

A pályázó munkásságának eredményeként 42 közlemény született az eljárás elindításáig, melyeknek összesített impakt faktora 142 és független idézettsége 441. Ezen adatok meghaladják az orvosi osztály által az idegtudományok területén elvárt minimum követelményeket.

A hivatkozások nélkül 85 oldal terjedelmű értekezés a tartalom és rövidítés jegyzékeket követően egy igen rövid, 3 oldalas bevezetéssel kezdődik.

A doktori értekezések bevezetésének célja általában a célkitűzések bevezetése és az értekezés alapjául szolgáló munkák egységbe foglalása. Jelen értekezés esetében azonban a bevezetés csak a peptiderg transzmisszió és a viselkedési kutatások jelentőségét hangsúlyozza, de nem vezeti be az egyes tanulmányozott peptiderg rendszerek és a vizsgált paraméterek jelentőségét.

Sajnos a célkitűzés fejezet sem az elvárt módon készült. E fejezetben az értekezés tudományos célkitűzéseit kellett volna pontokba szedve felsorolni. Ezzel szemben ezen értekezésben, három pontban az elvégzett munkák rövid összefoglalása lett felsorolva. A világosan megfogalmazott tudományos célok hiánya jelentősen rontja a mű értékét és értékelhetőségét. A 2. pont végén a jelölt viselkedési és in vitro módszerek alkalmazását tűzte ki célként. Módszer alkalmazása nem lehet tudományos cél, ez eszköz lehet a tudományos cél eléréséhez.

A 17 oldalas Anyagok és Módszerek fejezet a felhasznált technikák korrekt, jól követhető leírását tartalmazza.

E fejezetet az 50 oldalas Eredmények és az 5 oldalas Következtetések fejezetek követik.

Sajnálatos, hogy a Jelölt a Következtetések fejezetben nem saját ábrákkal foglalja össze a saját gondolatait, hanem más szerzők témában született, magas impakt faktorú közlemények ábráival illusztrálja e fejezetet.

Az értekezés főbb, eredeti eredményei:

- A jelölt feltárta az orexinek HAM tengelyre kifejtett serkentő hatását, és az NPY szerepét e hatás közvetítésében.
- Leírta az orexinek hőháztartásra, szorongásra és tanulásra kifejtett hatásait és az NPY, GABA és katekolamin termelő sejtcsoportok szerepét e hatások közvetítésében.

- Kimutatta a CRH és a dopaminerg rendszer szerepét a ghrelin lokomotor aktivitásra kifejtett hatásának közvetítésében és a prosztaglandinok szerepét a ghrelin hipertermiás hatásának közvetítésében.
- Feltárta, hogy a ghrelin a sztriátumban és az amigdalában kolinerg neuronok közvetítésével dopamin felszabadulást eredményez.
- Feltárta a neuromedin S HAM tengelyre, szorongásra és stressz indukálta viselkedésre kifejtett hatásait és tisztázta a CRH receptorok és a dopamin szerepét e hatások közvetítésében. Továbbá kimutatták, hogy a neuromedin S csak az amigdala dopamin ürülésére hat közvetlenül, a sztriátum dopamin ürülését nem befolyásolja izolált szövet mintában.
- Az NPAF és az NPSF is fokozta a lokomotor aktivitást, de az NPAF emellett a mosakodást is. Ezen hatások közvetítésében kulcsszerepet játszik a CRH és a dopaminerg rendszer is.
- Leírta, hogy az NPAF és az NPSF is serkenti a HAM tengely aktivitását és a szorongást. Továbbá kimutatta, hogy az NPAF közvetlenül fokozza a striatum és az amigdala dopamin ürítését és antidepresszív hatású.
- Kimutatták, hogy a GHRH hatás gátlása jelentősen csökkenti az Alzheimer kór kialakulására jellemző paramétereket a használt egér modellben és humán sejtvonalban is.
- Kimutatták, hogy az apelin-13 serkenti a HAM tengelyt és befolyásolja az állatok viselkedését. A HAM tengelyre és a viselkedésre kifejtett hatásokat eltérő folyamatok szabályozzák.

#### Megjegyzések és kérdések:

- A bevezetés első oldalán található állítás, miszerint a peptidek hatása „nem elsősorban szinaptikus, hanem koszekréciós”, elég nehezen értelmezhető. Ez a leírás szembeállítja a szinaptikus ürülés és a koszekréció fogalmakat. Ez azonban nem fedi a valóságot. Habár a peptidek ürülési módja nem teljesen tisztázott, az idézett közlemény se zárja ki a szinaptikus ürülési módot. Koszekréció pedig előfordulhat szinaptikus ürülés esetén is.

