

Opponensi vélemény

Hangya Balázs: *A bazális előagy szerepe a tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában*
című doktori értekezéséről

A tanulás és a memória problémaköre a neurobiológia minden bizonnyal legizgalmasabb kutatási területeinek egyike. Alapja az agyi plaszticitás, az idegrendszer sokféleképpen megnyilvánuló változásra való képessége.

De nemcsak izgalmas kutatási terület; a téma komplexitását, a kérdéskör metodikai megközelíthetőségének nehézségeit tekintve sem mondható átlagos feladatnak.

Ezen a területen végez kiemelkedő eredményességű kutatómunkát Hangya Balázs. Eredményeit egy MTA doktori értekezésben (rövid értekezésben) foglalta össze.

Az értekezés 47 oldal terjedelmű, mely már magában foglalja azt a 212 tételből álló publikációs listát is, melyre az értekezésben hivatkozik. Az értekezéssel egybefűzve találjuk azt az 5 + 2 eredeti publikációt is, melyekben az értekezés két fő témájának és eredményeinek részletei találhatóak. Ily módon számolva, a benyújtott doktori munka összességében 324 oldal terjedelmű.

Formai észrevételek

A 'Rövid értekezés' a vele egybefűzött eredeti közleményekkel sajátos formát, szerkezetet tesz lehetővé: elmaradnak a hagyományos nagy fejezetek, úgymint Bevezetés, Anyag és módszer, Eredmények, Diskusszió. Ehelyett, a tématerülethez tartozó rövid bevezetések után, az egyes alfejezetek rövid címe alatt ismerteti az aktuális kísérletek célját és eredményét. Ezek a rövid alfejezetcímek gyakran már a kísérletek eredményének esszenciáját is tartalmazzák, pl. „A kolinerg sejtek jutalomra adott válasza függ az előzetes elvárásoktól”.

Őszintén bevallom, a forma miatt kicsit idegenkedve kezdtem az értekezés olvasásába, de nagyon hamar kellemesen csalódtam. Mindenekelőtt, egy jól átgondolt szerkezetű, igényesen megírt munkát volt alkalmam bírálni. A Jelölt jó stílusban ír, érthetően magyaráz, a szöveg begépelésekor pedig nagy gondossággal járt el. Többszöri átolvasás után is alig találtam gépelési hibát az értekezésben (pl. szabályozzak, 19. o. 23. sor; elektron mikroszkópos - elektronmikroszkópos helyett, 22. o. 16. sor).

Az értekezés olvasása közben, a vonatkozó eredeti közleményekben előbb-utóbb megtalálta az ember az éppen tárgyalt kísérlet metodikai részleteit, vagy az eredményt bemutató ábrát/ábrákat.

- Talán megkönnyítette volna az értekezés tanulmányozását, ha a Jelölt az értekezésben a saját munkájának és eredményeinek részleteire való utaláskor direkter hivatkozásokat alkalmaz (pl. II. csatolt közlemény, Fig. 3.).

- Itt-ott félreérthető volt a fogalmazás, ill. az idézés. Példaként említem a következő mondatot: „Időnként sikerült egyszerre két, vagy néha három kolinerg sejtet is azonosítanunk, a sejtek erős térbeli csoportosulása következtében...” (15. old. 18. sor) – és a mondat végén egy 1990-es cikkre hivatkozik, holott, a szerző életkorát tekintve akkor talán még nem publikált. Nyilván a sejtek erős térbeli csoportosulásának felfedezésére gondolt, amikor erre a cikkre hivatkozik, de ennek leírásában ő még nem vett részt.

Mindezek azonban formai apróságok, melyek semmit nem vonnak le az értekezés tartalmi értékeiből. A munka két nagyobb részre osztható:

Az első részben a bazális előagy kolinerg és GABAerg neuronjainak figyelmi-, tanulási- és memóriafolyamatokban, azok szabályozásában betöltött szerepét vizsgálta, különös tekintettel a fenti folyamatokkal kapcsolatos agyhullámokra.

A munka második része azokat a kutatásokat tárgyalja, melyekben a tanulási és memóriafolyamatokban fontos hippokampális oszcillációkat, azok létrejöttét és szabályozását vizsgálták.

