

**Opponensi vélemény**

Dr. Koncz Gábor

*Apoptotikus és nem apoptotikus sejthalál folyamatok szerepe az immunválasz szabályozásában c.  
MTA doktori értekezéséről*

**Általános értékelés**

Az emlős immunrendszer megfelelő működésének elengedhetetlen összetevője a külső és belső kórokozók eliminálása mellett a szervezetre potenciálisan veszélyt jelentő autoreaktív antigén-receptorral rendelkező sejtek gátlása, a (korlátozott szöveti territóriumban) feleslegessé váló sejtek eltávolítása, ugyanakkor a védettséget biztosító sejtek/klónok fenntartása. Ezt (daganatokban és autoimmun megbetegedésekben) gyakran felboruló egyensúlyt rendkívül bonyolult, számos párhuzamos és egymást keresztező molekuláris útvonalak és sejtes mechanizmusok biztosítják mind az immunrendszer összetevői között, mind egyéb (pl. daganatos vagy előregedett sejtek) interakciós viszonylatban. A normál szöveti homeosztázis fenntartásában egyaránt vannak jelen sejthalált elősegítő vagy azt elhárító összetevők, amik teljes komplexitásukban való tanulmányozása jelentős módszertani és elméleti ismereteket igényel. Koncz Gábor értekezésében a bemutatott munka igazolja ezt a felkészültséget, az elért eredmények fontos előrelépést jelentenek a szerteágazó sejthalál folyamatok jobb megértésében, egyidejűleg felvetve szelektív citolitikus terápiás konzekvenciákat is.

**Formai, nyelvezeti értékelés**

Az értekezés a hagyományos szerkezetet követi, jól elkülöníthető fejezetekre és szakaszokra felosztva összesen 96 oldalban, amit 54, többségében jól értékelhető ábra illusztrál és 169 irodalmi hivatkozás támaszt alá. A Bevezetés és Irodalmi áttekintés megfelelően helyezi el a vizsgált témakört, és részletekbe menően mutatja be a területre vonatkozó ismereteket, azok esetleges jelenleg még nem ismert aspektusait és kérdéseit is. A Célkitűzések rész bemutatja azt a négy fő kutatási irányt és megközelítést, amelyek logikusan kapcsolják egybe az értekezés témáját. Az Anyagok és módszerek fejezet megfelelően részletes, ugyanakkor a 31. oldalon az ide tartozó bevezető szövegrész véleményem szerint téves, az első mondat egy alcím lehet, míg a második mondatban szereplő állítással („specifikus reagensek specifikációja a dolgozathoz csatolt közleményekben található”) ellenétben nincsen az értekezésben csatolt közlemény (amennyiben az a teljes közleményeknek az értekezésbe való beillesztését jelenti). Az Eredmények szakasz kilenc alfejezetre bontva mutatja be a kutatás új megfigyeléseit és a belőlük levonható következtetéseket, amit a Diskusszió részben értelmez tovább a szerző. Az értekezlet tudományos tartalmát a Legfontosabb új eredmények felsorolása zárja.

A dolgozat stílusában megfelelő, ugyanakkor számos elírást, helyenként inkonzisztens (SHP-1/SHP1, T-sejt/T sejt, DC-k/DC-ek, caspase/kaspáz, VAV/Vav, Thp-1/THP-1 [nem definiált rövidítés/magyarázat] stb.) vagy helytelen (pl. az angol acinar, a magyar acinus helyett) írásmódot tartalmaz, ezek részletes felsorolásától eltekintek, mivel ezek nem rontják a szöveg megértését.

