**Válasz Szekeres Júlia Professzor Asszony bírálatára**

Köszönöm szépen Professzor Asszony bírálatát és a dolgozathoz fűződő megjegyzéseit. Professzor Asszony kérdései fontos összefüggéseket vetnek fel az anyai és magzati immunrendszer között várandósság alatt, valamint az immunrendszer és mikrobiom kölcsönhatásával kapcsolatban újszülöttkorban. Az alábbiakban igyekszem a dolgozattal kapcsolatos kérdéseket megválaszolni:

*- A preeclampsiás terhesek Treg sejtjeinek vizsgálata nem illeszkedik szorosan a dolgozat témájához. Indokolt és érdekes lett volna viszont a preeclampsziás terhességből származó köldökvér vizsgálata. Irodalmi adatok szerint van-e eltérés a preeclampsiás és a normális környezetben fejlődő magzat immunrendszere között?*

Egyetértek Professzor Asszonnyal abban, hogy ez a fejezet valóban kevésbé releváns az újszülöttkori immunrendszer tekintetében, azonban jól tükrözi hosszútávú, Treg sejtekhez kötődő érdeklődésemet.

Kutatócsoportunk korábban preeclampsiás és preeclampsiával nem érintett várandósságból született koraszülöttek immunstátuszát is vizsgálta köldökzsinórvérből, valamint az első, harmadik és hetedik életnapokon gyűjtött perifériás vérből (Sava et al. Immune cell subsets, cytokine and cortisol levels during the first week of life in neonates born to pre-eclamptic mothers. Am J Reprod Immunol. 2017;e12659.). Röviden összefoglalva, a CD4 sejtek, valamint a HLA-DR és CD69 rövidtávú aktivációs markereket expresszáló sejtek aránya kisebb, azonban a memória T sejtek aránya magasabb volt a preeclampsiás csoportban. A Treg alcsoportot ebben a vizsgálatban nem elemeztük.

*- Nagyon izgalmas része a munkának az anyatejes táplálás az újszülött immunrendszerére gyakorolt hatásának vizsgálata. A Treg sejtek száma a születés utáni három hétben megnő, és ez a jelenség az anyatejjel táplált csecsemőkben kifejezettebb. Próbálták-e azonosítani az anyatejben azt a molekulát, vagy sejtet, ami, ami a Treg sejtek indukciójáért és aktiválásáért felelős?*

Korábbi irodalmi adatok és saját hálózatelemzési eredményeink alapján feltételeztük, hogy a kialakulóban lévő intestinális mikrobiom által termelt rövid szénláncú zsírsavak hatással lehetnek a Treg sejtek számára és működésére. Ennek mechanizmusa csupán részben ismert, és epigenetikai módosító tényezők szerepe feltételezhető. Kutatócsoportunk jelenleg aktívan vizsgálja, hogy a rövid szénláncú zsírsavaknak milyen hatása van érett újszülöttek és koraszülöttek T sejt differenciációjára és Treg sejtjeire.

*- Az anyatejjel táplált csecsemőkben megnövekszik az IL17 sejtek száma, míg a Th1 sejtek száma nem változik. Tekintve, hogy az IL-17+ sejtek plasztikusak, tehát a környezettől függően képesek Th1 vagy Th2 irányban differenciálódni, jelentheti ez azt, hogy az anyatejes táplálás hatására az újszülöttben Th2 domináns immunválasz alakul ki?*

Igen, összességében elmondható, hogy az anyatejjel táplált újszülöttekben a Th2 válasz jobban dominál, mint a kizárólag tápszerrel táplált újszülöttekben, ahol párhuzamosan a Th1 válasz is fejlődik. Az azonban nehezen állapítható meg, hogy ez a Th17 sejtek plaszticitásának köszönhető-e, ezek a sejtek ugyanis az első három élethétben mindkét csoport esetében emelkednek, bár csupán relatíve kis mértékben. Érdekes volna újszülött vérmintákból nyert sejttenyészetben vizsgálni, hogy a Th17 sejtek milyen mértékben, milyen stimuláció hatására differenciáltathatóak Th1 vagy Th2 irányba.

