

dc_967_14

MTA Doktori Értekezés Tézisei

Neuropeptidek Modulátor Szerepe az Adaptációs Folyamatok Szerveződésében

Jászberényi Miklós



Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar, Kórleletani Intézet

Szeged, 2014

dc_967_14

Tartalom

Rövidítésjegyzék.....	5
Bevezetés és Célkitűzések	7
Célkitűzések.....	8
Anyag és Módszer.....	9
Felhasznált állatok és műtéti beavatkozások	9
Anyagok.....	9
Jeladó beültetés	10
Microdialízis	10
Sejtkultúrák.....	10
Kezelési formák	11
<i>In vivo</i> kísérletek.....	11
Telemetria	11
Nyílt tér (Open-field: OF) teszt.....	11
Megemelt keresztpalló teszt (Elevated plus maze, EPM).....	11
Morris féle vízi labirintus kísérletek (Morris water maze: MWM)	12
<i>In vitro</i> kísérletek	13
A perifúziós rendszer	13
Szuperfúziós kísérletek	13
Sejtszám és sejttérfogat meghatározás.....	14
A sejtek életképességének és szaporodásának meghatározása	14
Szabadgyök meghatározás.....	14
Immunhisztokémia (IHC)	14
Western blot kísérletek	15
ELISA	15
Plazma kortikoszteron koncentráció meghatározása	15
Genomika.....	15
Statisztikai kiértékelés	16
Eredmények és Megbeszélésük	16
Újonnan felfedezett orexigén neuropeptidek endokrin és viselkedési hatásai valamint interakcióik a klasszikus transzmitterekkel.	16

Az orexinek/hipokretinek hatása a hipotalamusz-agyfűggelékmirigy-mellékvesekéreg tengelyre és e folyamatok mediációjának vizsgálata.....	16
Az orexinek hőszabályozásra gyakorolt hatásai	19
Az orexinek viselkedésre gyakorolt hatásai.....	19
A ghrelin viselkedési és autonóm hatásai és ennek mediációja.....	21
A cirkadián regulációban központi szereppel bíró tachykininek és RFamidok autonóm, hormonális és viselkedési folyamatokban betöltött szerepe	24
A neuromedinek hatásai.....	24
Az RFamid rokonsági körbe tartozó peptidek (NPAF, NPSF) neuroendokrin hatásai	27
A neuroprotekcio modulációja peptid mediátorokkal.....	30
GHRH analógok kognitív struktúrákra és funkciókra kifejtett hatásai.....	30
A citoprotektív apelin hatásai és azok mediációja.....	36
Következtetések	39
Köszönetnyilvánítás.....	41

Rövidítésjegyzék

Ach: acetilkolin	EPM: <i>elevated plus maze</i> , megemelt keresztpalló teszt
ACTH: adrenokortikotróp hormon	EPQ: <i>entries to platform quadrants</i> , a platform kvadránsba történő belépések száma
APF: aminofenil-fluoreszcein	FAD: <i>familial Alzheimer disease</i>
APP: amiloid prekursor protein	FGF: <i>fibroblast growth factor</i>
APUD: <i>amine precursor uptake and decarboxylation</i>	GH: <i>growth hormone</i>
ARAS: aszcendáló retikuláris aktivációs szisztéma	GHRH: <i>growth hormone releasing hormone</i>
ARC: nucleus arcuatus	GnRH: <i>gonadotropin hormone releasing hormone</i>
AVP: arginin vazopresszin	GPx: glutation-peroxidáz
BDNF: <i>brain derived neurotrophic factor</i> ,	GtH: gonadotróp hormonok
CD: <i>cumulative distance</i> , összesített távolság	HCN: human cortical neurones
CHRH₁: CRH ₁ receptor	HAM: hipotalamusz-agyfűggelékmirigy-mellékvesekéreg tengely
CHRH₂: CRH ₂ receptor	IDE: inzulin-degradáló enzim
COX: ciklooxygenáz	IDV: <i>integrated density value</i>
CRH: <i>corticotropin releasing hormone</i>	IGF: <i>insulin like growth factor</i>
CSF: cerebrospinális folyadék	IHC: immunhisztokémia
DLS: [D-Lys ³]-Growth Hormone Releasing Peptide-6	KIR: központi idegrendszer
DMEM: <i>Dulbecco's Modified Eagle's medium</i>	KP: kisszpeptin
EC: enterokromaffin	LC: <i>locus coeruleus</i>
EDTA: etilén-diamin-tetraacetát	L-NAME: nitro-L-arginin-metil-észter
ELISA: <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>	

LPS: lipopoliszaharid

LRP6: alacsony sűrűségű lipoprotein receptorhoz kapcsolódó protein

LTP: *long term potentiation*

MAP: mikrotubulus asszociált proteinek

α -**MSH:** melanocita stimuláló hormon

MTT: 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium bromid

MWM: *Morris water maze*, Morris-féle vízi labirintus

NAP: noraminofenazon

NGF: *nerve growth factor*

NMDA: N-metil-D-aszpartát

NMS: neuromedin-S:

NO: nitrogén-monoxid

NOS: nitrogén monoxid szintáz

NP: nátriuretikus peptid

NPAF: neuropeptid-AF

NPFF: neuropeptid-FF

NPSF: neuropeptid-SF

NPY: Neuropeptid Y

NTS: *nucleus tractus solitarii*

OF: *open-field*, nyílt tér teszt

OX₁R: orexin receptor-1

OX₂R: orexin receptor-2

PA: *proximity average*, átlagos közelség

PACAP: *pituitary adenilate cyclase activating peptide*

PC: *platform crossings*, platform keresztezések

PCOS: policisztás ovárium szindróma

PCR: *polimerase chain reaction*

PDGF: *platelet derived growth factor*

PKA: protein kináz-A

PPQ: *path length in platform quadrants*, platform negyedben megtett úthossz

SDS: nátrium-dodecil-szulfát

TBS: tris buffer system

Bevezetés és Célkitűzések

Szabályozási folyamataink az egyes idegrendszeri és hormonális folyamatok szoros integrációját igénylik. Ezen összehangolt, többszörösen túlbiztosított rendszer magasabb rendű gerincesekben nemcsak stabilitást, hanem roppant flexibilitást is eredményez az egyed, sőt interakciók révén a közösség számára is. Az utóbbi évtizedek kutatásai ékesen bizonyították, hogy a különböző peptid családok mind a neurális, mind az endokrin folyamatok és rendszerek finomhangolásában, átállításában döntő szereppel bírnak (Hoyer and Bartfai 2012).

Mivel az egyed és a közösség adaptációjának lényege pont ez a finomhangolás, ezért kísérleteink során a kezdetektől ilyen peptiderg rendszerek hatását, hatásának mediációját vizsgáltuk. Már doktori tanulmányaim során hangsúlyt fektettünk arra, hogy az olyan korábban egységesnek, ítélt be és kimenettel bíró adaptációs folyamatok, mint a Selye-féle stressz válasz (Selye 1950; Selye and Fortier 1950) kiváltó stimulustól függő sajátosságait tisztázzuk (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 1998; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000). Számos kimeneti változót értékeltünk, melyek közül az egyik legdifferenciáltabb és ezért legérzékenyebb tényező, a viselkedés elemzése különös hangsúlyt kapott. Nemcsak, mint rendkívül szenzitív, hanem mint klinikai jelentőséggel bíró index is (Belzung, Yalcin et al. 2006) hagyományosan intézetünk érdeklődésének homlokterében állnak a tanulási folyamatok (Telegdy 1994), a stressz válasz (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 1998; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000), a szorongás (Jaszberenyi, Bagosi et al. 2007), a depresszió (Telegdy, Tanaka et al. 2009), és az addikció (Kovacs, Szabo et al. 1987; Kovacs and Telegdy 1988) vizsgálata. Mind hazai kutatásaim során Telegdy Gyula Professzor Úrral együttműködve, mind külföldi munkáimban, elsősorban a Nobel-díjas Andrew Viktor Schally laboratóriumában módomban nyílt e vonatkozások vizsgálatára is. Schally Professzor Úr, Kanadában a Selye-féle montreali iskola nyomdokain haladva, a hipotalamikus neurohormonok felfedezése révén alapvető érdemeket szerzett a fenti viselkedési folyamatok szabályozási hátterének tisztázása érdekében (Schally, Arimura et al. 1973).

Jelen értekezés csupán a legfontosabb eredmények tárgyalására szorítkozik és a vegetatív idegrendszerrel, (Pataki, Jaszberenyi et al. 1999; Pataki, Adamik et al. 2000; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2002; Pataki, Adamik et al. 2003) onkológiai folyamatokkal (Rick, Schally et al. 2011; Jaszberenyi, Schally et al. 2013; Jaszberenyi, Schally et al. 2013; Rick, Abi-Chaker et al. 2013; Jaszberenyi, Rick et al. 2014) és a peptid opiátokkal (Bujdoso, Jaszberenyi et al. 2001; Bujdoso, Jaszberenyi et al. 2001; Bujdoso, Jaszberenyi et al. 2003; Bujdoso, Jaszberenyi et al.

2003; Bagosi, Jaszberenyi et al. 2006; Bagosi, Jaszberenyi et al. 2009; Csabafi, Jaszberenyi et al. 2011) kapcsolatos adataink a részletes kifejtés mellőzésével, a szakmai kontextus függvényében kerülnek megemlítésre.

Célkitűzések

Doktori munkám a hipotalamusz-agyfűggelék-mirigy-mellékvesekéreg (HAM) tengely stimulus függő peptiderg szabályozását célozta. Ezekben a nátriuretikus peptidekkel folytatott kísérleteinkben egyértelműen tükröződött, hogy a különböző neuropeptidek (agyi eredetű nátriuretikus peptid, *brain natriuretic peptide*, BNP; C-típusú nátriuretikus peptid, *C-type natriuretic peptide*, CNP) a különböző stressz ingerek kiváltotta válasz modulációjában eltérő szerepet játszanak (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 1998; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000).

1. Ezt követő kísérlet sorozatunkban egy akkoriban felfedezett pregnáns autonóm hatásokkal bíró peptidcsalád az orexinek/hipokretinek (Sakurai, Amemiya et al. 1998), mint vélelmezett stressz mediátorok, HMA tengelyre és viselkedésre gyakorolt hatását próbáltuk feltárni. Ezt a kísérleti egységet az orexinek autonóm hatásainak és a szintén étvágyfokozó ghrelin (Kojima, Hosoda et al. 1999) endokrin és viselkedési szerepének vizsgálatával zártuk.

2. A fenti homeosztatikus peptidekkel kapott eredményeken felbuzdulva döntöttünk a cirkadián szabályozásban szerepet játszó neuromedinek (Minamino, Kangawa et al. 1983; Minamino, Kangawa et al. 1985; Mori, Miyazato et al. 2005) és RFamidok (Yang, Fratta et al. 1985; Perry, Yi-Kung Huang et al. 1997; Elshourbagy, Ames et al. 2000; Bonnard, Burlet-Schiltz et al. 2001) endokrin, viselkedési és hőszabályozási hatásainak feltárása mellett. Ezekben a kísérletekben a viselkedést és autonóm rendszert monitorizáló vizsgálatok (mikrodialízis, telemetria) és *in vitro* (szuperfúzió) alkalmazását is célul tűztük ki.

3. Az intézetünkben folyó tanulási kísérletek és alkalmazott viselkedési (szorongás, depresszió) modellek pozitív eredményeire támaszkodva érdeklődésünk a neurodegeneratív folyamatok peptid modulátorokkal történő potenciális befolyásolása felé fordult. Ehhez jelöltjeink a kooperációs partnerünk által biztosított hipotalamikus serkentő hormon (növekedési hormon serkentő hormon, *growth hormone releasing hormone*, GHRH és gonadotropin serkentő hormon, *gonadotropin hormone releasing hormone*, GnRH) analógok (Schally, Arimura et al. 1971; Schally, Arimura et al. 1973; Schally, Varga et al. 2008; Schally and Halmos 2012) és a sejtregenerációban bizonyított szerepű apelin (Tatemoto, Hosoya et al. 1998; Cheng, Chen et al.

2012) lettek. A munka oroszánrészét a Nobel-díjas Andrew Viktor Schally laboratóriumában végeztem el, ahol a legkorszerűbb *in vivo* (számítógépesített viselkedési monitorok, transzgenikus állattörzsek) és *in vitro* (genomikai és proteomikai) módszerek álltak rendelkezésemre. Így az apelin endokrin, viselkedési, autonóm, kognitív valamint szorongásra és hangulati életre gyakorolt hatása mellett kísérleteink fő csapásiránya a hipotalamikus serkentő hormonok dementia modellekben (Alzheimer-betegség) történő vizsgálata lett.

Anyag és Módszer

Felhasznált állatok és műtéti beavatkozások

A viselkedési kísérletek során használt patkányok tartása és kezelése esetén a magyar állatkísérletes bizottság szegedi Tudományegyetemen alkalmazott irányelvei voltak mérvadóak. Him Wistar patkányokat használtunk, melyek súlya érkezéskor 150-200 g körül mozgott. A patkányokat ketrecekben tartottuk 20 °C-os állandó hőmérsékleten, stabil megvilágítási szisztéma szerint, mely 12 óra világos és 12 óra sötét periódust foglalt magában (a világítás reggel 6 órakor kapcsol be). Kereskedelmi forgalomban elérhető patkánytáp és csapvíz korlátozás nélkül hozzáférhető volt az állatok számára. Az állatok számára egy hét alkalmazkodási időt biztosítottunk a műtéti beavatkozás előtt. A nem specifikus stressz hatások mérséklése érdekében az állatokat kézhez szoktattuk. Az intracerebroventrikuláris (icv.) peptid kezelés érdekében a patkányokba rozsdamentes mintegy 10 mm hosszú steril injekciós tűből készült kanült ültettünk. A beültetés Nembutal (35 mg/kg ip.) altatásban történt. A kanül a jobb oldalkamrát célozta a következő sztereotaxiás koordinátáknak megfelelően: A bregmától hátrafelé 0,2 mm-re 1,7 mm-re oldalirányban és a kemény agyhártyától számítottan 3,6 mm mélyen Pellegrino atlaszának útmutatásai szerint. A kanüloket a koponyához fogászati cementtel és akriláttal rögzítettük. A patkányokat 5 nap lábadozási idő után használtuk fel.

Az Alzheimer kísérletekben használt génmódosított egereket (5XFAD törzs) a Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME, USA) szereztük be. Az állatokat steril ketrecekben állandó testhőmérsékleten 12 óra világos - 12 óra sötét megvilágítási rendszernek megfelelően tartottuk. Az egerek igény szerint juthattak hozzá autoklávozott kereskedelmi forgalomban kapható táphoz és csapvízhez. Mindkét nemet felhasználtuk a kísérletek során és az állatokat randomizáltan kezelési csoportokba osztottuk a Microsoft Excel (Microsoft Corp. Redmont, WA) véletlenszám generátorának segítségével. A kísérlet végén az állatokat pentobarbitál anesztéziával eutanáziának vetettük alá. A tetemeket dekapitáltuk, majd mindkét hippocampuszt eltávolítottuk. A mintákat folyékony nitrogénnel gyorsan lefagyasztottuk és -80 °C-on tároltuk további vizsgálatokig. A *University of Miami* és a *Hospital of Veteran Affairs* etikai bizottságai minden részletében jóváhagyták a kísérleti protokollt.

Anyagok

A kísérletek során használt vegyszerek többsége kereskedelmi forgalomban kapható kizárólag tudományos célra használatos vegyület. Néhány peptid esetében kooperációs partnereink szíves közreműködésének köszönhetően jutottunk hozzá a szintetizált vegyülethez.

A GHRH antagonist MIA-690 Prof. Dr. Andrew Viktor Schally laboratóriumában került szintetizálásra szilárd fázisú módszerrel és *high precision liquid chromatography* (HPLC) segítségével a korábban leírtaknak megfelelően került további tisztításra (Varga, Schally et al. 2004). A MIA-690 szerkezete a következő: [(PhAc-Ada)⁰-Tyr¹, D-Arg², Cpa⁶, Ala⁸, Har⁹, Fpa^{5,10}, His¹¹, Orn¹², Abu¹⁵, His²⁰,

Orn²¹, Nle²⁷, D-Arg²⁸, Har²⁹] hGHRH₍₁₋₂₉₎NH₂]. A genetikai kódban nem szereplő aminosavak, ill. acil-csoportok rövidítései a következők: Abu: α -aminovajsav; Ada: 12-aminododekanoil; Cpa: paraklorfenilalanin; D-Arg: D-arginin; Har: homoarginin; hGHRH: human GHRH; Nle: norleucin; Orn: ornitin; PhAc: fenilacetil. Kezelés céljából a peptideket 0,01 DMSO és 10% propilén-glikol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) elegyében oldottuk. Az *in vitro* kísérletek során a peptideket 0,1% DMSO-ban oldottuk, majd tovább hígítottuk az inkubációs médiumban.

Jeladó beültetés

A belső rádióadó (E-Mitter) beültetése céljából a patkányokat Nembutállal 35 mg/kg ip. elaltattuk, majd 2 cm hosszú középvonali has üri bemetszést ejtettük a *linea alba* mentén. Az E-Mittert a hasúrból nyíló irányban megfelelően a nagy artériák és vénák elé, de az emésztő szervek mögé ültettük be. A jeladó EKG elektródáit a bőr alatti kötőszövetben vezettük el trokár segítségével, majd úgy rögzítettük a negatív pólust a *musculus pectoralis superficialis*-hoz, a pozitív pólust pedig a *musculus cutaneus trunci*-hoz, hogy a jeladóval együtt hozzátartozólagosan egy Einthoven háromszöget formázzanak. A hasúrból felszívódó varratot használtunk, míg a bőrt rozsdamentes acél dróttal zártuk.

Microdialízis

A HAM tengely legmagasabb szintjének vizsgálatára korábbi közleményeinknek (Kovacs, Mihály et al. 2003) megfelelően mikrodialízist használtunk a következő módosításokkal: A kísérletek előtt egy héttel a patkányok jobb oldalkamrájában kanült ültettünk be. A mikrodialízis szonda ugyanakkor a bal paraventrikuláris nukleuszba (PVN) került a következő sztereotaxiás paramétereknek megfelelően: 1,5 mm-re farok irányban és 0,5 mm-re oldalirányban a bregmától 7,5 mm mélyen az agy felszínétől (Pellegrino, Pellegrino et al. 1979). A beültetés Nembutal 35 mg/kg ip. altatásban történt és szondát folyamatosan mostuk át módosított Ringer oldattal (összetétel: 140 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,2 mM Na₂HPO₄, 1,0 mM MgCl₂, 7,2 mM glükóz, 1,2 mM CaCl₂, pH=6,8-7,2). Az áramlást CMA 100 mikroinjekciós pumpa (CMA Microdialysis AB) biztosította 4 μ l/perc sebességgel. Két óras kiegyenlítődési idő után a neuropeptid NPSF korábbi kísérletek során leghatékonyabbnak bizonyult koncentrációját 0,5 μ g-ot, ill. fiziológiás sót (kontroll állatok) adagoltuk 2 μ l térfogatban az oldalkamrába. Ezután mikrodialízis mintákat gyűjtöttünk a PVN-be ültetett szondán át, 30 percen keresztül mintegy 120 μ l össztérfogatban. A CRH koncentráció meghatározására 50 μ l-es mintákat használtunk duplikátumban.

Sejtkultúrák

A HCN-2 sejtkultúrák előkészítése az irodalmi előírásoknak (Zhang, Drzewiecki et al. 1994) megfelelően, csupán csekély módosítások igénybevételével történt. Röviden: a HCN-2 sejteket (*American type culture collection, Manassas, Virginia, USA*) Dulbecco's Modified Eagle's médiumban (DMEM) szuszpendáltuk, amit 10%-os magzati borjúsavóval és 1%-os penicillin/sztreptomycin keverékoldattal egészítettünk ki. A kultúrákat 37 °C-on 5% CO₂-ot tartalmazó atmoszférikus levegőben tenyésztettük. 70-80 %-os lefedettségkor a sejteket tripszin oldat segítségével reszuszpendáltuk és friss médium segítségével T-75 flasksba vagy közvetlenül 48 kutacskaát tartalmazó mikrolemez rétegbe jutattuk 10.000 sejt/cm² sűrűségben. A rákövetkező naptól kezdődően egy hétig a HCN-2 sejtek differenciálódását friss médium hozzáadásával serkentettük, mely 25 ng/ μ l NGF és 0,5 mM dibutil cAMP és 0,1 mM izobutil metilxantint tartalmazott. Minden összetevő a Sigma-Aldrich gyártótól (St. Louis, MO, USA) származott.

Kezelési formák

In vivo viselkedési és hormonális vizsgálatoknál vagy akut, vagy krónikus (6 hónapig, naponta *sc.*) anyagbeadásokat használtunk. *In vitro* szintén akut kezeléseket használtunk néhány sejtkultúra kivételével, amelyek néhány napon keresztül voltak kitéve peptid hatásnak.

Dózis-hatás görbék megállapítása: Ezen kísérletek során különböző anyagbeviteli módszerek mellett egy adott neuropeptid leghatékonyabb koncentrációjának megállapítására törekedtünk.

Kombinált kezelések: Ezekben az esetekben a korábbi kísérletek során leghatásosabbnak bizonyult peptid koncentrációt választva kombinált kezeléseket hajtottunk végre interakciók felderítésére. Ezek egy részébe antagonistákkal vagy a peptid ellen termelt antiszérummal próbáltuk kivédeni a neuropeptid hatását. Más esetekben pedig szinergisztikus kölcsönhatásokat próbáltunk felderíteni. Antagonisták esetében mindig törekedtünk olyan dózisok alkalmazására, amelyek önmagukban az adott élettani paramétert nem változtatják meg, míg toxikus vegyületeknél a maximális tolerálható dózisok voltak az alkalmazott csúcs-koncentrációk.

In vivo kísérletek

Telemetria

A peptideket a patkányoknak intracerebroventrikulárisan (icv.) adagoltuk 8:20 és 8:30 között, ezek után a spontán motoros aktivitás, a szívfrekvencia és a maghőmérséklet folyamatos regisztrálására került sor. A rendszer az E-Mitter (Minimitter, USA) beültetett rádiotelemetriás eszköz révén képes ezen adatok rögzítésére. A telemetriás kapszula energiaellátását a ketrec alatt elhelyezkedő tálcá elektromágneses mezőjéből nyeri és a nyert információkat is a tálcának továbbítja. A hőmérsékletet a transzmitter közvetlenül méri, a szívfrekvenciát az EKG regisztrátum alapján kalkulálja, míg a mozgásaktivitás a tálcában elhelyezkedő elektromos rácsháló rendszerrel történő kereszteződések beütésszámának függvénye. Az adatok kinyerése, és transzformációja a *Vital View* adatfeldolgozó program (Minimitter, USA) segítségével történik.

