

## Bírálat

Dr. Bácsi Attila: „A reaktív oxigén származékok szerepe a pollen által kiváltott allergiás reakciók kialakulásában” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezésben a szerző széleskörű tudományos munkásságának azt a részét foglalja össze, mely a reaktív oxigén immunreakciókat moduláló hatásait vizsgálja. A munka 10 dolgozatra épül, minden cikk magas színvonalú, az adott szakterület élmezőnyébe tartozó nemzetközi lapban jelent meg. A 10 dolgozatról 7-nek első vagy utolsó szerzője a jelölt, tudományos tevékenységének mérőszámai impresszívek, 843 független hivatkozás, 225,9 impakt faktor és a Hirsch index: 19.

Mielőtt a magyar nyelven megírt dolgozat részleteire térnék, megjegyzem, hogy véleményem szerint az angol nyelvű dolgozatok benyújtása egy rövid összefoglalóval teljes mértékben elegendő lett volna a doktori fokozat elnyeréséhez, egyúttal azt is megjegyzem, hogy ez a bíráló munkáját is jelentősen megkönnyítette volna. Az angol nyelvű munkák kiválóan megírt, élvezetes olvasmányok, ugyanez a magyar dolgozatról nem mondható el. Ez valószínűleg abból következik, hogy az eredmények és megbeszélés egybefűzött, a sok kísérlet eredménye, az ábrák egy-egy mondatos rövid összefoglalója nehezíti az olvasást. Mindez természetesen nem csökkenti a munka tudományos értékét.

A dolgozat egy rövid bevezetés után 18 oldalon irodalmi áttekintést nyújt a munka háttéréről, majd 7 oldalon tömör anyag és módszer fejezet következik. Az eredmények és megbeszélés rész majdnem 100 oldal, a következtetés és hasznosíthatóság 1,5 oldal.

A dolgozatban két fő irány köré csoportosulnak a kérdések, az elsőben in vitro tenyésztett sejteken és allergiás egérmódelben vizsgálja a jelölt a reaktív oxigén szerepét az immunválasz effektor fázisára. A kérdés kiinduló pontjaként kísérletesen bizonyítja, hogy vannak olyan pollenek, ilyen az erősen allergizáló parlagfű pollen is, melyek képesek szabadgyök indukcióra a sejtekben. Azt is bebizonyítja és ez főleg az asthma esetében releváns kérdés, hogy nem csak a teljes pollenszemcse, hanem az abból felszabaduló szubpollen részecskék is hasonló tulajdonsággal bírnak. Allergiás kötőhártya gyulladás és asthma modellt használva a szabadgyök képződés következtében kialakuló oxidatív stressz immunreakciót befolyásoló hatását vizsgálva megállapítja, hogy a kialakuló gyulladást

felelősíti az oxidatív stressz. Ezt követően vizsgálja annak lehetőségét, hogy antioxidánsokkal és laktoferrinnel befolyásolható-e az immunreakció kialakulása. Elsőként ír le arra bizonyítékot, hogy a mitokondriumok speciális fehérjéit érő oxidatív károsodás az antigén bejutása előtt fokozza a léguti eosinophiliát, növeli a mucin termelődést, fokozza a bronchiális hyperreaktivitást. A pollenhatás vizsgálatokat követően a szabadgyök képződés következtében kialakuló gyakori DNS károsodást, a guanin bázis oxidatív károsodása miatt kialakuló 7,8-dihydro-8 oxoguanin (8-oxoG) és javító enzimjének a 8-oxoguanin DNS glikoziláznak (Ogg1) a hatását vizsgálja az allergiás gyulladásra. Megállapítja, hogy míg a keletkezett 8-oxoG nincs hatással az allergiás gyulladásra, a javítás folyamán kialakuló egyszálú DNS törések rontják a gyulladást. Ha a javító enzim (Ogg1) működését blokkoljuk, javul a gyulladás mértéke.

A munka másik nagyobb területe az oxidatív stressz dendritikus sejtekre (DC) gyakorolt hatásának vizsgálata. Pollennel kezelt humán monocyta eredetű dendritikus sejtekben a pollen NAD(P)H oxidáz aktivitásának eliminálása nem csökkentette teljesen a parlagfű pollen citokin indukáló hatását, jelezve, hogy a sejteken más hatások is érvényesülnek, esetleg az antigén önmagában is hat. A citokin termelés megváltozása pollen hatására együtt járt más fenotípus markerek megváltozásával is, a pollen elősegítette a dendritikus sejtek érését. A pollennel kezelt dendritikus sejtek T sejt aktivációt okoznak úgy, hogy a T sejtek citokin profilja a Th2 irányba tolódik el. Érdekes megfigyelés, hogy az allergiás egyénekből származó T sejtek autológ, nem aktivált DC hatására több IL-3-at szekretálnak. Az autológ éretlen DC-k az eredmények alapján megnövelik az allergiás egyénekből származó és minimális regulátoros sejtet tartalmazó naiv populációban a  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  regulátoros T sejtek számát. A hőinaktivált pollennel kezelt DC-k T sejt aktivációja jelentősen megnövelte az  $IL10^+$  T sejtek arányát, ugyanakkor a pollennel kezelt DC-k ilyen hatással nem bírtak. A pollenekhez hasonlóan a pollen partikulumok is befolyásolták a DC-k aktiválódását. Végezetül megállapították, hogy az extracelluláris mitochondriális DNS és különösen annak oxidatíván módosított formája befolyásolja a plasmacitoid DC-k aktiválódását, ami gyulladós reakciót eredményezhet.

