

Nagy tisztelettel köszönöm azt az alapos munkát, amit Bíráló Úr végzett! Köszönöm a megfogalmazott észrevételeket, bírálati pontokat és felvetéseket, melyekre az alábbi válaszokat adom:

**1. A 42. oldalon a jelölt górcső 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 háttérét...”. 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?**

Válasz:

A depresszió genetikai hátterének vizsgálata során több mint száz olyan génvariáns, mutáció, polimorfizmus vált ismertté, amelyek szerepet játszhatnak a kórkép kialakulásában, ezért poligénes genetikai háttérrel rendelkező betegséggént ismerjük (Norkeviciene és mtsai 2022). E sokféle genetikai háttér különféle génműködési és következményes funkcionális valamint fenotípus változások révén vezet oda, vagy járul ahhoz hozzá, hogy végül kialakul a betegség (Kendall és mtsai. 2021). A legtöbb polimorfizmus, amelyet összefüggésbe hoznak a kórképpel valamilyen mértékű génműködés változást idéz elő, de nem okozza az adott géntermék teljes működésképtelenségét vagy hiányát.

Teljes mértékben egyetértek Bíráló Úrral, hogy egy poligénes betegség egyetlen génmutációval való modellezése nem tűnik konstrukciós szempontból megfelelőnek. Mégis, az alábbi érvek támasztják alá azt, hogy a PACAP heterozigóta állat alkalmas lehet modellnek.

A PACAP heterozigóta állatok agyában 30%-os PACAP tartalmat mértek a vad típus képest (Hashimoto és mtsai. 2001). Ez hasonlít olyan polimorfizmusok hatásához, ahol a promóter vagy enhancer régiók mutációja vagy az adott gén működését szabályozó egyéb fehérje génjének mutációja miatt egy géntermékből kevesebb termelődik. Ebben az adott géntermék működése kevésbé lesz hatékony, annak ellenére, hogy az adott géntermék aminosav sorrendje és ezzel annak szerkezete és aktivitása nem változik meg.

A PACAP és fő receptora génjének vizsgálata során is találtak olyan polimorfizmust, ami növeli a hangulatzavarok kialakulásának kockázatát (Ressler és mtsai 2011, Almlí és mtsai 2013). Ezt kombinálva epigenetikai és környezeti hatásokkal, erre a genetikai háttérre jó eszköz lehet a modell.

A PACAP növeli az adenilát-cikláz aktivitását, de ezt számos egyéb ágens és hírvivő molekula befolyásolhatja a PACAP-on kívül. A csökkent PACAP mennyiség így egyéb anyagok szignáltranszdukciójának hatékonyságát befolyásolhatja, mert PACAP hiányban kevesebb aktív cAMP termelődik. Vagyis, az olyan esetekben, ahol a genetikai vizsgálat olyan génszerkezeti változást vagy változásokat mutat ki, amely(ek) következtében a cAMP út aktivitása csökken, modellünk jól alkalmazható lehet, de meg kell említeni azt is, hogy számos jelátviteli út aktiválódik a PACAP receptorok útján (Langer és mtsai 2022), tehát számos interakció léphet fel a PACAP hiánya következtében kialakuló jelátviteli változásokban.

Ami a Bíráló Úr által idézett tünettani ellenpárokat illeti, a PACAP KO állat fenotípusából kiindulva, az olyan testtömegvesztéssel járó esetekben, ahol pszichomotoros nyugtalanság jellemző, a PACAP heterozigóta állat jó modell lehet, mert mi is hasonló anomáliákat figyeltünk meg ezekben az állatokban, a modellben.

Ami a módszer korlátait illeti, ahogy Bíráló Úr is említi kérdésében, a pszichomotoros meglassultság, és az elhízás nem volt jellemző a modellállatainknál, ezért azt gondolom, hogy az ilyen tüneteket mutató klinikai esetek modellezésére nem alkalmas a modell. Az olyan esetekben, amikor több gén mutációja lép fel, és ezért az adaptációs zavar hátterében a stresszadaptációs gépezet több résztvevőjének aktivitása vagy mennyisége komplex módon változik meg, akkor az összetett tünettan minden elemét modellünk valószínűleg nem tudná maradéktalanul leképezni.