Nyílt tér (Open-field: OF) teszt

A tesztet az irodalmi leírásoknak megfelelően (Walsh and Cummins 1976) hajtottuk végre. A kísérleteknél, amik 8 óraker kezdődtek az egyedileg leírt anyagbeadási protokollok után 30 perccel az állatokat kiemeltük a ketrecükből és egy négyzet alapterületű fehérre festett fa dobozba helyeztük. A nyílt tér teszt doboz alapterülete 36 db (6x6) 10 cm oldalhosszúságú négyzetet foglal magába. A standard megvilágítást egy 60 Wattos izzó biztosította mintegy 80 cm távolságból. A vízszintes lokomotoros aktivitást a keresztezett négyzetek száma tükrözi egy 5 perces teszt során. A vertikális lokomotoros aktivitás jellemzésére az ágaskodások szolgáltak. Külön kerültek számolásra a nem szigorúan mozgási céllal végrehajtott (sztereotip) aktivitások (mosakodás, nyújtózkodás, lordózis) és a defekációk száma.

Megemelt keresztpalló teszt (Elevated plus maze, EPM)

A tesztet az eredeti leírásoknak megfelelően (Pellow, Chopin et al. 1985), csupán csekély módosítással, vizuális kontroll mellett végeztük. A fából ácsolt kísérleti rendszer kereszt alakú és 50 cm-rel a padló felett helyezkedik el. Az 50x10 cm nagyságú zárt karokat 30 cm-es oldalfalak határolják. A rácsálóknban a nyitott karok fokozzák a veszélyérzetet, míg az üregre emlékeztető zárt karok biztonságot sugallnak. A nyitott és a zárt karokba történő belépések és az ott töltött idők aránya az állatok szorongási állapotának hiteles mértéke. 30 perccel a kezelés után a patkányokat a palló 10x10 cm-es központi területére helyeztük úgy, hogy arccal a nyitott karok felé legyenek. Az állatok viselkedését a labirintustól 1 m-re helyezkedő megfigyelő rögzítette 5 percen keresztül. A következő értékek kerültek felvételre: 1: nyitott karokba történő belépések száma (illetve a nyitott karokba történő belépések/teljes belépésszám). 2: a

nyitott karokban töltött idő (illetve a nyitott karokban eltöltött idő/a teljes karokban eltöltött idő). 3: általános aktivitás (teljes belépésszám).

Morris féle vízi labirintus kísérletek (Morris water maze: MWM)

Az MWM kísérletekben 41 génmódosított kb. 3 hónapos egér került felhasználásra. Az állatokat randomizáltan 4 csoportba osztottuk és minden nap 6 hónapon keresztül kezeltük a következő sc. injekciókkal. 1 csoport (kontroll): vivő anyag. 2, csoport: MIA-690 (2 µg). 3, csoport: MIA-690 (5 µg). 4, csoport: MIA-690 (10 µg). A rendszer központi eleme egy kerek fehérre festett acélkád. 200 cm átmérőjű 40 cm magasságú. A kádat 22 ± 1 °C-os, 30 cm mély vízzel töltöttük fel, majd átlátszatlaná tettük az állatokra nem mérgező fehér temperafestékekkel (Crayola Easton, PA, USA), így az amúgy fekete szőrzetű állatokat a video rendszer követni tudta. A kísérleteket az irodalmi leírásoknak (Morris 1984; Gallagher, Burwell et al. 1993; Vorhees and Williams 2006) megfelelően hajtottuk végre. Röviden összefoglalva: a kád 4 virtuális körcikkelyre oszlott, amelyeket a kerületen elhelyezkedő elengedési pontok szerint osztottunk fel. Az elengedési pontokat a 4 világtájnak megfelelően dél (D), nyugat (Ny), észak (É), kelet (K) neveztük el. A célemelvény, mely kör alakú volt és 10 cm átmérőjű 1,5 cm-rel a víz felszíne alatt helyezkedett el az adott kvadráns közepén (30 cm távolságra a medence szélétől). A platform pozíciókat a rögzítő software (*Watermaze Software, Columbus Instruments, OH*) nevezéktanának megfelelően adtuk meg. Ezek értelemszerűen követték a szélrózsa irányait. 1 északnyugat (ÉNy), 2 délnyugat (DNy), 3 délkelet (DK), 4 északkelet (ÉK). Minden tanulási tesztben az egereket egy-egy szemi random módon kijelölt elengedési pontból bocsátottuk útjukra. Az állatok szabadon úszhattak, amint elérték az emelvényt 15 mp keresztül maradhattak a helyükön. Ha az állat 60 sec-on belül nem érte el a platformot a kísérletvezető gyengéden a platformhoz vezette és az állat az előbbieknél megfelelően 15 mp-ig ott is maradt. Egy kísérleti menet mintegy 2 percig tartott, az egyes egyedek kb. 70-80 percenként kerültek sorra és az állatokat papírtörülközővel a tesztek után megszáritottuk. Minden állatot mind a négy elengedési pont segítségével teszteltünk egy adott tanulási napon. Az első két megfigyelési teszt napon az emelvény látható volt és ekkor zártuk ki a kísérletből a nem kooperáló állatokat.

Elsőként az irodalmi adatoknak megfelelően megállapítottuk állataink tanulás képességét. Mivel az 5. tanulási nap eredményezett érdemleges változást a 4.-hez mérten, a továbbiakban, a tényleges kísérletek során egy teljes havi felmérés 5 egymást követő naptól állt. Ezek során az egereket 4 tanulási tesztből álló egységnek vetettük alá. Ezen fázisban az emelvény megmaradt ugyanabban a kvadránsban. A tanulást követő úgynevezett próba (5.) napon az emelvényt eltávolítottuk és az egereket 60 mp-en keresztül teszteltük, arra vonatkozóan hogyan próbálják lokalizálni a hiányzó platformot. A próbafázisban így a platform elérése nem zárta le automatikusan a tesztet, minden állat ugyanannyi ideig volt vizsgálható. Az állatok követésére és aktivitásuk számszerűsítésére video nyomkövető rendszert használtunk (Videomax-One Hardware, Watermaze Software, Columbus, OH). A kísérletek során az apparátus annak helyzete a környezet tájékozódásra alkalmas objektumai változatlanok maradtak a teljes félév során. A rögzített kísérleti paraméterek a következők voltak: késleltetés (platform elérési ideje), úthossz, kumulatív távolság (*CD, cumulative distance*), átlagos közelség (*PA, proximity average*), platform keresztezések (*PC, platform crossings*), a platform kvadránsba történő belépések száma (*EPQ, entries to platform quadrants*), a platform kvadránsban megtett úthossz (*PPQ, path length in platform quadrants*), a platform kvadránsban eltöltött idő (*TPQ, time spent in platform quadrant*). A kumulatív távolság az ideális (lineáris) legrövidebb útvonaltól másodpercenként mért eltérések összege, míg az átlagos közelség a kumulatív távolság és a késleltetés hányadosa. Statisztikai értékelésre a négy elengedési pont révén nyert adatokat használtuk. Az egereket 6 hónapon keresztül kezeltük és teszteltük. A tanulási és a próbanap értékeit havonta rögzítettük, amihez az állatok túlélésének regisztrálása társult. Az egyes hónapok között maguk a próbanapok is segítettek a tanulási fázis emlékműanyagának törlését (kioltás). A következő hónap tanulási fáziséhoz pedig az emelvényt szemi random módon, másik kvadránsba helyeztük. A kísérletek végén az állatokat eutanáziának vetettük alá cervikális diszlokáció és dekapitáció révén. Az állatok agyát eltávolítottuk, vagy a komplett féltekéket vagy az izolált hippocampusokat fagyasztott nitrogénben azonnal fixáltuk, majd -80 °C fokon tároltuk genomikai vagy

proteomikai kísérletek céljára. Az amiloid- β_{1-42} és τ -fehérje kimutatására egér specifikus ELISA-t használtunk a gyártó (*Invitrogen, Karlsbad, CA*) előírásai szerint.

***In vitro* kísérletek**

A perifúziós rendszer

A kísérleti rendszerünk kialakításánál a Saffran és Schally (Saffran and Schally 1955) által kialakított *in vitro* rendszert használtuk kiindulási alapként. Mintegy 200-250 g tömegű patkányokat dekapitáltunk, mellékveséiket eltávolítottuk, majd azokat megtisztítottuk a környező zsíros toktól. Az átlagosan 12-16 mg nedves súlyú mellékveséket mikrotorziós mérleggel mértük meg és jéghideg Krebs oldatot (113 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM MgSO_4 , 25 mM NaHCO_3 , 11,5 mM glükóz, 1,2 mM KH_2PO_4 , 2,5 mM CaCl_2 , Reanal, Budapest, pH=7,4) tartalmazó Petri csészébe helyeztük. A mellékveséket McIlwain szövetszeletelő segítségével 200-300 μm vastagra vágtuk és a mellékvese velőt eltávolítottuk. Minden egyes mellékvese szeleteit egyedi üveg edénybe helyeztük. A kicsiny flaskák 5 ml Krebs oldatot tartalmaztak, mint inkubációs médiumot és 38 °C-os vízfürdőben folyamatosan és óvatosan levegőztettük a médiumot egyszer használatos tű (30 G; 0,3x13) illetve 5% CO_2 -ot és 95% levegőt tartalmazó gázelegy segítségével. Mintegy órányi preinkubáció után a médiumot kicseréltük. A friss médium orexin A-t, orexin-B-t, ACTH-t vagy csupán vivőanyagot (kontroll) tartalmazott. A szeleteket 30 percig inkubáltuk és ezután az inkubációs médium 200 μl -es mintáival kortikoszteron mérést hajtottunk végre.

Szuperfúziós kísérletek

A patkányokat dekapitáltuk, az agyakat eltávolítottuk és a sztriátumokat vagy az amigdalákat kimetszettük és jéghideg Krebs oldatot (113 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,2 mM MgSO_4 , 25 mM NaHCO_3 , 11,5 mM glükóz, 1,2 mM KH_2PO_4 , 2,5 mM CaCl_2 , Reanal, Budapest, pH=7,4) tartalmazó Petri csészébe helyeztük. Mindkét agyi régiót a Pellegrino atlasz (Pellegrino, Pellegrino et al. 1979) leírásának megfelelően távolítottuk el sztereo mikroszkóp segítségével. Mind az amigdalákat mind a sztriátumokat frontális síkban ejtett metszésekkel (amigdala: 1,5 mm rostrálisan a bregmától, 2 mm kaudálisan a bregmától; sztriátum: 4 mm orrirányban a bregmától, 1 mm rostrálisan a bregmától) izoláltuk a temporális lebenyek csúcsából, ill. az egyes féltekéből. A magvakat ez után megtisztítottuk az őket körülvevő szubkortikális fehérállománytól majd McIlwain szövetszeletelő segítségével 200 μm vastag szeleteket nyertünk. Ezután a szeleteket 30 percen keresztül inkubáltuk 5 ml Krebs oldatban, mint inkubációs médiumban 37 °C-os vízfürdőben. A szeleteket állandóan és gyengéden levegőztettük egyszer használatos tű (30 G; 0,3x13) illetve 5 % CO_2 és 95 % levegőt tartalmazó gázelegy segítségével. A pH-t 7,4-en tartottuk és a szeleteket jelöltük [^3H] dopamin (*Amersham Pharmacia Biotech, UK*) segítségével (0,15 μM [^3H] dopamin; specifikus aktivitás: 14 Ci). A szuperfúziós rendszer központi része 4 henger alakú plexi kamrából (Experimetria Kft. Budapest, Magyarország) állott. A felső részhez a bemenet, az alsó részhez a kimenet csatlakozik. Mindkettőt nylon szűrő zárja le. A két elem csatlakozásával nyert üreg mintegy 100 μl térfogatú, 5 mm átmérőjű, 5 mm magasságú szabályos henger. Mind a felső mind az alsó fél kamrához arany elektródák révén ST-02 elektromos ingerlő készülék (Experimetria Kft, Budapest, Magyarország) kapcsolódik. A preinkubáció után a jelölt szeletek a szuperfúziós kamrákba kerültek és 45 percig mostuk őket többszörös perisztaltikus pumpa (Gilson minipuls 2) segítségével szöveti egyensúly létrehozása és a felesleges radioaktivitás kimosás céljából. Egyúttal mind a kamrákból mind vezetérendszerből az összes zavaró levegőbuborékot eltávolítottuk. Ezután a kamrákat szuperfundáltuk Krebs pufferoldattal 200 μl /perc átfolyási sebesség mellett a hőmérsékletet vízfürdő segítségével 37 °C-on tartva és az elegyet 5 % CO_2 és 95 % levegőt tartalmazó gázelegyével levegőztetve. A szeleteket egy kezdeti, gyors kimosási szakaszt nem számítva 30 percen keresztül szuperfundáltuk. Szükség esetén a médiumhoz a vizsgált peptidet is hozzáadtuk a kívánt koncentrációban. A szuperfundátum frakcióit 2 percenként gyűjtöttük többszörös frakciógyűjtő (Gilson FC 203 B). Két minta szolgált alapvonalként, majd a 2. és a 4. kamrát elektromosan ingereltük. Az 1. és 3. kamra szolgált referenciaként. Az elektromos sztimulusok négyszög impulzusokból álltak (feszültség 100 Volt, pulzushossz 5 msec,

frekvencia 10 Hz). A kísérlet végén a szeleteket teljes egészében oldatba vittük 200 µl Krebs oldat és ultrahangos homogenizáló (*Branson-Sonifier 250*) segítségével. A szuperfúziós frakciók és a homogenizált szövetminták radioaktivitását folyadék szcintillációs spektrométer (*Tri-Carb 2100 TR Packard*) segítségével határoztuk meg a megfelelő szcintillációs folyadék (3 ml *Ultima Gold, Packard*) hozzáadása után. A frakcionális kibocsátást a mintavétel pillanatában a szövetben jelenlévő radioaktivitás százalékaként adtuk meg, vagyis az adott minta radioaktivitása osztva a hátralévő minták radioaktivitásainak és a szövetmintában maradó maradvány radioaktivitásnak az összegeként.

Sejtszám és sejttérfogat meghatározás

A sejtszámot Z^{TM} sorozatba tartozó sejtszámláló (*Beckman Coulter Inc. Indianapolis, IN*) segítségével határoztuk meg. A sejttérfogat becslésére az intracelluláris víztérfogatot használtuk fel Kletzien módszere (Kletzien, Pariza et al. 1975) szerint Bender és Norenberg (Bender and Norenberg 1998) módosításainak megfelelően. Röviden: 1 mM 3-O-metilglükóz (3-OMG) és 0,5 µCi/L [^3H]-3-OMG adtunk a sejt kultúrákhoz 6 órával a térfogat meghatározás előtt. Az inkubáció végeztével a kultúrmédiumot eltávolítottuk és megfelelő részhányadból radioaktivitást határoztunk meg. Ezután a sejteket gyorsan hatszor jéghideg pufferrel mostuk, ami 229 mM szukrózt, 1 mM trisnitrátot, 0,5 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ -t, 0,1 mM floretint tartalmazott pH 7,4 mellett. A sejteket ezután kinyertük és feltártuk 0,5 ml 1N NaOH segítségével. A sejt extraktumok radioaktivitását a médiumhoz hasonlóan meghatároztuk és a sejt extraktumból fehérje meghatározást végeztünk Biorad bikinkonsav teszt segítségével. Az értékeket a fehérjekoncentráció segítségével normalizáltuk és a sejttérfogatot µl/mg formájában fejeztük ki.

A sejtek életképességének és szaporodásának meghatározása

Ezen kísérletek során a GHRH antagonista MIA-690 hatását vizsgáltuk a humán amyloid- β_{1-42} által okozott citotoxicitásra. A humán amyloid- β_{1-42} (Biotech Llc. San Diego, CA) törzsoldatot 10 mM dimetilszulfoxid (DMSO)-dal készítettük el, majd a kívánt koncentrációra sejt kultúra médiummal hígítottuk. A neurotoxicitási tesztben használt médium N2-vel kiegészített *Dulbecco's Modified Eagle's medium* (DMEM/F12) (Gibco Bel., NY) médium volt, amihez 10 % magzati borjúsavót adtunk. A sejtek életképességét 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólium-bromid (MTT) teszt (*Cell Titer 96® Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, Promega, Madison, WI*) segítségével határoztuk meg (Pozsgai, Schally et al. 2010) a gyártó leírásának megfelelően. Általában 10^4 sejtet szélesztettünk kutacskánként 100 µl médium felhasználásával a 96 kutacskás teszt lemezre. Az inkubáció 24 óráig tartott 37 °C-on. Ezután a tenyészmédiumot borjúsavó-mentes médiummal helyettesítettük (éheztetés). Újabb 24 óra elteltével a sejtek komplett médiumban megkapták a tervezett kezelést. 48 óra inkubáció után a sejt proliferáció mértékét MTT teszt és Viktor3 fotométer (*Perkin Elmer, Waltheim, MD*) határoztuk meg. A sejtek életképességének és apoptózisának meghatározása frissen szélesztett mintákból (10^4 sejt/kutacska 100 µl médiumban, 96 kutas mikrolemez) *ApoLive-GloTM Multiplex Essay* (*Promega Adison, WI*) segítségével történt a gyártó leírásának megfelelően 24 órás inkubációt követően. Először viabilitási reagenst adtunk a mintához és fluoreszcenciát határoztunk meg *Viktor3* fotométer segítségével, utána *Caspase-Glo[®] 3/7* apoptózis reagenst adtunk a mintához és lumineszcenciát határoztunk meg *Viktor3* fotométerrel.

Szabadgyök meghatározás

Szabadgyök meghatározásra aminofenil-fluoreszcein (APF) tesztet (*Invitrogen, Karlsbad, CA*) használtunk a gyártó utasításainak megfelelően a kezelést követően fél órával.

Immunhisztokémia (IHC)

Formalin fixált, parafinba ágyazott, sebészileg eltávolított szövetmintákat használtunk immunhisztokémiai (IHC) célokra. 3 µm vastagságú hematoxilinnal és eozinnal festett parafin

metszeteket használtunk, mint kontrollt. A szomszédos metszetek sorát immunperoxidázzal festettük a korábbi irodalmi (Rozsa, Nadji et al. 2011) leírásunknak megfelelően. Kísérleteink során amiloid- β_{1-42} elleni antitestet használtunk (*Abcam*). Végül a metszeteket hematoxin-eozin festésnek is alávetettük. Az amiloid- β_{1-42} -re pozitívan festődő sejtek számát 3 véletlenszerűen kiválasztott látótérben határoztuk meg 200x-os nagyítás mellett.

Western blot kísérletek

A szövetmintákból a fehérjéket a nukleinsavakkal együtt *Macherey-Nagel NucleoSpin kit* segítségével vontuk ki. A felülúszó fehérje koncentrációját NanoDrop ND (*NanoDrop Technologies Inc., Wilmington, DE*) segítségével határoztuk meg. A mintákból azonos fehérjemennyiségeket oldottunk fel minta felviteli pufferben. A mintákat három percig forraltuk, majd elválasztást végeztünk 12 % nátrium-dodecil-szulfát (SDS) poliakrilamidot tartalmazó gél elektroforézise révén. A fehérjéket nitrocellulóz membránra vittük át és 50-50 % tris-pufferolt fiziológiás só (TBS: 20 mM tris-HCL, 150 mM NaCl, pH 7,5): Odyssey blokkoló puffer segítségével egy órán keresztül szobahőmérsékleten. Ezek után 4 °C-on az éjszaka folyamán a mintákat az elsődleges antitestekkel inkubáltuk. Másnap a membránokat egy órán keresztül a megfelelő *Infrared IRDye®* jelölővel ellátott antitestekkel (*LI-Cor Biosciences NE*) 1:10 ezres hígításban. A festődést *Odyssey Infrared Imaging System* (*LI-Cor Biosciences NE*) segítségével jelenítettük meg. A fehérje sávokat V3.0 software (*LI-Cor Biosciences NE*) segítségével számszerűsítettük és az integrált fényelnyelési értéket (IDV) és a minta duplikátumok integrált fényelnyelési átlagát számoltuk.

ELISA

Bizonyos fehérjéknek a sejt- és szövetkultúra felülúszóban történő számszerűsített meghatározására megfelelő ELISA csomagokat használtunk a gyártó leírásának megfelelően. A leolvasott értékeket a korábban *NanoDrop* segítségével meghatározott fehérje koncentrációkra normalizáltuk. A patkányplazma ACTH koncentrációját a megfelelő peptid kezelés után 10 perccel kezdtük. Az állatoktól 2 ml törzsvért nyertünk, amelyet EDTA tartalmú centrifuga csövekbe gyűjtöttük. A minták ACTH koncentrációját kemilumineszcens immunoesszé (*Immulin 2000, Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA*) révén mértük meg. A mikrodialízis perfuzátumok CRH koncentrációját egér/patkány nagyérzékenységgű ELISA csomagok (*CosmoBio Company, Ltd., Japan*) segítségével határoztuk meg a gyártó előírásai szerint.

Plazma kortikoszteron koncentráció meghatározása

A HAM tengely vizsgálatát célzó kísérleteket minden esetben a rendszer nadírához közel 8 és 10 óra között hajtottuk végre. Harminc perccel az utolsó kezelés után az állatokat dekapitáltuk, majd 3 ml törzsvért nyertünk heparint tartalmazó csövekben. A kortikoszteron meghatározására a Zenker és Bernstein által kidolgozott, majd Purves és Sirett által módosított fluoreszcens módszert (Zenker and Bernstein 1958; Purves and Sirett 1969) használtuk. A kortikoszteron koncentrációt az *in vivo* kísérletekben $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ vagy ng/ml -ben fejeztük ki. Az *in vitro* kísérletekben 100 mg mellékvese szövetre és 1 óra időtartamra vonatkoztattunk.

Genomika

Az RNS elválasztás, reverz transzkripció, valós idejű polimeráz láncreakció a korábbi publikációinknak megfelelően történt (Rick, Schally et al. 2012). A teljes RNS mennyiséget egy-egy reprezentatív féltekéből *NukleoSpin* csomag (*Macherey-Nagel Inc., Bethlehem, PA*) segítségével választottuk el a gyártó leírása szerint. Csoportonként 5 mintát nyertünk, amelyeket dezoxiribonukleázzal kezeltünk. A folyamat nyereségét és RNS minták tisztaságát spektrofotometriásan határoztuk meg 260 nm-en 260/280 és 260/230 nm-en mért elnyelési hányados révén. A komplementer DNS szintézise a következőképpen zajlott. Röviden összefoglalva: 1 μg RNS-t írtunk át minden egyes mintából komplementer DNS-sé *RT*

First Strand csomag (*Qiagen*) segítségével. Maga a visszafelé zajló átírás *Verity 96* kutacskás ciklikus termosztát (*Applied Biosystems*) segítségével történt. Az egér Alzheimer betegség valós idejű számszerűsíthető polimeráz láncreakció rendszer (*PAM 057Z Qiagen*) 84 egyedi gén vizsgálatára alkalmas. A polimeráz láncreakciókat *iQ5 Multicolor Realtime Detection Systems (Biorad)* készülékben hajtottuk végre. A génexpresszió adatainak elemzését Excel alapú *PCI Array Data Analysis Template (Qiagen)* segítségével végeztük. A génkifejeződés megváltozását $\Delta\Delta C_t$ módszerrel számítottuk és 5 stabilan kifejeződő „háztartási” gén adatait használtuk normalizációs célokra.

