



## Vélemény

### Dr. Kvell Krisztián MTA doktori értekezéséről

Kvell Krisztián MTA doktori értekezése több mint 20 év kutatásait öleli át, legalábbis ami a disszertációt megalapozó közlemények publikációs évszámaiból kiolvasható. Az értekezés igen jól fókuszált, a tímusz organogenezistől a zsíros involúcióig terjedő életciklusát szabályozó jelátviteli útvonalakkal foglalkozik, külön teret szentelve az elméleti felfedezések alapján kidolgozott módszertani újításoknak és fejlesztéseknek. Az egységes tematikából talán csak a porcsejtek halálával és a tüdőepithél sejtekkel foglalkozó részek jelentenek némileg eltávolodást, de ezeket a szerző a tímuszban zajló folyamatokban is vizsgált PPAR $\gamma$  és Wnt révén kapcsolta a disszertáció fő vonalához, így tulajdonképpen nem is kifogásolható ezeknek az eredményeknek a szerepeltetése.

A pályázó önálló kutatói habitusát tükrözi, hogy az értekezést megalapozó 25 közlemény közül a jelölt 7 közleményben senior (utolsó) szerző, míg szintén 7 munkában első és 11 folyóiratcikkben köztes szerzőként szerepelt. A publikációs listán végigtekintve a tudományterület jegyzett, többnyire Q1 besorolású folyóiratai dominálnak, ami önmagában is egy fontos minőségi értékmérője a tudományos teljesítménynek. A szcientometriai mutatók közül kiemelhető 100-as impakt faktor és 1500 feletti citáció nemzetközi szinten is jól látható teljesítményt jelent. Fontosnak tartom megemlíteni, hogy a folyóiratokban megjelent publikációk mellett a jelölt 3 első szerzős (illetve egyszemélyes) könyvfejezetet is jegyez, és eddig 4 PhD hallgató is sikeresen szerezte meg doktori fokozatát teljes vagy részleges témavezetésével.

A disszertáció példásan tömör (10 oldalas) bevezetéssel és irodalmi áttekintéssel kezdődik, amit az MTA doktori disszertációkban szokásosnál talán részletesebb (16 oldalas) módszertani fejezet követ. A doktori mű eredményeket bemutató gerince 11 pontban mutatja be a jelölt és csoportjának hozzájárulását a tímuszban zajló folyamatok jobb megértéséhez.

A mű áttekinthető, a fogalmazás pontos, a szöveg jól olvasható, aminek a ritmusát csak a - főleg a bevezető részekben gyakran és véleményem szerint indokolatlanul alkalmazott - terpeszkedő szerkezetek („került klónozásra”, „lett megjelenítve”, „ismertetésre került”, „kerültek együttesen ko-transzfekcióra, stb.”), indokolatlanul használt angol kifejezések



(„overnight”, „96 well plate lemezek”) és magyartalan kifejezések („válaszreagáló egyének”, genomi DNS helyett genomikus DNS) törnek meg, de nem zavaró számban és mértékben. Több illusztráció (pl. 7., 8., 9. ábrák) alatt csupán egy ábracím szerepelt, de hiányzott az ábramagyarázat, pedig az könnyíthette volna a bemutatott folyamatok és eredmények könnyebb befogadását.

## **Elért eredmények**

Az elért eredmények alapján megfogalmazott téziseket 2 csoportba rendezte a szerző („Elméleti felfedezések” és ”Módszertani újítások”). A listákban foglalt állítások mindegyikét elfogadom, az alábbiak szerint.

### ***Elméleti felfedezések***

Bizonyították, hogy

- a) az egér és az emberi embrionális tímusz organogenezise megegyezik molekuláris szinten, egyaránt erősen függ a Wnt jelátvitel (azon belül a Wnt4) aktivitásától.
- b) az öregedés során a tímusz epitél sejtek jelátviteli folyamatai átszerveződnek (csökkenő Fz4 arány, növekvő Fz6 és Fz8 arány, fokozott CTGF gátló ligand jelenlét).
- c) az öregedés során a tímusz epitél sejtek identitásának hanyatlásáért felelős a csökkenő Wnt4, majd következményesen eltűnő FoxN1 expresszió.
- d) az öregedés során a tímusz epitél sejtek indirekt adipogén transz-differenciációjáért felelős az emelkedő LAP2alpha és PPARgamma és a magas ADRP expresszió.
- e) az öregedés során a tímusz helyén megjelenő zsírszövet ’beige’ karakterisztikát mutat ultra-strukturális, molekuláris, szöveti és anyagcsere szinten egyaránt.
- f) a TBX-1 transzkripciós faktor kettős szerepét a tímusz teljes életciklusában egérben és emberben is (organogén szerep embrionális korban és ’beige’ adipogén szerep felnőtt korban).