A depresszió farmakoterápiája mind a mai napig a monoaminerg rendszerek működésének befolyásolásán alapszik. A peptiderg rendszerek, mint neuromodulátorok hatásának farmakológiai kiaknázása még nem történt meg. A CRH rendszer és a CRH1 receptor befolyásolása útján próbáltak terápiás előnyt elérni, de eddig nem sikerült áttörést elérni a betegség terápiájában. Mivel kísérleteink és irodalmi adatok azt sugallják, hogy a PACAP génmódosított egértörzsünkben a szerotonerg rendszer aktivitása kisebb, azt feltételezem, hogy azokban a kórállapotokban, ahol a szerotonin szint csökken az agyban és ahol azt eredményesen növeljük meg pl. szerotonin visszavételgátló gyógyszerek segítségével, modellünk új lehetséges hatóanyagok preklinikai tesztelésére alkalmas lehet.

Idézett irodalom:

Almli LM, Mercer KB, Kerley K, Feng H, Bradley B, Conneely KN, Ressler KJ. ADCYAP1R1 genotype associates with post-traumatic stress symptoms in highly traumatized African-American females. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Apr;162B(3):262-72. doi: 10.1002/ajmg.b.32145. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23505260; PMCID: PMC3738001.

Hashimoto H, Shintani N, Tanaka K, Mori W, Hirose M, Matsuda T, Sakaue M, Miyazaki J, Niwa H, Tashiro F, Yamamoto K, Koga K, Tomimoto S, Kunugi A, Suetake S, Baba A. Altered psychomotor behaviors in mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Nov 6;98(23):13355-60. doi: 10.1073/pnas.231094498. Epub 2001 Oct 30. PMID: 11687615; PMCID: PMC60875.

Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, Lu Y. The genetic basis of major depression. *Psychol Med.* 2021 Oct;51(13):2217-2230. doi: 10.1017/S0033291721000441. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33682643.

Langer I, Jeandriens J, Couvineau A, Sanmukh S, Latek D. Signal Transduction by VIP and PACAP Receptors. *Biomedicines*. 2022 Feb 9;10(2):406. doi: 10.3390/biomedicines10020406. PMID: 35203615; PMCID: PMC8962308.

Norkeviciene A, Gocentiene R, Sestokaite A, Sabaliauskaite R, Dabkeviciene D, Jarmalaite S, Bulotiene G. A Systematic Review of Candidate Genes for Major Depression. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 14;58(2):285. doi: 10.3390/medicina58020285. PMID: 35208605; PMCID: PMC8875554.

Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K, Norrholm SD, Kilaru V, Smith AK, Myers AJ, Ramirez M, Engel A, Hammack SE, Toufexis D, Braas KM, Binder EB, May V. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature*. 2011 Feb 24;470(7335):492-7. doi: 10.1038/nature09856. Erratum in: *Nature*. 2011 Sep 1;477(7362):120. PMID: 21350482; PMCID: PMC3046811.

**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?”**

Válasz:

A kísérleteinkben használt CD1 alapon tenyésztett PACAP KO állatok esetében mi azt láttuk, hogy előzetes stresszexpozió nélkül ezek az állatok egy depresszió-szerű fenotípust, megnövekedett immobilitási időt mutatnak forced swim tesztben (5.1. A ábra a dolgozatban), megnövekedett lokomotoros aktivitás és csökkent szorongási szintek mellett. Amennyiben ezek az állatok a vizsgálat előtt enyhe stresszhatásnak voltak kitéve, akkor a bazálisan emelkedett depresszió szintjük paradox módon csökkent, ami alacsonyabb forced swim tesztben mért immobilitási idők képében jelentkezett (5.8. G ábra és 5.21 A ábra a dolgozatban). Ez a fenotípus nehezen egyeztethető össze az emberi kórállapottal, ahol a stresszexpozió közismerten nem javítja, hanem rontja a beteg állapotát. Ezért fordult a figyelmünk a heterozigóta állat felé, mert itt nem láttuk ezt a paradox viselkedést. A heterozigóta állatokban azonban jelen van egy a stresszadaptáció zavarára hajlamosító géndefektus, egy hibás PACAP gén allél. Ez csökkent PACAP szinttel, és minden bizonnyal kisebb allosztatikus kapacitással jár. Ezért gondoltuk alkalmasnak a három találat elmélet modellünk felépítésére. Ennek megfelelően, a PACAP heterozigóta állatok, amennyiben korábban maternális depriváción estek át, és krónikus stressznek is kitéttük őket, magasabb immobilitást mutattak a forced swim tesztben (5.21 A ábra dolgozatban) és magasabb szorongási szintet mutattak marble burying tesztben (5.21 D ábra a dolgozatban).

