

Bírálat

Dr. Tóth Zsuzsanna

„Neuromodulátorok az energiaháztartás és a stresszválasz szabályozásában”
című

MTA doktori pályázatáról

Tóth Zsuzsanna MTA doktori disszertációját tézises formában nyújtotta be. A 88 oldalas mű a formai követelményeknek eleget tesz, része az ahhoz csatolt 10 közlemény, melyek mindegyikében a jelölt első-, vagy utolsó szerző.

Az ismertetett vizsgálatok a hipotalamusz integratív működésére fókuszálnak, különös tekintettel a nesfatin és a prolaktin-felszabadító peptid (PrRP) energiaháztartás, ill. a stresszválasz szabályozásában betöltött szerepére, ill. az ezek vizsgálatához szükséges módszerek fejlesztésére.

Az értekezést 9 oldalas, informatív áttekintés vezeti be, ezt követi a használt, széles metodikai repertoár 2 oldalas, felsorolásszerű összefoglalása, majd a célkitűzések ismertetése, melyeket a jelölt az alábbi 3 fő csoportba sorolt:

I. Az immunhisztokémia alkalmazásának továbbfejlesztése

II. Az energiaháztartás szabályozás vizsgálata

a. A nesfatin funkcióinak feltárása az energiaháztartás, és azzal összefüggően a cirkadián ritmus szabályozásával kapcsolatban.

b. Az intrauterin alultáplált fenotípus kialakulásának hátterében álló agyi mechanizmusok vizsgálata.

III. A stresszválasz finomhangolásának tanulmányozása

- a. A koexpresszió jelentősége akut és krónikus stresszben, két neuromodulátor, a nesfatin és a PrRP szerepének tanulmányozásán keresztül.
- b. A PrRP jelátvitel jelentőségének feltárása a krónikus stressz okozta mentális stresszbetegségekben.

Az értekezés eredményeinek 38 ábrát tartalmazó összeállítása logikus és színvonalas, az eredmények statisztikai elemzése alapos, a szöveg körültekintően szerkesztett, elírást szinte nem tartalmaz.

Kérdéseim és megjegyzéseim az alábbiak:

1. Ismertek-e a prolaktin-felszabadító peptidet kódoló emberi génnek fenotípussal rendelkező mutációi?
2. Milyen allél-frekvenciával fordulnak elő a nesfatint kódoló emberi NUCB2 gén testtömeg indexel összefüggő genetikai variációi?
3. A jelölt csökkentnek találta a nesfatin neuronok keletkezési rátáját fehérje csökkentett tápon tartott patkányok utódainak hipotalamuszában a 13. embrionális napon (35. oldal). Végeztek-e vizsgálatokat e sejtek érésének nyomonkövetésére további differenciációs markerekkel különös tekintettel arra, hogy az észlelt különbség felnőtt állatok hipotalamuszában kiegyenlítődött? Ez az átmeneti, fejlődéstani különbség összefügg-e a fehérje csökkentett tápon tartott állatok utódainak nesfatin-1 rezisztenciájával vagy ebből a szempontból a fejlődéstani eltérés egy mellékes jelenségnek tekinthető?
4. A PrRP stresszválaszban betöltött szerepének nemi különbségeit érintő vizsgálataid során a nyúltvelői A1 sejtcsoport PrRP neuronjaiban ERalfa immunpozitivitást mutatott ki, míg sem az A1, sem az A2 sejtcsoport PrRP neuronjaiban nem talált kimutatható ERbéta receptor

immunoreaktivitást (49. old.). Történtek-e vizsgálatok ezekben a sejtekben az ERβ hiányának RNS szintű megerősítésére, továbbá a GPR30 receptor jelenlétének kimutatására?

