

MTA Doktori értekezés bírálta

**Dr. Jászberényi Miklós**

**Neuropeptidok modulátor szerepe az adaptációs folyamatok szerveződésében**

Dr. Jászberényi Miklós MTA doktori értekezése 102 oldal terjedelmű, formai szempontból a kívánalmaknak megfelelő munka, amely 79 tudományos munkát leíró oldalt és 292 irodalmi hivatkozást tartalmaz. A munka egy rendkívül hosszú és produktív időszakot ölel át a szerző munkásságából. Ebből adódóan a munka gazdag forrása új és jelentős felismeréseknek. Azonban, talán a rövidegre törekedve, a háttér és a leírt eredmények magyarázata szűkebb, mint egy önállóan megálló dolgozatnál ideális lenne. Az alkalmazott módszerek széles skálája a szerző bőséges kutatási tapasztalatait támasztja alá. Míg a leírt eredmények egy része első vagy közbülső szerzős munkaként jelent meg az irodalomba, a legutóbbi években Dr. Jászberényi már utolsó szerzőként szerepel, a tudományos pálya és a laboratóriumi vezető szerep természetes eredményeként. A dolgozat számos értékes új adatot tartalmaz, amelyeket a jelölt neves nemzetközi folyóiratokban publikált.

Megjegyzéseim nagy része az érthetőség, illetve az összefüggő átfogó gondolatokkal kapcsolatos, míg az egyes részek lényegét nem érintik.

A szerző 42 tudományos művet publikált, ezekből, a legutóbbi kilenc jelzi a jelen dolgozat anyagát. Hivatkozásainak száma 547 (független 441); H-index 12, összesített impakt faktor 142 (107 az utolsó 10 évben).

A szerző a Köszönetnyilvánításban Bessenyei György szép gondolatát idézi, hogy a saját nyelvünkön legyünk tudósok; ennek tükrében csodálkozva látom, hogy egyetlen magyar nyelvű cikk nincs megemlítve a dolgozatban, és míg ez eredeti közleményekkel kapcsolatban természetesen érthető, magyar nyelvű összefoglaló munkák vagy akár ismeretterjesztő írások hiányzanak a jelölt munkásságából, amit talán a közeljövőben alkalmi lesz pótolni.

Azt is meglepőnek tartom, hogy egyetemi dolgozóként se szakkönyv, se tankönyv fejezet nem fűződik a nevéhez.

A formai észrevételeket részletezve csatolom. Az aránylag terjedelmes lista azonban érdemben nem befolyásolja a pályázatról alkotott kedvező véleményemet.

**Kérdések és megjegyzések**

Az *in vivo* és *in vitro* kísérleteknél, a kontroll állatok vagy sejtek az alkalmazott kémia molekulák vivőanyagát (vehicle)-t kapták? A 14. és 15. ábra szerint fiziológiás só és nem DMSO oldatot? Esetlegesen ez befolyásolhatja az eredményeket.

Western blot eredményeket nem találtam a dolgozatban.

33. oldal: orexin hatásának összefoglalásánál: ellentét van a NPY által indukált növekedett étvágy és a CRH-indukált étvágy csökkenés között, ez további magyarázatra szorulna.

A 36. oldal: Az éhezés során korábban leírt magasabb kortikális funkciók összefügghetnek az orexin hatásával?

37. oldal: A GHSR nem volt sokáig árva receptor. 1996-ban írták le, míg 2000-ben már felfedezték a ghrelint. Ami sokáig húzódott, az a GHS receptorának felfedezése volt. 1977-ben jelent meg Bowers első GHS közleménye, és a receptort csak 19 évvel később írták le.

Mi a szerotonin receptor antagonistával kiváltott ghrelin indukálta kortikoszteron szint csökkenésnek a magyarázata? A ghrelin más hatásai (növekedési hormon, prolaktin, táplálék bevitel stb.) is csökkenthetők szerotonin antagonistával?

Míg a ghrelin valóban növeli a CRH és ezen keresztül a kortizol/kortikoszteron szintjét, ennek a két hormonnak ellentétes aktivitása van az étvágyra. Mi erről a szerző véleménye?

Milyen alapon válogatta össze a szerző éppen ezeket a vizsgált peptideket: NMS, NPAF, NPFS, GHRH antagonisták és aperelin? Egy átívelő gondolatsor megfogalmazása az összefoglalásban vagy akár a bevezetőben érthetőbbé tenné a szerző szempontjait. A dolgozat számos neuropeptide (orexin, ghrelin, NMS, NPAF, NPFS, GHRH antagonisták és aperelin) hatását vizsgálta számos paraméteren (*in vivo* hőmérséklet, OF, EPM MWM, explorátoros viselkedés, kortikoszteron, CRH stb.). A sokrétű dolgozat megértését, illetve az eredmények átláthatóságát nagyban segítené, ha egy nagy táblázatban a főbb mérések eredményei (serkenti/gátolja/nincs hatás) összesítve lennének.

Nem találtam leírást arról, hogy a szürke vagy fehér állományból és melyik agy területről történt az RNS kivonás az RT-qPCR kísérletekhez?

