

Bírálat Dr. Tóth Péter „Az agyi vérkeringés szabályozó mechanizmusainak celluláris kórfolyamatai” című MTA doktori értekezéséhez

Formai megállapítások:

A doktori értekezés 114 oldalból áll, ebből a konkrét értekezés 94 oldal, melyből 1 oldal elszámolása a tartalomjegyzékben egyáltalán nem befolyásolja a formai követelmények maradéktalan betartására tett erőfeszítések megvalósulását. A pályázó a tudományos munkásságát 6 fejezetben foglalja össze, melyek négy első és öt utolsó szerzős idegennyelvű közleményre épülnek, melyek közül 4 D1 és öt Q1-es minősítésű folyóiratban jelent meg, és összesített hivatkozásuk 683, ami azóta már valószínűleg bőven 700 fölött jár.

A disszertáció 36 ábrával illusztrálja a leírtakat, melyek több saját készítésű sematikus ábrát, több különböző saját detektálás eredményét igazoló regisztrátumot, számos diagramot a kísérletes állatok anatómiai metszeteit valamint szövettani metszeteit tartalmaznak.

A releváns első közlemény 2013-ban, a legfrissebb pedig 2022-ben jelent meg, így gyakorlatilag 10 év tudományos munkásságának összefoglalóját olvashatjuk.

Tartalmi elemzés:

A kutatás célkitűzései az agyi vérkeringés szervezésében központi szerepet játszó folyamatok, az agyi autoreguláció, valamint neurovaszkuláris kapcsolás kóros megváltozásának, a diszfunkció celluláris kórfolyamatainak és következményeinek tisztázása volt epidemiológiai szempontból fontos kórképekben. Ennek megfelelően célkitűzéseik röviden a következők voltak:

1. Az agyi autoregulációs diszfunkció következményeinek és celluláris folyamatainak meghatározása hipertóniában, öregedésben és traumás agykárosodásban. A feltárt vaszkuláris kórfolyamatok interakciójának vizsgálata, a lehetséges farmakológiai kezelésnek alapot adó kísérletes terápiás beavatkozások tesztelése.
2. A fenti kórképekben kialakuló direkt mikrovaszkuláris károsodás és következményeinek kimutatása.

3. A károsodott neurovaszkuláris kapcsolat kognitív funkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata, az öregedés- okozta neurovaszkuláris károsodás mechanizmusainak feltárása preklinikai modellekben, azt követően pedig, a kapott eredmények alapján emberben.

Véleményem szerint a célkitűzések mind alapkutatás kategóriában, mind klinikai kutatás szempontjából figyelemreméltók, jól megválasztott, konkrét eredményorientált jellegűek, az állatkísérletes modell humán terápiás következményeket magában hordozó kidolgozása különösen dicséretes. Az agyi autoregulációs diszfunkciók igen széleskörű populációt érintenek, hiszen a hipertóniás betegek köre is jelentős, de az öregkori keringési insufficiencia veszélyének csökkentését célzó minden nemű kutatási terv messzemenően üdvözlendő célkitűzésnek minősíthető.

A célkitűzések megválaszolásához számos vizsgálati módszert alkalmaztak, melyeket 8 különböző alfejezetben részletez a szerző.

Dr. Tóth Péter az eredményeket 2 fejezetben, összesen 8 alfejezetben részletezi. A csoportosítás szerint egyrészt az agyi véráramlás autoregulációjának károsodása különböző kórképekben: a konstriktor és dilatátor mechanizmusok egyensúlyának kóros megbomlásával kapcsolatban, másrészt a neurovaszkuláris kapcsolat károsodását illetően, a preklinikai modellektől az emberig követhető összefüggések tisztázása szerint történt.

A szerző az alkalmazott módszerekkel kiterjedt spektrumon elhelyezkedve multimodális jelleggel igyekszik a feltett kérdésekre választ kapni. Igen összetett kísérletsorozat kiviteleztek az egér izolált arteria cerebri media (MCA) distális szegmentumok nyomás-indukálta válaszainak vizsgálata és angiotenzin pumpák beültetése után az agyi véráramlás autoregulációjának mérése során. Emellett immunoblot vizsgálatokat végeztek a TRPC6 fehérje expresszió kimutatására MCA homogenizátumból, illetve vér-agy gát tight-junction fehérje (ZO-1, occludin és claudin-5) kimutatására hippocampális homogenizátumokban. A kérdéskörben releváns összeválogatott gének mRNS expressziójának meghatározásához kvantitatív RT-PCR-t alkalmaztak.

