

A „Debrecen–Göd-tengely”:
kapcsolatunk a 100 éve született Gergely Jánossal
The “Debrecen–Göd Axis”:
Our Connection with János Gergely, Born 100 Years Ago

Matkó János¹ – Vereb György²

¹ az MTA doktora, professor emeritus, Eötvös Loránd Tudományegyetem Immunológiai Tanszék, Budapest
matkojani52@gmail.com

² az MTA doktora, professzor, Debreceni Egyetem Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet, Debrecen
vereb2014@gmail.com

Absztrakt

Gergely János, a neves immunológus és kutató, kiemelkedő szerepet játszott a Debreceni Egyetem és az ELTE gödi Immunológiai Tanszéke közötti együttműködés kialakításában és ápolásában. Az együttműködés számos fontos tudományos eredményhez vezetett, különösen a membrán mikrodomének és lipidraftok immunológiai szerepének feltárásában. Az együttműködés kiterjedt a közös PhD-képzésre és a rendszeresen szervezett EFIS SASPITIS nemzetközi immunszignál konferenciákra, amelyek jelentős hatást gyakoroltak a hazai tudományos közösségre. Lelkesedése és bölcsessége inspirálta többek között a hazai immunológiai kutatások nyitását a membrán nanocsövek és a CAR-T-sejtek irányába.

Abstract

The renowned immunologist and researcher János Gergely played a key role in establishing and maintaining the collaboration between the University of Debrecen and the Immunology Department at Eötvös Loránd University (ELTE) in Göd. This collaboration produced many significant scientific results, particularly in the field of uncovering the immunological role of membrane microdomains and lipid rafts. The collaboration also extended to joint PhD training and the regularly organized EFIS SASPITIS international immuno-signalling conferences, which significantly impacted the Hungarian scientific community. János Gergely’s enthusiasm and wisdom inspired, among other things, the expansion of Hungarian immunological research into the fields of membrane nanotubes and CAR-T cells.

Kulcsszavak: Gergely János, immunológia, membrán-biofizika, membrán nanocsövek, CAR-T-sejtek

Keywords: János Gergely, immunology, membrane biophysics, membrane nanotubes, CAR-T cells

Gergely János, aktív tudományos munkássága mellett nemcsak a kiváló külföldi immunológiai kutatóműhelyekkel való kapcsolatok kialakításában és ápolásában jeleskedett, hanem érzékenyen figyelt a hazánkban élenjáró kutatóhelyekkel való kapcsolatfelvételre is. A debreceni egyetem Biofizikai és Sejtbiológiai Intézetének akkori igazgatója, Damjanovich Sándor és Gergely János akadémiai ismeretsége révén kerültünk szorosabb kapcsolatba az Eötvös Loránd Tudományegyetem (ELTE)

gödi Immunológiai Tanszékével. Ez az együttműködés szoros és sokrétű volt. Mivel a debreceni biofizikusok a sejtbiofizikai módszerek fejlesztésében, illetve a jelátviteli folyamatok mikroszkópiás és áramlási citofluorimetriás monitorozásában és új módszerek fejlesztésében nemzetközileg is élen jártak, ráadásul „kísérleti nyulaik” legtöbbször immunsejtek voltak, adódott a lehetőség a két tanszék közös érdeklődésű laboratóriumai között az együttműködésre, mely aztán a biofizikusoknál később lehetőséget adott önálló immunológiai projektek kialakítására is, a közös kollaborációs projektek és értékes publikációk mellett. Gergely János „tanár úr” ezen folyamatokat mindig lelkesen katalizálta, de emellett a szociális kapcsolatokra is mindig odafigyelt, Damjanovich professzorral együtt. Így voltak közös hétvégi csapatépítő meetingek (tudomány, sport, bográcsozás stb.) is, úgy Gödön, mint Debrecenben. Ez a kapcsolat a két intézet között több évtizeden át eredményesen működött, számos jelentős új eredményt érve el az immunológia/sejtbiológia területén.

