

Válasz Dr. Király Ildikó opponensi bírálatára

Jelölt: Dr. Kubinyi Enikő

Az értekezés címe: Behavioural, neural and genetic patterns related to age or lifespan in companion dogs

Köszönöm Dr. Király Ildikónak, hogy elvállalta az értekezés bírálatát és kérdéseivel segített továbbgondolni a kutatásainkat, valamint lehetőséget teremtett a disszemináció szerepének hangsúlyozására. Az alábbiakban a bírálat rövid összefoglalását követően az értekezéssel kapcsolatban feltett kérdésekre és felvetésekre válaszolok, követve a bíráló által megadott kérdéssorrendet.

A bírálat rövid összefoglalása

A doktori értekezés megalapozza a kutyagerontológiát, és alátámasztja a megközelítés értékét mind a kutya és kutyatartó gazdák életminőségének javítása, mind pedig a humán öregedéskutatás terén. A doktori mű irányvonala innovatív és jelentős új utakat nyit meg elsősorban a kutyaöregedés kognitív, személyiségbeli és viselkedésbeli változásainak megértésében. A bemutatott nagyívű kutatás izgalmas új kérdéseket vet fel.

A bíráló kérdései és az ezekre adott válaszok

Az alábbiakban a bírálatban feltett kérdésekre válaszolok. Az opponensi kérdéseket **félkövér** szedéssel emeltem ki.

Személyes olvasatomban az, hogy a kutyaöregedés megértése kiemelten fontos -- amiatt, hogy a legoptimálisabb feltételeket tudja ehhez a gazda biztosítani--, táru leginkább kidolgozottan az olvasó elé. Az egészséges, természetes öregedéssel zajló élettartam növelésére a végzett kutatómunka disszeminációja nagyon fontos.

1. Hogyan képzeli el a szerző a prevenciók javaslatok megfogalmazását és terjesztését?

VÁLASZ: Köszönöm a kérdést, örülök, hogy erről a témáról is beszélhetek. A sajtóban és a közösségi médián keresztül is terjesztjük tudományos eredményeinket és prevenciók javaslatunkat. Az Etológia Tanszéken nagy hagyománya van az ismeretterjesztésnek a tanszékalapító Csányi Vilmos professzor révén. De a disszeminációt nem csak ismeretterjesztési, hanem rekrutálási célból is fontosnak tartjuk. A családi kutyákra alapozott vizsgálataink a kutyagazdák támogatásából működnek, akik a részvételükért legfeljebb jelképes ajándékot kapnak, de cserébe szeretnék megtudni, mi lett a vizsgálatok eredménye. A disszemináció során nem csak őket, hanem a potenciális új tesztalanyok gazdáit is elérjük. Ebben nagy segítségünkre van a sajtó és a saját közösségi médiafelületeink. Kutatásainkról angol és magyar nyelvű sajtóközleményeket adunk ki olyan újságírók számára, akikkel korábban kapcsolatba kerültünk. Tapasztalataink szerint ezeket sokszor jelentős, nagy olvasottságú lapok és sajtóügynökségek is átveszik, például a The Times, a BBC, a New York Times, a Reuters, Magyarországon az MTI, a Telex, az Index, a 444, a 24.hu, a HVG, az Origo; és sok interjúfelkérést is kapunk a közlemények kiadása után. Van angol és magyar nyelvű honlapunk aktuális hírekkel, négy közösségi média felületen tartunk fenn híroldalt (Facebook: Családi Kutya Program, Family Dog Project; Twitter: @FamDogProject, Instagram: fdp_bud, YouTube: Family Dog Project), emellett csoportokat (Kutyaetológia, Senior Családi Kutya Program) is működtetünk. Így összesen 35 000 embert érünk el közvetlenül. Ezeket a felületeket részben én hoztam létre és napi rendszerességgel osztok meg rajtuk tartalmat. De természetesen sok kollégám is itt ismerteti kutatási eredményeit és hirdeti tesztfelhívásait. Emellett körülbelül 500 ismeretterjesztő cikket írtam 1997 óta számos lapba. Rovatot alapítottam és vezettem évekig az Élet és Tudományban és a Mindennapi Pszichológiában, rendszeresen írok a Qubit-re és két saját blogomon is megosztom a cikkeimet (Ebplógia: kutyakutatas.blogspot.hu, ÉT-Etológia: etologiablog.blogspot.hu). Szerkesztettem filmeket és készítettem videóabsztraktokat. Nagy érdeklődés övezi a 2013 óta általam szervezett Kutyaetológia ismeretterjesztő konferenciát is. Személyesen minden évben 300-350 ember vett részt az eseményeken, és azokban az években, amikor angolul is megszerveztük, 40 000 ember követte on-line az előadásokat.

