

Opponensi vélemény
Dr. Tóth Péter József MTA Doktori értekezéséről

Dr. Tóth Péter József „*Az agyi vérkeringés szabályozó mechanizmusainak celluláris kórfolyamatai*” címmel adta be MTA Doktori értekezését.

A jelölt az értekezésében az agyi véráramlás két alapvető szabályozási mechanizmusának kutatásával kapcsolatos eredményeit foglalja össze: egyrészt a nyomás-indukálta ún. autoreguláció, másrészt a metabolikus szabályozás (a neurovascularis kapcsolás) képezte a vizsgálatok fő kutatási irányait. Az értekezés összesen 114 számozott oldalból áll, ideértve a disszertáció alapjául szolgáló 9 publikáció felsorolását, valamint a 299 számozott hivatkozás jegyzékét. Az értekezés 36 számozott ábrát tartalmaz, melyek többsége több panelből áll. Táblázatot a disszertáció nem tartalmaz. A jelölt egymáshoz szorosan kapcsolódó, a globális és a lokális agyi véráramlás szabályozó mechanizmusokra irányuló kutatásokat mutat be, a transzlációs kutatás jó példáját adja az alapkutatást képviselő kísérletes módszerek és a klinikai vizsgálatok kombinálásával.

Az értekezés köszönetnyilvánítással kezdődik, ezt követi a tartalomjegyzék és a rövidítések jegyzéke. A két fő kutatási területnek megfelelően a bevezetés két részből áll, ezt a célkitűzések, majd az autoreguláció vizsgálatára irányuló eredmények 4 alfejezete, utána pedig a neurovascularis kapcsolás károsodását vizsgáló szakasz 4 alfejezete követi. A hagyományos szerkezettől eltérően a jelölt a módszereket nem az eredmények előtt, hanem az értekezés végén, utolsó fejezetként adja meg, hasonlóan néhány nagy nemzetközi folyóirathoz. A módszertani rész az eredményeknek megfelelő 8 fejezetben, 28 oldalon részletesen ismerteti az alkalmazott technikákat.

A bevezetés első része áttekinti az autoreguláció kérdéskörének irodalmát, azaz az agyi erek nyomás-indukálta myogén választ és ennek celluláris mechanizmusait, majd a 2. részben a neurovascularis kapcsolást, és annak celluláris mechanizmusait kapcsolatos irodalmi adatokat ismerteti.

Az eredményeket is a két fő kutatási területnek megfelelő szerkezetben mutatja be: mindkét nagy fejezet 4-4 alpontban foglalja össze a vizsgálatokat. Mind a 8 alfejezet hasonló szerkezetű: egy fókuszált bevezetést az eredmények bemutatása, majd az eredmények megbeszélése követi.

A pályázó a vizsgálataihoz nagyon kiterjedt módszertani arzenált használ, a vizsgálati módszerek alkalmasak a felvetett kérdések vizsgálatára, az adatok elemzése és az eredmények interpretálása megfelelő.

Új eredményeknek a következőket tartom:

- 1.) Fiatal hipertóniás egerek és patkányok agyi ereinek nyomás-indukálta myogén tónusa fokozódik, öreg egerekben ez a cerebrovascularis adaptációs mechanizmus hiányzik.
- 2.) A súlyos traumás agykárosodás károsítja az agyi erek autoregulációs működését.

- 3.) Az együttesen fennálló hipertónia jelenlétében egyetlen enyhe traumás agysérülés elegendő ahhoz, hogy tartós mitokondriális- és NADPH-oxidáz eredetű oxidatív stresszt idézzon elő az agy artériáiban.
- 4.) Olyan állatmodellt hoztak létre az izolált, kísérletes neurovascularis szétkapcsolás vizsgálatára, mely alkalmas a kognitív funkciók vizsgálatára is.
- 5.) A napi 200 mg/kg adagban 10 napon át történő resveratrol kezelés helyreállítja a neurovascularis kapcsolást idős egerek agyában.
- 6.) A serum IGF1 hiány egerekben az öregedéshez hasonló funkcionális és fenotípusos változásokat okoz a cerebrovascularis endothel sejtekben és astrocytákban, ami neurovascularis szétkapcsoláshoz és kognitív károsodáshoz vezethet
- 7.) Kimutatták, hogy idős, egészséges emberekben a neurovascularis kapcsolat csökkent, és ez a csökkenés szignifikánsan korrelál az életkorral csökkenő serum IGF1 szinttel.