Nyilván helyhiány miatt, de az RT-qPCR-hoz kiválasztott gének magyarázata túlságosan szűkszavú.

Mi a mechanizmusa a GHRH által kiváltott káros hatásnak az agyműködésre?

Milyen volt a hatása az apelinnek a CRH felszabadulásra?

Összefoglalásként a szerző egy 2009-es cikkből idézett egy illusztrációt. Talán ki lehetett volna ezt az ábrát egészíteni a dolgozatban (valamint másutt) kimutatott új stresszre reagáló hormonokkal.

Az 58. ábra nem említi a keringő GH által stimulált helyi IGF-1 hatását.

Összefoglalva, a jelölt tudományos teljesítményét kiválónak és minden kétséget kizáróan elegendőnek tartom az akadémiai doktori cím elnyeréséhez.

Korbonits

Korbonits Márta

London 2016. január 30.

### **Kisebb hibák, hiányosságok**

- 5. o. – CHR<sub>H1</sub> és CHR<sub>H2</sub> helyett CRHR<sub>1</sub> és CRHR<sub>2</sub>
- 6. o. – polimerase
- 6. o. – szóköz [1] előtt
- 15. o. – HCN-2 - a sejtípust jó lenne definiálni (agykérgi kortikális sejt vonal)
- 29. o. – szóköz [101] után
- 30. o. – célszerű lett volna egységes betűtípus és nagyság az ábrákon
- 31. o. – a [65] utáni pont helyett „és” kellene
- 33. o. – [118] után a vessző hiányzik
- 34. o. – peptidnek helyett peptideknek
- 34. o. – Nevezetesen után vessző kellene
- 37. o. – az utolsó mondatnak a 19. ábrára kellene utalnia, nem a 18. ábrára
- 41. o. – mindkét ábra jelmagyarázatában a GHRP6-ot DLS-re kell cserélni.
- 42. o. – a szöveg alapján úgy tűnik, hogy az 23/A és B ábra fel van cserélve
- 42. o. – „peptide” helyett „peptid”
- 42. o. – „sikerült” helyett „sikerkült”
- 42. o. – nem világos hogy a 2. bekezdés első négy sorában leírtak hol vannak illusztrálva
- 42. o. – harmadik bekezdésben ventralis és dorsalis striatum adatok vannak említve, de az ábra ezeket nem mutatja
- 44. o. – az antalarmin definícióra szorul (CRHR<sub>1</sub> antagonistá)
- 47. o. – az ábra amigdala adatokat mutat be, ez az információ hiányzik az ábráról
- 47. o. – CHR<sub>H1</sub> helyett CRHR<sub>1</sub>
- 51. o. – antalarmin helyesen egy szó
- 55. o. – az astressin2B definícióra szorul (CRHR<sub>2</sub> antagonistá)
- 60. o. – a 40. ábrán csak a peak értékek voltak összehasonlítva?
- 64. o. – ábra magyarázatban „C” helyett „CTR” kellene
- 65. o. – a szignifikancia az ábrán hiányzik
- 69. o. – szóköz törlés szükséges HCN-2 után
- 69. o. – az ábra teljesebb lenne, ha a kontrollok 100% és „error bar” megjelenne mindegyik csoportnál

72. o. – lipprotein helyett lipoprotein

72. o. – 224 előtt pontot törölni kellene

#### Referenciák

Számos referenciánál a folyóirat neve hiányzik 78, 258, 259, 261, 263, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274

## Válaszok

Tisztelt Bíráló bizottság, tisztelt bírálók

Szeretném köszönetemet kifejezni a bírálóknak, rendkívül alapos és emellett mértéktartó bírátaikért. A bírálatok egyik közös vonatkozása volt, hogy felvetették, miszerint nem minden esetben élünk a kínáló 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 kérdésre, azon esetek kivételével, melyek konszenzusosak volt. Ezeket előre is venném.

Prof Dr Korbonits Márta és Prof Dr Fekete Csaba is joggal kifogásolta, hogy némely esetben a magyarázataim vagy erőltetettek voltak, vagy éppenséggel nem éltem a kínáló lehetőségekkel, illetve Korbonits Márta Professzor asszony egy még nyomósabb 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 és az egységes tananyag összeállítása a tanszékvezető feladatkörét képezik. Az így is túlterhelt oktató gárdára hárul az orvoskari szemináriumok megtartása és a fogász és gyógyszerész oktatás kivitelezése. Esetemben ez átlagban heti 14 óra (6 szeminárium, 1 előadás).

Válaszaim Prof Dr Korbonits Márta bírálatára.

Először is ismételten szeretném megköszönni Korbonits Professzor Asszony lelkiismeretes, rendkívül gondos munkáját.