Összefoglalva, igyekszünk a sajtóközleményekben, interjúkban a saját tudományos eredményeink ismertetése mellett prevenciós javaslatokat is tenni és ezeket az említett csatornákon megosztani.

2. Milyen további mérési eljárások merültek fel, melyek az öregedéssel járó, inkább pozitívnak tekinthető változások megragadását célozhatnák?

VÁLASZ: Idős korban általában csökken a kutyák aktivitása, kiegyensúlyozottabbak lesznek és az emberekhez hasonlóan a figyelmük a negatív érzelmi színezetű ingerektől a pozitívak felé fordul (Smit et al. 2019). Az értekezésben nem szerepelt az a kutatásunk, amiben érintőképernyővel vizsgáltuk a kutyák tanulási képességeit (Wallis et al. 2017). Az idős kutyáknak mintegy kétszer annyi alkalomra volt szüksége a feladatok megtanulásához, hiszen idős korra romlik a memória. Ez nem jó hír, ugyanakkor figyelemremáltó, hogy nagyon motiváltan tanultak az idős kutyák és a gazdáik beszámolóí szerint valósággal „megfiatalodtak”. Ez arra készítette a gazdákat, hogy otthon is többet foglalkozzanak, játszanak a kutyáikkal. Ez ellentétes az idős kutyák gazdáinak jellemző attitűdjével. A gazdák általában egyre kevesebbet foglalkoznak idős kutyájukkal és a kérdőívvel sztenderd módon mérhető pozitív attitűdjük a kutya iránt jelentősen csökken. Az érintőképernyős vizsgálatunk arra utal, hogy a kutyák mentális tréningjével vissza lehet fordítani ezt a kedvezőtlen folyamatot. Emiatt olyan longitudinális vizsgálatot terveztünk, amikben idős kutyák mentális és/vagy fizioterápiás tréningen vettek részt három hónapon át. Jelenleg elemezzük, hogy a tréning lassította-e az öregedési folyamatokat a kontroll csoporthoz képest.

A kutya mint modell az emberi öregedés megértésére célkitűzésként kiválóan megalapozott az értekezésben, és az első markáns lépéseket is megismerhetjük ezen irányban. Ám a kutatási elképzelés szempontjából e tézispontok még mint egy-egy puzzle-darab tűnnek fel. Ezért átfogó kérdésem:

3. Hogyan lehetne a programot részleteiben pontosabban tervezni, milyen irányvonalak vagy a humán öregedés terén leírt kérdések és rejtélyek azok, amiben specifikusan tudna a kutya modell eredményt, jelentős előrelépést mutatni?