- A dolgozat köszönet nyilvánításában a jelölt kifejtette a magyar tudományos nyelv használatának fontosságát. Ez teljes mértékben támogatandó törekvés, azonban az értekezésben sajnos nem mindenhol sikerült megtalálni a megfelelő egyensúlyt a magyarosítás és az érthetőség megtartása között. Erre példa a 96 kutas/kutacskás mikrolemesz, a dajkamolekula és a molekuláris tutaj fogalmak megalkotása, e magyarosított kifejezések kifejezetten zavaróak, megértésükhöz hosszabb gondolkodásra volt szükség. Ezzel szemben azonban a Jelölt bizonyos esetekben olyan idegen szavakat használt az értekezésben, amik könnyen magyarra fordíthatók lettek volna pl.: mediáció (közvetítés) vagy szuprakiazmatikus nukleusz (mag).
- 31. oldal lap alján: „NPY előkezelés dóziszfüggően gátolta az orexinek indukálta HAM aktivációt”. E mondatban feltételezhető, hogy a jelölt NPY helyett NPY antitestet akart írni.
- A jelölt a 33. és a 35. oldalon is azt állítja, hogy a PVN-ben vannak NPY immunoreaktív perikaryonok. Habár a PVN-ben igen dús NPY-IR rostokat találhatók, NPY tartalmú idegsejtek nincsenek és ezt a citált közlemény sem támasztja alá.
- A 33. oldalon a Jelölt feltételezi, hogy az orexin adagolás hatására kialakuló fokozott CRH ürülés, mely hatás kialakulásában az NPY játszik szerepet, „időlegesen kordában tarthatja az étvágyat”. A jelölt szerint miért lehet előnyös, hogy egy orexigén peptid hatására a CRH gátolja a táplálékfelvételt?
- A 35. oldalon a Jelölt feltételezi, hogy az ARC és a PVN NPY pozitív idegsejtjei fontos szerepet játszanak az orexin hatás közvetítésében. A PVN-ben a CRH idegsejtek NPY tartalmú beidegzésében az ARC NPY sejtjein kívül jelentős mértékben részt vesznek agytörzsi, NPY-t is termelő noradrenerg és adrenerg idegsejtek és ezen katekolaminerg sejtcsoportok is kapnak orexin tartalmú beidegzést. Meg szeretném kérdezni a Jelölt véleményét arról, hogy ezen agytörzsi NPY tartalmú sejtcsoportok is részt vehetnek-e az orexinek HAM tengelyre kifejtett hatásának közvetítésében.
- A 36. oldalon a Jelölt  $\alpha$ -adrenerg neuronokat említ. Ilyen idegsejtek nincsenek.  $\alpha$ - adrenerg hatás,  $\alpha$ -adrenerg receptor,  $\alpha$ -adrenerg receptort tartalmazó idegsejt vagy adrenerg idegsejt van.
- A 37. és 39. oldalakon leírt kísérletekben a ciproheptadin kezelés kivédte a ghrelin hipertermiás és kortikoszteron szint emelkedést kiváltó hatását. Ebből a jelölt arra következtetett, hogy a ghrelin a szerotonin rendszer közvetítésével fejt ki e hatásokat. A ciproheptadin egy H1 hisztamin receptor antagonistája, aminek van szerotonin és muszkarin receptor antagonistája hatása

is. Mi alapján lehet kizárni, hogy a ghrelin hatását a hisztaminerg vagy az acetilkolinerg rendszer közvetítené?

- A 42. oldalon a sztriátum és a mezolimbikus területek gazdag ghrelin pozitív beidegzését alátámasztó, 150-es számú referencia, békában végzett kísérlet eredményét írja le. A béka és az egér filogenetikailag viszonylag távol áll egymástól. Így ez az adat mennyire lehet érvényes rágcsálókra? Van esetleg elérhető adat e területek ghrelin tartalmú beidegzéséről rágcsálókban?

- A 43. oldalon a szerző a ghrelin beadás alapján nyert adatokból azt a következtetést vonta le, hogy „a ghrelin pozitív neuronhálózat az energia homeosztázis közti agyi regulációjában kiemelkedő szerepet tölthet be”. Habár igaz, hogy vannak ghrelin-immunoreaktív idegsejtek a hypothalamusban, a gyomorban termelődő ghrelin is bejut az agyba. Mi alapján lehet feltételezni, hogy a kísérletekben végzett centrális beadások a ghrelin-immunoreaktív idegsejtekből ürülő ghrelin hatását és nem a perifériás ghrelin hatását modellezik.

- A 43. oldalon a 28. ábra képaláírása hibás. Az az amigdala dopamin ürülését és nem a sztriátum dopamin ürülését ábrázolja

- Nehezen érthető, hogy hogyan lettek egy célkitűzésbe tömörítve a GHRH antagonistá Alzheimer modellben kifejtett protektív hatását vizsgáló kísérletek és az apelin HAM tengelyre és viselkedésre kifejtett hatását feltáró vizsgálatok. Habár irodalmi adatok utalnak az apelin citoprotektív hatására, a bemutatott kísérletek az apelin ilyen irányú hatásával egyáltalán nem foglalkoznak. Az értekezés felsorolt hibái és hiányosságai ellenére a publikált kísérleti eredményekre való tekintettel az értekezés nyilvános vitára bocsátását javaslom.

