

Opponensi vélemény

Dr. Tajti János (SzTE Neurológiai Klinika) „A migrén kórfolyamatának vizsgálata”, 2015.

MTA-doktori értekezéséről

Az értekezésben foglalt kutatás jelentős adatokkal gazdagította migrénnel kapcsolatos ismereteinket.

Az értekezés 18 szakirodalmi közleményen alapul, amelyek közül 4-ben Tajti János első, kettőben pedig utolsó szerző[#]. Egy a migrénről szóló 9-oldalas Bevezetés után 1 oldalban a célkitűzéseket fogalmazza meg a szerző. Utána témakörönként az elvégzett munka leírása (háttér, eredmények, megbeszélés) következik. Itt 64 ábra és a 17 táblázatból 10 található. Ebben a részben a módszerek csak vázlatosan vannak ismertetve; ezek bővebb leírása a disszertáció vége felé, a 106-130. oldalon található. Az Összegzés c. fejezet 2 oldalt tesz ki. Az irodalomjegyzék 518 hivatkozást tartalmaz, ami kb. megfelel egy nagyobb összefoglaló (review) irodalmi terjedelmének.

[#]Kiegészítésként megjegyzendő, hogy a PUBMED tanulsága szerint a 2014-16-os periódusban (azaz az anyag lezárása után) Tajti dr.-nak 9 első szerzős és 6 utolsó szerzős angol nyelvű közleménye jelent meg.

A értekezés illetően tagolását elfogadhatónak tartom.

Új megállapítások

A Jelölt által lényegesnek tartott új megállapítások nagy részét elfogadom (ld. lejjebb is); itt-ott talán a megfogalmazás tompítását tartanám szükségesnek. Több pontot összevontam. Egyes részeket kompetencia (a sajátom!) hiányában nem veszek figyelembe, jóllehet a megjelentető újságok lektorai nyilván elfogadták az állításokat (pl. a vizuális kontraszttal foglalkozó fejezet).

→ *Az elsők közt hívták fel a figyelmet a humán ggl. trigeminale-ban CGRP-receptorok jelenlétére. Emberi érző és paraszimpatikus ganglionok, valamint agytörzsi magvak valószínű/lehetséges transzmittereinek vizsgálatával jelentős adatokat szolgáltatottak a migrén lehetséges kórélettanával kapcsolatban.*

→ *Érdekes eredményeket közöltek a Gasser-dúchan zajló szignalizációs folyamatokról.*

→ *A nyál egyes összetevőinek kimutatásával potenciálisan fontos eszközt dolgoztak ki a migrén mechanizmusainak vizsgálatára. Előremutató a vérplazma mediátor-szintjeinek mérése is. Szintén érdekes lehet a migrén és az ejkzanoid-rendszer kapcsolatának vizsgálata.*

További megjegyzéseim

(Elnézést kérek a Jelölttől, ha – nem lévén sem morfológus, sem neurológus – egyes állításokat, adatokat talán félreértettem. Szintén kérem a hallgatóság elnézését amiatt, hogy megjegyzéseimnél nem idéztem hosszabban a kontextust; ez szerény gépelési tudással függ össze. Remélem, a válaszokból egyes összefüggések világosabbá válnak azok számára is, akik az értekezést nem olvasták.)

- *A Jelölt eltúlozza a rövidítések, betűszók alkalmazását. A jelenleginek 1/3-a, 1/4-e teszi ki a gyakrabban használt betűszavakat; ennyi elég is volna.*

- *Az értekezés nyelvezete nem dicsérhető egyértelműen. Valószínűleg kellett volna még egy átolvasás a Jelölt, ill. kollégája által. Néhány kirívó példa: „Humánban” (számos helyen), „Ezen képletek...receptorokkal ellátottak” (17.o.); az alany és állítmány egyeztetésének hiánya (több helyütt); „...a reakcióban el lett hagyva...”; végett → miatt; „...dilatációját figyelték meg az artéria temporalis superficialisnak” stb. A legutóbbi példa az anatómiai képletek következtlen, kevert leírását is mutatja; „arteria temporalis superficialis”, azaz tisztán latin írásmód helyesebb lett volna (sok ilyen jellegű példát lehetne felsorolni). Nagyjából következetes, de nem helyesítható a betűszók ragokkal való ellátásának módja; pl. a Jelölt logikája szerinti CGRP-del, CGRP-et helyett a CGRP-vel, CGRP-t írásmódot javasolnám. Mivel sok fejezet foglalkozik neuropeptidekkel, ez a probléma gyakran fölmerül.*
- *Több ábraszövegben megfigyelhető egyes fogalmak kétszeres megmagyarázása (a második apró betűvel írva).*

