



OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Nyiri Gábor

„A memória agykéreg alatti szabályozása”

című, az MTA doktora címért benyújtott értekezéséről

Dr. Nyiri Gábor dolgozatát rövid értekezés formájában írta meg.

A disszertáció öt közleményre épül, ezek mindegyikében a jelölt az utolsó szerző.

Ez az öt publikáció akár kevésnek is tűnhet, azonban ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy ebből az öt közleményből kettő a *Science* folyóiratban, illetve egy a *Nature Communication* szaklapban lett közzéve, akkor nyilvánvaló, hogy olyan tudományos teljesítményről van szó, amely nemzetközi viszonylatban is élvonalbelinek számít.

Az értekezés formailag egy általános bevezetéssel kezdődik, amelyet azután három, különálló téma köré szerveződő nagyobb fejezet követ, végül egy általános összefoglalás zárja a művet. A teljes doktori mű 80%-át a kiegészítésül csatolt öt eredeti tudományos közlemény képezi.

Az értekezés témaválasztása rendkívül izgalmas, egyszersmind időszerű, hiszen az emléknymok képződése, illetve azok előhívása az agykutatás legfontosabb témái közé tartoznak. A jelölt, a kutatásai során feltett kérdéseinek megválaszolásához az alap kutatásban használt módszerek legmodernebb eszköztárát használta fel.

A dolgozatban bemutatott három kutatási téma mind egy-egy komplex funkcionális neuroanatómiai vizsgálat. A kísérletekben egyfelől olyan neuroanatómiai módszereket alkalmaztak, mint pl. virális vagy retrográd pályakövetés, immunhisztokémiai jelölések, valamint háromdimenziós elektronmikroszkópos rekonstrukció. E vizsgálatokat olyan funkcionális elemzésekkel egészítették ki, amelyekben optogenetikai, kemogenetikai, illetve *in vivo* elektrofiziológiai módszereket kombináltak különböző magatartási tesztekkel, illetve tanulási paradigmákkal.

Az első fejezetben bemutatott kísérletek a szepto-hippokampális felszálló kolinerg rostok szinaptikus kapcsolatait kutatta. A dolgozat második fejezete azokat a kutatásokat írja le, amelyben a mediális raphe mag szerepét vizsgálták a negatív élmények rögzítésében. A harmadik fejezet a nucleus incertus szerepét vizsgálta a kontextuális emlékek rögzítésében.

Czéh Boldizsár, MD, PhD, DSc

PTE, KK Laboratóriumi Medicina Intézet

és Stressz Neurobiológia Kutatócsoport

PTE SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT

H-7624 Pécs, Ifjúság útja 20.

Tel.: ++ 36 72 501 500 29303

E-mail: czech.boldizsar@pte.hu



Kritikai észrevételek:

- 1) A szöveg nyelvezete helyenként magyartalan, erősen érződik az angolról magyarra fordított mondatok idegen szerkezete, a magyartalan megfogalmazások.
- 2) A hivatkozások jegyzékében akadnak hibák, amik ráadásul a szerző saját közleményeiben található (pl. 141-142-es számú idézett művek).
- 3) A körütekintően tervezett, elegáns állatkísérletekben új ismereteket tártak fel specifikus neuronális kapcsolatokról illetve az azokhoz rendelhető magatartási funkciókról. A kutatómunka témáját, valamint az újonnan megszerzett ismereteket – az elvárásoknak megfelelően – a szerző igyekszik többször tágabb kontextusba helyezni és jelentőségüket pszichiátriai megbetegedések viszonylatában is tárgyalni. Ez természetesen dicséretes törekvés, sajnos azonban alkalmanként beleesik abba a gyakori hibába, hogy a szövegben keverednek a klinikai illetve állatkísérletes fogalmak. Például a „Bevezetés” egyik alfejezetében „A mediális raphe régió” funkcionális jelentőségét tárgyalva írja: „Bizonyos funkcionális rendellenességei akár skizofréniát vagy depressziót kiválthatnak”. Ezt a kijelentést hét darab hivatkozással támasztja alá, ugyanakkor ezek mindegyike kizárólag állatkísérletes adat. Mind a skizofrénia, mind pedig a depressziós zavarok komplex, humán specifikus megbetegedések, melyeknek megfelelőt rágcsálókban nem látunk. Vagyis, ha egy pszichiátriai megbetegedést tárgyal és kijelentését hivatkozásokkal akarja alátámasztani, akkor szerencsésebb lett volna olyan eredményeket idézni, melyek klinikai vizsgálatokból születtek.
- 4) A „mediális raphe régió” és a „medián raphe régió” kifejezések keverednek a szövegben. Szerintem szerencsésebb lett volna konzekvensen a „mediális” kifejezést használni, hiszen tudomásom szerint a „medián” egy matematikai, illetve statisztikai fogalom.
- 5) Helyenként előfordulnak, elütések illetve nyelvtani hibák.
- 6) Mivel a szöveg elég sok rövidítést tartalmaz, egy rövidítések jegyzéke hasznos lett volna.