Fekete Csaba

Budapest, 2016. január 18.

## Válaszok

Tisztelt Bíráló bizottság, tisztelt bírálók

Szeretném köszönetemet kifejezni a bírálóknak, rendkívül alapos és emellett mértéktartó bírálataikért. A bírálatok egyik közös vonatkozása volt, hogy felvetették, miszerint nem minden esetben éltünk a kínálkozó tudományos lehetőségekkel, a felmerülő kérdések komplex, kerek lezárása érdekében. Ez annak tudható be, hogy intézetünk elsősorban oktató intézet, aminek kutatási feltételei korlátozottak, hiszen oktatási terhelésünk kiemelkedően magas. Ezért számos, Telegdy akadémikus Úrral közösen vitt projektünk esetében az ígéretes indulás és a hivatkozásokban tükröződő nemzetközi reflexió ellenére azzal kellett szembesülnünk, hogy a továbblépéshez a témakörökben felmerülő kérdések kimerítő megválaszolásához nem rendelkezünk elégséges erőforrással. Pedig sikeres tudományos törekvések esetén jogos elvárás lenne, hogy a kutató „addig üti a vasat, amíg meleg”. Válaszaiban egyenként reagálok a bírálók kérdéseire, azon esetek kivételével, melyek konszenzusosak volt. Ezeket előre is venném.

Dr Korbonits Márta és Dr Fekete Csaba is joggal kifogásolta, hogy némely esetben a magyarításaim vagy erőltetettek voltak, vagy éppenséggel nem éltem a kínálkozó lehetőségekkel, illetve Korbonits Márta Professzor asszony egy még nyomosabb tényre hívta fel a figyelmet, miszerint nincsenek magyar nyelvű publikációim, és nem írtam sem tankönyvet, sem tankönyv fejezetet. Ennek oka az, hogy intézetünkben az orvoskari előadások a tanszékvezető feladatkörét képezik, az így is túlterhelt oktató gárdának épp elegendő szemináriumok megtartása és fogász és gyógyszerész oktatás kivitelezése. Esetemben ez átlagban heti 14 óra (6 szeminárium, 1 előadás).

Válaszaim Professzor Dr Fekete Csaba kérdéseire:

Ezúttal is Köszönöm Professzor Dr Fekete Csaba minden részletre kiterjedő igen alapos bírálatát.

*1. A doktori értekezések bevezetésének célja általában a célkitűzések bevezetése és az értekezés alapjául szolgáló munkák egységbe foglalása. Jelen értekezés esetében azonban a bevezetés csak a peptiderg transzmisszió és a viselkedési kutatások jelentőségét hangsúlyozza, de nem vezeti be az egyes tanulmányozott peptiderg rendszerek és a vizsgált paraméterek jelentőségét.*

Egyet kell, hogy értsek a Bevezetés terjedelmével kapcsolatos kritikával. Azonban a dolgozatban több intézet nemzetközi kooperációját kívántam tükrözni. Ráadásul, ezekben a vizsgálatokban nem egy adott metodika, vagy idegrendszeri régió specialistájaként működtem közre, hanem minden esetben az adott helyszínen az adott metodika bevezetéséért voltam felelős (Szeged: szuperfúzió, telemetria, Miami: MWM). Ráadásul az adott intézetek kutatási profiljai is rendkívül heterogének (Miami: Endocrine, Polypeptide and Cancer Institute; Szeged: Kórélettan). Ezért értekezésemben arra törekedtem, hogy a főként a PhD-m után publikált, peptidek kiváltotta neuroendokrin hatásokat taglaló cikkeimet prezentáljam. Így az endogén opiátokat, a nátriuretikus peptideket és a GnRH analógokat vizsgáló munkák tárgyalásától eltekintettem. Az egyes peptiderg rendszerek funkcionális vizsgálatát sugalló egyedi koncepciókat pedig, terjedelmi okokból, az ismétlődések elkerülése végett, külön fejtettem ki az egyes alfejezetekben.

