

## Opponensi vélemény Jászberényi Miklós Akadémiai Doktori értekezéséhez

A pályázó munkásságának eredményeként 42 közlemény született az eljárás elindításaig, 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 dopaminrg 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 hatását.
- 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 támogató 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).
- 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 található, 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 sejtszoportok 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 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 antagonisták 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.