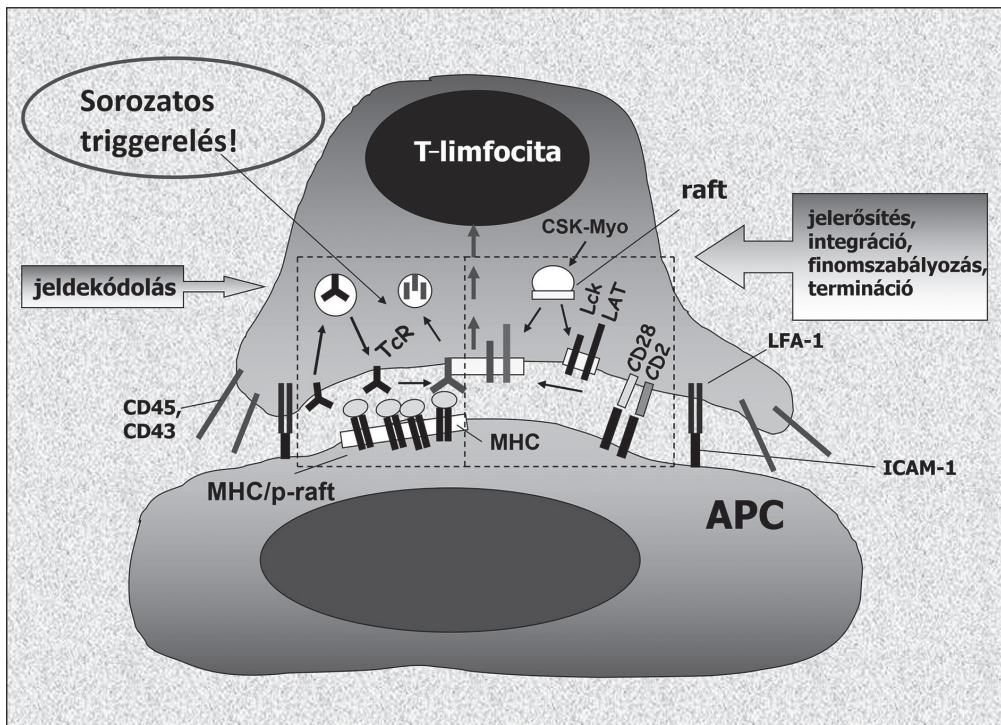
Mindkét fél számára kiemelkedően pozitív élmény volt a Gergely tanár úr és szenior munkatársai (Erdei Anna, Sármay Gabriella, Rajnavölgyi Éva) által szervezett, mintegy 30 éven át rendszeres (kétévenkénti) EFIS „Signals and Signal Processing in the Immune System” (SASPITIS) nemzetközi konferenciasorozat, ahová az immunológiai tudományterület nagy úttörői, Anglia, USA, Franciaország, Németország, Svájc, Japán vezető immunológusai rendszeresen ellátogattak, és tőlük mindig sokat tanulhattunk az aktuális újdonságokról. Ezekon a konferenciákon mindkét intézet képviselői szép számmal vettek részt. Matkó János és korábbi tanítványai (Panyi György, Vereb György) lelkesen vetették bele magukat nemcsak a részvételbe, de ezen konferenciasorozat „továbbfejlesztett” utódjának (IMPULSE 2011 és 2013) a szervezésébe is. Ugyancsak aktív résztvevő volt mindig Szöllösi János és csoportja is a debreceni intézetből. Matkó János részéről a kapcsolat 2000-tól vált igazán szorosossá, amikor Gödre került, és több éven át élvezhette az ELTE Immunológiai Tanszékén „irodaszomszédja”, Gergely tanár úr mindennapos kedves szavait, jogos és pozitív kritikáit, építő jellegű javaslatait a projektjeit illetően.

Bár az immunológusok sokáig szkeptikusak voltak a debreceni intézet munkatársai által is leírt és sokoldalúan jellemzett membrán mikrodomének, az ún. „lipid-tutajok” (lipid rafts) valós *in vivo* immunológiai jelentőségével és szerepével szemben, az eredményeink komoly nemzetközi visszhangja és megerősítése végül is meggyőzte őket, és egy aktuális EFIS SASPITIS-konferencia (Balatonöszöd, 2005) többórás bankettvitája során elfogadásra került, hogy a lipidraftok például az antigének, a T-sejt-receptorok, koreceptorok, jeltranszmissziós molekulák „koncentrálása” vagy éppen izolálása révén erősen befolyásolják a veleszületett immunrendszer válaszait, valamint a celluláris és a humorális immunválasz kimenetelét (például: antigén-bemutató, T-sejt- és B-sejt-aktiváció, hízósejt- és fagocitaaktiváció stb.) egyaránt. A 2009-es SASPITIS-konferencia *proceedings* kötetében pedig lehetőségünk nyílt egy, a témában írt összefoglalót is közzétenni (Szöőr–Szöllösi–Vereb 2010).

