

## **Válasz Prof. Elekes Károly bírálataira**

*Dr. Ábrahám István „Az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak mechanizmusa és szerepe a központi idegrendszerben” című MTA Doktori pályamű*

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni konstruktív kritikai megjegyzéseit és elismerő véleményét a munkámmal kapcsolatban. A konkrét kérdésekre és kritikákra az alábbiakban szeretnék válaszolni.

- i. A disszertációt két nagy részre osztottam, arra, amelyben leírtam a GnRH neuronra gyakorolt nem klasszikus ösztrogén hatásokat és arra, amelyben ugyanezt tettem a kolinerg neuronok tekintetében. A fejezetek végén próbáltam összefoglalni az eredményeket és levonni a következtetéseket, azzal az alapossággal és részletességgel, ahogy a tudományos közleményeim diszkusszióját írom. Elképzelhető, hogy a nagy számok törvénye miatt az általános üzenet és koncepció elveszett a részletekben. Ezt a hiányosságot pótolni fogom az előadásom végén pontokba szedett konklúzió formájában („take home message”), valamint az azokhoz tartozó következtetésekkel. Fontos megemlíteni, hogy az MTA doktori disszertációm Új Zélandon írtam, mivel jelenleg is rendelkezem ott egy működő laboratóriummal az Otago Egyetemen. A városban, ahol dolgoztam, a disszertációm hagyományos kemény kötésére nem volt lehetőségem, mert az egyetlen cég, amely ilyesmivel foglalkozott nem vállalta ekkora volumenű mű kemény kötését. Ezért kénytelen voltam saját kezűleg összefűzni a munkámat. Elnézést kérek, hogy így nem tudtam eleget tenni a kemény kötés formai előírásának.
- ii. Az ösztrogén nem egyedülálló a nem klasszikus hatások tekintetében a szex szteroidok között a központi idegrendszerben. A tesztoszteronról pl. ismert, hogy a primer kortikális astrocyták membránjában lévő receptorok, az androgén receptorok (AR) nem-klasszikus aktivációja által sejthalált okoz (Gatson és Singh, 2007, *Endocrinology* 148:2458-64). In vitro vizsgálatokban azt is leírták, hogy az AR mutagenézisével gátolt nem klasszikus folyamatok spinalis atrófiát okoznak a motoneuronszerű NSC34 sejteken (Schindler és mtsai., *Mol Endocrinol.* 2012, 7:1102-16). Továbbá a tesztoszteron közvetetten is részt vesz az ösztrogén nem klasszikus folyamatainak szabályozásában, mivel az aromatázt ösztradiollá alakítja az agyban. A membránban lévő progeszteron receptorokról is tudott, hogy részt vesznek a progeszteron nem klasszikus neuronális hatásaiban, mely mechanizmus jelentős szerepet játszik a nőstény rágcső reprodukív magatartásformáinak kialakításában (összefoglalás lásd.: Mani és Oyola, *Front. Endocrinol*, 2012 30:3).
- iii. Az ultrastrukturális hatások tekintetében az ösztradiolról ismert, hogy csökkenti az axoszomatikus GABAerg terminálisok számát a hypothalamus magjában, az arcuatásban, amely az excitációt fokozhatja ezen a területen (Párducz és mtsai. *Neuroscience*, 2006;138:977-85; Garcia Segura és mtsai, *J Neurocytol*, 1988, 17:377-383). Érdekes módon nincsen adatunk arra vonatkozólag, hogy a GnRH neuronon szinaptizáló GABAerg neuronok axoszomatikus végződéseik miként rendeződnek át

ösztadiol expozíciót követően és ez, hogy korrelál az egysejt elektrofiziológiából jól ismert GnRH neuronra gyakorolt ösztrogén hatásokkal. Mivel az ösztadiolról tudott, hogy szabályozza a GnRH neuron szomatikus és dendrit tüskéinek denzitását (Chan és mtsai., *Endocrinology*, 2011, 152:4906-14), ezért a szomatikus tüskék számának a csökkenése pl. a GnRH CREB KO egerek esetén, valószínűleg csökkenti az efferens bemenetek számát, mely az ösztrogén negatív visszacsatolás defektusához vezethet a GnRH neuronban.

