

# Opponensi vélemény

Ábrahám István

**„Az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak mechanizmusa és szerepe a központi idegrendszerben” című MTA doktori értekezéséről**

A komplex neurohumorális szabályozási mechanizmusok ismeretanyagának klasszikusa, a mind a mai napig érvényesnek és alapvetőnek tekinthető Szentágothai, Flerkó, Mess, Halász-féle "Hypothalamic control of the anterior pituitary. An experimental morphological study" című könyv elsők között írta le illetve tárta fel, hogy a hormonális hatások és egyes agyterületekhez köthető magok, neuron csoportok és kapcsolatrendszerek bonyolult kölcsönhatásban állnak egymással, továbbá, hogy egyéb agyterületek és a humorális feed-back rendszerek egyensúlya biztosítja a hormonális szabályozás és a hozzá köthető endokrin folyamatok, valamint az ezekkel kapcsolatos magatartásformák egészséges megvalósulását, megjelenítését. Anno a 60-as évek második felében, a hipotalamuszban, az agyi neuroendokrin központban a releasing hormonok, mint új szabályozó faktorok jelentették a nagy felfedezést, köszönhetően Schally és munkatársainak. Az azóta eltelt évtizedek során nem csak a klasszikus feed-back és a közvetlen hormonális és neuro-hormonális események, hanem a hormon-neuron hatásmechanizmusok, kölcsönhatások is a kutatások homlokterébe kerültek. Ebből a szempontból jelent különleges és fontos területet az ösztrogén agyi hatásmechanizmusainak elemzése is.

Dr. Ábrahám István „Az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak mechanizmusa és szerepe a központi idegrendszerben” című az MTA doktora cím elnyeréséért benyújtott értekezése ennek a nemcsak rendkívül bonyolult, de eddig részleteiben kevésbé feltárt kérdéskörnek a ményreható vizsgálatát, finomítását tűzte ki célul. A benyújtott disszertációról, mint egészről megállapítható, hogy a munka témaválasztása mind elméleti, mind gyakorlati szempontból jelentős aktualitással bír, melyekre a doktori mű rövid összefoglalójának 7.2 pontjában a Jelölt is utal, kiemelve például a fertilitás és a neuroprotekciónak mind aktuálisabb klinikai vonatkozásait.

A disszertáció teljes terjedelme 114 oldal, melyben 16 oldal Bevezetés, egy oldal Célkitűzés és 14 oldal Módszerek fejezetet követően a Jelölt 53 oldalban ismerteti és vitatja meg egyben (Következtetések címszavak alatt) kutatási eredményeit. Ezt egy másfél oldalas Összefoglaló és mintegy 300 citátumot tartalmazó 17 oldalas Irodalomjegyzék követi, míg a saját, a disszertáció alapjául szolgáló illetve egyéb megjelent közlemények jegyzéke 5 oldalt tesz ki. A munkához (a disszertáció elején) kapcsolódik a rövidítések jegyzéke, ami nem kevesebb, mint 67 egységből áll, mely véleményem szerint nemcsak redundáns, de egyáltalán nem segíti a rendkívül sok

részből álló munka olvasását és követését. A benyújtott doktori munkát igen gondos, szép belső szerkesztés, tördelés és a szinte teljesen hibátlan elütéstől mentes szöveg jellemzi.

Az értekezés alapját 17 *in extenso* magasan jegyzett, nemzetközileg jelentős szaklapokban megjelentetett közlemény képezi, melyek közül a Jelölt 6-nak első, 4-nek pedig utolsó szerzője és további hét munkája társszerzős. Ez nemcsak azt bizonyítja, hogy az eredmények minden kétséget kizáróan a Jelölt személyes közreműködésével, kezdeményezésével születtek meg, de egyben azt is mutatja, hogy a Jelölt a kivitelezésen kívül a témavezetés illetve a levelező szerző szerepét is többségében magáénak mondhatja. A közlemények összes impakt faktora 74.5, melyekre 529 független idézet érkezett. A doktori mű döntő részben olyan nemzetközi együttműködések takar („származási” helyeként is a University of Otago van megjelölve), melyek a mai napig élnek és nyilván nemcsak a Jelölt, de fiatalabb munkatársainak is teret nyújtnak a szakmai-kutatói kibontakozás, megvalósulás területén. A Jelölt eddigi teljes publikációs teljesítménye és azok scientometriai értékei is figyelemreméltóak. Összesen 35 közleménye jelent meg, 130 impakt faktoralal és rájuk kapott 1010 független idézettel. Ezek a szcientometriai értékek lényegesen meghaladják az MTA Doktora cím elnyeréséhez támasztott követelmények szintjét.