Kifejezetten mélyreható és technikailag is magas színvonalú méréseket folytattak a vér-agy gát integritásának meghatározása, a cerebro-mikrovaszkuláris kapillárisok pericyta borításának

vizsgálata, a kapilláris denzitás és microglia aktiváció, valamint a microglia-eredetű gyulladáshoz vezető faktorok hipocampusban történő analizisére.

Véleményem szerint a felsorolt vizsgálómódszerek a célkitűzésekben megfogalmazott kérdések megválaszolásához adekvátak és korszerűnek minősíthetők.

Az eredmények fejezetben két fő csoportba bontva összegezi a szerző a vizsgálatok során nyert adatokat. Egyrészt az agyi véráramlás autoregulációjának károsodását vizsgálva különböző kórképekben: a konstriktor és dilatátor mechanizmusok egyensúlyának kóros megbomlása, másrészt a neurovaszkuláris kapcsolás károsodásának vizsgálata során végzett méréseket foglalja össze a preklinikai modellektől az emberig.

Meglátásom szerint a megfogalmazott eredmények a mérési adatelemzésekre relevánsan épülnek fel, és megfelelően előkészítik a levonható következtetéseket, melyek lényegében az új tudományos megfigyelések alapjait képezik.

Számomra megnyerő csoportosításban és szerkesztésben a szerző összefüggésekkel ötvözve tárgyalja a konkrét kísérletek mérési eredményeit és az azokból ésszerűen levonható következtetéseket, melyeknek jelentősebb elemeit az „Új eredmények összefoglalása” fejezetben fogalmazza meg.

Az új tudományos eredmények során a szerző megállapítja, hogy:

1. Fiatal hipertóniás egerek és patkányok agyi ereinek nyomás-indukálta myogén tónusa fokozódik, ami az érfali 20-HETE/TRPC6 konstriktor útvonal fokozott cerebrovaszkuláris expressziójának és működésének köszönhető. A magas nyomáshoz adaptálódott myogén mechanizmus megvédi a disztális keringési területeket a nagy nyomás- és volumenterheléstől.
2. Öreg egerekben a fenti cerebrovaszkuláris adaptációs mechanizmus hiányzik, ennek köszönhetően a hipertónia által indukált vér-agy gát zavar fokozódik, pericyta vesztés, kapilláris pusztulás, neuroinflammáció és kognitív deficit alakul ki.
3. Súlyos traumás agykárosodás szintén károsítja az agyi erek autoregulációs működését. A TBI után látott csökkent konstriktor válasz a fentiekkel szemben nem egy konstriktor útvonal csökkent működése miatt alakul ki, hanem a TBI-t követő excesszív mitokondriális hidrogénperoxid termelődés vezet a kalcium-függő kálium csatorna (BKCa)-tranziens receptor potenciál csatorna 4 (TRPV4) dilatátor út túl-aktiválásához.

