dc_385_12

MTA Doktori Pályázat

Tézisei

Neuropeptidek és mellékvese szteroid hormonok kölcsönhatásai az adrenokortikotropin elválasztás hipotalamikus szabályozásában.

Antoni Ferenc András

Budapest, 2012

A Tézisekben használt röviditések:

AC7	adenilil cikláz 7
AC9	adenilil cikláz 9
ACTH	adrenokortikotróp hormon
AVP	arginin-vazopresszin
BK-csatorna	nagy vezetőképességű Ca^{2+} aktiválta K^{+} csatorna.
cAMP	adenozin-3‘:5‘-monofoszfát, ciklikus AMP
cGMP	guanozin-3‘:5-monofoszfát, ciklikus GMP
CRF	bioassay-el mért corticotropin releasing-factor
CRF41	A 41 aminosavból álló corticotropin releasing-factor
hERG	Humán Ether-à-go-go-related gene K+ csatorna
HPA	Hipotalamusz-hipofizis-mellékvese rendszer
mRNS	Hírvivő (messenger) RNS
NO	nitrogén monoxid
STREX	Stress responsive exon
TREK-1	TWIK-related K^{+} channel 1

1. BEVEZETÉS

Kanditátusi értekezésemben, amelyet 1984-ben védtem meg, többek között a CRF41-et termelő hipofízeotróp neuronok elhelyezkedésével és axonjaik lefutásával foglalkoztam (Antoni *et al.*, 1983). Röviddel ezután három munkacsoport szinte egyszerre közölte, hogy a hipofízeotróp CRF41-t termelő sejtek egy másik neuropeptidet, nevezetesen a már az 1960as évek legelején CRF-nek tartott AVP-t is termelik, amelyet a CRF41-el együtt szekretálnak (Kiss *et al.*, 1984; Sawchenko *et al.*, 1984; Tramu *et al.*, 1983).

A doktori értekezésemben összefoglalt munkák a fenti alapvető megfigyelésből kibontakozó kérdéseket vizsgálták. Többségükben *in vitro* rendszerekben arra kerestünk választ, hogy levezethető-e sejtszintű jelenségekből miért szabályozza két, külön génről átíródó serkentő neuropeptid a hipofízis ACTH elválasztását? Ahol megfelelő lehetőség kínálkozott, ott az *in vitro* megfigyeléseket célzott *in vivo* vizsgálatokkal egészítettük ki.

2. A KISÉRLETEK IRODALMI HÁTTERE ÉS FŐBB CÉLKITŰZÉSEI

2.1 Az arginin-vazopresszin (AVP) szerepe az adrenokortikotróp hormon (ACTH) hipotalamikus szabályozásában:

A neuroendokrin szabályozás alapeleme a hipotalamo-hipofízeális rendszer. Ennek egyik fontos működési módja, hogy hipotalamuszban elhelyezkedő hipofízeotróp idegsejtek axonjai az eminentia mediana külső rétegében végződnek. Az axonvégződésekből felszabaduló mediátorok a hipofízeális portális vérkeringés útján kerülnek az elülső hipofízis lebenyben elhelyezkedő célsejtjeikhez. A célsejtekből feszabaduló hormonok pedig a szisztémás vérkeringéssel jutnak el célszerveikhez. A HPA tengely esetében a hipofízisből felszabaduló ACTH serkenti a mellékvesekéregben a szteroid hormonok termelését aminek következtében nő ezen hormonok vérszintje. A homeosztatikus egyensúly fenntartása érdekében a mellékvese szteroidok általában gátolják a HPA tengely működését, mind a hipofízeotróp CRF41 neuronok, mind az ACTH-t termelő adenohipofízeális kortikotróp sejtek szintjén.

A hipotalamo-hipofízeális rendszer további működési módját a hipofízis hátsó lebenyében, másik nevén neurohipofízisben találjuk. Itt, az ú.n. magnocelluláris neuroszekretoros sejtek rostjai végződnek amelyek az eminentia mediana belső rétegében futnak le rendeltetési helyükre. Ezek a rostok AVP-t vagy oxytocint tartalmaznak, többszörös varikozitásaikból a szisztémás keringésbe jutnak a neuropeptidek és hormonként működnek. A szisztémás vérben keringő AVP koncentrációja mind rágcsálokban mind emberben 1-50 pmol/L között mozog, ami nem elegendő az ACTH elválasztás serkentéséhez. Ezenfelül a neurohipofízeális AVP szerepe mint antidiuretikus hormon az élettani szabályozásban jól ismert. Végül, többen kimutatták nem AVP jellegű CRF aktivitással rendelkező anyag jelenlétét a hipotalamuszban, ami látszólag megerősítette azt a felfogást, miszerint minden hipofízeális sejttípushoz egyetlen hipotalamikus serkentő hormon rendelhető. Tehát az 1970-es évek végén az AVP CRFszerű hatását kétkedés övezte. A CRF41 felfedezése (Vale *et al.*, 1981) nyomán lehetőség nyílt az AVP CRF szerepének újraértékelésére. Világossá vált, hogy *in vitro* a CRF41 és az AVP szinergisztikusan serkentik az ACTH leadást és a

CRF41 sejtek AVP-t is termelnek (Antoni, 1986). Ugyanakkor AVP receptor antagonistákkal végzett *in vivo* vizsgálatok nem támasztották alá az AVP ACTH elválasztásban játszott szerepét. Saját munkánkban ezért arra kerestünk választ az AVP milyen receptorokon keresztül fejti ki hatását az adenohipofízisre? Valóban csak a parvicelluláris CRF41 sejtekből származó neuropeptidek szabályozzák az ACTH leadást? Befolyásolja-e az AVP a glukokortikoid visszacsatolásos gátlást a hipofízis szintjén?

A kísérletek eredményei a következők (a zárójelben lévő számok a 5.1 bekezdésnél található cikkeket jelzik):

2.1.1 Az AVP hatása az elülső hipofízis szintjén újszerű, a kísérletek elvégzésekor még nem ismert membrán receptoron keresztül megy végbe.
(1-2)

2.1.2 Az adenohipofízis oxytocin receptorokat tartalmaz, azonban valószínűtlen, hogy ezek a kortikotróp sejtekben találhatók.
(3-5)

2.1.3 Patkányban a hipotalamusz magnocelluláris neuronjaiból származó AVP depolarizáció nyomán Ca^{2+}-függő módon szekretálódik az izolált emimentia mediana-ban valamint kimutatható a hipofízeális portális vérben.
(6-8)

2.1.4 A vazopresszin egyik fontos szerepe a glukokortikoid visszacsatolás hatékonyságának szabályozása a kortikotróp sejtek szintjén. Intenzív stresszhelyzetre jellemző vazopresszin koncentrációk mellett a glukokortikoid gátlás korai késleltetett fázisa gyakorlatilag nem érvényesül. A glukokortikoid rezisztencia alapja a jelentősen megnövekedett intracellularis cAMP szint.
(9)

Összefoglalva, mind a parvicelluláris, mind a magnocelluláris eredetű AVP befolyásolhatja az ACTH elválasztást. Magas AVP szintek mellett, a HPA rendszerben glukokortikoid rezisztencia mutatható ki. A mellékvese-szteroid visszacsatolásos gátlás AVP által előidézett hipofízis szintű módosulása összervezeti szinten kortikoszteroid túltermelést eredményezhet. A fenti eredmények részletes tárgyalása az 5.3-as bekezdés alatt felsorolt 34, 35, 36, 38, 43 számú összefoglaló közleményekben található.

2.3 A glukokortikoid visszacsatolásos gátlás mechanizmusa az adenohipofízis szintjén.

Az ACTH elválasztás szabályozásának tanulmányozása világossá tette, hogy az AVP egyik fontos hatása kortikotróp sejteken érvényesülő visszacsatolásos glukokortikoid gátlás hatékonyságának módosítása. A visszacsatolásos gátlás időbeli lefolyásának elemzése során általában három fázist különböztetnek meg. Leírtak gyors gátlást amelynek hatása az alkalmazott mérési módszerek feloldásától függően akár másodpercek alatt kimutatható. *In vivo* a glukokortikoid hatás a szteroid adagolás sebességétől függőnek mutatkozik, ezért gyors, sebesség-függő gátlásnak nevezik (Dallman *et al.*, 1992) (fast, rate-sensitive feedback inhibition). Mechanizmusa nem tisztázott, de feltehetően a

plazmamembrán közvetlen közelében elhelyezkedő glukokortikoid-receptor fehérjéken keresztül jön létre. Patkány kortikotróp sejteken végzett kísérleteinkben ilyen jellegű gátlást nem találtunk – az irodalom szerint is elsősorban a hipotalamusz szintjén érvényesül. A glukokortikoid gátlás második fázisa a hipofízis szintjén in vitro a szteroid adagolás kezdetétől számított 20 percen belül kimutatható. Korai, késleltetett gátlásnak nevezik (early delayed feedback inhibition) és alapvető fiziológiás szerepet játszik a HPA rendszer hormon szintjeinek beállításában. Korai, késleltetett glukokortikoid gátlás a hippokampusz, a hipotalamusz és az adenohipofízis szintjén egyaránt kimutatható. A glukokortikoid hatás harmadik szakasza a késői gátlás (delayed feedback inhibition) amely a hormon elválasztásban az adagolástól számított két órán túl érvényesül, bár a génátírás szintjén 5 percen belül észlelhető. A késői gátlás elsősorban a krónikus stressz állapotokhoz valamint a mesterséges szteroid adagolással előidézett tartós szteroid szint növekedéshez kapcsolható. A késői gátlás egyik fontos megnyilvánulása a célsejtek differenciált funkcióinak glukokortikoid hormonok által történő fojtása a génkifejezés szintjén. Ezzel szemben a korai késleltetett gátlás gén és fehérje indukción alapul és a differenciált funkciókat a célsejtek jelátviteli folyamatainak szintjén módosítja. Kísérleteinkben arra kerestünk választ hogyan működik a korai késleltetett gátlás és mi az AVP gátlást módosító hatásának lényege?