g) genetikai okból elmaradó tímusz zsíros degeneráció esetén a tímusz működése megtartott marad mind egérben, mind emberben.

h) genetikai okból elmaradó tímusz zsíros degeneráció esetén (PPARgamma KO) az immunológiai funkciók (vakcinálás hatékonysága, orális tolerancia) megtartottak egérben.

i) már egyszeri szteroid kezelés hatására is a tímusz epitél állománya tartósan károsodik molekuláris és szövettani szinten egyaránt.

### ***Módszertani újítások***

j) Adaptálták a hTREC mérést 3D qPCR platformra a tímusz funkcionális korának meghatározásához.

k) Adaptálták a hTREC mérést szűrőpapírra beszárított vércseppre, mely lehetővé teszi SCID mutációk újszülött-kori szűrővizsgálatát regionális szűrőközpontokban.

l) Kidolgoztak egy egér és humán *in vitro* rendszert a tímusz epitél öregedésének modellezésére.

m) Adaptáltak nagy áteresztőképességű (HTS) rendszert egér és emberi sejtekkel a tímusz epitél öregedését befolyásoló molekulák hatásának kimutatására.

n) Kidolgoztak egy potenciálisan szabadalmaztatható, Wnt4 exoszóma-alapú kezelési eljárást a tímusz epitél sejtek öregedésének lassítására .

o) Kidolgoztak egy potenciálisan szabadalmaztatható, szteroid szilika nanogyöngy-alapú kezelési eljárást tímusz epitél sejtek öregedésének gyorsítására.

p) Kidolgoztak egy „pilot” léptékű bioreaktoros termelési protokollt a természetes (Wnt4 exoszóma-alapú) regenerogén kezeléshez.

**A jelölt által felsorolt tézisek mindegyikét a fentiek szerint elfogadom új tudományos eredményként.**



## Kérdések és megjegyzések

1. Az értekezés 37. oldalán a szerző azt írja, hogy „A tímusz öregedésének üteme egyénenként más és más...” tehát a tímusz funkcionális kora jelentős egyéni variációt mutat. Kimutatható-e korreláció a tímusz funkcionális kora és bizonyos kórképek (autoimmun vagy neoplasztikus betegségek) kialakulása között?
2. A 38. oldalon a szerző bemutatja, hogy a hTREC DNS hurkokat genomi DNS mintákból határozták meg. A mért hTREC értékekbe vajon milyen mértékű varianciát „hozott be” a genomi DNS izolálásának variabilitása?
3. A hTREC és hKREC mérésekből mind a T, mind a B-sejtes immunstátuszra vonatkozóan levonható következtetés. Létezik-e más megalapozott módja az immunstátus meghatározásának, és ha igen, akkor hogyan viszonyul ezekhez a hTREC+hKREC diagnosztikus értéke, érzékenysége és pontossága?
4. Ugyanitt felveti, hogy a fenti módszer alkalmas lehet pl. a túledzés, a sugárterhelés, a kemoterápia immunszuppresszív hatásának és a csontvelőátültetést követő tímuszregenerációnak a példáját, melyek során hTREC+hKREC módszer értékes információval szolgálhat. Mennyire ismert a fenti helyzetekben az immunszuppresszió/regeneráció változásának a dinamikája és milyen mértékben mutat ez egyéni variabilitást? Milyen beavatkozási lehetőségeket lát a fenti helyzetekben a kialakuló immunszuppresszió csökkentésére, illetve az immunfunkciók regenerációjának elősegítésére?
5. Eredményei szerint a TBX1 kettős szerepet játszik egyrészt a tímusz embrionális organogenezisében, másrészt a beige adipogén differenciáció szabályozásában. Mennyire egyedi ez a kettős szerep a biológiában? Ismer-e példát hasonló „moonlighting”-ra a TBX1-en (és a Pax2/5/8-on) kívül?
6. Az 50. oldalon tárgyalja a dexametazon és a szexuál szteroidok tímusz öregedést és ennek révén immunszuppressziót kiváltó hatását. Mennyire tartósak ezek a hatások, és kimutatható-e ebben különbség a férfi és női hormonok között?
7. Mivel magyarázható a rézkelátor Cuprizon tímusz involúciót kiváltó, progerogén hatása? Sikerült-e ezt a hatást konkrét rézfehérjé(k)hez kapcsolni?