A benyújtott tézisek és publikációk alapján a Jelölt főbb tudományos eredményei a következőkben foglalhatók össze (megjegyzendő, hogy a doktori mű túlrészletezett, igen töredezett megjelenítése miatt és az Összefoglalás elnagyoltsága következtében a Bíráló ezt, véleményem szerint, csak a teljesség igénye nélkül teheti csak meg).

- 1.** Kimutatta az E2 neuronális szintű hatásának intracelluláris cascade-ját és feltérképezte hatásmechanizmusának szinte teljes molekuláris palettáját.
- 2.** A genetikailag szinte a végéletekig manipulált egér típusokkal példásan igazolta egy nem-klasszikus hormon hatás széleskörű aspektusainak vizsgálati lehetőségeit.
- 3.** Kimutatta, hogy az ösztrogén az agy különböző területein neuroprotektív kapacitással rendelkezik és így potenciálisan alkalmas lehet hosszantartó agyi károsodások kivédésére illetve akár regenerációs folyamatokat is elősegíthet.
- 4.** Eredményei lehetőséget kínálnak farmakológiai/gyógyszer támadáspontok pontos kijelölésére, az endokrinológia és neurológia egyes még nem ismert, de egymással összefüggő eseményeinek feltárására, illetve megfordítva a szex hormonok esetleges nem kívánatos kettős hatásának megelőzésére, kivédésére.
- 5.** Az alkalmazott kísérletes módszerek és megközelítések rendkívül széles tárházát felölelik, a metodikák alkalmazásának színvonala és megjelenítése igen magas és meggyőző. Ábrahám István biztos kézzel uralja és alkalmazza mindazt, ami egy-egy kérdéskör elemzéséhez szükséges a retrográd pályajelölésektől a többszörösen kombinált immunhisztokémiai és immunhisztokémiai/*in situ* eljárásokon át a RIA és Western blot módszereken át egészen az elektrofiziológia, Ca-imaging és az egészen különleges lehetőségeket biztosító egy-molekula detekciós mikroszkópiáig.

A továbbiakban a Tézisekkel kapcsolatos néhány kérdésem, megjegyzésem ismeretem, melyek azonban a tézisek tudományos részének lényegét nem érintik. Ugyanis nem tartanám célravezetőnek, ha a Bíráló egy ilyen publikációs háttérrel rendelkező MTA doktori disszertáció esetében a már magas impakt faktorú folyóiratokban megjelent és nyilván színvonalas peer-review-k során megméretett konkrét kutatási eredményekkel – utólag - vitába szállna. Megjegyzéseim sokkal inkább a művel kapcsolatos általános felvetéseimet, gondolataimat, kiegészítő információkat igénylő kérdéseimet tartalmazzák, illetve a további munkákhoz kapcsolódó kérdéseket vetnek fel.