Kérdéseim a disszertációval kapcsolatban:

1. Az értekezés előszavában a jelölt többször hangsúlyozza, hogy „az emberi tanulás és a memória” mechanizmusainak megértése, illetve az „Az emberi agy működésének megértése” mennyire fontos, és hasznos. Ezek vitathatatlan megállapítások, ugyanakkor a doktori műben bemutatott kísérletek mind kísérleti egereken történtek. A kérdésem az, mit gondol a jelölt, az általuk feltárt neuronális kapcsolatok, illetve a hozzájuk kötött funkciók ismerete mennyire általánosítható és jellemző az emberre is? Ismert, hogy a főemlősök, így az ember neuroanatómiája is több ponton eltér a rágcsálókétól.
2. Azokban a kísérletekben, amelyekben a mediális raphe mag vGluT2+ neuronjait krónikusan aktiválták kemogenetikai módszerekkel vizsgálták-e az állatok szorongásos tüneteit? Hiszen a szorongás és a depresszió tünetei gyakran átfedést mutatnak egymással, igen gyakran egyszerre vannak jelen.
3. A dolgozat során többször felbukkan az gondolat, hogy a kutatócsoport által feltárt eredmények új megvilágításba helyeznek bizonyos kórképet, pl. a depressziós megbetegedéseket is. A depresszió kialakulásának számos neurobiológiai modellje létezik, érdekes lenne hallani a jelölt véleményét, hogy az általuk újonnan feltárt és karakterizált neuronális kapcsolatok, melyeknek kitüntetett szerepet tulajdonítanak ezekben a fajta megbetegedésekben, a jelölt szerint mely teóriá(k)ba illeszthető(k) be.

A főbb tudományos eredmények:

A jelölt a kutatásai során a legmodernebb vizsgálómódszerek irigylésre méltóan széles palettáját alkalmazta, ennek megfelelően felfedezései is igen sokrétűek és szerteágazóak. A jelölt nagyszámú felfedezése közül bírálóként a következő megállapításokat fogadom el a legjelentősebb tudományos eredményeknek:

1. Bizonyította, hogy szinte az összes szepto-hippokampális kolinerg terminális létrehoz legalább egy szinaptikus kapcsolatot a hippokampuszban és ezek a szinapszisok

Czéh Boldizsár, MD, PhD, DSc

PTE, KK Laboratóriumi Medicina Intézet
és Stressz Neurobiológia Kutatócsoport
PTE SZENTÁGOTHAJ JÁNOS KUTATÓKÖZPONT
H-7624 Pécs, Ifjúság útja 20.
Tel.: ++ 36 72 501 500 29303
E-mail: czeh.boldizsar@pte.hu



rendelkeznek a GABAerg jelátvitel kulcsmolekuláival és összetett GABAerg-kolinerg poszt-szinaptikus válaszokat váltanak ki.

2. A kolinerg sejtekből felszabaduló GABA a hippocampus számos funkcióját szabályozza, úgy, mint pl. a hippocampális éles hullámok gátlása, ezáltal a tanulási folyamatokra is kihat, illetve olyan kóros állapotokat is befolyásolni képes, mint pl. az epileptiform aktivitás.
3. A mediális raphe magra fókuszáló kutatásaikban leírták, hogy ebben a magban vGluT2-pozitív neuronok képezik a mediális raphe legjelentősebb projekciós sejtcsoportját.
4. Bizonyították, hogy e vGluT2+ neuronok kifejezett reciprok kapcsolatot képeznek olyan fontos, negatív ingereket feldolgozó agyterületekkel, mint a laterális habenula, illetve a mediális VTA, ugyanakkor elkerülik a jutalmazó központokat.
5. További funkcionális kísérletekben bizonyították, hogy e pályák kitüntetett szerepet játszanak a negatív ingerek felismerésében, illetve kódolásában, valamint, hogy e pályák kulcsszerepet játszanak olyan komplex magatartási mintázatokban, mint pl. az agresszió, vagy a depresszió-szerű állapot.
6. A nucleus incertus pályarendszereinek vizsgálata során bizonyították, hogy a nucleus incertus rostok elsődleges célpontja a hippocampusban a SOM-pozitív interneuronok, amiket szelektíven gátolnak. Kimutatták továbbá azt is, hogy a nucleus incertus GABAerg neuronjai gátolják az OLM sejteket serkentő mediális septumból eredő neuronokat is. Fontos új megfigyeléseket írtak le a fenti kapcsolatok szinapszisainak molekuláris szerkezetéről is.
7. Magatartási kísérletekben bizonyították a nucleus incertus kitüntetett szerepét a kontextuális emlékek rögzítésében, különös tekintettel a félelemérzéshez kapcsolt emlékek kialakításában. *In vivo* elektrofiziológiai elvezetések segítségével tárták fel, hogy az ilyen fajta tanulás hátterében elsősorban a nucleus incertus GABAerg sejteinek a hippocampus théta aktivitását szabályozó működése áll.



Összegezve megállapítom, hogy Dr. Nyiri Gábor világszínvonalú kutatómunkát végez, és ezzel nagymértékben hozzájárul a magyar idegtudomány nemzetközi elismertségéhez. Szerencsés lenne, ha sok ilyen színvonalú MTA doktori értekezés készülne hazánkban.

Mindezek alapján Dr. Nyiri Gábor doktori értekezését messzemenően megfelelőnek tartom az MTA doktora cím megszerzésére és javasolom, hogy az MTA Doktori Tanácsa Dr. Nyiri Gábor „*A memória agykéreg alatti szabályozása*” című doktori értekezését nyilvános vitára bocsássa.

Pécs, 2021. 02. 26.

Dr. Czéh Boldizsár
egyetemi tanár, az MTA doktora