4. Komorbid hipertónia jelenlétében egyetlen enyhe traumás agysérülés elegendő, hogy tartós, mitokondriális és NADPH oxidáz-eredetű oxidatív stresszt idézzon elő az agy artériáiban. Szintén demonstráltuk, hogy a tartósan fennálló oxidatív stressz megelőzhető SS31 peptiddel történő kezeléssel, ezzel egy preklinikai modellt létrehozva a TBI-asszociált cerebrovaszkuláris oxidatív stressz hatékony csökkentésére, és káros következményeinek megelőzésére.
5. Magasvérnyomás jelenléte esetén a TBI nem befolyásolja a citokróm P450 ωhidroxiláz expressziót és a 20-HETE fokozott, nyomás-indukálta konstriktor hatását: a trauma nem tudja aktiválni a BKCa-TRPV4 vaszkuláris útvonalat.
6. Állatmodellt hoztunk létre izolált, kísérletes neurovaszkuláris szét-kapcsolás vizsgálatára, aminek segítségével bemutattuk, hogy a neurovaszkuláris hiperémiás válasz csökkenése a kognitív funkció károsodásával jár.
7. Resveratrol kezelés visszaállítja a neurovaszkuláris kapcsolást idős egerek agyában, ami valószínűleg hozzájárul a magasabb kérgi funkciók javulásához. Ebben a NADPH-oxidáz eredetű oxidatív stressz hatékony csökkentése, és a cerebro-mikrovaszkuláris endothel funkció következményes javulása központi szerepet játszik.
8. A szérum IGF1-hiány egerekben az öregedéshez hasonló funkcionális és fenotípusos változásokat okoz a cerebrovaszkuláris endothel sejtekben és astrocytákban, ami által petitoth_159_23 72 neurovaszkuláris szét-kapcsoláshoz, és kognitív károsodáshoz vezet. A neurovaszkuláris diszfunkció három IGF-1 hiányhoz köthető tényezőnek köszönhető: fokozott oxidatív stresszhez asszociált endothel diszfunkciónak, az astrocyták csökkent glutamát receptor expressziójának, valamint a glutamát által az astrocytákban indukált csökkent dilatátor és fokozott konstriktor gliotranszmitter termelésnek.
9. Preklinikai eredményeinkből kiindulva kimutattuk, hogy idős egészséges emberekben a neurovaszkuláris kapcsolat csökkent, ami szignifikánsan korrelál az életkorral csökkenő szérum IGF-1 szinttel.

Véleményem szerint az új tudományos megfigyeléseket tartalmazó tézisek mindegyike elfogadható, mint saját kutatási vizsgálatokból származó mérési eredmények által bizonyított, az adott tudományos területen megfogalmazott új eredmény. Ezek jelentősége, az adott témát logikusan átölelő és tervszerűen felépített, egymást is kiegészítő és egyben egymásra épülő jellege folytán a tézisek egyértelműen megfelelnek egy MTA doktori értekezés tudományos tartalmi követelményeinek.

Konkrét kérdéseim a következők:

- Mivel magyarázza a szerző azt, a vizsgálataiban megállapított jelenséget, hogy az öreg egerekben a vérnyomásingadozással összefüggő cerebrovaszkuláris adaptációs mechanizmus hiányzik?
- Mi igazolja pontosan, hogy a TBI után észlelt artériás autoreguláció károsodása a mitokondriális hidrogénperoxid termelés következménye?
- A szerző szerint komorbid hipertónia jelenlétében az enyhe traumás agysérülés is súlyos következményekkel járhat. Hogyan definiáljuk az enyhe traumás agysérülést?
- Milyen lehetőségeket lát a szerző a mai hazai gyakorlatban az SS31 peptiddel történő kezelésre?
- Állatmodellel igazolták, hogy a neurovaszkuláris hiperémiás válasz csökkenése a kognitív funkció károsodásával jár. Mennyire reverzibilis ez a károsodás?
- A Resveratrol kezelésre vonatkozóan milyen, klinikai study-val igazolt humán alkalmazásbeli eredmények vannak?
- Megállapításra került, hogy a szérumban IGF1-hiány egerekben az öregedéshez hasonló funkcionális és fenotípusos változásokat okoz a cerebrovaszkuláris endothel sejtekben és astrocytáknál. Megerősíthető-e ez a megállapítás oly módon, hogy arterficiálisan megemelt IGF1 szint a fenti hatásokkal szemben protektív jellegű lenne, vagy esetleg a kialakult károsodásra kuratív hatással bírna?

Összefoglalás

Véleményem szerint a jelölt munkája jelentős új tudományos eredményeket tartalmaz, melyeket saját kísérletes mérésekből származó hiteles adatokkal támasztott alá. A doktori munka tudományos eredményei kielégítik az MTA doktori cím megszerzésének követelményeit. A bírálatban megfogalmazott kérdések nem érintik az értekezés megítélését, így a nyilvános védés kitűzését javaslom, sikeres védés esetén az MTA doktori cím odaítélését támogatom.

Debrecen, 2024. augusztus 29.



Dr. Klekner Álmos, MTA doktora