

Bírálat dr. Wilhelm Imola "A neurovaszkuláris egység szerepe agyi gyulladásos és metasztatikus folyamatokban" című MTA doktori értekezéséről

Dr. Wilhelm Imola MTA Doktori Értekezése az Irodalomjegyzékkel, az értekezés összeállítása során Felhasznált közlemények listájával és a Köszönetnyilvánítással együtt 143 oldal terjedelmű.

A disszertáció jól illusztrált, 40 ábrát tartalmaz (ezek közül számos ábra részabrákból álló multipanel ábra). A disszertáció fő fejezetei a következők: „Rövidítések jegyzéke”, „Irodalmi áttekintés” (ez utóbbi a „Neurovaszkuláris egység”, az „Agyi erek szerepe a neuroinflammációban”, és az „Agyi metasztázisok kialakulása” alfejezetekre tagolódik). Ezt követik a „Kérdésfelvetés, célkitűzések”, a „Módszerek”, az „Eredmények”, a „Megbeszélés”, az „Összefoglalás, legfontosabb eredmények”, a „Klinikai hasznosíthatóság, további tervek”, az „Irodalomjegyzék” (381 hivatkozással), az „Az értekezésben felhasznált közlemények” és a „Köszönetnyilvánítás” fejezetek.

Dr. Wilhelm Imola MTA doktori értekezésében összefoglalt igen magas színvonalú tudományos munkája során alapvető, a neurovaszkuláris egység és a vér-agy gát működésével kapcsolatos mechanizmusokat azonosított az agyban, amelyek mind homeosztatikus, mind patológiai körülmények között fontos szerepet játszhatnak.

Kiemelem az értekezés két fontos vonatkozását. A neuroimmunológia és neuroinflammáció kutatásának területén az elmúlt évtizedekben igen jelentős fejlődésnek lehettünk tanúi, és ennek a fejlődésnek a következtében a neuroinflammációt ma már nemcsak számos központi idegrendszeri megbetegedés következményének, hanem hajtóerejének, fő mechanizmusának is tekinthetjük. Ráadásul a neuroimmun útvonalak targetálása fontos terápiás lehetőséget rejt, és ezt a dr. Wilhelm Imola értekezésben bemutatott eredmények és az elért eredményekre alapozott tervek is egyértelműen alátámasztják.

Az MTA Doktori Értekezés meggyőző bizonyítékokat szolgáltat arra vonatkozóan, hogy a Jelölt elmélyült ismeretekkel rendelkezik a vizsgált témákban, és jelentős eredeti eredményekkel járult hozzá a tudományterülethez.

A disszertáció fejezeteinek arányát megfelelőnek találom. Az értekezés rendkívül igényes munka, magyarosságával, nyelvhelyességével és helyesírásával kapcsolatban szinte egyáltalán nem vetődhet fel kifogás. A disszertáció nagyszámú ábrája jó minőségű, feliratokkal megfelelően ellátott.

A Jelölt teljesíti/túlteljesíti az MTA doktora fokozatszerzéshez szükséges tudánymetria követelményeket.

Közleményre kapott összes hivatkozások száma 2642, független hivatkozásainak száma 2231.

H indexe 29.

Kérdéseim a következők:

1. 35. oldalon olvasható „Az EV-k – amelyek méretük és biogenezisük alapján lehetnek exoszómák (50-150 nm átmérővel), mikrovezikulák (100-1000 nm), apoptotikus testek (100-5000 nm) vagy nagy onkoszómák (1000-10 000 nm) – a sejtek által kibocsátott, membránnal körülvett vezikulák”. A MISEV2023 nemzetközi konszenzus állásfoglalás alapján az extracelluláris vezikulák fenti osztályozását hogyan módosítaná?

2. A 24. oldalon a 4. ábra aláírásában olvashatjuk az inflammaszóma aktiválódással kapcsolatban: „*a nem kanonikus útvonal aktiválódását a baktériumok vagy az OMV-k (külső membrán vezikula, outer membrane vesicle) bekebelezésével a citoplazmába jutott LPS váltja ki*”. Továbbá a 64. oldalon olvashatjuk: „*Az agyi periciták fagocitózisra képes sejtek, így baktériumok vagy bakteriális vezikulák bekebelezésével vehetik fel az LPS-t, amely intracellulárisan beindíthatja a nem kanonikus inflammaszóma útvonalat.*” Továbbá az értekezésben továbbá a nem kanonikus inflammaszóma aktivációs útvonal aktiválására Lipofectamine 2000-rel LPS-t juttattak a sejtekbe.

