

## Opponensi vélemény

Hajdu Péter: „*Immunsejtek ioncsatornáinak vizsgálata: funkció, szabályozás, lokalizáció és működés normál és patológiás körülmények között*” című MTA doktori értekezéséről

Az immunrendszer működésének alapvető feltétele az immunsejtek működésének megismerése, ami Hajdu Péter tudományos érdeklődésének középpontjában áll; azon belül is koncentrálna a sejtmembránban található ioncsatornák vizsgálatára. Az eddigi tudományos tevékenységet összefoglaló értekezés gerincét tíz első vagy utolsó szerzős közlemény alkotja, ezeket egészíti ki további hat társszerzős publikáció, így módon 16 közleményre épülve jött létre a mintegy 150 oldalas, nyolcvan egynehány ábrát és közel 300 hivatkozást tartalmazó mű, amely önmagában is egy jól használható, érthető összefoglalása a kutatási területnek.

Mi az értelme és mitől lesz jó, pontosabban mitől lesz egy jól használható mű az MTA doktori értekezés? Az egyik fontos rész mindenképpen a bevezetés vagy irodalmi háttér, ami a témában kevésbé járatos olvasónak képet ad egy kutatási terület áttekintéséhez, a másik pedig a lehetőség, hogy közleményektől függetlenül, azok releváns részeit kiemelve szintén egy áttekintést adjon egy adott probléma, mechanizmus megértéséről, tisztázásáról. E két szempontból, ami egyben a szakmai tartalmat is jelenti, Hajdu Péter értekezése kiváló munka. Igen élvezetes volt olvasni a mintegy 30 oldalas bevezetést, ami Néhány pontatlanságtól (pl. a sztatínok hatásmechanizmusa) és a helyenként kissé nehézkes fogalmazástól eltekintve igazán jól sikerült; teljes és jól követhető áttekintést adott bizonyos immunsejtek ioncsatornáiról, azok jelentőségéről. Tartalmi szempontból ugyancsak jól használható, értékes része az értekezésnek az Eredmények fejezet, ahol a szerző kutatási tevékenysége, négy fő témakörbe besorolva, jól érthetően bemutatásra került.

Szakmai szempontból ugyan érdektelen, de az értekezés megítélése szempontjából azért nem elhanyagolható, hogy az értekezés szerkesztése, felépítése mennyire segíti a bíráló munkáját, és ebből a szempontból, különösen a nagyszerű irodalmi háttér bemutatása után, kissé csalódott voltam. Az értekezés áttekinthetőségénél általában nagy segítség, ha a célkitűzések, eredmények és fő következtetések összhangban vannak egymással. Ennél az értekezésnél ez sajnos több esetben nem valósult meg. A Nav1.7 csatornával kapcsolatos munkában például a célkitűzésként két kérdés volt megfogalmazva, ugyanakkor az eredményeknél négy alfejezet szerepelt, míg a következtetéseknel egy pontban foglalta össze a szerző az eredményeket. A T-sejtek ioncsatornáinak esetében a célkitűzéseknél négy kérdéscsoport szerepelt, amire az eredmények és következtetések fejezetekben öt pontban szedve rímelt az eredmények. Ugyancsak segítette volna a munkát, ha a közleményekre, amiket az értekezés feldolgozott, történt volna hivatkozás az Eredmények fejezetben, vagy legalább jelezve lett volna, hogy adott eredmények melyik közleményben találhatóak. Ezek hiányában időnként nem volt könnyű például azt megtalálni, hogy melyik közleményben találhatóak az adott ábrák, márpedig erre szükség volt, mivel az ábrák időnként annyira rossz felbontásúak, hogy (legalábbis nyomtatásban) bizonyos feliratok olvashatatlanok (pl. 53. ábra). Bár a szerző a Módszerek fejezetben törekedett arra, hogy minden fontos információ szerepeljen a leírásban, ezt nem mindig sikerült megvalósítani, ezért az eredeti közlemény feltüntetése ebben az esetben is hasznos lett volna. Aztán voltak még egyéb formai, az ember figyelmét megakasztó dolgok, pl. az ábraszövegek formázása nem volt egységes, a számok és mértékegységek között hol van

szünet, hol nincs, bekerült némi laborszöng például az expresszió csökkentésének megnevezésére, de mint már említettem, ezek az értekezés tartalmát nem, legfeljebb a bírálói munkát érintették.

