

## BÍRÁLÓI VÉLEMÉNY

**Hrabovszky Erik** „*A reprodukciót szabályozó hipotalamikus neuronhálózat morfológiai és funkcionális jellemzése*”  
címmel benyújtott doktori munkájáról.

**H**rabovszky Erik doktori munkájában bemutatott megfigyelések jelentős és eredeti tudományos eredményekkel gyarapították a reprodukciót szabályozó hipotalamikus neuronhálózattal kapcsolatos ismereteket. Egyértelműen megállapítható, hogy azok a kutatási eredmények, melyek kivitelezésében aktívan részt vett, nagyban hozzájárultak a tudományterület továbbfejlődéséhez. Meggyőződésem, hogy Hrabovszky Erik a hazai neuroendokrinológia egyik legkiválóbb kutatója. Külön ki kell emelnem, hogy mind elméleti mind módszertani jártassága a molekuláris biológia területén lenyűgöző. E megállapításomat döntően az a színvonalas kutatómunka, ill. annak eredményeit bemutató közlemények sora támasztják alá, amelyek az un. rövid értekezési formában összefoglalt munka mellékletében található 23 db eredeti közleményben olvasható.

**A** fentiekben elmondottak alátámasztására most rátérek a benyújtott munka részletesebb szakmai és kritikai értékelésére. Mint azt az imént említettem, a jelöltnek a reprodukciót szabályozó hipotalamikus neuronhálózat, döntően morfológiai kutatásában végzett, kiemelkedő munkáját könnyen és egyértelműen le lehet mérni az értekezéshez csatolt tudományos közlemények átolvasása révén. A magyar nyelvű un. rövid doktori értekezés és az azt összefoglaló tézis füzet (melyek egyébként szóról-szóra megegyeznek) számomra néhány tartalmi és formai kívánnivalót hagytak maguk után. Leszögezném, hogy ezek nem most és kizárólag a jelölt értekezése kapcsán fogalmazódtak meg bennem. Korábban és több esetben már hasonló gondjaim voltak egy-egy bírálat kapcsán a hasonló munkákkal. A doktori szabályzat értelmében az un. rövid értekezés kivételes forma, mely a kérelmező önálló tudományos tételeit foglalja össze, szakmailag megvitatható és értékelhető formában,

megfelelő mellékletekkel ellátva. Számomra ez azt jelentené, hogy egy „review” jellegű munka készül, ahol a jelölt munkásságának kiemelten a legfontosabb új és már a tudományos közvélemény által elismert eredményei kerülnek megtárgyalásra, alátámasztva néhány az eredményekből levont következtetéseket tartalmazó ábrával. Amiért ezt fontosnak tartottam megjegyezni az, hogy az értekezés elolvasása után „a kevesebb több lett volna” vélemény alakult ki bennem. Az értekezés eredmények fejezetében négy témakör kerül tárgyalásra. Közülük kettő, nevezetesen a GnRH neuronok direkt ösztrogén feedback-ének ill. ebben a „ $\beta$ ” típusú ösztrogén receptor szerepének igazolása (IV/2), valamint a GnRH neuronokban a glutamáterg fenotípus megjelenésének kísérletes megközelítése és annak leírása messze kiemelkedik a négy témakör közül. A GnRH neuronok afferens szabályozását végző neurotranszmitterek azonosítása részben összefoglalt saját eredmények nem fűzhetők fel egy világos logikai fonálra, bár a jelölt komoly erőfeszítése ennek megteremtésére átjön a szöveg olvasása közben. A 4. részben (IV/4) tárgyalt ösztrogén indukálta frontális agykérgi transzkripciós változások kísérletes vizsgálata, bármennyire is egy rendkívül izgalmas új irányt jelent, nem illik bele az értekezés fő témakörébe. Az általam legkiválóbbnak tartott két témakör leírása, összefoglalása lehetőséget adott volna a jelöltnek egy olyan összefoglaló mű megírására, amiről a fentiekben beszéltem. Egyébként az értekezés nyelvezete, kisebb anyanyelvi megrázkódtatások ellenére jó. Számos esetben az egyes neuron kapcsolatok leírásánál a „humán”-ban ezt és azt találtuk kifejezés szerepel. Talán helyesebb lett volna, és a fülnek is jobban hangzana „emberi agymintákból származó hipotalamuszoban” ezt és azt találtuk, írtuk le stb.

