

Bírálati értékelés

Dr. Gaszner Balázs

„A stresszválasz és a hangulatzavarok háttérében álló neuropeptiderg mechanizmusok vizsgálata rágcsgáló modellekben” címen benyújtott MTA doktori értekezéséhez

A doktori mű szerkezete

Dr. Gaszner Balázs MTA doktori disszertációját formai követelményeknek megfelelő *értekezés* formában nyújtotta be. A 617 hivatkozott irodalom jegyzékével együtt 302 oldalas mű alapját a jelölt PhD fokozatának elnyerése óta született 12 eredeti közleménye, egy lektorált könyvfejezete, és egy összefoglaló publikációja adja, melyek öt elnyert PhD fokozathoz is hozzájárultak. A 14 publikáció között egy elsőszerzős, míg a többi utolsó (vagy megosztott utolsó) szerzős, igazolva a jelölt elsődleges intellektuális szerepét is mindezen munkákban.

Az értekezés szerkezetileg a tudományos dolgozatok szokásos tagolását követi. Egy igen alapos Bevezetés fejezet áttekinti a stressz fogalom történetét, a stressz neuroanatómiai és neurokémiai mechanizmusait, a stressz adaptáció zavarának következményeképp jelentkező hangulatzavarokat, a depresszió magyarázatára szolgáló elméleteket, és a peptiderg jelátvitel változásainak hangulatzavarokban játszott szerepét.

A doktori mű összeállítása összességében igényes, alapos és átgondolt kísérleti tervezés jellemzi, nagyon ritka formai hibákkal vagy elütésekkel.

Felhasznált kutatási módszerek

Az igen széles módszertani repertoárban szerepel génmódosított egérmodellek használata, számos viselkedési teszt, emberi agyszövet mintákon elvégzett TaqMan RT-qPCR vizsgálatok, rágcsgálókon végzett agyi műtétek (szelektív neuron abláció, vírussal történő retrográd pályajelölés, krónikus kanül implantáció), szövettani módszerek (immunhisztokémia, in situ hibridizáció és annak ultraszenzitív módszere), qPCR és hormon mérések RIA-val.

A doktori mű célkitűzései

A vizsgálatok előszóban deklarált fő célja „*a depresszió, mint a stressz által kiváltott hangulatzavar hátterének vizsgálata*” volt.

A szerző 5 csoportba sorolta célkitűzéseit és eredményeit, melyek a következők:

- I. Az akut és krónikus stresszadaptáció valamint, a krónikus stressz, mint depresszió modell vizsgálata génmódosított egértörzsekben
- II. A három találat depresszió elmélet egy egérmódeljének kifejlesztése és validálása
- III. A stresszadaptáció életkorfüggő változásainak vizsgálata
- IV. Az Edinger-Wespthal mag, mint a stresszadaptáció energetikájában szerepet játszó központ vizsgálata
- V. Az EWcp szerepének vizsgálata a Parkinson-kórhoz kapcsolódó hangulatzavarokban

Konkrét megjegyzéseim és kérdéseim a doktori művel kapcsolatban az alábbiak:

- 1) A 42. oldalon a jelölt göröcső alá veszi a hangulati zavarok vizsgálatára széles körben használt állatkísérletes modelleket, a Willner féle validitási kritériumok fényében. Miképpen arra rámutat, az emberi depresszió tünettana nem egységes (A szomatikus tünetek közt pl. egyaránt előfordulhat hízás vagy fogyás, hipo- vagy hiperszomnia, a pszichomotoros tünetek közt motoros nyugtalanság vagy épp meglassultság. A depresszió kóroktana sem egységes, ahogy a jelölt több helyütt is kifejti: ...”esetek háttérben eltérő idegrendszeri kórfolyamatok bújnak meg (Kormos és Gaszner, 2013)”. „...A major depressziót a poligénes betegségek közé sorolhatjuk (35. oldal)”. „...arra lenne szükség, hogy definiáljuk a kórkép alcsoportjait, és megértsük ezek -minden bizonnyal- meglehetősen különböző neurobiológiai hátterét...” . A kórkép heterogén eredetének és tünettanának fényében, milyen információ remélhető a PACAP-KO (HZ) egér *monogénes* depresszió modelljétől, mik lehetnek a modell előnyei és korlátai, milyen típusú antidepresszánsok tesztelésére tartja modelljét alkalmasnak?
- 2) Míg emberben a depresszió gyakran jár együtt szorongással, a jelölt modelljeiben a depresszió mérésére és a szorongás mérésére alkalmazott viselkedési tesztek ellentétes irányú eltérést is mutathattak. Erre az ellentmondásra a diszkusszió a 187. oldalon ki is tér. Míg az MD180 HZ állatok CVMS-t követően nem csupán depressziós tünetet, de fokozott szorongást is mutattak MBT-ben, hogyan értelmezzük az akut stresszadaptáció vizsgálatából született megfigyeléseket, melyek szerint a PACAP-KO egereket FST-ben hosszabb immobilitás, depresszió-szerű tünet jellemzi, miközben a szorongás mérésére használt LDT és MBT tesztek éppenséggel csökkent szorongási szintet jeleznek? Klinikumban jár-e hasonlóan együtt major depresszió csökkent szorongási szinttel?

- 3) A módszertan ugyan nem tartalmaz leírást az acetyl-lizine 9 H3 histone (H3K9ac) immunstaining követő elemzéséről, de az eredmények leírásakor kiderül, hogy a szerzők immunpozitív sejtmagok darabszámát határozták meg régióként a különböző kísérleti modellekben, és nem denzitometriai mérés történt. A jelöletlen sejtekben vajon detektálási küszöb alatti az immunjel, vagy lehetséges-e hogy ténylegesen nincs jelen? (A H3K9ac megjelenése valószínűleg nem csupán a stressz válaszkapacitás, hanem számos egyéb életeti hatás függvénye is). Van-e elképzelés a pozitív sejtek fenotípusáról, serkentő vagy gátló jellegéről?
- 4) A depresszió modell 3-találata elméletén alapuló HZ, MD180, CVMS állatok a forced swim tesztben megnövekedett immobilitást mutattak, míg a széles körben legjobbnak gondolt tail suspension depresszió tesztben nem. Hogyan értelmezendő a depresszió fokát mérő két teszt eltérő eredménye? Végeztek-e cukorpreferencia tesztet is ebben a modellben, és ha igen, az milyen eredménnyel járt?

Új tudományos eredmények összefoglalása

Új eredményként fogadom el az értekezés 223. oldalán megadottakat. A legfontosabbnak az alábbi eredeti észleleteket tartom:

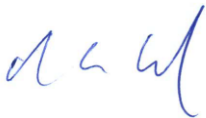
- 1) Immunhisztokémiai módszerrel változásokat mutattak ki a PACAP-KO egér stresszadaptációban részt vevő agyterületeinek aktivációjában.
- 2) Három-találata elméletén alapuló állatkísérletes depresszió modellt állítottak be. (PACAP HZ egerek MD180 és CVMS expozíciója).
- 3) Neuronális aktivitási markerek kimutatásával életkorfüggő változásokat azonosítottak számos, stressz válaszban kitüntetett szereppel bíró agyi régióban.
- 4) Többféle megközelítéssel igazolták, hogy a táplálékfelvétel és metabolizmus szabályozásában részt vevő faktorok jelentős befolyást gyakorolnak az EWcp idegsejtek működésére.
- 5) Igazolták az EWcp károsodásának jelentőségét a Parkinson-kórhoz társuló hangulatzavarokban.

Vélemény

Dr. Gaszner Balázs értekezése új és eredeti megfigyeléseken alapul. Amennyiben a jelölt téziseit a nyilvános vitában megvédi, támogatom részére az MTA Doktora fokozat odaítélését.

Kelt: Budapest, 2024. augusztus 18.

Opponens:



Dr. Hrabovszky Erik

tudományos tanácsadó

MTA doktora

Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet