

Válasz Dr. Gergely Péter egyetemi tanár, az MTA doktora opponensi véleményére

Köszönöm dr. Gergely Péter Professzor Úrnak, hogy értekezésem bírálatát elvállalta, köszönöm az építő kritikai értékelést, pozitív bírálatát és azt, hogy a dolgozat elfogadását javasolta.

Válaszok a bíráló megjegyzéseire:

1. A 14. oldalon glukokortikoidok immunszuppresszív hatásaira a dogma szó azért került a dolgozatba, mert a megállapítás egy 1976-os közleményre alapozódik. Ekkor még valóban a helper/szuppresszor T sejt csoportokra gyakorolt eltérő hatás miatt került ez így megfogalmazásra. Ma a Thelper alcsoportok és regulatórikus T sejtek eltérő funkcióit ismerve ez egyértelműen immunszuppresszív hatás.
2. A gyógyszernevek az angol írásmóddal kerültek a dolgozatba, ezért tér el a magyartól. Elfogadom a kritikai megjegyzést az írásmódra és a gépelési hibákra egyaránt.
3. A 19. oldalon a GR transzaktivációs hatásánál két közleményre hivatkozva valóban bent maradt a felsorolásban annexin-1 és annak régi neve a lipokortin-1 is.
4. A regulatórikus T (Treg) sejtek terápiás felhasználása, ahogy egyéb sejt transzfer terápia is kevésbé terjedt el. Ennek oka lehet a ritka sejtpopuláció beteg és betegség specifikus izolálásának és expanziójának nehézsége, bár transzplantációban egyre több közlemény jelenik meg hatásosságáról. Autoimmun betegségekben a Treg sejtek szerepéről ellentmondásos közlemények jelennek meg, aminek az oka az lehet, hogy a vizsgált betegcsoportokban kezeletlen és immunszuppresszív kezelésben részesült betegek is kerülnek. Valamint a betegség fennállásának időtartama is befolyásolja a Treg sejtek mennyiségét és aktivitását. Sclerodermában saját eredményeink alapján a korai nem kezelt esetekben a Treg sejtek citokin termelésének defektusát találtuk (Ugor et al. Clin Immunol. 2017), ami azt jelenti, hogy Treg transzferhez a beteg saját Treg sejtjei csak in vitro aktiváció után lehetnek hatásosak.
5. A Treg sejtek GC érzékenységet leíró Immunológiai Szemlében megjelent közlemény mellett jelenleg folyik a bírálata az Immunobiology-ba beküldött közleményünknek.

Válaszok a bíráló kérdéseire:

1. *Mit jelent a nagy glukokortikoid dózis* kérdésre válaszolva hivatkoznék Frank Buttgerit az Ann Rheum Dis. 2002. 61. 718-722 megjelent közleményére, amely az EULAR egy konszenzus meeting-jén tett megállapításokat írja le. Ebben összehasonlítja a különböző GC analógok genomikus és nem genomikus hatáserősségét a Prednizolont, mint 4 egység hatáserősséget véve alapul. A konszenzus alapján 5 Prednizolon equivalens dózis erősséget állapít meg: 1. alacsony (< 7,5 mg/nap), 2. közepes (7,5-30 mg/nap) 3. magas (30 -100 mg/nap) 4. nagyon magas (> 100 mg/nap) 5. lökés terápia (> 250 mg/nap). A nem-genomikus hatások Prednizolon esetében a 100 mg/nap dózisonál lépik át a genomikus hatások erősségét és előlött már azok dominálnak a receptor telítődés miatt. Ugyanakkor a Metilprednizolon genomikus hatáserőssége nagyrészt megegyezik a Prednizolonnal (5 vs 4), míg nem-genomikus hatás esetében annál sokkal erősebb (13,3 vs 4). A Dexametazon mindkét hatásmódja sokkal erősebb a Prednizolonénál (20 ill. 25). Tehát a 250 mg Metilprednizolonnak erőteljes nem-genomikus hatásai vannak.