1. *A szerző a Köszönetnyilvánításban Bessenyei György szép gondolatát idézi, hogy a saját nyelvünkön legyünk tudósok; ennek tükrében csodálkozva látom, hogy egyetlen magyar nyelvű cikk nincs megemlítve a dolgozatban, és míg ez eredeti közleményekkel kapcsolatban természetesen érthető, magyar nyelvű összefoglaló munkák vagy akár ismeretterjesztő írások hiányzanak a jelölt munkásságából, amit talán a közeljövőben alkalmá lesz pótolni. Azt is meglepőnek tartom, hogy egyetemi dolgozóként se szakkönyv, se tankönyv fejezet nem fűződik a nevéhez.*

Korbonits Márta Professzor asszony joggal hívta fel a figyelmemet arra, hogy nincsenek magyar nyelvű publikációim, és nem írtam sem tankönyvet, sem tankönyv fejezetet. Ennek oka az, hogy intézetünkben az orvostudományi előadások és az egységes tananyag összeállítása a tanszékvezető feladatkörét képezik. Az így is túlterhelt oktató gárdára hárul az orvostudományi szemináriumok megtartása és a fogász és gyógyszerész oktatás kivitelezése. Esetemben, ez átlagban heti 14 óra (6 szeminárium, 1 előadás). A Professzor Asszony joggal veti fel, azt is, hogy kevés utolsó szerzős munkám van. Sajnos a tudományos utánpótlásban nehézségekkel küzdünk a potenciális jelöltek motiválatlansága illetve az anyagi források elapadása miatt.

A formai észrevételekkel minden esetben egyet kell, hogy értek és köszönettel tartozom. Egyes pontok, azonban konkrét kiegészítésre és javításra is szorulnak részemről:

2. *„15. o. – HCN-2 - a sejttípust jó lenne definiálni (agykérgi kortikális sejt vonal)”*

HCN-2 sejttípus: Humán kortikális idegsejt: [http://www.lacstandards-atcc.org/products/all/CRL-10742.aspx?geo\\_country=hu#characteristics](http://www.lacstandards-atcc.org/products/all/CRL-10742.aspx?geo_country=hu#characteristics)

3. *„42. o. – nem világos hogy a 2. bekezdés első négy sorában leírtak hol vannak illusztrálva”*

A 20. (keresztezett négyzetek száma). és 21. ábra tükrözi a lokomotoros aktivációt.

4. *„42. o. – harmadik bekezdésben ventralis és dorsalis striatum adatok vannak említve, de az ábra ezeket nem mutatja”*

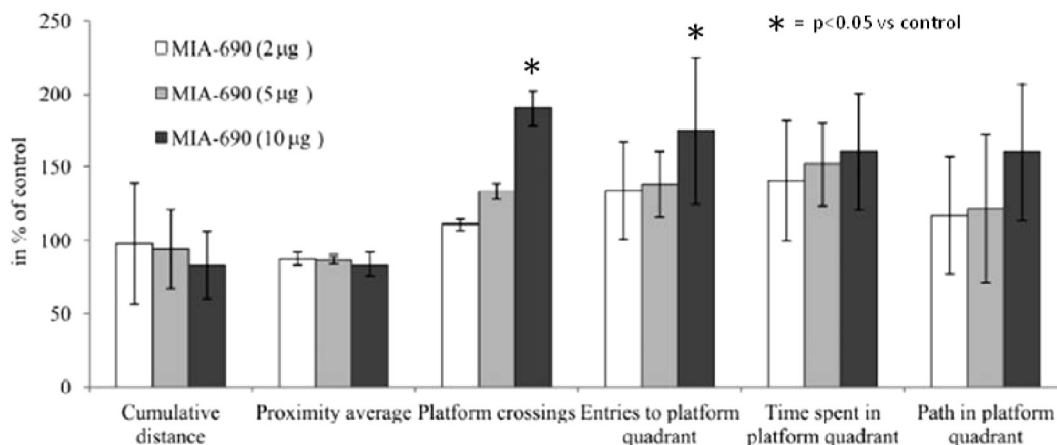
Köszönöm az észrevételt. A nucleus accumbens adatokat a dolgozat végső változatából kihagytam. A mondat ezért, így helyes: „*In vitro* ugyanis a ghrelin az *in vivo* irodalmi adatokkal egybevágva [157-159, 167], kolinerger mediáció közbeiktatásával dopamin kibocsátást váltott ki mind a spontán (dorzális sztriátum), mind a motivált (amygdala) motoros aktivitás központjaiban.”

5. 60. oldal. a 40. ábrán csak a peak értékek voltak összehasonlítva?

Nem csak a csúcserkékek voltak összehasonlítva. Az értéksorok teljes összevetése történt *RMANOVA* révén *Between Subject* és *Within Subject* összehasonlítást is végezve. A csillag a *Between Subject* összevetés *post hoc* analízisét tükrözi.

6. 65. o. – a szignifikancia az ábrán hiányzik

Valóban hiányoznak a szignifikanciák. Elfelejtettem őket feltüntetni, mikor színesbe átdolgoztam az ábrát. Ezt most pótlom.



**Figure 2.** The effect of MIA-690 on the progressive changes of the probe parameters of the 5XFAD transgenic mice in Morris water maze (MWM) experiments. Mice were treated with daily subcutaneous injections of GHRH antagonist MIA-690 at doses of 2, 5, and 10 µg for 6 months. Data are represented as mean ± SEM.

