



SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató
Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

Bírálat Gaszner Balázs doktori mű

Gaszner Balázs a stresszválasz és a hangulatzavarok háttérében álló neuropeptiderg mechanizmusokat vizsgálta rágcsló modellekben. Kutatómunkáját a Pécsi Tudományegyetem Anatómiai Intézetében végezte. Évek óta saját munkacsoportot vezet, PhD hallgatói sikerrel védték meg fokozatukat az elmúlt években. Gaszner Balázs az intézet docense, a kutatómunka mellett kiemelkedő oktatási tevékenységgel járul hozzá Magyarország orvosképzéséhez.

A téma aktualitása kiemelkedő: a XXI. századi civilizációs társadalom, a felgyorsult életritmus, a személyre nehezedő információtömeg, a túlzó elvárásokat mutató és követelő, sokszor virtuális környezet növeli a krónikus stresszben eltöltött óráink számát, a hangulatzavarokkal küzdők száma nő. Terjedelmes munkáról van szó: az irodalomjegyzéket nem számítva is 260 oldalas mű kerül az olvasó kezébe. Szerkezete arányos, 30 oldalas bevezetést 20 oldalas módszertani leírás követ. Az eredmények terjedelme 120 oldalával kiemelkedő, melyet 40 oldalas diszkusszió zár a függelékek előtt. Több mint 600 hivatkozásra támaszkodik. A szerkezetből és az arányokból látható, hogy a munka rengeteg eredményt, kiemelkedő saját munkásságot tartalmaz. A mű íve szép: egy kezdeti, az Edinger-Westphal-féle mag stresszadaptációban betöltött szerepének vizsgálata után a tizenöt éves munka a stresszadaptációban résztvevő más területekre is kiterjed, melyekben stresszmodelleket alkalmaz és fejleszt ki, különböző életkorokat vizsgál, végül a neurodegeneratív betegségekben is jelentkező hangulatzavarokra is kiterjeszti megfigyeléseit. Az eredmények 12 eredeti közleményen, egy lektorált könyvfejezeten és egy összefoglaló publikáció anyagán alapszik, melyekre alapozva öt PhD disszertáció is született.

A bevezetőben megismerhetjük a stressz és a homeostasis viszonyát, főbb mechanizmusait, a stresszválaszt befolyásoló tényezőket, melynek során az alapvető (száz vagy több mint százéves) munkák mellett a legújabb hivatkozások is megjelennek. A fiziológiai stresszorok mellett a neurogén, érzelmi vagy pszichológiai stresszorok csoportjára fordít különös figyelmet, melyek vizsgálódásainak alapját képezik. Ismerteti a sejtszintű stresszválasz neuromorfológiai megjelenítésének lehetőségeit (Ap1, Fos, CRH expresszió). Elemzi az életkori sajátosságokat, különös tekintettel fiatalkori/juvenilis időszakra (anyai gondoskodás hiánya, fiatalkori bántalmazás), melyre állatkísérletes modellt mutat be. Kitér a genetikai háttér jelentőségére, valamint a legmagasabb szintű előagyi szabályozás (prefrontalis kéreg, hippocampus, amygdala) jelentőségére. Ezután részletesen ismerteti az agytörzsben található peptiderg központokat, melyek a stresszel kapcsolatos reakciókban és energiaegyensúly szabályozásban vesznek részt, itt már saját első eredményeire utal vissza, lépésről lépésre vezeti fel munkatervét. Ehhez kapcsolódva ismerteti a hangulatzavarok neuroanatómiai háttérét, a monoamin és neurotrophin elméleteket, a genetikai és környezeti háttér jelentőségét, érthetően felvezetve ezzel a munkájában központi szerepet játszó három találat állatmodell szükségességét és validitását. A hangulati betegségek neurodegeneratív elváltozásokhoz való kapcsolatát a Parkinson-kórral kapcsolatban ismerteti, felvezeti egyúttal az

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 58.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.

E-mail: titkarsag.ana@med.semmelweis-univ.hu

Tel.: (06-1) 459-1500/53600

semmelweis.hu/anatomia





SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató

Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

Edinger-Westphal-féle mag peptiderg neuroncsoportjának érintettségét. A Bevezető azon túl, hogy sikeresen ismerteti meg az olvasót a mű eredményeiben taglaltakkal, olvasmányos, jól érthető, értékes témaköri összefoglaló.

A Célkitűzések világosak. *i)* PACAP génkiütött állatok akut és krónikus stresszadaptációját vizsgálja; *ii)* létrehozza és validálja a három találat elmélet állatmodelljét (genetikai predispozíció, epigenetikai hatású korai averzív életesemény majd környezeti stressz); *iii)* az adaptációs készséget és dinamikát nyolc különböző életkorban vizsgálja; *iv)* az Edinger-Westphal-féle mag neuropeptiderg részének szerepét kutatja a stressz alatti adaptáció energetikájában; végül *v)* utóbbi rendszer szerepét kutatja a Parkinson-kórhoz kapcsolódó hangulatzavarokban.

Célkitűzéseit széles eszköztárral vizsgálja. Patkányok mellett génmódosított egértörzseket (PACAP KO és TRPA1 KO) használ, akut és krónikus stresszmodelleknek veti őket alá, vizsgálja az anyai depriváció jelenségét az általa megalkotott három találat elmélet részeként. Precízen és szemléletesen írja le és ábrázolja a három találat elmélet állatmodelljét. Több viselkedési és mozgáskoordináció tesztet ismertet kellő részletességgel (light-dark box, marble-burying, open field, tail suspension, forced swim, rotarod performance, cukorpreferencia tesztek, Parkinson-kór rotenon modell). A mechanizmust is taglalva írja le az alkalmazott műtéti beavatkozásokat: célzott neuron ablációt végez leptin-szaporin stereotaxiás beadásával, krónikus intracerebrális kanült implantál az Edinger-Westphal féle mag energiaegyensúly szabályozásban vitt szerepének vizsgálatához, retrográd transzneurális vírus jelölést alkalmaz zsírszövetből. Az anyagcsereváltozásokat metabolikus kamrákban detektálja, itt végzi el metabolikus és hőszabályozási méréseit. Szövettani feldolgozásait standard immunohisztokémiai és in situ hybridizációs, RNA scope módszerekkel végzi, a preparátumokat fénymikroszkóppal, confocalis laser scanning microscoppal vizsgálta. Többféle RNS mérést alkalmaz (PCR, RT-qPCR, TaqMan RT-qPCR), a hormonszintek meghatározásához RIA vizsgálatot végzett. Az állatkísérleteken túl a Palkovits Miklós professzor által vezetett Humán Agybankra támaszkodva emberből származó agyszövetmintákat is vizsgál. A statisztikai vizsgálatok leírása rövid, de kellő részletességű, többféle próbát alkalmazott (Mann-Whitney-féle U próba, Shapiro-Wilk teszt, Bartlett Chi-négyzet próba, ANOVA és MANOVA Fisher vagy Tukey-féle post hoc tesztekkel, Spearman-féle korrelációanalízis).

Az Eredmények fejezet a génmódosított egértörzsek vizsgálatával kezdődik. Az FST, OFT, LDT és Marble-burying teszt eredményekre és c-fos aktivációs analízisre alapozva megállapítja, hogy a PACAP KO állatok csökkent szorongásúak, kisebb stresszválaszt adnak, genotípus főhatást és stressz x genotípus interakciót az amygdala és nucl. paraventricularis területén azonosítottak. CVMS modellben – szemben a vad típusú állatokban megfigyelttel – a PACAP KO állatok nem fogytak, imipramin kezelés után – mely vad típusúakban a fogyást nem volt képes megállítani – még híztak is. Ezeket az eredményeket párhuzamosan végzett szérumszint hormon értékek és a mellékvese testtömegarányos mérésével támasztja alá. Fenti eredményekkel összecseng, hogy a CVMS növelte depressziószerű viselkedés (FST-ben) PACAP KO állatokban elmaradt, melyet a cFOS aktiválta sejtszám növekedésének elmaradása (hippocampusban, centralis amygdalában és a BNST-ben,

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 58.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.

E-mail: titkarsag.ana@med.semmelweis-univ.hu

Tel.: (06-1) 459-1500/53600

semmelweis.hu/anatomia





SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató

Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

valamint a PVN hypothalamiban, a lateralis septumban és a középagyi periaqueductalis szürkeállományban) is igazol. Kiemeli, hogy hasonló változásokat azonosított az Edinger Westphal féle mag neuropeptiderg részében is. A BNSTov területén a CRH-immunoreactiv idegsejtek valamint az Edinger-Westphal-féle mag UCN1-immunoreactiv idegsejtek cFos expresszióját is megvizsgálta fenti kísérleti paradigmákban, és PACAP KO egerekben hasonló – ti. az aktivitás elmaradását – eredményeket talált; a szerotoninerg sejtek KO állatokban való nagyobb száma CVMS hatására eltűnt.

Mivel számottevő TRPA1 mRNS-t az Edinger-Westphal-féle magon belül csak az UCN1-tartalmú sejtekben azonosított, CVMS vizsgálatait TRPA1 KO egerekre is kiterjesztette. A már korábban is alkalmazott viselkedési tesztekkel kimutatta, hogy a TRPA1 KO egerek depressziószerű viselkedést mutatnak, melyet a CVMS nem változtat meg, és mindez anhedoniával párosul (édes íz preferencia teszt). CVMS hatására az Ucn1 expresszió növekedése – a vad típusú állatokban megfigyeltektől eltérően – TRPA1 KO egerekben elmarad. Kísérleteinek emberi vonatkozásait veti fel, amikor öngyilkosságban elhunytak mintáiban alacsonyabb TRPA1 mRNS szintet mutat ki.

A munka kiemelkedő fejezete, amikor depresszió három találat elmélet egérmodelljének kifejlesztését és validálását mutatja be. A hím PACAP WT, HZ és KO egerekben, amelyek eltérő minőségű anyai gondoskodásban részesültek (AFR, MS15 vagy MD180), majd CVMS-nek tettek ki, a plazma kortizol szintek bizonyították a CVMS hatékonyságát. Az összetett, rengeteg adatot tartalmazó, és már az olvasáshoz is megfeszített figyelmet igénylő, fentiekhez identikus viselkedési és immunhisztokémiai kísérlet megállapítása, hogy a három találat hipotézisben a paradigmák kombinációja segíthet egerekben depresszióhoz hasonló állapotot előidézni. Mindezekon túl a prefrontális kéregben és VTA-ban végzett cFos és hisztonfehérje immunhisztokémiai vizsgálatok további bizonyítékot szolgáltatottak a modell működőképességére, az anyai megvonás jelentőségére és a fluoxetin hatásosságára a kísérletekben.

A következő részben a szerző a stresszadaptáció életkorfüggő változásait vizsgálja. Megállapítja, hogy az akut restraint stressz valamennyi életkorban kortizolszint emelkedést okoz, melyet az amygdalában a cFos expresszió növekedése követ, bár utóbbi fiatal állatokban a magasabb bázis cFos expressziós érték miatt statisztikailag nem jelentős különbség. Hasonló megállapítást tesz a BNST területén, míg a hypothalamus paraventricularis magjában csak a bazális cFOS aktivitás tekintetében nem talál életkortól való függést, de a stressz korral nem csökkenő aktivitás növekedést eredményez. Hasonlóan vizsgálja az Edinger-Westphal magban és a raphe magokban fellépő változásokat is. Elegáns kísérlet, amikor a stresszadaptáció szabályozásában semleges szerepet játszó területként a primer somatosensoros kérget használja. A IV. rétegben talál aktivitás növekedést – a bajuszszőrök restraint stress során történő ingerületbe kerülését látja emögött. A IV. réteg valóban a specifikus afferensek beérkezési helye; a biogén aminerg beidegzés pedig valóban nem erre a rétegre korlátozódik. A FOSB aktiváció vizsgálatát már nemcsak az akut, hanem elsősorban a krónikus stresszben kutató elváltozások felismerése végett alkalmazza. Az akut stressz okozta emelkedések nem olyan szembeszökőek, mint cFos aktiváció esetén, míg a krónikus