Statisztikai kiértékelés

Koncentrációk számolására Sigma Plot 12,0 (Systat Software Inc, Chicago, IL) és Microsoft Excel (Microsoft Corp. Redmont, WA) programokat használtunk, míg statisztikai kiértékelésre IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY). A változók értékeit, mint átlag $\pm$ standard error vagy átlag és összesített standard error (PSE) jelenítettük meg az ábrákon. Két csoport esetén összevetésre Student-féle *t*-tesztet használtunk. Több csoport esetén *General Linear Model* (GLM) számítást, variancia analízist (ANOVA) ill. Kaplan-Meier-féle túlélési analízist használtunk. Egyutas (dózis-hatás görbék) kétutas (antagonista vizsgálatok) vagy ismételt mérései (MWM, szuperfúzió, telemetria) GLM/ANOVA után Tukey vagy Fisher féle *post hoc* tesztekkel, míg a túlélési analízis esetén Mantel-Cox tesztet használtunk csoportonkénti összevetésre. A 0,05 valószínűségi határnál kisebb érték mellett fogadtuk el az eltérést statisztikailag jelentősnek.

Eredmények és Megbeszélésük

Újonnan felfedezett orexigén neuropeptidek endokrin és viselkedési hatásai valamint interakcióik a klasszikus transzmitterekkel.

Az orexinek/hipokretinek hatása a hipotalamusz-agyfűggelékmirigy-mellékvesekéreg tengelyre és e folyamatok mediációjának vizsgálata.

Az éhezés a HAM tengely alap funkcióját és stresszorokra adott válaszkészségét is megváltoztatja. A HAM tengely aktivitása párhuzamot mutat a táplálékfelvétellel (Wilkinson, Shinsako et al. 1979; Akana, Strack et al. 1994). Ezt tükrözi az inzulin kiváltotta akut hipoglikémia is, ami igen potens, kísérleti munkában is kihasznált aktiválója a HAM tengelynek (Jezova, Kvetnansky et al. 1987; Guillaume, Grino et al. 1989) Olyan neuropeptidek, mint a CRH és a Neuropeptid Y (NPY) egyaránt fontos szabályozói a stressz válasznak és a táplálékfelvételnek (Hanson and Dallman 1995; Kalra, Dube et al. 1999). Az ezredfordulót követően két új neuropeptidet, az orexin (hipokretin) A-t és B-t, mint a homeosztatikus és endokrin folyamatok fontos mediátorait azonosították (Sakurai, Amemiya et al. 1998). Bár közös 130 aminosav hosszú prekursor pre-pro orexin származékai, mind szerkezetükben mind hatásukban jelentős különbséget mutatnak (Sakurai, Amemiya et al. 1998). Noha ezen peptideket

elválasztó idegsejtek többsége a hipotalamuszban található meg az orexin pozitív idegvégződésük sűrűn behálózják a hipotalamikus és extrahipotalamikus struktúrákat (Peyron, Tighe et al. 1998; Nambu, Sakurai et al. 1999). Mi kísérleteinkben az orexin-A és orexin-B HAM tengelyre, viselkedésre és autonóm regulációra kifejtett hatását, valamint ennek mediációját vizsgáltuk.

In vivo kísérletek

Az orexin-A dóziszfüggően emelte a kortikoszteron elválasztást. Az orexin-B hasonló hatású volt, de azonos koncentrációban jóval kevésbé hatékony. Ez betudható annak, hogy az orexin-B eltérő receptor specificitást mutat, másrészt rövidebb a féléletideje (Sakurai, Amemiya et al. 1998; Kastin and Akerstrom 1999). Ezt korábbi tanulmányok is felvetették, melyekben az orexin-A-nak a táplálékfelvételre gyakorolt hatása kifejezettebb és elhúzódóbb volt, mint az orexin-B által kiváltott válasz (Sakurai, Amemiya et al. 1998; Edwards, Abusnana et al. 1999). Mindkét peptid harang alakú dózis-hatás görbét produkált, ez a jelenség neuropeptidok esetében egyáltalán nem szokatlan, hiszen ilyen jellegű az orexin A és az NPY által generált táplálék felvételi görbe is (Clark, Sahu et al. 1987). Maga a jelenség a receptor down reguláció következménye vagy pedig a receptor utáni szignál transzdukciós folyamatban fellépő funkcionális antagonizmus következménye lehet (Pliska 1994). A CRH antagonist α -helikális CRH₉₋₄₁ teljesen blokkolta az orexinek által kiváltott kortikoszteron választ.

In vitro kísérletek

Az izolált mellékvese kérgéből származó kortikoszteron elválasztást sem az orexin-A, sem az orexin-B nem befolyásolta szignifikánsan. Ugyanakkor ekvimoláris ACTH a szekréció elvárt növekedését eredményezte.

Az orexin pozitív központi idegrendszeri (KIR)i neuronok körülírt lokalizációja (Nambu, Sakurai et al. 1999), és az orexin neuronok sűrű projekciója hipotalamikus és extrahipotalamikus struktúrákhoz (Peyron, Tighe et al. 1998), valamint az orexin receptorok széles körű kifejeződése a KIR egész területén (Trivedi, Yu et al. 1998) felveti annak a lehetőségét, hogy az orexinek számos KIR funkció modulációját egyéb klasszikus neurotranszmitterek ill. neuropeptidok révén érik el. Az orexinek hatása a táplálékfelvételre (Sakurai, Amemiya et al. 1998), a hormon szekrécióra (Ida, Nakahara et al. 2000; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000) nagymértékben emlékeztet az NPY hatásaira (Levine and Morley 1984; Tsagarakis, Rees et al. 1989), és publikált adatok (Jain, Horvath et al. 2000; Yamanaka, Kunii et al. 2000) azt is felvetették, hogy

az orexinek által kiváltott hiperfágiát, legalább is részben a nucleus arcuatus (ARC) NPY pozitív sejtjei közvetítik. Fontos megemlíteni, hogy az NPY pozitív ARC neuron populáció szintén fontos szerepet játszik a HAM tengely szabályozásában is, a PVN parvocelluláris CRH neuronjainak aktivációja révén (Tsagarakis, Rees et al. 1989; Suda, Tozawa et al. 1993). Ráadásul mindkét peptid számos funkció esetén hasonló dózishatás görbét hoz létre (Clark, Sahu et al. 1987). Ezért specifikus NPY antagonistá (Balasubramaniam, Sheriff et al. 1994) valamint NPY antiszérum előkezeléssel részletesen vizsgáltuk az NPY mediáció szerepét az orexinek által kiváltott HAM tengely stimulációban.

Az NPY antagonistá (D-Trp³²)-NPY és az NPY antiszérum hatása az orexinek által kiváltott HAM tengely aktivációra

Mind (D-Trp³²)-NPY és az NPY előkezelés dóziszfüggően gátolta az orexinek indukálta HAM rendszer aktivációt. Ezen adatok korábbi eredményekkel (Ida, Nakahara et al. 1999; Kalra, Dube et al. 1999) együtt, azt a hipotézis támogatják, hogy az orexin neuronok, a PVN és az ARC sejtjeinek fontos fiziológiás irányítói. Szabályozó hatásukat kiválthatják direkt, vagy indirekt módon, ill. szinaptikus kapcsolatok révén, vagy pedig neurohormonként hatva a cerebrospinalis folyadékba (CSF) jutva (Chen, Dun et al. 1999). Az orexin A nemrégiben kimutatott jelentős hatása az állatok mosakodási viselkedésére, ennek a PVN-re gyakorolt hatásnak (Ida, Nakahara et al. 1999) további bizonyítékaul szolgál, hiszen mind a mosakodás (Dunn, Berridge et al. 1987) mind az ACTH szekréció (Vale, Spiess et al. 1981) esetében a PVN és az amigdala CRH szekréciója kulcsfontosságú szerepet játszik.

Ugyanakkor eredményeink felvetik annak a lehetőségét is, hogy a laterális hipotalamuszban található orexin pozitív neuronok kapcsolatban állnak a HAM tengely központi idegsejtjeivel. Szöveti adatok is ezt igazolják, hiszen orexin pozitív idegvégződések kimutathatók az NPY neuronok felszínén az ARC-ban (Peyron, Tighe et al. 1998; Horvath, Diano et al. 1999), illetve tömegével azonosíthatók NPY pozitív projekciók az ARC-ból a PVN irányába (Liposits, Sievers et al. 1988; Broberger, Visser et al. 1999; Horvath, Diano et al. 1999; Li, Chen et al. 2000). Immuncitokémiai vizsgálatok ugyanakkor igazolták NPY pozitív perikarionok jelenlétét is a PVN-ben és azt hogy ezen sejtesteken orexin pozitív rostok landolnak (Horvath, Diano et al. 1999). Így ezen hisztológiai eredmények és funkcionális adataink együttesen arra mutatnak, hogy az éhségközpont hipoglikémia aktiválta orexin pozitív sejtjei (Moriguchi, Sakurai et al. 1999) nagy valószínűséggel NPY szekréciót indukálnak az

ARC-ban és/vagy a PVN-ben. A kibocsátott NPY a továbbiakban a PVN CRH pozitív idegsejtjeinek révén serkentheti a HAM tengelyt (Suda, Tozawa et al. 1993). Ezzel egyrészt a CRH időlegesen kordában tarthatja az étvágyat (Heinrichs, Menzaghi et al. 1993), másrészt a CRH mint motoros aktivátor (Menzaghi, Heinrichs et al. 1994) táplálékkeresést indukálhat, illetve a glükokortikoidok kiváltják az éhezés jellegzetes katabolikus (glükoneogenezis) folyamatait (Kalra, Dube et al. 1999).

Az orexinek hőszabályozásra gyakorolt hatásai

Mivel korábbi kísérletek (Balasko, Szelenyi et al. 1999) igazolták, hogy az orexin A csökkenti a maghőmérsékletet továbbá az NPY egyike a leghatékonyabb hipotermiát kiváltó peptidnek (Szreder, Hori et al. 1994), további kísérletek során próbáltuk feltárni a HAM tengely esetében már igazolt kapcsolatot (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2002) az NPY és az orexin pozitív KIR-i idegsejt populációk között. Ezért kísérleteink során NPY antiszérum előkezelés segítségével vizsgáltuk az NPY mediáció szerepét az orexin-A által létrehozott termoregulációs válaszokban. Nevezetesen vizsgáltuk az NPY szerepét az orexin-A hatásában mind az alaphőmérsékletre, mind a lipopoliszaharid (LPS) kiváltotta lázra.

Icv. orexin-A kezelés az elvárt maghőmérséklet csökkenést váltotta ki. Továbbá a neuropeptid hatékonyan gátolta az LPS indukálta lázat is. Mindezen hatásokat ugyanakkor az icv. NPY antiszérum előkezelés hatékonyan kivédte.

Ezen adatok ismételten alátámasztják, hogy az NPY mediációnak jelentős szerepe lehet az orexin neuronok jelátviteli folyamataiban. Jelen, a hőszabályozási folyamatokban játszott szerepe mellett az ARC és PVN NPY pozitív neuronjai (Li, Chen et al. 2000) vélhetőleg hasonlóan fontos szerepet játszanak az orexinek által indukált táplálékfelvételben (Jain, Horvath et al. 2000; Yamanaka, Kunii et al. 2000) valamint HAM aktivációban (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000).

Az orexinek viselkedésre gyakorolt hatásai

Az orexineknek az alvás-ébrenlét szabályozásában (Nishino, Ripley et al. 2000; Piper, Upton et al. 2000) és stressz válaszban (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000) betöltött szerepe kézenfekvővé tette viselkedési hatásaik vizsgálatát.

Az orexinek szorongásfokozó hatásának mediációja

Korábbi kísérletek arra utaltak, hogy az orexin-A szorongásfokozó hatással bírhat szociális interakciós teszt (Heydendael, Sengupta et al. 2014), EPM teszt és sötét-világos térész teszt (Suzuki, Beuckmann et al. 2005) során. Kísérleteink korábbi eredményeket (Peyron, Tighe et al. 1998; Ida, Nakahara et al. 1999; Bourgin, Huitron-Resendiz et al. 2000) kiegészítve elsőként bizonyították, hogy ezen szorongáskeltő hatás átvitelében elsősorban GABA-erg és adrenerg (elsősorban α -receptor) mediáció vesz részt (Palotai, Telegdy et al. 2014). A GABA-A receptor különösen nagy koncentrációban fejeződik ki a limbikus rendszerben, amelynek központi szerepe van a félelem és szorongás szabályozásában (Caldji, Diorio et al. 2004; Smith and Rudolph 2012). Más kutatócsoportok vizsgálatai kimutatták, hogy a limbikus rendszerbe jutott orexin-A injekció GABA kibocsátást vált ki (Stanley and Fadel 2011). Az adrenerg rendszert illetően viszont ismert, hogy a locus coeruleus (LC) noradrenerg neuronjai rendkívül gazdag orexin pozitív innervációval bírnak (Peyron, Tighe et al. 1998; Bourgin, Huitron-Resendiz et al. 2000). Így az orexin neuronok vélhetőleg aktiválják a LC noradrenerg sejtjeit (Horvath, Peyron et al. 1999; Sears, Fink et al. 2013), és az ezek által létrehozott stimuláció, valamint a GABA-erg rendszer modulációja válthat ki szorongást és félelmet az ezen folyamatok irányításában központi szerepet játszó limbikus területeken (Loy, Koziell et al. 1980; Sears, Fink et al. 2013; Soya, Shoji et al. 2013).

Az orexinek tanulásra kifejtett hatása és annak mediációja

A tanulási folyamatok terén végzett vizsgálataink egyértelműen igazolták mindkét orexin változat kognitív folyamatokat javító hatását. Különösen az orexin-B kezelés bizonyult eredményesnek (Telegdy and Adamik 2002; Palotai, Telegdy et al. 2014). Ezen adatok egybeestek azon irodalmi bizonyítékokkal, melyek felfedték, hogy az orexin-A képes hosszú távú serkentést *long term potentiation* (LTP) kiváltani a gyrus dentatus sejtjeiben és képes javítani a memória folyamatokat az Alzheimer betegség egér modelljeiben, minden bizonnyal az orexin receptor 1 (OX₁R) közvetítésével (Jaeger, Farr et al. 2002; Selbach, Doreulee et al. 2004; Akbari, Naghdi et al. 2006). Azonban jelen kísérleteink igazolták először, hogy az orexin-B hasonló hatásokkal bírhat és ezen hatást az (OX₂R)-on keresztül, a GABA-erg és az α -adrenerg neuronok közvetítésével hozza létre. Ezek jól egybeeszenek korábbi adatainkkal, melyek kimutatták, hogy a GABA-erg és adrenerg rendszernek kulcsfontosságú szerepe van az orexin-A emlékező és szorongást befolyásoló hatásainak átvitelében (Telegdy and Adamik 2002; Palotai, Telegdy et al. 2014). Más kutatócsoportok független elektrofiziológiai és szövettani adatai szintén

igazolták, hogy az orexinerg rendszer a limbikus területek GABA-erg idegsejtjeinek befolyásolásán keresztül képes a memória modulációjára (Vanderwolf 1969; Wu, Zhang et al. 2002; Stanley and Fadel 2011). Az adrenerg rendszer hasonlóan fontos a figyelem és a memória szabályozásában és ebben vizsgálataink és más kutatócsoportok eredményei szerint is (Berridge and Waterhouse 2003) központi szerepet játszanak az LC már említett ébrenlétet, aktivitást szabályozó, a felszálló retikuláris aktivációs rendszerhez (*ascending reticular activation system*, ARAS) tartozó noradrenerg neuronjai.

A ghrelin viselkedési és autonóm hatásai és ennek mediációja

A ghrelin az utóbbi évek egyik leginkább az érdeklődés homlokterébe került neuropeptidje, egy “árva” G proteinhez kapcsolt receptor régen azonosításra váró ligandjaként került felismerésre (Kojima, Hosoda et al. 1999). A kezdeti kísérletek, mint hatékony étvágyfokozót írták le (Wren, Small et al. 2000; Nakazato, Murakami et al. 2001). Azonban a ghrelin széles körű előfordulása a periférián és a KIR-ben (Galas, Chartrel et al. 2002; Cowley, Smith et al. 2003) egyértelműen arra mutat, hogy a neuroendokrin modulációban sokkal jelentősebb szereppel kell, hogy bírjon. Különösen igaz ez annak fényében, hogy a hipotalamusz és az agyfűggelékmirigy milyen gazdag ghrelin pozitív sejtekben, ill. ghrelin receptorokban (Korbonits, Bustin et al. 2001). Az anatómiai adatok és korábbi élettani vizsgálatok igazolták, hogy elsősorban endokrin - alternatív GH szekretoros (Kojima, Hosoda et al. 1999) – és homeosztatis és viselkedési folyamatokban játszhat szerepet (Asakawa, Inui et al. 2001; Carlini, Monzon et al. 2002). Kísérleteinkben elsődleges célunk a ghrelin viselkedési és HAM tengelyre gyakorolt hatásának és annak mediációjának sokirányú vizsgálata volt. A transzmitter kibocsátás direkt megfigyelése céljából, illetve, hogy a ghrelin, mint a jutalmazási rendszer egyik potenciális modulátora (Egecioglu, Jerlhag et al. 2010; Jerlhag, Egecioglu et al. 2010; Jerlhag, Landgren et al. 2011), hogyan befolyásolja a sztriátum és az amigdala dopaminerg és kolinerg ideghálózatát, szuperfúziós kísérleteket is végeztünk. Mivel a táplálékfelvétel és a hőszabályozás igen szorosan összekapcsolt folyamatok (Szekely, Petervari et al. 2010), a maghőmérsékletre gyakorolt hatást telemetria segítségével követtük.

A ghrelin hatása a spontán lokomócióra és a termoregulációra

A ghrelin kifejezetten emelte a spontán lokomotoros aktivitást telemetriás kísérleteinkben. Mind a dopamin antagonistá haloperidollal, mind a CRH antagonistával való előkezelés gátolta a ghrelin kiváltotta ambulátoros választ. A ghrelin szintén fokozta a maghőmérsékletet. A ciklooxygenáz (COX) gátló noraminofenazon (NAP) 30 perccel a ghrelin injekció után alkalmazva átmenetileg csökkentette a ghrelin hipertermiás hatását, ugyanakkor a szerotonin receptor antagonistá előkezelés jóval jelentősebb gátlást váltott ki.

A ghrelin hatása nyílt tér tesztben vizsgálva

A ghrelin kezelés fokozta mind a horizontális aktivitást (keresztezett négyzetek száma) mind a vertikális aktivitást (ágaskodás). Az antagonistá vizsgálatok során mind α -helikális-CRH₉₋₄₁ mind a haloperidol kivédte a ghrelin által kiváltott aktivitásfokozódást.

A ghrelin hatása a HAM tengelyre

A ghrelin markánsan aktiválta a stressz tengelyt. Ciproheptadin előkezelés sikeresen gátolta a ghrelin által indukált kortikoszteron emelkedést.

Szuperfúziós vizsgálatok:

In vitro kísérleteink (Palotai, Bagosi et al. 2013; Palotai, Bagosi et al. 2013) egyértelműen igazolták, hogy a ghrelin valóban képes mind a spontán (sztriátum), mind az explorátoros (amigdala) folyamatokban irányító szerepet játszó struktúrákban dopamin szekréciót kiváltani, mégpedig kolinerg mediáción keresztül.

Jelen kísérletek egyértelműen és elsőként igazolják, hogy a ghrelin képes spontán mozgásaktivitás fokozódást kiváltani. Ugyanakkor az irodalmi adatokkal összhangban (Carlini, Monzon et al. 2002) kísérleteinkben az explorátoros aktivitást is fokozta nyílt tér tesztben vizsgálva. A két különböző kísérleti paradigmában azonban eltérő dózis-hatás görbéket kaptunk, ami megerősíti azt a munkahipotézist, hogy a spontán és affektus vezérelte motoros folyamatok jelentősen eltérő agyi régiók által irányítottak (Diamant and de Wied 1991), amely területek eltérő receptor mintázatuknak köszönhetően eltérő ghrelin érzékenységet mutathatnak. A CRH antagonistá α -helikális-CRH₉₋₄₁ sikeresen gátolta a motoros választ, amely megerősíti, hogy a limbikus és hipotalamikus CRH kibocsátás mindkét viselkedési válaszban (Monnikes, Heymann-Monnikes et al. 1992; Menzaghi, Heinrichs et al. 1994) szerepet játszhat. A dopamin antagonistá haloperidol kivédte a spontán motoros választ és csökkentette az exploratívát. Mindez arra utalt, hogy a ghrelin pozitív neuronok a nigrosztriális rendszer (Jackson and Kelly 1983) vagy a

mezolimbikus régió (Koob, Stinus et al. 1981), például a nucleus accumbens (Pijnenburg, Honig et al. 1975) dopaminerg sejtjeit aktiválva hoznak létre komplex viselkedési válaszokat (Naleid, Grace et al. 2005). Más kutatócsoportok szövettani eredményei világosan alátámasztják funkcionális adatainkat, ugyanis hisztológiailag gazdag ghrelin pozitív hálózatokat igazoltak mind a sztriátumban mind a mezolimbikus területeken (Galas, Chartrel et al. 2002).

Szuperfúziós kísérleteink (Palotai, Bagosi et al. 2013; Palotai, Bagosi et al. 2013), melyekben ghrelin antagonistát - [D-Lys³]-*Growth Hormone Releasing Peptide-6* (DLS) - és nem szelektív nikotinerg kolinerg blokkolót, mekamilamint alkalmaztunk *in vivo* adatainkat megerősítették. *In vitro* ugyanis a ghrelin az irodalmi adatokkal egybevágva (Dickson, Hrabovszky et al. 2010; Egecioglu, Jerlhag et al. 2010; Jerlhag, Egecioglu et al. 2010; Jerlhag, Landgren et al. 2011), kolinerg mediáció közbeiktatásával dopamin kibocsátást váltott ki, mind a spontán (dorzális sztriátum), mind a motivált (ventrális sztriátum) motoros aktivitás központjaiban.