7. Referenciák: Számos referenciánál a folyóirat neve hiányzik 78, 258, 259, 261, 263, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274

A referenciákat automatikusan töltöttem be *EndNote*-tal. A hiányosság valóban zavaró. Nem tudom milyen apórból nem töltötte be korrektül a teljes adatsort, hiszen nem egyenként dolgoztam a rekordok egyes mezőivel. Tény, minden egyes jelzett esetben hiányzik a folyóirat neve az adott rekordnál az *EndNote* adatbázisban. Most újra letöltve a *PubMed*-en mindent rendben valónak találtam. A hiányos referenciákat itt újra listázom:

78. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Oct 20;251(2):471-6. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Tatemoto K<sup>1</sup>, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M.
258. *Brain Res.* 1983 Oct 24;277(1):119-27. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. Gysling K, Wang RY.
259. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Apr 23;1538(2-3):162-71. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. Kawamata Y<sup>1</sup>, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S, Nishizawa N, Kitada C, Onda H, Nishimura O, Fujino M.
261. *Neuroendocrinology.* 2000 Dec;72(6):400-7. Cloning, pharmacological characterization and brain distribution of the rat apelin receptor. De Mota N<sup>1</sup>, Lenkei Z, Llorens-Cortès C.
263. *J Neurochem.* 2000 Jan;74(1):34-41. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. Lee DK<sup>1</sup>, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd BF.
265. *Auton Neurosci.* 2002 Oct 31;101(1-2):32-8. Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. Seyedabadi M<sup>1</sup>, Goodchild AK, Pilowsky PM.
266. *J Neurochem.* 2001 May;77(4):1085-96. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. Reaux A<sup>1</sup>, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortès C.
267. *Neuroscience.* 1988 Dec;27(3):777-83. Angiotensin II-(3-8)-hexapeptide affects motor activity, performance of passive avoidance and a conditioned avoidance response in rats. Braszko JJ<sup>1</sup>, Kupryszewski G, Witczuk B, Wiśniewski K.
268. *Brain Res.* 1983 Oct 24;277(1):119-27. Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. Gysling K, Wang RY.



269. J Physiol. 1992 May;450:455-68. Two types of neurone in the rat ventral tegmental area and their synaptic inputs. Johnson SW<sup>1</sup>, North RA.
270. Pharmacol Biochem Behav. 1985 Feb;22(2):341-2. The D1 dopamine receptor antagonist, SCH 23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. Hoffman DC, Beninger RJ.
271. Pharmacol Biochem Behav. 1993 Feb;44(2):429-32. Effects of dopamine D1 antagonists SCH23390 and SK&F83566 on locomotor activities in rats. Meyer ME<sup>1</sup>, Cottrell GA, Van Hartesveldt C, Potter TJ.
272. Regul Pept. 2001 Jun 15;99(2-3):87-92. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. Tatemoto K1, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M.
273. Acta Endocrinol (Copenh). 1982 Oct;101(2):180-6. Effect of brain monoamines on the secretion of adrenocorticotrophic hormone. Amar A, Mandal S, Sanyal AK.
274. Neuroscience. 2002;113(3):653-62. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. Reaux A<sup>1</sup>, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C.

### **Kérdések és megjegyzések**

8. *Az in vivo és in vitro kísérleteknél, a kontroll állatok vagy sejtek az alkalmazott kémia molekulák vivőanyagát (vehicle)-t kapták? A 14. és 15. ábra szerint fiziológiás só és nem DMSO oldatot? Esetlegesen ez befolyásolhatja az eredményeket.*

A kontroll állatok minden esetben vivőanyagot kaptak. Ha az adott anyag vízdékony volt, akkor a vivőanyag fiziológiás sóoldat volt.

9. *Western blot eredményeket nem találtam a dolgozatban.*

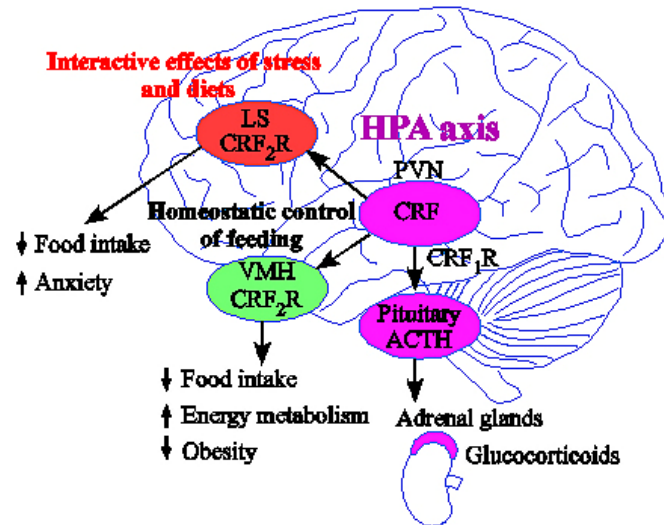
A Western-blot eredmények helyett később a gyorsabb kvantitatív ELISA eredményeket publikáltuk amyloid- $\beta_{1-42}$  és  $\tau$  fehérje expresszióra vonatkozóan. Sajnos a metodika leírását benne felejtettem a dolgozatban.