Ami a modell és a klinikai megfigyelések közötti párhozammal kapcsolatos kérdést illeti, jól ismert, hogy a depresszióban szenvedő emberek jelentős része, kb. a fele szorong is (Hirschfeld, 2001, Milic és mtsai. 2024). A szorongási szint mérésére gyakran alkalmazott klinikai teszt a Generalized anxiety disorder 7 (GAD-7) kérdőív (Plummer és mtsai. 2016). Itt a vizsgált egyén hét állítást vizsgál meg, saját magára vonatkozóan, a teszt előtti 2 hetet tekintetbe véve: 1.) Idegesnek, szorongónak érzem magam. 2.) Nem tudom megállni, hogy aggódjak valamin. 3.) Túl sokat aggódom bizonyos dolgokon. 4.) Nem tudok ellazulni. 5.) Annyira nyugtalan vagyok, hogy nem tudok ülve maradni. 6.) Könnyen bosszús, vagy ingerlékeny leszek. 7.) Attól félek, hogy valami szörnyűség történhet.

A vizsgált személynek az alábbi lehetőségek közül kell választania az egyes állításokkal kapcsolatban. (nem jellemző: 0 pont), (bizonyos napokon: 1 pont), (a napok több mint a felében: 2 pont) (majdnem minden nap: 3 pont). Ebből adódik egy maximum 21-es pontérték. A teszt értékelésekor, a 0-4 pont minimális szorongást, 5-9 pont enyhe szorongást, 10-14 pont mérsékelt szorongást, 15-21 pont súlyos szorongást jelent (Plummer és mtsai. 2016).

Vagyis, emberben, ha csak néha előfordult az elmúlt két hétben, hogy nem tud az adott egyén ellazulni, a többi pedig egyáltalán nem jellemző, akkor is minimálisan szorong. Az állapot, amit mi egerben csökkent szorongási szintnek interpretálunk, abból a gondolatból indul ki, hogy a csökkent érték megfelel a normális szorongási szintű kontrollnál alacsonyabb értéknek. Emberek esetében azonban ez így nem értelmezhető, mert a szorongásnak emberben nincsen normális szintje. A pontrendszerek alapértéke nulla, és nincsen negatív irányú skála.

Véleményem szerint ezért, ha az emberi depresszió csökkent szorongással járó klinikai képét próbáljuk behatárolni, akkor azokra az esetekre kell gondolunk, amikor nem jellemző szorongás a depresszió mellett.

Idézett irodalom:

Hirschfeld RM. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001 Dec;3(6):244-254. doi: 10.4088/pcc.v03n0609. PMID: 15014592; PMCID: PMC181193.

Milić J, Skitarelić N, Majstorović D, Zoranić S, Čivljak M, Ivanišević K, Marenić M, Mesarić J, Puharić Z, Neuberger M, Čukljek S, Racz A, Puljak L. Levels of depression, anxiety and subjective happiness among health sciences students in Croatia: a multi-centric cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2024 Jan 13;24(1):50. doi: 10.1186/s12888-024-05498-5. PMID: 38218757; PMCID: PMC10787412.

Plummer F, Manea L, Trepel D, McMillan D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016 Mar-Apr;39:24-31. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2015.11.005. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26719105.

Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092-7. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092. PMID: 16717171.