2. *Mennyiben specifikus a glukokortikoid receptor a glukokortikoidokra?* Az Ojasoo T. és munkatársai 1988-ban megjelent közleményében (J Med Chem. 1988 Jun;31(6):1160-9.) leírta 30 természetes és szintetikus szteroid hormon analóg és antagonisták kötődésének affinitását a glukokortikoid, progeszteron, mineralokortikoid és androgén receptorokhoz, melyből kiderült azok promiscuitása a receptorok között. A kérdés nem egyszerű, miután évtizedek óta folynak próbálkozások mind a szelektív glukokortikoid mind a szelektív progeszteron receptor modulátorok előállítására. Sajnos ezen utóbbi progeszteron receptor antagonisták vegyületeknek többnyire erős anti-glukokortikoid receptor aktivitása is van. Munkacsoportunk nem vizsgálta más szteroid hormonok hatását a limfoid sejtek glukokortikoid receptorára, de ezt használtuk ki kísérleteinkben a glukokortikoid antagonistaként alkalmazott Mifepristone (RU486) (szintetikus 19-norszteroid) adásakor, amely ugyanakkor progeszteron antagonisták hatású is. Így nem meglepő, hogy terhességben a megemelkedett progeszteron szint bizonyos sejtekben a glukokortikoid receptorra is hat annál is inkább, miután Engler J.B. és mtsai 2017-es cikkükben a konvencionális T sejtekben, de főképp Treg sejtekben a progeszteron receptor downregulációját találták.
3. *A GITR-t (glukokortikoid-indukált tumor nekrozis faktor receptor) eredetileg Riccardi C. és munkacsoportja írta le 1997-ben egy PNAS cikkben egér T sejt hybridomákon mint egy indukálható sejtfelszíni receptort, amely gátolja a T sejtek anti-CD3 indukálta apoptózist. Később leírták, hogy a GITR aktivációja gátolja a Treg sejtek szuppresszor aktivitását és Shimizu J, 2002-ben a Nature Immunology-ban megjelent közleménye alapján ezzel az effektor T sejtek túlélését meghosszabbítva a tolerancia felbomlását okozza. Ekkor még úgy gondolták, hogy a GITR-t a Treg sejtek szelektív markereként lehet majd használni, de később humán tanulmányok bizonyították, hogy bármely aktivált T sejtben megjelentik, ezzel megdöntve annak Treg markerként történő használhatóságát. Saját munkánkban ezért nem alkalmaztuk, mint Treg aktivitás markert, hanem helyette a Treg sejtek IL-10 és TGFbeta citokin termelését követtük.*
4. *A Treg sejtekkel kapcsolatos eredményeinket* szándékunkban áll publikálni, jelenleg az Immunobiology folyóiratban van elbírálás alatt a Treg sejtek glukokortikoid érzékenységről szóló munkánk. Ebben nemcsak a Treg sejtek citokin termelésére gyakorolt hatás, hanem a sejtek glukokortikoid receptor és Foxp3 expressziója, valamint azok kolokalizációja is leírásra került. Ugyancsak folyamatban van az in vitro Treg expanszió és transzfer egy reumatoid arthritis egér modellben kísérleti eredmények befejezése és publikáció előkészítése.
5. *A Breg sejtek glukokortikoid érzékenységét* nem vizsgáltuk, mivel a tímusz, mint a T sejt képzés központja szerepelt a leginkább a vizsgálataink középpontjában egér modelleken. Jelenleg humán vizsgálataink vannak a B sejtek alcsoportjainak szerepéről és jelátviteli útvonalaik megváltozásáról szisztémás sclerosisos betegeken.

Végezetül köszönöm Dr. Gergely Péter Professzor pozitív véleményét munkámról és azt, hogy a dolgozatot alkalmasnak tartja nyilvános vitára.