A főbb eredmények a következők:

2.3.1 A glukokortikoid gátlás korai késleltetett fázisa új mRNS és fehérje szintézisét igényli.
(10, 11)

2.3.2 A korai késleltetett gátlás megfelelően időzített, intracelluláris adenozin 3':5' monofoszfát termelést indukáló ingerrel felfüggeszthető.
(12)

2.3.3 A korai késleltetett glukokortikoid hatás membrándepolarizációval felfüggeszthető.
(13, 14)

2.3.4 A korai késleltetett gátlás egér kortikotróp tumor sejt modellben a nagy vezetőképességű Ca^{2+}-aktiválta K^{+}-csatornák (BK-csatorna) foszforillációs állapotát változtatja meg, és a jelenség humán embrionális vesesejtekben szintén megfigyelhető.
(15, 16, 17 , 18)

2.3.5 Meglepő módon normális patkány kortikotróp sejtekben a BK-csatorna nem játszik jelentős szerepet a glukokortikoid gátlásban: a szteroid hatás valószínűleg hERG vagy TREK-1 típusú K^{+} csatornákon keresztül jön létre.
(9, 14)

2.3.6 A glukokortikoid visszacsatolási gátlás fontos permisszív tényezője az intracelluláris Ca^{2+} ciklikus AMP bioszintézist gátló hatása, amelynek célpontja az adenilil cikláz 9.
(19,20)

2.3.7 Az AVP által indukált glukokortikoid rezisztencia alapja a cAMP anyagcsere utak AVP hatására bekövetkező módosulása. Az adenilil cikláz 9 helyett egy protein kináz C által serkentett, intracelluláris Ca^{2+} által nem befolyásolt adenilil cikláz – valószínűleg adenilil cikláz 7 – kerül előtérbe. Ennek nyomán nagyságrenddel magasabb intracelluláris cAMP szintek jönnek létre.
(9, 19, 20)

A fenti eredmények részletes tárgyalása az 5.3-as bekezdés alatt felsorolt 42, 48, 58, 60 számú összefoglaló közleményekben található.

2. 3 A guanozin 3':5' monofoszfáton (cGMP) keresztül működő gátlás szerepe az ACTH elválasztás szabályozásában.

Az 1970-as évek közepe táján fedezték föl, hogy a NO serkenti a szolubilis guanilil cikláz enzimet és ezáltal növeli a cGMP intracelluláris koncentrációját. Az is ismert volt, hogy a glukokortikoid hormonok a NO szintáz enzim egyik altípusának kifejezését serkentik. A mellékvesekéreg hormonok hatásmechanizmusának vizsgálata során az egyik munkahipotézisünk az volt, hogy a szteroidok a NO szintáz indukciója révén fejtik ki hatásukat Sikerült kimutatnunk, hogy a sejtmembránon áthatoló cGMP analógok jelentősen gátolják a CRF41 és AVP fiziológiás kombinációjával serkentett ACTH leadást. Azonban nem találtunk összefüggést a hipofízeális cGMP termelés és a glukokortikoid gátlás között. Ezért megvizsgáltuk milyen cGMP szintézist serkentő anyagok jöhetnek szóba mint fiziológiás ACTH leadást gátló tényezők?

A kísérletek főbb eredményei a következők:

2.3.1 A cGMP analógok valamint a sejten belüli cGMP bioszintézist aktiváló anyagok gátolják a neuropeptidek által serkentett ACTH leadást in vitro.
(21, 22)

2.3.2 Atriopeptin infúziója gátolja a CRF41 és AVP kombinációjával serkentett ACTH elválasztást éber patkányokban.
(23)

2.3.3 Éber patkányokban az endogén atriopeptin immun-neutralizációja növeli az immobilizációs stressz indukálta plazma ACTH és kortikoszteron választ , tehát ezen körülmények között az atriopeptin fiziológiás ACTH leadást gátló neurohormon.
(24)

A fenti eredmények összefoglalása az 5.3-as bekezdés alatt felsorolt 43-as számú összefoglaló közleményekben található. Mivel ez az összefoglaló munka meglehetősen régi keletű, az alábbiakban a két előző témakörhöz képest részletesebben tárgyalom az atriopeptinnel kapcsolatos eredményeket.

Irodalmi szinten a kísérletek kivitelezésekor az atriopeptin hipofízeotróp hatásairól ellentmondó eredmények voltak forgalomban. Saját munkánk kiindulási pontja a cGMP

hatására létrejövő gátlás amely akutan izolált és perifundált patkány adenohipofízis sejteken jól reprodukálható volt. Mások több napos túlélő kultúrákban próbálkoztak sztatikus inkubálásban és valószínűsíthetően ezért nem észlelték a cGMP illetve a cGMP szintet fokozó anyagok serkentett ACTH elválasztást gátló hatását. A későbbiek során akut egér hipofízis szeletkéken (Guild *et al.*, 1999) és foetalis patkány hipofízis kultúrákban (Chatelain *et al.*, 2003) mások is megerősítették az atrialis peptidek ACTH elválasztást gátló hatásáról tett megfigyeléseinket. Ezzel szemben birka (Bowman *et al.*, 1997) illetve ló (Mulligan *et al.*, 1997) hipofízis sejtekben az atriopeptin ACTH elválasztást gátló hatását nem sikerült kimutatni. A német klinikai irodalomban két, egymástól független munkacsoport (Bierwolf *et al.*, 1998; Strohle *et al.*, 1998; Wiedemann *et al.*, 2000) is kimutatta az atriopeptin plazma ACTH szinteket és következésképpen plazma kortizol szinteket is csökkentő hatását. Tudomásom szerint a NO donorokkal végzett munkánk úttörő jellegű volt az adenohipofízis működésének vizsgálatában. Később, az adenohipofízeális cGMP NO–szolubilis guanilil cikláz keletkezési útjával számos munkacsoport foglalkozott de senki nem vizsgálta az ACTH elválasztást. Mivel minden valószínűség szerint a NO is elsősorban cGMP-n keresztül befolyásolja az ACTH leadást, az atriopeptinnel kapcsolatban említett technikai problémák is közrejátszhattak abban, hogy ez a kérdéskör nem kapott nagyobb figyelmet. Végül, de nem utolsósorban hangsúlyozni szeretném, hogy akut *in vitro* modellben a serkentett ACTH leadás cGMP-n keresztül történő gátlása a glukokortikoid visszacsatolástól függetlennek látszik (Antoni *et al.*, 1990b). Összefoglalva, a rendelkezésre álló frissebb irodalom megerősítette az atriopeptin hipofízis szintjén kifejtett, ACTH leadást csökkentő hatásával kapcsolatos megfigyeléseinket, és kiterjesztette azokat humán vizsgálatokra is.

A hipotalamikus atriopeptin hipofízeotróp szerepét számos neuranatómiai megfigyelés is valószínűsíti. Patkány agyban az eminentia mediana zona externában atriopeptin immunreaktív rostokat figyeltek meg, a periventrikuláris és paraventrikuláris hipotalamikus magokban pedig jelentős számú atriopeptint tartalmazó idegsejt található (Kawata *et al.*, 1985; Skofitsch *et al.*, 1986; Standaert *et al.*, 1986). Ezen idegsejtek sebészi léziója nyomán az eminentia mediana atriopeptin tartalma drasztikusan lecsökken (Palkovits *et al.*, 1987). Altatott patkányok hipofízeális portális vérében 10x magasabb a radioimmuoassay-el mért atriopeptin koncentráció mint a perifériás vérben (Lim *et al.*, 1990), ezenfelül a hipofízeális portális vérben az atriopeptin 5-28 a domináló forma míg a perifériás keringésben az 1-28 változat található (Lim *et al.*, 1994). Saját vizsgálatainkban az atriopeptin 5-28 serkentette leghatékonyabban izolált patkány adenohipofízis sejtek cGMP termelését [ref(22)]. Az endogén atriopeptin ACTH elválasztást gátló szerepét Fink és mtsai is megfigyelték – az általunk alkalmazotthoz hasonló, de más anti-testtel végrehajtott immun-neutralizációs módszerrel (Fink *et al.*, 1991). Végezetül, ismert, hogy a mellékvesekéreg szteroidok serkentik az atriopeptin gén kifejezését (Gardner *et al.*, 1986) ami beleillik a két hormon egymást ellensúlyozó szerepébe. Sajnos szelektív, kismolekulasúlyú atriopeptinerg anyagok hiányában nem terjedhettek el az atriopeptin és rokon peptidjeinek (brain natriuretic factor) neuroendokrin és pszichotróp hatásait vizsgáló kísérletek.

