

**Opponensi vélemény Toldi Gergely „Characteristics of the T cell response in the neonate” c. MTA Doktori értekezéséről.**

A dolgozat fontos téma vizsgálatára koncentrál, hiszen az újszülött immunrendszer fejlődésének és működésének megismerése feltétlenül szükséges ahhoz, hogy jobban tudjuk kezelni azokat az újszülöttkori betegségeket, melyeknek kialakulásában az immunválasz szerepet játszhat. A kutatás abból a feltételezésből indul ki, hogy az újszülött immunrendszere a régóta kialakult felfogással ellentétben, nem feltétlenül éretlen, hanem, hanem tekintve, hogy másfajta kihívásokkal kell szembenéznie, más szabályozás alatt áll, másként reagál, mint a felnőtt immunrendszere.

Ezért a szerző rendkívül komplex módon vizsgálja az újszülött és a felnőtt immunrendszere és immunválasza közti különbségeket, valamint az azokat befolyásoló tényezőket, mint pl. az újszülött táplálása, a bélflóra kialakulása ill. az immunválasz szerepét az újszülöttkori ischaemiás betegségek kialakulásában.

Az összességében 172 oldal terjedelmű, 25 ábrát, 11 táblázatot és 253 irodalmi hivatkozást magában foglaló értekezés a következő fejezetekre oszlik.

Huszonegy oldalon keresztül olvasmányosan és élvezetesen írja le a kutatás irodalmi hátterét, és az ezekből logikusan következtethető kutatási célokat.

Huszonhét oldal terjedelmű az anyagok és módszerek részletes leírása, majd 39 oldalon ismerteti a kapott eredményeket, melyeket 30 oldal terjedelemben diszkutál.

Az angol nyelven íródott dolgozat formailag kifogástalan. Az alkalmazott módszerek korszerűek, megfelelnek a célnak.

Az eredmények alapján tett fontosabb megállapításai a következők;

- CTLA-4 B7-2, gátló hatású interakció újszülöttekben a felnőttekhez képest fokozott.
- Nem terhes egyénekhez viszonyítva normális lefolyású terhességben CD28+ T sejtek száma szignifikánsan magasabb, míg a CD152 expressziója ezeken a sejteken alacsonyabb. CD278+ and CD279+ T sejtek száma magasabb, a CD80+ és CD275+ monocyták száma alacsonyabb terhesekben, mint nem terhesekben. Preeclampsias terhesekben csökkent az aktivált monociták száma. Egyidejűleg csökken az effektor Treg sejtek száma, míg a naív Treg sejteké nem változik.
- Az anyatejjel táplált újszülöttekben a Treg és az IL-17 sejtek számának növekedése kétszeresen meghaladja azokét akik tápszert kaptak. Előbbiekben a nem örökölt anyai antigenek hatására kialakuló T sejt proliferáció és a gyulladáscsökkentő citokinek specifikus Treg függő csökkenése mutatható ki.
- Az anyatejes újszülöttek székletmintáiban a Veillonella and Gemella előfordulása fokozott a tápszeres csecsemők mintáihoz viszonyítva, és a network analízis szerint a magasabb csíraszám összefüggésben áll a Treg sejtek számának növekedésével.

- A perinatális asphyxia és a neonatális ischaemiás stroke súlyos születés utáni komplikációk. Megállapították, hogy a CD4+ IL-1 $\beta$ + and CD4+ IL-1 $\beta$ + CD49d+ sejtek számának növekedése a korai fázisban jelzi a folyamat várható súlyosságát. IL-1 $\beta$  és az IL-6 a gyulladás korai fázisában játszanak szerepet, míg a TNF-a felelős az elhúzódó gyulladásért, és emelkedése rosszabb prognózist jelent.

**Az eredményekkel kapcsolatos megjegyzéseim és kérdéseim a következők:**

- A preeclampsziás 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 preeclampsziás és a normális környezetben fejlődő magzat immunrendszere között?
- 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?

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

- Mire specifikusak az újszülött Treg sejtei?
- A terhesség alatt megváltozott anyai immunológiai környezet hatással lehet-e az újszülött immunválaszára? Van-e különbség koraszülött és terminusra született újszülöttek immunválaszában?
- **Összefoglalva;** a szerző rendkívüli alapossággal vizsgálta az újszülött immunrendszerének fejlődését, és az azt befolyásoló tényezők hatását a születés utáni három hétben. A munka során számos, a továbbiakban az újszülöttek kezelésében hasznosítható új eredmény született.

A fentiek alapján a disszertáció elfogadását és nyilvános vitára bocsátását javaslom.



Dr. Szekeres Júlia

- Az MTA doktora

Pécs, 2024, március 20.