10. 33. oldal: orexin hatásának összefoglalásánál: ellentét van a NPY által indukált növekedett étvágy és a CRH-indukált étvágy csökkenés között, ez további magyarázatra szorulna.

Az orexin-NPY-CRH relációban, vélekedésünk szerint, az alapvető előfeltevések tisztázásra kerültek:

- Az orexinek aktiválják a HAM tengelyt<sup>1</sup> és mérsékelten hyperphágiás<sup>2</sup> hatásúak.
- Hatásaik mediációjában az NPY szerepet játszik<sup>3-5</sup>
- Az NPY hyperphágiás hatású<sup>6</sup> és CRH mediációval serkenti a HAM tengelyt<sup>7</sup>.
- A CRH anorexigén<sup>8,9</sup>.

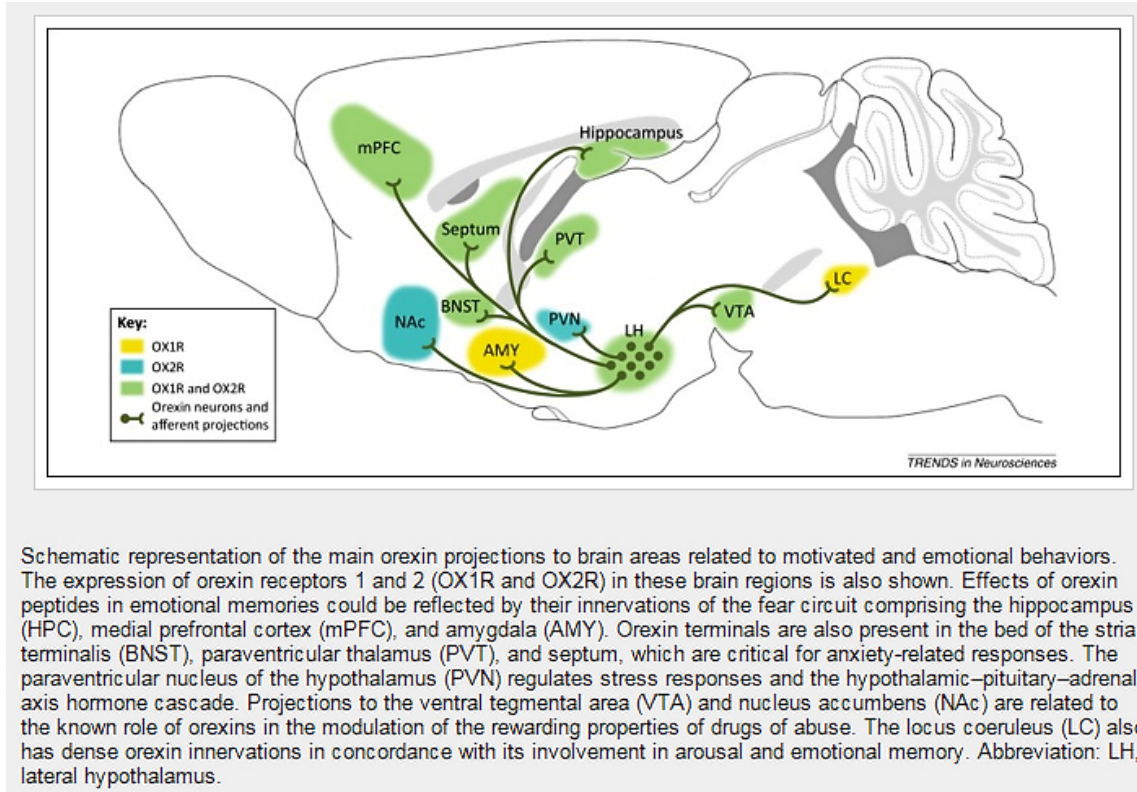
Minden bizonnyal a HAM tengelyt aktiváló hatás és a táplálékfelvételt befolyásoló direkt és indirekt hatások, más-más (CRF<sub>1</sub> és CRF<sub>2</sub>) receptorokon és más-más központi idegrendszeri területeken érvényesül<sup>10</sup>, amint azt az alábbi ábra is mutatja (Timofeeva E, Calvez J (2014) Neuronal Substrate of Eating Disorders. Brain Disord Ther 3: 121.):



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 adrenocorticotrophic 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.

11. A 36. oldal: Az éhezés során korábban leírt magasabb kortikális funkciók összefügghetnek az orexin hatásával?

36. oldal: A tanulás, szorongás, félelem irányításában szerepet játszó központok működésében mindenképp szerepet játszik az alábbi ábrának megfelelően<sup>11</sup>:



12. 37. oldal: A GHSR nem volt sokáig árva receptor. 1996-ban írták le, míg 2000-ben már felfedezték a ghrelint. Ami sokáig húzódott, az a GHS receptorának felfedezése volt. 1977-ben jelent meg Bowers első GHS közleménye, és a receptort csak 19 évvel később írták le.

