



Opponensi bírálat

Zelena Dóra: “A vazopresszin szabályozó szerepe stresszben és stresszhez kapcsolódó kóros folyamatok során”

MTA doktori értekezéséről

Érdeklődéssel vettem kezembe az MTA Kísérleti Orvostudományi Intézet kiváló kutatójának munkáját, aki fiatal kora ellenére kiváló publikációs mutatókkal rendelkezik. Nemzetközileg is elismert, jelentős kutatásokat végzett a neuroendokrinológia területén. Mintegy 90 tudományos közlemény szerzője, független idézeteinek száma 770.

A disszertáció témája a vazopresszin szerepének kutatása a stresszhez kötődő folyamatokban. A mű alapjául 40 publikáció szolgál, melyek közül 19-nek első, 9-nek utolsó szerzője Zelena Dóra. A publikációk között számos D1-es, illetve Q1-es folyóiratban megjelent közlemény is van, pl. Endocrinology, Psychoneuroendocrinology, illetve J. Endocrinology, J Neuroendocrinology, Hormons and Behaviour, Ann. NY Acad. Sci. A kísérletek zömét a KOKI Állatházában tenyésztett Brattleboro patkányokon végezte, ennek a törzsnek jellemzője, hogy egy véletlen, autoszomális recesszív mutáció révén kialakult a Long Evans törzsből és nem képes centrális (arginin vazopresszin) AVP termelésre. A speciális tenyésztés során, a világon egyedülálló módon, homozigóta domináns, +/+, heterozigóta +/di, és homozigóta recesszív di/di állatokat hoztak létre.

A doktori mű célkitűzései a következők voltak:

AVP deficiens (Brattleboro) patkányok felhasználásával megvizsgálni az AVP szabályozó szerepét akut és krónikus stressz-folyamatokban.

A vizsgálatok a HHM tengely működésére irányultak, akut, krónikus stressz modellekben. Vizsgálták az AVP szerepét perinatális korban is. A patológiai eltérések közül foglalkoztak a gyomorfekélyre kifejtett hatással és magatartási pszichiátriai eltérésekkel (szorongás, depresszió, impulzivitás, agresszivitás).

Formai szempontok:

A disszertáció szerkezete:

106 oldal, ebből 28 oldal bevezetés, 25 oldal módszertan, 14 oldal az eredmények ismertetése, 31 oldal az új eredmények összefoglalása, diszkusszió, következtetések, összefoglalás. A dolgozatban 61 ábra és 11 táblázat található, korrekt, részletes aláírásokkal, ami nagyban megkönnyíti a bíráló munkáját.

A formai bontást, az egyes fejezetek terjedelmét megfelelőnek találom. Kiváló és példaértékű a 28 oldalnyi neuroendokrinológiai bevezető, ami alapján a téma elhelyezhető a szakirodalomban. Összefoglalja, ábrákkal demonstrálja azokat az információkat, amelyek a mű megértéséhez szükségesek a nem közvetlenül a témában dolgozó olvasók számára.

A módszerek ismertetése, jól érthető, jól követhető. Az eredmények fejezet viszonylag rövid, mindössze 14 oldal. Bár megfelel a tudományos írásművek formai követelményeinek, nehézséget okoz a megértésben, hogy az eredmények rövid felsorolásától kissé távol kerül azok diszkutálása. Az olvasóban kicsit csalódottságot kelt, hogy viszonylag kevés a pozitív válasz a kérdésfelvetésekre. Talán ebből adódik az scientometriai adat is, hogy igen magas impakt faktorú közleményekhez nem társulnak kiemelkedő idézettségi mutatók. Bár, a tudományt a negatív eredményeket produkáló, korrekt módszerekkel dolgozó kísérletsorozatok is előre viszik. Hiányolom viszont, „Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága” című rövid összefoglalót a munka végéről.

Az ábrák jól illeszkednek a szövegbe, segítik a megértést.

Kérdések, megjegyzések az egyes fejezetekhez:

Bevezetés:

A szerző hogyan értékeli a jelenleg alkalmazott akut és krónikus stressz-modelleket? Milyen előnyeik és hátrányaik vannak az egyes modelleknek? Transzlációs szempontpont melyeket tartja a legmegfelelőbbnek?

Említi, hogy nőstényeknél akut stresszhelyzetben gyakran megfigyelhető a „tend and be friend” viselkedés minta. Ismer-e olyan irodalmi adatokat, ahol ezt humán vizsgálatokban is bizonyították.

Módszerek:

36. oldal

Mivel, a mű tudományos értékéhez nagyban hozzájárul a Brattleboro patkányok speciális tenyésztése, kérem, ismertesse a hallgatóság számára az alkalmazott tenyésztési eljárás eredményeit!