VÁLASZ: Az értekezés az öregedést vizsgáló „Cognitive aging in dogs” című ERC kutatási program alatt készült, ami 2016-ban indult. Az eredeti tervünk az volt, hogy négy éven át nyomon követjük idős kutyák életét. A kutyák rendszeresen teszten vesznek részt és a gazdák kérdőíveket töltenek ki. Az alanyok egy része az fMRI és az EEG vizsgálatokban is részt vesz, székletet, vizeletet és nyálkahártya-törletet gyűjtünk tőlük, valamint okoseszközzel mérjük az aktivitásukat. Négy év alatt várhatóan több kutya élete véget ér, ilyenkor a gazda felajánlja a testet a Kutya Agy és Szövetbank számára. Ez a terv meg is valósult, azt leszámítva, hogy kevesebb mint tíz felajánlást kaptunk a letesztelt kutyák közül a bank számára (amiben most jelenleg 130 agy van). A hosszútávú viselkedéstanulmányok és kérdőívek kiértékelése azonban még nem zárult le. Úgy gondolom, hogy a puzzle-darabok akkor állnak majd össze, ha ezekkel az elemzésekkel elkészülünk.

Ugyanakkor természetesen nem várhattunk éveket az első eredmények közzétételével. Ezért elindítottunk olyan vizsgálatokat is, amikben idős és fiatal állatokat hasonlítottunk össze és utánanézünk, milyen korábbi, tanszéki adatokat lehetne felhasználni longitudinális vizsgálatokra. Így dolgoztuk fel fMRI kutatások anatómiai méréseit és megállapítottuk, hogy 4 év alatt mintegy 40%-kal nőtt a kutyák agykamratérfogata, de ez mégsem járt együtt kognitív hanyatlással (Gunde et al. 2020). Két longitudinális viselkedéstanulmányunkban korábbi, az öregedéstől független teszt alanyait hívtuk vissza a laboratóriumba. Itt sikerült megállapítani, hogy a korrallal járó viselkedési változás mértéke nem független a kutyák személyiségétől, érettebb személyiség profillal rendelkező kutyák kevesebbet változnak idővel (Turcsán et al. 2020; Marx et al. 2021). Az agybankban pedig feldolgoztuk a viselkedéstanulmányoktól függetlenül bekerült állatok mintáit. Friss eredményeink szerint öregedési marker lehet a CKDN2A géntermék és folyamatban van idős és fiatal állatok teljes génexpressziójának összehasonlítása (Sándor et al. 2021). A bírálati folyamat végén jár az a cikkünk, amiben amerikai együttműködés során pozitív korrelációt találtunk a frontális kortexben mért amiloid-beta szint és a kognitív diszfunkció kérdőíves skála érte között (Urfer et al. 2020).

A kérdés második részére válaszolva, jelentős előrelépés lehet az a típusú longitudinális vizsgálat, amiben preklinikai vizsgálatokban a különböző hatóanyagokat családi kutyapopuláción tesztelik. Erre példa a rapamycin életkor-növelő hatásának folyamatban lévő tesztelése (Urfer et al. 2017). Az Alzheimer-gyógyászatban különösen ígéretes a kutya-modell, mivel az idős kutyákban spontán megjelenhet a humán

demenciához hasonló kognitív hanyatlás és agyukban megindulhat a béta-amiloid felhalmozódás, ellentétben a rágcásalókkal. Környezeti, genetikai és viselkedésbeli hasonlósága is ideálisabb modellé teszi a kutyát az Alzheimer-kór vizsgálatához, mint a kismélt és gerinctelen modellek.

4. Különösen érdekes volna talán a természetes öregedés velejárái variabilitásának faktorairól elgondolkodni?

VÁLASZ: Egyetérték, ez nagyon fontos cél és emiatt indítottuk el longitudinális vizsgálatunkat, amikben az adatgyűjtés nemrég zárult le és a kiértékelés még folyamatban van. Az adatok alapján, visszatekintve, megállapíthatjuk, mik a védőfaktorok, amik segítik a sikeres öregedést, és melyek a rizikófaktorok. Nagymintás kérdőíves adatsoraink lehetőséget adnak fajták összehasonlítására, és a környezeti tényezők hatásának vizsgálatára.

5. Milyen kóros folyamatok és lehetséges védőfaktorai kerülhetnek még előtérbe az Alzheimer kóron kívül a kutya öregedés és az emberi öregedés párhuzamában?