Szakmai kérdések és megjegyzések

- *A VR1 helyett több mint 10 éve a TRPV1 megnevezést használjuk, tehát a VR1 megjelölés egy 2015-ös szövegben anakronisztikus.*
- *Mivel számos „nitrogén-oxid” létezik (ld. NO_x), az NO-t helyesebb lett volna nitrogén-monoxidnak nevezni (néhány helyen így szerepel).*
- *Bevezetés; 1.9. A patomechanizmussal a Szerző feltűnően keveset foglalkozik. Ez azt látszik előlegezni, hogy majd a továbbiakban a tárgyalásra sor kerül. Ez azonban csak részben történik meg, az elvégzett kísérletekkel, vizsgálatokkal kapcsolatban. Átfogó, akár a már kevésbé érvényes elgondolásokkal is foglalkozó elemzés nem történik. Így azt gondolom, hogy az 1.9. pontot bőségesebben kellett volna tárgyalni.*
- *3.1.3. és bizonyos további részek. A receptorok jelenléte eltérést mutathat az endogén agonisták megoszlásától („mismatch”). A mediátorok, ill. szintetizáló enzimeik specifikus kimutatása sokkal erősebb bizonyíték, mint a receptoroké.*
- *Meglepő, hogy ilyen mértékű nociceptin-IR ellenére a Jelölt viszonylag keveset foglalkozik ezzel a peptiddel.*
- *„Lipofukszin” – nem lévén morfológus, megkérdezem, mi ennek a viszonya a lipofuszcinnhoz.*
- *A 2. ábrának a 20. oldalon látható A—D része FF, a 21. oldalon az F rész és az ebből kinagyított további 2 rész színes, miért? A megmagyarázott TRIG rövidítést nem találom a képeken.*
- *3. ábra; „A CGRP elsősorban a kicsiny és a közepes méretű neuronokban, míg a CLR és a RAMP1 a nagy méretű neuronokban jelent meg...” – az ábra alapján nekem ez nem látszik egyértelműnek.*
- *A 6. ábra talán elhagyható lett volna. A 7. ábrán kétféle nyíl látható, ami nincs megmagyarázva. A 8. ábrán bemutatott eloszlás (nociceptin-IR sejtek mérete) eléggé hasonlít a 6. ábrához. Kár, hogy éppen a CGRP-re nézve nincs analóg ábra. A 9. ábra minősége nekem gyöngének tűnik; esetleg raszterizált kép utólagos „beszkenneléséről” van szó?*
- *11-12. ábra: nincs pontosan leírva, mi a bal, ill. a jobb képoszlop. 18. ábra: a megmagyarázott rövidítések nem az ábrán, hanem az ábraszövegben találhatók, így az ábraszövegnek mintegy további magyarázó szövege van.*
- *35. old.: „Az előbbi (az α-CGRP) az idegrendszerben, az utóbbi (β-CGRP) a gastrointestinalis traktusban fordul elő.” – Ez a szétválasztás figyelmen kívül hagyja az **enterális idegrendszert**, amely kb. a gerincvelőéhez hasonló számú neuront tartalmaz. Milyen sejtípusokban mutatható ki a β-CGRP a GIT-ben?*
- *A 35. oldalon, ahol Tajti dr. a CGRP-antitestek terápiás karrierjéről beszél – vagy a 36. oldalon, jó lett volna a CGRP-antagonisták klinikai sorsát is röviden vázolni.*
- *37. old.: a VIP és NPY receptorok kimutatása a TRIG-ben (és a receptorok kimutatásával foglalkozó további részek) – ezekkel kapcsolatban ld. korábbi megjegyzésemet a receptorok*

jelenlétének korlátozott bizonyító erejét a transzmitter-azonosításban. Különösen érvényes ez az 5. táblázatra, amelyben elegyítve vannak feltüntetve a transzmitterek és receptoraik. Ezt valószínűleg szét kellett volna választani. Más volna a helyzet, ha az ezeken a receptorokon ható **exogén** ligandumok felhasználásáról volna szó.