i) Nem szokásom, hosszabban időzni formális, szerkesztési kérdéseknél, de most mégis meg kell tennem, mert a munka felépítésében fellelhető hiányosságok számomra alapvetően befolyásolták a disszertációról alkotott összképet. Az „Eredmények és következtetések” fejezet öt nagy alfejezetet tartalmaz, melyek további négy-hét „rész-al-fejezetekre” osztottak és ezekhez alfejezetenként közel ugyanennyi (összesen nem kevesebb, mint 18!) rövid következtetés csatlakozik. Így, noha a disszertáció felépítése összességében akár logikus is lehetne (mondjuk: „az intranukleáris és –celluláris eseményektől a neuronális és hálózati vonatkozásokig” gondolatmenet mentén), szerkesztése nem könnyítette meg az olvasását és kifejezetten nehezítette egy egységes kép megjelenését az olvasóban az egyébként nagy ívű és részleteiben nagy volumenű kutatómunkával kapcsolatban. A Jelölttől elvárható lett volna, hogy egy a jelenleginél (a végtelenségig elaprózott Következtetésekkel és a tömör Összefoglalással szemben) adjon egy átfogó, egységes képet koncepcionális elképzeléséről, az eredmények átfogó jellegű értelmezésével, az öt főfejezet összekapcsolásával az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak funkcionális szerepével kapcsolatban. Az Összefoglalás általános gondolatai sem helyettesítik a fontosabb tudományos eredmények, a doktori szabályzat szerint is megkövetelt, pontokban történő *valódi összefoglalását*. Az Összefoglalás a sokrétű eredményeknek szűk körű áttekintését adja, megfejelve a nem-klasszikus ösztrogén hatások gyakorlati jelentőségének inkább az általánosságok szintjén mozgó felvetésével. A Bíráló ezért arra kéri a Jelöltet, hogy ezeket a hiányosságokat a nyilvános védésen pótolja.

Végül azt is megemlítem, hogy egy ilyen volumenű disszertáció benyújtásakor (de általában is) elvárható lenne egy hagyományos keménykötéses megjelenítés, mintsem ez a spirálfűzés a plasztik fedéllel, mely legfeljebb egy házi védéshez vagy valamilyen belső munkahelyi használathoz illik. Az MTA Doktora cím a hazánkban pályaművel elnyerhető legmagasabb tudományos fokozat, melynek méltó prezentációja elvárható minden, erre a címre pályázó jelölttől.

ii) A nem-klasszikus ösztrogén hatások felvetik a kérdést, van-e adat, információ más szex hormonok (testoszteron, progeszteron) nem-klasszikus hatásaival kapcsolatban? Azaz mennyiben egyediek/kizárólagosak az E2 nem-klasszikus hatásai a hormon-neuron kölcsönhatásokat illetően?

**iii)** Kérem, ismertesse az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak lehetséges ultrastrukturális aspektusait, különös tekintettel Párducz és Garcia-Segura korábbi munkáira és eredményeire, továbbá a szinaptikus plaszticitás és a neuroprotekciónak, illetve a bazális kolinerg rendszer és a kérgi tanulás, végül a GnRH neuronok komplex szinaptológiája vonatkozásában (ez utóbbival kapcsolatban l. 72. oldal, dendritikus átrendeződés és szomatikus tüskék kérdését). Van-e információ az ösztrogén közvetlen hatására a szinaptogenezis során?

**iv)** Mi a különbség a 80. oldalon kifejtett kolinerg neuronokkal kapcsolatos cito-protectív következtetések és a 81. oldalon kezdődő 6.5. pont alatt ismertetett neuroprotectív események illetve következtetések között?

**v)** Mi a jelen doktori munka eredményeihez kapcsolódó új részlet a 89. oldalon bemutatott 54. ábrán?

**vi)** Az Összefoglalás 7.2. pontjának 2. bekezdésével kapcsolatban, mely a fitoösztrogén genistein nem-klasszikus hatásával foglalkozik, kérem a Jelölt állásfoglalását: mit ért a genistein-nek a szexuális magatartásformák kialakulásával kapcsolatos klinikai vizsgálatán? Milyen szexuális magatartásformákról lehet szó? Benne foglaltatik ebben a szexuális magatartásformák esetleges irányított megváltoztatása? Ez a felvetés akár orvosi-etikai illetve társadalmi szempontból is jelentőséggel bírhat.

Fenti megjegyzések, kérdések, kritikai észrevételek ugyanakkor nem kisebbítik a Bíráló pozitív benyomását a doktori műről. Összefoglalóan megállapítom, hogy Dr. Ábrahám Istvánnak a benyújtott MTA Doktori disszertációjában bemutatott tudományos eredményei és szakmai-publikációs teljesítménye alkalmassá teszik és feljogosítják az MTA Doktora cím viselésére. Ezért a magam részéről a doktori tézisek nyilvános vitára történő kitűzését és azt követően Dr. Ábrahám István részére az MTA Doktora cím odaítélését támogatom.

Tihany, 2013. augusztus 12.



Dr. Elekes Károly  
a biológiai tudomány doktora

tudományos tanácsadó