VÁLASZ: Idős korban jellemzők a súlyproblémák, kutyáknál ugyanúgy, mint az embernél. Az elhízás jelentősen gyorsítja az öregedési folyamatokat. Ortopédiai és kardiovaszkuláris problémákat mindenképpen érdemes volna vizsgálni. Az „okosnyakörvek” előre jelezhetik a kognitív hanyatlást a mozgási mintázat, az alvás-ébrenlét ciklus eltolódása, a légzés, szívfrekvencia, testhőmérséklet monitorozásával (Wernimont et al. 2018; Muñana et al. 2020), amikor még nagyobb hatása lehet az intervenciónak. A fizikai és mentális tréning hatása feltehetően gyorsabban észlelhető kutyáknál, mint az embereknél – egy három hónapos tréning hatását mi is vizsgáljuk jelenleg.

Egy érdekes aspektusát a kutya öregedés vizsgálatának a dolgozat nem tárgyalja, de a dolgozatban megfogalmazott perspektívák és jövőre vonatkozó elképzelések mégis bátorítanak ennek a kérdésnek a feltételére:

6. Lehetne-e hasonló kutatás célja a kutya és ember párhuzamos öregedésének vizsgálata?

Az együtt zajló öregedés mindkét fél számára egyszerre érvényes preventív tényezők megragadása, feltárása?

VÁLASZ: Ez nagyon izgalmas felvetés. A családi kutya modell egyik előnye az emberével azonos élettel, ami miatt hasonló környezeti tényezők hatnak az öregedésére, mint az emberére. A fő nehézség, hogy a kutya öregedési periódusa 6-7-szer rövidebb, mint az emberé, ezért nehéz azt az emberi életkort meghatározni, ahol a kutya és a gazda hozzávetőleg hasonló ritmusban öregednek. Mivel a kérdés a preventív tényezőkre vonatkozik, azt például érdemes lenne megnézni, hogy az aktívabb, szociálisabb életet élő, egészséges testsúlyú idős emberek kutyái egészségesebben öregednek-e, mint a visszahúzó életet élő, elhízott gazdáké.

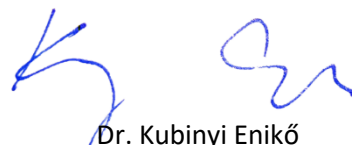
7. Milyen módszerekkel, meglévő módszerek bővítésével tudná ezt elképzelni (ha elképzelhető) a szerző?

VÁLASZ: Az öregedés egy folyamat, ezért a legjobb longitudinális vizsgálatokkal követni. A kutatási pályázatok rendszere ezt nem kifejezetten támogatja. Ugyanakkor a tanszéki tesztek alanyainak adatbázisa két évtizede épül, ezért elméletileg lehetséges megkeresni gazdákat, megkérdezni, mi történt a legutóbbi teszt óta a kutyájukkal, visszahívni őket viselkedéstanulmányra, adatokat gyűjteni arról, hogyan tartják a kutyát, rendszeres időközönként biológiai mintákat (szájnyálkahártya-törletet, székletet, vizeletet, nyálát, szőrt) gyűjteni és ezt összevetni a viselkedéssel. Érdekes lenne a gazdák viselkedését, vokalizációját is elemezni a megismételt tesztekben, például azt, hogy hogyan változott a mozgásuk (okoseszközzel mérve), és ezt összevetni a kutyáikéval (Jayawardene et al. 2021). Otthonra kiadható okoseszközökkel is vizsgálható mindkét fél aktivitása, viselkedésük, alvás-ébrenlét mintázatuk szinkronizációja (Woods et al. 2020). Párhuzamos epigenetikai, bél-mikrobiom vizsgálatokat is érdemes elindítani, mert az azonos élettel miatt hasonlóságok várhatók (Coelho et al. 2018; Wang et al. 2020). A szőr krónikus stressz vizsgálatára alkalmas, érdekes lenne a gazda hajszálaiban mérhető kortizolt összevetni a kutyáéval (Wright et al. 2015; Packer et al. 2019).

