

Dr. Dobolyi Árpád MTA doktori értekezésének hivatalos bírálata

cím: *Két új, az utódgondozásban szerepet játszó neuropeptid leírása*

Az értekezés a 39 aminosavból álló tuberoinfundibuláris peptid (TIP39) és az amylin agyi anatómiai megoszlását és szerepét a laktáló anyai szervezet hormonális funkcióiban és magatartásában vizsgálta. Számos új eredményt publikáltak a kutató csoport szerzői a jelölt irányításával, együttműködésben az amerikai NIH kutatóbázisával. Ez eredmények igazolták, hogy e két peptid szerepét elsőként tisztázták az anyai szervezet működésében rágcsálókön.

Az értekezés angol nyelven íródott, szerkezeti felépítése, stílusa kifogástalan. Külön kiemelendő, hogy kellő számban és minőségben mutat be összefoglaló, jól megkonstruált ábrákat (1., 2. és 44. ábrák), melyek segítik az olvasó tájékozódását. Az értekezés munkáiból született közlemények száma 27, melyek egy bő 10 éves folyamatos és rendkívül rendszeres kutatást fognak át a korábbi tudományos fokozat megszerzését követően. Számos közlemény, köztük összefoglaló közlemények is, jelentős nemzetközi folyóiratokban jelentek meg, melyek 200 feletti IF-t eredményeztek. A 31 további, az értekezés témájához szorosan nem kapcsolódó közlemény jelentősége is kiemelendő, mely témáit tekintve széleskörű kutatási aktivitásra utal, és erősíti azt a benyomást, hogy a jelölt már rendelkezik saját kutató csoporttal és eredményes partner számos más kiemelt kutatási területen.

A választott téma, „az idegrendszer utódgondozással kapcsolatos funkciói”-nak vizsgálata valóban kiemelhető fontossággal rendelkezik, gondoljunk csak a népesedési mutatóinkra, pl. arra, hogy a nők egyre idősebb korban vállalnak gyermeket, vagy az anyatej, mint a döntő táplálék forrás jelentőségére a csecsemők egészséges fejlődésében. A tézisek füzete bevezetésében is kiemelt a gyermekági depresszió jelentősége, és utalás van arra, hogy e kórkép patomechanizmusának feltárása az állatkísérletek segítségével várható magára.

- (1) Itt merül fel az első kérdés: tervezik-e, hogy a gyermekági depresszió neuroendokrin transzlációs modelljét is megformálják, mely a prevencióban és a terápiában jelentős lenne? Számos humán adat mutatja, hogy a rendszeres mozgásnak és a helyes táplálkozásnak (gondoljunk pl. az omega-3 zsírsavakra) is van jelentősége.

A Bevezetés fejezet logikusan felépített, olvasható, a 2. ábrájával kitűnően összefoglalja a klasszikus funkcionális anatómiai szabályozási utakat, tárgyalja a neuropeptideket általában és anyai funkciók szabályozásában, majd rátér a két kiválasztott neuropeptid tárgyalására, ami számos prioritást tartalmaz. Az a kiindulópont, hogy olyan regulációs neuropeptidekre is koncentrálni kell, melyek az anyaság fázisában kezdenek aktivizálódni és már az ontogenézis során működtek nagyon dicséretes és persze ígéretes felvetés. Azt a koncepciót realizálja, hogy az ontogenézis során bevéssződött molekuláris utak később aktivizálódhatnak, ami tetten érhető pl. az öregedés során is. Az anyai gondoskodás élettana és patológiája végül is kihat az újszülött fenotípusának fejlődésére, mely döntő az egész további életszakasz szabályozásában, az újabb anyaság minőségében, tehát generációs, azaz epigenetikus és/vagy genetikus hatással rendelkezik.

- (2) Kérem, reflektáljon ilyen jellegű szempontokra az adott, és itt prezentált, ismeretanyag birtokában. Felmerül pl. a genetikai szelekció kérdése az állatkísérletes kutatásban, akár az anyai gondoskodás minőségének kérdésében is.

A 4-ik fejezet világosan összefoglalja a felvetett tudományos kérdéseket 6 pontban. Ezek jelentősége és logikája kifogástalan. A felvetett kérdésekre adott válaszok, mint az új tudományos felismerések eredmények felsorolása, mind a tézis füzetben, mind a disszertációban egyértelmű és elfogadható.

Az 5-ik Módszerek fejezet is világos, dicséretes az a szinte teljes és szerteágazó módszer arzenál, amit a jelölt alkalmazott. Itt 3 további kérdés merül fel bennem:

- (3) Öt humán agy minta került feldolgozásra. Ebben előfordul öregedési, demencia, szívelégtelenségi, és tumor klinikai háttér momentum. Lehet-e ezekre a betegségekre szelektív megjegyzést tenni, vagy mit mond ezekről az állapotokról az irodalom a vizsgált neuropeptid vonatkozásában? Más módon megközelítve, létezik-e az élet vagy a kóros állapotok folyamán egyes neuropeptid újra megjelenő genetikai expressziója? A jelen értekezésben csak a PTH2-es receptor megoszlásáról van bemutatás (16. ábra), történt-e próbálkozás a TIP39 kimutatására is?
- (4) Tervezik-e elektromikroszkópos technikával is megvizsgálni a TIP39 és a PTH2-es receptorának kapcsolódását, tehát a szinapszist. Itt az az általános kérdés is felmerül, hogy a vizsgált peptideknél, vagy egyéb neuropeptideknél létezik-e extraszinaptikus jelátvitel, ami elfogadott a klasszikus neurotranszmittereknél. Mivel a neuropeptideknek nincs szinaptikus 'reuptake'-je hogyan fejtik ki a hosszú idejű biológiai hatásukat. Ez a kérdés fontos lehet a neuron hálózatok felderítésében.
- (5) A 'conditioned place preference test' vizsgálja a motivációt. A motiváció egy tanult magatartási válasz alapján jelenik meg és értékelhető. Kérdés, hogy a két vizsgált neuropeptid résztvesz-e a tanulás/memória szabályozásában, mivel mind a limbikus rendszer számos eleme (12. ábra) és a kortikális struktúrák, pl. a prefrontális kéreg (13. ábra), kap TIP39 pozitív axonális innervációt és jelen van a PTH2-es receptor is?

Az eredmények leírása szinte érdekesítő olvasmány. A TIP39 és a PTH2 receptor anatómiai rendszerek identifikálása sokrétű, kiterjed a neuronok efferenciós és afferenciós struktúráira is, ami számos új megfigyelést eredményezett, pl. a szopási reflex gerincvelői szintű kiinduló szenoros neuronjainak identifikálása és a további neuronális átkapcsolási helyek (TIP39 pozitív neuronok) és a hypothalamikus célneuronok identifikálása a prolaktin és a motivációs szint szabályozásában. Ez az eredmények rész mintegy 30 oldalt ölel át kitűnő minőségű ábrákkal.

- (6) Ha összehasonlítjuk a két thalamikus hely és a híd TIP39 pozitív neuronjait, lehet-e morfológiai különbségeket tenni pl. a sejtestek méretében, alakjában, a neuritek arborizációjában, stb (főleg a 7. ábra). Van-e valamiféle morfológiai jele vagy jellemző anatómiai beágyazottsága (pl. retikuláris hálózat vs. periventrikuláris anatómiai beágyazottság) annak, hogy e neuron csoportok közül az PVG másként reagál funkcionálisan a laktációs állapotra? Azaz mit mondhat még az anatómiai lokalizáció és a morfológia?

A TIP39 neuronok funkcionális reaktivitását vizsgálja a 6.5-től 6.8-ig terjedő alfejezetek: a c-fos koaktiváció alapján, a specifikus receptor a PTH2 blokkolása útján a prolaktin szekrécióra és az anyai motivációra. A két funkcionális útvonal, prolaktin szekréció és a motiváció szabályozása jól elkülöníthetővé vált, a n. arcuatus és a preoptikus areák megkülönböztetésével.

- (7) Bár a disszertáció tárgyalja az összefüggéseket egyéb neurotranszmitter rendszerekkel a hatékony neuronális hálózatok megkonstruálásában, kérdésem, hogy van-e még ehhez további biztató előrelátás a jövőbeli kutatásokhoz. Előbb utóbb rangsorolni is kell a

funkcionális jelentőségét az egyes láncszemeknek és ki kell majd lépni a bazális agyi struktúrákból az előagy további struktúrái felé is, pl. a gyermekágyi depresszió megértéséhez.

A 6.8.4.-es fejezet és a 34. ábra világosan mutatja azt a meglepő és igen gyors folyamatot, ami a TIP39 mRNA expresszió növekedését jelenti a laktáció/szopási reakció megindulásakor a PIL régióban. Itt is felmerül még számos szempont, ami ígéretes további eredményeket szolgáltathat a funkció szempontjából. Pl. a rövidebb távú, a 24 órán belüli szabályozás felderítése, vagy a patológiás vonatkozások leképezése.

A 6.9.-6.12. fejezetek az amylin megnyerő szerepét vizsgálják a preoptikus régióban. Kiemelkedő új felismerésnek könyvelhető el.

- (8) Egy további kérdés merült fel ennél az eredménynél. Ismert, hogy elhízás követi számos esetben a postpartum időszakot nőknél. A preoptikus területen lévő amylin szabályozásának lehet-e ebben szerepe? Hogy épülnek be az amylin pozitív struktúrák az anyagcsere és az autonóm idegrendszer, főleg a szimpatikus idegrendszer, vagy a táplálék felvétel hypothalamikus szabályozásába?

Összefoglalva, a 8. Összefoglalás fejezetben a szerző felsorolja az általa újnak is mondható eredményeket. Ezzel és a tézis füzet 9-ik oldalán leírt következtetésekkel maradéktalanul egyetértek. A disszertáció hiteles, tudományosan alátámasztott adatokat tartalmaz. Említendő hiányosságok nem merültek fel, csak további megbeszélést generáló szempontok. A disszertáció nyilvános vitára kitűzését és elfogadását is javaslom.

Budapest, 2014. július 28.

Dr. Nyakas Csaba  
hivatalos bíráló