Már Dale és Loewi is feltételezte, hogy az acetilkolin a központi idegrendszerben is fontos szerepet tölthet be, amit a későbbi kutatások és a klinikai tapasztalatok is messzemenően igazoltak (lásd pl. az Alzheimer-kóros betegek kognitív funkcióinak romlása és a kolinerg sejtek pusztulása közötti pozitív korrelációt). A technikai, metodikai fejlődés, az immunhisztokémiai módszerek, majd az optogenetika, a 2-foton mikroszkópia, a fluoreszcens acetilkolin szenzorok stb. megjelenése lehetővé tette, hogy a kolinerg neuronok aktivitását akár *in vivo*, viselkedő állatokban is megfigyeljék. A technikai lehetőségek bővülésével a kolinerg sejtek mellett a GABAerg sejtek jelentőségére is egyre inkább fény derül. Hangya Balázs külföldi és hazai kollaborációkban, de legfőképpen idehaza felépített saját laboratóriumában, élni tudott ezekkel technikai lehetőségekkel. Kiemelkedő eredményeket ért el a bazális előagy kolinerg és parvalbuminos GABAerg sejtjeinek kognitív folyamatokban játszott szerepének vizsgálata során.

A fenti témában végzett munkáját 5 csatolt, nagy reputációjú eredeti közleményben részletezte, és az elért saját eredményeit 23 pontban foglalta össze az értekezés téziseiben.

Néhány tudományos eredmény és ezekhez kapcsolódó észrevételeim, kérdéseim

Hangya Balázs által elért eredményekből csak néhány, általam különösen fontosnak vagy érdekesnek gondolt eredményt emelek ki.

- 1) A kolinerg sejtek optogenetikai azonosítását elsőként végezték el magatartási feladatot végrehajtó egerekben.
- 2) Kimutatták, hogy a kolinerg sejtek elsősorban büntetés hatására aktiválódnak, és meglepően gyors (18 ms) és pontosan időzített választ tudnak adni, de válaszolnak jutalomra is, mely válaszok nagysága erősen függ az előzetes elvárásoktól.
- 3) Kidolgoztak egy matematikai modellt, melynek segítségével a megerősítés meglepő voltát számszerűsíteni tudták.

- 4) Találtak egy nem kolinergiás bazális előagyi neuron-populációt, mely a fenntartott figyelemmel mutatott szoros összefüggést.
- 5) Igazolták (*in vitro* kísérletek), hogy a bazális előagyban kétféle kolinerg neuron van: burst tüzelést mutató (Burst-BFCN) és un. reguláris ritmikus kolinerg sejtek (Reg-BFCN). További *in vivo* kísérletekben megfigyelték, hogy ha a kolinerg burstök erős összefüggést mutattak az agykérgi aktivitással a hang inger alatt, az előre jelezte a válaszadás tényét (a nyelvcsapásokat). A Reg-BFCN –nek és a kéreg aktivitása viszont akkor mutatott összefüggést a hang inger alatt, amikor az egerek a go stimulust követő helyes válaszadásra készültek.

Kérdés: a Nature Neuroscience-ben megjelent cikkükben karakterizálták ezt a kétféle kolinerg sejtípust. *Vajon mi alapján, mitől lesz egy kolinerg sejt egyik vagy másik típusú? Kapcsolatrendszere (bemenetei), vagy sokkal inkább belső (inherens) tulajdonságai alapján, pl. a membránjában lévő ioncsatornák típusai, összetétele alapján?* Miután agyszeletemen (*in vitro*) történt a karakterizálás, a kapcsolatrendszer meghatározó szerepe talán kérdéses.

A fent említett eredmények ősrégi olvasmányélményeimet juttatták eszembe: Bartlett, John és Grastyán professzor úr az 1960-as évek végén, 1970-es években kiváltott potenciálokra, ill. makroelektrodákkal elvezetett agyi hullámokon tett megfigyeléseket, melyekről, mint valamiféle *Neural readout from memory*-ről számoltak be, és jó néhány Science publikációt eredményeztek. (1970.; 169(3942):304-5., 1969., 164(3887):1534-6, 1978., 201(4351):169-71.)

Kérdés: *Összefüggésbe hozhatók-e bármilyen módon is ezek a régi, több, mint 50 éves megfigyelések a Jelölt fentebb említett eredményeivel?* Még talán akkor is releváns a kérdés, ha azokban a korai megfigyelésekben a változások az agyi hullámok nagy latenciájú, késői komponenseiben voltak megfigyelhetőek.

- 6) Kidolgoztak egy egerek tanítására alkalmas sztochasztikus pavlovi kondicionálási protokollt, mely alkalmas meglepő és várt jutalom, valamint meglepő és várt büntetés által kiváltott agyi folyamatok tanulmányozására.
- 7) Megállapították, hogy a kolinerg neuron-populáció a pavlovi kondicionálás során mind a feltételes, mind a feltétlen ingerekre válaszol.
- 8) Megállapították, hogy kolinerg neuronok elsősorban a jutalmat előrejelző ingerekre, a meglepő jutalomra és a büntetésre aktiválódnak, és tüzelési mintázatuk alapján lehetséges volt az egerek reakcióidejének előrejelzése a pavlovi kondicionálási feladatban.
- 9) A bazális előagy DHB magjának parvalbuminos GABAerg sejtjei elsősorban büntetésre válaszoltak, és megállapították, hogy ezek a válaszok szükségesek az averzív asszociatív tanuláshoz.
- 10) Megállapították, hogy ezek a DHB parvalbuminos sejtek több területről kaphatnak averzív információt továbbító jeleket, és hogy információjukat elsősorban a limbikus területeknek továbbítják.