Számos tanulmány utal arra, hogy a ghrelin és egyéb neuropeptidek (NPY, CRH) rendszerei interakcióba lépnek egymással a hipotalamusz szintjén (Wren, Small et al. 2002; Cowley, Smith et al. 2003), ily módon integrálva és összekapcsolva a táplálékfelvétel és a HAM tengely szabályozását. Antagonista kísérleteink első alkalommal igazolták, hogy a szerotoninnak alapvető szerepe van a ghrelin által indukált kortikoszteron válasz mediációjában. (Asakawa, Inui et al. 2001). Ez a folyamat egyúttal a táplálékfelvétel terén negatív visszacsatolást is képes kiváltani. (Carruba, Mantegazza et al. 1986; Nakazato, Murakami et al. 2001). Továbbá kísérleteink igazolták, hogy a ghrelin jelentősen képes emelni a maghőmérsékletet, amely folyamat szintén szerotonin függőnek bizonyult. Ez egyúttal megerősíti a szerotonin korábbi publikációk által vélelmezett hipertermiás funkcióját (Oka, Oka et al. 2001). Mindezek az adatok arra utalnak, hogy a ghrelin pozitív neuronhálózat az energia homeosztázis közti agyi regulációjában kiemelkedő szerepet tölthet be. A ghrelin egyrészt, mint az étvágy bevett stimulátora képes lehet kiváltani táplálékkereső mozgásaktivitást, másrészt a ghrelin szerotonin útvonal hatékonyan képes megbirkózni az éhezés támasztotta kihívásokkal is, aktiválva olyan közismert kontrainzuláris hormonokat, mint a növekedési hormon (GH), (Kojima, Hosoda et al. 1999), illetve a glükokortikoidok. Egyúttal a szerotonin (Carruba, Mantegazza et al. 1986), CRH, (Morley and Levine 1982) és a glükokortikoidok (Kalra, Dube et al. 1999) képesek modulálni az étvágy intenzitását (Saito, Kaiya et al. 2005). A ghrelin-szerotonin útvonal által kiváltott

hipertermiás hatás pedig lehet direkt, az anyagcsere növekedését célzó folyamat, de jelezhet másodlagos specifikus dinámiás jelenségeket is, amiket a táplálékfelvétel indukál.

A cirkadián regulációban központi szereppel bíró tachykininek és RFamidok autonóm, hormonális és viselkedési folyamatokban betöltött szerepe

A neuromedinek hatásai

A neuromedinek a tachykinin családba tartoznak, de szerkezetileg igen változatosak és különböző receptor családokhoz kötődnek, ezért élettani hatásuk is drámaian különbözik. A csoport első tagjait sertés KIR-ben írták le (Kangawa, Minamino et al. 1983; Minamino, Kangawa et al. 1983) és receptor specificitásuk alapján kapták neveiket (K: kasszinin-szerű, B: bombezin-szerű, N: neurotenzin-szerű, stb.). A neuromedin-U, amely leginkább hasonlít strukturálisan az általunk vizsgált neuromedin-S-hez, először, mint hatékony simaizom összehúzó került leírásra (Minamino, Kangawa et al. 1985). Azonban jelentős mértékű központi idegrendszeri kifejeződése felvetette, hogy a többi neuromedinhez hasonlóan ez is centrális támadáspontú (Honzawa, Sudoh et al. 1987), és valóban ennek megfelelően a neuromedin-U a táplálékfelvétel, hőszabályozás (Nakazato, Hanada et al. 2000) és a HAM tengely (Malendowicz, Nussdorfer et al. 1994; Wren, Small et al. 2002) fontos szabályozójának bizonyult. Viselkedési téren szintén fontos szereppel bír, növeli az általános ambulátoros aktivitást, fokozza az éberséget, csökkenti az alvással töltött időt és stressz állapothoz kapcsolható sztereotip viselkedési mintákat (mosakodás) aktivált (Nakazato, Hanada et al. 2000; Hanada, Nakazato et al. 2001; Wren, Small et al. 2002; Thompson, Murphy et al. 2004). A neuromedin-S a peptid család legújabban leírt tagja (Mori, Miyazato et al. 2005). Elnevezése onnan ered, hogy molekulája a látóidegkeresztződés feletti magban (*nucleus suprachiasmaticus*, *suprachiasmatic nucleus*, SCN) található meg a hipotalamuszban. Érdeklődésünk azért fordult a neuromedinek irányába, mivel egyéb kísérleteink (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2001; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2002; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2006; Palotai, Telegdy et al. 2014) egyértelművé tették, hogy, a cirkadián szabályozásban résztvevő idegrendszeri régiók peptidjei, alapvető befolyással bírhatnak az általunk is vizsgált hormonális, viselkedési és autonóm folyamatokra. Noha a neuromedin-S C-terminális része jelentős mértékben megegyezik a neuromedin-U hasonló régiójával az N-terminális szakasz nemcsak a neuromedin-U-val, de más egyéb peptiddel sem mutat rokonságot. Ráadásul a két rokon neuromedint két különböző

gén kódolja (Mori, Miyazato et al. 2005). Továbbá, noha a két peptid hasonló affinitással kötődik az *FM-3/GPR66* receptorhoz, de a neuromedin-S sokkal jobban kötődik az *FM-4/TGR-I*-hez (Mori, Miyazato et al. 2005), ahhoz a receptorhoz, amely vélhetőleg egyedi, sajátos élettani hatásainak közvetítésében játszhat szerepet. A *FM-4/TGR-I* receptor majdnem kizárólag csak a KIR-ben fejeződik ki és koncentrációja a hipotalamuszban elsősorban a PVN-ben (Guan, Yu et al. 2001) és a SCN-ben (Nakahara, Hanada et al. 2004) a legnagyobb. A jelentős mértékű PVN expresszió a peptidnek és receptorának a HAM tengely és a táplálékfelvétel szabályozásában betöltött szerepére utal, míg a SCN receptorok az alvás-ébrenléti ciklus szabályozásában a hőmérséklet, a motoros aktivitás, a hipotalamikus hormonok (pl. GnRH, GHRH, CRH) elválasztásának cirkadián szabályozásában tölthetnek be szerepet. A hipotalamuszon kívül a receptor a legnagyobb koncentrációban a hippocampusban, az amigdalában, és a kisagyban (Raddatz, Wilson et al. 2000) található meg, ami arra utal, hogy a viselkedés, érzelmek, tanulás és mozgás szabályozásában is kitüntetett szereppel bírhat. Mindezt magának a peptidnek (elsődlegesen a hipotalamuszban található meg, főként az SCN-ben, PVN-ben és az ARC-ban) a kifejeződése is erősen támogatja (Mori, Miyazato et al. 2005). Az utóbbi idők közleményei azt is megerősítették, hogy a neuromedin S hipotalamikus koncentrációja még a neuromedin-U kifejeződését is meghaladja (Rucinski, Ziolkowska et al. 2007), ami arra utal, hogy a központi idegrendszeri folyamatokban a neuromedin-S elsődleges szerepet tölthet be. Ennek megfelelően jelen munkánkban elsőként kívántuk tisztázni a peptid viselkedési, endokrin és autonóm hatásait.

A neuromedin-S hatása a HAM tengelyre

A neuromedin-S dózishatás függően aktiválta a HAM tengelyt. Leghatékonyabb koncentrációja fokozta az ACTH kibocsátást is. Noha az asztresszin-2B mérsékelni látszott a HAM választ, de ez nem bizonyult statisztikailag jelentősnek (nem ábrázoltuk), ugyanakkor az antalarmin kezelés szignifikáns válaszcsökkenést eredményezett.

A neuromedin-S viselkedési hatásai

Neuromedin-S szintén dóziszfüggően emelte a mosakodások számát nyílt tér teszt során. Haloperidol előkezelés teljes mértékben kivédte, ugyanakkor az antalarmin csak szignifikánsan mérsékelte a neuromedin S által kiváltott választ. A neuromedin-S mind a nyitott karba történő belépések számát, mind a nyitott karban eltöltött időt csökkentette a megemelt keresztpalló teszt során.

Szuperfúziós kísérletek

A neuromedin-S nem befolyásolta a sztriátum szeletek dopamin kibocsátását, ugyanakkor jelentősen megemelte az amigdala szeletek dopamin kibocsátását.

Kísérleteink elsőként és egyértelműen kimutatták, hogy a neuromedin-S a HAM tengely kifejezett aktivátora és a jelentős kortikoszteron és ACTH válasz a CHRH₁ útvonal függvénye, hiszen antalarmin előkezelés az aktivációt kivédte. Noha a neuromedin-S a spontán ambulátoros aktivitást és az állatok fürkésző, felderítő magatartását nem befolyásolta, fokozta a mosakodások számát. A peptid emellett csökkentette a nyitott karba történt belépések számát és az azokban eltöltött idő mennyiségét. Mindezek az adatok arra utalnak, hogy a neuromedin-S szorongásfokozó hatású. Számos publikáció demonstrálta korábban is, hogy a CRH - a HAM tengely legfőbb aktivátora (Vale, Spiess et al. 1981) - különös fontossággal bír a mosakodási válasz mediációjában (Sherman and Kalin 1986). Tulajdonképpen elmondható, hogy a mosakodás - mint a stresszhez kapcsolható sztereotip viselkedések típuspéldája - a szorongás indikátoraként és egyben mérőszámaként szolgálhat (Sherman and Kalin 1986; Liebsch, Landgraf et al. 1995), továbbá szoros korrelációt mutat a HAM tengely aktivitásával (Monnikes, Heymann-Monnikes et al. 1992; Menzaghi, Heinrichs et al. 1994). Ezt valamint EPM tesztel nyert kísérleti adatainkat is alátámasztják azon irodalmi adatok, amelyek leszögezik, hogy mind a PVN (Monnikes, Heymann-Monnikes et al. 1992) mind a mezolimbikus (Wiersma, Baauw et al. 1995) CRH kibocsátás képes fokozni a szorongást és növelni az állat zárt terek felé mutatott preferenciáját. A dopamin antagonistá haloperidol teljes mértékben kivédte a mosakodási választ és a szuperfúziós vizsgálatok felfedték, hogy a neuromedin-S jelentősen növeli a dopamin kibocsátást az amigdalából. Mivel, mind a ventrális sztriátum mind az amigdala dopaminerg neuronjai szerepet játszhatnak a stresszhez kapcsolt motoros jelenségek mediációjában (Inglis and Moghaddam 1999; Castro and Zigmond 2001), adataink arra utalhatnak, hogy az amigdala nagyobb *FM4/TGR-1* receptor koncentrációval bír (Raddatz, Wilson et al. 2000). Összességében elmondhatjuk, hogy a neuromedint-S-t tartalmazó neuronok speciális eloszlási mintázata (Mori, Miyazato et al. 2005; Rucinski, Ziolkowska et al. 2007) felveti annak a lehetőségét, hogy ez a neuropeptid az egyik szabályozója a cirkadián ritmusú endokrin, autonóm és viselkedési folyamatoknak. Nemcsak az, hogy a neuromedin-S koncentráció igen magas az SCN-ben (Mori, Miyazato et al. 2005) az emlősök cirkadián ritmus szabályozójában (Lowrey and Takahashi 2000), de az is támogatja ezt a hipotézist, hogy a peptid kifejeződése a sötét/világos ciklicitás és

a retino-hipotalamikus pálya függvénye (Mori, Miyazato et al. 2005). Ezen kísérletek, valamint korábbi táplálékfelvétellel (Ida, Mori et al. 2005; Shousha, Nakahara et al. 2006) és GnRH elválasztással (Vigo, Roa et al. 2007) kapcsolatos adatok sugallják, hogy az a neuromedin-S, amelyik az SCN-ből felszabadulva szerepet játszik a HAM tengely cirkadián szabályozásában egyúttal párhuzamosan olyan viselkedési jelenségeket is irányít, mint az éberség, ébrenlét, aktivitás, szorongás, stresszel való megbirkózás.

A neuromedin-S és a neuromedin-U eltérő funkcióit, eltérő receptor affinitását, aktivitását, farmakodinamikáját az intézetünkben folyó vizsgálatok később igazolták is. Ezekben a kísérletekben a neuromedin-U, szemben rokon vegyületével anxiolitikus (Telegdy and Adamik 2013), hatást mutatott, illetve antidepresszív effektusa (Tanaka and Telegdy 2014) is kimutatható volt.

Az RFamid rokonsági körbe tartozó peptidek (NPAF, NPSF) neuroendokrin hatásai

Az NPAF és NPSF viselkedési és hormonális hatásai

A Neuropeptid-AF (NPAF) és SF (NPSF) az RFamid neuropeptid családba tartozik (Yang, Fratta et al. 1985; Perry, Yi-Kung Huang et al. 1997; Elshourbagy, Ames et al. 2000; Bonnard, Burlet-Schiltz et al. 2001). Ez az emlősökben megjelenő peptid csoport főként a KIR-ben termelődik, azon belül a gerincvelői hátsó szarvban, a nyúltagyban a hipotalamuszban és a limbikus rendszerben (Kivipelto, Majane et al. 1989; Panula, Aarnisalo et al. 1996; Bonnard, Burlet-Schiltz et al. 2001; Bechtold and Luckman 2007; van Harmelen, Dicker et al. 2010). A két fenti peptid rokonai az NPFF, a prolaktin-serkentő peptid (PrRP), a kisszpeptinek (KP)-k és a legutóbb azonosított piroglutamátot tartalmazó RFamidok (Fukusumi, Fujii et al. 2006). Valamennyi RFamid 5 rokon gén (farp-1-5) terméke, és noha az N-terminálisukon azonos szerkezetűek - tehát az egybetűs aminosav kódból származtatott nevüknek megfelelően arginint (R) és fenilalanint (F) tartalmaznak - de C-terminálisuk eltérő és eltérő receptorokhoz is kötődnek (Fukusumi, Fujii et al. 2006). A peptid család egészét tekintve legtöbb adatunk a PrRP-ről áll rendelkezésre, de számos publikáció foglalkozott az NPFF-nek a fájdalom érzékelés szabályozásában és a kisszpeptinek a nemi működések irányításában betöltött szerepével (Ojeda and Lomniczi 2014). A PrRP és receptorának koncentrációja a legmagasabb a nyúltvelőben, az agyfüggelék mirigyben és a hipotalamuszban (Fukusumi, Fujii et al. 2006). A peptid nevének megfelelően a prolaktin elválasztás erőteljes serkentője (Kawamata, Fujii et al. 2000), emellett

hatékony aktiválója a HAM tengelynek (Matsumoto, Maruyama et al. 2000) és a vérnyomásnak (Horiuchi, Saigusa et al. 2002). Továbbá gátolja a táplálékfelvételt, (Lawrence, Ellacott et al. 2002), emeli a maghőmérsékletet (Lawrence, Liu et al. 2004) és serkent olyan stresszhez kapcsolható állandósult viselkedési mintázatokat, mint a mosakodás (Lawrence, Ellacott et al. 2002). A NPFF-t főként a nucleus tractus solitarii (NTS), a hipotalamusz, a talamusz és az amigdala termeli (Kivipelto, Majane et al. 1989). Receptora is főként agytörzsi, hipotalamikus, talamikus és mezolimbikus területeken található meg (Fukusumi, Fujii et al. 2006). A fájdalom-érzékelés szabályozásában betöltött szerep mellett (Panula, Kalso et al. 1999) ismert, hogy részt vesz a vérnyomás szabályozásában (Roth, Disimone et al. 1987), gátolja a táplálékfelvételt (Murase, Arima et al. 1996) csökkenti a mozgásaktivitást (Cador, Marco et al. 2002), és hipotermiát vált ki (Desprat and Zajac 1997). Láthatóan, noha szerkezetileg hasonló peptidekről van, szó élettani funkcióik nem feltétlenül fednek át, sőt bizonyos esetekben egymás antagonistái lehetnek. Ezért értelemszerűen adódott, hogy a család kevésbé vizsgálat tagjainak endokrin, autonóm és viselkedési hatásait az intézetünkben erre beállított rendszerekben teszteljük.

Az NPAF és NPSF hatása az explorátoros aktivitásra

Mindkét RFamid fokozta a horizontális és vertikális lokomotoros aktivitást és az NPAF növelte a mosakodások számát is. Mind az antalarmin mind a haloperidol előkezelés kivédte az NPAF hatását a lokomócióra és a mosakodásokra.

Az NPAF és NPSF hatása telemetrikus kísérletekben

Habár mindkét RF amid fokozta a spontán lokomotoros aktivitást, de csupán jelentéktelen mértékben gyakoroltak hatást a maghőmérsékletre illetve a szívfrekvenciára.

Az NPAF és NPSF hatása a HAM tengelyre

Mindkét RF amid igen jelentős mértékben emelte a kortikoszteron szintet és szintén fokozták az ACTH kibocsátást. Mikrodialízissel közvetlenül vizsgálva a PVN aktivitását, az NPSF jelentősen fokozta annak CRH elválasztását. Mind antalarmin és astressin-2B előkezelés gátolta az NPAF előidézte kortikoszteron kibocsátást és a peptid antagonista α -helikális-CRH₉₋₄₁ előkezelés is kivédte az NPSF indukálta HAM aktivációt.

Az NPAF hatása a szorongásra

Az NPAF csökkentette mind a nyitott karba történő belépések számát, mind az ott töltött idő mértékét. Ezen hatást mind az antalarmin mind a diazepam előkezelés hatékonyan csökkentette.

Az NPAF hatása a szuperfúziós rendszerben

Az NPAF statisztikailag szignifikáns mértékben fokozta az elektromos impulzus kiváltotta dopamin kibocsátást mind a sztriátum mind az amigdala szeletekben.

Az NPAF hatása úszáspróbában vizsgálva

Az NPAF kísérleteinkben antidepresszív hatásának bizonyult és az antagonisták kísérletek a dopaminerg, a kolinerg és szerotonerg mediáció szerepét bizonyították az affektív válaszbán (Palotai, Telegdy et al. 2014).

Az NPAF és az NPSF HAM tengelyre gyakorolt hatása egybeesik más RFamid neuropeptidek hasonló hatásával (Matsumoto, Maruyama et al. 2000; Csabafi, Jaszberenyi et al. 2013). Ugyanakkor jelen mikrodialízis és antagonisták kísérleteink elsőként és részletesen feltárták, hogy ez a hatás a PVN CRH kibocsátásán alapszik és a CRHR₁ útvonalon keresztül mediálódik (Aguilera, Rabadan-Diehl et al. 2001; Reul and Holsboer 2002). Az OF kísérletek igazolták, hogy mindkét peptid serkenti az explorátori viselkedést és az NPAF fokozza a mosakodások számát. Ráadásul ezen NPAF indukálta válaszok mindegyikét kivédte az antalarmin előkezelés. Mindezek az eredmények egybeesnek azon korábbi publikációkkal, amelyek felvették, hogy az új környezet indukálta fürkésző magatartás, valamint a szorongás kiváltotta örökletes mozgásmintázatok szintén CRH mégpedig a mezolimbikus CRHR₁ rendszer irányítása alatt állnak (Sherman and Kalin 1986; Menzaghi, Heinrichs et al. 1994; Steckler and Holsboer 1999; Bakshi, Smith-Roe et al. 2002). Az OF eredményeket egyértelműen alátámasztották az EPM adatok, melyek világosan tükrözték a NPAF szorongást fokozó hatását. Az antalarmin EPM válasza gyakorolt gátló hatása szintén megerősítette, hogy a CRH kibocsátás kulcsfontosságú szerepet tölt be a stressz válaszhoz kapcsolt viselkedés indukciójában (Liebsch, Landgraf et al. 1995). A diazepam, mint GABA agonist, a hatékonyan és az irodalmi adatokkal egybehangzóan (Moreau, Kilpatrick et al. 1997) blokkolta a szorongás aktiválta viselkedési választ és igazolta a GABA-erg rendszer kulcsfontosságú szerepét ennek irányításában. A telemetriás kísérletekben mindkét RFamid fokozta a spontán mozgásaktivitást és a telemetriás antagonisták kísérletek, valamint az *in vitro* szuperfúziós vizsgálatok egyértelművé tették, hogy a CRH indukálta mezolimbikus dopamin kibocsátás lehet a serkentője ezen viselkedési válasznak (Matsuzaki, Takamatsu et al. 1989; Campbell, McGrath et al. 1999; Inglis and Moghaddam 1999; Castro and Zigmond 2001). Noha statisztikailag szignifikáns hőszabályozási választ nem tapasztaltunk az NPAF kezelés hipotermiás tendenciája az NPFF

hasonló intrinszik aktivitására emlékeztet (Desprat and Zajac 1997) és a HAM tengely aktivációja során felszabaduló számos kriogén (CRH, AVP, ACTH, α -MSH, kortikoszteron) mediátor felszabadulásához köthető (Lipton, Glynn et al. 1981).

Jelen kísérletsorozat ugyanakkor azt is igazolta, hogy az NPAF antidepresszáns hatásokkal bír. Ez egybeesik azon irodalmi adatokkal, amelyek human vizsgálatokkal igazolták (Nestler, Barrot et al. 2002), hogy az RFamidokat és azok receptorait (Kivipelto, Majane et al. 1989; Bonini, Jones et al. 2000) normál körülmények közepette különösen nagy koncentrációban termelő agyi területek jelentős vérellátási és szerkezeti elváltozáson mennek keresztül a hangulati élet zavaaraival küzdő betegekben. További fontos adalék, hogy a citaloprámm - ami jelen tudásunk szerint az egyik leghatékonyabb szerotonin visszavétel gátló (*selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI)) - hatásmechanizmusában kitüntetett szereppel bír az RFamid peptidek kifejeződésének módosítása a dorzomediális hipotalamuszban (Soga, Wong et al. 2010). Nemcsak jelen eredményeink, de KP-13-mal (Tanaka, Csabafi et al. 2013) kapcsolatos adataink is aláhúzzák mindezt, ráadásul elsőként igazolják azt is, hogy az RFamidok antidepresszáns hatása 5-HT₂ szerotonerg és muszkarinerg mediációt vesz igénybe.

Ugyanakkor eredményeink körvonalazzák, hogy az NPSF az NPAF-tól kissé eltérő egyedi hatásprofilal is bír. Hiszen tendenciájában épp ellenkező hatást gyakorolt a maghőmérsékletre és nem mutatta az NPAF kifejezett anxiogén tulajdonságait. Bizonyára ezen eltérések a két peptid különböző receptorokhoz mutatott eltérő affinitásával és e receptorok sajátos KIR-beli eloszlásával magyarázhatók. Míg az NPSF hasonló preferenciával kötődik mind az NPFF-1 (GPR147) és a NPFF-2 (GPR74) receptorokhoz, addig az NPAF sokkal erőteljesebb kötődést mutat az NPFF-2-höz. Továbbá míg noha általánosságban elmondható, hogy az RFamidok főként a protein-kináz-A (PKA) szignál transzdukciós útvonalat gátolják (Anko and Panula 2006; van Harmelen, Dicker et al. 2010), addig az NPSF az irodalmi adatok alapján képes modulálni a kémhatás megváltozásra érzékeny ioncsatornák működését is (Fukusumi, Fujii et al. 2006).