Kérdésem, hogy a bekebelezést/endocytosist és sejtfelszíni receptor által közvetített internalizációt követően hogyan juthat az LPS a citoplazmába? Létezik „endosomal escape” ebben az esetben, amelyet a Lipofectamine-nal való bejuttatás modellez?

3. Mi jellemezi a vér-agy gát átjárhatóságát más vér-szöveti gátakéhoz képest (pl. vér-here gát vagy vér-thymus gát)?
4. Korábban számos mechanizmust leírtak az IL-1 β sejtek általi kibocsátására. Mára változott-e kép az IL-1 β szekréció mechanizmusaira vonatkozóan?
5. 72. oldal: „*A lumen obstrukciója leggyakrabban a tumorsejt mindkét oldalán bekövetkezett úgy, hogy az endotél dugók teljes elzáródást okoztak az esetek 61%-ában.*” Okozott-e ez az érelzáródás sejtpusztulást a környező agyállományban?
6. A tumor sejtek „érdugó” kialakulását indukáló hatása megfigyelhető volt-e más szervekben az emlőkarcinoma sejtek oltása után? Írták-e le hasonló „érdugó” kialakulását más tumorok esetében?
7. Mi a sorsa a megfigyelt „membránhólyagnak”? Blebbing révén keletkeztek, és expanszióra-retrakcióra kerültek, vagy lefűződtek, és mint extracelluláris vezikulák más sejtek által felvételre kerültek?

Dr. Wilhelm Imola MTA doktori értekezésében összefoglalt legfontosabb saját tudományos eredmények közül az alábbiakat emelem ki:

1. A vér-agy gát felépítését és működését tekintve regionális heterogenitást igazolt, és bizonyította, hogy a fehérállomány szintjén képez szorosabb barriert az agykérgi szürkeállományhoz viszonyítva. Ebben szerepet játszhat a PACAP, amely a cAMP útvonalon keresztül fejt ki védő hatást az agyi endotél sejtek szoros kapcsolataira.
2. Az agyi gyógyszerbejuttatásra új fájdalomcsillapító, illetve neuroprotektív szerek kémiai módosításával olyan EM-2, illetve KYNA analógokat azonosított, amelyek az eredeti molekulákhoz képest jobb átjutást mutattak a vér-agy gát *in vitro* modelljében.
3. Feltérképezte a mintázatfelismerő receptorok kifejeződését agyi endotél sejtek és periciták esetében, és meghatározta a TLR és NLR mintázatukat. Elsőként igazolta, hogy az agyi endotél sejtek és periciták inflammaszóma aktivációra képesek, amelynek eredményeként aktív IL-1 β -t szabadítanak fel.
4. Igazolta, hogy perifériás idegsérülés során az agyban az axon léziót szenvedett idegsejtekben aktiválódik az NLRP3 inflammaszóma, és gyulladásos kaszkádot indít el.
5. Egérmodellben igazolta, hogy a neuronokban aktiválódó inflammaszóma gátlása javítja az idegi regenerációt.
6. Egérmodellben agyi metasztázisokat vizsgálva igazolta az NLRP3 inflammaszóma peritumorális asztrocitákban történő aktiválódását, és ennek gátlásával csökkenteni tudta a metasztázisok számát és méretét az agyban.
7. Megfigyelte, hogy emlőkarcinoma hatására „endotél dugók” és érösszehúzódások jönnek létre a tumorsejtek környezetében. Igazolta, hogy a metasztatikus sejtek az endotél sejtek „hólyagosodását”, másodlagos lumenek kialakulását isindukálják, és bizonyította, hogy az endotél sejtek gyakran nyúlványokkal körülölelik a daganatsejteket. Az emlőkarcinoma-sejtek

diapedesise során transzcelluláris, míg melanóma sejtek esetében csak paracelluláris átvándorlást figyelt meg.

8. Igazolta, hogy az agyban az emlő karcinóma sejtek az erek mentén szaporodnak és vándoroltak, és a periciták elősegítetik a tumorsejtek kitapadását az érfalhoz, illetve szaporodásukat is elsősorban az IGF2 termelés révén.
9. Az MEF2C transzkripciós faktor expressziójának fokozódását figyelte meg a peritumorális asztrocitákban és a tumorsejtekben, feltehetőleg összefüggésben a miR-802-5p és miR-194-5p mennyiségének csökkenésével az agyban és a szérumban.

Budapest, 2025. március 8.



Dr. Buzás Edit az MTA levelező tagja