges újszülött kontroll csoport bevonása, azonban a nagyszámú mintavétel ezt nem tette lehetővé, érthető módon az egészséges újszülöttek szülei ezt túl megterhelőnek találták volna. Ennek megfelelően az asphyxia súlyossága szerint végeztük összehasonlításainkat.

Az alábbiakban igyekszem a dolgozattal kapcsolatos további kérdéseket megválaszolni:

*1. Az antigén prezentáló sejtekben a B7.1. és B7.2. molekulákon keresztüli visszaható jelátvitel mindig immunszuppresszív jellegű? Független-e ez az antigén prezentáló sejteknek a T sejtre gyakorolt kostimulációjának irányától, hiszen a CD28 B7.1 az aktiváló IL-2 termelést fokozó kapcsolat. Elképzelhető, hogy a B7.1. a T sejten keresztül aktivációt, míg visszaható jelátvitel révén az antigén prezentáló sejtben immunszuppressziót vált ki?*

A visszaható jelátvitelnek az IDO szintet növelő, immunszuppresszív hatásán kívül pro-inflammatorikus hatása is lehet az IL-6 citokin termelésének serkentésén keresztül (Koorella et al., Novel Regulation of CD80/CD86-induced Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling by NOTCH1 Protein in Interleukin-6 and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Production by Dendritic Cells. J Biol Chem. 2014;289:7747–62.). A két folyamat azonban általában párhuzamosan zajlik, így a CD28-on keresztüli, T sejtekre gyakorolt stimuláló hatástól függetlennek tekinthető. Az IDO fokozott termelődése akár negatív szabályozó visszacsatolásnak is tekinthető a T sejt aktivációt követően, különösen azt figyelembe véve, hogy a CD152 (CTLA-4) expresszió fokozódik, mely a T sejt aktivációt gátolja, azonban nagyobb affinitással köti a B7.1 és B7.2 molekulákat, mint a CD28.

*2. Mivel mind a CD28+ T sejtek prevalenciája, mind a CD278+ és CD279+ sejtek aránya magasabb volt egészséges várandósságban nem várandósokhoz képest, ugyanakkor a CD80+ és CD275+ monociták gyakorisága alacsonyabb volt egészséges várandósokban, nem gondolja, hogy ez ellentmondás? Mi lehet ennek a magyarázata, lehet, hogy nem ezek a típusú kostimulációs molekulák jellemzik igazából a terhes immunitást, hiszen sok egyéb kostimulációs fehérje létezik?*

Érdekes a felvetett kérdés, sajnos az irodalomban nem találtam további részletek arra vonatkozóan, hogy várandósságban miért vannak jelen nagyobb arányban a stimuláló hatású receptorokat expresszáló T sejtek, míg az ezen receptorokhoz kötődő antigént expresszáló monociták száma alacsonyabb. Első ránézésre valóban ellentmondásosnak tűnik a jelenség, hiszen azt sugallja, hogy a T sejtek jobban aktiválhatóak, a várandósságban ismert immuntolerancia ellenére. Ugyanakkor elképzelhető, hogy ez a kötődés végeredményben kisebb mértékben valósul meg a monociták alacsonyabb CD80 és CD275 expressziója miatt. Elképzelhető, hogy várandósságban ez az elsődleges változás, melyre a T sejtek fokozott receptor expresszióval reagálnak. Ugyanakkor egyetértek Professzor Asszonnyal abban, hogy számos más kostimulációs molekulapár létezik, melyeket munkánk során nem vizsgáltunk, ám várandósságban fokozott szerepük lehet.

*3. Preeclampsia esetén jelentős gyulladás és immuntolerancia sérülés mutatható ki. Véleménye szerint melyik folyamat alakul ki először: a gyulladás vezet fokozott immunaktivitáshoz és a tolerancia csökkenéséhez vagy a tolerancia csökkenése vezet gyulladáshoz? A Treg szám csökkenés következménye vagy oka a preeclampsiás gyulladásnak?*