8. Tanulmányozták kígyómérgek (pl. vipera toxin) hatását makrofágok citokintermelésére. Ugyanakkor ismeretes, hogy a viperatoxin összetett és nagyfokú citogenetikai károsodást vált ki limfocitákon is (pl. <https://doi.org/10.1007/s12553-021-00558-2> ). Vizsgálták-e vagy ismert-e az irodalomból e toxin hatása a tímuszban zajló folyamatokra?
9. Más kígyómérgek esetén azok citotoxicitását vizsgálták tímusz epitél sejtvonalon. A különböző sejthalál utak csak komplex megközelítésben (funkcionális és morfológiai vizsgálatok egyidejű végzésével) azonosíthatóak. Történtek-e a 27. ábrán bemutatott génexpressziós profilírozáson túlmutató vizsgálatok a toxinok által kiváltott sejthalál formák azonosítására? A kígyómérgek összetett hatásai közül mely mechanizmusok és mely komponensek lehetnek felelősek a fenti (makrofág kísérletek) és a sejthalált kiváltó effektusokért? (Peptidek? Proteinek? Enzimatis vs nem-enzimatis hatások? Ioncsatornákra kifejtett hatások?, stb.) Ehhez kapcsolódik, hogy a 28. oldalon a porcsejtek halálának metodikai megközelítése kapcsán azt írja, hogy „az apoptózist festékkizárásos tesztet alkalmazva áramlási citometriával értékeltük ki.” Kérem ennek az állításnak a pontosítását, mivel az általam ismert festékkizárásos módszerek a nekrotikus (vagy azzal rokon pl. nekroptotikus) sejthalál útvonalak megerősítésére szolgálnak.
10. Az 54. oldalon az életmód, és ezen belül a testmozgás hatását tárgyalja a tímusz öregedésére. Ennek kapcsán azt írja, hogy „Az általunk vizsgált paraméterek közül a rendszeres testmozgás hatására legnagyobb változást mutató immunológiai paraméter meglepetésünkre a hTREC érték volt, ugyanolyan kulcsparaméternek bizonyult, mint .... maga a fizikai aktivitás.” Ezt az állítást nem tudtam értelmezni, hiszen épp a fizikai aktivitás hatásának jellemzésére kerestek paramétereket, így azok között nem szerepelhet maga a fizikai aktivitás (ha jól értem az itt leírtakat), hiszen az saját magával nyilván tökéletesen korrelál.
11. Az étrendkiegészítők marketingjének kulcsszava az immunerősítő hatás, amit pl. a C-vitaminnal kapcsolatban is gyakran emlegetnek. (Ismeretes, hogy a tudománytörténet egyik legkiemelkedőbb alakja, Linus Pauling is napi 2g aszkorbinsav szedését javasolta megfázás megelőzésére.) Ugyanakkor ezt az elúzív immunerősítő hatást



azóta sem sikerült meggyőzően bizonyítani. Probálták-e esetleg a hTREC-hKREC kombinációs módszerrel vizsgálni ezt a tudósok széles körét a mai napig foglalkoztató kérdést, illetve létezik-e tudomása szerint más, hTREC-hKREC kombinációs módszerrel (vagy más objektív módon) megerősített immunerősítő hatású vegyület?

## Összefoglaló értékelés

Összefoglaló értékelésként szeretném leszögezni, hogy a jelölt eddigi tudományos teljesítményét, beleértve mind az önálló kutatásirányítási korszakot megelőző, mind a jelölt által irányított kutatócsoporthoz köthető eredményeket magas színvonalúnak és az MTA doktori címhez méltónak gondolom.

**A doktori művet a nyilvános vitára alkalmasnak találtam.**

---

Dr. Virág László  
egyetemi tanár, az MTA doktora  
DEÁOK Orvosi Vegytani Intézet