A dolgozatban 11 célkitűzést fogalmaz meg a szerző, az olvasó számára ezek témák szerinti felosztása a könnyebb érthetőség szempontjából szerencsés lett volna.

A munkával kapcsolatos kérdéseim:

1./ a 36. oldalon leírt kísérletben különböző egereket használtak annak mérésére, hogy a pollen által okozott oxidatív stressz milyen mértékű. Minden egér azonos stressz marker indukciót mutatott, a stressz kialakulását a szenzibilizáció sem befolyásolta. Ezt követően a szenzitizált vad típusú egeret hasonlították össze a nem szenzitizált vad típusú egerekkel. Ismert, hogy az alkalmazott szenzibilizálási protokoll hogyan nem működik vagy működik a másik két egérben? Nehezen értelmezhető az az eredmény, hogy a szenzitizált egérben önmagában az antigén nem indukál sejtes infiltrációt, ahogy ez a 8 ábrán látható. Mi ennek a magyarázata?

2./ Hogyan győződtek meg a szenzitizációs protokoll hatékonyságáról az egereknél?

3./ A további kísérletekből az derül ki, hogy az oxidatív stressz önmagában neutrofil dominálta gyulladást okoz, ezt a gyulladástos választ tolja el eosinophil irányba az allergén jelenléte. Vajon melyik típusú gyulladás rosszabb a tüdőszövet szempontjából? Mit lehet erről tudni?

4./ A kötőhártya modellben az oxidatív stressz indukálta gyulladás is mastocytá degranulációt okozott, itt nem érzékelhető különbség a neutrophil és eosinophil dominanciájú gyulladás tekintetében?

5./ A könnynek mekkora az antioxidáns kapacitása? Sjögren betegségben van-e adat arra, hogy gyakoribb és/vagy súlyosabb lenne az allergiás conjunctivitis előfordulása?

6./ A szugifenyő és a kagylóciprus pollenek, melyek szabadgyököt termelnek, szintén erősen allergizálnak? Általában állítható, hogy a szabadgyök termelő pollenek erősebben képesek szenzibilizálni is?

7./ A DNS oxidatív sérülésének javítása elképzelhető, hogy több kárt okoz a gyulladás fokozásával, mint amennyi hasznot hajt? Erre utalnak az irodalmi adatok (Ogg1 kiütött egér)? Az Ogg1 enzim gátlása potenciális terápia target lehet?

8./ Fontos lehet-e, és ha igen, miért, hogy az allergiás egyénekből származó T sejtek autológ, nem aktivált DC hatására több IL-3-at szekretálnak? A hőinaktivált pollennel vajon elképzelhető-e deszenzibilizáló kezelés annak fényében, hogy a velük kezelt DC-k IL10<sup>+</sup> T sejteket aktiválnak?

A disszertáció szerkezetével kapcsolatos kritikai megjegyzésem már fentebb megtettem, a mű kiállítása, nyelve egyébként jó. Apróbb hibák, néhány elírás található benne.

A hibák listája:

22. oldal: 21. sor: differenciálódását

23. oldal: 27. sor: megfigyelték, hogy

24. oldal: 3. sor: IFN $\gamma$ -át

27. oldal: alulról az 5. sor: kibocsátott

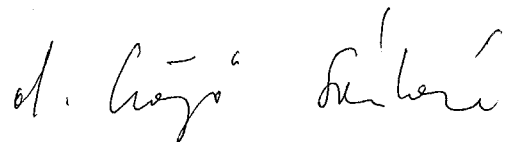
29. oldal: alulról a 12. sor: partikulák a partikulákban helyett

71. oldal: alulról a 9. sor: enyhítette

A szerző által összefoglalt új eredmények és ezek gyakorlati jelentősége önmagáért beszél, valóban komoly, értékes munkát tartalmaz a disszertáció.

A munkát alkalmasnak tartom arra, hogy a jelölt nyilvános vita keretében azt szélesebb körben bemutassa. A jelölt dolgozata, tudományos teljesítménye alapján az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Szeged, 2017. február 21.



Dr. Csörgő Sándorné dr. Bata Zsuzsanna

az MTA doktora