Válasz Dr. Lázár Gyula Professzor Opponensi véleményére, amit Maglóczky Zsófia akadémiai doktori tértekezésére adott

Köszönöm Lázár Gyula professzornak áldozatos munkáját, amiért tüzetesen átnézte az értekezésemet. Mélységesen sajnálom az előforduló elütéseket és tördelési hibákat, a pongyola kifejezésekkel kapcsolatos tanácsait igyekszem betartani, és használatukat a jövőben elkerülni.

A hiányzó ábrával kapcsolatban nem mentegetődzésképpen, hanem okulásul említem meg, hogy az összes ábra megvan az általam készített world dokumentumban, és a hiányzó ábra a pdf formátumba való átalakítás során tűnt el, amit nem ellenőriztem, mert nem is gyanítottam, hogy a puszta pdf-konverzió okozhat ilyesmit. Elnézést kérek érte. Válaszomhoz mellékletként csatolom a hiányzó ábrát.

Végezetül köszönöm munkánk pozitív megítélését és támogató állásfoglalását.

(CB1-ir terminálisok) "Azt találták, hogy a CB-1-ir terminálisok szimmetrikus szinapszisokat képeztek főleg dendritekkel, és a szinapszisok számában nem volt különbség kontroll és epilepsziás mintákban."

A szinapszisokat/terminálisokat nem számoltuk meg emberi hippocampus mintákban, de láttuk, hogy a rosthálózat sűrűbb lesz az epilepsziás betegek gyrus dentatusában. Megfigyeltük viszont, hogy a szinapszisok célelemeinek az aránya, tehát hogy hány százalék terminális létesít szinapszist dendriten, tüskén, sejttesten, ugyanaz kontroll és epilepsziás mintákban (61. oldal, 10. táblázat).

"A 8. ábrán bemutatott DAB-os készítményen, az epilepsziás mintában az erősebb festődés háttérnek tűnik. Ez a használt denzitometriával félrevezető eredményt adhat."

Előtanulmányokat készítettünk a rosthálózat sűrűségének kvantitatív vizsgálatához, mely magában foglalta nagy nagyítású camera lucida rajz és konfokális lézermikroszkóppal készült nagy nagyítású képek elemzését. A rajzokon és a képeken is látszottak a terminálisok, egy olyan sűrű és elágazó rosthálózatban, amely nem tette lehetővé az egyes terminálisok különálló megszámolását, mert gyakran egymásra kerültek még az egy síkból készült képeken is, a rajzok pedig, ha nem csak egy fókuszsíkból készültek, áttekinthetetlenek voltak a sok egymást fedő terminális miatt az epilepsziás gyrus dentátusból származó mintákban. Ezért döntöttünk a denzitometrálás mellett, de előtte meggyőződtünk róla, hogy az erősebb festést nem háttér, hanem valóban rosthálózat és terminálisok adják.

Kérdés: látott-e a pályázó astrocyta nyúlvány szaporulatot a szemcsesejtek között. Ha valóban szétvándorlásról van szó, akkor mi ennek a mechanizmusa?