A legfontosabb új tudományos eredmények az alábbiakat tartom:

1. Kimutatták, hogy csak a kiugróan magas szérumkoleszterinnel rendelkező páciensek esetén lehet biológiailag is jelentős a hiperkoleszterinémia Kv1.3-ra gyakorolt hatása. A csökkent T-sejt proliferáció feltételezhetően a Kv1.3-on kívüli egyéb membrán transzporter, jelátviteli molekula és/vagy csatorna módosulásának tulajdonítható. A 7DHC sejtmembránbeli felhalmozódása felelős a Kv1.3 ioncsatorna kapuzásának megváltozásáért feltehetően a CARC1 és CARC2 szterol-kötőhelyen keresztül.
2. A Kv1.3 csatorna IS-be történő berendeződése egér T-sejtekben a csatorna működését megváltoztatta, magát a berendeződését pedig a PSD-95 fehérjével történő kölcsönhatás irányítja.
3. A T-sejtekben a cortactin ortológ HS1 az IS-ben felhalmozódó csatornák karboxil végéhez kötődve immobilizálja a Kv1.3-at.
4. A Kv1.3 C-terminálisán, az aktivációs kapu közelében elhelyezkedő HRETE szekvenciáról kimutatták, hogy nem játszik jelentő szerepet a csatorna sejtmembránba történő kijutásában.
5. Az Orai1 N-terminálisának depléciója, valamint SAP97 illetve a STIM1 expressziójának csökkentése meggátolta az Orai1 IS-ből történő „kivándorlását”, aminek jelentősége, hogy az Orai1 elnyújtott IS-beli tartózkodása a IS-ben lévő T-sejtek  $Ca^{2+}$ -válaszát módosította: tartós  $Ca^{2+}$  jel oszcillációt idézett elő.
6. A memória T-sejteket sikerült CD45RO-antitesttel funkcionálizált, 100 nm-es liposzómákkal szelektíven targetálni, majd a Kv1.3 siRNS-t tartalmazó, internalizálódott NP-ekkel a csatorna expresszióját, CRAC-on keresztüli  $Ca^{2+}$  beáramlást és  $Ca^{2+}$ -függő aktivációját csökkenteni. Mindez az effektoros funkció és memória-fenotípus elvesztést is eredményezett.
7. Végezetül megállapították, hogy a Nav1.7 csatorna a CD1a+ IDC-ék membránpotenciálját egy pozitívabb magasabb értéken tartja. A csatorna gátlása, illetve géncsendesítése egyrészt gátolta a MIP-1 $\alpha$  indukálta migrációt, csökkentette az MMP12 expressziót, továbbá számos citokin termelését serkentette.

Kérdéseim:

1. A Nav 1.7 csatornákkal kapcsolatban végül is az a konklúzió, hogy expressziójuk következtében pozitívabb lesz a sejtek nyugalmi membránpotenciálja, tehát mintegy háttércsatornaként funkcionálnak. Van erre példa más sejtek és másféle csatornák esetében, hogy feszültségfüggő csatornáknak van ilyen funkciója? És mi a mechanizmus?
2. A 24. oldal tetején olvashatjuk, hogy „A CRAC csatornák szinapszisban történő feldúsulása a  $Ca^{2+}$  influx által lokálisan nagy intracelluláris, és kis extracelluláris  $Ca^{2+}$ -szintet eredményez.” Ezen mit ért a szerző pontosan?

3. A munka során a sejtekbe történő kalciumion beáramlás mérésére a realkalinálás hatására bekövetkező citoplazmatikus kalciumion szint emelkedéséből következtek. Nem lenne erre megfelelőbb módszer a mangán-quench mérés?
4. Számos esetben előfordul, hogy bizonyos sejtek előfordulási gyakoriságát mutató ábrákon nincsen szórás feltüntetve. Ennek mi az oka, és hogyan lehet ebben az esetben statisztikát számolni?

Összefoglalva, az értekezés szakmai szempontból egy kiváló munka, nem kérdés, hogy Dr. Hajdu Péter eddigi tudományos karrierje során jelentős értéket hozott létre. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Budapest, 2026. április 14.



Dr. Várnai Péter  
az MTA doktora