3. *A módszertan ugyan nem tartalmaz leírást az acetil-lizin 9 H3 hiszton (H3K9ac) immunfestést 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 válasz-készség, hanem számos egyéb élettani hatás függvénye is). Van-e elképzelés a pozitív sejtek fenotípusáról, serkentő vagy gátló jellegéről?*

Válasz:

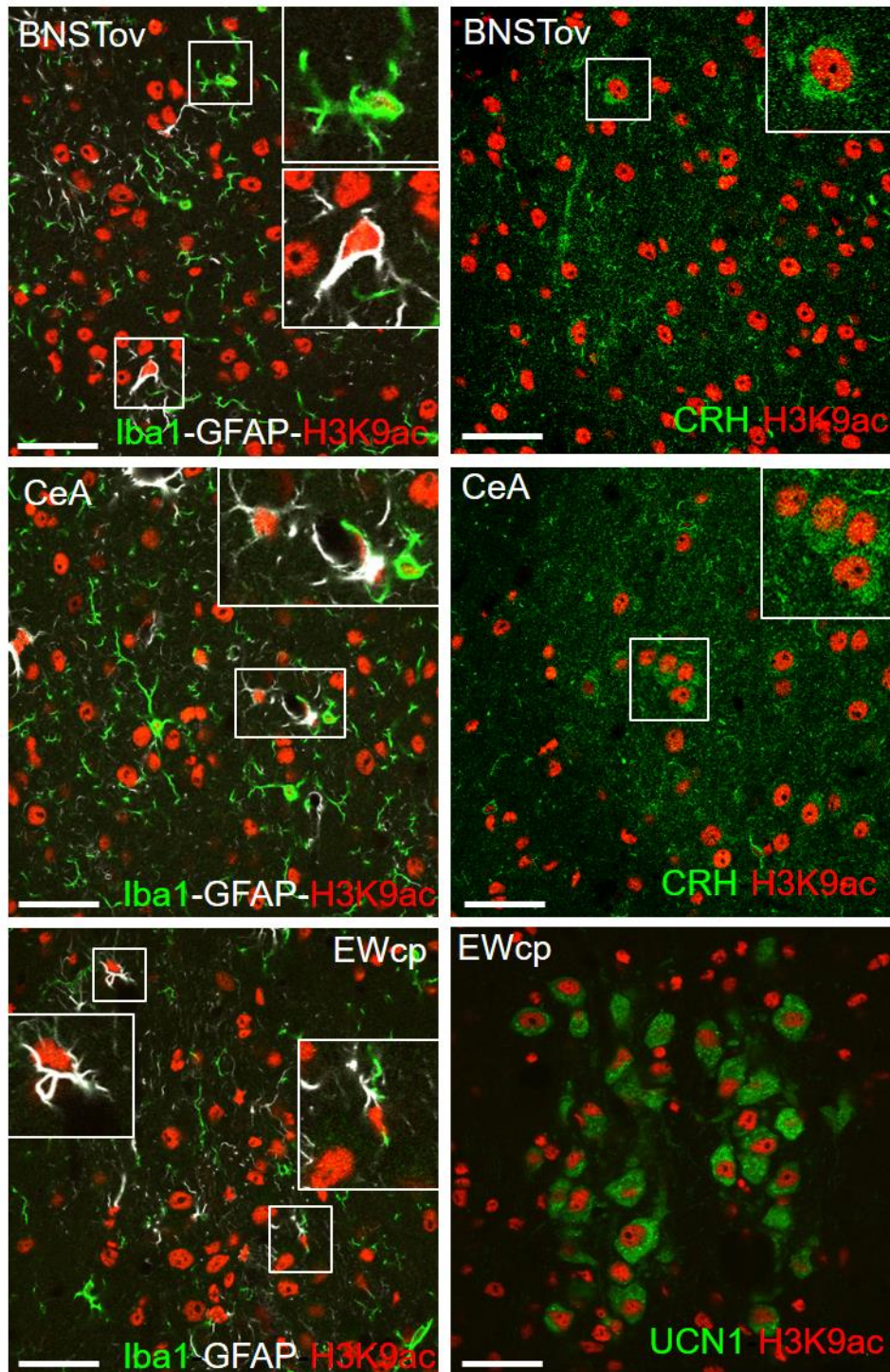
Bíráló úrral egyetértünk abban, hogy az acetil-lizin 9 H3 hiszton immunpozitivitást számos biológiai változó befolyásolhatja, hiszen a H3 hiszton aktiváló acetilációnak jelentőségét leírták autizmusban, a szinaptikus átrendeződésekben (Fard és mtsai 2024), alkohol expozícióban (Chater-Diehl és mtsai 2017), drogfüggőségekben (Gudino és mtsai 2015), és a kromatin működésében fennálló napi ritmus szabályozásában is (Zhu és mtsai 2020). Azt nem tudjuk kizárni, hogy amennyiben a H3 hiszton acetiláció kismértékű volt, az nem vezetett olyan mértékű immunjelhez, hogy azt láthassuk. Mindazonáltal, mivel az immunjelölés hívásánál a körülményeket (pl. oldatok összetétele, hívás időtartama, hőmérséklet) igyekeztünk állandóvá tenni, úgy ítéljük meg, hogy amennyiben egy bizonyos fokú gyenge acetilációt a hisztonban nem tudtunk detektálni, akkor az ugyanolyan mértékű gyenge acetiláció egy másik mintában szintén láthatatlan maradt számunkra. Ezért, a csoportok közti összehasonlítás, ha nem is kvantitatív, de legalább is szemikvantitatív, és tükrözi az acetiláció változásának irányát a vizsgált agyterületeken.

