

BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

Antoni Ferenc „Neuropeptidek és mellékvese szteroid hormonok kölcsönhatásai az adrenokortikotropin elválasztás hipotalamikus szabályozásában.”

címmel benyújtott doktori munkájáról.

Kissé szokatlan módon szeretném bírálói véleményemet kezdeni, nevezetesen a végső értékeléssel. Antoni Ferenc doktori munkájában bemutatott megfigyelések jelentős és eredeti tudományos eredményekkel gyarapították a hypothalamio-hypophysealis-mellékvese tengely, ezen belül is az adenohypophysis adrenocorticotrop hormont (ACTH-t) termelő sejtjeinek működésével kapcsolatos ismereteinket. Egyértelműen megállapítható, hogy kutatási eredményei nagyban hozzájárultak e tudományterület továbbfejlődéséhez. Meggyőződésem, hogy Antoni Ferenc a hazai neuroendokrinológia egyik legkiválóbb kutatója. Tudományos kérdésfeltevései, következtetései, egész kutatói pályája, akárcsak igényessége, nyíltsága, átlagosnak egyáltalán nem nevezhető stílusa, megkülönbözteti mindenkitől, mindnyájunktól.

Külön ki kell emelnem, hogy mind elméleti mind módszertani jártassága a molekuláris biológia területén lenyűgöző. E megállapításomat nem csupán azon közlemények sora támasztják alá, amelyek az értekezés mellékletében találhatók (24 db eredeti közlemény). E tekintetben messze fontosabb az a tény, hogy az eredményeket, és az azokból levont következtetéseket az elmúlt 15-20 évben számos munkacsoport megerősített, és további vizsgálatok, ill. gyógyszer fejlesztések alapjául szolgáltak. Ha van valami, amit egy doktori munka, ill. annak pozitív megítélésénél abszolút kritériumnak lehet tekinteni, az nem más, mint az eredmények hatása az adott tudományterületen dolgozó kutatók gondolkodására, munkájára. Antoni Ferenc eddig megjelent közleményeinek független idézettsége több mint 4500.

Magam, aki ugyancsak neuroendokrinológus, és egyben „kortárs” kutató vagyok, közről követhettem Antoni Ferenc tudományos karrierjét, munkáját. Jóllehet közvetlen

munkakapcsolatom, kollaborációs munkám vele még nem volt, viszont az őt elindító „tudományos műhelyek” vezetőitől és tagjaitól magam is sokat tanultam. A hazai tudományos életben az egy „műhelyhez” ill. „iskolateremtő” kutató helyhez való tartozás az általános. Antoni Ferenc nem csupán egyetlen „tudományos iskola” növendékének tekinthető. A neuromorfológia, a neuroendokrinológia és molekuláris biológia olyan nagyságait választotta (talán tudatosan, talán nem) tanítómesternek, mint Palkovits Miklós, Makara Gábor és Spaet András. Hozzátenném még azt, hogy a tanítómester színvonala és követelményei az egyik oldalon, valamint a tanítvány rátermettsége, elhivatottsága a másikon, egyaránt elengedhetetlenek az Antoni Ferencéhez hasonló tudományos teljesítményekhez.