A tézisek alapjául szolgáló közleményekben leírt eredmények számos, a GnRH neuronok, ill. neuron csoportok, közismert néven „GnRH pulzus generátor” hipotalamuszon belüli szabályozó mechanizmusaival, azok ösztrogén által közvetített „feedback” mechanizmusaival kapcsolatos korábbi elképzelést, új megvilágításba helyeztek. A közleményekbe foglaltak már közlésük alkalmával kiállták a legkritikusabb szakmai megpróbáltatásokat. Következésképpen, itt most néhány olyan kérdést szeretnék feltenni melyek nem egy adott terület konkrét eredményeivel kapcsolatos, inkább az azokból levont vagy távlatilag levonható következtetésekkel vannak kapcsolatban.

A III. kamra rostralis periventricularis területén tirozin hidroxilaz immunpozitív, azaz dopaminerg neuronok is találhatóak, melyek ugyancsak szexuális dimorfizmust mutatnak.

Mennyiben van átfedés a kisspeptin immunpozitív és a dopaminerg neuronok között? Amennyiben van átfedés, mit lehet tudni azok projekciós területéről?

**A** ventrolateralis preopticus terület, mely az ébrenlét-alvás szabályozásában játszik fontos szerepet, gazdag hisztaminerg beidegzése ugyancsak a tuberomamillaris magból származik. Azokban a kísérletekben, amikor ovariektomizált nőstény állatokban hisztamin receptor antagonistákat juttattak az oldalsó agykamrába és az ösztrogén által kiváltott LH válasz meglétét, ill. elmaradását vizsgálták, mennyiben érinthette, ill. befolyásolhatta a kapott eredményeket az ébrenlét-alvás szabályozásában bekövetkező esetleges változás?

**K**íváncsi lennék arra is, hogy a jelölt és más szerzők kísérleti eredményei tükrében az elmúlt években, mennyiben változott az ösztrogén hypophysis (LH, FSH) és a hypothalamus (GnRH) szintjén megvalósuló „feedback” szabályozó mechanizmusról alkotott felfogásunk? Milyen mechanizmust ellenőriz a szervezet az  $\alpha$ -, és milyen a  $\beta$ -receptorokon keresztül? Vajon a GnRH vagy a kisspeptin neuronokon keresztül megvalósuló ösztrogén feedback a domináns? Milyen arányban vesz részt az ösztrogén „feedback” szabályozásban a direkt hipofizeális hatás?

**A** tézisekben összefoglalt, a GnRH neuronok működését szabályozó, ill. befolyásoló mechanizmusok szerepe mennyiben köthető pl. a női ciklus szabályozásához, és mennyiben korlátozódik csupán az élet egy bizonyos szakaszára, um. a pubertás idejére? Lehet-e egyfajta transzmitter és receptoraik, transzportereik expressziójából valamiféle következtetést levonni?

**V**égezetül meg szeretném kérdezni a jelölt véleményét arról, hogy a tézisekben tárgyalt és bemutatott saját és mások vizsgálati eredményei mennyiben változtathatják meg a reprodukciót szabályozó hipotalamikusan neuronhálózat különböző működési zavarainak differenciál-diagnosztikáját és egyes esetek kezelhetőségét? Lát-e a jelölt olyan áttörésre esélyt, mint az a hipotalamikusan amenorrhák esetében, a GnRH pumpa alkalmazásával lehetővé vált?

**Ö**sszefoglalásként megállapítható, hogy a Hrabovszky Erik által benyújtott doktori munkában a csatolt közleményekkel dokumentált tudományos anyag eredeti, zömükben kellően bizonyított tudományos megfigyelésről ad számot, melyek a reprodukciót szabályozó hipotalamikusan neuronhálózat rendkívül összetett működését új megvilágításba helyezik. A közölt megfigyelések a jelölt saját vizsgálatainak eredményei, melyekkel önálló tudományos kutatásra való alkalmasságát egyértelműen bizonyítja. A rövid értekezéssel és „thesis” füzetrel

kapcsolatos formai kifogásaim, jóllehet nagyon sajnálatosak, sőt bosszantóak, nem érintik a kutatási eredményeket, és nem vonnak le a jelölt kitűnő kutatói kvalitásaiból. A munkáról alkotott véleményemet összegezve, Hrabovszky Erik a doktori cím megadására szóló kérelmének elfogadását támogatom.

Budapest, 2011. június 30.



Dr. Nagy M. György  
egyetemi tanár