3. A TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK JELENTŐSÉGE

3.1 A hipofízeális AVP receptor

Az általunk eredetileg az adenohipofízisből kimutatott újszerű vazopresszin receptor kézikönyvi szinten, V_{1b} vazopresszin receptorként szerepel az irodalomban. A receptor gén klónozása nyomán kiterjedt agyi lokalizációjáról számoltak be , valamint magas mRNS szintekről az immunrendszerben (Lolait *et al.*, 1995). A szervezetben játszott funkcionális szerepének vizsgálata mára kiterjedt irodalommal rendelkezik (Roper *et al.*, 2011). Két nagy gyógyszercég, a Sanofi/Aventis (Griebel *et al.*, 2002) és az Organon (Craighead *et al.*, 2008) is kidolgozott kis molekulasúlyú, szelektív V_{1b} receptor antagonistát. A Sanofi vegyület fejlesztését fázis II klinikai vizsgálatok nyomán 2008-ban leállították. Az Organon vegyület alighanem áldozatául esett az Organon-ScheringPlough-Merck láncfúziónak, illetve felvásárlásnak. Legutóbb Koob munkacsoportja (Edwards *et al.*, 2012) számolt be arról, hogy patkányban V_{1b} antagonistával megakadályozható az alkohol-dependencia kifejlődése. Összefoglalva, a V_{1b} receptor mint anxiolitikus és esetleges anti-depresszáns terápiás célpont továbbra is érdeklődésre tarthat számot.

3.2 AVP és glukokortikoid hormonok kölcsönhatása adenohipofízeális kortikotróp sejtekben

Három lényeges megfigyelést tettünk: Először, adataink alapján megalapozottnak látszik a következtetés, hogy patkányban a hipotalamikus magnocelluláris AVP neuronok hipofízeotróp funkciót töltenek be, azaz a magnocelluláris sejtekből leadott AVP befolyásolja az elülső hipofízissejtek működését. Másodszor, adenohipofízeális kortikotróp sejtekben az AVP jelentősen csökkenti a glukokortikoid visszacsatolásos gátlás hatékonyságát. Harmadszor, a glukokortikoid rezisztencia sejtszintű magyarázata a kortikotróp sejtek cAMP jelátvitelének AVP hatására bekövetkező módosulása.

3.2.1 Kísérleteinkben a hipotalamikus CRF41 és AVP leadás *in vitro* és *in vivo* követése alapján bizonyítottuk a magnocelluláris AVP sejtek hipofízeotróp szerepének lehetőségét. Munkánk nyomán a magnocelluláris AVP fizikai stresszre adott HPA válaszban játszott szerepét több, döntően rágcsáló modellekben végrehajtott vizsgálat igazolta, (összefoglalásukat lsd (Engelmann *et al.*, 2004; Ueta *et al.*, 2011)). Mint arra egy korábbi összefoglaló munkámban rámutattam (Antoni, 1993), a kísérletes gyakorlatban elterjedt nagyobb testű fajokban, pl. birka és macska, a perifférián mért AVP szintek nanomoláris nagyságendűek, ami egyértelműen amellett szól, hogy a hipofízis működését is befolyásolhatják. Emberben a perifériás vérben mérhető AVP szintje a rágcsálókhoz hasonlóan 20 pmol/L fölé ritkán emelkedik, viszont a plazma koncentráció változásai jelzik a magnocelluláris neuronok aktivitását. A klinikai gyakorlatban a HPA rendszer glukokortikoid gátlásra nem érzékeny (non-szuppresszor) állapotát dexamethasone adagolással diagnosztizálják. Mai ismereteink szerint (Meijer *et al.*, 1998) a dexamethasone elsősorban a hipofízis szintjén hat a HPA rendszerre, tehát az AVP glukokortikoid gátlást csökkentő hatására a teszt várhatóan kiemelten érzékeny. A plazma AVP szintek követése és a dexamethasone szuppressziós teszt kombinációja alapján Chrousos és Gold munkacsoportja arra a következtetésre jutott, hogy extrém

fizikai megterhelés során az egyedek mintegy 50%-ban neuroendokrin glukokortikoid rezisztencia alakul ki és ennek oka a magnocelluláris neuronok magasabb AVP leadása. (Deuster *et al.*, 2000; Deuster *et al.*, 1998). Egy másik klinikai vizsgálatban (Inder *et al.*, 1997) depresszióban szenvedő betegek két csoportját különböztették meg: magas perifériás AVP szintek esetén hiperkortizolémia is fellépett míg normális perifériás AVP mellett a plazma kortizol szintek sem mutattak eltérést. Ezek a megfigyelések is a magnocelluláris AVP elválasztás hipofízeotróp szerepe mellett szólnak.

Nyitott kérdés, hogy a magnocelluláris AVP a hipotalamusz szintjén befolyásolja-e a hipofízeotróp parvicellularis CRF41/AVP neuronok működését? Számos megfigyelés valószínűsíti az igenlő választ. A magnocelluláris neuronok dendritjeiből AVP szabadul föl (Ludwig *et al.*, 2002) a CRF41 sejttestek és magnocelluláris dendritek között sajátos szinaptikus kapcsolatok vannak (Léránth *et al.*, 1983) , a hipofízeális portális vérben mért CRF41 koncentráció AVP agykamrába történő adagolása nyomán csökken (Plotsky *et al.*, 1984). Ez a kérdés ma már CRF41-GFP egerekből nyert agyszeletkékben valamint csatornarodopszint szelektíven kifejező magnocelluláris neuronok ingerlésével közvetlenül vizsgálható.

3.2.2 Az AVP glukokortikoid rezisztenciát okozó hatásában mind a parvi- mind magnocelluláris rendszerből származó AVP szerepe fölmerül. Számos közleményben számoltak be olyan kísérleti beavatkozásról amely jelentősen, akár tízszeresen is, növelte a parvicelluláris CRF41 sejtekben az AVP bioszintézist. A közelmúlt epigenetikai kutatásai alapján úgy tűnik, hogy a HPA stressz-válasz egyik fő meghatározója lehet a születés utáni életesemények tartós hatása a hipotalamikus AVP gén kifejezésre (Bunck *et al.*, 2009; Murgatroyd *et al.*, 2009). Humán poszt-mortem anyagban Swaab és munkatársai, de mások is (Mouri *et al.*, 1993) vizsgálták a hipotalamikus AVP kifejezést (Purba *et al.*, 1996; Raadsheer *et al.*, 1994). Eredményeik alapján fölvetődik, hogy melankólikus depresszióban a magnocelluláris és parvicelluláris rendszerben egyaránt szignifikánsan magasabb hipotalamikus AVP kifejezés okozza az ehhez a kórképekhez gyakran társuló kortizol túltengést (Holsboer, 2001). Idős korban szintén megnő a hipotalamuszban a CRF41-AVP ko-lokalizáció ami oka lehet az idősekben megfigyelhető, stressz helyzet után lassabban lecsengő plazma kortizol válasznak. Az időskorban megnövekedett stressz-indukálta plazma kortizol válasznak patogenetikus szerepe lehet, elsősorban a gyakran fellépő szorongásos rendellenességekben, illetve súlyosabb esetekben progresszív hippocampus atrófiában (Holsboer, 2001; Sapolsky *et al.*, 2000). A károsnak tűnő pszichotróp hatásokkal ellentétben autoimmun modellekben a tartós kortizol hiperszekréció életmentő hatású (Mason, 1991). Beltenyésztett, az immunreakció fő génjeire (HLA rendszer homológok) szingenetikus patkány és egértörzsek vizsgálatával kimutatható, hogy mellékvesekéreg hormon túltengés öröklődhet és javítja az autoimmun gyulladás túlélésének esélyeit (Mason *et al.*, 1990). Mai tudásunk alapján nem zárható ki azonban, hogy ezeknél a HPA „hiperreaktiv“ állattörzseknél is epigenetikus tényezők dominálnak azaz további vizsgálatokra van szükség az állatok HPA reaktivitásának korai életkorban történő „programozását“ illetően (Holmes *et al.*, 2006). További fontos közlés, hogy Freund adjuvánssal indukált artritiszben szenvedő patkányok hipofízeális portális vérében ötször magasabb AVP szinteket találtak mint a kontrollokban (Chowdrey *et al.*, 1995). Ezzel párhuzamosan a hipofízeotróp CRF41 sejtekben kimutatható AVP mRNS mennyisége is jelentősen emelkedett míg a CRF41

mRNS szintje változatlan maradt (Chowdrey *et al.*, 1995). Tehát nagy valószínűséggel ebben az állapotban a parvicelluláris AVP idézi elő a tartós hiperkortizolémiát. Összefoglalva, adataink rámutattak az AVP glukokortikoid visszacsatolást módosító hatására, amelynek jelentős szerepe lehet különböző emberi kórképek patogenezisében és lefolyásában.