**Tartalmi észrevételek, kérdések**

- (1) A 16-17. oldalon említett TNFR által kiváltott jelpályák szerteágazó eseményei (kanonikus és alternatív NF- $\kappa$ B útvonal) felvetik a TNF-RI/RII esetleges eltérő szerepeit, illetve a ligandok (szolúbilis TNF, transzmembrán TNF, valamint az ugyanezen TNF-receptorokhoz kapcsolódó limfotoxin- $\alpha$ 3 [LT  $\alpha$ 3]) által kiváltott szignálok közötti különbségét. *Jelölt ismer-e ezek között lefolyásbéli eltérést, illetve mi alapján dől(het) el az eltérő válasz (pusztulás vagy aktiváció) pl. a ligandot hordozó/termelő leukociták és a receptort hordozó (célsejtek vagy nyirokszöveti stromális) sejtek között?*
- (2) Szerző a 19. oldalon írja, hogy a Fas T-sejtre korlátozott hiánya csökkent humorális immunválasszal jár. *Összekapcsolható-e ez a jelenség a Treg illetve a folliculáris T citotoxikus sejtek (CXCR5+ Tfc – Yu D et al, Nat Immunol, 2016), mint a (megtartott) Fas-hordozó centroblasztokat kontrollálható sejtek homeosztázisának esetleges megváltozásával?*
- (3) A SHP-1 foszfatáz szerepének vizsgálata során Szerző bemutatja, hogy bizonyos közvetítő elemek (pl. a Cbl) foszforilációja független a SHP-1 RNS-interferencia alapú gátlásától. *Lehet-e ebben (a) a SHIP-1 alternatív foszfatáz a meghatározó elem, illetve (b) a (teljes) immunglobulinnal végzett antitest-indukált kísérleteikben a tirozin-foszforilációs mintázat és a sejtválasz jellegét befolyásolhatja-e az A20 célsejteken kifejeződő Fc $\gamma$ RII mint inhibitoros receptor (az 50. oldalon a 25. ábra magyarázatában szerepel az anti-IgM F(ab)<sub>2</sub> használata)?*
- (4) Az éretlen/tranzicionális (T1/T2) B-sejtek fenotípusának részeként a 49. oldalon a CD24 antigén alacsony/hiányzó expresszióját említi – ez az idevonatkozó adatok szerint ellentétes a CD24/HSA intenzív kifejeződésével (Mehler-Bahlburg A et al., JEM 2008; Benitez A et al., JI 2014). *Hogyan magyarázza a közölt és alkalmazott fenotipizálás közötti különbséget?*
- (5) A 27. ábrán (52. oldal) a TLR5-ligandkötésnek a sejthalál mértékét fokozó hatását a FasL hatásához viszonyítja (ami így a 100%-ot is meghaladja), míg ugyanezen szakaszban a 26. és 28. ábra a felirat alapján nem így ábrázolja az eredményeket. *Mi az eltérés indoka? Hogyan magyarázza, hogy a neutralizáló anti-TLR5 antitest nem váltott ki a flagellinhez hasonló hatást?*
- (6) Az 53. oldalon bemutatott flagellin-kötés és a Fas-indukált sejthalál kapcsolatának vizsgálatakor bemutatja a Fas és a TNFR kifejeződésének mértékét, azok jelentékeny változása nélkül. Miután a TLR5 túlnyomó része CD4+ T-sejtekben citoplazmáris elhelyezkedésű (Crellin NK et al. JI 2005), felvetődik a receptor ligandkötése utáni mennyiség-változás. *Vizsgálták-e a TLR5 felszíni/citoplazmáris megoszlást a 24 órás ligand-expozíció során?*
- (7) A 61. oldalon leírt, az éretlen és érett DC általi citotoxikus hatású faktorok termelése közötti különbség bemutatása (36. ábra) az éretlen DC fokozott Jurkat sejt-ölő hatékonyságát jelzi. *Mi lehet a perifériás nyirokszövetekben (elsősorban a nyirokcsomókban) a feltételezett TNF-szinkron citotoxikus DC-hatás elsődleges célsejtje?*
- (8) A 68. oldalon a kaszpáz-9-re irányuló, eddig túlnyomó részben in vitro kísérletek in vivo kiterjesztésének bemutatásakor említi a kaszpáz-9 hiányos egerek perinatális letalitását. *Mi az elhullás oka?*



### A kutatás során született új eredmények

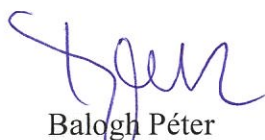
Az értekezésben bemutatott munka alapján az alábbi eredmények elfogadását javaslom új eredményként:

1. Az éretlen B-sejtek BcR/Gab2/ERK szignalizációs jelpálya működésére vonatkozó új adatok;
2. Új összefüggések felismerése a centroblastokon érvényesülő BcR/TLR9/BAFFR működésére a sejthalál indukciójában;
3. B-sejteken a SHP-1 foszfatáz a Vav részvételével gátolja a Fas ligandkötése utáni sejthalált, amiben citoskeleton-függő folyamatok is részt vesznek;
4. TLR5 flagellin ligand-kötését követően T-sejtek apoptózis-érzékenységének fokozása a RIPK-1 jelpálya részvételével;
5. A dendritikus sejtek és T-sejtek által indított apoptotikus sejtválaszokban a RIPK-1 fontos szerepet tölt be Fas függő és független mechanizmusok révén, ahol a Fas jelfelismerése vezikuláris kapcsolódással és egyéb szolúbilis faktorok közreműködésével is megvalósul, ugyanakkor az éretlen dendritikus sejtek fokozott sejtölő aktivitása dexametazon kezeléssel csökkenthető;
- (6) Steril (nem mikrobiális) gyulladás során a halál-receptorok és a PRR együttes stimulációja kaszpáz-9-függő sejtpusztulást indukál, valamint AURKA és GSK3 $\beta$  gátláson keresztül kiváltható folyamatban kaszpáz-9-független módon;
7. Az M1 és M2/TAM típusú makrofágok eltérő érzékenységet mutatnak a TAK1-függő nekroptózissal szemben, ami a két sejtípus eltérő sejthalál-útvonalainak létezését igazolja citosztatikumokkal szemben is;
8. A fentihez hasonló különbség mutatható ki DC és makrofágok kemotaxisára és az általuk kiváltott T-sejt polarizációra.

### Összegző vélemény

Koncz Gábor munkájának fenti eredményei összességükben egy jól átgondolt, logikus és szorosan egymáshoz kapcsolódó konzisztens és koncepciózus kutatás sikerességét mutatják, ami alapján az értekezés nyilvános vitára tűzését, és annak sikeres védeése esetén a MTA doktora minősítés megítélését javaslom és támogatom.

Pécs, 2024. 12. 01.

  
Balogh Péter  
MTA doktora