Irodalomjegyzék

- Coelho LP, Kultima JR, Costea PI, et al (2018) Similarity of the dog and human gut microbiomes in gene content and response to diet. *Microbiome* 6:72. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0450-3>
- Gunde E, Czeibert K, Gábor A, et al (2020) Longitudinal Volumetric Assessment of Ventricular Enlargement in Pet Dogs Trained for Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Studies. *Vet Sci* 7:127. <https://doi.org/10.3390/vetsci7030127>
- Jayawardene W, Huber L, McDonnell J, et al (2021) 'Tracking Together'—Simultaneous Use of Human and Dog Activity Trackers: Protocol for a Factorial, Randomized Controlled Pilot Trial. *Int J Environ Res Public Health* 18:1561. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041561>
- Marx A, Lenkei R, Pérez Fraga P, et al (2021) Age-dependent changes in dogs' (*Canis familiaris*) separation-related behaviours in a longitudinal study. Submitted. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2004.08.018>
- Muñana KR, Nettifee JA, Griffith EH, et al (2020) Evaluation of a collar-mounted accelerometer for detecting seizure activity in dogs. *J Vet Intern Med* 34:1239–1247. <https://doi.org/10.1111/jvim.15760>
- Packer RMA, Davies AM, Volk HA, et al (2019) What can we learn from the hair of the dog? Complex effects of endogenous and exogenous stressors on canine hair cortisol. *PLoS One* 14:e0216000. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216000>
- Sándor S, Tátrai K, Czeibert K, et al (2021) CDKN2A gene expression as a potential aging biomarker in dogs. *Front Vet Sci* 8:348. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2021.660435>
- Smit I, Szabo D, Kubinyi E (2019) Age-related positivity effect on behavioural responses of dogs to human vocalisations. *Sci Rep* 9:20201. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56636-z>
- Turcsán B, Wallis L, Berczik J, et al (2020) Individual and group level personality change across the lifespan in dogs. *Sci Rep* 10:17276. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74310-7>
- Urfer S, Darvas M, Keene D, et al (2020) Amyloid beta-42 Levels in Companion Dog Brains Correlate with Age and Cognitive Function. *Innov Aging* 4:887–887. <https://doi.org/10.1093/geroni/igaa057.3273>
- Urfer SR, Kaeberlein TL, Mailheau S, et al (2017) A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs. *GeroScience* 39:117–127. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9972-z>
- Wallis LJ, Range F, Kubinyi E, et al (2017) Utilising dog-computer interactions to provide mental stimulation in dogs especially during ageing. In: *Proceedings of the Fourth International Conference on Animal-Computer Interaction*. ACM, New York, NY, USA, pp 1–12
- Wang T, Ma J, Hogan AN, et al (2020) Quantitative Translation of Dog-to-Human Aging by Conserved Remodeling of the DNA Methylome. *Cell Syst* 11:176-185.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.06.006>
- Wernimont S, Thompson R, Mickelsen S, et al (2018) Use of Accelerometer Activity Monitors to Detect Changes in Pruritic Behaviors: Interim Clinical Data on 6 Dogs. *Sensors* 18:249. <https://doi.org/10.3390/s18010249>
- Woods HJ, Li MF, Patel UA, et al (2020) A functional linear modeling approach to sleep–wake cycles in dogs. *Sci Rep* 10:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79274-2>
- Wright KD, Hickman R, Laudenslager ML (2015) Hair Cortisol Analysis: A Promising Biomarker of HPA Activation in Older Adults: Figure 1. *Gerontologist* 55:S140–S145. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu174>

Budapest, 2021. március 29.



Dr. Kubinyi Enikő
eniko.kubinyi@ttk.elte.hu