Köszönöm a korrekciót, valóban így helyes. A megfogalmazásom valóban kissé hanyag és nem különítette el a szükséges mértékben a receptort és a ligandot.

13. Mi a szerotonin receptor antagonistával kiváltott ghrelin indukálta kortikoszteron szint csökkenésnek a magyarázata? A ghrelin más hatásai (növekedési hormon, prolaktin, táplálék bevitel stb.) is csökkenthetők szerotonin antagonistával?

A szerotonin receptor antagonisták hatásával kapcsolatban általánosan nem tudok nyilatkozni. A kísérleteink - természetükből fakadóan - a centrálisan adagolt peptid hatásának globális gátlását tükrözik. Minden egyes felvetett funkció esetében (növekedési hormon, prolaktin, táplálék bevitel) a szerotonerg transzmisszió esetleges szerepe felmerül, de mivel egyedi neuronhálózatokról van szó

minden élettani változó esetében ez külön vizsgálatot igényel. A GH és táplálék felvétel esetében a szerotonerg mediáció bizonyításra is került<sup>12, 13</sup>, ugyanakkor a prolaktin szekréció vonatkozásában<sup>14</sup> a kérdés még tisztázásra vár.

*14. Míg a ghrelin valóban növeli a CRH és ezen keresztül a kortizol/kortikoszteron szintjét, ennek a két hormonnak ellentétes aktivitása van az étvágyra. Mi erről a szerző véleménye?*

Ez jelenthet két külön funkciót, de a 4-es pontban vázoltak alapján akár egyfajta beépített negatív visszacsatolást, éhezés kiváltotta *stress-copying*-ot.

*15. Milyen alapon válogatta össze a szerző éppen ezeket a vizsgált peptideket: NMS, NPAF, NPFS, GHRH antagonistá és apelin? Egy átívelő gondolatsor megfogalmazása az összefoglalásban vagy akár a bevezetőben érthetőbbé tenné a szerző szempontjait. A dolgozat számos neuropeptide (orexin, ghrelin, NMS, NPAF, NPFS, GHRH antagonistá és apelin) hatását vizsgálta számos paraméteren (in vivo hőmérséklet, OF, EPM MWM, explorátoros viselkedés, kortikoszteron, CRH stb.). A sokrétű dolgozat megértését, illetve az eredmények átláthatóságát nagyban segítené, ha egy nagy táblázatban a főbb mérések eredményei (serkenti/gátolja/nincs hatás) összesítve lennének.*

Kutatásaink során intézetünkben számos neuropeptid autonóm, endokrin, viselkedési, tanulási, nociceptív sőt sejtproliferációra gyakorolt hatását vizsgáltuk a Nobel-díjas Schally Professor Úr vezette *Endocrine Polypeptide and Cancer Institute*-tal karöltve. Abból az alapfeltevésből kiindulva, hogy a neuropeptidok kulcsfontosságú szerepet tölthetnek be az endokrin és a neurális szabályozás összekapcsolásában (plakod lemez → enterokromaffin (APUD, brain-gut) rendszer). A döntő szempont minden esetben olyan újonnan felfedezett peptidcsaládok vizsgálata volt, amiknek ligandjai illetve receptorai (friss publikációk, illetve inkább *conference proceedings* alapján) a számunkra kulcsfontosságú szubkortikális régiókban kifejeződnek. Célunk a hatás leírásának prioritása mellett a transzmisszió, illetve az interakciók vizsgálata volt. Főként olyan régiókban (PVN, SCN) expresszáldó neuropeptidokra (orexinek, NMS, ghrelin) fókuszáltunk, amikről feltételeztük, hogy más területeken is kifejeződő receptoraik révén integratív funkciókat tölthetnek be. Ugyanakkor, az utóbbi időben a sejtek regenerációja, proliferációja révén olyan neuropeptidok (RFamidok, apelin, GHRH analógok) vizsgálata is előtérbe került, amikről feltételezhető, hogy citoprotektív hatással bírhatnak. Ezekkel a krónikus kognitív hatásokat és a neuroprotektív funkciókat célozzuk a jövőben is vizsgálni. Az eredmények táblázatos összefoglalását az alábbiakban mellékelem.