Ami a módszertant illeti, az egyes régiókban egyszerű sejtszámlálást végeztünk, mivel láttuk a dimamino-benzidin immunhisztokémia során, hogy az immunpozitív sejtmagok morfológiája meglehetősen heterogén. Viszonylag nagymagvú, euchromatikus, neuronálisnak tűnő sejtekben volt jelen az immunjel, de láttunk apróbb, heterochromatikus magvú sejteket is, amelyek immunpozitívak voltak. Mivel úgy ítéltük meg, hogy a festődő sejtek heterogénebb populációt képeznek annál, hogy szisztematikusan meghatározhatnánk azok immunfenotípusukat, arra a kérdésre, hogy vajon serkentő vagy gátló sejtekben van-e a jel, egészen pontos választ nem tudok adni, mert nem végeztünk ebben a kérdésben minden területen szisztematikus vizsgálatot.

Azt azonban a sejtek anatómiai eloszlásából tudjuk, hogy H3K9ac minden bizonnyal jelen van serkentő és gátló idegsejteken is. A kéreg piramissejt rétegeiben például erős pozitivitás mutatkozott (ld. 5.27. ábra a dolgozatban), és ott sok a glutamát tartalmú neuron. Ami a tanulmányozott peptiderg régiókat illeti, a CeA területén sok GABA-erg neuron található, melyek egy része CRH pozitív (Dabrowska és mtsai 2013). Habár egérben kolhicin kezelés nélkül nehéz a sejtek CRH tartalmát kimutatni immunfluoreszcens jelöléssel, sikerült néhány halványan CRH pozitív sejtet találni, melyekben megtalálható a H3K9ac. Hasonló eredményre jutottunk a BNSTov területén is, ahol a CRH szintén GABA-erg sejtekben van jelen (Dabrowska és mtsai 2013). A PVN területén sok H3K9ac pozitív sejtet láttunk. Habár nem sikerült értékelhető CRH immunjelet mérni kolhicin kezelés nélkül, elhelyezkedésük alapján minden bizonnyal a CRH sejtek is pozitívak H3K9ac-vel. Ahogy Bíráló úr korábbi közleményében azt bemutatta (Hrabovszky és mtsai 2005), ezek a sejtek Vglut2 pozitívak, tehát serkentő, glutamát tartalmú neuronok. Kimutattuk, hogy az UCN1 neuronok az EWcp magban

H3K9ac pozitívak. Mindazonáltal, a magban megtalálható nem UCN1 tartalmú, valószínűleg elsősorban glutamaterg (Vglut2) sejtek (Zuniga és mtsai 2021) is tartalmazhatnak H3K9ac immunreaktivitást, mert az UCN1 neuronok körül sok egyéb sejt is H3K9ac pozitív.

