

VÁLASZ

Dr. Pálóczi Katalinnak

a Dr. Mócsai Attila MTA Doktori Értekezésére adott opponensi véleményére

Köszönöm Dr. Pálóczi Katalinnak az értekezés alapos bírálatát és méltató szavait. Klinikailag orientált alapkutatóként nagy öröm, de egyben nagy kihívás is Magyarország egyik vezető klinikai immunológusának véleményét olvasni. A bírálatban felvetett konkrét kérdéseire és megjegyzéseire az alábbiakban válaszolok.

Általános megjegyzések: Néhány betűhibától, egy-egy szóösszetétel idegenszerű használatától eltekintve (pl. „itt nem bemutatott” helyesen itt be nem mutatott) a munka kifogástalan. Az ábrák értelmezése a szövegben nyomon követhető, kivéve talán a 73-as ábrát, melyhez csak a Megbeszélés részben találtam értelmező utalást. ... A „neutrofil” megnevezés a magyar hematológiai-immunológiai terminológiában nem tartható elégségesnek a „neutrofil granulocita” megjelölésére. A dolgozat egészét tekintve azonban ez a rövidített elnevezés nem okoz semmilyen félreértést.

Az esetleges formai hibákat őszintén sajnálom, igyekeztem mindent megtenni az elkerülésükre. A 73. ábrán bemutatott eredményeket a 70. oldalon tárgyaltam, de közben véletlenül a 74. ábrára hivatkoztam. A „neutrofilek” elnevezés tényleg egyfajta „laborszlang”, ami nekem, aki nagyon sokat foglalkoztam ezekkel a sejtekkel és a nemzetközi irodalmat is sokat olvasom (az angolban a hivatalos megnevezés „neutrophils”) már fel sem tűnik. Mindenesetre megnyugtató, hogy a szóhasználat nem okozott félreértést.

Kérdések/1a. A jelátadási kaszkád egy intracelluláris hálózat része, amelyben az egyes jelpályák több szinten is kapcsolódhatnak egymáshoz, befolyásolhatják egymás működését. A Syk aktivációja tudja-e erősíteni más fontos jelátviteli út funkcióját? Milyen élettani jelentőséggel bírhat egy ilyen serkentő funkció?

Mi is úgy gondoljuk, hogy a Syk részvételével működő feltételezett jelpálya számos esetben más receptorok jelátvitelét befolyásolva fejt ki hatását. Neutrofil granulocitákban feltételezzük¹, vérlemezkékben pedig mások már igazolták^{2,3}, hogy az ITAM-függő jelátvitel az integrinokkal együttműködő más sejtfelszíni receptorokon keresztül jön létre. Az általunk leírt oszteoklaszt-jelpályát az azt velünk egyidőben felfedező japán munkacsoport a RANK ko-stimulációs jelpályájaként jellemezte⁴, és ez a meghatározás széles körben elterjedt a tudományos szakirodalomban. Az ITAM-Syk jelpálya az interferon-jelátvitelt is fokozza⁵, ami szintén a különböző receptorok és jelpályák közötti együttműködésre utal. Mindezeket részletesen tárgyaltuk egy korábbi összefoglaló közleményünkben⁶.

Kérdések/1b.) Másrésztől, a Syk aktivitását ellensúlyozzák-e gátló, blokkoló, inaktíváló molekulák a kaszkádon belül és nem vezet-e ez a gátló funkciók nemkívánatos dominanciájához a terápia során?

Igen, számos, a Syk-függő jelátvitelt ellensúlyozó gátló folyamatot ismerünk. Mind az Fc-receptorok⁷, mind az integrin-jelátvitel⁸ esetén kimutatták az ITIM-kapcsolt receptorok gátló szerepét. Hasonló hatást fejtenek ki a gátló receptorok az oszteoklasztok fejlődésére is⁹. A Syk ezen túlmenően ubikvitinálódik is, ami a fehérje degradációját és inaktiválódását eredményezi⁶. Mivel a Syk-gátlószerekkel végzett terápiás beavatkozások célja éppen a jelpálya gátlása, nem gondolom, hogy a gátló tényezők túlsúlya különösebb problémát jelentene a klinikumban.

Kérdések/2. Aktiválódhat-e a Syk eredetileg Syk negatív sejtekben gyulladás, vírusok, vagy malignus transformáció hatására, ami esetleg a terápiát is új irányba bővítheti?

Ez egy nagyon érdekes és klinikailag is fontos kérdés. A T-sejt-limfómák egy részében megfigyelték a T-sejt-specifikus Itk és a T-sejtekben nem, vagy csak alacsony szinten expresszáldó Syk génje közti transzlokációt¹⁰, és kimutatták, hogy az ily módon keletkező Itk-Syk fúziós fehérje egér T-sejtekben expresszáldva onkogénként viselkedik¹¹. Érdekes módon a Syk expressziójának fokozódása emlődagaganatokban tumor-szupresszor hatást fejt ki¹². Számos további, a Syk-et klasszikusan nem expresszáldó sejtben is kimutatták a Syk megjelenésének következményeit, melyeket egy összefoglaló közleményünkben mi is tárgyaltunk⁶.

Még egyszer köszönöm Dr. Pálóczi Katalin alapos bírálatát és kérem válaszaim elfogadását.

Budapest, 2013. febr. 10.



Dr. Mócsai Attila
egyetemi docens
Semmelweis Egyetem
ÁOK Élettani Intézet

Hivatkozások jegyzéke

1. Mócsai A, Abram CL, Jakus Z, Hu Y, Lanier LL and Lowell CA: Integrin signaling in neutrophils and macrophages uses adaptors containing immunoreceptor tyrosine-based activation motifs. *Nat Immunol* 2006, **7**: 1326-1333.
2. Boylan B, Gao C, Rathore V, Gill JC, Newman DK and Newman PJ: Identification of FcγRIIa as the ITAM-bearing receptor mediating α_{IIb}β₃ outside-in integrin signaling in human platelets. *Blood* 2008, **112**: 2780-2786.
3. Zhi H, Rauova L, Hayes V, Gao C, Boylan B, Newman DK, McKenzie SE, Cooley BC, Poncz M and Newman PJ: Cooperative integrin/ITAM signaling in platelets enhances thrombus formation in vitro and in vivo. *Blood* 2013, **121**: 1858-1867.
4. Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Taniguchi T, Takayanagi H and Takai T: Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* 2004, **428**: 758-763.
5. Tassioulas I, Hu X, Ho H, Kashyap Y, Paik P, Hu Y, Lowell CA and Ivashkiv LB: Amplification of IFN-α-induced STAT1 activation and inflammatory function by Syk and ITAM-containing adaptors. *Nat Immunol* 2004, **5**: 1181-1189.
6. Mócsai A, Ruland J and Tybulewicz VL: The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. *Nat Rev Immunol* 2010, **10**: 387-402.
7. Daron M, Jaeger S, Du Pasquier L and Vivier E: Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs: a quest in the past and future. *Immunol Rev* 2008, **224**: 11-43.
8. Pereira S, Zhang H, Takai T and Lowell CA: The inhibitory receptor PIR-B negatively regulates neutrophil and macrophage integrin signaling. *J Immunol* 2004, **173**: in press.
9. Mori Y, Tsuji S, Inui M, Sakamoto Y, Endo S, Ito Y, Fujimura S, Koga T, Nakamura A, Takayanagi H, Itoi E and Takai T: Inhibitory immunoglobulin-like receptors LILRB and PIR-B negatively regulate osteoclast development. *J Immunol* 2008, **181**: 4742-4751.
10. Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, Raderer M and Chott A: Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2006, **20**: 313-318.
11. Pechloff K, Holch J, Ferch U, Schweneker M, Brunner K, Kremer M, Sparwasser T, Quintanilla-Martinez L, Zimmer-Strobl U, Streubel B, Gewies A, Peschel C and Ruland J: The fusion kinase ITK-SYK mimics a T cell receptor signal and drives oncogenesis in conditional mouse models of peripheral T cell lymphoma. *J Exp Med* 2010, **207**: 1031-1044.
12. Coopman PJ, Do MT, Barth M, Bowden ET, Hayes AJ, Basyuk E, Blancato JK, Vezza PR, McLeskey SW, Mangeat PH and Mueller SC: The Syk tyrosine kinase suppresses malignant growth of human breast cancer cells. *Nature* 2000, **406**: 742-747.