3.2.3 A HPA rendszerbeli glukokortikoid korai késleltetett gátlás mechanizmusát és hatékonyságának meghatározóit elemeztük a hipofízeális kortikotróp sejtek szintjén. Megállapítottuk, hogy a gátlás 20 percen belül kifejlődik, új mRNS és fehérje szintézisét igényli, és nagyrészt a plazma membrán szintjén zajlik. Egér hipofízis tumor sejtekben kimutattuk, hogy a BK-csatorna STREX variánsa játszik szerepet a gukokortikoid hatásban, a hatás lényege a csatorna cAMP-dependens foszforillációjának megakadályozása. A glukokortikoidok által indukált gátló mechanizmus nem sejtspecifikus, mivel humán embrionális vesesejtekben is reprodukálható volt amennyiben azokban kifejeztük a BK-csatorna STREX változatát. Azaz a BK-STREX variáns alkalmas lehet a glukokortikoid hatás különféle sejtrendszerekben, így pédául limfocitákban történő kísérleti elemzésére.

A hipotézist, miszerint glukokortikoid kezelés hatására a BK-csatornához kapcsolódó fehérje foszfátáz (PPA2) mennyisége változik meg nem sikerült igazolni. Ko-immunprecipitációs adataink szerint a csatornafehérjéhez konstitutívan kapcsolódik a PPA2 és ebben glukokortikoid kezelés nyomán változást nem találtunk (Yazdi *et al.*, 2005). Elképzelhető, hogy a PPA2 valamely szabályozó alegysége indukálódik, amely a csatornán horgonyzó katalitikus alegységet aktiválja. Azonban az is femerül, hogy korábbi kísérleteinkben, amelyekben okadáttal és calyculin A-val gátolhatónak bizonyult a BK-csatornákra kifejtett glukokortikoid hatás, valójában a kettős specifitású fehérje foszfatázok (DUSP) valamelyikét bénítottuk, amelyek a kísérleteink végzése idejében nem voltak kellően jellemezve. A BK-csatornához konstitutívan kapcsolódó PPA2 pedig vagy más szabályozó szerepet tölt be, vagy a fehérje túlkifejezésből eredő műtermék. A frissebb irodalomban a DUSP-k szerepe a glukokortikoid hormonok hatásában széles körben elfogadott (Beck *et al.*, 2009; Clark *et al.*, 2008; Tchen *et al.*, 2010), de neuroendokrin kontextusban nem közöltek ilyen irányú vizsgálatokat.

További meglepetésként szolgált, hogy patkány adenohipofízis primér kultúrákban a BK-csatornák bénítása nem módosította sem a kortikoszteron sem a dexamethasone ACTH elválasztást gátló hatását. Ugyanakkor két, K^+-csatorna gátlóként is működő, klinikai farmakoterápiában is megfordult anyaggal, nevezetesen astemizollal illetve clofiliummal a kortikoszteron gátlás megszűnt illetve jelentősen gyengült. Mások reprodukálták az astemizol hatását (Yamashita *et al.*, 2009) ugyanakkor velünk szemben szelektív hERG csatorna bénítókkal is fel tudták függeszteni a kortikoszteron serkentett ACTH leadást gátló hatását. Mivel az adenohipofízeális kortikotróp sejtek számos, az ACTH szekréciós választ befolyásoló K^+-csatornát tartalmaznak (Antoni *et al.*, 1990a; Kuryshev *et al.*, 1997; Liang *et al.*, 2011), ezeket a látszólagos ellentmodásokat akutan készült adenohipofízis szeletkékből azonosított kortikotróp sejteken végzett elektrofiziológiai vizsgálatokkal kellene feloldani. További érdekes kérdés, hogy a hippocampalis CA1 régió piramis sejtjeiben is kimutatható, és az adenohipofízeális szintű kortikoszteron

hatással szoros párhuzamot mutató glukokortikoid hatás (Joëls, 1997) milyen típusú K^+-csatornán jön létre? Mint az AtT20-as sejtek példáján láttuk, szoros analógiákat mutató „fenotípus“ dacára a glukokortikoid hatás molekuláris célpontja sejtenként változhat annak ellenére, hogy nagy valószínűséggel a szteroid adagolás nyomán ugyanaz a fehérje készlet indukálódik.

Az AVP hipofízeális glukokortikoid gátlást felfüggesztő hatását illetően újszerű jelenséget figyeltünk meg – „agonist-induced plasticity“ (Antoni, 2012) – amely kítűnő példa a jeltátviteli rendszerekben tapasztalható molekuláris szintű változatosság élettani szerepének szemléltetésére. Lényege, hogy agonista hatású anyagok az intracelluláris jelátviteli rendszerek módosítása nyomán még akkor is alapvetően másfajta tulajdonságú sejtválaszt hozhatnak létre, amikor a lényeges intracelluláris hírvivő molekulák, esetünkben a cAMP és a Ca^{2+} változatlanok. Éppen ezért ez más jelenség mint a „biased agonism“, amely esetben egyazon receptor különböző állapotai eltérő típusú jeltátviteli utakat aktiválnak. A konkrét példa a kortikotróp sejt, ahol a fiziológiás koncentrációjú CRF41-el serkentett cAMP termelést az intracelluláris Ca^{2+} hatékonyan gátolja, ezáltal visszacsatolási kört alkotva a receptor aktiválódás plazma-membránbeli hatásai felé. A fiziológiás szinteket jelentősen meghaladó CRF41 koncentráció alkalmazása esetén a Ca^{2+} visszacsatolás cAMP bioszintézisre gyakorolt hatása eltűnt – a cAMP szintek a CRF41 koncentrációval egyenesen arányosan növekedtek. A stresszorokra jellemző 2-3 nmol/L AVP-vel fiziológiás CRF41 koncentrációk mellett is előhívható volt a Ca^{2+} gátlás alól felszabadult cAMP bioszintézis, ezenfelül a jelenséget protein kináz C-t aktiváló forbol-dibutirát-észterrel is utánozni tudtuk. Az intracelluláris Ca^{2+} cAMP szintézist gátló hatásának célpontja az AC9. Magas, afiziológiás CRF41 koncentrációk esetében, illetve AVP hatására bekövetkező protein kináz C-vel történt foszforilláció nyomán valószínűsíthetően az AC7 kerül előtérbe mint cAMP bioszintetikus enzim. Az AC7 paralóg sajátossága, hogy Ca^{2+} nem befolyásolja, protein kináz C hatására aktív $G_{s\alpha}$-val jelentősen erősebben serkentődik mint defoszforillált állapotban. Érdekes módon az AC7-t a frissebb irodalom depressziós kórképek és alkohol dependencia kapcsán viszgálja (Desrivieres *et al.*, 2011; Pronko *et al.*, 2010). További farmakológiai vizsgálataink azt mutatták, hogy AVP jelenlétében a cAMP lebontásban Ca^{2+}/calmodulin aktivált , kis affinitású, nagy kapacitású PDE1 dominál, szemben az alacsony intenzitású CRF41 ingerrel ahol a PDE4 nagy affinitású, azonban korlátozott kapacitású altípusának közreműködése valószínű.

Összegezve, adataink azt mutatják, hogy az AVP kortikotróp sejtekre gyakorolt hatásának fő eleme a cAMP anyagcsere utak módosulása: AC9 mellett az AC7 végzi a cAMP bioszintézis nagyobb hányadát, a Ca^{2+} visszacsatolásos gátlás célpontja ezért áttevődik az AC9-ről a PDE1A-ra. Mivel a PDE1A cAMP K_m-je 20 µmol/L szemben a PDE4 család 1µmol/L K_m-jével, a sejtek AVP jelenlétében nagyságrenddel magasabb cAMP mellett működnek. Ilyen magas cAMP koncentrációk mellett a cAMP által szabályozott fehérjék további fajtái pl. a ciklikus nukleotidok által aktiválható ioncsatornák lépnek működésbe, amelyeknek kinyílása jelentős depolarizációt erdeményez és kézenfekvően magyarázhatja az AVP glukokortikoid gátlást felfüggesztő hatását. Ennek a mechanizmusnak kísérleti bizonyítéka egyelőre nincs, bár ismert, hogy ciklikus nukleotidokkal aktiválható ioncsatornák kifejeződnek az adenohipofízisben (Kaupp *et al.*, 2002).

3.3 Atriopeptin mint ACTH elválasztást gátló hormon.

A gerinces élőlényeknél az „ős-stressz“ a só- és vízvesztés amelynek következménye az ion- és folyadékháztartás összeomlása lehet. Ennek érdekében az angiotenzin, az AVP, CRF41 és a mellékvesekéreg szteroid hormonok számos szervben összehangoltan a víz és sóretenciót segítik elő – még az AVP izo-ozmozist fenntartó hatásait is folyadéktérfogat csökkentéssel semlegesíteni lehet. Ezzel szemben, az atriopeptin ACTH elválasztást csökkentő hatása beleillik abba az általános képbe, hogy az atriopeptinek számos szervben összehangoltan működve, a stressz által kiváltott reakciókat ellensúlyozzák. Tehát az atriopeptin „nyugi“ hormon amely ellensúlyozza a fentebb felsorolt „izgik“ hatását, ez által helyreállítva a homeosztázist. Mint már fentebb jeleztem, számos munkacsoport, így Telegdy és mtsai is (Biró *et al.*, 1996; Biró *et al.*, 1995), kimutatta az atriopeptin pszichotróp, ezen belül anxiolitikus hatását. Mások ebből kiindulva pánik betegségben, általános szorongási betegségben és alkohol megvonási tünetek enyhítésében javasolták terápiás szerként (Kiefer *et al.*, 2002; Kiefer *et al.*, 2011) (Kellner *et al.*, 2003). Az atriopeptin és a glukokortikoid gátlás viszonylagos súlyát nem vizsgálták. Logikusnak tűnik a feltételezés, hogy az atriopeptin vagy egyéb, hatását cGMP-n keresztül kifejtő gátló tényező a glukokortikoid non-szuppresszor állapotban kerül előtérbe az ACTH elválasztás szabályozásában.

4. KÖSZÖNETNYILVÁNíTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni mindazoknak akik tanítottak. Kutatói tevékenységem szempontjából elsősorban Makara Gábor, Palkovits Miklós és Spät András akadémikusoknak köszönöm, hogy a mesterség különféle berkeibe bevezettek és tudásukat önzetlenül megosztották velem. Hasonlóképpen hálás vagyok mindenkori munkatársaimnak és diákjaimnak. Közülük szeretném név szerint megemlíteni Megan C. Holmes professzort, akivel hosszabb ideig együtt dolgoztam és még hosszabb ideje együtt élek. Szüleim támogatása, az általuk teremtett otthoni környezet nélkül nem valószínű, hogy tudományos pályára lépek. Köszönettel tartozom azoknak a kollégáknak, akik nélkülözhetetlen reagensek nagylelkű adományozásával támogatták munkámat, közülük is kiemelném Makara B. Gábor-t (MTA KOKI), Philip J Lowry –t (University of Reading), Kevin J. Catt- és Harold Gainer-t (mindketten NICHD, NIH, Bethesda) valamint Geneviéve Rougon-t (INSERM, Marseille). Szeretném kifejezni hálámat a kutatásaim anyagi fedezetét biztosító szervezeteknek amelyek a következők voltak: Magyar Tudományos Akadémia, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Egyesült Államok, University of Oxford, Anglia, The Wellcome Trust, London, The Medical Research Council, London, University of Edinburgh, Skócia. Végül pedig köszönöm jelenlegi munkaadómnak, az Egis Gyógyszergyár NyRT-nek, a pályamű elkészítésében nyújtott támogatását.

5. IRODALOMJEGYZÉK

5.1. A doktori értekezésben felhasznált közlemények:

1. **Antoni FA** 1984 Novel ligand specificity of pituitary vasopressin receptors in the rat. Neuroendocrinology 39:186-188
2. **Antoni FA, Holmes MC, Makara GB, Kárteszi M, László FA** 1984 Evidence that the effects of arginine-8-vasopressin (AVP) on pituitary corticotropin (ACTH) release are mediated by a novel type of receptor. Peptides 5:519-522
3. **Antoni FA** 1986 Oxytocin receptors in rat adenohypophysis - evidence from radioligand binding-studies. Endocrinology 119:2393-2395
4. **Chadio SE, Antoni FA** 1989 Characterization of oxytocin receptors in rat adenohypophysis using a radioiodinated receptor antagonist peptide. Journal of Endocrinology 122:465-470
5. **Chadio SE, Antoni FA** 1993 Specific oxytocin agonist stimulates prolactin-release but has no effect on inositol phosphate accumulation in isolated rat anterior-pituitary-cells. Journal of Molecular Endocrinology 10:107-114
6. **Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ** 1986 Magnocellular axons in passage through the median-eminence release vasopressin. Nature 319:326-329
7. **Holmes MC, Antoni FA, Catt KJ, Aguilera G** 1986 Predominant release of vasopressin vs corticotropin-releasing factor from the isolated median-eminence after adrenalectomy. Neuroendocrinology 43:245-251
8. **Antoni FA, Fink G, Sheward WJ** 1990 Corticotropin-releasing peptides in rat hypophyseal portal blood after paraventricular lesions - a marked reduction in the concentration of corticotropin-releasing factor-41, but no change in vasopressin. Journal of Endocrinology 125:175-183
9. **Lim MC, Shipston MJ, Antoni FA** 2002 Post-translational modulation of glucocorticoid feedback inhibition at the pituitary level. Endocrinology 143:3796-3801
10. **Dayanithi G, Antoni FA** 1989 Rapid as well as delayed inhibitory effects of glucocorticoid hormones on pituitary adrenocorticotropic hormone-release are mediated by type-II glucocorticoid receptors and require newly synthesized messenger ribonucleic-acid as well as protein. Endocrinology 125:308-313
11. **Woods MD, Shipston MJ, Mullens EL, Antoni FA** 1992 Pituitary corticotrope tumor (AtT20) cells as a model system for the study of early inhibition by glucocorticoids. Endocrinology 131:2873-2880
12. **Shipston MJ, Antoni FA** 1992 Inactivation of early glucocorticoid feedback by corticotropin-releasing factor in vitro. Endocrinology 130:2213-2218
13. **Woods MD, Shipston MJ, McFerran B, Guild SB, Antoni FA** 1994 Early glucocorticoid inhibition of hormone-release in pituitary corticotrope cells is voltage-dependent. Annals of the New York Academy of Sciences 746: 456-459
14. **Lim MC, Shipston MJ, Antoni FA** 1998 Depolarization counteracts glucocorticoid inhibition of adenohypophysical corticotroph cells. British Journal of Pharmacology 124:1735-1743
15. **Shipston MJ, Kelly JS, Antoni FA** 1996 Glucocorticoids block protein kinase a inhibition of calcium-activated potassium channels. Journal of Biological Chemistry 271:9197-9200
16. **Shipston MJ, Duncan RR, Clark AG, Antoni FA, Tian LJ** 1999 Molecular components of large conductance calcium-activated potassium (BK) channels in mouse pituitary corticotropes. Molecular Endocrinology 13:1728-1737
17. **Tian LJ, Hammond MSL, Florance H, Antoni FA, Shipston MJ** 2001 Alternative splicing determines sensitivity of murine calcium-activated potassium channels to glucocorticoids. Journal of Physiology-London 537:57-68
18. **Attarzadeh-Yazdi G, Shipston MJ, Antoni FA** 2008 Dex-ras1 and serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase 1: Regulation of expression by dexamethasone in HEK293 cells. Neurochemical Research 33:609-613
19. **Ang KL, Antoni FA** 2002 Functional plasticity of cyclic AMP hydrolysis in rat adenohypophysial corticotroph cells. Cellular Signalling 14:445-452
20. **Antoni FA, Sosunov AA, Haunsø A, Paterson JM, Simpson J** 2003 Short-term plasticity of cyclic adenosine 3 ',5 '-monophosphate signaling in anterior pituitary corticotrope cells: The role of adenylyl cyclase isotypes. Molecular Endocrinology 17:692-703

21. **Antoni FA, Dayanithi G** 1989 Guanosine 3'-5'cyclic monophosphate and activators of guanylate-cyclase inhibit secretagogue-induced corticotropin release by rat anterior-pituitary cells. Biochemical and Biophysical Research Communications 158:824-830
22. **Dayanithi G, Antoni FA** 1990 Atriopeptins are potent inhibitors of ACTH-secretion by rat anterior-pituitary-cells invitro - involvement of the atrial-natriuretic-factor receptor domain of membrane-bound guanylyl cyclase. Journal of Endocrinology 125:39-44
23. **Kovács KJ, Antoni FA** 1990 Atriopeptin inhibits stimulated secretion of adrenocorticotropin in rats - evidence for a pituitary site of action. Endocrinology 127:3003-3008
24. **Antoni FA, Hunter EFM, Lowry PJ, Noble JM, Seckl JR** 1992 Atriopeptin - an endogenous corticotropin-release inhibiting hormone. Endocrinology 130:1753-1755

5.2. A tézisekben idézett egyéb közlemények:

Antoni, F, Palkovits, M, Makara, GB, Linton, EA, Lowry, PJ, Kiss, JZ (1983) Immunoreactive corticotropin-releasing factor in the hypothalamo-infundibular tract. *Neuroendocrinology* **36:** 415-423.

Antoni, FA (1986) Hypothalamic regulation of adrenocorticotropin secretion: advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocr Rev* **7:** 351-378.

Antoni, FA (2012) New paradigms in cAMP signalling. *Mol Cell Endocrinol* **353**: 3–9

Antoni, FA (1993) Vasopressinergic control of anterior pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Frontiers in Neuroendocrinology* **14:** 76-122.

Antoni, FA, Dayanithi, G (1990a) Blockage of K^+ channels reverses the inhibition of secretagogue stimulated ACTH release by atriopeptin. *J Endo* **126:** 183-191.

Antoni, FA, Dayanithi, G (1990b) Evidence for distinct glucocorticoid and guanine 3',5' monophosphate effected inhibition of secretagogue stimulated ACTH release *in vitro*. *Endocrinology* **126:** 1355-1360.

Beck, IM, Vanden Berghe, W, Vermeulen, L, Yamamoto, KR, Haegeman, G, De Bosscher, K (2009) Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocrine Rev* **30**(7)**:** 830-882.

Bierwolf, C, Burgemeister, A, Luthke, K, Born, J, Fehm, HL (1998) Influence of exogenous atrial natriuretic peptide on the pituitary-adrenal response to corticotropin-releasing hormone and vasopressin in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* **83**(4)**:** 1151-1157.

Biró, E, Gardi, J, Vecsernyés, M, Julesz, J, Tóth, G, Telegdy, G (1996) The effects of atrial natriuretic peptide (ANP1-28) on corticotropin releasing factor in brain of rats. *Life Sci* **59**(16)**:** 1351-1356.

