



Opponensi vélemény

Dr. Pál Balázs Zoltán: Ioncsatornákon és gliasejteken keresztül érvényesülő neuromodulációs mechanizmusok hatása az idegrendszeri excitabilitásra

című, az MTA doktora címért benyújtott értekezéséről

Az MTA doktori fokozat elnyerésére benyújtott értekezés Dr Pál Balázs Zoltán PhD fokozatának (2004) megszerzését követő 20 év eredményeit tartalmazza. A 150 oldalas magyar nyelven írt értekezésben 25 oldal a bevezetést, 15 oldal a módszertani leírás, 42 oldalnyi eredmények ismertetése és 22 oldal a megbeszélés. Mindez kiegészül 1 oldalnyi összefoglalással és 35 oldal irodalmi hivatkozás jegyzékkel. A disszertáció érthetőségét 55 többségében színes ábra segíti, amelyek igényesen vannak összeválogatva. Említésre méltó, hogy a szövegszerkesztés szinte hibátlan.

A disszertáció alapját 15 saját publikáció képezi, ezek mindegyike nemzetközileg rangos folyóiratban és a PhD megszerzése utáni időszakban jelent meg. Az említett közlemények közül a Jelölt 3-ban első szerző, 11-ben utolsó szerző, és egyben társszerző, ezekre a közleményekre együttesen 379 független hivatkozást kapott a disszertáció beadásának idejéig.

Észrevételeim a disszertáció tekintetében:

A disszertációban bemutatott kísérletek mindegyike nagyszerűen kivitelezett, logikusan átgondolt és megfelelő részletességgel illusztrált. Témáját tekintve az idegrendszer fejlődéstanilag legrégebbi részeinek, így a szaglóhám érzéksejtjeit és az agytörzs egyes sejt típusait vizsgálja többféle szignalizációs mechanizmus szempontjából, főként elektrofiziológiai és farmakológiai módszerek használatával. A disszertációban említett munkák egyik fontos célja volt, hogy az idegsejtek egymásra ható működésének beható vizsgálata mellett, hangsúlyt fektessen a glia és idegsejtek közötti interakciók megismerésére, elsősorban a transzmitterek és azok receptorainak szempontjából. Végtelenül nehéz téma, akár anatómiai szempontból, akár a funkciókat kialakító molekuláris szempontból is nézve. Ez utóbbit jól jelzi, hogy a rövidítések jegyzékében 106 akroníma szerepel, többségében molekulák, hatóanyagok, receptor agonisták, vagy antagonistákat takarnak. Ebből is látszik, hogy igen sokrétű témáról van szó, amelyekben a fiziko- kémiai hatások meghatározó jelentőségűek. Nem is meglepő ezért, hogy a disszertáció elolvasása után egy egységes és könnyen emészhető összkép az agytörzs vizsgált strukturáinak működése tekintetében NEM alakult ki bennem. De ez a realitás. Mellesleg, a disszertáció és egyéb agy kutatási eredmények is elgondolkoztatnak, sőt, kétségeket támasztanak bennem, hogy feltárható-e és megérthető-e teljes mélységében, miképpen működik az agy.

A disszertáció alapján a Jelölt nagyon gazdag kísérleti repertoárral rendelkezik és világosan kivehető az alkalmazott technikákból, hogy igyekszik a tudomány kérdéseinek megfelelő legmodernebb eljárásokat alkalmazni (patch-clamp technika egysejt jelöléssel ötvözve, genetikailag módosított (transzgén) állattörzsek alkalmazása, az opto- és chemogenetikai módszer igénybevétele a célzott és szelektív sejt aktiváció érdekében, vírusok és plazmidok által kódolt fehérjék kísérleti felhasználása, farmakológiai ágensek (agonisták és antagonisták) felhasználása a minél pontosabb molekuláris háttér megismerése céljából, viselkedési tesztek a kísérleti állatokon, valamint humán preparátummal történő összehasonlító vizsgálatok kivitelezése.

Talán annyit említenék meg, és ezt nem pejoratív szándékkal teszem, hogy a disszertáció témakörét előrendő lett volna az agytörzsi eredményekre és a glia sejtek tanulásra vonatkozó eredményeire korlátozni, ami a disszertáció téma-alapú koherenciáját még hangsúlyosabbá tette volna.