Mindenhol, az epilepsziás betegek megviszgált hippocampus mintáiban rendkívül nagyszámú glia nyúlványt találtunk, nem csak a gyrus dentatusban, és annak hilusában, de a CA1 régióban is. Például, gyrus dentatus: 13., 14., 19. ábrák; CA1 régió: 29., 36., 48. ábrák. Éppen, mivel minden régióban megfigyelhető, ott is, ahol nincsen sejtréteg szétvándorlás, nem értek egyet Ribak és mtsai 1998-as cikkének következtetésével, hogy az astrocyta nyúlványok tolják szét a szemcsesejteket. Rajna professzor kérdése ugyanez volt, idézem a válaszomat:
A szemcsesejtek szétvándorlása a szklerózishoz társuló jelenség, nem szklerotikus mintákban ritkán fordul elő, a szklerotikusok több, mint 70%-ában jelen van a saját mintáinkban (Magloczky, 2010). Carola Haas és munkatársai kimutatták, hogy közvetlen kapcsolat van a reelin expresszió csökkenése és a szemcsesejt-diszperzió között (Haas és mtsai., 2002) Az ő eredményeik szerint csökken a reelin-termelő sejtek száma a szétvándorolt szemcsesejt réteggel bíró TLE betegek hippocampusában. A mi eredményeink azt mutatják, hogy ugyanilyen mintákban nagymértékben lecsökken a horizontális dendritű, CR-tartalmú sejtek száma a gyrus dentatus stratum molecularejaban (Toth és mtsai., 2010). Ezek a sejtek azok, melyek Ábrahám és munkatársai szerint jelentős mértékben átfednek a Cajal-Retzius sejtekkel, melyek reelint termelnek (Abraham és Meyer, 2003). Tehát a szemcsesejt diszperzió egyik oka a reelin-termelő sejtek számának csökkenése miatti reelin-szint esés lehet, hiszen a reelin stop-jelként működik, és blokkolja a sejtek vándorlását. Ugyanez a mechanizmus részt vehet az SPR-t expresszáló sejtek stratum molecularebа való felvándorlásában is. Valamint a szemcsesejtek saját, BDNF-et, NT3-at és NT5-öt tartalmazó sarjadzó axonjainak stratum molecularebаn való megjelenése is szerepet játszhat ebben (Mathern és mtsai, 1997; Sato és mtsai, 1996), mert kimutatták, hogy a neurotrofinok termelődése megemelkedik epilepsziás hippocampusban (Hughes mtsai., 1999).

„Piramissejtek dendritjein CR-ir axonterminálisok aszimmetrikus szinapszisokat képeztek. A következő oldalon az áll, hogy apiramissejtek „messze túlnyomó többségében” a dendriteken nincs aszimmetrikus szinapszis. Ez ellentétes az előző oldalon leírttal.”

Hiányosan írtam le a mondatot. A piramissejtek **dendrittörzsén** van nagyon kevés aszimmetrikus szinapszis, a teljes mennyiség kevesebb, mint 2 %-a. A stratum lacunosum-molecularebаn talalható egyedül megemelkedett arány (Megias és mtsai, 2001), és ezt éppen a vizsgált aszimmetrikus CR-tartalmú terminálisok adják, melyek nagy valószínűséggel a nucleus Reuniens thalamiból erednek (Amaral és Cowan, 1980) (Bokor és mtsai, 2002)

Idézett cikkek

Abraham, H., Meyer, G., 2003. Reelin-expressing neurons in the postnatal and adult human hippocampal formation. Hippocampus. 13**,** 715-27.

Amaral, D.G., Cowan, W.M., 1980. Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey. J.Comp.Neurol. 189**,** 573-591.

Bokor, H., és mtsai., 2002. Cellular architecture of the nucleus reuniens thalami and its putative aspartatergic/glutamatergic projection to the hippocampus and medial septum in the rat. The European Journal of Neuroscience. 16**,** 1227-39.

Haas, C.A., és mtsai, 2002. Role for reelin in the development of granule cell dispersion in temporal lobe epilepsy. J Neurosci. 22**,** 5797-802.

Hughes, P.E., és mtsai, 1999. Activity and injury-dependent expression of inducable transcription factors, growth factors and apoptosis-related genes within the central nervous system. Prog.Neurobiol. 57**,** 421-450.

Magloczky, Z., 2010. Sprouting in human temporal lobe epilepsy: excitatory pathways and axons of interneurons. Epilepsy Res. 89**,** 52-9.