*2. Sajnos a célkitűzés fejezet sem az elvárt módon készült. E fejezetben az értekezés tudományos célkitűzéseit kellett volna pontokba szedve felsorolni. Ezzel szemben ezen értekezésben, három pontban az elvégzett munkák rövid összefoglalása lett felsorolva. A világosan megfogalmazott tudományos célok hiánya jelentősen rontja a mű értékét és értékelhetőségét. A 2. pont végén a jelölt viselkedési és in vitro módszerek alkalmazását tűzte ki célként. Módszer alkalmazása nem lehet tudományos cél, ez eszköz lehet a tudományos cél eléréséhez.*

A célkitűzésekkel kapcsolatos kritika érhető. Valójában arról van szó, hogy intézetünkben a vázolt automatizált, *in vitro* és *ex vivo* technikák legnagyobb részét Telegdy akadémikus Úr javaslatára én installáltam honi kooperációs partnerek tanácsaira hagyatkozva (PTE, Kórélettani Intézet, SZTE, Alzheimer-kór Kutatócsoport) és külföldi tanulmányutak során (Queen's Charlotte Hospital, London). Ezért számomra, karrierem során a metodikák installációja és az alapjelenségek *reprodukcója* szinte „célkitűzés-szerű” kihívást jelentett.

3. *Sajnálatos, hogy a Jelölt a Következtetések fejezetben nem saját ábrákkal foglalja össze a saját gondolatait, hanem más szerzők témában született, magas impakt faktorú közlemények ábráival illusztrálja e fejezetet.*

Valóban nem saját ábrákat alkalmaztam az összefoglalásoknál, de erre a redundancia határát súrolóan többször felhívtam a figyelmet. Az ok egyszerű volt. Úgy éreztem, hogy egy magas impakt faktorú folyóiratból, módosítások nélkül átvett ábra, hitelesebb és meggyőzőbb, mint ha én készítek a forrásokat szubjektív módon megjelenítő illusztrációkat. Ugyanakkor ezt a vonást Nyakas Professor Úr, mint pozitívumot emelte ki.

Megjegyzések és kérdések:

4. *A bevezetés első oldalán található állítás, miszerint a peptidek hatása „nem elsősorban szinaptikus, hanem koszekrációs”, elég nehezen értelmezhető. Ez a leírás szembeállítja a szinaptikus ürülés és a koszekráció fogalmakat. Ez azonban nem fedi a valóságot. Habár a peptidek ürülési módja nem teljesen tisztázott, az idézett közlemény se zárja ki a szinaptikus ürülési módot. Koszekráció pedig előfordulhat szinaptikus ürülés esetén is.*

Azt kívántam hangsúlyozni, hogy a peptiderg hatások sem dinamikájukban, sem kinetikájukban nem azonosak a tradicionális neurotranszmitterekével és összekötő kapcsolatot képeznek a klasszikus neurális és endokrin jelátvitel között.

5. *A dolgozat köszönet nyilvánításában a jelölt kifejtette a magyar tudományos nyelv használatának fontosságát. Ez teljes mértékben támogatandó törekvés, azonban az*

*értekezésben sajnos nem mindenhol sikerült megtalálni a megfelelő egyensúlyt a magyarosítás és az érthetőség megtartása között. Erre példa a 96 kutas/kutacskás mikrolemez, a dajkamolekula és a molekuláris tutaj fogalmak megalkotása, e magyarosított kifejezések kifejezetten zavaróak, megértésükhöz hosszabb gondolkodásra volt szükség. Ezzel szemben azonban a Jelölt bizonyos esetekben olyan idegen szavakat használt az értekezésben, amik könnyen magyarra fordíthatók lettek volna pl.: mediáció (közvetítés) vagy szuprakiazmatikus nukleusz (mag).*

A magyarítás esetében, ahol ez elmaradt, az többnyire annak tudható be, hogy nem akartam szóismétlést használni. Ez így visszatekintve, bírálói szemszögből mindenképpen kifogásolható.

6. 31. oldal lap alján: *„NPY előkezelés dóziszfüggően gátolta az orexinek indukálta HAM aktivációt”. E mondatban feltételezhető, hogy a jelölt NPY helyett NPY antitestet akart írni.*

31. oldal. Igen, természetesen. Köszönöm a korrekciót.

7. *A jelölt a 33. és a 35. oldalon is azt állítja, hogy a PVN-ben vannak NPY immunoreaktív perikaryonok. Habár a PVN-ben igen dús NPY-IR rostozat található, NPY tartalmú idegsejtek nincsenek és ezt a citált közlemény sem támasztja alá.*