	HAM			szorongás (EPM)	exploráció (OF)	lokomóció (TM)	maghó (TM)	dopamin kibocsátás		tanulás	
	CRH	ACTH	CORT					dorzális striátum	limbikus rendszer	PA	MWM
orexinek	↑	—	↑	↑	—	—	↓	±	±	↑	—
ghrelin	↑	—	↑	—	↑	↑	↑	↑	↑	—	—
apelin	↑	—	↑	—	↑	↑	↑	—	—	↑	—
NMS	↑	↑	↑	↑	↑	—	—	±	↑	—	—
RFamidok	↑	↑	↑	↑	↑	↑	±	↑	±	↑	—
GHRH ant.	—	—	—	↓	—	—	—	—	—	↑	↑

PA: passive avoidance  
 TM: telemetria  
 ± nem szignifikáns  
 — általunk nem vizsgált

16. *Nem találtam leírást arról, hogy a szürke vagy fehér állományból és melyik agy területről történt az RNS kivonás az RT-qPCR kísérletekhez? Nyilván helyhiány miatt, de az RT-qPCR-hoz kiválasztott gének magyarázata túlságosan szűkszavú.*

Egér hippocampusokat használtunk az RT-qPCR-hoz. Igen, valóban szűkszavú a gének leírása, az eredeti cikk<sup>15</sup> bírálója kérte, hogy ez a szakasz arányosan - a viselkedési kísérletek eredményeit alátámasztandó - legyen reprezentálva.

17. *Két kérdésre együtt válaszolnék: Mi a mechanizmusa a GHRH által kiváltott káros hatásnak az agyműködésre? Az 58. ábra nem említi a keringő GH által stimulált helyi IGF-1 hatását*

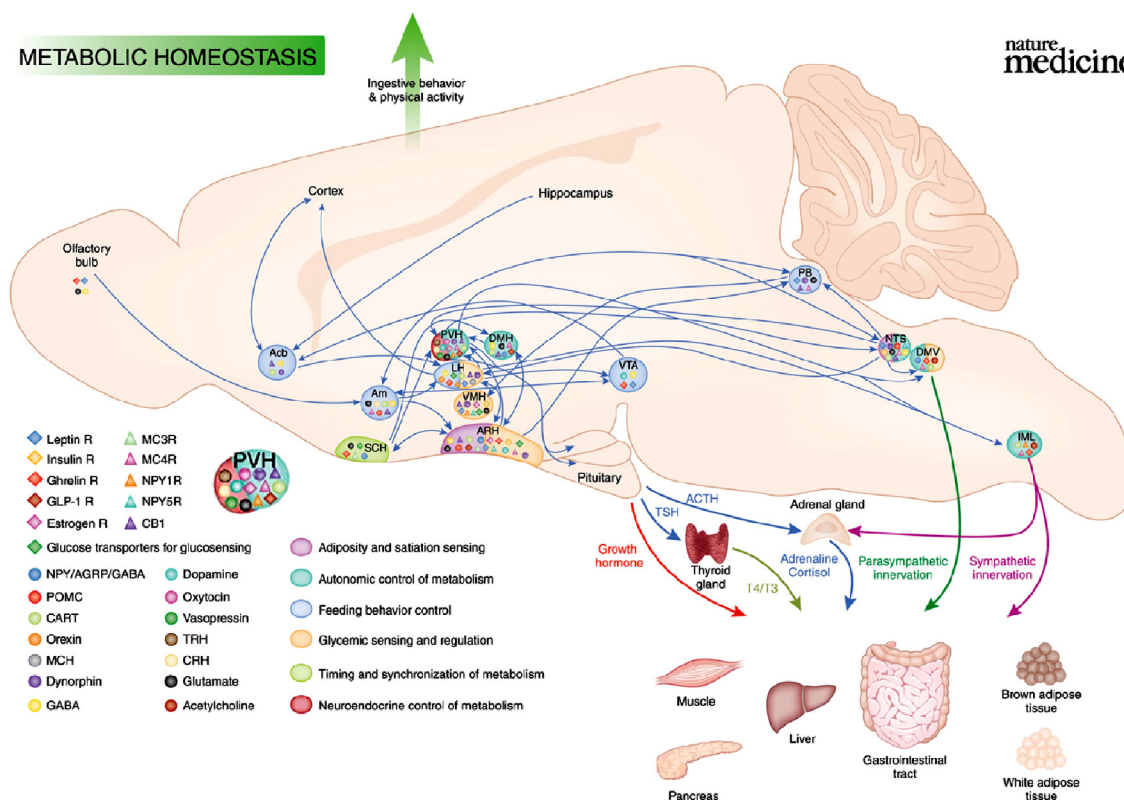
Véleményünk szerint a GHRH kedvezőtlen és GHRH antagonisták kedvező hatása a központi idegrendszeri<sup>16</sup> IGF és inzulin szekréció (közvetlenül vagy GH-n keresztül) csökkentése révén érvényesül. Az inzulin-degradáló enzim hozzáférhetőségét fokozva gyorsíthatják az amyloid fibrillumok lebontását<sup>17</sup>. Ezen 2012-es feltevésünket messzemenőig alátámasztják későbbi publikációink<sup>18</sup> és más magyar kutatócsoportok nemrég publikált eredményei<sup>16</sup>.

18. *Milyen volt a hatása az apelinnek a CRH felszabadulásra?*

Az apelin esetében CRH szekréciót nem mértünk. Viszont, a kiváltott kortikoszteron választ CRH antagonistá előkezelés blokkolta (52. ábra)<sup>19</sup>

19. *Összefoglalásként a szerző egy 2009-es cikkből idézett egy illusztrációt. Talán ki lehetett volna ezt az ábrát egészíteni a dolgozatban (valamint másutt) kimutatott új stresszre reagáló hormonokkal.*

Egy frissebb összefoglaló ábrát csatolok a „brain-gut” hálózat ábrázolása érdekében.