- 40. old.: „...a szérummentes tápoldat jelentette a környezeti stresszt...” – még meggyőzőbb volna, ha más környezeti stresszhatások hasonló hatást fejtettek volna ki. Történtek tájékozódó vizsgálatok ilyen irányban?
- 22. ábra: (A) A CGRP-IR tekintetében két sejtre mutatnak nyilak, de további sejtek mutatnak hasonló fluoreszcenciát. A 2 db. csak példa? 23. ábra: a kérdés ugyanez, a RAMP1-IR sejtekkel kapcsolatban, valamint a SP-IR-t mutató 26. ábra kapcsán. A 26-27. ábráknál számomra több magyarázat lett volna szükséges. A 32. ábra címe nem említi a CGRP-IR-t (oszlopdiaagrammok). Itt még megkérdezném: az UO126 megmutatott hatása specifikus, vagy ez a gátlószer sokrétű hatásokkal rendelkezik?
- A 3. táblázat adatai az előző szövegben meg vannak adva, így ettől a táblázattól el lehetett volna tekinteni.
- 65. old.: „A VIP hatását G-proteinhez kötött...” – ez általában jellemző a neuropeptid-receptorokra; föl lehetett volna tüntetni, mely G-proteinekről van szó. „...emelkedett VIP-koncentrációt találtak...” – nincs leírva, hol.
- 46. ábra: nem lévén morfológus, nem egyértelmű számomra, hogy a jelölt képletek mindhárom esetben rostok. A 73. oldalon a szövegben egyszer a CGRP neuronális izgató hatásáról van szó, majd alatta, átmenet nélkül, Meng 2009-es adatára hivatkozva ugyanezen peptid gátló hatásáról olvashatunk az átkapcsoló másodlagos agytörzsi neuronokban. Kaphatunk magyarázatot?
- 80. old.: Bizonyos ellentmondás mutatkozik Palkovits és mtsai (1995) idézett adata és a Szerző és mtsai eredményei közt, ami több magyarázatot tett volna szükségessé. 83. old.: a kúszó depolarizáció / kúszó depresszió leírásából az utóbbi hatás mechanizmusa kevésbé van megmagyarázva.
- A 8. táblázatban a szignifikáns különbségek nincsenek feltüntetve. A változások azonos irányúak aurás és aura nélküli migrénben. Eszerint a talált adatok mindkét esetben a rohammal magával állnak összefüggésben? Az 54. ábra nem jó minőségű, és valószínűleg fölösleges is.
- A 87. oldalon tromboxán A_2 helyett csak tromboxán, az 5-lipoxigenáz helyett csak lipoxigenáz szerepel, bár később a teljes név is előfordul. Az 57. ábra egy 2015-ös szövegben valószínűleg nem állja meg a helyét. A címe: „Arachidonsav kaszkád” –; elvárható lett volna, hogy a (szövegben egyébként említett) leukotriének, továbbá esetleg a reszolvinek, endocannabinoidok, prosztamidok is feltüntetésre kerüljenek. Enélkül legföljebb a kaszkád egyes kiemelt elemeiről beszélhetünk. A 3.8.3. pontban a Szerző nem említi, vajon aurával járó vagy nem járó migrénről van szó. Továbbá igen érdekes lett volna (miként a 3.7.4. pontnál is), mi történik a vizsgált paraméterekkel roham alatt (és/vagy közvetlenül utána). Ha jól látom, a vérlemezke-aggregációt e részben nem mérték a Jelölt és mtsai, csak logikai úton következtetnek a lehetséges változásra.
- 3.10. pont: Jobban ki lehetett volna emelni, milyen fokban hasonlítanak a vizsgált paraméterek patkányban a humán eredményekhez – minél inkább, annál valószínűbb, hogy az eredmények emberre is vonatkozhatnak. A TRIG ingerlés paraméterei: 10Hz, 1mA, 30 perc. Ez az optimum? Vizsgáltak más frekvenciákat is? A nitroglicerinnel kapcsolatban: bár föltehető, itt nincs bizonyítva a szer aktiváló hatása a trigeminovaskuláris rendszerre. A 59. ábra is viszonylag kis emelkedéseket ábrázol a vena cava superiorban.
- 3.10.4. „...a trigemino-vascularis rendszer ... aktivációja során a PACAP-27/38 koncentrációja specifikusan emelkedett...” – mit jelent a határozó? Más agyrészek vizsgálatát nem látom, csak a

TNC (trig. caud. magcsopoport). Lejjebb: „...migrénes roham magyarázatát adta...” – inkább összhangban volt vele.

- 3.11. Kár, hogy a peptidszintek vizsgálata csak rohammentes periódusban történt. Talán nagyobb különbségek adódtak volna roham alatt, ill. közvetlenül utána. A migrénes betegeknek iv. adott VIP, ill. PACAP hatáskülönbségét (Rahmann és mtsai 2008; Schytz és mtsai, 2009) eltérő receptorok bevonásával magyarázza Tajti dr. (és talán a fenti szerzők is). A latenciát figyelembe véve nem lehetséges-e, hogy a két peptid lebomlása során keletkező eltérő fragmentumok rendelkeznek különböző hatásokkal?
- Módszerek (5.5.2.): a GTN felhasznált preparátuma (spray) vizes oldat? 125. old. alul: számomra szokatlan az ingerlési paraméterek megadása – 10 pps x 1; 5 ms x 1; 20 x 5 mA = 1 mA (az utóbbit értem legkevésbé).

Összefoglalva: a disszertáció nemzetközi figyelemre számot tartó, jelentős eredményeket tartalmaz. Javaslom az értekezés vitára bocsátását és – sikeres védelem esetén – az MTA Doktora cím megítélését.

Pécs, 2016 októbere



Dr. Barthó Loránd DSc

egyetemi tanár

PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Int.