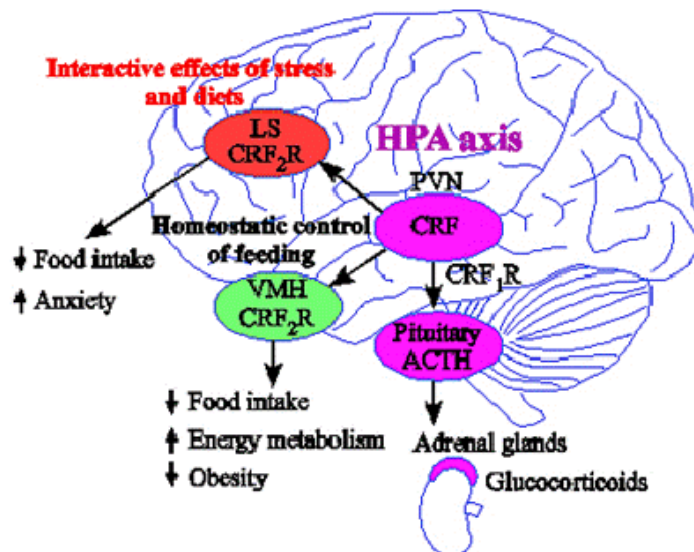
Köszönöm a megjegyzést az NPY perikaryon-axon relációban. Eredeti mondataim a 33.: *„Így ezen hisztológiai eredmények és funkcionális adataink együttesen arra mutatnak, hogy az éhségközpont hipoglikémia aktiválta orexin pozitív sejtjei<sup>1</sup> nagy valószínűséggel NPY szekréciónak indukálnak az ARC-ban és/vagy a PVN-ben. A kibocsátott NPY a továbbiakban a PVN CRH pozitív idegsejtjeinek révén serkenti a HAM tengelyt<sup>2</sup>.”* és 35. oldalon: *„Ezen adatok ismételtén alátámasztják, hogy az NPY mediációnak jelentős szerepe lehet az orexin neuronok jelátviteli folyamataiban. Jelen, a hőszabályozási folyamatokban játszott szerepe mellett az ARC és PVN NPY pozitív neuronjai<sup>3</sup> vélhetőleg hasonlóan fontos szerepet játszanak az orexinek által indukált táplálékfelvételben<sup>4, 5</sup> valamint HAM aktivációban<sup>6</sup>.”* - valóban nem eléggé egyértelműek, ami abból fakad, hogy véleményem szerint a neuron részei egyenértékűek, ilyen értelemben használtam az NPY pozitív immunoreaktivitást<sup>7</sup>. Összekötötést biztosító egység, aminek funkcióját a szómán és az idegvégződésen is lehet módosítani. Ugyanakkor egyenértékű moduljai külön is vizsgálhatók (lsd. a striatális dopamin szekréciónak *in vitro* vagy *ex vivo* kísérleti



metodikái). Szándékom szerint fejtegetésemben a nucleus arcuatus NPY pozitív neuronjainak aktivációjára utaltam, ami ezen sejtek idegvégződése révén NPY szekréciónak vezethet, akár helyileg, akár a paraventriculáris hipotalamikus (PVH) magban. NPY pozitív perykarionokról nem írtam, de az irodalom ilyen jellegű expressziós mintázatot is igazolt juhban<sup>8</sup> és a magnocelluláris sejtcsoportban Zucker patkányokban<sup>9</sup>.

8. A 33. oldalon a Jelölt feltételezi, hogy az orexin adagolás hatására kialakuló fokozott CRH ürülés, mely hatás kialakulásában az NPY játszik szerepet, „időlegesen kordában tarthatja az étvágyat”. A jelölt szerint miért lehet előnyös, hogy egy orexigén peptid hatására a CRH gátolja a táplálékfelvételt?

A felvetett kérdés igen lényegbevágó. Véleményünk szerint a CRH szekréciónak moduláló szereppel bírhat. Az éhezés, mint stressz ezen az útvonalon emelheti a vércukorszintet, másrészt egyéb noxákhoz hasonlóan a CRHR<sub>2</sub> a rendszer beépített csillapítását is képviselheti<sup>10</sup> (Izd. alábbi ábra)



Corticotropin-releasing factor (CRF) mediates the central effects of stress. In response to stress, CRF activates the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis via the CRF type 1 receptor (CRF1R) by increasing the synthesis and release of adrenocorticotropic hormone (ACTH) from the anterior pituitary and glucocorticoids (cortisol in humans and corticosterone in rats) from the adrenal glands. The CRF type 2 receptor (CRF2R) mediates the anorectic effects of CRF in the ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) and the lateral septum (LS). In addition, activation of the CRF2R in the VMH activates the energy metabolism, and in the LS increases anxiety. Activity of the VMH is directly related to the homeostatic control of feeding whereas the LS is sensitive to interactive effects of stress and diets.