*Metabolic homeostasis driven by the brain on the organ level*

Neuroendocrine and autonomic feedback loops coordinate physiological functions to maintain proper energy balance. The brain receives information about short and long-term energy availability from nutrient and hormonal signals. Neurons that express receptors for one or more of these signals (indicated by colored diamonds) are distributed throughout the brain. Neuronal nuclei involved in the sensation of adiposity, satiety and glucose (indicated by pink and yellow shading) are highly concentrated in the arcuate nucleus of the hypothalamus (ARH), the ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMH) and the lateral hypothalamic (LH) area, as well as in the nucleus of the solitary tract (NTS) and the dorsal motor nucleus of the vagus (DMV) in the caudal brainstem. Information about peripheral energy status is relayed via hormone, neuropeptide and neurotransmitter signals (indicated by colored circles) to other nuclei in the circuit that express the appropriate receptor (indicated by colored triangles). Circadian inputs to the suprachiasmatic nucleus (SCN, indicated in light green) ensure that metabolic functions and behavior are appropriately synchronized. In addition to homeostatic regulation of feeding and energy expenditure, sensory and other inputs from the cortex are integrated by circuits that influence reward and motivated aspects of feeding behavior, including the nucleus accumbens (Acb), amygdala (Am), ventral tegmental area (VTA), parabrachial nucleus (PB) and LH (indicated by light blue shading). Homeostatic, circadian and hedonic information is integrated in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVH), dorsomedial nucleus of the hypothalamus (DMH), NTS and DMV (aqua and red-shaded nuclei) and relayed to peripheral targets. Signals to the periphery include neuroendocrine signals released from the pituitary, such as thyroid stimulating hormone (TSH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH), as well as parasympathetic transmission via the vagus nerve, and sympathetic transmission via the intermediolateral column of the spinal cord (IML). (Chun-Xia Yi, Metabolic Diseases Institute, University of Cincinnati., Lori Zeltser, Division of Molecular Genetics, Columbia College of Physicians and Surgeons., Matthias Tschöp, Metabolic Diseases Institute, University of Cincinnati).

Köszönettel

Jászberényi Miklós

## Hivatkozások

1. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Pataki I, Telegdy G. Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *J Neuroendocrinol* 2000;12:1174-8.
2. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
3. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Kiss E, Pataki I, Telegdy G. The role of NPY in the mediation of orexin-induced hypothermia. *Regul Pept* 2002;104:55-9.
4. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Telegdy G. The role of neuropeptide Y in orexin-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activation. *J Neuroendocrinol* 2001;13:438-41.
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. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986;7:1189-92.
7. Wahlestedt C, Skagerberg G, Ekman R, Heilig M, Sundler F, Hakanson R. Neuropeptide Y (NPY) in the area of the hypothalamic paraventricular nucleus activates the pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Brain Res* 1987;417:33-8.
8. Drescher VS, Chen HL, Romsos DR. Corticotropin-releasing hormone decreases feeding, oxygen consumption and activity of genetically obese (ob/ob) and lean mice. *J Nutr* 1994;124:524-30.
9. Heinrichs SC, Menzaghi F, Pich EM, Hauger RL, Koob GF. Corticotropin-releasing factor in the paraventricular nucleus modulates feeding induced by neuropeptide Y. *Brain Res* 1993;611:18-24.
10. Richard D, Lin Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol* 2002;440:189-97.
11. Flores A, Saravia R, Maldonado R, Berrendero F. Orexins and fear: implications for the treatment of anxiety disorders. *Trends Neurosci* 2015;38:550-9.
12. Pinilla L, Barreiro ML, Tena-Sempere M, Aguilar E. Role of ghrelin in the control of growth hormone secretion in prepubertal rats: interactions with excitatory amino acids. *Neuroendocrinology* 2003;77:83-90.
13. Halford JC, Cooper GD, Dovey TM. The pharmacology of human appetite expression. *Curr Drug Targets* 2004;5:221-40.
14. Tena-Sempere M, Aguilar E, Fernandez-Fernandez R, Pinilla L. Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats. *Neuroendocrinology* 2004;79:133-41.
15. 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.
16. Molnar G, Farago N, Kocsis AK, Rozsa M, Lovas S, Boldog E, Baldi R, Csajbok E, Gardi J, Puskas LG, Tamas G. GABAergic neurogliaform cells represent local sources of insulin in the cerebral cortex. *J Neurosci* 2014;34:1133-7.
17. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
18. Schally AV. Endocrine approaches to treatment of Alzheimer's disease and other neurological conditions: Part I: Some recollections of my association with Dr. Abba Kastin: A tale of successful collaboration. *Peptides* 2015;72:154-63.
19. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Telegdy G. Behavioral, neuroendocrine and thermoregulatory actions of apelin-13. *Neuroscience* 2004;129:811-16.