

Dr. Hrabovszky Erik: "A reprodukciót szabályozó hipotalamikusan neuronhálózat morfológiai és funkcionális jellemzése" című MTA doktori értekezésének bírálata.

A magyar idegtudomány nagyon fontos szegmense a neuroendokrinológia, a szakterület nemzetközileg ismert és magasra értékelt iskolateremtő alakjait már a második, harmadik nemzedék követi. A ma ezen a területen aktív kutatók tudományos tevékenységét figyelve úgy érzem, hogy szerencsésen ötvözik az elődöktől örökölt személetet a modern biológia korábban elképzelhetetlen lendületű technikai, módszertani fejlődésével.

A KOKI Endokrin Neurobiológia Kutatócsoportja egyértelműen ebbe a kategóriába tartozik, figyelemreméltó eredményeket publikáltak a gonádműködés szabályzásával kapcsolatban és az ösztrogén központi idegrendszeri hatását tanulmányozva vizsgálják azon feedback mechanizmusokat, melyek a nőstény reproduktív rendszer ciklikusságáért felelősek.

Ez az oka annak, hogy örömmel teszek eleget az MTA Doktori Tanácsa felkérésének és vállalom el Dr. Hrabovszky Erik értekezésének bírálatát, mert a szerző témaválasztását indokoltnak, a bemutatott és megvitatott eredményeket fontosnak tartom.

Az utóbbi években egyre gyakrabban előforduló, tézisek formájában benyújtott értekezések véleményem szerint, jellegüknél fogva nehéz helyzetbe hozzák a bírálókat. A jelöltek rendszerint rangos nemzetközi folyóiratokban közölt eredményeiket foglalják össze és ez a tény nagyon leszűkíti az opponens mozgásterét. Így van ez most is, hiszen nyilvánvaló, hogy értelmetlen és kilátástalan lenne az értekezés alapjául szolgáló, imponálóan magas számú 23 közlemény utólagos értékelése. Így aztán csak a még hálátlanabb feladat marad, belekényszerülünk a tézisek formai szempontból történő elemzésébe.

Az említett ellentmondást feloldandó, bírálatomban a témaválasztás indokoltságát ill. a szerző indoklásának meggyőző voltát, az alkalmazott módszereket és az eredményekből levont következtetések megalapozottságát értékelem. Ugyanakkor formai szempontból arra térek ki, hogy az értekezés szerkezete mennyire alkalmas arra, hogy az olvasó számára jól közvetítse a Jelölt mondanivalóját.

A bevezetés nagyon informatív, egyértelműen alkalmas a szűkebb szakterület áttekintésére és a jelenlegi ismeretekből adódó célkitűzések indoklására. Talán az egyes

neurotranszmitterek/ neuromodulátorokat ismertető I/7. alfejezet tűnik kissé túlméretezettnek. Ennek a megjegyzésemnek némiképpen ellentmondva ugyanakkor azt is hangsúlyozni kell, hogy a felsorolt nagyszámú és nagyrészt új irodalmi adat a Jelölt magas szintű szakirodalmi tájékozottságán túl azt is világosan jelzi, hogy a problémakört rendkívül intenzíven kutatják és nagyon szerencsés, hogy ezen vizsgálatok élvonalában egy magyar kutatócsoport is tevékenykedik.

A célkitűzések esetében visszaköszön a bőség zavaró zavara. Bár négy részben csoportosítva, de mégis 20 pontot sorol fel, ez több értekezésre is elég lenne. Ebből adódik, hogy olyan széles fronton folytak (folytak) a kísérletek és ennek megfelelően születtek publikálható eredmények, hogy ha a szerző nem tette, a Bíráló nem teheti meg, hogy az egyes célkitűzések szakmai fajsúlyát mérlegelje, összevesse.

A módszerek leírása, még ebben a formában is kielégítő és korrekt, a finomabb részletekért nagyon olvasóbarát módon könnyű fellapozni az eredeti (és precízen hivatkozott) közleményeket.

Az Eredmények fejezetben a célkitűzésekben megfogalmazott pontoknak megfelelően röviden ismerteti az erre vonatkozó közleményeket. Külön megbeszélés fejezet nincs, az áttekintést és egységbe foglalást eredmények egyes alfejezeteihez kapcsolva végzi el a szerző.

Az Összefoglalás a célkitűzéseknek megfelelően (néhány pontot összevonva) sorolja fel az eredményeket.

Tartalmi szempontból a munka imponálón nagy anyagmennyiséget foglal össze, így az értékelésekor a bíráló megteheti, hogy a nagyszámú fontos eredmény közül, kicsit szubjektíven, csupán az általa legfontosabbakat sorolja fel.