9. A 35. oldalon a Jelölt feltételezi, hogy az ARC és a PVN NPY pozitív idegsejtjei fontos szerepet játszanak az orexin hatás közvetítésében. A PVN-ben a CRH idegsejtek NPY tartalmú beidegzésében az ARC NPY sejtjein kívül jelentős mértékben részt vesznek agytörzsi, NPY-t is termelő noradrenerg és adrenerg idegsejtek és ezen katekolaminerg sejtcsoportok is kapnak orexin tartalmú beidegzést. Meg szeretném kérdezni a Jelölt véleményét arról, hogy ezen

*agytörzsi NPY tartalmú sejtcsoportok is részt vehetnek-e az orexinek HAM tengelyre kifejtett hatásának közvetítésében.*

Igen feltételezzük. A 35. oldalon található fejtegetésemet egészíti ki a 36. oldalon található megjegyzés: „Az adrenerg mediáció hasonlóan fontos a figyelem és a memória szabályozásában és ebben vizsgálataink és más kutatócsoportok eredményei szerint is <sup>11</sup> központi szerepet játszanak az LC már említett ébrenlétet, aktivitást szabályozó, a felszálló retikuláris aktivációs rendszerhez (*ascending reticular activation system; ARAS*) tartozó noradrenerg neuronjai.” Véleményünk szerint a noradrenerg és orexin pozitív sejthálózatok egységet képezve szabályozzák az ébredési reakciót, az ébrenlétet, a stressz választ és a rendszer defektusainak vizsgálata közelebb vezethet a hipnogén és kognitív zavarok vizsgálatához<sup>12-29</sup> Ebben a szisztémában az NPY pozitív sejteknek a bíráló által felvetett, és összehangoló jellegű szerepe egyre inkább tisztázódni tűnik<sup>30</sup>.

*10. A 36. oldalon a Jelölt  $\alpha$ -adrenerg neuronokat említ. Ilyen idegsejtek nincsenek.  $\alpha$ -adrenerg hatás,  $\alpha$ -adrenerg receptor,  $\alpha$ -adrenerg receptort tartalmazó idegsejt vagy adrenerg idegsejt van.*

Köszönöm a „hanyag” kifejezés korrekcióját.

*11. A 37. és 39. oldalakon leírt kísérletekben a ciproheptadin kezelés kivédte a ghrelin hipertermiás és kortikoszteron szint emelkedést kiváltó hatását. Ebből a jelölt arra következtetett, hogy a ghrelin a szerotonin rendszer közvetítésével fejti ki e hatásokat. A ciproheptadin egy H1 hisztamin receptor antagonist, aminek van szerotonin és muszkarin receptor antagonist hatása is. Mi alapján lehet kizárni, hogy a ghrelin hatását a hisztaminerg vagy az acetilkolinerg rendszer közvetítené?*

37 és 39. oldal. A ciproheptadin valóban oly mértékben nem szelektív, hogy antihisztaminerg és antikolinerg hatásai nem zárhatók ki. De a dopaminerg, vagy szerotonerg receptor rendszer nem szelektív (több szerotonin illetve több dopamin receptoron közel egyenlő affinitású) blokkolói közül ez mindegyikre igaz. Intézetünkben a szerotonerg rendszer nem szelektív gátlására a metizergid és a ciproheptadin az első választás mégpedig olyan koncentrációban, ami a mért alapjelenséget a kontrollhoz képest még nem befolyásolja. Jelen esetben 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-

HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> érvényesülő viszonylag kiegyensúlyozott  $1,54 < K_i[\text{nM}] < 228,0$  antagonisták, illetve inverz agonista hatás miatt voksoltunk a ciproheptadin mellett. Tény ugyanakkor, hogy a H<sub>1</sub> receptoron kifejtett antagonizmus a ciproheptadin jelentős hatása. A centrális H<sub>1</sub> receptor szerepet játszik<sup>31</sup>, bár kisebb mértékben, a CRH szekréció kiváltásában, de a termoregulációban ez a receptor hipotermiás választ<sup>32, 33</sup> közvetít. Az acetilkolin esetében hasonló dichotómia figyelhető meg<sup>34-36</sup>. Így a szerotonerg mediációt sugallta, a kötési tulajdonságokon túl, a kivédett hatás természete is. Tény, a kérdés tisztázása specifikusabb antagonistákkal volna megvalósítható.

*12. A 42. oldalon a sztriátum és a mezolimbikus területek gazdag ghrelin pozitív beidegzését alátámasztó, 150-es számú referencia, békában végzett kísérlet eredményét írja le. A béka és az egér filogenetikailag viszonylag távol áll egymástól. Így ez az adat mennyire lehet érvényes rágcsálókra? Van esetleg elérhető adat e területek ghrelin tartalmú beidegzéséről rágcsálókban?*

42. oldal. Noha egyéb agyterületek (szenzoros és motoros kéreg, limbikus rendszer)<sup>37</sup> ghrelin termelése ismertté vált rágcsálókban, a KIR területén, patkányokban a neuropeptid legfőbb forrása a hipotalamusz. Ugyanakkor receptora szinte bármely területen megtalálható<sup>38</sup>. Ez a bíráló észrevételével összhangban az *anno*, általunk észlelt extrahipotalamikus hatások<sup>39</sup> elsődlegesen perifériás eredetűre utal fiziológiai körülmények között.