A BEK neuronok irtását követően megfigyelhető, hogy az ösztadiol növeli a rostdenzitást a szomatoszenzoros kéregben (Kőszegi és mtsai, *Endocrinology*, 2011 152: 3471-82), mely a BEK neuronokhoz köthető memória tevékenységek javulásával is jár (Kwakowsky és Ábrahám, nem publikált adat). Elképzelhető, hogy ezekben a folyamatokban az ösztrogén a BEK neuronok axon terminálisában is megfigyelhető ER alfán keresztül növeli a szinaptikus sprouting-ot és az acetilkolin vezikulák ürülésének gyakoriságát, melyek részt vehetnek az ösztadiol indukálta szinaptikus restaurációban és a kognitív tevékenység javulásában is.

- iv. A 6.4-es pontban kifejtett, az ösztadiol indukálta CREB foszforilációhoz csatolható hatást általánosan minden sejtbe kiterjedő un. védelmi funkciókhoz kötöttem és ezért ösztadiol indukálta citoprotektív mechanizmusként definiáltam, amit szinte valamennyi sejtben leírtak már. A neuronokon megvalósuló citoprotekciót, ezen esetben az ösztadiolnak a BEK neuronokra gyakorolt védelmi mechanizmusait, neuroprotekciónak hívtam a 6.5 fejezetben, mivel ez a hatás a neuronokra irányul. Az ösztrogén indukálta citoprotektív folyamatok irányításában a MAPK/CREB jelátvivő rendszernek nagy jelentősége van, amit a BEK neuronoknál leírt neuroprotektív folyamatoknál is láthattunk.
- v. Az 54.ábra mutatja a vizsgálatainkból következő nem klasszikus ösztrogén szignalizációban résztvevő jelátvivő útvonalakat a BEK neuronokban. Mivel ezek az útvonalak ismertek az újdonság ezeknek a neuroprotektív folyamatokban betöltött szerepében rejlik. Az ábrát kiegészítettem a klasszikus transzkripciós útvonallal, mivel az ER alfa kiütésével az ösztrogén neuroprotektív hatása eltűnik ezekből a neuronokból.
- vi. A neonatális genistein expozíció megzavarja az ösztroz ciklus kialakulását és a szexuális magatartásban fontos szerepet játszó lordózis gátlásával is jár felnőtt korban rágcsálókban. Tudomásom szerint a szexuális magatartásformákra kifejtett neonatális genistein expozíciót nem vizsgálták emberben, így ezekről nincs információ. Ismertek pszichológiai tesztek az emberi szexuális magatartás vizsgálatára, amiben élettani korrelátumokat, szexuális orientációt, kielégülést, vonzódást, tanulási folyamatokat és motivációt vizsgálnak (Abramson és Pinkerton (1995). *Pleasure: Thoughts on the Nature of Human Sexuality*. New York, NY: Oxford University press; Kinsey és munkatársai (1948). *Sexual Behavior in the Human Male*. Philadelphia: Saunders; Kinsey és mtsai. (1953) *Sexual Behavior in the Human Female*. Philadelphia: Saunders.). Fontos lehet továbbá a szexuális magatartásformák megfigyelése mellett a zavart menstruációs ciklussal rendelkező nők retrográd anamnézise a neonatális táplálásuk tekintetében. A tudományos igényű, precíz, nagy

elemszámú, részletes klinikai vizsgálat nagy jelentőséggel bírna, szociológiai szempontból is.

Végül köszönetemet szeretném kifejezni a Professor Úrnak, hogy MTA doktori disszertációm bírálatát elvállalta és azt pozitívan értékelte. Kérem, fogadja el a kérdéseire adott válaszaimat.



Dr Ábrahám István

Pécs, 2013. szeptember 18.