



Opponensi vélemény

Dr. Lőrincz László Magor: Fiziológiás és pathológiás állapotfüggő agyi aktivitások mechanizmusai

című, az MTA doktora címért benyújtott értekezéséről

Az MTA doktori fokozat elnyerésére benyújtott értekezés a Jelölt PhD fokozat megszerzését követő nagyjából 15 év eredményeit tartalmazza. Dr Lőrincz László Magor doktori értekezése összesen 107 oldal, amelyben 20 oldalnyi az irodalom jegyzék, valamint 80 ábrát is tartalmaz. Jelölt a disszertációt magyar nyelven nyújtotta be, amelynek alapját 11 saját publikáció képezi (a téziszüzetben 12 publikáció), ezek mindegyike nemzetközileg rangos folyóiratban jelent meg. A disszertáció alapvetően az agykéreg és a talamusz relációjában vizsgálja az ideghálózatok működését, s ezen belül az egyes idegsejtek tüzelési aktivitását a különböző stimulus paradigmákban és farmakológiai ágensek hatásának függvényében. Így a talamusz mellett betekinthetünk a szaglógagy aktivitására és a laterális hipotalamuszra ható kolinerg- és szerotoninerg modulációs hatásokba is.

Formai észrevételeim a disszertáció tekintetében:

Az Eredmények fejezet egyben Következtéseket is tartalmaz, s ennyiben eltér a hagyományos szerkezeti felosztástól. A Megbeszélés (diskusszió) fejezet helyett egy Összefoglaló fejezetet találunk, ami igazából az eredményekből levonható következtetéseket tartalmazza és kevésbé felel meg egy tömör összefoglalónak. A disszertáció nyelvezete érthető és a szöveg viszonylag kevés gépelési hibát tartalmaz, kivétel az intrinszik szó, amely mindenhol rosszul van írva. Az ábrák jól szerkesztettek, informatívak és szemre is tetszetős.

A Célkitűzések fejezetben a 2. és 3. kérdés szerintem összevonható lett volna, mert lényegében mindkettő az alpha-oszcillációra vonatkozik. Ugyanitt a 6. és 7. kérdés a szerotoninerg rendszer modulációjára vonatkozik a szaglókéreg (6.), illetve a laterális hipotalamusz vonatkozásában. Ennek a kérdéskörnek a háttérének a megvilágítására mindössze három mondatot szánt a Bevezetésben. Ezt aránytalanul kevésnek tartom.

Szakmai észrevételek:

Nagyon előremutató, hogy a disszertációban felsorolt kutatási témákban Szerző több kísérleti állatfajt is használt, ami hozzájárulhat a következtetések általános érvényesítésére. Ezen kívül fontosnak tartom hangsúlyozni, hogy a bemutatott eredmények jelentős része *in vivo* preparátumból származik. Külön kiemelő a közel éber állapotban, vagyis altatás nélküli állapotban lévő kísérleti állatok alkalmazása. Az ilyen körülmények során szerzett megfigyelések rendkívül

értékesek, mert az idegrendszer természetes állapotát (befolyásmentes) tükrözik és annak megértéséhez vihetnek közelebb.

A disszertáció anyagában használt módszerek közül kiemelném az intracelluláris elvezetés jelentőségét, ami jelenleg az egyik legpontosabb mérési módszer az idegsejtek felszínére érkező serkentő és gátló bemenetek elkülönítésére és a membrán potenciál valós idejű megfigyelésére. Hozzá kell tenni azonban, a módszer számos előnye mellett egyik gyenge pontja, hogy a távoli, azaz a distalis dendritágakon történő eseményekről sajnos keveset, vagy egyáltalán nem tud feltárni (pedig hatalmas igény van rá).

Az intracelluláris elektrofiziológiai technika és a kombinációban történő egyéb technikai alkalmazások tekintetében Lőrincz László Magornak kitűnő iskolái voltak mind itthon, mind külföldön. Máig kiváló kutatócsoportokkal tart fenn gyümölcsöző tudományos kapcsolatot. Igényes és jól kidolgozott kísérleteiben Jelölt bizonyította, hogy nincs híján innovációs képességben.

