

Dr. Ábrahám István: "Az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak mechanizmusa és szerepe a központi idegrendszerben" című MTA doktori értekezésének bírálata

A magyar idegtudomány egyik, hagyományosan fontos területe a neuroendokrinológia, melynek nemzetközi tekintélyét nagy iskolateremtő kutató és tanár egyéniségek teremtették meg. Hatásukat ma is érezzük és az őket követő generációk ezekre az alapokra építve, szemléletüket tovább örökítve folytatták és folytatják ennek a szakterületnek vizsgálatát, természetesen a modern kísérletes biológia fantasztikus tempóval megújuló módszertani repertoárjának alkalmazásával.

A szakterület, a tudomány sajátos belső logikája szerint fejlődik és a jelenségek egyre tökéletesebb megismerése felé haladva korábban elképzelhetetlennek tartott összefüggésekre talál rá. Az egyik ilyen, kicsit váratlan észleléseket produkáló kérdéskör, a hormonok és az idegrendszer kapcsolata, ennek eredményeképpen alapvetően megváltozott szemléletünk a nemi hormonok és elsősorban az ösztrogén szerepét illetően. Kiderült ugyanis, hogy a neuroendokrin szabályozásban játszott szerepe mellett az idegrendszerben fontos organizáló és morfogenetikai tulajdonságokkal rendelkezik, ennek alapján újabban inkább számos fehérje expresszióját befolyásoló általános modulátornak tekintik. Felelős az idegrendszer szerveződésében és működésében megnyilvánuló nemi különbségek kialakulásáért, de klinikai adatok ugyanakkor azt mutatják, hogy fontos szerepet játszhat a neuroprotekcióban is.

Ennek a rendkívül szerteágazó kérdéskörnek egyik fontos vonulata az ösztrogén hatás molekuláris hátterének kérdése és ez az a terület, amelyhez Dr. Ábrahám István már sok érdekes kísérletes adatot szolgáltatott. Ez az oka annak, hogy örömmel teszek eleget az MTA Doktori Tanácsa felkérésének, hiszen Jelölt tudományos tevékenységét már korábban is figyelemmel kísértem, témaválasztását indokoltnak, a bemutatott és megvitatott eredményeket fontosnak tartom.

A hagyományos módon összeállított értekezés alapját 16, rangos folyóiratban publikált közlemény képezi, ezek összesített impakt faktora 74,963 és a benyújtás

időpontjáig a cikkekre kapott független hivatkozások száma 529. A 16 közlemény közül Dr. Ábrahám István 11-ben első vagy utolsó szerző.

A bevezetésben Jelölt röviden, de igen alapos szakirodalmi tájékozottságot mutatva, jól rendszerezi a kutatási előzményeket, a tudományterület fejlődését, kiszélesedését és az ebből logikusan eredő célkitűzéseket. Nagyon széles módszertani repertoárral dolgozik, ezek bemutatása kellően részletes és informatív. Az eredményeket a célkitűzéseknek megfelelően csoportosítva mutatja be. A formális, klasszikus értelemben vett megbeszélés hiányzik, ehelyett minden kérdéskört egy rövid "Következtetések" alfejezet zár le. Ez a szerkezeti megoldás a jelenlegi esetben indokolt, ugyanakkor a dolgozat egésze szempontjából mégis felvet egy kérdést. Jelölt szembesült egy klasszikus problémával, nem volt ereje a szerteágazó témakör tanulmányozásakor kapott nagyszámú adat szelektálására. Tudom, hogy ez nagyon nehéz, sőt a szerző szempontjából öncsonkítással felérő feladat, de az eredmények 28 alfejezete nem igazán olvasóbarát. Ilyenkor általában a "kevesebb több lett volna" fordulattal élnek a bírálók, ez esetben az nagyon igazságtalan lenne, inkább úgy vélem, hogy kevesebb is bőven elég lett volna.

Legfontosabb eredmények:

Ebből, a kritikának hangzó elismerésből egyértelmű, hogy tartalmi szempontból a munka imponálón nagy anyagmennyiséget foglal össze, így az értékelésekor Bíráló megteheti, hogy nagyszámú érdekes eredmény közül, kicsit szubjektíven, csupán az általa legfontosabbakat sorolja fel.

1. Kimutatták, hogy az ösztradiol nem klasszikus módon képes aktiválni az intracelluláris jelátvivő rendszer egyes molekuláit.

2. A CREB és az ERK1/2 foszforilációja esetében igazolták, hogy a hormon hatása nemi különbségeket mutat és azt klasszikus ösztrogén receptorok mediálják.

3. Adatokat szolgáltatott arra, hogy neonatális korban a fitoösztrogén genistein is képes gyors, nem-klasszikus módon befolyásolni egyes hypothalamikus magok CREB foszforilációját.

4. A GnRH neuronok ösztadiol hatására történő CREB foszforilációját tanulmányozva leírtak egy lehetséges mechanizmust, ami szerint ebben a folyamatban szerepet játszik a hormonnak a GABAerg interneuronok ER α -ján keresztül indukált hatása.

5. Eredményeik arra utalnak, hogy az ösztadiol növeli a basalis előagyi kolinerg (BEK) neuronok TrkA receptorainak immobilizációját és az ER α -n hatva foszforilálja a CREB-et.