A neuroprotekción modulációja peptid mediátorokkal

GHRH analógok kognitív struktúrákra és funkciókra kifejtett hatásai

Számos etiológiai tényező játszik szerepet a demenciák, mint az Alzheimer betegség, a Pick betegség és egyéb krónikus intellektuális hanyatlással járó neuropszichiátriai betegség

kóroktanában (Ropper, Adams et al. 2009; Querfurth and LaFerla 2010). Az Alzheimer betegség esetén az amyloid prekursor protein (APP) kóros metabolizmusa a döntő faktor. Az APP normális körülmények között az α - és γ -szekretáz hasítása után axonális transzportban, szinapszisok kialakításában és regenerációjában vesz részt, mint a KIR egyik legfontosabb dajkamolekulája (Zheng and Koo 2006). Azonban, mikor a hasítás β helyzetben következik be, a heterogén csoportot képező β -szekretázok által (BACE), a γ -szekretáz általi további bontás a rendkívül toxikus amiloid- β származékokat eredményezi. Ezen molekulák közül, az amiloid- β_{1-42} hajlamos elsősorban összecsapzódásra és a sejtmembránban való felhalmozódásra. Ezek az úgynevezett molekuláris tutajok templát mintaként szolgálhatnak további α -hélix szerkezetű amiloid molekulák β -redőbe történő átrendeződéséhez (“misfolding”). Az aggregátumok károsítják a membrán vezetőképességét, a Ca^{2+} áramokat, az axonális transzportot, τ -fehérje hiperfoszforilációhoz és összecsapzódáshoz vezetnek. Mindez a patológiás kaszkád Ca^{2+} toxicitáshoz, a mitokondrium membránpotenciáljának (Ψ) elvesztéséhez, reaktív oxigén gyökök (ROS) felhalmozódásához, gyulladásához, apoptózishoz és végül a neuronok pusztulásához vezet (Querfurth and LaFerla 2010). Ezen *circulus vitiosus*-t genetikai és környezeti tényezők egyaránt beindíthatják (Reitz, Brayne et al. 2011). A kórfolyamat monogénes formái képviselik a ritka preszenilis vagy más néven familiáris Alzheimer betegséget (FAD). Ebben általában autoszómális domináns módon öröklődő pont mutációk vezetnek az APP vagy a γ -szekretáz presenilin (PSEN) alegységeinek károsodásához. Az APP mutáció az α helyen történő hasítást teszi lehetetlenné, míg a γ -szekretáz aktivátoros mutációja mindkét végtermék képződését fokozza, ami idővel az oldhatatlan amiloid- β_{1-42} felhalmozódásához vezet (Reitz, Brayne et al. 2011). A járványos méreteket öltő szenilis típus, sporadikus megjelenésű, etológiája poligénes és környezeti faktorok szerepét is mérlegelni kell (Reitz, Brayne et al. 2011). Így például szoros kapcsolat mutatható ki ezen sporadikus betegségforma, a metabolikus szindróma, a hiperinzulinémia, a II. típusú diabetes mellitus és a ApoE₄ homozigóta lipoprotein profil között (Reitz, Brayne et al. 2011).

Természetesen idősebb korban a KIR neurohormonjainak, a fenti endokrin és anyagcsere folyamatok irányítóinak az elválasztása is jelentősen változik (Sadow and Rubin 1992). A CRH, GnRH és GHRH szekréciójának korral, elhízással és inzulin érzékenységgel kapcsolatos megváltozása is szerepet játszhat az Alzheimer betegség kialakulásában (Frisardi, Solfrizzi et al.

2010). Emellett a hipotalamikus neurohormonok kétségtelenül komoly szerepet játszanak a kognitív folyamatok szabályozásában normális és patológiás körülmények között is (Meijer, Topic et al. 2005; Telegdy, Tanaka et al. 2009; Banks, Morley et al. 2010; Telegdy, Adamik et al. 2010; Telegdy, Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012). Exogén GHRH adagolása irodalmi adatok szerint károsítja a hippokampális memória konszolidációt (Hallschmid, Wilhelm et al. 2011) és ugyanezen neuropeptid közismerten az egyik legerősebb endogén hipnogén, kortikális aktivitást csökkentő mediátor (Obal and Krueger 2004). Nem meglepő tehát, hogy GnRH és a GHRH antagonisták kedvező hatást képesek gyakorolni a tanulási és memóriefolyamatokra (Telegdy, Tanaka et al. 2009; Banks, Morley et al. 2010; Telegdy, Adamik et al. 2010; Telegdy, Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012). Ezen adatok fényében értelemszerűen szükségessé vált, hogy a GHRH-GH-IGF-I tengely szerepének vizsgálata a szenilis demencia etiopatogenezisében. Erre a célra egy a Prof. A.V. Schally laboratóriumában kifejlesztett GHRH antagonistát (MIA-690) használtunk, melynek hatását *in vivo* és *in vitro* teszteltük az Alzheimer betegség különböző modelljeiben.

MWM kísérletek

A tanulási kísérletek során transzgénikus FAD egereket használtunk, melyek mind APP, mind PSEN-1 mutációt hordoztak (Oakley, Cole et al. 2006). Az egereket randomizáltan csoportokba osztottuk, és a GHRH antagonista különböző dózisaival kezeltük naponta. Minden hónapban egy hétig MWM segítségével követtük térbeli tanulási és memória folyamataik alakulását. Elsőként megállapíthattuk, hogy a 6 hónapos megfigyelési időszak alatt a térbeli tanulási képesség súlyos hanyatlása volt kimutatható, különösen a kontrollok esetében. Ugyanakkor a MIA-690 10 µg-os dózisa jelentős mértékben gátolta a látencia görbe meredekségének progresszív csökkenését. Az analóg szintén mutatta annak jeleit is, hogy képes mérsékelni egyéb MWM paraméterekben bekövetkező drámai változásokat. Hat hónap elteltével jelentős különbségeket lehetett kimutatni a kontroll és a GHRH antagonista kezelt csoportok között, különösen akkor, ha mindezt az összevetést az első hónap eredményeinek fényében tettük meg. A 10 µg MIA-690-nel kezelt csoport jobban teljesített az MWM tesztekben és a látencia terén ez a különbség statisztikailag is jelentősnek bizonyult.

Ráadásul az antagonista jelzetten a túlélést is meghosszabbította, bár statisztikailag nem szignifikáns mértékben. A kinyert agyminták vizsgálata azt is igazolta, hogy a tanulási

kísérletekben hatékonyak bizonyult koncentráció (10 μ g) jelentős mértékben csökkentette az amiloid- β_{1-42} agyi lerakódását és némileg mérsékelte a τ -fehérje felhalmozódást is.

HCN2 human agykérgi sejt kultúrák

MIA-690 dóziszfüggően befolyásolta az életképességet, oxidatív metabolizmusát, mediátor kibocsátását a HCN-2 sejteknek. Az antagonistája jelentős mértékben mérsékelte az amiloid- β_{1-42} kezelés neurotoxikus hatását és kivédte a ROS termelés fokozódását. Továbbá míg az antagonistája nem befolyásolta a szuperoxid dizmutáz (SOD_1) szintjét, jelentősen fokozta a glutation-peroxidáz (GPx) és a BDNF termelődését. A GHRH analóg szintén csökkentette az IGF-I termelését, bár az IGF-II-re nem volt hatással. A sorozat PCR kísérletek 22 Alzheimer betegséghez kapcsolható gén esetében mutattak ki szignifikáns változásokat a GHRH antagonistával kezelt állatok agymintáiban, a kontrollokéhoz viszonyítva.

Korábbi kutatásaink egyértelművé tették, hogy az általunk kifejlesztett GHRH antagonisták (Varga, Schally et al. 2004; Schally, Varga et al. 2008) erőteljesen képesek hatni a GHRH-GH-IGF-I tengelyre (Kovacs, Zarandi et al. 1996). Így alkalmazásuk kézenfekvőnek mutatkozott, mivel GHRH-GH-IGF-I tengely szerepe a tanulási folyamatokban és a demenciákban korán sincs tisztázva. Mind a rendszer hiperaktivitását, mind (Bartke 2003; Laron 2005) mind a hipoaktivitását (Falleti, Maruff et al. 2006) kapcsolatba hozták az élettartam csökkenésével és a gondolkodás színvonalának hanyatlásával. Ugyanakkor fontos új keletű megfigyelések támogatják azt, hogy patológiás körülmények között a rendszer gátlása kedvező lehet (Cohen, Paulsson et al. 2009; Banks, Morley et al. 2010; Sims-Robinson, Kim et al. 2010; Telegdy, Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012). Jelen eredmények is igazolják, hogy a GHRH antagonistája MIA-690 számos pozitív hatással is bírt az Alzheimer betegség különböző modelljeiben. Etiopatogenetikai szempontból az egyik legjelentősebb adat, hogy a MIA-690 gátolta IGF-I elválasztását. Az IGF-I csakúgy mint az inzulin a központi idegrendszerben ugyanazon enzim által bomlik le mint az amiloid- β , így hiperinsulinemia esetén az inzulin-degradáló enzim (IDE) kötőhelyeiért folyó versengés az amiloid- β csökkent lebomlásához és felhalmozódásához vezet. (Sims-Robinson, Kim et al. 2010). A GHRH antagonistája IDE telítést csökkentő hatása közvetve előnyösen befolyásolhatja az amiloid- β lebomlását.

Az *in vivo* viselkedési kísérletek mindezt alátámasztva világosan mutatták, hogy a GHRH antagonistája hatékonyan képes lassítani az MWM kísérletek tanulási fázisban mérhető paramétereinek romlását. A peptid a próba szakasz mérőszámainak romlását is képes volt

részben kivédeni. Ezen krónikus hatások mellett a PCR vizsgálatok arra utaltak, hogy az antagonistának akár akut előnyös hatása is lehet. Mindez megerősíti korábbi eredményeinket (Telegdy, Tanaka et al. 2011), és azon kísérleti adatokkal mutat párhuzamot, amely intranazális GHRH agonisták gátló hatását mutatták ki a hippocampális memóriára (Hallschmid, Wilhelm et al. 2011). Ezen akut hatásban különösen fontos lehet az, hogy a MIA-690 csökkentette az acetilkolinészteráz termelődését, hiszen az acetilkolin kulcsfontosságú szerepet tölt be a hippocampális tanulási folyamatokban (Micheau and Marighetto 2011) és az acetilkolinészteráz gátlása jelenleg a leghatékonyabb palliatív kezelési lehetőség Alzheimer betegségben (Cummings 2004).

Korábbi kísérleteink számos esetben igazolták, hogy a hipotalamikus neurohormon analógok hatékonyan képesek a KIR folyamatainak befolyásolására. Példának okáért a GnRH antagonistá Cetorelix memóriaserkentő, szorongásoldó és antidepresszív hatásokat mutatott amiloid- β töredékkel előkezelt egérben (Telegdy, Tanaka et al. 2009) és patkányban (Telegdy, Adamik et al. 2010). Hasonló módon a GHRH antagonistá MZ-4-71 javította a memória konszolidációját (Telegdy, Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012), szorongásoldónak (Telegdy, Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012), és antidepresszív hatásának (Telegdy, Tanaka et al. 2011; Tanaka, Schally et al. 2012) bizonyult amiloid- β fragmenssel előkezelt egerekben. Egy nem specifikus demencia modellben a GHRH antagonistá (MZ-5-156) szintén javította a felgyorsult öregedésű egértörzs (*senescence-accelerated mouse*, SAMP8) kognitív funkcióit (Banks, Morley et al. 2010). A kezelt állatok szignifikánsan jobban teljesítettek aktív elhárítási T-labirintus tesztben, passzív elhárítási tesztben és tárgyfelismerésben. A peptid szintén lassította a koordináció romlását, megnövelte a túlélést és fokozta a neuronok telomeráz aktivitását.

A genomikai és proteomikai eredményeink további lehetséges útvonalait derítették fel a MIA-690 hatásmechanizmusainak. Először is a PCR eredmények kimutatták, hogy a GHRH antagonistá csökkenti az *APP* termelődést. Továbbá gátolta a β -szekretázok egyikét (*BACE₂*) és a γ -szekretáz komplex számos alegységének (*presenilin 1*, *presenilin 2* és *nicastrin*) kifejeződését. A kezelt mintákban az apoptotikus kaszkád legfontosabb elemeinek számító katepszinek szintézise is csökkent. Az alacsony sűrűségű lipoprotein receptorhoz kapcsolódó protein (*lipoprotein-receptor-related-protein*, LRP)6 termelődésének csökkenése szintén arra utal, hogy a MIA-690 áttélesen fokozhatja az amiloid- β lebomlását. Ugyanis a KIR-ben az LRP-k,

az α_2 -macroglobulinnal, az IGF-kel és az ApoE-vel karöltve versengenek az amiloid- β lebontásában is élen járó enzimek kötőhelyeiért (Hyman, Strickland et al. 2000; Querfurth and LaFerla 2010). Továbbá a GHRH antagonisták csökkentette a mintákban az axonális transzportban oly fontos mikrotubulus asszociált proteinek (*microtubule associated protein*, MAP2 és MAP τ) jelenlétét is. Az amiloid- β_{1-42} és τ fehérjék, mint alapvető diagnosztikus kritériumok expressziójára vonatkozó fenti genomikai eredményeket proteomikai vizsgálataink (ELISA, IHC) is teljes mértékben alátámasztották.

Az Alzheimer betegség nemcsak fokozza a sejtpusztulást, hanem egyúttal csökkenti sejtek regenerációját is a γ -szekretáz komplexre gyakorolt hatása révén. A sejtthártyába ágyazott γ -szekretáz ugyanis a szintén transzmembrán „notch” fehérje hasítójaként egyúttal a sejt szaporodást serkentő „notch” jelátviteli út aktivátora is (Lazarov and Marr 2010). Ha APP vagy annak derivátumai túlterhelik a γ -szekretázt, akkor tehát nemcsak a programozott sejthalál gyorsul fel az előbb körvonalazott módokon, hanem egyúttal gátlődik a sejtek regenerációjának, esetleg neuroektodermális őssejtekből történő újdonszerveződésének lehetősége is (Woo, Park et al. 2009). Mindezt jól tükrözte, hogy kísérleteinkben a krónikus MIA-690 kezelés helyreállította a neurogenesis egyik legfontosabb mediátorának a BDNF-nek az elválasztását. (Querfurth and LaFerla 2010; Diniz and Teixeira 2011).

A GHRH antagonisták pozitív hatásához mindenképp jelentősen hozzájárul az oxidatív stresszt mérséklő hatásuk (Banks, Morley et al. 2010) illetve az IGF-I szignalizációt gátló effektusuk (Cohen, Paulsson et al. 2009). Kísérleteinkben az antagonisták nemcsak csökkentette ROS képződést a HCN-2 sejtekben, de egyúttal növelte a GPx1 szintet is. Mindez egyértelmű, apoptózist csökkentő hatást eredményezett (Cohen, Paulsson et al. 2009; Querfurth and LaFerla 2010), ami nem meglepő módon növelte az amiloid- β_{1-42} kezelésben részesült HCN-2 sejtek életképességét illetve az 5XFAD egerek túlélését (Querfurth and LaFerla 2010; Wu, Yu et al. 2012).

Ezen kísérleti adatok irodalmi kontextusba helyezése és megfelelő magyarázata céljából élesen el kell választani az általunk vizsgált GHRH antagonisták hatását az Alzheimer betegség különböző modelljeiben és a GHRH analógok *per se* kognitív effektusát prezentáló irodalmi adatokat. Ugyanis utóbbi, akut jelenség, teljesen független a betegség dinamikájára gyakorolt, általunk elsőként igazolt előnyös befolyástól, és akár kedvezőtlen is lehet rövid távon (Cohen, Paulsson et al. 2009; Banks, Morley et al. 2010; Sims-Robinson, Kim et al. 2010; Telegdy,

Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012). Az akut hatásnak a tengely összetettségéből fakadó ellentmondásos viszonyait jól tükrözi, hogy, míg a GHRH hatása károsnak tűnik, (Hallschmid, Wilhelm et al. 2011; Telegdy, Tanaka et al. 2011; Telegdy and Schally 2012) addig az IGF család kedvező befolyással bír a memória folyamatokra (Merriam, Schwartz et al. 2003; Vitiello, Moe et al. 2006; Chen, Stern et al. 2011; Baker, Barsness et al. 2012). Így további kísérletek szükségesek a memóriára illetve a proteotoxicitásra és „misfolding”-ra gyakorolt hatás szétválasztásához.

A citoprotektív apelin hatásai és azok mediációja

A ghrelinhez hasonlóan az apelin felfedezése is a „reverz farmakológia” erőfeszítésének köszönhető. A már korábban is ismert G-proteinhez kapcsolt APJ receptor (O'Dowd, Heiber et al. 1993) endogén ligandját az Apelin-36-ot borjúgyomorból izolálták először (Tatemoto, Hosoya et al. 1998). Ennek a prepro apelinnek a C-terminális 13–19 aminosavból álló fragmentumai a későbbi kísérletek során jóval hatékonyabbnak bizonyultak mint maga az anyamolekula (Tatemoto, Hosoya et al. 1998; Kawamata, Habata et al. 2001). Noha az apelin megtalálható az egész központi idegrendszerben, különösen nagy koncentrációban fejeződik ki a hipotalamuszban, a limbikus területeken és az agyfüggelékmirigyben (Cloughesy and Mischel 2011). A hipotalamuszban legnagyobb koncentrációban az SCN-ben és a PVN-ben található (De Mota, Lenkei et al. 2000; O'Carroll, Lolait et al. 2006), ami arra utal, hogy az apelin fontos szerepet tölthet be az endokrin, a homeosztatikuss és viselkedési folyamatok központi irányításában, illetve azok cirkadián vagy diurnális ritmusának meghatározásában. Az elmúlt évek vizsgálatai alapján emellett az apelin fontos citoprotektív és a sejtek megújulását serkentő hatással is bír (Cheng, Chen et al. 2012). Továbbá élettani adatok támasztják alá, hogy az apelin-13 fokozza a vízfelvételt és vérnyomás-szabályozó hatással bír befolyásolva a vazopresszin kibocsátást (De Mota, Lenkei et al. 2000; Lee, Cheng et al. 2000; Reaux, De Mota et al. 2001; Seyedabadi, Goodchild et al. 2002; Taheri, Murphy et al. 2002). Az apelin-13 piroglutamint tartalmazó derivátuma pedig a táplálékfelvétel szabályozója (Taheri, Murphy et al. 2002). Jelen kísérleteinkben elsőként vizsgáltuk az apelin-13 hatását a HAM tengelyre, valamint a hőszabályozásra. Továbbá, mivel a limbikus rendszer igen nagy koncentrációban tartalmazza az apelint és annak receptorát (De Mota, Lenkei et al. 2000), a peptid viselkedési hatásait és azok mediációját is górcső alá vettük.

Az apelin hatása az explorátoros viselkedésre

Az apelin-13-val való kezelés mind a keresztezett négyzetek mind az ágaskodások számát megemelte OF teszt során. A haloperidol gátolta, míg a szelektív D₁ antagonistá SCH 23390 előkezelés teljes mértékben kivédte az apelin-13 kiváltotta választ. A nitrogén monoxid szintáz (NOS) gátló nitro-L-arginin-metil-észter (L-NAME) szintén mérsékelte az apelin horizontális és vertikális lokomotoros aktivitásra gyakorolt hatását; Ugyanakkor CRH antagonistá α -helikális-CRH₉₋₄₁ hatástalannak bizonyult.

Az apelin hatása a HAM tengelyre

Apelin-13 erőteljesen serkentette a HAM tengelyt. A neuropeptid által kiváltott kortikoszteron választ az α -helikális-CRH₉₋₄₁ sikeresen kivédte. Ugyanakkor a nem szelektív dopamin antagonistá haloperidol és a L-NAME előkezelés hatástalannak bizonyult.

Az apelin hatása telemetriás rendszerben

A neuropeptid 10 μ g-os dózisban szignifikánsan emelte a maghőmérsékletet. A CRH antagonistá és az L-NAME előkezelés ezt a hatást nem befolyásolta. Ugyanakkor a COX gátló NAP két órával az apelin előkezelés után csökkentette az apelin hipertermiás hatását.

Az apelin anxiolitikus és tanulási hatásai

Az apelin fokozta a nyitott karban töltött időt és farmakológiai vizsgálataink azt is igazolták, hogy ezen szorongásoldó hatást az adrenerg, a dopaminerg és a szerotonerg rendszer közvetítette (Telegdy and Jaszberenyi 2014). A peptid passzív elhárítási tesztben vizsgálva szintén hatékonyan serkentette a memória konszolidációját, ismét adrenerg, dopaminerg és szerotonerg mediáció révén (Telegdy, Adamik et al. 2013).

A jelen kísérletek világosan tükrözik, hogy az apelin-13 mind a horizontális mind a vertikális lokomotoros aktivitást dózis függően fokozza. Lee és társai (Lee, Cheng et al. 2000) már korábban felvetették, hogy strukturális és eloszlási hasonlóságok vannak az apelin és az angiotensin II között. Eredményeink elsőként támasztották alá ezt a hipotézist funkcionális oldalról, hiszen az apelin és az angiotensin II motoros aktivációt kiváltó hatása igen hasonló (Braszkó, Kupryszewski et al. 1988). A haloperidol előkezelés hatékonysága a viselkedési válasz blokkolásában vetette fel, hogy a nigrosztriális rendszer, illetve olyan mezolimbikus struktúrák mint a nucleus accumbens vagy az amigdala közvetíthetik az apelinerg rendszer lokomotoros hatásait (Gysling and Wang 1983; Johnson and North 1992). Várakozásainkat alá is támasztotta az, hogy az SCH-23390 kivédte a viselkedési válasz minden aspektusát és D₁ receptorok

kizárólagos szerepére utal ezekben a folyamatokban. Ugyanakkor meg is erősítik azon kísérleti eredményeket, amelyek a D₁ receptorok ilyen irányú és kiemelkedően fontos szerepére utalnak az explorátoros viselkedések szabályozásában (Hoffman and Beninger 1985; Meyer, Cottrell et al. 1993). Az L-NAME is képes volt némiképp befolyásolni az apelin-13 viselkedési hatásait, igazolva azt, hogy számos esetben az apelin-13 hatása NO függő (Tatemoto, Takayama et al. 2001). Másrészt az apelin-13 nem gyakorolt statisztikailag jelentős hatást a spontán ambulátoros aktivitásra telemetriás kísérletek során. Ezen látszólagos ellentmondó hatás a fürkésző, felderítő és a spontán mozgásaktivitás adatai között egyre inkább megerősíteni látszik azt, hogy a két folyamat legfelső szabályozása más struktúrákhoz, és transzmitterekhez köthető (Diamant and de Wied 1991). A HAM tengelyre vonatkozó adatok megerősítik azon korábbi eredményeket (Taheri, Murphy et al. 2002), melyek szerint az apelin központi szerepet tölthet be a neuroendokrin szabályozási folyamatokban. CRH antagonisták előkezelés csökkentette a kortikoszteron válasz mértékét, de egyéb publikációk (Taheri, Murphy et al. 2002) által sugallt mediátorok (pl. AVP) szerepe nem zárható ki. Ugyanakkor a haloperidol előkezelés teljes mértékben hatástalan volt, ami arra utal, hogy fiziológiás körülmények között a dopaminerg stimuláció nem játszik szerepet a HAM tengely aktivációjában (Amar, Mandal et al. 1982; Bujdoso, Jaszberenyi et al. 2003). Ez a tény, valamint a viselkedési (1 µg) és az endokrin (10 µg), kísérletekben hatásosnak bizonyult koncentrációk közötti mintegy nagyságrendi különbség megerősíti azt a hipotézist, hogy az explorátoros viselkedés és a HAM tengely szabályozásában némely közös mediátor ellenére eltérő idegrendszeri pályák vesznek részt. Az a tény hogy a markáns HAM aktivációt az EPM tesztben szorongásoldásra utaló nyílt tér preferencia kísérte szintén arra utal, hogy az apelin eltérő szerepet tölt be a viselkedés szabályozásáért felelős mezolimbikus CRH neuronok, valamint az endokrin szabályozásban szerepet játszó PVN-béli CRH neuronok irányításában. Ez mindenképpen további vizsgálatok elvégzésére kell, hogy sarkalljon, hiszen felveti, hogy az apelin a stressz aktiváló CRHR₁ és a stressz-moduláló (stress-coping) CRHR₂ neuronok serkentésére egyaránt képes.

