

MTA Doktori Értekezés Bíráló

Vélemény dr. Tóth Zsuzsanna „Neuromodulátorok az energiaháztartás és a stresszválasz szabályozásában” c. doktori értekezéséről.

Dr. Tóth Zsuzsanna doktori értekezése tézisformátumú, a közleményeket témánként kategorizálva tárgyalja, röviden kifejtve. Ezen formátumból is adódó, hogy az értekezés nem nyúlt hosszúra, lényegretörő, olvasmányos, nincs elveszve a részletekben, jól követhető. Az értekezés érdemi része 68 oldal, irodalomjegyzékkel együtt 84, melyet a köszönetnyilvánítás és a saját közlemények jegyzéke követ, illetve a végén az értekezés alapjául szolgáló közlemények füzére.

Az értekezést a szerző több témára osztotta, de ezek szorosan összefüggnek. A táplálkozási zavarok, energiaháztartás zavarai, alvászavarok, stresszválasz szorosan összefüggnek egymással, így az értekezés koherens mű. A magyar nyelven írt dolgozat olvasmányos, jó nyelvezetű, elvértve tartalmaz elírást, elütést. Az irodalmi hivatkozások formátuma szokatlan (két szerző et al.), de egységes végig a dolgozatban, kivéve a 10. oldalon, ahol Oh-I és munkatársaiként van feltüntetve a közlemény. Az ábraanyag gazdag, kiváló minőségű, összesen 5 táblázat és 37 ábra található, melyek többsége nem egy ábra, hanem több alábrából áll. A dolgozat nagyon sok rövidítést tartalmaz, mely adódik a témából, hiszen az agyi magvak, hormonok stb. általában rövidítve szerepelnek az irodalomban, és ennek követését megkönnyíti a rövidítések jegyzéke.

A módszerek rendkívül változatosak, a jelölt nagy metodikai jártasságáról tanuskodnak. Többek között nagyon alapos szövettani, immunhisztokémiai munkák mellett széleskörű magatartásvizsgálat, in vivo kezelések, in situ hibridizáció, molekuláris biológiai módszerek, elektrofiziológiai mérések szerepelnek a tárházban.

Formai észrevételek:

A fent említett elütésekből néhányat felsorolok:

4. oldal 10. sor: eredményeként

6. oldal, 2. bekezdés, 8. sor: az kaudális

12. oldal, 2. bekezdés, 1. sor: hatásamechanizmusában

18. oldal, 7. sor: immunfestést tovább folytatható

25. oldal, 2. bekezdés, 3. sor: hasonlóan

32. oldal, 1. bekezdés, alulról 4. sor: homeosztázis érintő

- 35. oldal, 1. sor: voltak(16. ábra) – nincs space
- 42. oldal, 3. bekezdés, utolsó sor: legyakoribb
- 43. oldal, alulról 6. sor: Edinger-Wesfal
- 47. oldal, utolsó sor: volt A plazma
- 54. oldal, 2. bekezdés, 5. oldal: Ezek állatok
- 56. oldal, 3. bekezdés: Nemutolsó sorban
- 56. oldal, 7. sor alulról: stresszmodellel
- 58. oldal, 1. bekezdés, alulról 3. sor: Az receptorokat
- 58. oldal, alulról 7. sor: presznaptikus

Tartalmi észrevételek, kérdések:

A dolgozat bevezetésében nagyon röviden ír a szerző a hypothalamusról, mint homeostatis szabályozásban résztvevő központi struktúra, és ebben a szabályozásban röviden ír a neuropeptidok szerepéről, majd részletezi az általa vizsgált fő peptideket, a Prolactin felszabadító peptidet (PrRP) és a nesfatin-1-t.

3 fő célkitűzés mentén készült el az értekezés.

1. Immunhisztokémia alkalmazásának továbbfejlesztése

Mint minden kutató tapasztalhatja, számos buktató, nehézség merül fel egy-egy kísérlet közben, még akkor is, ha már rutinnak számító metodikát használ. Ezek finomítása, a helyi viszonyokhoz való alkalmazása, módosítása szükséges sokszor a sikeres kísérlet érdekében. Ha ez a metodikai változtatás elér egy bizonyos szintet, érdemes leközölni, amit kiemelnek a jelölt munkájában, ahogy erről be is számol az eredmények első fejezetében. Két közleményben foglalta össze azokat az immunhisztokémiai fejlesztéseket, amit véghezvitt.

Azt írja, a 18. oldal 3-5. sorban, hogy pH 6,0-os citrát pufferben 100%-os teljesítmény mellett felforralták az oldatban a metszetet, aztán visszaveszik a mikró teljesítményét 50%-ra, és további 5 percre hűtik. Kritikai észrevétel ezzel kapcsolatban az lenne, hogy a folyadék térfogata, és a mikrohullámú sütő teljesítményének ismerete nélkül nehezen reprodukálható a módszer, mivel kis volumen kisebb teljesítmény mellett is rövid idő alatt is fel- majd elforr. Ezek az adatok

nincsenek pontosan megadva a dolgozatban. Tekintve, hogy módszertani újítás, ezek nem elhanyagolható adatok, még akkor sem, ha egy disszertációba kivonatolva kerül be a módszer.