A fent említett iskolákon kívül a stressz okozta endokrin változások hazai kutatása igen komoly hagyományokkal segíti a magas színvonal fennmaradását. Talán elég, ha Verzár Frigyes, Beznák Aladár vagy Selye János nevét említem. Az ilyen több generációs háttér nemzetközileg is elismert munkára kötelez, aminek Antoni Ferenc maradéktalanul eleget tett. A kérdés viszont ma az, vajon a harmadik-negyedik generáció kiváló kutatóinak lesz-e módjuk a hagyomány továbbvitelére? A talajból a „tápanyag” fogyóban van! Az adott kutatási területnek az elmúlt évtizedekben tapasztalt lendülete megtorpant. Talán úgy gondoljuk, hogy mindazzal az ismeretanyaggal, tudással, melyet a neuroendokrinológia „Úttörői” majd az azt követő generáció feltárt, megismert, elértük a „mindentudás” állapotát? Ez rossz következtetés lenne. Ma már nyilvánvaló, hogy a klasszikus szabályozó rendszerek „finombeállítása” a sejtek és a jelátvivő mechanizmusok szintjén történik. Antoni Ferenc munkája kitűnő példát szolgáltat a jelátviteli rendszerekben tapasztalható molekuláris változatosság élettani és kórélettani jelentőségére. Példának említhetem a cAMP anyagcsere utak AVP hatására bekövetkező módosulását. Az AVP indukálta glukokortikoid rezisztencia kialakulása hátterében minden bizonnyal az áll, hogy a jel közvetítésében az egyik adenilil cikláz (AC9) helyett egy másik adenilil cikláz (AC7) kerül előtérbe.

A tézisekben leírt eredmények, következtetések számos gondolatot indítanak el az olvasóban. Az atriopentin, mint ACTH elválasztást gátló hormon kapcsán hívja fel a figyelmet a szerző a só-, vízháztartás egyensúlyának, ill. fenntarthatóságának fontosságára. A só-, és vízvesztést, mint „ős-stressz”-t említve a mérleg egyik serpenyőjébe a víz és só retenciót elősegítő és összehangoltan működő angiotenzin-t, AVP-t, CRF41-et és mellékvese szteroidokat teszi, míg a másikban a hipofizeotrop atriopentin került. Fiziológiai körülmények között a terhesség és a laktáció időszaka az, ahol az ion és folyadék homeosztázis fenntartásának különlegesen nagy jelentősége van. Számos kísérleti adat támasztja alá azt a

nézetet, miszerint szabályozási szempontból a laktáció nem a reprodukció utolsó szakasza, hanem a só-, vízháztartás egy különleges állapota. A III. kamra rostralis periventricularis területén tirozin hidroxilaz immunpozitív, azaz dopaminerg (DAerg) neuronok is találhatók. Ezek az ún. periventriculo-hypophysealis DAerg (PHDA) neuronok ozmoszenzitívek és pl. a laktáció során komoly szerephez jutnak a prolaktin elválasztás szabályozásában. Egyébként a laktáció egy meglehetősen stressz rezisztens állapot is. A leírt szabályozó mechanizmusok érvényesek lehetnek pl. laktáció idején? Megkérdezném azt is, hogy van-e adat arra, hogy az „izgik” vagy a „nyugik” oldalán más szereplő(k) is szabályozó szerephez jutnak ilyen speciális állapotokban? Gondolok itt a fent említett DA-ra.

Végezetül meg szeretném kérdezni a jelölt véleményét arról, hogy a tézisekben tárgyalt jelátvivő mechanizmusok miként működnek együtt az elmúlt 5-6 évben leírt ún. G-fehérje (azaz AC és cAMP) független, de beta-arrestin függő jelátvivő mechanizmusokkal? Játshat-e ez az utóbbi bármely szerepet az ACTH elválasztás szabályozásában szerepet játszó faktorok jelátvitelében?

Összefoglalásként megállapítható, hogy az Antoni Ferenc által benyújtott doktori munkában a csatolt közleményekkel dokumentált tudományos anyag eredeti, kellően bizonyított, több oldalról megerősített tudományos megfigyelésekről ad számot, melyek a hypophysis ACTH sejteinek rendkívül összetett szabályozását új megvilágításba helyezte. A közölt megfigyelések a jelölt saját vizsgálatainak eredményei. Antoni Ferenc tudományos munkássága minden tekintetben messze felülmúlja azt a szintet, amit egy akadémiai doktori munkától elvárhatunk. A nyilvános vita kitűzését, a mű elfogadását, továbbá az MTA doktora cím odaítélését feltétlen javaslom és támogatom.

Budapest, 2013. április 10.



Dr. Nagy M. György

egyetemi tanár