Az a megfigyelésünk, hogy apró sejtmagok is mutatnak H3K9ac pozitivitást arra utalt, hogy gliasejtekben is jelen lehet ez az acetilált hisztonfehérje. Ezt sikerült is igazolnunk: a tágabb értelemben vett amygdala területén találatunk mind mikro- mind astroglia sejteket, amelyeknek magja H3K9ac immunpozitív volt, ahogy az EWcp területén is láttunk H3K9ac pozitív mikro- és astroglia sejteket. Ezeket a megállapításokat a H3K9ac immunpozitív sejtek neurokémiai karakterisztikával kapcsolatban az alábbi (nem publikált) fotómontázs illusztrálja.



1. ábra. Acetyl-lizin-H3 hiszton (H3K9ac) immunreaktivitás a nucleus intersialis striae terminalis ovalis (BNSTov) magjában, a centrális amygdala (CeA) és a centális projekciójú Edinger-Westphal magban (EWcp) gliasejtekben és CRH illetve UCN1 neuronokban. A bal oldali oszlop esetében zöld Iba1 (mikroglia marker, zöld), GFAP (astrocyta marker, fehér) és H3K9ac (piros) jelölés látható. A fehér négyzetekben néhány sejt nagyobb nagyítással látható. A jobb oldali oszlopban a zöld szín a CRH jelet mutatja a BNSTov és CeA területén, és az UCN1-et az EWcp-ben. Lépték: 20 $\mu$ m.

Idézett irodalom:

Chater-Diehl EJ, Laufer BI, Singh SM. Changes to histone modifications following prenatal alcohol exposure: An emerging picture. *Alcohol*. 2017 May;60:41-52. doi: 10.1016/j.alcohol.2017.01.005. Epub 2017 Feb 4. PMID: 28431792.

Dabrowska, J., Hazra, R., Guo, J. -D., Dewitt, S., and Rainnie, D. G. (2013). Central CRF neurons are not created equal: phenotypic differences in CRF-containing neurons of the rat paraventricular hypothalamus and the bed nucleus of the stria terminalis. *Front. Neurosci*. 7:156. doi: 10.3389/fnins.2013.00156

Fard YA, Sadeghi EN, Pajoohesh Z, Gharehdaghi Z, Khatibi DM, Khosravifar S, Pishkari Y, Nozari S, Hijazi A, Pakmehr S, Shayan SK. Epigenetic underpinnings of the autistic mind: Histone modifications and prefrontal excitation/inhibition imbalance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2024 Jun 4:e32986. doi: 10.1002/ajmg.b.32986. Epub ahead of print. PMID: 38837296.

Godino A, Jayanthi S, Cadet JL. Epigenetic landscape of amphetamine and methamphetamine addiction in rodents. *Epigenetics*. 2015;10(7):574-80. doi: 10.1080/15592294.2015.1055441. PMID: 26023847; PMCID: PMC4622560.

Hrabovszky E, Wittmann G, Turi GF, Liposits Z, Fekete C. Hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone neurons of the rat contain vesicular glutamate transporter-2. *Endocrinology*. 2005 Jan;146(1):341-7. doi: 10.1210/en.2004-0856. Epub 2004 Oct 14. PMID: 15486233.