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 58.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.

E-mail: titkarsag.ana@med.semmelweis-univ.hu

Tel.: (06-1) 459-1500/53600

semmelweis.hu/anatomia





SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató

Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

stressz okozta változásokat ugyanakkor statisztikailag is megbízhatóan jelzi. A korfüggő FOS immunoreaktivitásokra támaszkodva elvégzi a CRH-tartalmú neuronok korfüggő stresszreaktivitását is elvégzi. Megállapítja, hogy az aktivált hypothalamicus CRH-tartalmú sejtek száma az életkorral csökken, de csak akut - és nem krónikus - stresszben.

Az eredmények fejezet negyedik alfejezete az Edinger-Westphal magot mint a stresszadaptáció energetikájában szerepet játszó központot vizsgálja. Kapcsolatot mutat ki a melanocortin rendszer és a mag között, melyet az UCN1-tartalmú sejtek MC4R tartalmával indokol. Megállapítja, hogy a sejtek egynegyede érintkezik alpha-MSH-, tizede pedig AgRP-immunoreaktív végződésel. Ezért táplálékmegevonással kapcsolatos kísérleteket végez, jelentős sejtaktivációt és jelzenitáshnövekedést azonosít az immunoreaktív rostokban. Állandó kanült alkalmaz, hogy farmakológiai kísérlettel is bizonyítsa az UCN1 sejteken azonosított MC4R receptorok funkcionalitását, a rendszer működését. Hasonló kísérletben vizsgálja az alpha-MSH táplálékfelvételt, egyszersmind az alapanyagcserét és testhőmérsékletet is alakító hatását. További kísérletében már a hosszútávú energiaraktárak állapotának és az Edinger-Westphal féle mag kapcsolatát figyeli, neuronális kapcsolatot térképez fel, megállapítja, hogy a mag UCN1 tartalmú neuronjai leptinreceptorokat hordoznak, melynek funkcionalitását fluorophorral konjugált leptinkötési reakcióval bizonyítja, és immunhisztokémiai (jelzenitáshnövekedési mérés) azonosítja a STAT3 jelátviteli útvonal aktiválódását leptinkezelés után. Saporin-konjugált leptin alkalmazásával szelektíven tudja kiirtani a mag leptin receptor tartalmú UCN1 sejtjeit, mely a fehér- és barna zsírszövet felszaporodásához vezet, tisztázza a folyamat Ucp1 és Adrb3 mediálta jelátviteli függését – ezzel a vizsgált idegsejtek effektor hatását bizonyítja. Kimutatja, hogy az ablatio a testtömeg és a táplálékfelvételi paramétereket nem befolyásolja, de átmenetileg csökkenti a légzési hányadost és az oxigénfogyasztást.

Az Eredmények utolsó alfejezete az Edinger-Westphal-féle mag szerepét a Parkinson-kórhoz társuló hangulatzavarban vizsgálja. A széles körben alkalmazott rotenon kezeléssel túl helyi, sejt-specifikus ablatióval is megerősíti eredményeit. Súlyos mozgászavart (csak rotenon kezeléssel) és megnövekedett szorongási szintet állapít meg, melyet szervi elváltozások (megnövekedett mellékvese tömeg és csökkent thymus tömeg) és a hypothalamo-hypophysealis tengely krónikus aktivitása kísér. Kimutatja, hogy a systemasrotenon kezelés a substantia nigra dopaminerg sejtjei mellett az Edinger-Westphal féle mag peptiderg neuronjait is károsítja.