6. A BEK neuronok NMDA-val történő lézióját követően az érintett projekciós területeken ösztrogén hatására a kolinerg rostok denzitásának növekedését figyelték meg. Felvetik annak lehetőségét, hogy ebben a protektív hatásban a nem-klasszikus jelátviteli folyamatoknak is szerepük lehet.

Megjegyzések és kérdések:

Ahogy a bevezető mondatokban jeleztem is, az értekezésben tárgyalt eredményeket Jelölt a szakterület rangos folyóirataiban publikálta, ez egyértelműen jelzi az észlelések súlyát és a tudományterületbe való beágyazottságát. A szakértő bírálók már elvégezték munkájukat, nyilvánvaló, hogy felesleges és célszerűtlen lenne velük utólagosan konkurálni. Ugyanakkor az is nyilvánvaló, hogy ezek a kutatások folytatódni fognak, így a bennem felmerülő kérdéseket és megjegyzéseimet a jövőbeli felhasználhatóság reményében osztom meg Jelölttel.

A disszertáció következtetései jelentős része morфомetriai adatokon nyugszik. Ezen a területen gyakorlatilag teljes az egyetértés abban, hogy csak az un. "unbiased" sztereológiai mérésekkel kapott eredmények fogadhatók el. Feltételezem, hogy Jelölt is tapasztalja, hogy a folyóiratok, ill. bírálók is egyre inkább érvényesítik ezt az elvet, így a jövőbeli kísérletek esetében elengedhetetlen ennek a kritériumnak megfelelő eljárás (pl. optikai disector) alkalmazása. Különösen kockázatos (és félrevezető lehet) a felületi denzitás mérésekkel kapott adatokból következtetéseket levonni. Jelölt maga is írja, hogy ezt a módszert a sejtek nagyszámú átfedése miatt alkalmazták. Az, hogy az átfedés és az elkerülhetetlenül változó metszetvastagság

valamint a festés intenzitásának (háttér) akár metszetenkénti különbsége lényegesen torzíthatja a mérések eredményeit, az nyilvánvaló.

Az ábrák aláírásait sok esetben hiányosnak találtam: pl. az esetszám (n) nincs feltüntetve, ill. nem szerepel az, hogy a különböző dózisos hatásait milyen időpontban hasonlította össze a szerző. Ez azért furcsa, mert az eredeti közlemények esetében ezek az adatok szerepelnek.

Ugyanakkor az eredeti közlemények és az értekezés ábráit összehasonlítva egy zavaró ellentmondást találtam a használt E2 és genistein dózisos leírásában.

A 12. és 13. ábrán (és az értekezés szövegében) 3,3 és 3 ng/g E2 szerepel, az Endocrinology (2004) cikkben pedig 1 és 10 µg. A genistein esetében (19. ábra szerint) az alkalmazott dózisos: 3,3, 33 és 330 ng/g, míg a J. Neuroendocrinology (2009) 1, 10 és 100 µg/30g BW-et tüntet fel. Valamelyik adatsor nem pontos.

A CREB és az ERK1/2 foszforiláció a szakirodalom szerint alkalmas az ösztrogén nem klasszikus hatásának követéséhez, ezt a hatást az értekezésben a kontrol érték százalékában adja meg a szerző. Szeretném megkérdezni, hogy ezek a kontrol értékeket jelentő abszolút sejtszámok különböznek-e az egyes megvizsgált magok esetében és meghatározható-e, hogy milyen sejtekről (neuron, glia) van szó?

A módszertani leírás szerint (30. old.) ERK immunhisztokémia esetében a morfometriás mérésekkor optikai denzitást mértek. El lehet dönteni ez alapján, hogy az E2 kezelést követően megfigyelt változás a foszforilált ERK-et expresszáló sejtek számát tükrözi, vagy inkább azt jelenti, hogy az eredetileg is jelölődő sejtekben fokozódott a foszforiláció?

A GnRH neuronok Ca^{2+} dinamikájának vizsgálata igen meggyőző eredményeket hozott; a kérdésem az, hogy miként lehet értelmezni a 20A. ábrán azt, hogy az E2 kimosása után megemelkedik az intracelluláris Ca^{2+} szint?

Az eredmények alapján logikusnak érzem Jelölt következtetését, hogy a GnRH neuronokra gyakorolt nem-klasszikus ösztradiol hatás GABAerg neuronokon keresztül, közvetett módon valósul meg. Ismer-e vagy esetleg tervez-e Jelölt olyan kísérleteket, melyek a vizsgált agyterület GABAerg neuronjainak egyéb módon történő befolyásolásával ugyanezt a hatást tudnák elérni?

Véleményemet összefoglalva: azt talán fölösleges hangsúlyoznom, hogy az értekezéssel kapcsolatos formai kifogásaim nem érintik azt a tényt, hogy Jelölt magas színvonalú és eredményes kutatómunkát végez, amelyet a szcientometriai adatok szerint a nemzetközi szakirodalom elismer. Az értekezésben felvetett kérdéseket a szakterület szempontjából előrevivőnek, az alkalmazott módszereket korszerűnek és a kapott eredményeket megalapozottnak találom ezért számomra nem kétséges, hogy dr. Ábrahám István messzemenően eleget tesz az MTA Doktori Szabályzat által megfogalmazott feltételeknek. Mindezek alapján értekezés nyilvános vitáját és annak alapján az akadémia doktora cím megadását melegen ajánlom.

Szeged, 2013. augusztus 13.



Dr. Párducz Árpád
tudományos tanácsadó