Biró, E, Tóth, G, Telegdy, G (1995) Involvement of neurotransmitters in the 'anxiolytic-like' action of atrial natriuretic peptide in rats. *Neuropeptides* **29**(4)**:** 215-220.

Bowman, ME, Robinson, PJ, Smith, R (1997) Atrial natriuretic peptide, cyclic GMP analogues and modulation of guanylyl cyclase do not alter stimulated POMC peptide release from perifused rat or sheep corticotrophs. *J Neuroendocrinol* **9**(12)**:** 929-936.

Bunck, M, Czibere, L, Horvath, C, Graf, C, Frank, E, Kessler, MS, Murgatroyd, C, Muller-Myhsok, B, Gonik, M, Weber, P, Putz, B, Muigg, P, Panhuysen, M, Singewald, N, Bettecken, T, Deussing, JM, Holsboer, F, Spengler, D, Landgraf, R (2009) A hypomorphic vasopressin allele prevents anxiety-related behavior. *PLoS One* **4**(4)**:** e5129.

Chatelain, D, Lesage, J, Montel, V, Chatelain, A, Deloof, S (2003) Effect of natriuretic peptides on in vitro stimulated adrenocorticotropic hormone release and pro-opiomelanocortin mRNA expression by the fetal rat pituitary gland in late gestation. *Horm Res* **59**(3)**:** 142-148.

Chowdrey, HS, Larsen, PJ, Harbuz, MS, Jessop, DS, Aguilera, G, Eckland, DJ, Lightman, SL (1995) Evidence for arginine vasopressin as the primary activator of the HPA axis during adjuvant-induced arthritis. *Br J Pharmacol* **116**(5)**:** 2417-2424.

Clark, AR, Martins, JR, Tchen, CR (2008) Role of dual specificity phosphatases in biological responses to glucocorticoids. *J Biol Chem* **283**(38)**:** 25765-25769.

Craighead, M, Milne, R, Campbell-Wan, L, Watson, L, Presland, J, Thomson, FJ, Marston, HM, Macsweeney, CP (2008) Characterization of a novel and selective V1B receptor antagonist. *Prog Brain Res* **170:** 527-535.

Dallman, MF, Akana, SF, Scribner, K, Bradbury, MJ, Walker, C-D, Strack, AM, Cascio, CS (1992) Stress, feedback and facilitation on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Nendo* **4:** 517-526.

Desrivieres, S, Pronko, SP, Lourdusamy, A, Ducci, F, Hoffman, PL, Wodarz, N, Ridinger, M, Rietschel, M, Zelenika, D, Lathrop, M, Schumann, G, Tabakoff, B (2011) Sex-specific role for adenylyl cyclase type 7 in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* **69**(11)**:** 1100-1108.

Deuster, PA, Petrides, JS, Singh, A, Chrousos, GP, Poth, M (2000) Endocrine response to high-intensity exercise: dose-dependent effects of dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* **85**(3)**:** 1066-1073.

Deuster, PA, Petrides, JS, Singh, A, Lucci, EB, Chrousos, GP, Gold, PW (1998) High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: sexually dimorphic responses. *J Clin Endo Metab* **83**(9)**:** 3332–3338.

Edwards, S, Guerrero, M, Ghoneim, OM, Roberts, E, Koob, GF (2012) Evidence that vasopressin V(1b) receptors mediate the transition to excessive drinking in ethanol-dependent rats. *Addict Biol* **17**(1)**:** 76-85.

Engelmann, M, Landgraf, R, Wotjak, CT (2004) The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* **25**(3-4)**:** 132-149.

Fink, G, Dow, RC, Casley, D, Johnston, CI, Lim, AT, Copolov, DL, Bennie, J, Carroll, S, Dick, H (1991) Atrial natriuretic peptide is a physiological inhibitor of ACTH release: evidence from immunoneutralization in vivo. *J Endocrinol* **131**(3)**:** R9-12.

Gardner, DG, Hane, S, Trachewsky, D, Schenk, D, Baxter, JD (1986) Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* **139**(3)**:** 1047-1054.

Griebel, G, Simiand, J, Serradeil-Le Gal, C, Wagnon, J, Pascal, M, Scatton, B, Maffrand, JP, Soubrie, P (2002) Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**(9)**:** 6370-6375.

Guild, SB, Cramb, G (1999) Characterisation of the effects of natriuretic peptides upon ACTH secretion from the mouse pituitary. *Mol Cell Endocrinol* **152**(1-2)**:** 11-19.

Holmes, MC, Abrahamsen, CT, French, KL, Paterson, JM, Mullins, JJ, Seckl, JR (2006) The mother or the fetus? 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids. *J Neurosci* **26**(14)**:** 3840-3844.

Holsboer, F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* **62**(1-2)**:** 77-91.

Inder, WJ, Donald, RA, Prickett, TC, Frampton, CM, Sullivan, PF, Mulder, RT, Joyce, PR (1997) Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol Psychiatry* **42**(8)**:** 744-747.

Joëls, M (1997) Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Front Neuroendocrinol* **18**(1)**:** 2-48.

Kaupp, UB, Seifert, R (2002) Cyclic nucleotide-gated ion channels. *Physiol Rev* **82**(3)**:** 769-824.

Kawata, M, Nakao, K, Morii, N, Kiso, Y, Yamashita, H, Imura, H, Sano, Y (1985) Atrial natriuretic polypeptide : topographical distribution in the brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. *Neuroscience* **16:** 521-530.

Kellner, M, Jahn, H, Wiedemann, K (2003) Natriuretic peptides and panic disorder: therapeutic prospects. *Expert Rev Neurother* **3**(3)**:** 381-386.

Kiefer, F, Andersohn, F, Jahn, H, Wolf, K, Raedler, TJ, Wiedemann, K (2002) Involvement of plasma atrial natriuretic peptide in protracted alcohol withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* **105**(1)**:** 65-70.

Kiefer, F, Witt, SH, Frank, J, Richter, A, Treutlein, J, Lemenager, T, Nothen, MM, Cichon, S, Batra, A, Berner, M, Wodarz, N, Zimmermann, US, Spanagel, R, Wiedemann, K, Smolka, MN, Heinz, A, Rietschel, M, Mann, K (2011) Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate. *Pharmacogenomics J* **11**(5)**:** 368-374.

Kiss, JZ, Mezey, E, Skirboll, L (1984) Corticotropin-releasing factor-immunoreactive neurons of the paraventricular nucleus become vasopressin positive after adrenalectomy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81:** 1854-1858.

Kuryshev, YA, Haak, L, Childs, GV, Ritchie, AK (1997) Corticotropin releasing hormone inhibits an inwardly rectifying potassium current in rat corticotropes. *J Physiol (Lond)* **502**(2)**:** 265-279.

Léránth, C, Antoni, FA, Palkovits, M (1983) Ultrastructural demonstration of ovine CRF-like immunoreactivity (oCRF-LI) in the rat hypothalamus: processes of magnocellular neurons establish membrane specializations with parvocellular neurons containing oCRF-LI. *Reg Peptides* **6:** 179-188.

Liang, Z, Chen, L, McClafferty, H, Lukowski, R, MacGregor, D, King, JT, Rizzi, S, Sausbier, M, McCobb, DP, Knaus, HG, Ruth, P, Shipston, MJ (2011) Control of hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis activity by the intermediate conductance calcium-activated potassium channel, SK4. *J Physiol (Lond)* **589**(Pt 24)**:** 5965-5986.

Lim, AT, Dow, RC, Yang, Z, Fink, G (1994) ANP(5-28) is the major molecular species in hypophysial portal blood of the rat. *Peptides* **15**(8)**:** 1557-1559.

Lim, AT, Sheward, WJ, Copolov, D, Windmill, D, Fink, G (1990) Atrial Natriuretic Factor is Released into Hypophysial Portal Blood: Direct Evidence that Atrial Natriuretic Factor may be a Neurohormone Involved in Hypothalamic Pituitary Control. *J Neuroendocrinol* **2**(1)**:** 15-18.

Lolait, SJ, O'Carroll, AM, Mahan, LC, Felder, CC, Button, DC, Young, WS, 3rd, Mezey, E, Brownstein, MJ (1995) Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**(15)**:** 6783-6787.

Ludwig, M, Sabatier, N, Dayanithi, G, Russell, JA, Leng, G (2002) The active role of dendrites in the regulation of magnocellular neurosecretory cell behavior. *Prog Brain Res* **139:** 247-256.

Mason, D (1991) Genetic variation in the stress response susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunology Today* **12:** 57-60.

Mason, DW, MacPhee, IAM, Antoni, FA (1990) The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. *Immunology* **70:** 1-5.

Meijer, OC, de Lange, EC, Breimer, DD, de Boer, AG, Workel, JO, de Kloet, ER (1998) Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in mdr1A P-glycoprotein knockout mice. *Endocrinology* **139**(4)**:** 1789-1793.

Mouri, T, Itoi, K, Takahashi, K, Suda, T, Murakami, O, Yoshinaga, K, Andoh, N, Ohtani, H, Masuda, T, Sasano, N (1993) Colocalization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *Neuroendocrinology* **57**(1)**:** 34-39.

Mulligan, RS, Livesey, JH, Evans, MJ, Ellis, MJ, Donald, RA (1997) Atrial natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide do not acutely inhibit the release of adrenocorticotropin from equine pituitary cells in vitro. *Neuroendocrinology* **65**(1)**:** 64-69.

