

Szöllősi János

Bár hivatalosan debreceni születésű vagyok, valójában nyíradonyi eredetűnek tekintetem és tekintem magam, hiszen ott nőttem fel. Édesapám a Nyíradonyi Általános Iskola igazgatója volt, édesanyám pedig tanítónője. Az első tizennégy évemet ideális falusi környezetben töltöttem.

Már általános iskolában is a reáltárgyak (matematika, fizika, kémia és biológia) érdekelték a legjobban, így természetes volt számomra, hogy középiskolai tanulmányaimat a debreceni Tóth Árpád Gimnázium biológia-kémia tagozatos diákjaként folytattam. Gimnáziumban a kémiát még jobban megszerettem, ami annak köszönhető, hogy a kémiát, tanuló éveim szakmailag és emberileg is legjobb tanárnője, Dr. Kónya Józsefné (Timon Klára, nekünk Klári néni) tanította. Biztatásának és felkészítésének eredményeként a gimnázium negyedik évében második helyezést értem el a kémia Országos Középiskolai Tanulmányi Versenyén. Ez az eredmény abban a döntésemben is meghatározó volt, hogy további tanulmányaimat a debreceni Kossuth Lajos Tudományegyetem vegyész szakán folytattam. Az egyetemen tudományos diákköri munkát és a szakdolgozat elkészítését a Fizikai Kémiai Tanszéken végeztem. Itt gyors reakciók kinetikájával foglalkoztam „stopped flow” technikával. Az okleveles vegyész diploma megszerzése után csatlakoztam a Debreceni Orvostudományi Egyetem Biofizikai Intézetéhez. Itt Damjanovich Sándor akadémikus vezetésével kezdtem el a tudományos munkát. A kezdeti eredmények sikerei alapján véglegessé vált bennem a döntés, hogy kutató leszek. Damjanovich professzor nemzetközi kapcsolatai révén lehetőségem nyílt arra, hogy Göttingenben a Max Planck Biofizikai-Kémiai Intézetében egy évet töltsék az 1982/1983-as években, Thomas Jovin laboratóriumában. Bár az intézet Németországban volt, itt tanultam meg igazán angolul, hiszen a laboratórium hivatalos munkanyelve angol volt. Bekapcsolódtam a nemzetközi laboratórium működésébe és új kutatási területeket, módszereket ismerhettem meg. Az itt elért eredmények alapozták meg a kandidátusi értekezésemet, amelyet 1985-ban védtem meg.

Damjanovich professzor tudományos kapcsolata (MTA-NSF, National Science Foundation) Mack Fulwylerrel, az áramlási citométer szeparálási elvének feltalálójával, tette lehetővé számomra, hogy University of California, San Francisco (UCSF), Department of Laboratory Medicine intézetben, Mack Fulwyler laboratóriumában a Laboratory For Cell Analysis-ben dolgozhassak. Először 1985-ben jutottam ki San Francisco-ba, egy négy hónapos tanulmányútra. Ezt követően 2005-ig szinte minden évben rövidebb-hosszabb időt töltöttem a labo-

ratóriumban. 1998–1990 között két és fél évet, és 1993–1994 között másfél évet töltöttem a UCSF-en, ez alatt az idő alatt már családommal.

A göttingeni és a San Francisco-i tanulmányútjaim során az érdeklődésem fókuszában a sejtmembránon keresztül történő jelátviteli folyamatok mechanizmusa állt. Munkahipotézisünk szerint a sejtfelszíni fehérjék eloszlása nem véletlenszerű, a fehérjeasszociátumok, aggregátumok méretének és összetételének funkcionális szerepe van. A sejtfelszíni fehérjék eloszlásának feltérképezését elsősorban az általam és munkatársaim által kidolgozott új áramlási és képalkotó citometriás Förster (fluoreszcencia) rezonancia energia transzfer (FRET) módszerekkel végeztem. Az új kísérleti megközelítések lehetővé tették az immunválaszban fontos szerepet játszó sejtfelszíni molekulákat (MHC molekulákat, interleukin receptorokat) tartalmazó dinamikus receptor mintázatok összetételének és funkciójának kvantitatív leírását. FRET vizsgálataink eredményeire alapozva új membránmodellt írtunk le, amely módosította a Singer-Nicolson membránmodellt, hangsúlyozva a membrán dinamikus rendezettségét. Ennek a témának a művelése egész pályafutásomat végig kísérte.