Az értekezéssel kapcsolatos megjegyzéseim és kérdéseim a következők:

- 1.) A 16. oldalon szerepel az a megállapítás, hogy „vizsgálták az agyi autoregulációs diszfunkció lehetséges károsodását” – valószínűleg nem a diszfunkció, hanem a funkció lehetséges károsodását értette a jelölt.
- 2.) Az agyi autoregulációs rész első fejezetében a 19. oldalon szereplő 7. ábrával kapcsolatosan a statisztikai elemzéshez van kérdésem. Az ábrán a simaizom intracelluláris kalcium-koncentrációja szerepel a 20-HETE (hydroxy-eikozatetraensav) koncentráció függvényében kontroll és tranziens receptor csatorna-6 gátló jelenlétében. A vizsgálatok a 7. ábra aláírásai alapján 8 kísérleti állaton történtek, és 5 koncentráció mellett. Kérdezem, hogy az elemzéshez nem lett volna-e helyesebb ismételt méréses ANOVA-t (repeated measure ANOVA, rmANOVA) használni?
- 3.) Szintén ebben a fejezetben a hipertónia által indukált kapilláris sűrűség változást említi egerekben. Kérdezem, hogy a kutatócsoport által is használt SHR és WKY patkány modellben is megfigyeltek-e hasonló jelenséget? (Egy korábbi vizsgálatban ugyanis idős SHR és WKY patkányokat vizsgálva, nem találtak morfometriai különbséget a két törzs mikrovascularis paramétereiben, így a kapilláris sűrűségben sem: Brain Res, 1993;611:249-257.)
- 4.) Az 50. oldalon a 23. ábrán látható, hogy napi 200 mg/kg resveratrol 10 nap után idős egerekben a fiatalokban mért értékre állítja vissza a bajuszpárna stimuláció által kiváltott véráramlásnövekedést. A vörös borok mértéktartó fogyasztásának kedvező hatását egyesek a resveratrol tartalmának tulajdonítják az orvosi szakirodalomban is. A gondolat nem új: Komáromi Péter 310 évvel ezelőtti Baselben megvédett orvosdoktori diplomamunkája a soproni borról szól (*Dissertatio physico-medica inauguralis de vino hungarico Soproniensi, quam facultatis medicae ... pro gradu doctorali in medicina ... VII. Junii A. 1715. publico examini submitit. Basiliae, 1715*). A szakirodalom szerint a vörös borok

resveratrol koncentrációja 10 mg/L alatt mérhető (1–9 mg/L tartományban, Food Chem. 2017;229:354-357.). Ha az egereknél alkalmazott adagot egy 80 kg testtömegű emberre vonatkoztatjuk, akkor a napi adag 16 g lenne, ami még a legmagasabb resveratrol koncentrációjú vörösbor esetén is napi 1600 L fogyasztásának felelne meg, 10 napon át. Máshogy számolva, egy közepes resveratrol tartalmú vörösborból napi fél liter elfogyasztásával 2 mg resveratrol kerül a szervezetbe, ami 80 kg testtömegű emberre vonatkoztatva 0,025 mg/kg adagnak adódik, ami nyolcezer része az egérkísérletekben alkalmazott adagnak. Ezeket átgondolva, a vörösbor mértékletes fogyasztása mellett várható-e emberben érdemleges hatás az időskori neurovascularis kapcsolódás javítására? Másrészt, a vörösbortól elvonatkoztatva, randomizált, placebóval kontrollált humán klinikai vizsgálat tervezésekor, per os resveratrolból milyen napi dózist tervezne a dosis curativa minima – dosis tolerata maxima elv figyelembevételével?