Gergely tanár úr értékes szakmai javaslatok mellett a membránmikrodomén-kutatásokat többek között azzal is támogatta, hogy egy interdiszciplináris OTKA

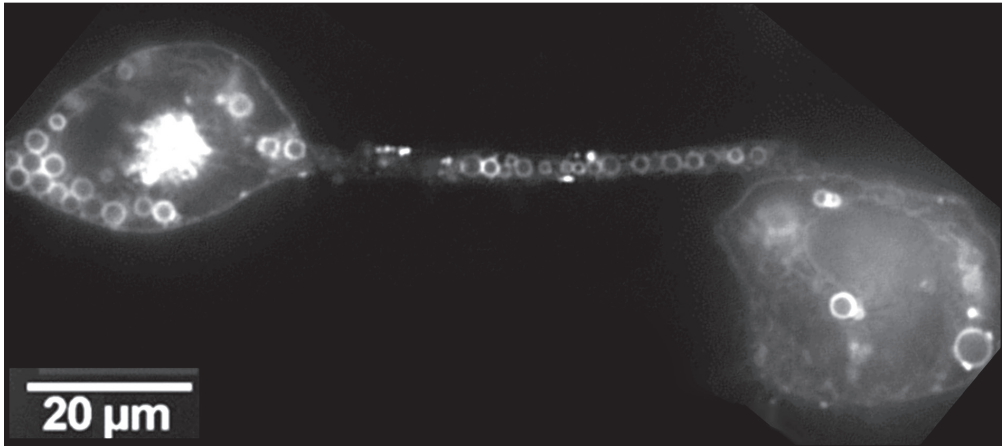
(Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok) Tudományos Iskola pályázatot megnyerve egy remek immunológus–neurobiológus–biokémikus tengelyt hozott létre, ahol az ELTE-s kollégák egymás szakértelmét kihasználva értékes projekteket hajtottak végre. Többek között e pályázat támogatásával sikerült tisztázni a membrán mikrodomének (raftok) szerepét a T-sejtek felé irányuló antigénbemutatásban, a T-helper sejtek Th1 és Th2 irányú polarizációjában és az interleukin-2 receptor-kontrollált sejtosztódásban (Vereb et al. 2000; Gombos et al. 2006; Izsépi et al. 2013). A debreceni kutatók a szorosan vett kutatási együttműködésen túl a doktori képzéshez is hozzájárultak – a szerzők e helyen is maradandó élményként emlékeznek vissza az ELTE-n együtt szervezett PhD-napokra.

A továbbiakban az egyre gyarapodó ismeretek és a finomodó módszertan lehetővé tette az antigénbemutató sejtek (APC) és a T-sejtek által kialakított ún. „immunológiai szinapszis” modelljének kiegészítését az APC oldalán található lipidraftok szabályozó szerepének feltárásával (1. ábra).



1. ábra. A lipidutajoktól a membrán nanocsövegig: a Göd utáni kiteljesedés. Az antigénbemutató sejt (APC)-T-sejt immunológiai szinapszismodellje. A helper T-limfociták (T_H) felé történő, MHC (fő hisztokompatibilitási komplex)-közvetített antigénbemutatásban, a felismerésben és a T-sejt-aktivációban fontos szabályozó szerepet játszanak a koleszterinben és szfingolipidekben gazdag „lipidutaj” membrán mikrodomének az egymáshoz kapcsolódó APC- és T_H -sejtek felszínén egyaránt
Forrás: Gombos et al. 2006 alapján

Ennek a sejtek közötti kommunikációnak a részleteit vizsgálva sikerült az APC-k (például: B-sejtek, makrofágok) egymás közötti és T-sejtekkel való kommunikációjának egy új útvonalát feltárni és jellemezni. Ezek az ún. membrán nanocsövek (2. ábra), melyeken keresztül a sejtek ionokat, vezikulumokat, fehérjéket, vírusokat, DNS-fragmentumokat, RNS-t, sőt intakt organelumokat is képesek transzportálni egymás között (Matkó–Tóth 2021).