A disszertáció gondolatébresztő kísérleteivel kapcsolatban szeretnék néhány kérdést feltenni:

- 1) A GAERS egereken végzett kísérletekben az ébrenlét alatt aktív nRT neuronok milyen egyéb tulajdonságukban különböztek az ébrenlét alatt inaktívaktól? Kortikális bemenetük receptor típusa, vagy valamilyen huzalozási különbség megfigyelhető volt-e?
- 2) A kisüléssorozatos talamo-kortikális neuronokat kevésbé találták fontosnak az absence epilepszia iktogenezisében, amiből arra következtettek, hogy az nRT aktivitás az, ami szinkronizálja a TC neuronok aktivitását. Csakhogy az nRT-ba adott T-típusú csatorna blokkoló mindössze 50%-ban volt hatásos. Tudna-e Jelölt erre esetleg valami magyarázatot adni?
- 3) Az optogenetikai kísérletekkel kapcsolatban szeretném felvetni, hogy a lézertény által aktivált neuronok tekintetében többféle hatással lehetne számolni. Jó példa erre a disszertációban is érintett szerotoninerg raphe magok, amelyek neuronjairól régóta ismert, hogy szerotonin mellett GABA-t is tartalmaznak, még hozzá ugyanabban a sejtben. Vagyis az ilyen idegsejt aktiválása egy combo szinaptikus hatással járhat (co-transzmisszió), nem is beszélve a sokféle lehetséges modulátor hatású molekuláról. Ennek fényében az optogenetikai kísérleti eredményeket, és nem csak a jelölt kísérleteire utalok, célszerű lenne árnyaltabban értékelni. Kérdésem, mi a Jelölt véleménye ezzel kapcsolatban, különösen az aPC megfigyelt diverz hatással kapcsolatban?
- 4) Az 57. ábrán bemutatott idegsejt rekonstrukciók sajnos nem látszanak jól. Érdeklődöm, hogy milyen típusú neuronokról van szó, azaz melyik morfológiai kategóriába helyezhetők el? Az "azonosítatlan" kategória mire utal, fiziológiai, morfológiai, esetleg egyéb szempontra?
- 5) A disszertáció 41. oldalán a következő mondat található: "bizonyos körülmények között egyetlen sejt is képes a proximális neuronhálózat globális aktivitását befolyásolni, és ez a jelenség sejtspecifikus." A disszertációban nincs azonban megadva, hogy hány megfigyelésen alapul az általánosítás. További kérdésem, más agyterületen is van ehhez hasonló, tehát egyetlen idegsejt aktivitásától függő, ugyanakkor globálisan mérhető változás (pl. mezőpotenciál, EEG)?

Rátérve bírálatom utolsó részére megállapítom, hogy a benyújtott disszertáció több eredeti megfigyelést tartalmaz. Bírálóként az alábbi megfigyeléseket fogadom el a jelölt eredeti tudományos eredményeinek:

- 1) A talamo-kortikális hálózat CGL és EEG alpha-oszcillációban játszott szerepét igazolták. Intracelluláris elvezetéssel sikerült összefüggést találni az alpha-oszcillációk keletkezése és a magas küszöbű és kisüléssorozatú aktivitást mutató talamikus sejtek között.
- 2) A vizuális talamo-kortikális sejtek az aktív ébrenlét alatt, ezzel szemben a lokális interneuronok a nyugodt ébrenlét alatt aktívabbak. Ezt az állapotfüggést a kortikális visszacsatolás nagymértékben befolyásolja, ami kihatással lehet a vizuális információ transzferre.
- 3) A talamo-kortikális primer relémagok *in vitro* körülmények alatti jellemzően ún. infralassú oszcillációja egy ATP-függő K⁺ csatornától függ, ami az asztrociták közreműködését feltételezi az infralassú oszcilláció kialakulásában.
- 4) Optogenetikai kísérletekben megfigyelték, hogy a szaglókérgben a szerotoninerg input a spontán aktivitást drasztikusan csökkenti és differenciáltan hat a principális neuronokra és az interneuronokra.
- 5) Kimutatták, hogy absence epilepsziában a túske-hullám kisülések fokozásában kimagasló szerepe van az agykéregből származó előrecsatolt talamikus gátlásnak, de esetenként talamikus intrinszik mechanizmusok sem zárhatók ki az iktális aktivitás generálásában.

Bírálatomat azzal zárom, hogy elismeréssel adózom az elért izgalmas eredményekért. Véleményem szerint Dr. Lőrincz László Magor munkássága jelentősen hozzájárult az emlős agy működésének jobb megismeréséhez, mind normál, mind kóros esetben. Megfigyelései és azok értelmezése szerves részét képezik annak folyamatnak, ami szükséges előfeltétele bármiféle gyógyászati célú terápia, biológiailag realiztikus prosztézis, vagy működési algoritmus kidolgozásának.

Örömmel állapítom meg, hogy Dr. Lőrincz László Magor nemzetközi szinten is magas színvonalú tudományos munkájával hozzájárult a központi idegrendszerrel szerzett ismereteink bővüléséhez. Ebből a munkából született doktori értekezését, a fent ismertetett kritikai észrevételeim figyelembe vételével, nyilvános megvitatásra javaslom, s elfogadását melegen támogatom.

.....
Dr. Kisvárday Zoltán
Tudományos tanácsadó
az MTA doktora

Debrecen, 2023. november 13.