A disszertáció kísérleteivel kapcsolatban szeretnék néhány gondolatébresztő kérdést feltenni:

- 1) A disszertációban elsősorban egereket használtak vad és génmódosított törzseket. Más állat fajokban végeztek-e hasonló vagy azonos típusú összehasonlító vizsgálatokat?
- 2) Vékony szelet *in vitro* preparátumok (200 μm vastag) kétségtelenül előnyösek a fenntarthatóság szempontjából, de minél vékonyabb a szelet annál jobban megfosztott az oda érkező idegrostoktól. Az ilyen preparátumból származó eredmény interpretálása során figyelembe vették-e a depriváltságot?
- 3) Nagyon elegáns és előremutató paradigmának tartom a kettős elvezetést ugyanabból a sejtől. Sajnos a kettős elvezetés technikai nehézsége miatt ritkán találkozni vele még *in vitro* kísérletekben is. Kérdésem, a szómától mi volt a legnagyobb távolság sikeres páros méréssel és mi a leginkább limitáló tényező?
- 4) A kísérleti eredmények egyik feltűnő tulajdonsága, hogy szinte valamennyi modulációs hatás kevert eredményt adott, amiről a Jelölt úgy fogalmaz, pl. "A PPN kolinerg neuronjai membránsajátságait tekintve nem képeznek homogén populációt" (67. oldal). Másik példa, "...a CB1 receptor aktivációra bekövetkező háromféle neuronális válasz sajátságait vizsgáltuk.." (73. oldal), és még legalább 3 további példát sorolhatnék fel. Tipikusan, vannak idegsejtek, amelyek aktivációt mutatnak, vannak, amelyek szupresszálódnak, és vannak, amelyek nem reagálnak (változatlan membrán potenciál). Mi a véleménye a Jelöltnek a válaszok diverzitásával kapcsolatban?
- 5) Az optogenetikai kísérletekkel kapcsolatban szeretném észrevételezni, hogy a lézerefény által aktivált neuronok tekintetében többféle hatással lehetne számolni. Jó példa erre a disszertációban is érintett astrocita optogenetikai aktivációja, amely mGluR-függő depolarizációt és hiperpolarizációt is kiváltott. Ennek fényében az optogenetikai kísérleti eredményeket célszerű lenne árnyaltabban értékelni. Kérdésem, mi a Jelölt véleménye a megfigyelt diverz hatással kapcsolatban?
- 6) A glutamát receptorokkal kapcsolatos SIC (slow inward current) jelek mennyiben feleltethetők meg, illetve hozhatók párhuzamba az LTP/LTD jelenségével? Továbbá, kijelenthető-e, hogy a SIC hiánya emberben, tipikusan 70 év után, a tanulási képesség radikális csökkenését, netán megszűnését jelenti?

7) A disszertáció komplex eredményeinek tükrében kíváncsi vagyok a Jelölt véleményére a formátio retikuláris összetettségével kapcsolatban. Az agytörzs jelentős része a formátio reticuláris, amelynek neve is tükrözi, hogy összeköttetései nem mutatnak jól azonosítható egységeket, mint pl. a hippocampusban, striátumban. Változott-e ez kép az utóbbi időben, láthatók-e szerveződési stratégiák, akár morfológiai, akár funkcionális, akár molekuláris szempontból?

8) Miért esett Jelölt jövőbeni kutatási fókuszába a PSP szindróma?

A megválaszolandó kérdések után megállapítom, hogy a Dr Pál Balázs Zoltán MTA doktori disszertációja eredeti megfigyelésekben gazdag, amelyek közül az alábbiakat tartom, s egyben fogadom el eredeti tudományos eredménynek:

1) Az M-áram a kolinerg, azon belül a muszkarinerg moduláció egy fontos szereplője, amely hatékonyan képes befolyásolni a PPN sejtek tüzelési sajátságait különös tekintettel a szomszédos sejtek szinkronizációját, tehát populáció aktivitásban betöltött szerepét.

2) Az M-áramér felelős ioncsatorna KCNQ4 nevű alegységének hiánya heterogén változást okoz számos agytörzsi neuron típus membrán tulajdonságaiban és számos élettani funkcióban, így a cirkadian ritmus szabályozásában és a startle reflex (Moro-reflex) tekintetében.

3) Kimutatták, hogy az M-áramot kifejező szerotonin tartalmú idegsejtek topográfiai eloszlása különböző a raphe magokban.

4) Megállapították, hogy a PPN idegsejtjeire történő diverz neuromodulációs hatások egy része asztrociták aktivációjának mértékétől és időzítésétől függ.

5) Az asztrocita-függő neuronális aktiváció tanulási folyamatokra is hat és életkorral csökken, sőt időskori humán preparátumban meg is szűnik.

Bírálként azzal zárom mondandóm, hogy gratulálok az elért izgalmas eredményekért. Dr. Pál Balázs Zoltán kutatásai jelentősen hozzájárultak tisztázni az emlős agy ezen ősi részeinek komplex működését. Megfigyelései és azok értelmezése szerves részét képezik annak folyamatnak, ami mindennemű gyógyászati célú alkalmazás előfeltétele, legyen az hatóanyag, terápia, vagy biológiailag realizisztikus megoldása egy problémának.

Elismeréssel állapítom meg, hogy Dr. Pál Balázs Zoltán MTA doktori címre benyújtott disszertációja új adalékokkal járul hozzá a központi idegrendszerrel szerzett eddigi egyetemes tudáshoz. A doktori értekezést változatlan formában nyilvános megvitatásra javaslom, s az MTA doktora cím elnyerését támogatom.

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

Debrecen, 2024. június 13.