- 5.) Az 55. oldalon a vascularis simaizom sejtek dilatációs kapacitása helyett feltehetően a vascularis simaizom sejtek relaxációs kapacitására gondol, ami a mikrovascularis rendszer ereinek dilatációjához vezet.
- 6.) A 67. oldalon, a 34. ábránál szerepel az inzulinszerű növekedési faktor és az életkor kapcsolata. A „C” panelen az értékek 3 jól elkülöníthető csoportot képeznek. Az ugyan látható, hogy a 60-80 év közötti korcsoportban az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) értékek alacsonyabbak, viszont a 20-40 év közötti csoportban mi a magyarázata, hogy az értékek 2 clustert képeznek, az egyik 100-150 ng/mL, a másik 200-250 ng/mL között? Tehát mi magyarázza a fiatal vizsgált személyeknél az IGF-1 értékek két jól elkülönülő, egy alacsonyabb, illetve egy magasabb IGF-1 koncentrációjú csoportba rendeződését?
- 7.) Több helyen szerepel az „öregedés” kifejezés olyan értelemben, mint egy önálló, diszkrét, közvetlen oknak tekintett kockázati tényező (pl. 46. oldal: „a cardio-cerebrovaszkuláris rizikófaktorok - ideértve az öregedést is - a késői kognitív hanyatlás jelentősen megnövekedett kockázatával járnak...”, vagy az 54. oldalon: „...az öregedés jelentős neurovascularis diszregulációhoz vezet...”, vagy 55. oldal: „...a neurovascularis kapcsolat öregedés okozta csökkenése”. Kérdésem: az öregedés mint kockázati tényező önálló entitásnak tekintendő, vagy egy olyan komplex tényezőnek, ami számos, többé-kevésbé jól definiálható, de egyénekenként jelentősen eltérő súllyal megjelenő résztényezők eredője?

Formai megjegyzések:

Az értekezés jól követhető, nyelvezete világos, gépelési hibát alig tartalmaz (27. oldal: 6. sor: myogán; 32. oldal 2. sorában hiányzik egy névelő; 75. oldal: Western blot helyett Western blott áll).

A rövidítésjegyzékből mindössze egy rövidítés hiányzik (PD, 30. oldal).

Az irodalomjegyzék szerkesztése és stílusa nem egységes:

- A folyóiratok megnevezése hol a folyóiratok teljes nevével, hol rövidített néven történik; pl. a 27. hivatkozásban „Circulation research”, míg a 35. hivatkozásban „Circ. res.” ugyanarra a folyóiraatra utalva.
- A hivatkozott közlemények címének szavai hol kisbetűvel, hol „title case” formátumban jelennek meg.
- Több hivatkozásnál nem szerepel a folyóirat kötetszáma és/vagy oldalszáma (pl: 6., 25., 69., 78., 137., 159., 160., 172., 176., 180., 187., 287., 288., 290.).
- Azonos közlemények több sorszámmal ismételten szerepelnek. Például a 69. irodalmi hivatkozásnál a közleményhez 2013-as év szerepel, míg ugyanezzel a címmel a 163-as irodalom 2014-es évet ad meg, itt kötetszámmal és oldalszámmal. Ugyanez a közlemény harmadszor is szerepel, 222. sorszámmal.

Összefoglalva

Az értekezés alapját 9 közlemény képezi, melyek közül a szerző 4-ben első, 5-ben utolsó szerző. Ezen közlemények kivétel nélkül D1 illetve Q1 besorolású folyóiratokban jelentek meg az elmúlt évtized során. A disszertációban bemutatott eredmények új eredmények, hozzájárultak a szakterület fejlődéséhez, a bemutatott eredmények a szerző saját munkáját tükrözik. Sikeres védés esetén javaslom az MTA Doktora cím odaítélését.

Tisztelettel:



Dr. Bereczki Dániel
egyetemi tanár, az MTA doktora