A preeclampsia patomechanizmusa rendkívül összetett folyamat. Multifaktoriális kórképről van szó, amellyel kapcsolatban az utóbbi időben felmerült, hogy esetleg több alfajtája is létezhet a vezető patomechanizmustól függően, melyek hasonló klinikai tünetek formájában jelentkeznek. Az ún. korai kezdetű preeclampsia alapvetően a placentáció zavarával jellemezhető. Itt előszőr valószínűleg a beágyazódó embrió iránti csökkent immuntolerancia játszhat szerepet, mely a spirális artériák kóros fejlődéséhez, összességében hypoxiához és az ehhez kapcsolódó gyulladáshoz vezet a méhlepényben. Az ún. késői kezdetű preeclampsia esetén az anyai kardiovaszkuláris és metabolikus rizikófaktorok jelenléte miatt először a gyulladás alakul ki a méhlepényben, mely annak korai elöregedéséhez vezet. Ebben az esetben az immuntolerancia csökkenése másodlagos. Elképzelhető, hogy a jövőben a preeclampsia egyéb alfajtái is leírásra kerülnek (Burton et al., Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019;366:l2381.).

*4. A kimerült Treg altípus apoptózison keresztül meghal vagy képes később újra effektor Treg funkcióra?*

Jelenlegi ismereteink szerint a T sejt kimerülés általánosságban (nem csupán Treg sejtek, de más CD4+ és CD8+ T sejtek esetén is) progresszív, egyirányú folyamat, mely az effektor funkciók, valamint a proliferáció és citokin termelés képességének fokozatos elvesztésével jár. Ez a Treg sejtek esetében is igaz, imunszuppresszív kapacitásuk folyamatosan csökken a sejthalálig (Lowther et al., PD-1 marks dysfunctional regulatory T cells in malignant gliomas. JCI Insight. 2016;1:e85935.).

*5. Az újszülöttkori bélflóra születés utáni kialakulása roppant fontos az újszülött immunrendszerének fejlődése során. A bőr mikrobiom kialakulásának mennyire tisztázott hasonló szerepe az immunrendszer fejlődésében? Milyen adatokat ismer erre nézve?*

Újszülöttek esetén a bőrflóra kialakulását a születés módja és a hosszabb távú kórházi ápolás, az antibiotikumok használatát is beleértve, befolyásolja leginkább. A táplálás módjának ilyen hatását egyelőre nem írták le. A bőrflóra összetétele rendkívül fontos védőhatással rendelkezik a patogének elleni küzdelemben, különösen koraszülöttek esetén, akiknél a bőr barrier védőfunkciója gyengébb. A bélflórához hasonlóan a bőrflórának is tulajdonítanak korai imprinting képességet a bőr immunrendszerének befolyásolásában. A bőrben található antigénprezentáló sejtek gyakorlatilag folymatosan kapcsolatban állnak a bőrflóra tagjaival, így a bőrflóra változása a korai életszakaszban hosszútávú hatással lehet ezen sejtek működésére (Dhariwala et al., Baby’s skin bacteria: first impressions are long-lasting. Trends Immunol. 2021; 42:1088–99.).

*6. A hypoxiával összefüggő neuroinflammáció esetében az időfaktort illetően milyen a hatása a rövid- és milyen a hatása a hosszútávon fennálló hypoxiának?*

Klinikailag gyakran nehéz megítélni, hogy az újszülöttet érintő hypoxia rövid- vagy hosszútávú volt, esetleg krónikus hypoxia melletti akut esemény kombinációjáról van szó. Általánosságban elmondható, hogy a hosszútávú hypoxia több károsodást és nagyobb mértékű gyulladást okoz, de klinikailag számos kivételt látunk a gyakorlatban. Vizsgálatunkban a hypoxia fennállásának időtartamát éppen ezért nem vizsgáltuk, hiszen nem minden esetben tudtuk volna pontosan azonosítani. Az anamnézis, esetleg a méhlepény szövettani vizsgálata vagy az újszülött koponya MR vizsgálata nyújthat támpontokat, de nehéz direkt összefüggést leírni egy-egy immunológiai paraméter vagy gyulladásos faktor változása és a hypoxia fennállásának hossza között.

*7. Vizsgálták a születéskori immunsejteken a B7 kostimuláló molekulák jelenlétét, valamint az IDO expressziót, és ezt összehasonlították felnőtt adatokkal. Azt kérdezném, hogy a gyermekkor különböző stádiumában, illetve serdülőkorban ismer-e adatokat az immunrendszer fenti jellemzőinek, esetleg egyéb jellemzőinek fejlődésére nézve? Ugyancsak kérdezném, hogy ismer-e adatokat a Treg szintek alakulásáról időrendben a gyermek felnőtté válása során?*

Érdekes módon a B7 kostimulációs molekulák és az IDO expressziójával kapcsolatban nem találtam irodalmi adatot a gyermekkor során bekövetkező változásokról.

Általánoságban elmondható, hogy a koraszülöttek és érett újszülöttek immunválaszában számos különbség fedezhető fel. Egy 2018-as közlemény szerint nagyjából három hónapos életkorra azonban az érett újszülöttek és koraszülöttek immunológiai fejlődési pályája összeér (Olin et al., Stereotypic Immune System Development in Newborn Children. Cell. 2018;174:1277-92.), bár kisebb eltérések feltételezhetően a későbbi életszakaszokban is kimutathatóak maradnak.

Amint Szekeres Júlia Professzor Asszonynak adott válaszaimban is ismertettem, a Treg sejtszám a megszületés előtt lecsökken a magzati életben jellemző értékekhez képest. Ennek magyarázata feltehetőleg a magzat „felkészítése” a vajúdásra és megszületésre, melyek immunológiai szempontból gyulladásos választ indukáló folyamatok. A mikrobiom kialakulásával, majd a hozzátáplálás kezdetével azonban ismét szükség lesz a toleranciát támogató Treg sejtekre, így azok száma körülbelül két éves korig növekszik. Ezt követően ismét csökkenés jellemző felnőttkorig. Egy 2017-ben megjelent tanulmány két és 18 éves kor között az idő előrehaladtával szignifikáns negatív összefüggést írt le a Treg sejtszámmal (r = -0.56) (Prince et al., Regulatory T Cell Populations in Children Are Affected by Age and Food Allergy Diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1194–6.).

*8. A tézisekben a 6. oldalon a CTLA-4 úgy szerepel, mint CD154, azonban máshol végig helyesen CD152-t ír.*

Elnézést kérek a tézisekben szereplő elírásért, a helyes alternatív megjelölés a CD152, amint Professzor Asszony említi.

*9. Azt állapítja meg, hogy az újszülöttekben, akik anyatejes táplálásban részesülnek, anyai antigénekre specifikus tolerancia jelent meg. Ez egy nehezen értelmezhető immunológiai jellemző, hiszen a szoptatás hatása csak a születés után alakulhat ki az immunrendszerre. A születés után azonban már nem találkozik a magzati immunrendszer anyai sejtekkel jelentős mértékben, esetlegesen az anyatejben lehetnek jelen. Ugyanakkor biológiai értelmét sem látom, hiszen ha az anyatejfogyasztás fokozza az immunrendszer tolerancia képességét, akkor annak több antigénnel szemben is érvényesülnie kellene, nemcsak az anyai antigénekkel szemben. Kérdezném, hogy véleménye szerint ennek mi a biológiai értelme, hiszen ha a szoptatás toleranciát indukálna, akkor más antigénekkel szemben is elvárnánk ezt, izoláltan anyai antigénnel szemben nehéz megérteni ennek a biológiai értelmét?*

A felvetett kérdést nagyon érdekesnek tartom. Az anyatejes táplálás során számos anyai sejttípus (pl. Immunsejtek, hámsejtek, őssejtek) kerül átvitelre az újszülöttbe, ami feltehetőleg viszonylag jelentős nem öröklődő anyai antigén (NIMA) „terhelést” eredményez. Ennek mértékét nehéz megbecsülni, de ha belegondolunk abba, hogy egy érett újszülött akár egy liter anyatejet is elfogyaszt naponta, jelentős mennyiség feltételezhető. Biológiailag tehát ez lehet az egyik értelme a specifikus immuntolerancia létrejöttének.

Az adaptív immunrendszert ebben az életszakaszban nagyfokú plaszticitás jellemzi, így a „megtanult” tolerancia mechanizmusok, a kialakult Treg pool feltehetőleg más antigénekkel szemben is képes hosszú távú toleranciát létrehozni. Biológiailag ez lehet az egyik magyarázata azoknak az epidemiológiai adatoknak, melyek kedvező összefüggést mutattak ki az anyatejes táplálás és az allergiák, vagy későbbi életszakaszban az autoimmun betegségek előfordulása között.

Mégegyszer hálásan köszönöm, hogy Professzor Asszony időt szakított dolgozatom tanulmányozására és a bírálat elkészítésére.

Auckland, 2024. április 7.

Tisztelettel:

A close-up of a signature

Description automatically generated

Toldi Gergely