Murgatroyd, C, Patchev, AV, Wu, Y, Micale, V, Bockmuhl, Y, Fischer, D, Holsboer, F, Wotjak, CT, Almeida, OF, Spengler, D (2009) Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* **12**(12)**:** 1559-1566.

Palkovits, M, Eskay, RL, Antoni, FA (1987) Atrial natriuretic peptide in the median eminence is of paraventricular nucleus origin. *Neuroendocrinology* **46:** 542-544.

Plotsky, PM, Bruhn, TO, Vale, W (1984) Central modulation of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion by arginine vasopressin. *Endocrinology* **115:** 1639-1641.

Pronko, SP, Saba, LM, Hoffman, PL, Tabakoff, B (2010) Type 7 adenylyl cyclase-mediated hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness: influence of ethanol and sex. *J Pharmacol Exp Ther* **334**(1)**:** 44-52.

Purba, JS, Hoogendijk, WJ, Hofman, MA, Swaab, DF (1996) Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch Gen Psychiatry* **53**(2)**:** 137-143.

Raadsheer, FC, Tilders, FJ, Swaab, DF (1994) Similar age related increase of vasopressin colocalization in paraventricular corticotropin-releasing hormone neurons in controls and Alzheimer patients. *J Neuroendocrinol* **6**(2)**:** 131-133.

Roper, J, O'Carroll, AM, Young, W, 3rd, Lolait, S (2011) The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. *Stress* **14**(1)**:** 98-115.

Sapolsky, RM, Romero, LM, Munck, AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* **21**(1)**:** 55-89.

Sawchenko, PE, Swanson, LW, Vale, WW (1984) Coexpression of corticotropin-releasing factor and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons of the adrenalectomised rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81:** 1883-11887.

Skofitsch, G, Jacobowitz, DM, Eskay, RL, Zamir, N (1986) Distribution of atrial natriuretic factor-like immunoreactive neurons in the rat brain. *Neuroscience* **16:** 521-528.

Standaert, DG, Needleman, P, Saper, CB (1986) Organization of atriopeptin like immunoreactive neurons in the central nervous system. *J Comp Neurol* **253:** 315-320.

Strohle, A, Kellner, M, Holsboer, F, Wiedemann, K (1998) Atrial natriuretic hormone decreases endocrine response to a combined dexamethasone-corticotropin-releasing hormone test. *Biol Psychiatry* **43**(5)**:** 371-375.

Tchen, CR, Martins, JR, Paktiawal, N, Perelli, R, Saklatvala, J, Clark, AR (2010) Glucocorticoid regulation of mouse and human dual specificity phosphatase 1 (DUSP1) genes: unusual cis-acting elements and unexpected evolutionary divergence. *J Biol Chem* **285**(4)**:** 2642-2652.

Tramu, G, Croix, C, Pillez, A (1983) Ability of the CRF immunoreactive neurons of the paraventricular nucleus to produce a vasopressin-like material. *Neuroendocrinology* **37:** 467-469.

Ueta, Y, Dayanithi, G, Fujihara, H (2011) Hypothalamic vasopressin response to stress and various physiological stimuli: visualization in transgenic animal models. *Horm Behav* **59**(2)**:** 221-226.

Vale, W, Spiess, J, Rivier, C, Rivier, J (1981) Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and ß-endorphin. *Science* **213:** 1394-1395.

Wiedemann, K, Jahn, H, Kellner, M (2000) Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behaviour. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **108**(1)**:** 5-13.

Yamashita, M, Oki, Y, Iino, K, Hayashi, C, Matsushita, F, Faje, A, Nakamura, H (2009) The role of ether-a-go-go-related gene K(+) channels in glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin release by rat pituitary cells. *Regul Pept* **152**(1-3)**:** 73-78.

Yazdi, GA, Shipston, MJ, Antoni, FA (2005) Constitutive association of protein phosphatase 2A with large-conductance calcium-activated potassium (BK) channels. *FASEB J* **19**(5)**:** A1162-A1162.

5.3. A szerző kandidátusi értekezés óta megjelent egyéb közleményei:

Eredeti közlemények:

1. Péczely P., **Antoni F.A.** (1984) Comparative localization of neurons containing ovine CRF-like and neurophysin-like immunoreactivity in the diencephalon of the pigeon (Columba livia domestica). ***Journal of Comparative Neurology*** 228: 69-80.
2. Baertschi A.J., Gähwiler B., **Antoni**, **F.A.**, Holmes M.C., Makara G.B. (1984) No role of vasopressin in stress induced ACTH secretion?***Nature*** 308: 85-86.
3. **Antoni**, **F.A.** (1984) Characterization of high affinity binding sites for vasopressin in bovine adrenal medulla. ***Neuropeptides*** 4: 413-420.
4. Balla T., Enyedi P., Spät A., **Antoni**, **F.A**. (1985) Pressor-type vasopressin receptors in the adrenal cortex: Properties of binding, effects on phosphoinositide metabolism and aldosterone secretion. ***Endocrinology*** 117: 421-423.
5. **Antoni**, **F.A.**, Holmes M.C., Kiss J.Z. (1985) Pituitary binding of vasopressin is altered by experimental manipulations of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in normal as well as in homozygous (di/di) Brattleboro rats. ***Endocrinology*** 117: 1293-1299.
6. Makara G.B., Stark E., Kapócs G., **Antoni**, **F.A.** (1986) Long-term effects of hypothalamic paraventricular lesion on CRF content and on stimulated ACTH secretion. ***American Journal of Physiology*** 250: E319-E324.
7. Palkovits M, Rökåeus A, **Antoni FA**, Kiss A (1987) Galanin in the hypothalamo-hypophysial system. ***Neuroendocrinology*** 46:417-423.
8. Kiss A., Palkovits M., **Antoni F.A.**, Eskay R.L., Skirboll L.R. (1987) Neurotensin in the rat median eminence: The possible sources of neurotensin-like fibers and varicosities in the external layer. ***Brain Research*** 416: 129-135.
9. Palkovits M, Eskay RL, **Antoni FA** (1987) Atrial natriuretic peptide in the median eminence is of paraventricular nucleus origin. ***Neuroendocrinology*** 46:542-544.
10. Enyedi P, Balla T, **Antoni FA**, Spät A (1988) Effect of angiotensin and vasopressin on aldosterone production and phosphoinositide turnover in rat adrenal glomerulosa cells: A comparative study. ***Journal of Molecular Endocrinology*** 1:117-124.
11. **Antoni FA**, Linton EA (1989) Immunocytochemical detection of corticotropin releasing-factor: Multiple cross-reactions of a widely used carboxy-terminally directed CRF antiserum (rC70) in rat hypothalamus. ***Neuroscience*** 29:167-174.

12. MacPhee IAM, **Antoni FA**, Mason DW (1989) Spontaneous recovery of rats from experimental allergic encephalomyelitis is dependent on regulation of the immune system by endogenous adrenal corticosteroids. ***Journal of Experimental Medicine*** 169:431-445.

13. **Antoni FA**, Chadio SE (1989) Essential role of magnesium in oxytocin receptor affinity and ligand specificity. ***Biochemical Journal*** 257: 611-614.

14. **Antoni FA**, Dayanithi, G (1990) Evidence for distinct glucocorticoid and guanine3'5'monophosphate mediated inhibition of secretagogue stimulated adrenocorticotrophin release *in vitro.* ***Endocrinology*** 126:1355-1360

15. **Antoni FA**, Dayanithi, G (1990) Secretion of adrenocorticotrophin by perifused isolated rat anterior pituitary cells: pulses of secretagogue enhance the secretory response and modify the effect of atriopeptin. ***Journal of Endocrinology*** 125:365-373

16. Mason DW, MacPhee, IAM, **Antoni FA** (1990) The role of the neuroendocrine system in determining genetic susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in the rat. ***Immunology*** 70:1-5

17. **Antoni FA,** Dayanithi G (1990) Blockage of K^+ channels reverses the inhibitory action of atriopeptin on secretagogue-stimulated ACTH release by perifused isolated rat anterior pituitary cells. ***Journal of Endocrinology*** 126:183-191

18. Liu B, Burbach JPH, Fernström JD, **Antoni FA** (1991) The hypothalamus is not the origin of vasopressin and oxytocin in the rat pineal gland. ***Neuroendocrinology*** 53:523-527

19. Coombes JE, Robinson ICAF, **Antoni FA**, Russell JA (1991) Release of oxytocin into blood and into cerebrospinal fluid induced by naloxone in anaesthetized morphine-dependent rats: the role of the paraventricular nucleus. ***Journal of Neuroendocrinology*** 3:551-561.

