

OPPONENSI VÉLEMENY

HANGYA BALÁZS "A BAZÁLIS ELŐAGY SZEREPE A TANULÁSI- ÉS MEMÓRIAFOLYAMATOK SZABÁLYOZÁSÁBAN" című értekezéséről

A tézis két nagy témakörrel foglalkozik: 1) 'A bazális előagyi kolinerg és parvalbuminos neuronok szerepe a figyelmi, tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában'. Ehhez a témakörhöz Dr. Hangya Balázs 5 publikációt említ, melyek a Cell, Nature Neuroscience, Nature Communication és az iScience folyóiratokban jelentek meg. Az öt cikk közül Hangya Balázs egyben első, négyben utolsó szerző. Az eredmények 23 tézispontban kerültek összefoglalva.

A tézisek másik témaköre 'A tanulási- és memóriefolyamatokban fontos hippokampális oszcillációk létrehozása és szabályozása'. Ehhez két cikket sorol fel, melyek a Cell Report és Nature Communication-ban jelentek meg; mindkét cikkben Dr. Hangya Balázs utolsó, PI szerzőként szerepel. Itt az eredmények 10 pontban kerülnek összefoglalásra.

A bazális előagyi kolinerg és parvalbuminos neuronok szerepe a figyelmi, tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában. A felsorolás pontjai nem egyeznek meg a tézisben szerepelt pontokkal; a zárójeles szám utal a tézis pontjaira.

1. A bevezetésben a szerző felsorolja a kolinerg sejtek anatómiájának, elektrofiziológiájának fontos mérföldköveit. Amint ez kiderül, a kolinerg rendszer megbízható leírására először a choline acetyltransferase ellen készült mono és polyclonalis antitestek fejlesztése teszi lehetővé és talán célszerű lett volna az egyszerű felsorolás helyett megemlíteni, hogy a McGeer házaspár 1974 és a Lehman-Fibiger csoportok által használt antitestek rengeteg artefactumot jelöltek. Ugyancsak érdemes lett volna megemlíteni a ChAT és ACHE közötti különbségtételt, bár kétségtelen, hogy ezek a cikkek jóval Hangya Balázs színrelépése előtt jelentek meg és a korabeli polémia felhozása ma már csak történeti jelentőségű.
2. Megalapította, hogy a kolinerg sejtek viszonylag **rövid látenciával válaszolnak a büntetéssel összefüggő szenzoros élményre, illetve aktiválódnak jutalomra**, de a kolinerg neuronok aktivitása nem mutat szoros összefüggést figyelmi mukodessel. (1-6).
3. In vivo kísérletek során három kolinerg tüzelési mintázatot írnak le; majd in vitro kísérletekben azonosították hogy a korábban 'burst' tüzelésű és Poisson-szerű tüzelésű sejtek ugyanannak a kolinerg sejtípus két különböző állapotát tükrözik; míg a **regularis és burstoló kolinerg sejtek különböző sejtípushoz tartoznak** (7-8).
4. A **kolinerg burstoló ill. regularis ritmussal tüzelő sejtek különbözőképpen prediktálják a viselkedési válasz kimenetelét**: a burst tüzelésű kolinerg sejtek a válaszadás tényét,

időzítését jelezték előre, míg a reguláris ritmikus sejtek jelzik hogy az egér helyes választ ad-e a go stimulusra (11).

5. **A burst tüzelesű kolinerg sejtek szinkron aktivitást mutatnak egymással és kortikalis oscillacioval**; a regularisan tüzelő kolinerg sejtek között ritkábban figyelhető meg szinkron tüzelés. A viselkedés-függő szinkronizáció az alulról jövő információ efficient továbbításához járulhat hozzá (10).
6. **A kolinerg aktivitás sokban hasonlít a dopamin sejtek által korábban felfedezett jutalom előrejelzési hiba kódolásához.**
7. **A regularisan tüzelő sejtek eltérő lokalizációt mutatnak** a Horizontal Limb of the Diagonal Band (HDB) vs n. basalis területen (12).
A két típusú kolinerg sejt két skálájú (lassú és gyors) kortikalis modulációt szabályoznak és az általunk 2012-ben in vitro leírt korai és késői tüzelesű sejtípusokhoz hasonlítanak, amint azt a Laszlovsky és mtarsai (2020) cikkben a szerzők is elismerték. Érdekes lenne tudni, vajon a szerző és mtarsai kísérletet tettek-e a kétféle típusú kolinerg sejt morfológiai, kémiai, vagy genetikai (scRNAseq) azonosítására? Mint ismert, (Li et al., 2022) a hippocampusba projiciáló kolinerg sejtek elkülönítésére D28K kolokalizációt alkalmaztak: a két kolinerg populáció intrinsic elektrofiziológiai tulajdonságok alapján is különbözik.
8. **Kidolgoztak egy sztochasztikus pavlovi kondicionális protokollt egerek tanítására** és megállapították hogy a kolinerg neuronpopuláció elsősorban a jutalmat előrejelző ingerekre válaszol pavlovi kondicionálás során (13).
9. **A HDB parvalbuminos sejtjeinek** optogenetikai serkentése nem okozott aktív elkerülő magatartást, ugyanezen sejtek optogenetikai gátlása az **asszociatív tanulás zavarához** vezet és mint ilyen valószínűleg a tanuláshoz szükséges figyelem („attention for learning”) létrehozásában lehet fontos. A kolinerg sejtekkel ellentétben a parvalbumin sejtek nem mutatnak előrejelzést a kimenetel szempontjából.
10. A HDB parvalbuminos sejtjei **több területről kapnak aversive információt**, amit a limbikus területekre továbbítanak, de az **információ feldolgozása célterületenként jelentősen eltérhet** (19-21).

A tanulási- és memória folyamatokban fontos hippokampális oszcillációk létrehozása és szabályozása

Bonyolult, tour-de-force technikát alkalmazó vizsgálatokban (modell kísérletek, illetve a CA1 és septalis sejtek regisztrációjával transgenic patkányban és egérben), a szerző munkatarsaival tisztázza az eltárolás és előhívási memória folyamatok megszervezésében szerepet játszó septo-hippocampo-entorhinal mechanizmust és az abban szerepet játszó neuronhálózat elemeit.

A szerző a bazális előagyi kolinerg es GABAerg hipocampo-korticalis rendszer nemzetközileg egyik legprominensebb, vagy éppen legprominensebb személye. Ezek a vizsgálatok a bazális előagyi kolinerg es GABAerg neuronok szerepet tisztázzák tanulási és memória folyamatokban és közvetve hozzájárulnak az Alzheimer és hasonló neurodegenerative betegségek enyhítésére irányuló újabb terápiás beavatkozások bevezetéséhez.

Nem a disszertációhoz közvetlenül tartozik, de kíváncsiságból kérdezem, hogy az általunk leírt hierarchikus kolinerg szerkezeti struktúra milyen funcionális következményekkel járhat, szemben az évtizedekig uralkodó 'diffúz' koncepcióval?



Dr. Zaborszky László
MTA külső tag