Kérdések:

1. Van-e olyan módszer/műszer/eszköz, amivel be lehet állítani a folyadék belső hőmérsékletét egy konstans értékre mikrohullámú kezelés alatt?
2. Milyen citrát puffer volumen és mely Watt-ban kifejezett mikrohullámú teljesítmény mellett standardizálták a módszert?

2. Az energiaháztartás szabályozásának vizsgálata

A fejezet 4 közleményen alapul, melyekben a szerző számos új megfigyelést tett a nesfatin-1 hatásairól az energiaháztartásra, alvásra, hőszabályozásra. Kimutatták, hogy a nesfatin kezelés anorexigén, növeli a testhőmérsékletet, fontos szabályozója az alvás REM fázisának. Leírták, hogy a nesfatin-1 rezisztencia állhat a háttérben az intrauterin alultápláltság következtében felnőttkorra kialakuló peridiabeteses állapot háttérben, melyet a hypothalamus nesfatin-tartalmú neuronjainak fejlődési zavara okozhat. Krónikus nesfatin-1 kezelés javíthatja a glukóztoleranciát és inzulinérzékenységet. Azonosítottak egy, a táplálék jutalmi értékét tükröző sejtcsoportot a nucleus accumbensben.

Ehhez a fejezethez a következő **kérdéseim** vannak:

1. A szerző azt találta, hogy a hypothalamusban hideg stresszre elsősorban a supraoptikus, paraventricularis és arcuatus magban aktiválódtak a nesfatin tartalmú neuronok, melyekről ismert, hogy a barna zsírszövet hőtermelését befolyásolják, és ebből azt a következtetést vonták le, hogy az itt található nesfatin tartalmú neuronok szerepet játszhatnak a hőszabályozási mechanizmusokban. A kérdésem az, hogy ennek mi lehet a humán relevanciája, tekintve a barna zsírszövet minimális előfordulását emberben? A rágcsálókban szerepet játszó barna zsírszöveti mechanizmusok hogyan vihetők át általánosságban emberre, és mire gondol ebben az esetben a szerző? Lehet itt esetleg életkori függés is, tekintve, hogy emberi újszülöttekben még nagyobb mennyiségben van jelen a barna zsírszövet?
2. Másik kérdésem az alvás-ébrenléti vizsgálatokkal kapcsolatos. Ismert más neuropeptidekről is hasonló, az alvás fázisaiban ennyire fontos szerep?
3. Harmadik kérdésem, hogy mi lehet az oka annak, hogy az embrionális kor 13. napján kevesebb új nesfatin neuront találtak a stresszelt állatokban, de felnőttben már megegyezett a számuk? Hogyan kompenzálódhat ez, vagy mi okozhatja a késést?

3. A stresszválasz finomhangolásának tanulmányozása

Ez a fejezet ugyancsak 4 közleményen alapszik. Számos új észrevételt tettek a stresszválasz szabályozásával kapcsolatosan, új pályát is jellemeztek, valamint leírták, hogy a PrRP szabályozás zavara esetén depressziószerű viselkedés figyelhető meg, melynek transzlációs értéke jelentős lehet, hiszen öngyilkos humán mintákban is hasonlót mutattak ki.

Kérdéseim: 1. A fejezet bevezetőjében a szerző említi, hogy alternatív terápiás célpontokként előtérbe kerültek neuropeptidek. Milyen neuropeptidek jöhetnek szóba?

2. Az 5.3.1. fejezet elején a szerző megemlíti az Edinger-Westphal magot, melyek tartalmazzak n. sphinter pupillae és m. ciliaris beidegzéséért felelőseket. A mag melyik része vesz részt a stresszválaszokban, és azt hogyan különböztetik el a preganglionaris sejtcsoportoktól? Vannak itt más neuropeptidek is?

3. A PrRP-ről írja a szerző, hogy elhamarkodottnak bizonyult az elnevezése, mivel sem rágcsálókban, sem emberben nem serkenti a prolaktin felszabadítást. Van olyan species, ahol igen? Kíváncsi lennék arra is, hogy akkor az elnevezés később tévesnek bizonyuló kísérleti eredményeken alapult?

4. Öngyilkos humán agymintákban, melyek a mintabankból rendelkezésre álltak, mutattak ki a munkacsoport tagjai, vagy mások más eltéréseket is?

Összegezve Dr. Tóth Zsuzsanna doktori disszertációja igen értékes kutatásokat foglal össze, az értekezés alapját képező közlemények száma és minősége megfelelnek a doktori követelményeknek. A felvetett kérdések csupán a megbeszélés és érdeklődés gyanánt születtek meg. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását és sikeres védekezés esetén az MTA doktora cím odaítélését feltétlenül támogatom.

Pécs, 2025. március 28.


Reglődi Dóra

MTA levelező tagja

PTE ÁOK Anatómiai Intézet