

Opponensi vélemény

Dr. Kozsurek Márk „A kokain- és amfetamin-regulált transzkript (CART) peptid a gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozásban szerepet játszó neuronális hálózatokban” c. doktori (Ph. D) értekezéséről.

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Doktori Bizottsága megtisztelő felkérésének eleget téve a következőkben ismertetem opponensi véleményemet Dr. Kozsurek Márk „A kokain- és amfetamin-regulált transzkript (CART) peptid a gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozásban szerepet játszó neuronális hálózatokban” c. doktori (Ph. D) értekezéséről.

A Jelölt 104 oldalon foglalja össze doktori munkájának eredményeit. Az értekezés megfelel a Semmelweis Egyetem által a doktori értekezéssel szemben támasztott formai és publikációs követelményeknek. Az értekezés formai szempontból gondos, igényes munkát tükröz.

Az értekezésben összefoglalt vizsgálatok a munkához csatolt két – jeles nemzetközi tudományos folyóiratban – megjelent közleményben publikált kísérleti munkán alapulnak. A munka lényegét a CART peptid gerincvelői lokalizációjának fény- és elektronmikroszkópos immunhisztokémiai vizsgálata, valamint a marginális zóna parabrachialis projekciós neuronjai szinaptológiai viszonyainak tisztázása képezi. A munka alapvetően deskriptív jellegű; a Jelölt a felvetett kérdéseket korszerű, kitűnő technikai színvonalon kivitelezett vizsgálati módszerek segítségével válaszolta meg.

Tisztemnél fogva szabad legyen néhány kritikai megjegyzést megfogalmaznom. Az értekezés szerkezetében jelentős aránytalanságokat tapasztalhat az olvasó; a Bevezetés rendkívül hosszúra sikeredett, az értekezés szöveges részének több mint felét teszi ki. Emellett számos olyan irodalmi adatot, eredményt ismertet, amely a jelen értekezés témája szempontjából meglehetősen irreleváns. Szerencsésebb lett volna e helyett pl. a nociceptív primer afferensek molekuláris neurobiológiájának és gerincvelői szerveződésének részletesebb ismertetése, vagy a Bevezetés elején a fájdalom biológiai jelentőségével kapcsolatos elképzelések megemlítése. Erre történik is utalás, de meglehetősen felületes módon. A Jelölt által választott mottóra „Ha elvonnék tőlünk mindazt, ami fájdalmat okoz, mi maradna”, jól rímelték volna pl. azok a klasszikus megfigyelések, amelyek egy kanadai orvos kongenitális analgéziában szenvedő lányának esetét ismertetik, vagy azok az új közlések, amelyek egy pakisztáni család több tagjában megfigyelt kongenitális analgézia hátterében egy specifikus, csak nociceptív érző ganglionsejtekben kifejeződő nátrium csatorna genetikai defektusát igazolták. Ezek az esetek valóban jól illusztrálják a fájdalomérzés hiányának olykor súlyos, akár az életet veszélyeztető következményeit.

A munka alapvető kérdése a CART-immunpozitív gerincvelői idegrostok eredetének tisztázása. A Jelölt és mtsai által alkalmazott többesjelöléses immunhisztokémiai megközelítés fáradságos munka árán igazolta, hogy a CART-pozitív rostok egy része primer afferens eredetű. A kérdésre talán elegáns választ adhatott volna a hátsógyökér átmetszés következményeinek tanulmányozása, vagy azok, a szenzoros kutatásokban mintegy harminc éve rutinszerűen alkalmazott technikák, amelyek a (szisztémásan, perineurálisan, vagy intrathecalisan alkalmazott) capsaicin szelektív neurotoxikus hatásán alapulnak. Tekintettel

arra, hogy a CART-pozitív rostoknak nociceptív sajátságot tulajdonít, ugyancsak hiányolom, hogy nem alkalmazott CART + TRPV1 kettős immunfestést, hiszen a TRPV1 a nociceptív primer afferensek jelenleg általánosan elfogadott markere (sokkal inkább, mint a CGRP).

A spinális ganglionokban a CART-pozitív neuronok aránya igen alacsonynak bizonyult, míg a hátsó szarv felületes lamináiban gazdag, primer afferens eredetű CART-pozitív hálózatot mutattak ki. Ennek magyarázatát abban sejtik, hogy a ganglionsejtekben a peptid szintézise alacsony szinten folyik, és a peptid gyorsan transzportálódik a centrális végződések felé. Tettek-e kísérletet ennek az egyébként tetszetős feltételezésnek a bizonyítására?

A CTb-vel végzett vizsgálatokkal kapcsolatban meg lehetett volna említeni, hogy a korábbi nézetektől eltérően a CTb nem feltétlenül specifikus markere a velőshüvelyű idegrostoknak.

A SP nociceptív primer afferensekből történő felszabadulását nem az idézett szerzők (De Koninck, Marvizon, Lawson) írták le először, hanem rendkívül elegáns kísérleteiben Arthur Duggan, jóval korábban, 1987-ben (Brain Res., 403:345-9, 1987).

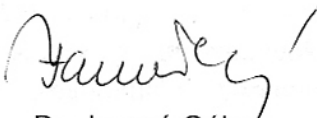
Kritikai észrevételeim és megjegyzéseim semmit nem vonnak le Dr. Kozsurek Márk doktori értekezésének értékéből. Véleményem szerint a jelen értekezés a kutatás módszereit jól ismerő és magas színvonalon alkalmazó, az eredmények értékelésében és diszkutálásában jelentős tapasztalatokkal rendelkező, valamint imponáló irodalmi tájékozottságot felmutató kutató munkája.

Az értekezés új eredményeinek a következőket tartom:

1. Kimutatta, hogy a gerincvelő Rexed szerinti I. laminájában a CART-immunreaktív axonok egy populációja kolokalizációban CGRP-t és SP-t tartalmaz, primer afferens eredetű és nociceptív ingerek továbbításában vehet részt.
2. A CART-immunreaktív axonok jelentős populációja kolokalizációban galanint tartalmaz.
3. A CART/CGRP/SP-immunreaktív primer afferensek nem szelektív módon innerválják az I. lamina különböző típusú (spinoparabrachialis) projekciós neuronjait.
4. A hátsó szarvban a CART-immunreaktív axonok jelentős populációja excitatoros interneuron eredetű.

Fentiek alapján javaslom az értekezés vitára tűzését és Dr. Kozsurek Márk számára a doktori (Ph. D.) tudományos fokozat odaítélését.

Szeged, 2009. augusztus 22.


Dr. Jancsó Gábor
egyetemi tanár