Általában elmondható, hogy az Eredmények rendkívül sok adatot tartalmaz, melyet bőséges ábraanyag illusztrál. A képalakítás jó minőségű, a megfigyelések és mérések azokon biztonságosan elvégezhetőek voltak.

A Diskusszió összeveti eredményeit a szakirodalomban talált korábbi megfigyelésekkel. Nem könnyű olvasmány, sok helyen az eredmények újbóli felsorolása történik, melyre ráerősít az Eredmények fejezettel való szándékolt szerkezetazonosság. Több kérdést megfogalmaztam a Diskusszió fejezetben leírtakkal kapcsolatban is, melyek elsősorban erős megfogalmazásokat érintenek.

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 58.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.

E-mail: titkarsag.ana@med.semmelweis-univ.hu

Tel.: (06-1) 459-1500/53600

semmelweis.hu/anatomia





SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató

Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

Kérdések:

Az ismertett neuronális és neurohumoralis stresszrutak mellett a volume transmissioval közvetített lehetőségek egyre nagyobb figyelmet kapnak. Jelölt eredményei összefüggésbe hozhatók-e ilyen mechanizmusokkal?

A vizsgálatok csak hím egyedeken történtek. Van-e adat arra nézve, hogy nőstények stressz adaptációs válaszai kifejezetten a vizsgált rendszerben a hímeiktől eltérően alakulnának? A vizsgált területek receptor mintázata eltér-e hímegekben és nőstényekben?

Szokatlan megfogalmazás: „alpha-MSH és AgRP ir idegrostok közelítik meg az EWcp/UCN1 sejtjeit (49.o)”

Miért az epididymalis zsírszövetből végez retrograd viralis jelölést?

65.o.: „SNpc dopaminerg neuronjait 6 darab egymástól 180µm-re elhelyezkedő reprezentatív metszési síkban számoltuk meg és a sejtszámok összegét adtuk meg.” – Miért nem területegységre történt a meghatározás? Az abszolút számok félrevezetőek lehetnek, vagy itt éppen ennek tulajdonított fontosságát a szerző?

68. o.: „A PACAP KO állatok szignifikánsan hosszabb immobilitási ideje (5.1.A ábra) FST-ben depressziószerű viselkedésre utalt, mely nagyobb OFT aktivitással (5.1.B-C ábra) járt.” Nem ellentétes értelműek ezek a kijelentések?

Mi az oka, hogy a PACAP KO állatok stresszmentes helyzetben a különböző agyterületeken nagyobb cFos aktivációt mutatnak - míg ugyanakkor stresszben a növekedés elmarad a vad típusú egerekben találtakhoz képest? Ugyanígy: magasabb Ucn1 RNS tartalmat figyelt meg TRPA1 KO egerekben, melynek növekedése CVMS-ben – a vad típusú állatoktól eltérően – elmarad.

79.o.: A centralis amygdala területén vad típusú egerekben CVMS hatására mintegy kétszeresére nőtt a FOSB/ΔFOSB ir sejtek száma, míg a basolateralis amygdalában ilyen hatást nem azonosítottak. Mi az oka ennek?

90.o.: Milyen a TRPA1 KO egerek fenotípusa?

93.o.: A TRPA1 KO egerek CVMS vizsgálatokor thymus tömeget is mér. Miért? Ezt a vizsgálatot miért nem végezte el a PACAP KO egereken? Volt külön indikációja ebben az egértörzsben?

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 58.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.

E-mail: titkarsag.ana@med.semmelweis-univ.hu

Tel.: (06-1) 459-1500/53600

semmelweis.hu/anatomia





SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató
Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

94.o.: Mit jelent a szemikvantifikáció? („szemikvantitáció kimutatta, hogy a CVMS 40%-kal csökkentette a *Trpa1* transzkriptumok számát az UCN1 neuronokban”)

96.o.: Miért a POP4-t választotta referencia génnek a humán minták vizsgálatakor?

110.o.: A három találat hipotézis vizsgálatokban a prefrontalis kérget is vizsgálja; korábban ezt a területet nem elemezte. MI ennek az oka?

127.o.: A stresszadaptáció életkorfüggő változásainak vizsgálatával kapcsolatban „nem találtunk szisztematikus vizsgálatokat, melyek a patkány teljes élettartamát fölélték volna”. Milyen adatok álltak rendelkezésre korábbi munkákból?

156. o.: Az alpha-MSH-, és AgRP-immunoreaktivitás specifikus jelzenítés növekedését mihez hasonlította? A kontroll állathoz? Ez bizonytalan, valamilyen belső kontrollt kell ilyenkor alkalmazni (ugyanazon állat egy olyan agyterületén, ahol immunoreaktivitás növekedés nem várható az adott kísérletben). Túlzónak érzem a jelzenítés növekedésének mérését „funkcionális-morfológiai értékelésként” azonosítani.

167. o.: Mit jelent a „az EWcp/UCN1 neuronok fehér zsírszöveti *preszimpatikus* innervációja”? Nem találtam kísérletet, mely bizonyítaná, hogy a zsírszövet aktivációja a sympathicus idegrendszeren keresztül történne.

173. o.: Miért károsítja a szisztémás rotenon kezelés a SNpc dopaminerg sejtjei mellett az EWcp peptiderg neuronjait is? Az agy más biogén aminerg magjaiban nem talált változást (VTA, raphe-magok).

188. o.: A FST kiváltotta FOS aktiváció a PACAP KO egerekben 8 területen (BNSTov, BNSTdl, BNSTv, vLS, EWcp, DR, dPAG, lPAG) elmaradt a vad csoportétól, de négy esetében (CeA, MeA, BNSTdm, dLS) nem. Feltűnő, hogy a BNST különböző részei máshogyan reagáltak a stresszhelyzetre. Milyen különbségeket ismer a BNST különböző részeinek hodológiájában, szerkezetében vagy más tulajdonságában, mely indokolja ezt a különbséget?

189. o.: „Csak a BLA területén volt a FOS jel hismértékben alacsonyabb KO állatokban. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy a CeA és a MeA nem játszhat döntő szerepet a megfigyelt viselkedésbeli és funkcionális-morfológiai változásokban a PACAP mutáns egerekben.” A centralis amygdala bemenetét legnagyobbbrészt a BLA jelenti; a centromedialis amygdala pedig az amygdala komplex kimeneti területe. Mivel magyarázza, hogy az afferens információt összegző terület aktiválódik, míg a „válaszadó” efferens terület nem?



SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató

Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

192. o.: Szerző megállapítja, hogy a szerotoninerg rendszert a PACAP hiány befolyásolja. Ismert, hogy a PACAP más biogén aminerg központok működését is befolyásolja?

193. o.: „A megnövekedett *Ucn1* mRNS a változatlan *EWcp/UCN1* peptidtartalommal társulva fokozott *UCN1* felszabadulásra utalhat” – ez egy spekulatív kijelentés. Nem egyszerűen arról van szó, hogy fehérjeszinten metodikai korlátok miatt nem sikerült kimutatni változást?

200. o.: „A hangulatszabályozásban kiemelt jelentőségű PFC területén látott összetett, a fluoxetin terápia által modulált funkcionális-morfológiai változások bizonyítják a régió érintettségét és támogatják a modell megbízhatóságát”. Emberben a prefrontalis kéreg mely területével vetné össze eredményeit? Miért?

204. o.: „A modellben eddig nem vizsgált régiók tanulmányozása további olyan agyterületek vagy idegsejthálózatok azonosításához vezethet, amelyek hozzájárulnak a hangulatzavarok összetett neurobiológiájához.” Mire gondol itt a szerző? Mely idegsejthálózatban várna változásokat, mit vizsgálna először?

206. o.: „Ez arra utal, hogy bár a FOS és a CORT önmagukban megbízható indikátorai a stresszreakciónak, a FOS aktivitás önmagában nem informatív a HPA tengely aktivitásának tekintetében.” Ez egy erős kijelentés. Számos korábbi stresszel kapcsolatos munka a paraventricularis magban történt CRH/cFos sejtszám emelkedést a tengely aktiválódásaként értelmezte. Árnyalja/megkérdőjelezi szerző megfigyelése ezeket a korábbi eredményeket? Vagy arra gondol, hogy nem detektálható cFos mellett is lehet tengelyaktiváció? (ld. később: ” ... a hypophyseotrop CRH neuronok nem feltétlenül tartalmaznak kimutatható mennyiségű FOS-t, annak ellenére, hogy emelik a HPA tengely aktivitását”)

Ugyanitt: „Ezek közül három magban (CeA, BNSTfu, és PVNp) a korrelációanalízis is bizonyította a korfüggő sejtszámcsökkenést, mely azt sugallja, hogy a PVNp korfüggő FOS immunreaktivitás változását a CeA és BNSTfu FOS reaktivitásának hanyatlása is magyarázhatja.” Nem látom az ok-okozati összefüggést ebben a mondatban; mire gondol itt a szerző, mivel látja igazoltnak ezt a feltételezést?

Ugyanitt: „Mindezek alapján arra következtethetünk, hogy a MeA, BNSTov, BNSTdl, BNSTdm, BNSTv kisebb mértékben járulnak hozzá a korral bekövetkező változásokhoz, így szerepük fontosabb lehet a HPA tengely válaszában fenntartásában, idősebb korban”. Milyen változáshoz? Az ok-okozati összefüggést, annak bizonyítottságát itt sem látom.

A doktori mű eredményeire támaszkodva alábbi megállapításokat fogadom el új megfigyelésként:

1. Az endogén PACAP nemcsak a hypothalamus, de számos agyterület aktivációját

Cím: 1094 Budapest, Tűzoltó utca 58.

Postacím: 1085 Budapest, Üllői út. 26.; 1428 Budapest, Pf. 2.

E-mail: titkarsag.ana@med.semmelweis-univ.hu

Tel.: (06-1) 459-1500/53600

semmelweis.hu/anatomia





SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet

Intézetigazgató
Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár

érintő moduláló szereppel bír akut stresszben.

2. A három találat elmélet alapján felállított egérmódellemel megbízható módellemel a depresszió tanulmányozásában.

3. Az akut és krónikus stresszválasz okozta Fos expresszió nagysága számos agyterületen csökken, más területeken nem változik az életkorral.

4. Az Edinger-Westphal-féle mag peptiderg (UCN1 tartalmú) neuronjai részt vesznek a stresszválasz energetikájának irányításában.

5. Az Edinger-Westphal-féle mag peptiderg (UCN1 tartalmú) neuronjai felelősek a Parkinson-kór nemmotoros tüneteinek kialakulásáért.

Összefoglalva, a mű a stresszkutatás területén végzett kiváló munka. A doktori mű, és az annak alapját képező kutatómunka megfelel az MTA doktora fokozat megszerzéséhez szükséges szakmai feltételeknek. Az ismertetett tudományos eredmények alapján javaslom a nyilvános vita kitűzését. Sikeres nyilvános vita után Gaszner Balázs részére az MTA Doktora tudományos cím odaítélését javaslom.

Kelt Budapesten, 2024. szeptember 25-én

Dr. Alpár Alán
egyetemi tanár, az MTA doktora