2. ábra. „Tunelling nanocső” kapcsolat és vezikulumok transzportja egér APC-sejtek között. Az ábra két egér B-sejt közötti nyitott alagútszerű nanocsövet mutat be (átmérő: kb. 600 nm), melyen keresztül fluoreszcensen jelölt gangliozidokban gazdag mikrovezikulumok kétirányú transzportja figyelhető meg
 Forrás: Matkó János, további részletek: Osteikoetxea-Molnár et al. 2016

Gergely tanár úr, ha ma élne, nagyra értékelné, hogy nemcsak *in vivo* sikerült azonosítani az alagútképző (tunneling) membrán nanocsövek jelenlétét a szuperfeloldású és nagy behatoló mélységű multifoton-mikroszkópiák segítségével az immunrendszerben, idegrendszerben és tumorokban egyaránt, hanem már gyógyszergyárak által támogatott nanocsőkutatások is folynak tumorterápiás lehetőségek kidolgozása céljából (Padmanabhan et al. 2024).

Egy másik fontos hozadéka is volt ennek az intézetek közötti együttműködésnek. Ez pedig a molekuláris kölcsönhatások feltérképezésére szolgáló módszerek (például FRET, Förster-féle rezonancia-energiatranszfer és LRET, távoli energiatranszfer áramlási citometriás és mikroszkópiás alkalmazásai) fejlesztése a debreceni intézet munkatársai (Vereb–Matkó–Szöllősi 2004; Szentesi et al. 2005) és azok alkalmazása az immunológus partnerek által. Ezek nagy segítséget nyújtottak az immunológiai kutatások során a különböző receptorok (például: B-sejt-, T-sejt-receptorok, ösztrogénreceptorok) és segédmolekulák térbeli elrendeződésének megismerésében (például: Andrásfalvy et al. 2005; Schneider et al. 2014). Ezen túl számos új, fluoreszcenciaalapú technológia került bevezetésre az immunológiai kutatásokba, többek között

a fluktuációs spektroszkópiák is, melyek különböző sejtbiológiai kérdések, főként az immunsejtek jelátviteli folyamatainak tisztázásában jelentettek nagy segítséget (például: Matkó et al. 2002; Bodnár et al. 2003).

Közülük különösen izgalmasak azok a vizsgálatok, amelyek a manapság egyre népszerűbb élő gyógyszerek, a kiméra antigénreceptorral felvértezett T-sejtek (CAR-T-sejtek) működésére világítanak rá (Mezősi-Csaplár et al. 2023). Az, hogy a CAR-T-sejtek bekerültek a debreceni kutatási repertoárba, és ezen keresztül először jelentek meg Kelet-Közép-Európában, több szállal kötődik a Göd–Debrecen-tengelyhez és személyesen Gergely tanár úrhoz is. A CAR-T-sejt által alkotott immunszinapszist először kollaborációs partnerünk, prof. Hinrich Abken (Regensburg Center for Immunotherapy) laborjában előállított transzgén sejtekkel vizsgáltuk. Az első sikeres kísérleteket követően Szöőr Árpád egy EFIS *short-term fellowship* támogatásával sajátította el a technológiát Abken professzor laborjában, mely ösztöndíjat Erdei Anna biztatására pályázott meg.

Tekintve, hogy a szervi (szolid) tumorok lényegesen nehezebb CAR-T-célpontnak tűnnek a hematológiai malignitásokhoz képest, ahol 2012-ben anti-CD19 CAR-T-sejtekkel elérték az első komplett remissziót, a megszerzett tudást elsősorban szolid tumorok terápiájának fejlesztésére használjuk (Szöőr et al. 2020).

Nehéz elképzelni, hogy egy párhuzamos dimenzióban, ahol nincs Gergely tanár úr, hol tartana a magyar CAR-T-kutatás. De talán egy személyes visszaemlékezés segít. Szöőr Árpád végzős orvostanhallgatóként Balatonalmádiban az MTA Tudós Üdülőben a kétezres évek közepén sokat beszélgetett Gergely tanár úrral – ekkor még úgy gondolta, hogy leginkább ortopéd sebész lenne. Tanár úr vonatkozó gondolatait, melyek további pályáját meghatározták, két évtized távlatából így idézi fel: „Az igazi kreativitás a kutatás. A legnagyobb szabadságot és örömet a gondolkodás és az új megismerése képes adni.”