Kísérleteink egyúttal elsőként mutatták ki az apelin-13 arachidonsav kaszkád függő hipertermiás hatását, amelynek anyagi alapjául a hipotalamusz preoptikus régiójának sűrű apelinerg innervációja szolgálhat (Reaux, Gallatz et al. 2002). Ezen eredmények bizonyos viselkedési adatok magyarázatául is szolgálhatnak. Ugyanis a telemetriás rendszer által biztosított nyugalmi körülmények között a *set point* eltolódásából fakadó viselkedési

hőszabályozási, hőkonzerváló (összegömbölyödés) folyamatok értelemszerűen interferálnak a spontán lokomóció fokozódásával.

Kísérleteink ugyanakkor azt is igazolták, hogy az apelin-13 serkenti a tanulási folyamatokat és fokozza a memória konszolidációját passzív elhárítási tesztben. Ezen hatások tükrözhetik korábban bizonyított neuroprotektív hatását. Sejtkultúrákban az apelin az egér agykérgi neuronok programozott sejthalálát sikeresen gátolta (O'Donnell, Agrawal et al. 2007; Zeng, Yu et al. 2010), továbbá a hippocampális idegsejteket is sikeresen óvta meg az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorok közvetítette citotoxikus hatástól (O'Donnell, Agrawal et al. 2007).

Következtetések

Az orexigén neuropeptidek rendszere

Elsőként bizonyítottuk, mégpedig a központi támadáspontot és a mediációt (NPY) is igazolva, hogy az addig csupán táplálékfelvételt irányítónak vélt orexinek aktiválják a HAM tengelyt (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2001). A környezeti stresszorokra adott neuropeptid válaszok közül ma már az orexinékre, mint a CRH és vazopresszin családokkal egyenértékű szabályozóra tekinthetünk (Joels and Baram 2009). Ez korábbi dolgozatainkhoz hasonlóan (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 1998; Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2000) a stressz válasz kiváltó ingertől függő KIR-i szerveződéséhez és regulációjához nyújtott fontos adalékot.

Ugyanakkor részletesen feltártuk az orexinek viselkedési (Telegdy and Adamik 2002; Palotai, Telegdy et al. 2014; Palotai, Telegdy et al. 2014) és termoregulációs effektusainak (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2002) valamint a ghrelin - táplálékfelvételen messze túlmutató - széleskörű hatásainak mediációját (Jaszberenyi, Bujdoso et al. 2006) is, melyek révén az agytörzsi hálózatos aktivációs rendszer és az autonóm szabályozás terén betöltött szerepük megértéséhez járultunk hozzá. Az LC idegsejtek sejttestén végződő orexinerg aktiváció (Peyron, Tighe et al. 1998; Bourgin, Huitron-Resendiz et al. 2000), úgy tűnik noradrenerg projekciók révén (Sears, Fink et al. 2013; Soya, Shoji et al. 2013) képes a hippocampusz, (Loy, Koziell et al. 1980; Walling, Nutt et al. 2004) és az amigdala működését befolyásolni. Az amigdala szerepe az emóciók, a félelem és az érzelmileg motivált tanulás szabályozásában egyértelműen és

látványosan összekapcsolja kutatásaink két vonatkozását (Telegdy and Adamik 2002; Palotai, Telegdy et al. 2014; Palotai, Telegdy et al. 2014) és felveti, hogy az orexinek tanulási folyamatokat javító hatása elsősorban az amigdala aktivitásához köthető. Ezen eredményeink kontextusba helyezték az orexinek szorongásfokozó hatását és egyúttal az orexin pozitív rendszer általános aktivitást és éberséget szabályozó funkciójához (Nishino, Ripley et al. 2000; Piper, Upton et al. 2000) kapcsolták. Az utóbbi károsodásából fakadó narkolepsziás, katalepszias jelenségek (Kumar and Sagili 2014; Partinen, Kornum et al. 2014; Pizza, Peltola et al. 2014) kutatása egyre jelentősebb klinikai szereppel is bír (Sakurai 2007), hiszen úgy tűnik e neuron csoport öröklött diszfunkciója illetve toxikus, vagy autoimmun károsodása alapvető szereppel bírhat egyes hipnogén tudatzavarok (posztenkefalitiszes kóma, katalepszia, narkolepszia) patogenezisében (Nishino and Kanbayashi 2005; Lind, Ramelius et al. 2014).

A cirkadián szabályozásban szerepet játszó neuromedinek és RFamidok

Vizsgálataink elsőként mutatták ki, hogy az SCN-ből (Buijs and Kalsbeek 2001) felszabaduló neuropeptidek közül a neuromedin-S kapcsolatot teremthet cirkadián óránk működése valamint a HAM tengely, az autonóm és viselkedési folyamatok (Jaszberenyi, Bagosi et al. 2007), és - az RFamidok (ezeken belül elsősorban a kisszeptin) révén (Jaszberenyi, Bagosi et al. 2009; Csabafi, Jaszberenyi et al. 2013; Tanaka, Csabafi et al. 2013; Jaszberenyi, Bagosi et al. 2014) - a gonadotrop hormonok (GtH) között (Ojeda and Lomniczi 2014). Ezen folyamatok mediációjában természetesen az előbb tárgyalt orexigén neuropeptidek, de az AVP és a CRH is szerepet játszanak (Saper, Scammell et al. 2005). Kölcsönhatásaik vizsgálata, különös tekintettel a kisszeptinre (Csabafi, Jaszberenyi et al. 2013; Tanaka, Csabafi et al. 2013) gyümölcsöző további kutatásokra ad lehetőséget, melyek fényt deríthetnek olyan a stressz-válasszal és metabolikus szindrómával kapcsolódó, szinte népbetegségnek számító kórképek, mint a policisztás ovárium szindróma (PCOS) hátterére (Witchel and Tena-Sempere 2013).

A citoprotektív neuropeptidek hatásának vizsgálata

Nóvumként számolhattunk be az apelinek számos hormonális, autonóm és viselkedési hatásáról és feltártuk e folyamatok mediációját, mely eredmények azóta bevett adatoknak számítanak (Reaux-Le Goazigo, Alvear-Perez et al. 2007). A pozitív kognitív és anxiolitikus hatások vizsgálata további kutatásokat igényel, csakúgy, mint a GHRH és GnRH antagonisták előnyös mivoltának átfogóbb vizsgálata demencia modellekben. Utóbbi kísérleteink, mintegy összegzésképpen, legújabb és leghatékonyabb analógjainkkal egy bevett transzgénikus

egérmodell krónikus adataival tették teljessé az akut toxicitási és nem specifikus demencia modell adatokat. Így elsőként igazolták, hogy a GHRH antagonisták kedvezően befolyásolhatják az Alzheimer betegség lefolyásának dinamikáját.

További vizsgálatainkat ki kívánjuk terjeszteni a poszt-traumás demenciákra. Erre analógjaink, melyek nagy hatékonysággal jutnak át a vér-agy gáton (Jaeger, Banks et al. 2005), számos támadásponttal bírnak (Schally, Varga et al. 2008), igencsak alkalmasnak tűnnek. És bár eddig főként onkológiai szempontból értékeltük hatásukat (Schally, Varga et al. 2008; Jaszberenyi, Schally et al. 2013; Jaszberenyi, Schally et al. 2013; Rick, Abi-Chaker et al. 2013; Jaszberenyi, Rick et al. 2014), de mivel kezdeti eredményeink szerint (Banks, Morley et al. 2010; Telegdy, Tanaka et al. 2011; Jaszberenyi, Rick et al. 2012; Telegdy and Schally 2012; Telegdy and Schally 2012) kedvezően képesek befolyásolni a neurodegeneratív folyamatok patogenezisének különböző lépcsőit, így ilyen irányban is tovább kívánjuk bővíteni kutatásainkat.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban Telegdy Gyula és Andrew Viktor Schally Professzor uraknak szeretnék köszönetet mondani, akik biztosították azt a serkentő, kreatív szellemi környezetet, ami az eredményes kutatómunkához alapvetően szükséges. A Nobel-díjas Schally Professzor Úr kutatócsoportjának tagjaként egy rendkívül kompetitív kutatói látásmód megismerésére nyílt módomból. Szabó Gyula Professzor Úrnak szintén köszönettel tartozom, aki a PhD-m utáni időszakban helyet és részben anyagi forrásokat is biztosított kutatásaimhoz. A jelen dolgozat esetén külön hangsúlyoznám, hogy Telegdy Professzor Úr mentori támogatása nélkül egységes doktori munka kialakítására sem lett volna módomból. Kollégáim közül ki kell emelnem Bujdosó Erika, Dr Bagosi Zsolt, Dr Pataki Imre, Dr Csabafi Krisztina, Dr Rick Ferenc, Dr Szalontay Luca és Dr Norman Block segítségét. Az évek során technikai segítséget főként Luis Salgueiro, Irving Vidaurre, Roberto Perez, Ricardo Rincon, Arumugam Jayakumar, Balláné Aradán Csilla, Sárkány Szilvia és Kóczi Enikő nyújtottak munkámhoz.

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	42	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	42	441	547
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	0	0	0
rövid közlemény	---	0	0	0
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	42	---	441	547

V. További tudományos művek	4	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	4	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
Jelentés, guideline	---	0	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	0	---	0	0
--	---	-----	---	---

Összesített impakt faktor⁴	142,3	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	441	547
Hirsch index¹	12	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	0	---	---	---
a) Szerző⁴	---	0	0	0
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	0	0	0

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	14
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	6
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	72,6
Az utolsó tudományos fokozat/cím (Habilitált doktor) elnyerése utáni (2013 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	9
impakt faktor összege	33,7
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	0
Az utolsó 10 év (2005-2015) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	29
impakt faktor összeg	107,0
idézések száma	167
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	146 (26,69%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	466
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	0
idézettsége	0
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	1

Megjegyzések:

Az MTMT nem tudja szolgáltatni a kérelmezőnek kizárólag külföldi intézményből publikált folyóiratcikkeinek számát, összesített impaktfaktorát és független hivatkozásainak számát, valamint az ilyen közlemények első és utolsó szerzőre vonatkozó impaktfaktor összeget. Ezeket az adatokat a pályázónak kell összegyűjtenie és feltöltenie a Doktori Tanács elektronikus rendszerébe.

¹ a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben

⁴ a sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudományometriai adatok között tünteti fel az összesítés

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.

Jászberényi Miklós
Az MTMT által csatolt publikációs lista

(Az idézetek listázásánál a sorszám utáni * a függő idézeteket jelöli)

I. Folyóiratcikk

Szakkikk

1. Jászberényi M, Bujdosó E, Telegdy G
Effects of C-type natriuretic peptide on pituitary-adrenal activation in rats
NEUROREPORT 9: pp. 2601-2603. (1998)
IF: 2.591
Folyóiratcikk /Szakkikk /Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 2 Összesen: 7
 - 1 * Telegdy G et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 11: 3302-3306 (1999)
 - 2 * Jaszberenyi M et al LIFE SCIENCES 66: 1655-1661 (2000)
 - 3 Jahn H et al BRAIN RESEARCH 893: 21-28 (2001)
 - 4 Dumont Y et al PEPTIDES 25: 365-391 (2004)
 - 5 Bahrami S et al Critical Care Medicine 38: 161-166 (2010)
 - 6 Porzionato A et al International Review of Cell and Molecular Biology 280: 1-39 (2010)
 - 7 Koch A et al Critical Care 15: Paper R45. (2011)

2. Pataki I, Jászberényi M, Telegdy G
Hyperthermic effect of centrally administered natriuretic peptides in the rat.
PEPTIDES 20: pp. 193-197. (1999)
IF: 2.173
Folyóiratcikk /Szakkikk /Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 7 Összesen: 12
 - 1 * Pataki I et al PEPTIDES 21: 373-377 (2000)
 - 2 * Pataki I et al BMC NEUROSCIENCE 3: Paper 2. (2002)
 - 3 * JASZBERENYI M et al NEUROSCIENCE 129: 811-816 (2004)
 - 4 Yu YM et al PEPTIDES 25: 2257-2289 (2004)
 - 5 Miyoshi M et al JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 318: 1163-1170 (2006)
 - 6 * Telegdy G et al PEPTIDES 27: 2289-2294 (2006)
 - 7 * Telegdy G et al PEPTIDES 29: 1937-1942 (2008)
 - 8 Hrometz SL et al TOXICOLOGY LETTERS 206: 234-237 (2011)
 - 9 Aydin M et al NOBEL MEDICUS 8: 66-75 (2012)
 - 10 Andrzejewski C et al TRANSFUSION 52: 2310-2320 (2012)
 - 11 * Telegdy G et al Regulatory peptides 192: 24-29 (2014)
 - 12 * Jászberényi Miklós et al Regulatory peptides 188: 46-51 (2014)

3. Jászberényi M, Bujdosó E, Pataki I, Telegdy G
Effects of orexins on the hypothalamic-pituitary-adrenal system.
JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 12:(12) pp. 1174-1178. (2000)
IF: 2.598
Folyóiratcikk /Szakkikk /Tudományos
Független idéző: 139 Függő idéző: 7 Összesen: 146
 - 1 * Jaszberenyi M et al Journal of neuroendocrinology 12: 1174-1178 (2000)
 - 2 Samson WK et al American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology 281: R1140-R1145 (2001)
 - 3 Hungs M et al BIOESSAYS 23: 397-408 (2001)
 - 4 Ueta Y Journal of UOEH 23: 147-159 (2001)
 - 5 Overeem S et al JOURNAL OF CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY 18: 78-105 (2001)

dc_967_14

6	Beck B et al	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 286: 518-523 (2001)
7	Malendowicz LK et al	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE 7: 401-404 (2001)
8	* Bujdosó Erika	System 14: 221-224 (2001)
9	* Jaszberenyi M et al	JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 13: 438-441 (2001)
10	Zhu LL et al	NEUROREPORT 13: 1351-1353 (2002)
11	Follwell MJ et al	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON 545: 855-867 (2002)
12	Nishino S et al	PSYCHIATRY RESEARCH 110: 1-7 (2002)
13	Kok SW et al	JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 87: 5085-5091 (2002)
14	Vogel V et al	JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS 118: 89-96 (2002)
15	Szekely M et al	REGULATORY PEPTIDES 104: 47-53 (2002)
16	Kurose T et al	REGULATORY PEPTIDES 104: 145-151 (2002)
17	Kukkonen JP et al	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-CELL PHYSIOLOGY 283: C1567-C1591 (2002)
18	de Lecea L et al	NEUROPEPTIDES 36: 85-95 (2002)
19	Stricker-Krongrad A et al	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 296: 129-133 (2002)
20	Samson WK et al	Regulatory Peptides 104: 97-103 (2002)
21	Xu RW et al	ENDOCRINOLOGY 143: 4609-4619 (2002)
22	Kwok EH et al	DRUG NEWS AND PERSPECTIVES 15: 166-174 (2002)
23	Kirchgessner AL	ENDOCRINE REVIEWS 23: 1-15 (2002)
24	Beuckmann CT et al	JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE-JMM 80: 329-342 (2002)
25	Cluderay JE et al	REGULATORY PEPTIDES 104: 131-144 (2002)
26	Guan JL et al	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY 26: 1523-1532 (2002)
27	Guan J L et al	International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity 26: 1523-1532 (2002)
28	* Telegdy G et al	REGULATORY PEPTIDES 104: 105-110 (2002)
29	Smart D et al	PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 94: 51-61 (2002)
30	* Jaszberenyi M et al	REGULATORY PEPTIDES 104: 55-59 (2002)
31	Ciriello J et al	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 284: R1611-R1620 (2003)
32	Ciriello J et al	BRAIN RESEARCH 991: 84-95 (2003)
33	de Oliveira CVR et al	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY 284: H1369-H1377 (2003)
34	de Oliveira CV et al	BRAIN RESEARCH 986: 148-156 (2003)
35	Ciriello J et al	BRAIN RESEARCH 991: 133-141 (2003)
36	Salomon RM et al	BIOLOGICAL PSYCHIATRY 54: 96-104 (2003)
37	Selbach O et al	DRUG NEWS AND PERSPECTIVES 16: 669-681 (2003)
38	de Oliveira CV et al	BRAIN RESEARCH 978: 14-23 (2003)
39	Nishino Seiji et al	Sleep and Biological Rhythms 1: 43-54 (2003)
40	Garcia MC et al	FASEB JOURNAL 17: 1392-1400 (2003)
41	Brunton PJ et al	JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 15: 633-637 (2003)
42	Ciriello J et al	BRAIN RESEARCH 967: 123-131 (2003)
43	Ueta Y et al	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE 228: 1168-1174 (2003)
44	Hirose M et al	BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 13: 4497-4499 (2003)
45	Xu RW et al	NEUROENDOCRINOLOGY 77: 141-152 (2003)
46	Voisin T et al	CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES 60: 72-87 (2003)
47	Chen C et al	ENDOCRINE 22: 57-66 (2003)
48	Ferguson AV et al	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY 24: 141-150 (2003)
49	Taylor MM et al	American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 284: E13-E17 (2003)
50	Sakamoto F et al	REGULATORY PEPTIDES 118: 183-191 (2004)
51	Martins PJF et al	REGULATORY PEPTIDES 117: 155-158 (2004)

dc_967_14

- 52 Winsky-Sommerer Raphaëlle et al The Journal of neuroscience 24: 11439-11448 (2004)
- 53 Winsky-Sommerer R et al JOURNAL OF NEUROSCIENCE 24: 11439-11448 (2004)
- 54 Kiwaki K et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 286: E551-E559 (2004)
- 55 Lopez M et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 19: 2080-2088 (2004)
- 56 Jöhren O et al HORMONE AND METABOLIC RESEARCH 36: 370-375 (2004)
- 57 Boutrel B et al SLEEP 27: 1181-1194 (2004)
- 58 Boutrel Benjamin et al Hypocretin and brain reward function In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 59 Bourgin Patrice et al Hypocretin in Neuropsychiatric Disorders In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 60 Berridge Craig W et al Hypocretin/orexin in stress and arousal In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 61 Vittoz Nicole M et al Neuropsychopharmacology 31: 384-395 (2005)
- 62 López Miguel et al Hypocretins in endocrine regulation In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 63 Levine AS et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288: R1727-R1732 (2005)
- 64 Taheri Shahrads Neuroendocrine Role of the Orexins (Hypocretins) In: The Orexin/Hypocretin System, Springer, 2005.
- 65 Samson WK et al Sleep Medicine Reviews 9: 243-252 (2005)
- 66 Moreno G et al ENDOCRINE 26: 99-106 (2005)
- 67 Ford GK et al ENDOCRINOLOGY 146: 3724-3731 (2005)
- 68 Winsky-Sommerer R et al MOLECULAR NEUROBIOLOGY 32: 285-294 (2005)
- 69 Samson Willis K et al The hypocretins/orexins and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 70 Ueta Yoichi et al The Orexin/Hypocretin System and Stress and Emotion In: The Orexin/Hypocretin System, Springer, 2005.
- 71 Korczynski W et al JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 57: 17-42 (2006)
- 72 Singareddy R et al PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR 89: 650-655 (2006)
- 73 Kokare DM et al NEUROPHARMACOLOGY 50: 16-24 (2006)
- 74 D'Anna KL et al Journal of Neuroendocrinology 18: 553-566 (2006)
- 75 Vittoz Nicole M Hypocretin-dopamine Interactions: Implications for Behavior and Cognition, ProQuest, 2006.
- 76 Vittoz NM et al NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 31: 384-395 (2006)
- 77 Plazzi G et al Neurology 66: 1577-1579 (2006)
- 78 Spinazzi R et al PHARMACOLOGICAL REVIEWS 58: 46-57 (2006)
- 79 Bernier NJ GENERAL AND COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY 146: 45-55 (2006)
- 80 Nixon JP et al BEHAVIORAL AND BRAIN FUNCTIONS 3: Paper 28. (2007)
- 81 Smith PM et al JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 19: 7-13 (2007)
- 82 Rohleder N et al CURRENT OPINION IN CLINICAL NUTRITION AND METABOLIC CARE 10: 504-510 (2007)
- 83 Samson WK et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 292: R382-R387 (2007)
- 84 Ganjavi H et al JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES 19: 413-419 (2007)
- 85 Chang H et al NEUROSCIENCE RESEARCH 57: 462-466 (2007)
- 86 Herman J P et al Neurochemical Systems Regulating the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Springer, 2007.
- 87 Iwasa T et al JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 19: 732-738 (2007)
- 88 Boutrel B BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 154: 343-357 (2008)
- 89 Steckler T Handbook of Behavioral Neuroscience 17: 157-221 (2008)
- 90 Heinonen MV et al ACTA PHYSIOLOGICA 192: 471-485 (2008)
- 91 Ito N et al NEUROSCIENCE 157: 720-732 (2008)
- 92 Richards JK et al Psychopharmacology 199: 109-117 (2008)
- 93 D'Anna Kimberly L Neuroendocrine Regulation of Maternal Defense in Lactating Mice, ProQuest, 2008.