Az értekezés második része azokat az egerek és patkányok mediális szeptumán (MS) és hippocampuszán végzett kísérletek eredményeit taglalja, melyeket a tanulási- és memóriafolyamatokban fontos hippocampális oszcillációk tanulmányozása során értek el. A két csatolt eredeti közlemény az alábbi fontosabb eredményeket tartalmazza:

- 11) Az állatokon végzett kísérletek mellett létrehozták a mediális szeptum ritmusképző hálózatának matematikai modelljét, melynek segítségével megállapították, hogy a MS feltételezett pacemaker sejtjei Huygens-szinkronizáció útján hozzák létre a hippocampális theta-ritmust.

Kérdés: Milyen molekuláris-, ill. membránszintű folyamatokat, történéseket képzelhetünk el ezeknek a szinkronizációs folyamatoknak a hátterében?

- 12) Megállapították, hogy a parvalbuminos MS sejtek nagy része theta-ritmikus, míg a glutamaterg sejtek un „tónusos theta ON” sejtek.
- 13) Megerősítést nyert az un. „supra-theta” komponensek jelenléte a MS-ban is, és ezek tüzelése összefüggött a hippocampális supra-theta (tSC) komponensek jelenlétével.
- 14) Megállapították, hogy az MS sejtek aktivitásváltozásai megelőzik a hippocampális tSC-k korrelált változásait.
- 15) Megállapították, hogy a MS parvalbuminos sejtjeinek optogenetikai serkentése tSC-szerű aktivitásmintákat hoz létre a hippocampális CA1-ben.

Ezen vizsgálataik végső következtetése: a MS komplex módon koordinálja a hippocampális oszcillációkat.

Az értekezés alapján megismerhettük azokat az eredményeket mely a bazális előagy tanulási- és memóriafolyamatokban játszott szerepét mutatja be.

Általánosabb jellegű kérdések:

- *Ez a bazális előagyi kolinerg (és GABAerg) rendszer kapcsolódik-e, és ha igen, akkor hogyan, ahhoz a ventralis tegmentális areából induló és a nucleus accumbensbe tartó mezolimbikus, ill. prefrontális kéregbe tartó mezokortikális dopaminerg rendszerhez, mely oly fontos szerepet játszik a megerősítésben, jutalmazásban, „boldogságérzésben”, de malfunkciója esetén akár a skizofréniában is?*
- Kísérleteinek talán nagyobb részét egereken, kisebb részét patkányokon végezte. Bár mindkét faj a rágcsálók rendjébe tartozik, végül is azonban két fajról van szó, jelentős különbségekkel a központi idegrendszereik tömegét, méretét és talán szerveződését illetően is. *A két fajon szerzett tapasztalati alapján, mit lehet mondani, mennyire általánosíthatóak az itt bemutatott eredmények?*

És végül egy technikai jellegű kérdés: Tudva azt, hogy a *fej fixálásával*, amit kísérleteik során alkalmaztak, olyan vizsgálatokat lehet elvégezni, melyek más módon nem lehetségesek, mégis, felmerül a kérdés:

- *vajon milyen mértékű stresszel jár ez a pozíció, és mennyire befolyásolhatja ez az eredményeket?*

A bemutatott eredmények alapján kijelenthető, hogy Hangya Balázs kiemelkedő tudományos munkát végzett. Szakszerűen, gondosan megtervezett, korszerű módszerekkel végrehajtott vizsgálatok során értékes megfigyeléseket és felfedezéseket tett a bazális előagy tanulási- és memóriafolyamatok szabályozásában betöltött szerepéről. Értekezésében több eredeti megállapítást tett, és eredményeit rendszerbe foglalta. Mindehhez szívből gratulálok! Véleményem szerint Hangya Balázs értekezése, (és az alapjául szolgáló publikációk) messzemenően teljesítik a tudomány doktora cím megszerzésével szemben támasztott követelményeket. Ennélfogva a mű alkalmas a nyilvános vitára. Tisztelettel javaslom a Bíráló Bizottságnak az értekezés elfogadását, és Hangya Balázs részére az MTA doktora cím odaítélését.

Szeged, 2025. április 16.



Toldi József