Irodalomjegyzék

- Andrásfalvy, Márton et al. (2005). „The β Subunit of the Type I Fc ϵ Receptor Is a Target for Peptides Inhibiting IgE-Mediated Secretory Response of Mast Cells”. *The Journal of Immunology* 175/5, 2801–2806. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2801>.
- Bodnár, Andrea et al. (2003). „Class I HLA Oligomerization at the Surface of B Cells Is Controlled by Exogenous β_2 -Microglobulin: Implications in Activation of Cytotoxic T Lymphocytes”. *International Immunology* 15/3, 331–339. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxg042>.
- Gombos, Imre et al. (2006). „Cholesterol and Sphingolipids as Lipid Organizers of the Immune Cells’ Plasma Membrane: Their Impact on the Functions of MHC Molecules, Effector T-Lymphocytes and T-Cell Death”. *Immunology Letters* 104/1–2, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.11.021>.
- Izsépi, Emese et al. (2013). „Membrane Microdomain Organization, Calcium Signal, and NFAT Activation as an Important Axis in Polarized Th Cell Function”. *Cytometry Part A* 83/2, 185–196. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22234>.
- Matkó, János et al. (2002). „GPI-Microdomains (Membrane Rafts) and Signaling of the Multi-Chain Interleukin-2 Receptor in Human Lymphoma/Leukemia T Cell Lines”. *European Journal of Biochemistry* 269/4, 1199–1208. <https://doi.org/10.1046/j.0014-2956.2002.02759.x>.

- Matkó, János – Tóth, Eszter Angéla (2021). „Membrane Nanotubes Are Ancient Machinery for Cell-To-Cell Communication and Transport. Their Interference with the Immune System”. *Biologia Futura* 72/1, 25–36. <https://doi.org/10.1007/s42977-020-00062-0>.
- Mezősi-Csaplár, Marianna – Szőőr, Árpád – Vereb, György (2023). „CD28 and 41BB Costimulatory Domains Alone or in Combination Differentially Influence Cell Surface Dynamics and Organization of Chimeric Antigen Receptors and Early Activation of CAR T Cells”. *Cancers* 15/12, 3081. <https://doi.org/10.3390/cancers15123081>.
- Osteikoetxea-Molnár, Anikó et al. (2016). „The Growth Determinants and Transport Properties of Tunneling Nanotube Networks Between B Lymphocytes”. *Cellular and Molecular Life Sciences* 73/23, 4531–4545. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2233-y>.
- Padmanabhan, Sanyukta et al. (2024). „Tunneling Nanotubes: Implications for Chemoresistance”. In: Kloc, Malgorzata – Kubiak, Jacek Z. – Halasa, Marta szerk. *Intercellular and Interorganellar Transfer and Communication in Biology and Medicine*. Results and Problems in Cell Differentiation Series 73. Springer, 353–373. https://doi.org/10.1007/978-3-031-62036-2_15.
- Schneider, Andrea E. et al. (2014). „A Dynamic Network of Estrogen Receptors in Murine Lymphocytes: Fine-Tuning the Immune Response”. *Journal of Leukocyte Biology* 96/5, 857–872. <https://doi.org/10.1189/jlb.2A0214-080RR>.
- Szentesi, Gergely et al. (2005). „Computer Program for Analyzing Donor Photobleaching FRET Image Series”. *Cytometry Part A* 67/2, 119–128. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20175>.
- Szőőr, Árpád et al. (2020). „Trastuzumab Derived HER2-Specific CARs for the Treatment of Trastuzumab-Resistant Breast Cancer: CAR T Cells Penetrate and Eradicate Tumors That Are Not Accessible to Antibodies”. *Cancer Letters* 484/8, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.04.008>.
- Szőőr, Árpád – Szöllösi, János – Vereb, György (2010). „Rafts and the Battleships of Defense: The Multifaceted Microdomains for Positive and Negative Signals in Immune Cells”. *Immunology Letters* 130/1–2, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2009.12.016>.
- Vereb, György et al. (2000). „Cholesterol-Dependent Clustering of IL-2R α and Its Colocalization with HLA and CD48 on T Lymphoma Cells Suggest Their Functional Association with Lipid Rafts”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 97/11, 6013–6018. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.11.6013>.
- Vereb, György – Matkó, János – Szöllösi, János (2004). „Cytometry of Fluorescence Resonance Energy Transfer”. *Methods in Cell Biology* 75, 105–152. [https://doi.org/10.1016/s0091-679x\(04\)75005-0](https://doi.org/10.1016/s0091-679x(04)75005-0).