

Vélemény Dr. Koncz Gábor Apoptotikus és nem apoptotikus sejthalál folyamatok szerepe az immunválasz szabályozásában című MTA doktori értekezéséről

A jelölt dolgozata 12 nívós nemzetközi lapban megjelent munka összefoglalása, 2002 és 2023 között. A fő téma a sejtek halálának bizonyos aspektusai, koncentrálna az immunsejtekre, ezen belül is főleg a B sejtekre, illetve kisebb részben a makrofágokra. A munka teljes mértékben experimentális, főleg egérsejteket, sejtvonalakat használnak. Ez természetes, hiszen ismeretlen immunfolyamatokat vizsgálnak, ahogyan ezt megszoktuk az alapvető sejt szabályozó folyamatok első leírásait követik általában csak a humán vizsgálatok.

Az utóbbi évtizedben robbanásszerűen megnőtt a programozott sejthalál különböző típusainak feltárása, annak felismerése, hogy nemcsak a molekuláris mechanizmusokban, de a sejtpusztulás végeredményében is többféle úton következhet be sejthalál a szervezetben. Az alap kutatásoknak transzlációs jelentősége is nagy, elsősorban a daganatok miatt, de az immunrendszer működésének befolyásolásában is potenciális célpontokat rejtenek azok a folyamatok, melyek a sejthalál szabályozásában részt vesznek. A probléma nyilvánvalóan nagyon komplex, a kutatás részeredményei szerteágazóak. Így aztán nem nagyon meglepő, hogy a dolgozat elolvasása, bírálata igen koncentrált munkát igényelt, főleg annak, aki nem túlzottan járatos az egyes sejthalál folyamatok útvonalainak labirintusában.

Az egyébként nagy figyelemmel és precízen összeállított dolgozattal kapcsolatban, melyben még a betűhibák is nagyon elvétve fordulnak elő, alapvető kritikai megjegyzésem az, hogy nem eléggé fókuszált. A munka valóban szerteágazó, de talán így is lehetett volna kevésbé nehéz olvasmány. A bevezetés túl részletes, jobb lett volna szorosabban a vizsgálatok és az eredmények köré csoportosítani az irodalmi háttérrel. A folyamatábrák nagyon szemléletesek, de a legtöbb más szerzők többnyire összefoglaló dolgozataiból származik. Az értekezés fentebb részletezett kritikája nem vonatkozik a tudományos eredményekre, azok teljes mértékben megállják a helyüket. A kísérletes módszerek, a feltett kérdésekre tervezett kísérletek adekvát válaszokat adnak és értékes ismeretekkel szolgálnak.

A dolgozat általam összefoglalt eredeti új eredményei a következők:

1. SHP-1 a Fas-citoszkeleton kapcsolaton keresztül befolyásolja az apoptózis, ezt csendesítéssel és overexpresszióval vizsgálva A20 egér B sejtvonalon nézték és megállapították, hogy a Fas aktin kapcsolatot befolyásolta az SHP-1 az extrinszik útvonalon.
2. A TLR9 és a BAFF túlélő jelet közvetít a B sejtek számára, a TLR 9 PKC, p38 és cABL kináz útvonalon, míg a BCR a PI3K és p38 útvonalon aktiválódik.
3. Különbséget találtak éretlen és érett B sejtek aktivációjában anti-IgM és BCR stimulusok hatására. A BCR aktivációban a Gab2 adapter fehérjének fontos szerepe volt, éretlen sejtekben a Gab2 tirozin foszforiláció hiányzott, az érett sejtekben nem, így az anti-apoptotikus PI3K-AKT és az ERK útvonal aktiválódott.
4. A flagellin a TLR5 ligandja fokozza a Fas indukált sejthalált Jurkat sejtekben.
5. Citotoxikus T sejtek Fas függő és független apoptózist indukálnak target sejteken. A Fas útvonal aktiválásában toxikus extracelluláris vesiculák a Fas függő RIPK1-kaspáz-8 útvonalon indukáltak sejthalált. Fas ligand hiányában a sejtmembrán károsodott, de a Fas útvonal nem indult el (DNS fragmentáció és kaspáz 3 aktivitás sem volt kimutatható).
6. Aktiválást követően az éretlen dendritikus sejtek TNF-függő, RIPK1 útvonalon aktiválódó sejthalált indukálnak.
7. Dexamethasonnal kezelt dendritikus (tolerogén) sejtek nem citotoxikusak.
8. A kaspáz-9 kulcsszerepet játszik a nekroptózis kialakulásában, a nekroszóma kialakulásában játszott szerepe révén.
9. Megállapították, hogy amennyiben a gátló hatású AURKA hatása nem érvényesül, nincs szükség a kaspáz-9-re a nekroptózis folyamatában.
10. A hasnyálmirigy acinus sejteiben a cerulein indukált nekroptózis a kaspáz-9 kiütésével csökkenthető.
11. Az antiinflammatorikus makrofágok (M2) érzékenyek a TAK1 inhibitorral kiváltható nekroptózisra, míg az inflammatorikus (M1) makrofágok nem.
12. Eredményeik arra utalnak, hogy a makrofágokban legalább két különböző nekroptotikus útvonal működik.
13. Az M1 makrofágok érzékenyebbek a doxorubicin indukálta sejthalálra, mint az M2 sejtek, antraciklin, az epirubicin nem váltott ki intenzívebb sejthalált az M1, mint az M2 makrofágokban. A DC-k érzékenyek az oxaliplatin, a doxorubicin és az epirubicin

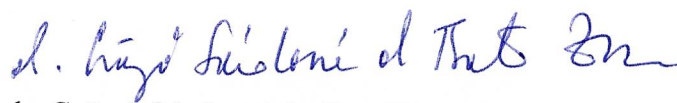
által kiváltott sejthalálra, de mindkét DC alpopuláció rezisztens a ciszplatin által kiváltott sejthalálra.

A munka kapcsán a következő kérdéseim vannak:

1. Ezeknek az in vitro sejtkultúra vizsgálatoknak hol van a legnagyobb hiányossága a szerző szerint a mai ismeretek alapján. A sejt-sejt környezet, vagy az extracelluláris tér alkotói befolyásolják jobban a sejthalál folyamatokat. Mit lehet erről ma tudni?
2. Mit lehet tudni a citotoxikus T sejtek extracelluláris vesikuláinak tartalmáról és egyéb hatásairól?
3. A ma ismert sejthalál típusok közül melyiket választaná tumorellenes terápiás targetnek? Vannak-e erre vonatkozó klinikai vizsgálatok?
4. Vannak-e immunmediált betegségekből hasonlóan sejthalált befolyásoló target terápiák?

Összefoglalva: a benyújtott munka megfelel az MTA doktora követelményeknek, javasolom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását és annak sikere esetén az MTA doktora cím megítélését a jelöltnek.

Szeged, 2024. szeptember 16.



dr. Csörgő Sándorné dr. Bata Zsuzsanna
egyetemi tanár, az MTA doktora