52. oldal

*Mi a véleménye az STZ diabetes stressz-modellről? Mivel a beavatkozás nagyon súlyos metabolikus zavarokat okoz, polidipsziát, poliúriát, cukorvizelést. A szervezet csak ilyen módon képes megszabadulni az inzulin hiányból adódó, felhasználatlan cukortól. A stressz reakciók és ezen belül az AVP hatása nehezen vizsgálható ilyen körülmények között. **Miért ezt a modell választották? Miért csak a 15. napon határozták meg a vércukor szintet?***

61. oldal

Nem világos a 27. ábrából, hogy nem a krónikus morfin-adás hatásait mutatja be, hanem az elvonás miatt kialakult POMC mRNS és kortikoszteron növekedéseket. ***Mi a véleménye erről a modellről? Mennyire tartja hasznosnak a stressz-kutatásban?***

98. oldal

3. bekezdés, 2. mondat helytelen, zavaros. Az idézett közleményben, (Gyires és Barna : Differences in gastroprotective processes in 6- to 8- and 14- to 16-week-old rats. (Dig. Dis. Sci. 2002. természetesen nem szerepel, hogy a kapszaicin endogén védőfaktor lenne fekélyben. A kapszaicin nem termelődik állati szervezetben. Viszont a paprika csípős anyaga a capsaicin a gyomornyálkahártya érzőideg végződéseire hatva, a TRPV1 receptorok aktivációja útján CGRP-t szabadít fel, mely már valóban endogén védőfaktor a fekély ellen, hisz fokozza a gyomornyálkahártya mikrocirkulációját.

Miért az indomethacin fekélyt választották?** Az eredmények nehezen magyarázhatók, nem egyértelműek. (Az AVP hiány fiatal állatokban csökkentette az erózió mértékét, idős patkányokban fokozta) **Mi köze van ennek a jelenségnek a stresszhez? Mérték ACTH ill. kortikoszteron szinteket a modellben? Hogyan befolyásolja ezekben a patkányokban a krónikus stressz a fekélyek kialakulását? Végeztek ilyen vizsgálatot?

Mennyiben lehet ezeket a patkányokból nyert adatokat a humán viszonyokra transzlálni?

Sikerült-e kimutatni az AVP szerepét az emberi-anyai viselkedés-mintákban?

Vannak-e AVP KO egerek, ha igen, mennyire korrelálnak a velük nyert adatok a Brattleboro patkányokkal?

Hogyan tudná összefoglalni tudományos munkásságának gyakorlati hasznát? Kísérleti adatai hogyan hasznosíthatók a gyakorlati orvostudományban? Mely eredményei használhatók fel esetleges gyógyszerfejlesztési projektekből?

Formai, minor megjegyzések:

A disszertáció formája igényes, színvonalas grafikai elemeket, jól olvasható, hasznos ábrákat tartalmaz.

Csak néhány jelentéktelen betűhibát, vagy helytelen kifejezést találtam, ezek nem zavarják a megértést.

Pl.

121 o. Újságcikk helyett inkább folyóirat cikket mondanék

A szerző publikációi és a rendelkezésemre bocsátott akadémiai doktori disszertáció alapján,

Zelena Dóra munkásságának új eredményeit a következőkben foglalom össze:

1. Megállapította, hogy a vazopresszin (AVP) fontos szerepet játszik a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely szabályozásában.
2. Kísérleteiben a természetes mutáció révén kialakult AVP-hiányos Brattleboro patkányokat használta, mely lehetőséget teremtett arra, hogy a különböző stresszorok hatásait vizsgálja homozigóta domináns +/+, hordozó heterozigóta di/+ és homozigóta recesszív di/di állatokon. Speciális tenyésztési eljárást dolgozott ki, hogy megfelelő számú állat szülessen minden egyedből. A világon egyedülálló módon sikerült +/- egyedeket előállítani, melyek megfelelő kontrolljai a di/di egyedeknek a vad Long Evans patkányok helyett. Ez a tenyésztési eljárás tette lehetővé, hogy a kísérleti eredményeket a legjobb nemzetközi szaklapok közölték.
3. Főbb következtetései:
Hím patkányokban az AVP nem lényeges a HHM tengely nyugalmi aktivitásának fenntartásában, viszont laktáló nőstényeknél fokozza a HHM tengely nyugalmi aktivitását. Krónikus stressz során az AVP jelentősége elhanyagolható a HHM tengely

szabályozásában. Akut stresszben az AVP-hiány csökkenti az ACTH és kortikoszteron elválasztást.

A Brattleboro állatokban a normális stresszaktivitás érdekében nem CRH , hanem OT emelkedés figyelhető meg.

Korai posztnatális korban az AVP lehet kulcsszignál az ACTH elválasztás stressz alatti emelkedésében, de nem hat a nyugalmi szintekre

Létezik ACTH-független GC szabályozás is akut stressz alatt, amiben szerepet játszhatnak a katekolaminok

Perinatálisan a HHM tengely egyik véghormonjának az aldoszteron tekinthető , akut stresszre jobban emelkedik a szintje , mint a kortikoszteroné.

Az AVP korfüggő módon befolyásolja a gyomorfekély képződését.

Az AVP a szorongásban kevés szerepet játszik.

Laktáló anyákban az AVP szerepe fontos az anyai agresszióban.

Vélemény:

Zelena Dóra tudományos munkásságát, közölt publikációit, a rendelkezésemre bocsátott doktori mű és annak összefoglalója alapján elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez. Javaslom a nyilvános vita kitűzését és a mű elfogadását. Megállapítom, hogy a mű hiteles adatokat tartalmaz, a jelölt Ph.D. fokozatának megszerzése óta jelentős eredményekkel gyarapította a tudományozakot.

Pécs, 2017. január 20.



Dr. Pintér Erika
egyetemi tanár
az MTA doktora