5. A jelölt LPS ip adásán alapuló gyulladásos modellt használt depressziós modellként (61. oldal). Ismert, hogy ez az LPS-modell rágszálókban az „alacsony T3 szindróma” modellje is, ami az energiaháztartás markáns átrendeződésén alapul, ideértve a lecsökkent keringő pajzsmirigyhormon szinteket és az ennek ellenére sem aktiválódó HPT tengelyt, továbbá az akut fázis lázas állapotát. Így az állat létrejövő „depressziószerű” állapota az akut fázison túl is jelentős részben e tényezők következménye. Véleménye szerint ennek alapján mennyiben tekinthető a használt modell depresszió modellnek és mennyiben tekinthetők az észlelt kifáradás jellegű tünetek az egyidejűleg fennálló energiaháztartásban bekövetkező változások következményének?

Új eredményként fogadom el az értekezés 67-68. oldalán megadottakat. A jelölt eredményei közül kiemelendők:

1. Egyszerű, érzékeny és könnyen reprodukálható immunhisztokémiai festési eljárást dolgozott ki az azonos gazda állatból származó antitestek használatából fakadó keresztreakciók kivédésére.

2. Kimutatta az icv alkalmazott nesfatin-1 hatását

- a testhőmérsékletet szabályozására,

- az alvás-ébrenléti ciklusra és bizonyította, hogy a nesfatin a REM alvásszabályozás fontos tényezője

Továbbá leírta az icv alkalmazott nesfatin-1 táplálék- és vízfelvételre gyakorolt hosszútávú hatását és összefüggését a cirkadián ritmussal.

3. Bizonyította, hogy az intrauterin alultápláltság következtében felnőttkorra kialakuló prediabetes állapot hátterében a hipotalamusz, főleg a nucleus arcuatus nesfatin-1 rezisztenciája áll patkány modellben.

4. Megállapította, hogy nem-rezisztens állatokban a krónikus icv nesfatin-1 kezelés javítja a glükóztoleranciát és az inzulinérzékenységet.
5. A nucleus accumbens-ben egy, a táplálék jutalmi értékét tükröző sejtcsoportot azonosított, ami D1R-mediált módon szabályozza a táplálékfogyasztás leállítását.
6. Elsőként azonosította a HPA tengely szabályozásában új elemként a nesfatint. Kimutatta, hogy a HPA tengely aktiválásában elsődleges szerepű nyúltvelői noradrenerg neuronokban a PrRP és TH koexpresszió aránya krónikus restraint stressz hatására a PrRP irányába tolódik el.
7. Megállapította, hogy nyúltvelői A1 sejtcsoportban és az A2-NTS területén nagyfokú a TH, PrRP és nesfatin koexpresszió és hipernatrémiás állatokban az akut restraint stresszre adott válasz a fenti transzmitterek összehangolt működésének eredménye.
8. Kimutatta a PrRP szerepét a krónikus a hipernatrémiához való adaptációban és a hatás egyik helyeként az anteroventrális periventrikuláris areát azonosította.
9. Leírt és funkcionálisan jellemzett egy új agypályát, melyen keresztül a PrRP a hipotalamusz MCH tartalmú neuronjait gátolja.
10. Bizonyította, hogy a PrRP jelátvitel károsodása a dorzolaterális hipotalamuszban „depressziószerű” viselkedéssel társul patkány modellekben, míg normál PrRP jelátvitel esetén nem alakul ki ez a viselkedés. Kimutatta a PrRP jelátvitel károsodását öngyilkosok megfelelő agymintáiban is.

Tóth Zsuzsanna a kísérletes neuroendokrinológia nemzetközileg is elismert képviselője. A benyújtott értekezésben bemutatott eredmények értékes adatokkal járulnak hozzá a hipotalamusz energiaháztartás és stresszválasz szabályozásában betöltött szerepének jobb megértéséhez, továbbá a nesfatin-1 és a PrRP gyógyszerként történő felhasználásához.

A jelölt alkalmasságát az MTA doktora cím elnyerésére a bemutatott eredmények kétséget kizáróan bizonyítják. A nyilvános vita kitűzését, az értekezés elfogadását javaslom.

2025. április 08.

Dr. Gereben Balázs s.k.

vezető kutató