

Opponensi vélemény Dr. Ábrahám István MTA Doktori értekezéséről

Dr. Ábrahám István „Az ösztrogén nem-klasszikus hatásainak mechanizmusa és szerepe a központi idegrendszerben” című dolgozata értekezés formában íródott 114 oldalas mű. A dolgozat felépítése megfelel a szabályzatban előírtaknak. A mű alaposan, odafigyeléssel elkészített dolgozat, mely 16 megjelent és egy készülő közlemény adataira épül. E közleményekből a Jelölt 5 esetben első, 8 esetben utolsó szerző, ami mutatja a művek létrejöttében végzett meghatározó munkáját. A dolgozatban csak kisszámú elütés és nyelvtani hiba található, ami szintén a gondos szerkesztésre utal.

Dr. Ábrahám István munkásságának szcientometriai adatai messzemenően teljesítik a Doktori szabályzatban előírt követelményeket. A dolgozatban bemutatott eredmények jelentősen hozzájárultak az ösztrogén receptorokon keresztül kialakuló nem-klasszikus ösztrogén hatások megértéséhez és a GnRH illetve BAK sejtek működésének megismeréséhez.

Annak ellenére, hogy a kísérletek túlnyomó többsége jól tervezett és a következtetések nagy részét e kísérletek eredményei megfelelően alátámasztják, a dolgozat egy-két következtetése nem eléggé megalapozott.

- A genistein CREB foszforilációra kifejtett hatásainak feltárása igen fontos eredmény, azonban ezen adatokból még nem lehet arra következtetni, hogy a genistein ezen hatása szerepet játszik a felnőtt korban megfigyelhető, genistein hatására kialakuló szexuális és fertilitási problémák létrejöttében.
- A Jelölt nagyon alapos munkával kimutatta, hogy az ösztrogén GnRH sejtekre kifejtett indirekt hatását a TTX egyedül nem gátolja, csak GABA antagonistával kombinálva képes erre. Ennek ellenére az ösztrogén BEK sejtekre kifejtett indirekt hatásának vizsgálatakor kizárólag a TTX hatását vizsgálták és e kísérlet negatív eredménye alapján levonták a következtetést, hogy az ösztrogén közvetlenül hat a BEK sejtekre. Azonban itt is elképzelhető, hogy a GnRH sejtekhez hasonlóan az ösztrogén a BEK sejtekre is az akciós potenciál független GABA ürülésen keresztül hat. Ezt a Jelölt egy mondatban a Diskusszióban meg is említi, de ennek ellenére a dolgozat többi részében bizonyított direkt hatásról beszél.
- A 6.5 fejezet címe „A nem-klasszikus ösztrogén hatások szerepe az ösztrogén indukálta neuroprotektióban.....”. Ennek megfelelően a fejezetben tárgyalt kísérletek igen alaposan vizsgálják az ösztrogén protektív hatását az NMDA által kiváltott rost pusztulásra, és feltárják ezen protektív hatáshoz szükséges receptorokat és másodlagos hírvivő molekulákat. Ezen eredmények jelentősek. Azonban az ösztrogén nem nyújt védelmet a BEK sejtek pusztulása ellen, ami megkérdőjelezi, hogy az ösztrogénnek valóban van neuroprotektív hatása. A Jelölt a Diskusszióban említi is, hogy elképzelhető, hogy az ösztrogén rost denzitás csökkenést kivédő hatása valójában nem neuroprotektív hatás, hanem inkább rost növekedést fokozó hatás. Ezek alapján úgy gondolom, hogy félrevezető a dolgozat többi részében neuroprotektív hatásról beszélni.

Megjegyzés:

- A Jelölt a dolgozatban következetesen a pCREB expressziójáról ír. Ez helytelen, mert a pCREB nem termelődik a sejtekben, csak a CREB foszforilálódik.

Kérdések:

1. A Jelölt a bevezetésben írja, hogy az ösztrogének a lipofil tulajdonságuk miatt könnyen átlépnek a sejtmembránokon és bejutnak a citoplazmába. A szintén lipofil pajzsmirigyhormonok esetében azonban a 2000-es évek elején bebizonyosodott, hogy a lipofil tulajdonság ellenére e hormonoknak transzporterekre van szükség a sejtmembránon és a vér-agy gáton keresztül történő transzporthoz. A Jelölt szerint elképzelhető-e, hogy a membrán ösztrogén receptorok elősegíthetik az ösztrogén bejutását a sejtekbe amellet, hogy közvetítik az ösztrogének nem-klasszikus hatásait.
2. Az egy molekula detekciós mikroszkópia alkalmazásakor hogyan tudnak bejutni az antitestek a fedőlemez és a fedőlemezre tapadt sejt közé? Esetleg a már jelölt receptor vándorol be a sejt letapadt felszínére?
3. Miben különbözik a Jelölt céljaira gyártott/fejlesztett speciális mikroszkóp más TIRF mikroszkópoktól?
4. Az 54. oldalon az olvasható, hogy a pCREB megoszlás nem mutatott területi különbséget, az MS, az rPOA és az AHA területén is megfigyelhető volt pCREB az LHRH sejtekben. A mondatból nem egyértelmű, de az előzményekből arra lehet következtetni, hogy ez a mondat ösztrogén kezelés utáni állapotra utal. Későbbiekben viszont az olvasható, hogy CREB és ERK1/2 foszforiláció is csak az rPOA területén volt megfigyelhető GNRH idegsejtekben ösztrogén hatására. Mi az oka ennek a különbségnek?
5. Létezik irodalmi adat arról, hogy gonadektómia hogyan befolyásolja hímegekben a GNRH idegsejtekben a CREB foszforilációt? Lehetséges, hogy hímegekben magasabb a tesztoszteron átalakításával keletkező lokális ösztrogén szint és ezért magasabb a pCREB-et tartalmazó GNRH idegsejtek aránya?
6. A CREB hiánya jelentősen befolyásolta az állatok ciklusát és idős korban a termékenységet. Elképzelhető, hogy ez nem csak az ösztrogén hatásának befolyásolása miatt van, hanem fontos szerepet játszik e jelenség kialakulásában a GNRH idegsejtek peptiderg szabályozásának hibás működése is?

A felsorolt kritikák ellenére a dolgozatban szereplő eredményeket igen értékes, eredeti észrevételeknek tartom, melyek jelentősen hozzájárultak a tudományterület fejlődéséhez. Ezért a dolgozat vitára bocsátását és a Doktori fokozat odaítélését messzemenően támogatom.

Budapest, 2013. szeptember 14.



Dr. Fekete Csaba

MTA doktora