- 94 Rachalski Adeline et al The Journal of Neuroscience 29: 15575-15585 (2009)
- 95 Rachalski A et al JOURNAL OF NEUROSCIENCE 29: 15575-15585 (2009)
- 96 Carter M et al Hyperarousal and post-traumatic stress disorder: A role for the hypocretin system In: Post-Traumatic Stress Disorder: Basic Science and Clinical Practice, Springer, 2009.
- 97 Lovenberg Timothy W et al Method for identifying modulators of human orexin-2 receptor, Google Patents, 2009.
- 98 Nevsimalova S SLEEP MEDICINE REVIEWS 13: 169-180 (2009)
- 99 Acuna-Goycolea C et al JOURNAL OF NEUROSCIENCE 29: 1503-1513 (2009)
- 100 Samson Willis K F1000 biology reports 1: Paper 10.3410/B1-85. (2009)
- 101 Ciriello John et al J Pharmacol Exp Ther 334: 522-529 (2010)
- 102 Lopez M et al FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY 31: 113-127 (2010)
- 103 Weintraub A et al BRAIN RESEARCH 1343: 83-92 (2010)
- 104 Berridge CW et al BRAIN RESEARCH 1314: 91-102 (2010)
- 105 Kagerer SM et al ACTA PHYSIOLOGICA 198: 361-371 (2010)
- 106 D'Souza MS et al Current Topics in Behavioral Neurosciences 2010: 119-178 (2010)
- 107 Kuwaki T et al RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 174: 43-54 (2010)
- 108 Samson WK et al ACTA PHYSIOLOGICA 198: 313-324 (2010)
- 109 Li YH et al PSYCHOPHARMACOLOGIA 212: 251-265 (2010)
- 110 Martin-Fardon R et al BRAIN RESEARCH 1314: 145-161 (2010)
- 111 Sharf R et al BRAIN RESEARCH 1314: 130-138 (2010)
- 112 Silveyra P et al ACTA PHYSIOLOGICA 198: 355-360 (2010)
- 113 Mäkelä Kari Antero The Roles of Orexins on Sleep/wakefulness, Energy Homeostasis and Intestinal Secretion, University of Oulu, 2010.
- 114 Pavlidis M et al BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 225: 529-537 (2011)
- 115 Nevsimalova S et al European Journal of Paediatric Neurology 15: 320-325 (2011)
- 116 Peraïta-Adrados R et al Sleep Medicine 12: 24-27 (2011)
- 117 Pollmächer Thomas et al Endocrine abnormalities in narcolepsy In: Narcolepsy, Springer, 2011.
- 118 Novikova NS et al Neuroscience and Behavioral Physiology 41: 188-197 (2011)
- 119 Hata T et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 34: 816-826 (2011)
- 120 Kuwaki T AUTONOMIC NEUROSCIENCE-BASIC & CLINICAL 161: 20-27 (2011)
- 121 Zhou L et al Pharmaceuticals 4: 804-821 (2011)
- 122 Aguilera Greti Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation 7: 327-336 (2011)
- 123 Fenzl T et al BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 222: 43-50 (2011)
- 124 Hsiao YT et al BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 233: 224-231 (2012)
- 125 Nixon JP et al Handbook of Experimental Pharmacology 209: 77-109 (2012)
- 126 Kuwaki T et al VITAMINS AND HORMONES-ADVANCES IN RESEARCH AND APPLICATIONS 89: 135-158 (2012)
- 127 Johnson PL et al PROGRESS IN BRAIN RESEARCH 198: 133-161 (2012)
- 128 Shainidze KZ et al Advances in Neuroimmune Biology 3: 255-264 (2012)
- 129 Aguilera G et al FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY 33: 67-84 (2012)
- 130 Tsunematsu T et al VITAMINS AND HORMONES-ADVANCES IN RESEARCH AND APPLICATIONS 89: 19-33 (2012)
- 131 Kim AK et al FRONTIERS IN BEHAVIORAL NEUROSCIENCE 6: Paper 78. (2012)
- 132 Bruijnzeel AW NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS 36: 1418-1441 (2012)
- 133 Girault EM et al Brain Research 1527: 238-245 (2013)
- 134 Ciriello J et al Neuroscience 250: 599-613 (2013)
- 135 Ciriello J et al Neuroscience 255: 278-291 (2013)
- 136 Steiner MA et al Psychoneuroendocrinology 38: 560-571 (2013)
- 137 Pate AT et al American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology 305: R804-R810 (2013)
- 138 Srinivasan S et al Frontiers in Psychiatry 4: Paper Article 68. (2013)

- 139 Patel Ameera X et al Psychopharmacology 231: 3817-3828 Paper 10.1007/s00213-014-3520-7. (2014)
- 140 Shabani Mohammad et al Koimesh 15: Pe275-Pe281 (2014)
- 141 * Palotai Miklós et al Peptides 57: 129-34 Paper 10.1016/j.peptides.2014.05.003. (2014)
- 142 Yeoh Jiann Wei et al Frontiers in neuroscience 8: 36 Paper 10.3389/fnins.2014.00036. (2014)
- 143 Sanford Larry D et al Stress, Arousal, and Sleep In: Current Topics in Behavioral Neurosciences, Springer, 2014.
- 144 * Palotai Miklós et al Behavioural brain research 272: 1-7 (2014)
- 145 Chen Quanhui et al Medicinal research reviews 1: 1-46 Paper 10.1002/med.21326. (2014)
- 146 Li J et al British Journal of Pharmacology 171: 332-350 (2014)

4. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Telegdy G
Effects of brain natriuretic peptide on pituitary-adrenal activation in rats
LIFE SCIENCES 66:(17) pp. 1655-1661. (2000)

IF: 1.808

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 9 Összesen: 9

- 1 Eckert SM et al GENERAL AND COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY 130: 333-339 (2003)
- 2 Abdelalim EM et al PEPTIDES 27: 1886-1893 (2006)
- 3 Parissis JT et al HEART 94: 585-589 (2008)
- 4 Koizumi M et al CIRCULATION JOURNAL 73: 1055-1061 (2009)
- 5 Pervanidou P et al Brain Natriuretic Peptide (BNP) In: Encyclopedia of Stress, Elsevier, 2010.
- 6 Porzionato A et al INTERNATIONAL REVIEW OF CELL AND MOLECULAR BIOLOGY 280: 1-39 (2010)
- 7 Amir O et al STRESS-THE INTERNATIONAL JOURNAL ON THE BIOLOGY OF STRESS 13: 83-90 (2010)
- 8 Lindahl Andreas Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 908: Paper urn:nbn:se:uu:diva-198466. (2013)
- 9 Nyberg Christoffer et al Journal of neurosurgery 120: 599-604 (2014)

5. Pataki I, Adamik A, Jászberényi M, Mácsai M, Telegdy G
Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide induces hyperthermia in rats
NEUROPHARMACOLOGY 39:(7) pp. 1303-1308. (2000)

IF: 4.125

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 9 Függő idéző: 7 Összesen: 16

- 1 Gray SL et al ENDOCRINOLOGY 143: 3946-3954 (2002)
- 2 * Pataki I et al BMC Neuroscience 3: Paper 2. (2002)
- 3 * Pataki I et al REGULATORY PEPTIDES 115: 187-193 (2003)
- 4 * Adamik A et al NEUROPEPTIDES 38: 16-20 (2004)
- 5 Norrholm SD et al REGULATORY PEPTIDES 128: 33-41 (2005)
- 6 * Adamik A et al REGULATORY PEPTIDES 127: 55-62 (2005)
- 7 * Telegdy G et al Peptides 27: 2289-2294 (2006)
- 8 Tachibana T et al Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology 147: 156-164 (2007)
- 9 Kiss P et al General and Comparative Endocrinology 152: 225-230 (2007)
- 10 Rousseau K et al Neuroendocrinology 86: 165-174 (2007)
- 11 * Telegdy G et al Peptides 29: 1937-1942 (2008)
- 12 Seeliger Stephan et al AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY 177: 2563-2575 (2010)
- 13 Resch JM et al American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology 301: 1625-1634 (2011)
- 14 Lipták N et al Neuropeptides 46: 11-17 (2012)
- 15 Banki Eszter et al JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 54: 543-54 Paper 10.1007/s12031-014-0361-0. (2014)
- 16 * Telegdy G et al Regulatory peptides 192: 24-29 (2014)

6. Bujdoso E, Jaszberenyi M, Tomboly C, Toth G, Telegdy G
Effects of endomorphine-1 on open-field behaviour and on the hypothalamo-pituitary-adrenal system

ENDOCRINE 14:(2) pp. 221-224. (2001)

IF: 1.503

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 8 Függő idéző: 9 Összesen: 17

- 1 * Bujdoso E et al PEPTIDES 22: 1459-1463 (2001)
- 2 * Bujdosó Erika System 14: 221-224 (2001)
- 3 Bodnar RJ et al PEPTIDES 23: 2307-2365 (2002)
- 4 SPAMPINATO S et al EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 469: 89-95 (2003)
- 5 * BUJDOSO E et al HORMONES AND BEHAVIOR 43: 302-311 (2003)
- 6 LE GUEN S et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17: 2425-2437 (2003)
- 7 Kamei J et al EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 467: 219-222 (2003)
- 8 * BUJDOSO E et al NEUROSCIENCE 120: 261-268 (2003)
- 9 * JASZBERENYI M et al NEUROSCIENCE 129: 811-816 (2004)
- 10 Patti CL et al PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR 81: 923-927 (2005)
- 11 Mizoguchi H et al JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 317: 362-368 (2006)
- 12 * Bagosi Z et al NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 49: 665-668 (2006)
- 13 Al Absi M et al PSYCHOSOMATIC MEDICINE 70: 928-935 (2008)
- 14 * Bagosi Z et al NEUROCHEMICAL RESEARCH 34: 905-908 (2009)
- 15 Rotzinger S et al PEPTIDES 31: 736-756 (2010)
- 16 * Csabafi K et al PEPTIDES 32: 1656-1660 (2011)
- 17 * Csabafi K et al Behavioural Brain Research 241: 56-61 (2013)

7. Bujdoso E, Jaszberenyi M, Tomboly C, Toth G, Telegdy G
Behavioural and neuroendocrine actions of endorphine-2

PEPTIDES 22:(9) pp. 1459-1463. (2001)

IF: 2.137

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 22 Függő idéző: 6 Összesen: 28

- 1 * Bujdosó Erika System 14: 221-224 (2001)
- 2 Bodnar RJ et al PEPTIDES 23: 2307-2365 (2002)
- 3 * BUJDOSO E et al HORMONES AND BEHAVIOR 43: 302-311 (2003)
- 4 LE GUEN S et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17: 2425-2437 (2003)
- 5 KAMEI J et al EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 467: 219-222 (2003)
- 6 OSWALD LM et al PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY 29: 371-388 (2004)
- 7 YU YM et al PEPTIDES 25: 2257-2289 (2004)
- 8 SOMOGYVARI VIGH A et al EXPERIMENTAL BRAIN RESEARCH 156: 224-230 (2004)
- 9 OSWALD LM et al PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR 81: 339-358 (2004)
- 10 Patti CL et al PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR 81: 923-927 (2005)
- 11 Mangold DL et al BIOLOGICAL PSYCHIATRY 60: 850-855 (2006)
- 12 * Ronai AZ et al REGULATORY PEPTIDES 134: 54-60 (2006)
- 13 Sakurada S et al Endomorphins as Endogenous Peptides for mu-Opioid Receptor: Their Differences in the Pharmacological and Physiological Characters In: HANDBOOK OF BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES, Academic Press, 2006.
- 14 Mizoguchi H et al JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 317: 362-368 (2006)
- 15 * Bagosi Z et al NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 49: 665-668 (2006)
- 16 Fichna J et al NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 32: 813-821 (2007)
- 17 Chong RY et al Endogenous Opiates, Addiction, and the Stress Response In: Stress and Addiction, Elsevier, 2007.

- 18 Pan W et al PEPTIDES 28: 2411-2434 (2007)
- 19 Fichna J et al PHARMACOLOGICAL REVIEWS 59: 88-123 (2007)
- 20 * Bagosi Z et al NEUROCHEMICAL RESEARCH 34: 905-908 (2009)
- 21 Rotzinger S et al PEPTIDES 31: 736-756 (2010)
- 22 Gelman PL et al SALUD MENTAL 33: 257-272 (2010)
- 23 Correa JD et al LIFE SCIENCES 86: 951-956 (2010)
- 24 * Csabafi K et al PEPTIDES 32: 1656-1660 (2011)
- 25 Mizoguchi H et al Endomorphins In: Handbook of Biologically Active Peptides, Elsevier, 2013.
- 26 Han ZL et al BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 248: 51-56 (2013)
- 27 Brunetti L et al PEPTIDES 48: 83-88 (2013)
- 28 Pecina M et al NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 38: 639-646 (2013)

8. Jászberényi M, Bujdosó E, Telegdy G

The role of neuropeptide Y in the orexin-induced hypothalamo-pituitary adrenal activation

JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 13:(5) pp. 438-441. (2001)

IF: 2.580

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 39 Fügő idéző: 3 Összesen: 42

- 1 Lin YZ et al BRAIN RESEARCH BULLETIN 57: 619-622 (2002)
- 2 Kukkonen JP et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-CELL PHYSIOLOGY 283: C1567-C1591 (2002)
- 3 de Lecea L et al NEUROPEPTIDES 36: 85-95 (2002)
- 4 Beuckmann CT et al JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE-JMM 80: 329-342 (2002)
- 5 Taheri S et al ANNUAL REVIEW OF NEUROSCIENCE 25: 283-313 (2002)
- 6 * Jaszberenyi M et al REGULATORY PEPTIDES 104: 55-59 (2002)
- 7 Wieland HA et al EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY 269: 1128-1135 (2002)
- 8 Small CJ et al ENDOCRINOLOGY 144: 3225-3236 (2003)
- 9 Brunton PJ et al JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 15: 633-637 (2003)
- 10 Ueta Y et al EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE 228: 1168-1174 (2003)
- 11 Drapeau V et al PANMINERVA MEDICA 45: 189-195 (2003)
- 12 Matsumura K et al REGULATORY PEPTIDES 114: 79-86 (2003)
- 13 Voisin T et al CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES 60: 72-87 (2003)
- 14 Sakamoto F et al REGULATORY PEPTIDES 118: 183-191 (2004)
- 15 Johren O et al HORMONE AND METABOLIC RESEARCH 36: 370-375 (2004)
- 16 López Miguel et al Hypocretins in endocrine regulation In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 17 Levine AS et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 288: R1727-R1732 (2005)
- 18 Taheri Shahrads Neuroendocrine Role of the Orexins (Hypocretins) In: The Orexin/Hypocretin System, Springer, 2005.
- 19 Ueta Yoichi et al The Orexin/Hypocretin System and Stress and Emotion In: The Orexin/Hypocretin System, Springer, 2005.
- 20 Korczynski W et al Journal of Physiology and Pharmacology 57: 17-42 (2006)
- 21 Tilbrook AJ et al Frontiers in Neuroendocrinology 27: 285-307 (2006)
- 22 Brunton PJ et al Endocrinology 147: 3737-3745 (2006)
- 23 Spinazzi R et al Pharmacological Reviews 58: 46-57 (2006)
- 24 Kakui N et al Endocrinology 148: 2854-2862 (2007)
- 25 Rohleder N et al Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 10: 504-510 (2007)
- 26 Ito N et al Neuroscience 157: 720-732 (2008)
- 27 Ogasawara H et al Domestic Animal Endocrinology 35: 274-280 (2008)
- 28 Kodomari I et al Neurochemistry International 54: 222-228 (2009)
- 29 De Lecea L Acta Physiologica 198: 203-208 (2010)
- 30 López M et al Frontiers in Neuroendocrinology 31: 113-127 (2010)

- 31 Rashedi R et al Physiology and Pharmacology 13: 386-396 (2010)
- 32 Pollmächer
Thomas et al Endocrine abnormalities in narcolepsy In: Narcolepsy, Springer, 2011.
- 33 Novikova NS et al Neuroscience and Behavioral Physiology 41: 188-197 (2011)
- 34 Shainidze KZ et al Neuroscience and Behavioral Physiology 41: 213-221 (2011)
- 35 Kiyokawa M et al Journal of Medical Investigation 58: 11-18 (2011)
- 36 Aguilera Greti Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation 7: 327-336 (2011)
- 37 Gotter AL et al Pharmacological Reviews 64: 389-420 (2012)
- 38 Shainidze KZ et al Advances in Neuroimmune Biology 3: 255-264 (2012)
- 39 Aguilera G et al Frontiers in Neuroendocrinology 33: 67-84 (2012)
- 40 * Palotai Miklós et al Peptides 57: 129-134 Paper 10.1016/j.peptides.2014.05.003. (2014)
- 41 * Palotai Miklós et al Behavioural brain research 272: 1-7 (2014)
- 42 Li J et al British Journal of Pharmacology 171: 332-350 (2014)

9. Jászberényi M, Bujdosó E, Kiss E, Pataki I, Telegdy G
The role of NPY in the mediation of orexin-induced hypothermia
REGULATORY PEPTIDES 104: pp. 55-59. (2002)

IF: 3.205

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 22 Függő idéző: 2 Összesen: 24

- 1 Hillebrand JJG et al PEPTIDES 23: 2283-2306 (2002)
- 2 Volkoff H et al Brain Research 972: 90-109 (2003)
- 3 Solomon A et al Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria 24: 13-27 (2004)
- 4 Sakamoto F et al REGULATORY PEPTIDES 118: 183-191 (2004)
- 5 Szekely M et al FRONTIERS IN BIOSCIENCE 9: 2746-2763 (2004)
- 6 Yasuda T et al ENDOCRINOLOGY 146: 2744-2748 (2005)
- 7 Romanovsky AA et al FRONTIERS IN BIOSCIENCE 10: 2193-2216 (2005)
- 8 López Miguel et al Hypocretins in endocrine regulation In: Hypocretins, Springer, 2005.
- 9 España Rodrigo A et al Orexin and hypothalamic control of sleep and waking In: The Orexin/Hypocretin System, Springer, 2005.
- 10 Szekely M et al CURRENT PROTEIN AND PEPTIDE SCIENCE 6: 327-353 (2005)
- 11 Martynska L et al NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS 26: 289-292 (2005)
- 12 Fang Q et al PEPTIDES 27: 2207-2213 (2006)
- 13 Szekely M AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 291: R530-R532 (2006)
- 14 Lawrence AJ et al BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY 148: 752-759 (2006)
- 15 Conti B et al SCIENCE 314: 825-828 (2006)
- 16 Jinka TR et al PSYCHOPHARMACOLOGIA 209: 217-224 (2010)
- 17 Lopez M et al FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY 31: 113-127 (2010)
- 18 Coccurello R et al PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 127: 210-251 (2010)
- 19 Garcia-Luna C et al REGULATORY PEPTIDES 159: 54-60 (2010)
- 20 Shainidze KZ et al Neuroscience and Behavioral Physiology 41: 213-221 (2011)
- 21 Shin Young Oh et al Neuroscience letters 542: 17-20 (2013)
- 22 de Gortari P et al Differential Adaptations of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis Between Food Restriction and Anorexia In: Hypothyroidism - Influences and Treatments, InTech, 2014.
- 23 * Palotai Miklós et al Peptides 57: 129-134 (2014)

24 * Palotai Miklós et al Behavioural brain research 272: 1-7 (2014)

10. Bujdosó E, Jászberényi M, Gardi J, Földesi I, Telegdy G
The involvement of dopamine and nitric oxide in the endocrine and behavioural action of endomorphine-1.

NEUROSCIENCE 120: pp. 261-268. (2003)

IF: 3.601

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 5 Függő idéző: 4 Összesen: 9

- 1 * Jaszberenyi M et al NEUROSCIENCE 129: 811-816 (2004)
- 2 * Bagosi Z et al Neurochemical Research 31: 209-213 (2006)
- 3 * Bagosi Z et al Neurochemistry International 49: 665-668 (2006)
- 4 Fichna J et al Neuropsychopharmacology 32: 813-821 (2007)
- 5 Fichna J et al Pharmacological Reviews 59: 88-123 (2007)
- 6 Gelman P L et al Salud Mental 33: 179-196 (2010)
- 7 Gelman P L et al Salud Mental 33: 257-272 (2010)
- 8 * Jászberényi M et al Regulatory Peptides 188: 46-51 (2013)
- 9 Perlikowska R et al BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY 22: 4803-4809 (2014)

11. BUJDOSO E, JASZBERENYI M, FARKAS J, TOTH G, WOLLEMAN M, TELEGDY G
Behavioral and neuroendocrine actions of the Met-enkephalin related peptide MERF

HORMONES AND BEHAVIOR 43: pp. 302-311. (2003)

IF: 3.222

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 3 Függő idéző: 6 Összesen: 9

- 1 BODNAR RJ et al PEPTIDES 25: 2205-2256 (2004)
- 2 * WOLLEMAN M et al LIFE SCIENCES 75: 257-270 (2004)
- 3 Walthers EA et al GENERAL AND COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY 142: 364-370 (2005)
- 4 * Jaszberenyi M et al HORMONES AND BEHAVIOR 50: 266-273 (2006)
- 5 * Jaszberenyi M et al HORMONES AND BEHAVIOR 52: 631-639 (2007)
- 6 * Jászberényi M et al HORMONES AND BEHAVIOR 56: 24-34 (2009)
- 7 Bojnik E et al NEUROSCIENCE 178: 56-67 (2011)
- 8 * Csabafi K et al PEPTIDES 32: 1656-1660 (2011)
- 9 * Jaszberenyi M et al REGUL PEPTIDES 188: 46-51 (2014)

12. Pataki I, Adamik A, Jászberényi M, Mácsai M, Telegdy G
Involvement of transmitters in Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-induced hyperthermia

REGULATORY PEPTIDES 115: pp. 187-193. (2003)

IF: 2.235

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 4 Függő idéző: 5 Összesen: 9

- 1 * Adamik A et al REGULATORY PEPTIDES 127: 55-62 (2005)
- 2 * Telegdy G et al Peptides 27: 2289-2294 (2006)
- 3 Wiart Christophe Ethnopharmacology of Medicinal Plants: Asia and the Pacific 2: 57-153 (2007)
- 4 * Telegdy G et al Peptides 29: 1937-1942 (2008)
- 5 Guillot TS et al NEUROPEPTIDES 42: 423-434 (2008)
- 6 * Gyula Telegdy et al Neuroscience & Medicine 2: Paper 4273. (2011)
- 7 Liptak N et al NEUROPEPTIDES 46: 11-17 (2012)
- 8 Banki Eszter et al JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 54: 543-554 (2014)
- 9 * Telegdy G et al Regulatory peptides 192: 24-29 (2014)

13. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Telegdy G
Behavioral, neuroendocrine and thermoregulatory actions of apelin-13
NEUROSCIENCE 129:(3) pp. 811-816. (2004)

IF: 3.456

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 53 Függő idéző: 6 Összesen: 59