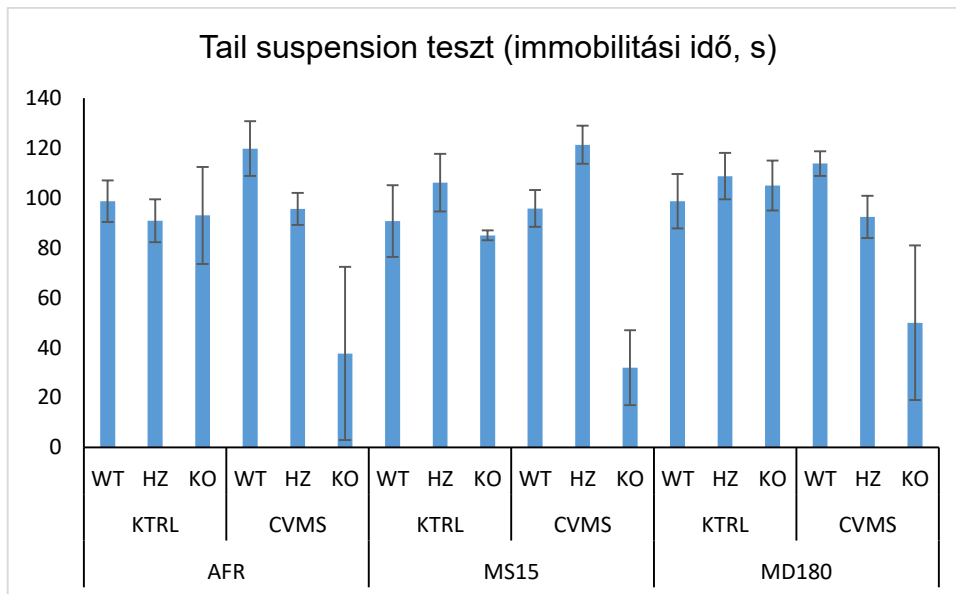
Zhu Q, Belden WJ. Molecular Regulation of Circadian Chromatin. *J Mol Biol*. 2020 May 29;432(12):3466-3482. doi: 10.1016/j.jmb.2020.01.009. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31954735.

**4. *A depresszió modell 3-találat 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?***

Válasz:

A tail suspension tesztben a kontroll állatokat egy kb. 50%-is immobilitási idő arány jellemezte. CVMS hatására bekövetkező 10-15%-os immobilitási idő változások a 10-15%-os szórások mellett az általunk használt elemszám mellett (4-19 állat/csoport) nem érte el a post hoc tesztek esetében a szignifikancia mértékét, habár erős genotípus főhatást, és stressz x genotípus interakciót láttunk. Azt feltételezzük, hogy ha lett volna kapacitásunk minden csoport esetén 12 állattal dolgozni, ez a teszt is alátámasztotta volna azt, amit a forced swim teszt mutatott. A KO állatokra a FST esetében leírt paradox immobilitási idő csökkenés ebben a tesztben is, mint tendencia megfigyelhető volt, de mivel kevés KO állatunk maradt életben (4-5/csoport), ez a különbség az ebben a tesztben látott nagyobb szórás miatt nem volt szignifikáns. Mivel ezek az eredmények nem voltak egyértelműen konkluzívak, nem publikáltuk őket (2. ábra).





2. ábra. Tail suspension teszt a három találat elmélet modellben (n=4-19). MANOVA: főhatás: genotípus (F= 88.23; p < 0.001), interakciók: anyai gondoskodás x genotípus (F= 26.53; p < 0.05) valamint stressz x genotípus (F = 55.54; p < 0.01).

A három találat elmélet modellben a cukorpreferencia tesztet az állatházi kapacitás és felszerelés limitált volta miatt nem tudtuk volna elvégezni. A három találat elméletet vizsgáló kísérletünkben ugyanis 18 csoportban 158 állatot teszteltünk. A cukorpreferencia tesztben az egerek egyéni folyadékfogyasztását kell mérni. Az állatokat viszonylag hosszán (16 óra) izolálni kell, hogy mérhető legyen a folyadékfogyasztás. Az állatházunkban amikor ezek a kísérletek zajlottak, nem volt hely 158 doboznak, de sem dobozból, sem itatósüvegből nem állt rendelkezésre 158 illetve 316db. Mivel az izoláció egy stresszfaktor, időben eltolva sem tesztelhettük az egereket, mert az izoláció hatása így eltérő mértékű lett volna a leöléskor gyűjtött mintákban mért paraméterekre, ami torzította volna az eredményeket. A forced swim teszt és a tail suspension teszt gyorsan elvégezhető, és nem eszköz- és alapterület igényes, ezért ezekre hagyatkoztunk. Mindazonáltal elismerem, hogy a cukorpreferencia teszt értékes eredményekkel szolgáltatott volna az állatok anhedónia szintjéről.

Még egyszer nagyon köszönöm Bíráló Úr munkáját!

Tisztelettel,

Pécs, 2024. október 26.

Gaszner Balázs

Anatómiai Intézet  
Általános Orvostudományi Kar  
Pécsi Tudományegyetem