*- 79. oldalon és 14C ábrán szerepel az a megállapítás, hogy az anyatejes újszülöttek székletmintáiban a Veillonella and Gemella baktériumok részvétele magasabb, mint a tápszeres csecsemők mintáiban, és a network analízis szerint a magasabb csíraszám összefüggésben áll a Treg sejtek számának növekedésével. A 81. oldalon viszont azt írja, hogy „ The presence of Veillonella within the microbiome correlated with the prevalence of Tregs at 3 weeks and this effect was independent of nutrition history”. Ha az utóbbi igaz, mi a magyarázata annak, hogy az anyatejjel és a tápszerrel táplált újszülöttek bélflórája között nincs számottevő különbség?*

A hálózatos elemzésben a Treg sejtszám és a Veillonella jelenléte közötti kapcsolat valóban mind az anyatejes, mind a tápszeres újszülöttek esetében fennállt. Feltételezésünk szerint az összeköttetést a Veillonella baktériumok által nagymértékben termelt rövid szénláncú zsírsavak okozzák. Bár a két csoport között kimutatott, a teljes mikrobiomot érintő különbségek minimálisak voltak, bizonyos elemzési módszerekkel (linear discriminant analysis) a Veillonella és Gemella törzsek magasabb száma mutatható ki az anyatejes csoportban. Itt figyelembe kell venni, hogy a vizsgálatban szereplő összes újszülött császármetszéssel jött világra. Feltételezzük, hogy a korai életszakaszban a születés módja nagyobb hatással van a mikrobiomra, mint a táplálás módja, ami magyarázhatja ezt a kis mértékű különbséget.

*- Anyatejes újszülöttekben a nem örökölt anyai antigenekkel szemben kialakuló T sejt proliferáció és- a gyulladásos citokinek specifikus Treg függő csökkenése mutatható ki. Az ember azt gondolná, hogy mivel a magzat az intrauterin élet során találkozik ezekkel az antigenekkel eleve toleráns lesz velük szem**ben. Mi a tolerancia hiányának magyarázata?*

Ismert, hogy a Treg sejtszám a megszületés előtt lecsökken a magzati életben jellemző értékekhez képest. Ennek magyarázata feltehetőleg a magzat „felkészítése” a vajúdásra és megszületésre, melyek immunolgóiai szempontból gyulladásos választ indukáló folyamatok. Ennek valószínűleg az első néhány életnapon, élethéten az újszülöttkori fertőzések megelőzésében is szerepe van. A mikrobiom kialakulásával azonban ismét szükség lesz a toleranciát támogató Treg sejtekre. Az anyatejes táplálással pedig az anyai antigének (NIMA) átvitele is folytatódik, melynek mértékét nehéz megbecsülni, de ha belegondolunk abba, hogy egy érett újszülött akár egy liter anyatejet is elfogyaszt naponta, jelentős mennyiség feltételezhető.

*- Mire specifikusak az újszülött Treg sejtjei?*

Saját vizsgálatunk alapján arra következtethetünk, hogy jelen van egy nem öröklött anyai antigénekre (NIMA) specifikus Treg pool, de feltételezhető, hogy a mikrobiom kialakulásával, a környezeti antigénekkel való találkozással sokkal szélesebb skálája alakul ki a Treg specificitásnak. Tudomásom szerint ezt jellemző vizsgálat még nem történt. Az ebből a szempontból következő jelentős életszakasz a hozzátáplálás kezdete, amikor a különböző ételekben található antigénekre, allergénekre is kialakul a Treg-indukált tolerancia.

*- A terhesség alatt megváltozott anyai immunológiai környezet hatással lehet-e az újszülött immunválaszára? Van-e különbség koraszülött és terminusra született újszülöttek immunválaszában?*

A közelmúlt kutatási eredményei arra engednek következtetni, hogy a várandósság alatt az anyai immunrendszerben kialakult tolerogén immunkörnyezet tulajdonképpen kétirányú, és a fejlődő magzat immunredszere is tolerogén túlsúllyal jellemezhető. Ennek célja a magzat immunológiai védelme, hiszen ismert, hogy a méhlepényen keresztül kétirányú sejtforgalom zajlik anya és magzata között, ami alloantigén prezentációt eredményez mindkét immunrendszerben. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy immunológiai szempontból az anyától az újszülött irányába zajló, anyatejes tápláláshoz kötődő antigénforgalom, és az ennek mentén létrejövő nagyobb mértékű immuntolerancia és Treg sejtszám emelkedés hasonló jelenség lehet, mintegy a várandósság alatti immuntoleranciát meghosszabbítva.

Amint Szegedi Andrea Professzor Asszonynak adott válaszaimban is ismertettem, a koraszülöttek és érett újszülöttek immunválaszában számos különbség fedezhető fel. Az „élettani” koraszülött immunrendszer jellemzése nehéz feladat, hiszen a koraszülés maga kórélettani állapot, melyet gyakran gyulladás, fertőzés, anyai preeclampsia vagy más kórállapot eredményez, melyek mind befolyásolják a koraszülött immunstátuszát. A kórházi ápolásnak köszönhetően a koraszülöttek mikrobiomja is másként fejlődik, mint egy érett újszülötté, mely további heterogenitást és eltéréseket eredményez. 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 miutathatóak maradnak.

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

Auckland, 2024. április 7.

Tisztelettel:



Toldi Gergely