20. Shipston MJ, **Antoni FA** (1991) Early glucocorticoid feedback in anterior pituitary corticotrophs: Differential inhibition of hormone release induced by vasopressin and corticotrophin releasing factor *in vitro*. ***Journal of Endocrinology*** 129:261-267

21. **Antoni FA,** Hoyland, J, Woods MD, Mason, WT (1992) Glucocorticoid inhibition of stimulus-evoked adrenocorticotrophin release caused by suppression of intracellular calcium signals. ***Journal of Endocrinology*** 133:R13-R16

22. Shipston MJ, **Antoni FA** (1992) Rapid glucocorticoid induction of calmodulin and its suppression by corticotropin-releasing factor in mouse corticotrope tumor (AtT20) cells. ***Biochemical Biophysical Research Communications*** 189:1382-1388

23. **Antoni FA,** Shipston MJ, Smith, SM (1993) Inhibitory role for calcineurin in stimulus secretion coupling revealed by FK506 and cyclosporin A in pituitary corticotrope tumor cells ***Biochemical Biophysical Research Communications*** 194:226-233

24. Pennington A J, Kelly JS, **Antoni FA** (1994) Selective enhancement of an A type potassium current by dexamethasone in a corticotroph cell line ***Journal of Neuroendocrinology*** 6 305-315

25. Paterson JM, Smith SM, Harmar AJ, **Antoni FA** (1995) Control of a novel adenylyl cyclase by calcineurin ***Biochemical Biophysical Research Communications*** 214:1000-1008

26. **Antoni FA**, Barnard RJO, Shipston MJ, Smith SM, Simpson J, Paterson JM (1995) Calcineurin feedback inhibition of agonist-evoked cAMP formation ***Journal of Biological Chemistry*** 270:28055-28061

27. Antaraki A, Ang KL, **Antoni FA** (1997) Involvement of calyculin A inhibitable protein phosphatases in the cyclic AMP signal transduction pathway of mouse corticotroph tumour (AtT20) cells ***British Journal of Pharmacology*** 121: 991-999.

28. Cagampang FRA, **Antoni FA**, Smith, SM, Piggins, HD, Coen, CW (1998) Circadian changes of type II adenylyl cyclase mRNA in the rat suprachiasmatic nuclei ***Brain Research*** 810: 279-282.

29. **Antoni FA**, Palkovits M, Simpson J, Smith SM, Leitch AL, Rosie R, Fink G, Paterson JM (1998**)** Ca^{2+}/calcineurin-inhibited adenylyl cyclase highly abundant in forebrain regions important for learning and memory ***Journal of Neuroscience*** 18:9650-9661

30. Paterson JM, Smith SM, Simpson J, Grace OC, Sosunov AA, Bell JE and **Antoni FA** (2000) Characterisation of human adenylyl cyclase IX reveals inhibition by Ca^{2+} /calcineurin and differential

mRNA polyadenylation ***Journal of Neurochemistry*** **75**: 1358–1367

31. Ang KL, **Antoni FA** (2002) Reciprocal regulation of calcium dependent and calcium independent cyclic AMP hydrolysis by protein phosphorylation ***Journal of Neurochemistry*** **81:** 422-433

32. Haunsø A, Simpson J, **Antoni FA** (2003) Small ligands modulating the activity of mammalian adenylyl cyclases: a novel mode of inhibition by calmidazolium ***Molecular Pharmacology***:63:624-631

33. Tian L, Coghill LS, McClafferty H, MacDonald SH, **Antoni FA**, Ruth P, Knaus HG ,Shipston MJ (2004) Distinct stoichiometry of BKCa channel tetramer phosphorylation specifies channel activation and inhibition by cAMP-dependent protein kinase ***Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*** 101: 11897-902

34. **Antoni, FA**, Wiegand, UK, Black J, Simpson, J (2006) Cellular localisation of adenylyl cyclase: A post-genomic perspective ***Neurochemical Research*** 31:287-295

Összefoglalók és szimpózium kötetekben megjelent cikkek.

35. **Antoni FA.** (1986) Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor ***Endocrine Reviews*** 7:351-378

36. **Antoni FA** (1987) Receptors mediating the CRH effects of vasopressin and oxytocin In: ***"The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Revisited", Annals of the New York Academy of Sciences*** 512:195-204.

37. **Antoni FA**, Kovács KJ, Dohanics J, Makara GB, Holmes MC, Mazurek MF (1988) Hypophysiotrophic function of vasopressin and oxytocin ***Brain Research Bulletin*** 20:729-737.

38. Spät A, Balla T, Enyedi P, **Antoni FA** (1988) Actions of vasopressin in the adrenal cortex In ***Progress in Endocrinology 1988*** H Imura et al eds. pp. 831-835.

39. **Antoni FA** (1989) Hypophysiotrophic neurones controlling the secretion of ACTH: Is the final common pathway hypothesis correct? In ***The Control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis,*** Rose, CF ed., International Universities Press, Madison, Ct. pp. 317-329.

40. Woods MD, Kiss JZ, Smith T, Buckingham JC, Flower RJ, **Antoni FA** (1990) Localization of lipocortin-1 in rat hypothalamus and pituitary gland ***Biochemical Society Transactions*** 18:1236-1237

41. Chadio SE, **Antoni, FA** (1991) Direct radioligand measurement of oxytocin receptors in anterior pituitary gland, In: ***Methods in Neuroscience*****,** PM Conn ed, Vol 5. Academic Press, New York, pp 235-242.

42. Palkovits M, Mezey É, Csifféry A, **Antoni FA**, Vale W, Eskay RL (1992) Chemical neuroanatomy of brain structures involved in the stress-response with special reference to corticotropin-releasing factor In "***Stress : neuroendocrine and molecular approaches***", Kvetnansky R, Mccarty R, Axelrod J, editors, Gordon and Breach Science Publishers, Reading, pp. 3-13

43. **Antoni FA**, Shipston. MJ, Woods MD, Hoyland J, Mason WT, Mullens EL (1993) Secretagogue glucocorticoid interactions in the control of anterior pituitary adrenocorticotrophin (ACTH) secretion, In: ***Progress in Endocrinology,1992*** R. Mornex, C. Jaffiol and J. Leclèrc, eds, Parthenon Publishers, Carnforth, U.K. pp 530-535.

44. **Antoni FA** (1993) Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotrophic hormone secretion comes of age ***Frontiers in Neuroendocrinology*** 14:76-122

45. Shipston MJ, Hernando F, Barnard, RJO, **Antoni FA** (1994) Glucocorticoid negative feedback in pituitary corticotropes: Pivotal role for calcineurin inhibition of adenylyl cyclase In: ***"Brain Corticosteroid Receptors", Annals of the New York Academy of Sciences*** 746:453-455

46. **Antoni FA** (1995) Endocrinology of the stress response: Role of vasopressin ***Netherlands Journal of Zoology***, 45: 98-102

47. **Antoni FA**, Simpson J, Smith SM, Paterson JM (1996) Adenylyl cyclase and the opportunistic immunosuppressant toxins FK506 and cyclosporin A. In: ***"Cyclophilin structure and function"*** G Spik, ed, CNRS-BIOMED, Université des Sciences et Technologies de Lille pp128-132.

48. **Antoni FA** (1996) Calcium checks cAMP – the mechanism of corticosteroid feedback at the anterior pituitary gland ***Journal of Neuroendocrinology*** 8:659-672

49. **Antoni FA** (1997) Calcium regulation of adenylyl cyclase – implications for endocrine function ***Trends in Endocrinology and Metabolism*** 8:7-14

50. **Antoni FA**, Rosie R, Smith SM, Simpson J, Fink G, Paterson, JM (1998) Calcium control of adenylyl cyclase – the calcineurin connection ***Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research*** 32:153-172

51. **Antoni FA** , Simpson J, Sosunov AA (2000) Calcineurin regulated adenylyl cyclase in the brain In**:** ***Immunophilins in the Brain*** – FKBP-Ligands: Novel Strategies for the Treatment of Neurodegenerative Disorders, B Gold, G Fischer and T Herdegen (Eds.) Prous Science, S.A., Barcelona, Spain, pp 233-240.

52. **Antoni FA** (2000) **Multiple Entries:** Pituitary regulation, Calcium, Calbindin, Desensitisation In: ***Encyclopedia of Stress,*** G Fink, ed, Academic Press, San Diego, CA.

53. **Antoni FA** (2000) Molecular diversity of cyclic AMP signalling ***Frontiers in Neuroendocrinology*** 21:103-132

55. **Antoni FA**, Kenyon CJ (2003) Déjà vu: Angiotensin and stress ***Trends in Endocrinology and Metabolism*** 14:249-250

56. **Antoni FA** (2004) Adenylyl cyclase In: ***Encyclopedia of Endocrine Diseases***, Vol 1 L Martini, ed, Elsevier Science, San Diego, Ca., U.S.A. pp45-51

57. **Antoni FA** (2006) Adenylyl cyclase 9. UCSD-Nature Molecule Pages (doi:10.1038/mp.a000131.01)

58. **Antoni FA** (2007) **Multiple Entries:** Pituitary regulation, Calcium, Calbindin, Desensitisation In: ***Encyclopedia of Stress,*** G Fink, ed, Academic Press, San Diego, CA. 2nd edition

59. **Antoni FA** (2012) New paradigms in cyclic AMP signaling. ***Molecular Cellular Endocrinology*** **353**: 3–9

60. **Antoni FA** (2011) A gyógyszercélpontok jellegzetességei, In: ***A Gyógyszerkutatás Kémiája,*** GM Keserű, FA Antoni, P Arányi, S Bátori, G Domány, I Hermecz, eds, Akadémiai Kiadó, Budapest, pp.75-93

61. **Antoni FA** (2012) Interactions between intracellular free Ca^{2+} and cyclic AMP in neuroendocrine cells. ***Cell Calcium*** 51:54-60