*13. A 43. oldalon a szerző a ghrelin beadás alapján nyert adatokból azt a következtetést vont le, hogy „a ghrelin pozitív neuronhálózat az energia homeosztázis közti agyi regulációjában kiemelkedő szerepet tölthet be”. Habár igaz, hogy vannak ghrelin-immunoreaktív idegsejtek a hypothalamusban, a gyomorban termelődő ghrelin is bejut az agyba. Mi alapján lehet feltételezni, hogy a kísérletekben végzett centrális beadások a ghrelin-immunoreaktív idegsejtekből ürülő ghrelin hatását és nem a perifériás ghrelin hatását modellezik.*

A 43. oldallal kapcsolatos első kérdés ugyebár kapcsolódik az előzőhöz. Valóban nem zárható ki, hogy az icv. beadás<sup>39</sup> egyaránt modellezheti a centrálisan illetve a periférián felszabaduló (a

cirkumventrikuláris szerveken keresztül az vér-agy gátat passzáló) ghrelin hatását<sup>38</sup>. Ez a beadási mód csak a vagus afferenciát befolyásoló ghrelin hatását zárja ki.

*14. A 43. oldalon a 28. ábra képaláírása hibás. Az az amigdala dopamin ürülését és nem a sztriátum dopamin ürülését ábrázolja.*

A 43. oldalon található képaláírás valóban hibás. Köszönöm a javítást.

*15. Nehezen érthető, hogy hogyan lettek egy célkitűzésbe tömörítve a GHRH antagonistá Alzheimer modellben kifejtett protektív hatását vizsgáló kísérletek és az apelin HAM tengelyre és viselkedésre kifejtett hatását feltáró vizsgálatok. Habár irodalmi adatok utalnak az apelin citoprotektív hatására, a bemutatott kísérletek az apelin ilyen irányú hatásával egyáltalán nem foglalkoznak.*

Az összekapcsolás valóban némileg távoli és azon, a további kísérleteinkben alaposan megvizsgálandó, feltevésen alapszik, hogy mind az apelin akut előnyös kognitív, mind az GHRH neurodegenerációt gátló hatásaiban szerepet játszhatnak citoprotektív folyamatok. GHRH antagonistá esetében ezt sokrétűen igazoltuk<sup>40</sup>, ugyanakkor az apelin esetében egyelőre a NO mediáció kiemelkedő jelentőségére tudunk csak utalni<sup>41, 42</sup>. Apelinnel kapcsolatos kutatásainkért 2013-ban el is nyertük a *Peptides* és a *Department of Psychology, University of New Orleans, Olson-díját*, ami egy adott év legjelentősebb, peptidekkel kapcsolatos viselkedéskutatási publikációját illeti<sup>41</sup>.

Köszönettel

Jászberényi Miklós

#### Hivatkozások

1. Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M, Goto K. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced acute hypoglycemia. *Neurosci Lett* 1999;264:101-4.

2. Suda T, Tozawa F, Iwai I, Sato Y, Sumitomo T, Nakano Y, Yamada M, Demura H. Neuropeptide Y increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the rat hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 1993;18:311-5.
3. Li C, Chen P, Smith MS. Corticotropin releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus are direct targets for neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus: an anterograde tracing study. *Brain Res* 2000;854:122-9.
4. Jain MR, Horvath TL, Kalra PS, Kalra SP. Evidence that NPY Y1 receptors are involved in stimulation of feeding by orexins (hypocretins) in sated rats. *Regul Pept* 2000;87:19-24.
5. Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, Tsujino N, Sakai A, Matsuzaki I, Miwa Y, Goto K, Sakurai T. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 2000;859:404-9.
6. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1174-8.
7. Sawchenko PE, Pfeiffer SW. Ultrastructural localization of neuropeptide Y and galanin immunoreactivity in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the rat. *Brain Res* 1988;474:231-45.
8. Polkowska J, Gladysz A. Effect of food manipulation on the neuropeptide Y neuronal system in the diencephalon of ewes. *J Chem Neuroanat* 2001;21:149-59.
9. Fetissov S, Nicolaidis S. Neuropeptide Y in the magnocellular hypothalamic neurons of obese Zucker rats. *Neuropeptides* 1998;32:63-6.
10. Stengel A, Tache Y. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress. *Front Neurosci* 2014;8:52.
11. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;42:33-84.
12. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
13. Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter AJ. The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci* 2000;12:726-30.
14. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, Jennum P, Julkunen I, Vaarala O. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. *Lancet Neurol* 2014;13:600-13.
15. Pizza F, Peltola H, Sarkanen T, Moghadam KK, Plazzi G, Partinen M. Childhood narcolepsy with cataplexy: comparison between post-H1N1 vaccination and sporadic cases. *Sleep Med* 2014;15:262-5.
16. Kumar S, Sagili H. Etiopathogenesis and neurobiology of narcolepsy: a review. *J Clin Diagn Res* 2014;8:190-5.
17. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:171-81.
18. Lind A, Ramelius A, Olsson T, Arnheim-Dahlstrom L, Lamb F, Khademi M, Ambati A, Maeurer M, Nilsson AL, Bomfim IL, Fink K, Lernmark A. A/H1N1 antibodies and TRIB2 autoantibodies in narcolepsy patients diagnosed in conjunction with the Pandemrix vaccination campaign in Sweden 2009-2010. *J Autoimmun* 2014;50:99-106.

19. Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 2005;9:269-310.
20. Sakurai T. The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:719-31.
21. Bourgin P, Huitron-Resendiz S, Spier AD, Fabre V, Morte B, Criado JR, Sutcliffe JG, Henriksen SJ, de Lecea L. Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci* 2000;20:7760-5.
22. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998;18:9996-10015.
23. Soya S, Shoji H, Hasegawa E, Hondo M, Miyakawa T, Yanagisawa M, Mieda M, Sakurai T. Orexin receptor-1 in the locus coeruleus plays an important role in cue-dependent fear memory consolidation. *J Neurosci* 2013;33:14549-57.
24. Sears RM, Fink AE, Wigstrand MB, Farb CR, de Lecea L, Ledoux JE. Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:20260-5.
25. Loy R, Koziell DA, Lindsey JD, Moore RY. Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. *J Comp Neurol* 1980;189:699-710.
26. Walling SG, Nutt DJ, Lalies MD, Harley CW. Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus. *J Neurosci* 2004;24:7421-6.
27. Palotai M, Telegdy G, Jaszberenyi M. Orexin A-induced anxiety-like behavior is mediated through GABA-ergic, alpha- and beta-adrenergic neurotransmissions in mice. *Peptides* 2014;57:129-34.
28. Palotai M, Telegdy G, Ekwerike A, Jaszberenyi M. The action of orexin B on passive avoidance learning. Involvement of neurotransmitters. *Behav Brain Res* 2014;272:1-7.
29. Telegdy G, Adamik A. The action of orexin A on passive avoidance learning. Involvement of transmitters. *Regul Pept* 2002;104:105-10.
30. Reichmann F, Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides* 2016;55:99-109.
31. Kjaer A, Knigge U, Plotsky PM, Bach FW, Warberg J. Histamine H1 and H2 receptor activation stimulates ACTH and beta-endorphin secretion by increasing corticotropin-releasing hormone in the hypophyseal portal blood. *Neuroendocrinology* 1992;56:851-5.
32. Shaw GG. Hypothermia produced in mice by histamine acting on the central nervous system. *Br J Pharmacol* 1971;42:205-14.
33. Carlin JL, Tosh DK, Xiao C, Pinol RA, Chen Z, Salvemini D, Gavrilova O, Jacobson KA, Reitman ML. Peripheral Adenosine A3 Receptor Activation Causes Regulated Hypothermia in Mice That Is Dependent on Central Histamine H1 Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:475-83.
34. Tsagarakis S, Holly JM, Rees LH, Besser GM, Grossman A. Acetylcholine and norepinephrine stimulate the release of corticotropin-releasing factor-41 from the rat hypothalamus in vitro. *Endocrinology* 1988;123:1962-9.

35. Simonic A, Roganovic-Dordevic J, Golubovic V. Influence of various cholinergic and anticholinergic drugs on rectal temperature in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988;294:273-82.
36. Beckman AL, Carlisle HJ. Effect of intrahypothalamic infusion of acetylcholine on behavioural and physiological thermoregulation in the rat. *Nature* 1969;221:561-2.
37. Hou Z, Miao Y, Gao L, Pan H, Zhu S. Ghrelin-containing neuron in cerebral cortex and hypothalamus linked with the DVC of brainstem in rat. *Regul Pept* 2006;134:126-31.
38. Mequinion M, Langlet F, Zgheib S, Dickson S, Dehouck B, Chauveau C, Viltart O. Ghrelin: central and peripheral implications in anorexia nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:15.
39. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Bagosi Z, Telegdy G. Mediation of the behavioral, endocrine and thermoregulatory actions of ghrelin. *Horm Behav* 2006;50:266-73.
40. Jaszberenyi M, Rick FG, Szalontay L, Block NL, Zarandi M, Cai RZ, Schally AV. Beneficial effects of novel antagonists of GHRH in different models of Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)* 2012;4:755-67.
41. Telegdy G, Adamik A, Jaszberenyi M. Involvement of neurotransmitters in the action of apelin-13 on passive avoidance learning in mice. *Peptides* 2013;39:171-4.
42. Jaszberenyi M, Bujdoso E, Telegdy G. Behavioral, neuroendocrine and thermoregulatory actions of apelin-13. *Neuroscience* 2004;129:811-6.