A második hosszabb időtartamú San Francisco-i tanulmányutam során köteleztem el magam egy új témával, a receptor tirozinkinázok vizsgálatával. A témaválasztás története az első hosszabb San Francisco-i tanulmányutamhoz kapcsolódik. Ennek során, feleségem Balázs Margit, aki szintén elkötelezett a kutatás iránt, annak ellenére, hogy nem kutatóként érkezett az USA-ba, rövid idő elteltével kutatói pozíciót kapott az egyetemen, gyakorlatilag ugyanabban az intézetben, ahol én dolgoztam. Ez alatt az idő alatt magas szinten elsajátította a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) és a komparatív genomikai hibridizáció (CGH) módszereket. A második tanulmányútra valójában őt hívták meg, de nekem is lehetőséget adtak, hogy bekapcsolódjak az emlő daganatok progressziójával összefüggő genetikai eltérések *in situ* vizsgálatába. A projektem célja az ErbB2 gén amplifikációja és az ErbB2 fehérje sejtfelszíni expressziója közötti korreláció vizsgálata volt egyedi sejtek szintjén. Ezekből a vizsgálatokból egy érdekes, ma már igen sokat idézett közlemény született, melyet a Cancer Research-ben publikáltunk. A kísérletek során azt is megfigyeltem, hogy az ErbB2 fehérje sejtfelszíni expressziója jelentős és eloszlása a sejtfelszínen nem egyenletes. Ahhoz, hogy kiderítsem ennek okát, alkalmazni akartam erre a fehérje családra is azt a metodikai repertoárt, amely az immunkompetens sejtek esetén eredeti megfigyeléseket eredményezett korábban. Ez a kutatási téma annyira megfogott, hogy hazatérésem után ez lett az újabb fő kutatási irány, amire évek óta a munkacsoportommal fókuszáltunk.

Munkacsoportommal az epidermális növekedési faktor receptorcsalád tagjainak (ErbB1-4) sejtfelszíni eloszlását, konformációját, és jelátvitel mechanizmusát tanulmányoztuk elsősorban emlő tumor modellrendszereken. Megállapítottuk, hogy a molekuláris asszociáción túl nagyméretű, akár 1000 ErbB2 moleku-

lát is tartalmazó asszociátumok találhatóak már a nyugalmi állapotban lévő emlő tumor sejteken is. Ezzel a megfigyeléssel megdöntöttük azt a dogmát, hogy az alapvetően monomer ErbB fehérjék csak megfelelő ligandumok kötődését követően asszociálódnak.

Az ErbB2 molekula szinte kizárólag csak a tumoros sejtek felszínén fejeződik ki, ezért kiváló célpontja a tumor ellenes terápiáknak. Az ezt célzó, humanizált antitestet, a trastuzumabot, már klinikai gyakorlatban is használják jó hatékonysággal, de sajnos az ErbB2 pozitív tumorok egy része ellenállóvá válik, azaz rezisztens lesz az antitest terápiával szemben. Kísérleteink során a trastuzumab rezisztencia kialakulásának okait vizsgáltuk, és kimutattuk, hogy az ErbB2-t célzó trastuzumab kezeléssel szemben rezisztens emlő és gyomor tumor sejtek esetén a kötőszövet-sejt kölcsönhatások kialakításában résztvevő molekulák meghatározó szerepet játszanak a rezisztencia kialakulásában. Az a felismerésünk, hogy az antitestfüggő sejtölés a trastuzumab-rezisztens sejteket is pusztíthatja, ha időben elkezdjük a kezelést, és ezen keresztül hatékonyan csökkenti a véráramban keringő rákos sejtek számát, újabb lehetőséget ígér a daganatok terápiájában.

Legújabb kutatásaink során nemzetközi kollaborációban sejtherápia lehetőségét vizsgáltuk átprogramozott T sejtek alkalmazásával. (Ezen kutatások során genetikailag módosított kiméra T sejt receptorokat tudunk bejuttatni betegekbe kivett fehérvérsejtekbe, ezeket a sejteket fel tudjuk szaporítani, majd a betegekbe visszaoltva az élő T sejtek felveszik a harcot azokkal a tumor sejtekkel szemben, melyekre a módosított kiméra T sejt receptorok specifikusak. A mi feladatunk a módosított T sejt receptorok biofizikai jellemzése és olyan állatkísérletek elvégzése volt, amelyekben igazoltuk a CAR-T sejtek szerepét a tumor sejtek elpusztításában.) Előnye ezeknek a CAR-T sejteknek, hogy a kiméra antigén tartalmazza a T sejt aktivációhoz szüksége molekulák minden elemét, és kikerüli az MHC restrikiót is. Az egyláncú antitest végű receptor felismeri az ErbB2 molekulákat kifejező tumor sejteket, és hipotézisünk szerint a módosított élősejtek hatékonyabban gátolják a tumorok növekedését. Az *in vitro* hatékonyan működő CAR-T sejtek *in vivo* is nagyon eredményesek voltak, több tumort teljesen eltüntettek. Ezek a kísérletek most is intenzíven folytatjuk.