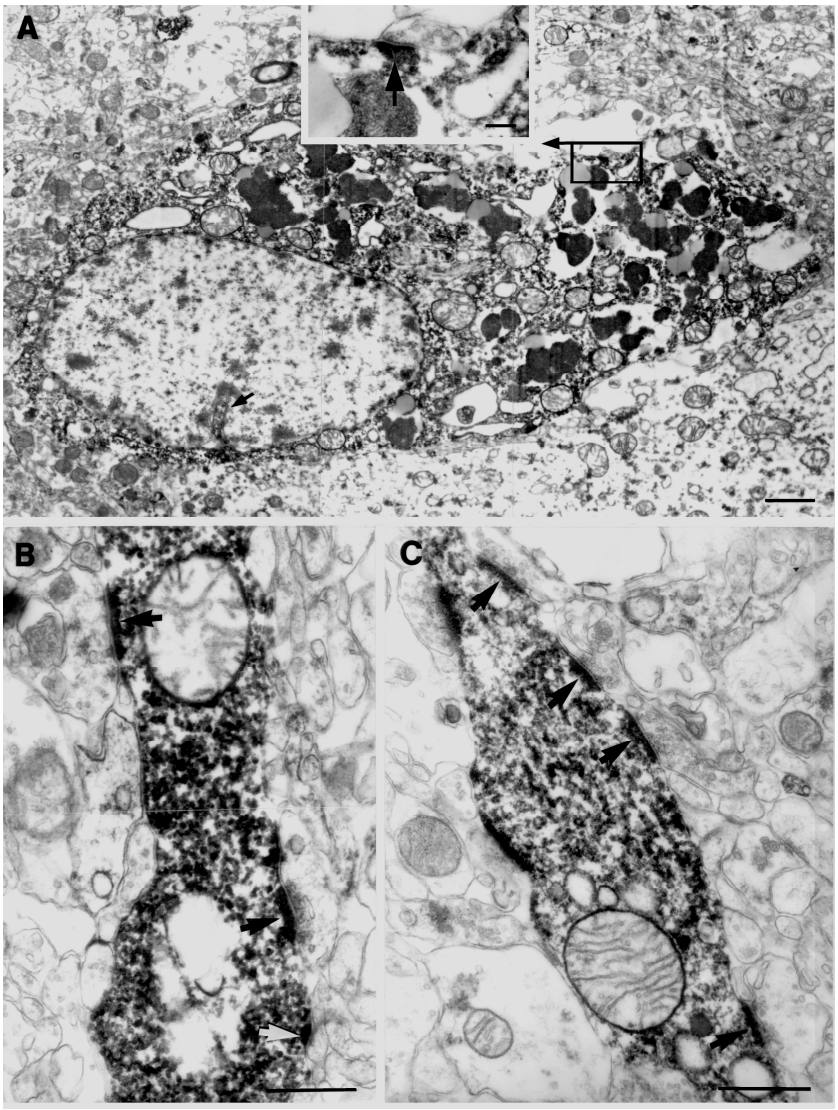
Mathern, G.W., és mtsai, 1997. Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. Mol.Chem.Neuropathol. 30**,** 53-76.

Megias, M., és mtsai, 2001. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. Neuroscience. 102**,** 527-40.

Sato, K., és mtsai, 1996. Regional increases in barin-derived neurotrophic factor and nerve growth factor mRNAs during amygdaloid kindling, but not in acidic and basist growth factor mRNAs. Epilepsia. 37**,** 6-14.

Toth, K., és mtsai, 2010. Loss and reorganization of calretinin-containing interneurons in the epileptic human hippocampus. Brain 133**,** 2763-77.

2013. április 30., Budapest

Maglóczky Zsófia PhD
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

35. Ábra: Kontroll CA1 régióból zármazó interneuron sejttest (A) és dendritek szinaptikus bemenetei láthatók a képen (B, C). A sejttest kevés szinapszist kapott, egyet találtunk ezen a sejttesten (bekeretezve), az aszimmetrikus szinapszist adó (nyíl) terminális nagyobb nagyítással a bevágott kisképen látható. Az interneuron dendriteken legtöbbször kisméretű aszimmetrikus szinapszist adó terminálisok végződtek (B, C nyilak). Mérce: 1 μm, a kisképen: 0.1 μm