1. Ligandum kötési vizsgálatokkal kapott eredmények alapján bizonyították funkcionális ösztrogén receptor jelenlétét GnRH neuronokban.

2. Komplex módszerekkel igazolták a β -típusú ösztrogén receptor (ER- β) expresszióját és funkcionális szerepét a GnRH neuronokban.

3. Emberi hipotalamusz GnRH neuronjaiban immuncitokémiai módszerrel sikerült vizualizálni az ER- β -t.

4. Az oxitocin és vazopresszin fenotípusú neuronok ER- β expressziójának elemzésével a neuronok különböző szubpopulációit tudták elkülöníteni.

5. Microarray vizsgálatokkal fontos és további vizsgálatokra érdemes adatokat közöltek az ösztrogén génexpresszióra gyakorolt hatásairól.

6. A glutamáterg mechanizmusok tanulmányozása során kapott eredmények közül kiemelendőnek tartom azt az észlelést, hogy az adenohipofízisben az ösztradiol megnöveli a VGLUT2 mRNS expresszióját.

Ahogy bevezető mondataimban megjegyeztem a nagy anyagot összefoglaló és már publikált eredményeket bemutató magas színvonalú munka nagyon kevés mozgásteret ad a bírálónak, így kérdéseim inkább az észlelések továbbgondolásai.

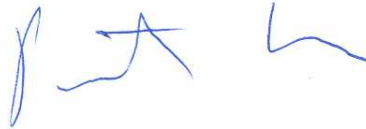
1. A szakterület nehézségeit ismerve, rendkívül nagy teljesítménynek tartom a humán anyagon végzett immuncitokémiai vizsgálatokat. Az eredeti közleményben részletesen tárgyalják azt a tényt, hogy feltűnően nagy a különbség a patkány és emberi GnRH neuronok immuncitokémiai kimutatható ER- β tartalmában. Teljesen nyilvánvaló, hogy a postmortem szöveti károsodás ebben nagy szerepet játszik, ugyanakkor az is tény, hogy különböző antitesteket használnak. Szeretném megkérdezni, hogy a cikk közzéje óta próbálkoztak-e más (újabb) antitestekkel?

2. Ellentmondást érzek abban, hogy a ligandum kötési kísérletekben a sejteknek csak kis része vette fel a jelölt hormont, annak ellenére, hogy nagy hányaduk expresszálta a β -típusú ösztrogén receptort. Hogy értelmezi a Jelölt ezt a tényt?

3. A bírálatomból kitűnik, hogy a sok érdekes eredmény közül az ER- β -val kapcsolatos adatokat tartom nagyon fontosnak. A β -típusú receptor leírása óriási jelentőségű, mert ezen a szakterületen, számos, korábbi – már-már dogmaként kezelt – elképzelés újragondolását és újrvizsgálatát indította el. A Jelölt és az egész munkacsoport érdemének tartom, hogy észrevette ezt a tényt és megtalálta a számukra módszertani és intellektuális szempontból érdekes kutatható kérdéseket. Véleményem szerint van még egy olyan tényező ebben a "játzmában", amely hasonló forradalmat okozhat szemléletünkben és ez az ösztrogén nem genomiális hatása és a még eléggé misztikus membrán-receptora. Ezt a lehetőséget több esetben is érinti az értekezés és azt kérem a Jelölttől, hogy fejtse ki véleményét ebben a kérdésben.

Véleményemet összefoglalva, hangsúlyozni kívánom, hogy formai megjegyzéseim a tézisszerű értekezésekkel kapcsolatos elvi aggályaimat fejezik ki és nem érintik azt a tényt, hogy Jelölt magas színvonalú és eredményes kutatómunkát végez, amelyet a nemzetközi szakirodalom elismer. A disszertációban felvetett kérdéseket a tudományterület szempontjából lényegesnek, az alkalmazott módszereket megfelelőnek és a kapott eredményeket a szakterület számára igen jelentősnek találom. Ezt tényszerűen bizonyítják a rangos folyóiratokban megjelent közleményei és az azokra kapott idézetek. Ezzel dr. Hrabovszky Erik messzemenően eleget tesz az MTA Doktori Szabályzat által megfogalmazott feltételeknek. Mindezek alapján értekezés nyilvános vitáját és annak alapján az akadémia doktora cím megadását melegen ajánlom.

Szeged, 2011. május 26.



Dr. Párducz Árpád
tudományos tanácsadó