Ezeket a kutatásokat csak hazai támogatásokból nem lehetett volna ilyen szinten megvalósítani. Korábbi tanulmányútjaim során olyan kapcsolati tőkét is szereztem, amelynek segítségével könnyebb volt nemzetközi kutatási támogatásokat elnyerni. Amerikai munkatársaimmal együtt sikeresen pályáztuk a MAKA és FIRCA grant-eket. Az első európai FP5-ös pályázatot Tom Jovinnal, akinél Göttingenben töltöttem egy évet, Jorma Isolával, akivel a UCSF-en dolgoztunk együtt és Yosef Yardennel, akivel szintén Göttingenben találkoztunk, nyertük meg. A későbbi FP6-os és FP7-es pályázatok elnyerését természetesen elősegítette a korábban elnyert támogatások segítségével publikált eredmények.

Több hazai tudományos társaságnak vagyok tagja (Magyar Biokémiai Egyesület, MBKE; Magyar Biofizikai Társaság, MBFT; Magyar Immunológia Társaság, MIT), az MBFT-ben 1995-től vezetőségi tagként tevékenykedem. 1995-ben alapítottam az MBFT Sejtanalitikai szekcióját, amelynek elnöke voltam 2012-ig. Büszke vagyok arra, hogy 1998 óta nyolc alkalommal szerveztem meg munkatársaimmal és Molnár Béla munkatársaival (Semmelweis Egyetem) a Magyar Sejtanalitikai Konferenciát, melyen a hazai előadók mellett neves külföldi előadók is tartottak előadásokat. Nemzetközi társaságoknál legaktívabb a tudományterületemhez közel álló citometriai társaságban voltam. 1987-ben léptem be az International Society for Advancement of Cytometry (ISAC) társaságba, ahol először különböző munkabizottságokban tevékenykedtem, majd 2004 és 2008 között, mint vezetőségi tag szolgáltam. A citometria területén végzett úttörő munkám elismeréseként sikerült Magyarországra, Budapestre hozni az ISAC, a citometria nemzetközi társaságának világkongresszusát 2008-ban. 2002 óta a társaság folyóiratának, a CYTOMETRY-nek európai szerkesztője vagyok.

A kutatás mellett az oktatásban is aktívan részt veszek. Büszke vagyok, hogy társszerkesztője lehettem az Orvosi biofizika tankönyvnek is, amelyet mind a négy orvosi egyetem használ. Ez az első olyan tankönyv, amely a magyar mellett németül és angolul is megjelent. A munkacsoportomban végzett PhD hallgatók olyan tudásra tettek szert, hogy nemzetközi laborokban is megállják a helyüket. A 10 végzett PhD hallgatóm közül négyen jelenleg is külföldön dolgoznak. Tanítványaim közül Vereb György nyolc éve, Nagy Péter pedig négy éve kapta meg az akadémiai doktori címet, ma már mind a ketten professzorok az általam 2009 óta vezetett Biofizikai és Sejtbiológiai Intézetben.

Szűkebb tudományterületemen kívül két terület fejlődését követem folyamatosan laikus szinten. Az egyik az evolúció kérdése, kezdve onnan, hogy miként jött létre az élet a Földön, milyen fordulópontjai voltak az evolúciónak, hogyan alakultak ki a sejtmaggal és mitokondriummal rendelkező sejtek, hogyan fejlődtek ki a többsejtű élőlények. A másik tudományos terület részben összefügg ezzel, hiszen a Föld létrejöttét csak a világegyetem kialakulásának és fejlődésének ismeretében érthetjük meg. Így érdekelnek a legújabb elméletek, amelyek a világegyetem kialakulását és fejlődésének rendező elveit próbálják magyarázni. Érdeklődéssel követtem a Higgs-részecske kimutatását, a gravitációs hullám detektálását.