- 1 Ammer K Thermology International 15: 5-37 (2005)
- 2 Xie H et al REGULATORY PEPTIDES 134: 118-125 (2006)
- 3 Beltowski J MEDICAL SCIENCE MONITOR-INTERNATIONAL MEDICAL JOURNAL FOR EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH 12: RA112-RA119 (2006)
- 4 Charles CJ et al JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 189: 701-710 (2006)
- 5 * Jaszberenyi M et al HORMONES AND BEHAVIOR 50: 266-273 (2006)
- 6 O'Carroll AM et al JOURNAL OF MOLECULAR ENDOCRINOLOGY 36: 221-235 (2006)
- 7 Lee DK et al TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES 27: 190-194 (2006)
- 8 Tang SY et al PEPTIDES 28: 708-718 (2007)
- 9 Xie H et al APOPTOSIS 12: 247-254 (2007)
- 10 Goazigo ARL et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 292: E7-E15 (2007)
- 11 Ivanova IV et al EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY 92: 1037-1046 (2007)
- 12 Bradshaw D et al GENERAL AND COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY 150: 34-40 (2007)
- 13 Bai B et al Neuroscience Bulletin 23: 180-184 (2007)
- 14 Pérez Mayorga Maritza Rev. Med 15: 225-242 (2007)
- 15 * Jaszberenyi M et al HORMONES AND BEHAVIOR 52: 631-639 (2007)
- 16 Carpené C et al JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY 63: 359-373 (2007)
- 17 Kuba K et al CIRCULATION RESEARCH 101: E32-E42 (2007)
- 18 Tan C-B et al Chinese Pharmacological Bulletin 23: 981-984 (2007)
- 19 Charles CJ Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry 5: 1-10 (2007)
- 20 Boso M et al ARCHIVES OF MEDICAL RESEARCH 38: 70-74 (2007)
- 21 Vogel Hans Gerhard Cardiovascular Activity In: Drug Discovery and Evaluation, Springer, 2008.
- 22 Valle A et al JOURNAL OF NEUROENDOCRINOLOGY 20: 79-84 (2008)
- 23 Befort K et al ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1129: 175-184 (2008)
- 24 Gallo-Payet N et al Journal of Organ Dysfunction 4: 216-229 (2008)
- 25 Brown CH et al Progress in Brain Research 170: 219-228 (2008)
- 26 Charles CJ EXPERT OPINION IN DRUG DISCOVERY 3: 51-64 (2008)
- 27 Chandrasekaran B et al EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 10: 725-732 (2008)
- 28 Maguire JJ et al HYPERTENSION 54: 598-U296 (2009)
- 29 Iturrioz X et al Apelin and Vasopressin In: Cardiovascular Hormone Systems, Wiley-Blackwell, 2009.
- 30 Volkoff H et al PEPTIDES 30: 1434-1440 (2009)
- 31 * Miklos J et al HORMONES AND BEHAVIOR 56: 24-34 (2009)
- 32 Newson MJF et al JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 202: 123-129 (2009)
- 33 Quazi R et al CARDIOLOGY IN REVIEW 17: 283-286 (2009)
- 34 Foussal C et al FEBS LETTERS 584: 2363-2370 (2010)
- 35 Cui RR et al AMINO ACIDS 39: 1193-1200 (2010)
- 36 Yang YJ et al PEPTIDES 31: 2241-2246 (2010)
- 37 Mesmin C et al RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY 24: 2875-2884 (2010)
- 38 Yang GH et al ANIMAL REPRODUCTION SCIENCE 122: 367-374 (2010)
- 39 Flemstrom G et al ACTA PHYSIOLOGICA 201: 141-150 (2011)
- 40 Castan-Laurell I et al ENDOCRINE 40: 1-9 (2011)
- 41 Torres Dayami García et al Revista Finlay 1: 131-151 (2011)
- 42 Charles CJ EXPERT OPINION IN DRUG DISCOVERY 6: 633-644 (2011)

- 43 Lv SY et al PEPTIDES 33: 132-138 (2012)
- 44 Lv SY et al BRAIN RESEARCH BULLETIN 88: 574-580 (2012)
- 45 Alexiadou K et al Hormones 11: 444-450 (2012)
- 46 Gören K et al Journal of the Turkish German Gynecology Association 13: 27-31 (2012)
- 47 Lv SY et al PEPTIDES 37: 165-170 (2012)
- 48 Lv Shuangyu et al Sciencepaper Online 65: 01-08 Paper 4485939. (2012)
- 49 Pisarenko OI et al Biomeditsinskaya Khimiya 58: 702-711 (2012)
- 50 Pisarenko OI et al Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry 6: 55-60 (2012)
- 51 Hatzelmann T et al Regulatory Peptides 184: 6-13 (2013)
- 52 Iturrioz X et al Apelin In: Handbook of Biologically Active Peptides, Elsevier, 2013.
- 53 Japp Alan Gordon J Am Coll Cardiol. 52: 908-913 Paper 10.1016/j.jacc.2008.06.013. (2013)
- 54 * Telegdy G et al Peptides 39: 171-174 (2013)
- 55 Lv S-Y et al Peptides 44: 87-92 (2013)
- 56 Newson MJF et al Journal of Endocrinology 216: 99-109 (2013)
- 57 O'Carroll A-M et al Journal of Endocrinology 219: R13-R35 (2013)
- 58 * Jászberényi M et al REGULATORY PEPTIDES 188: 46-51 (2014)
- 59 * Telegdy Gyula et al Behavioural brain research 263: 198-202 (2014)

14. Bagosi Z, Jászberényi M, Bujdosó E, Szabó G, Telegdy G
The effects of endomorphins and diprotin A on striatal dopamine release induced by electrical stimulation – An in vitro superfusion study in rats
NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 49:(7) pp. 665-668. (2006)

IF: 3.159

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 8 Függő idéző: 2 Összesen: 10

- 1 Bodnar RJ PEPTIDES 28: 2435-2513 (2007)
- 2 Stevens CW et al BRAIN RESEARCH BULLETIN 71: 628-632 (2007)
- 3 Adachi YU et al NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 52: 384-391 (2008)
- 4 Lalley PM RESPIRATORY PHYSIOLOGY & NEUROBIOLOGY 164: 160-167 (2008)
- 5 Cordero OJ et al CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY 58: 1725-1749 (2009)
- 6 * Bagosi Z et al NEUROCHEMICAL RESEARCH 34: 905-908 (2009)
- 7 Kaneko K et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY 299: G799-G805 (2010)
- 8 Fichna J et al CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN 76: 77-81 (2010)
- 9 Cravezic A et al NEUROPHARMACOLOGY 61: 1229-1238 (2011)
- 10 * Jászberényi M et al Regulatory Peptides 188: 46-51 (2014)

15. Bagosi Z, Jaszberenyi M, Bujdoso E, Telegdy G
The effects of corticotropin-releasing factor and the urocortins on striatal dopamine release induced by electrical stimulation - An invitro superfusion study
NEUROCHEMICAL RESEARCH 31:(2) pp. 209-213. (2006)

IF: 2.139

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 5 Függő idéző: 2 Összesen: 7

- 1 Muramatsu T et al Pharmacology Biochemistry and Behavior 85: 435-440 (2006)
- 2 Abuirmeileh A et al European Journal of Neuroscience 26: 417-423 (2007)
- 3 * Bagosi Z et al Brain Research Bulletin 75: 15-17 (2008)
- 4 * Bagosi Z et al Neurochemical Research 34: 905-908 (2009)
- 5 George O et al PHYSIOLOGY AND BEHAVIOR 106: 58-64 (2012)
- 6 Sun Y et al Chinese Pharmacological Bulletin 29: 1325-1327 (2013)
- 7 Sotomayor-Zárate R et al Behavioural Brain Research 250: 206-210 (2013)

16. Jaszberenyi M, Bujdosó E, Bagosi Z, Telegdy G
Mediation of the behavioral, endocrine and thermoregulatory actions of ghrelin
HORMONES AND BEHAVIOR 50:(2) pp. 266-273. (2006)
IF: 3.789
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 33 Összesen: 33
 - 1 Fride Ester Biomedical Reviews 17: 23-42 (2006)
 - 2 Szentirmai E et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 292: R575-R585 (2007)
 - 3 Higgins SC et al ANNALS OF MEDICINE 39: 116-136 (2007)
 - 4 Muccioli G et al NEUROENDOCRINOLOGY 86: 147-164 (2007)
 - 5 Olszewski PK et al NEUROREPORT 18: 499-503 (2007)
 - 6 Aszalós Z Orvosi Hetilap 148: 723-730 (2007)
 - 7 Jerlhag Elisabet The cholinergic-dopaminergic reward link and addictive behaviours: special emphasis on ethanol and ghrelin, Inst of Neuroscience and Physiology, Dept of Pharmacology, 2007.
 - 8 Steckler T Handbook of Behavioral Neuroscience 17: 157-221 (2008)
 - 9 Teske JA et al NEUROENDOCRINOLOGY 87: 71-90 (2008)
 - 10 Kotz CM et al AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-REGULATORY INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY 294: R699-R710 (2008)
 - 11 Strasser F et al BRITISH JOURNAL OF CANCER 98: 300-308 (2008)
 - 12 Bosch G et al APPLIED ANIMAL BEHAVIOUR SCIENCE 121: 32-41 (2009)
 - 13 Caba M et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 30: 1697-1706 (2009)
 - 14 Nakahara K et al JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 207: 95-103 (2010)
 - 15 Morgado E et al HORMONES AND BEHAVIOR 58: 465-472 (2010)
 - 16 Szekely M et al Frontiers in Bioscience - Scholar 2 S: 1009-1046 (2010)
 - 17 Mahmoudi F et al Pharmaceutical Sciences 17: 49-56 (2011)
 - 18 Sangiao-Alvarellos S et al MOLECULAR AND CELLULAR ENDOCRINOLOGY 335: 177-188 (2011)
 - 19 Healy JE et al HORMONES AND BEHAVIOR 59: 512-519 (2011)
 - 20 Mahmoudi F et al IRANIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH 10: 627-632 (2011)
 - 21 Szentirmai E PLOS ONE 7: Paper e41172. (2012)
 - 22 Tokizawa K et al CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL 29: 736-746 (2012)
 - 23 Merkestein M et al OBESITY 20: 963-971 (2012)
 - 24 Szentirmai Éva et al Ghrelin Regulation of Sleep, Circadian Clock, and Body Temperature In: Ghrelin in Health and Disease, Springer, 2012.
 - 25 Esposito M et al EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 35: 233-243 (2012)
 - 26 Florant GL et al JOURNAL OF COMPARATIVE PHYSIOLOGY B-BIOCHEMICAL, SYSTEMIC, AND ENVIRONMENTAL PHYSIOLOGY 182: 451-467 (2012)
 - 27 Babri S et al Neuropeptides 47: 355-360 (2013)
 - 28 V dos Santos Vanessa et al Current pharmaceutical design 19: 6773-6790 (2013)
 - 29 Forsythe P et al CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES 70: 55-69 (2013)
 - 30 Szentirmai Éva et al Ghrelin and Sleep Regulation In: Central Functions of the Ghrelin Receptor, Springer, 2014.
 - 31 Gahete MD et al Journal of Endocrinology 220: R1-R24 (2014)
 - 32 Hansson C et al Neuropharmacology 79: 498-505 (2014)
 - 33 Borre Yuliya E et al The impact of microbiota on brain and behavior In: Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease, Springer, 2014.
17. Jaszberenyi M, Bagosi Z, Thurzo B, Foldesi I, Telegdy G
Endocrine and behavioral effects of neuromedin S
HORMONES AND BEHAVIOR 52:(5) pp. 631-639. (2007)
IF: 3.401
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 18 Függő idéző: 2 Összesen: 20

- 1 Ohmura Y et al Behavioural Brain Research 198: 429-433 (2009)
- 2 Singewald G M et al Stress 12: 58-69 (2009)
- 3 Yayou K et al General and Comparative Endocrinology 163: 324-328 (2009)
- 4 Mitchell J et al British Journal of Pharmacology 158: 87-103 (2009)
- 5 * Jászberényi M et al Hormones and Behavior 56: 24-34 (2009)
- 6 McGowan B M C et al Diabetes, Obesity and Metabolism 12: 1090-1096 (2010)
- 7 Atsuchi K et al Hormone and Metabolic Research 42: 535-538 (2010)
- 8 Tachibana T et al Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology 157: 63-67 (2010)
- 9 Viviani D et al Neuropharmacology 58: 62-68 (2010)
- 10 Yang G et al Animal Reproduction Science 122: 367-374 (2010)
- 11 Sakamoto T et al Peptides 32: 1020-1026 (2011)
- 12 Zhang Y et al Current Pharmaceutical Design 17: 2626-2631 (2011)
- 13 Traslaviña G A A et al Brain Research 1421: 11-19 (2011)
- 14 Yayou K JARQ-JAPAN AGRICULTURAL RESEARCH QUARTERLY 46: 27-34 (2012)
- 15 Yang G et al Research in Veterinary Science 92: 180-186 (2012)
- 16 Traslavina G A A et al ENDOCRINOLOGY 153: 4838-4848 (2012)
- 17 Malendowicz L K et al FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 3: Paper 156. (2012)
- 18 Nixon J P et al Neuropeptides controlling energy balance: Orexins and neuromedins In: Handbook of Experimental Pharmacology, Springer, 2012.
- 19 Malendowicz L K et al Neuromedins U/S In: Handbook of Biologically Active Peptides, Elsevier Inc., 2013.
- 20 * Jászberényi M et al Regulatory Peptides 188: 46-51 (2014)

18. Bagosi Z, Jászberényi M, Szabó G, Telegdy G
The effects of CRF and the urocortins on [3H]GABA release from the rat amygdala—An in vitro superfusion study

BRAIN RESEARCH BULLETIN 75: pp. 15-17. (2008)

IF: 2.281

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 10 Függő idéző: 2 Összesen: 12

- 1 Clapp P et al ALCOHOL RESEARCH & HEALTH 31: 310-339 (2008)
- 2 Treweek JB et al JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY 512: 323-335 (2009)
- 3 Bourbia N et al Journal of Pain 11: 1461-1471 (2010)
- 4 Takahashi C et al PEPTIDES 32: 2384-2393 (2011)
- 5 Jaferi A et al Synapse 65: 8-20 (2011)
- 6 Laryea Gloria et al Behavioral sciences 2: 135-171 (2012)
- 7 Gafford GM et al PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 109: 16330-16335 (2012)
- 8 Vinkers CH et al PSYCHOPHARMACOLOGIA 219: 897-908 (2012)
- 9 * Bagosi Z et al NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 60: 350-354 (2012)
- 10 Skórzewska Anna et al Pharmacology Biochemistry and Behavior 129: 34-44 Paper doi:10.1016/j.pbb.2014.11.020. (2014)
- 11 * Jászberényi M et al Regulatory Peptides 188: 46-51 (2014)
- 12 Douma TN et al Neuropharmacology 79: 66-74 (2014)

19. Bagosi Z, Jaszberenyi M, Telegdy G
The Effects of Endomorphins on Striatal [H-3]Gaba Release Induced byElectrical

Stimulation: An In vitro Superfusion Study in Rats

NEUROCHEMICAL RESEARCH 34:(5) pp. 905-908. (2009)

IF: 2.722

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 3 Összesen: 3

- 1 Bodnar RJ PEPTIDES 31: 2325-2359 (2010)
- 2 Filer CN JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS 53: 120-129 (2010)
- 3 Ahn Ji Hyeon et al Food Science and Biotechnology 23: 1683-1688 (2014)

20. Jászberényi M, Bagosi Z, Thurzó B, Földesi I, Szabó G, Telegdy G

Endocrine, behavioral and autonomic effects of neuropeptide AF

HORMONES AND BEHAVIOR 56:(1) pp. 24-34. (2009)

IF: 3.770

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 4 Függő idéző: 3 Összesen: 7

- 1 Newmyer B A et al Behavioural Brain Research 219: 351-353 (2011)
- 2 Anderson G M Open Neuroendocrinology Journal 4: 51-63 (2011)
- 3 De Jesús-Burgos M et al Pharmacology Biochemistry and Behavior 101: 369-378 (2012)
- 4 * Csabafi K et al Behavioural Brain Research 241: 56-61 (2013)
- 5 * Palotai Miklós et al Behavioural brain research 274: 264-269 (2014)
- 6 Lénárd László et al Behavioural brain research 275: 101-106 (2014)
- 7 * Jászberényi Miklós et al REGULATORY PEPTIDES 188: 46-51 (2014)

21. Csabafi K, Jaszberenyi M, Bagosi Z, Toth G, Wollemann M, Telegdy G

The action of a synthetic derivative of Met(5)-enkephalin-Arg(6)-Phe(7) on behavioral and endocrine responses

PEPTIDES 32:(8) pp. 1656-1660. (2011)

IF: 2.434

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

- 1 Bodnar RJ PEPTIDES 38: 463-522 (2012)

22. Bagosi Z, Csabafi K, Jaszberenyi M, Telegdy G

The effects of corticotropin-releasing factor and the urocortins on hypothalamic gamma-amino butyric acid release - The impacts on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 60:(4) pp. 350-354. (2012)

IF: 2.659

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 3 Összesen: 3

- 1 Laryea Gloria et al Behavioral sciences 2: 135-171 (2012)
- 2 Morava E et al NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS 37: 668-680 (2013)
- 3 Kumar A et al Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences 5: 91-97 (2013)

23. 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-US 4:(11) pp. 755-767. (2012)

IF: 4.696

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 3 Függő idéző: 3 Összesen: 6

- 1 * Szepeshazi Karoly et al Oncotarget 4: 751-760 Paper 23744510. (2013)
- 2 * Jaszberenyi Miklos et al Targeted oncology 8: 281-290 (2013)

- 3 Liao Fan et al BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY In Press: Paper S0889159114004577. (2014)
 - 4 Arámburo Carlos et al General and comparative endocrinology 203: 35-42 Paper 10.1016/j.ygcen.2014.04.035. (2014)
 - 5 * Szalontay Luca et al Cell Cycle 13: 2790-2797 (2014)
 - 6 Stefanova NA et al CELL CYCLE 13: 898-909 (2014)
24. Szepeshazi K, Schally AV, Keller G, Block NL, Benten D, Halmos G, Szalontay L, Vidaurre I, Jaszberenyi M, Rick FG
 Receptor-targeted therapy of human experimental urinary bladder cancers with cytotoxic LH-RH analog AN-152 (AEZS-108)
ONCOTARGET 3:(7) pp. 686-699. (2012)
 IF: 6.636
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 5 Függő idéző: 7 Összesen: 12
- 1 * Perez R et al Oncotarget 3: 988-997 (2012)
 - 2 * Rick FG et al Cell Cycle 11: 4203-4210 (2012)
 - 3 Leontieva OV et al Aging 4: 899-916 (2012)
 - 4 * Ziegler CG et al Molecular and Cellular Endocrinology 371: 189-194 (2013)
 - 5 * Jaszberenyi M et al Oncotarget 4: 422-432 (2013)
 - 6 * Szepeshazi K et al Oncotarget 4: 751-760 (2013)
 - 7 Peng Yuan et al Cellular signalling 26: 2782-2792 (2014)
 - 8 Xiong Dongmei et al Experimental and molecular pathology 96: 411-421 (2014)
 - 9 Curtis Kelly K et al Cancer chemotherapy and pharmacology 73: 931-941 (2014)
 - 10 Montagnani Marelli Marina et al International journal of oncology 46: 243-253 Paper 10.3892/ijo.2014.2730. (2014)
 - 11 * Jaszberenyi M et al Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 111: 781-786 (2014)
 - 12 * Popovics Petra et al Oncotarget 5: 4567-4578 (2014)
25. Bagosi Z, Csabafi K, Palotai M, Jaszberenyi M, Foldesi I, Gardi J, Szabo G, Telegdy G
 The interaction of Urocortin II and Urocortin III with amygdalar and hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF)--reflections on the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.
NEUROPEPTIDES 47:(5) pp. 333-338. (2013)
 IF: 2.546
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
- 1 al'Absi M et al PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY 49: 253-259 (2014)
26. Csabafi K, Jászberényi M, Bagosi Z, Lipták N, Telegdy G
 Effects of kisspeptin-13 on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thermoregulation, anxiety and locomotor activity in rats
BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 241:(1) pp. 56-61. (2013)
 IF: 3.391
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 4 Függő idéző: 2 Összesen: 6
- 1 Rance NE et al Frontiers in Neuroendocrinology 34: 211-227 (2013)
 - 2 * Jászberényi M et al Regulatory Peptides 188: 46-51 (2013)
 - 3 Chilumuri Amrutha et al ISRN Neuroscience 2013: Paper 253210. (2013)
 - 4 Ogawa Satoshi et al Proceedings of the National Academy of Sciences 111: 3841-3846 (2014)
 - 5 Di Giorgio Noelia P et al ENDOCRINOLOGY 155: 1033-1044 (2014)
 - 6 * Palotai Miklós et al Behavioural brain research 274: 264-269 (2014)

27. Jaszberenyi M, Schally AV, Block NL, Zarandi M, Cai R-Z, Vidaurre I, Szalontay L, Jayakumar AR, Rick FG
Suppression of the proliferation of human U-87 MG glioblastoma cells by new antagonists of growth hormone-releasing hormone in vivo and in vitro
TARGETED ONCOLOGY 8:(4) pp. 281-290. (2013)
IF: 3.458
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 5 Összesen: 5
 - 1 * Jaszberenyi Miklos et al Oncotarget 4: 422-32 (2013)
 - 2 * Szalontay Luca et al Cell Cycle 13: 2790-2797 (2014)
 - 3 * Jaszberenyi Miklos et al Proceedings of the National Academy of Sciences 111: 781-786 (2014)
 - 4 * Popovics Petra et al World J Clin Urol 3: 184-194 (2014)
 - 5 * Mezey Géza et al JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY 140: 1641-1649 Paper 10.1007/s00432-014-1716-1. (2014)
28. Jaszberenyi M, Schally AV, Block NL, Nadji M, Vidaurre I, Szalontay L, Rick FG
Inhibition of U-87 MG glioblastoma by AN-152 (AEZS-108), a targeted cytotoxic analog of luteinizing hormone-releasing hormone.
ONCOTARGET 4:(3) pp. 422-432. (2013)
IF: 6.627
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 3 Összesen: 5
 - 1 * Szepeshazi Karoly et al Oncotarget 4: 751-60 Paper 23744510. (2013)
 - 2 Friesen C et al CELL CYCLE 13: 1560-1570 (2014)
 - 3 * Jaszberenyi M et al Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 111: 781-786 (2014)
 - 4 * Popovics Petra et al Oncotarget 5: 4567-78 Paper 24994120. (2014)
 - 5 Montagnani Marelli Marina et al INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 46: 243-253 (2015)
29. Jaszberenyi M, Bagosi Z, Csabafi K, Palotai M, Telegdy G
The actions of neuropeptide SF on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and behavior in rats.
REGULATORY PEPTIDES 188C: pp. 46-51. (2013)
IF: 2.014
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1
 - 1 * Palotai Miklós et al BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 274: 264-269 (2014)
30. Palotai M, Bagosi Z, Jaszberenyi M, Csabafi K, Dochnal R, Manczinger M, Telegdy G, Szabo G
Ghrelin amplifies the nicotine-induced dopamine release in the rat striatum.
NEUROCHEMISTRY INTERNATIONAL 63:(4) pp. 239-243. (2013)
IF: 2.650
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4
 - 1 Labarthe Alexandra et al FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 5: 163 Paper 10.3389/fendo.2014.00163. (2014)
 - 2 al'Absi Mustafa et al Psychoneuroendocrinology 49: 253-259 (2014)
 - 3 Quarta Davide et al European Journal of Pharmaceutical Sciences 57: 2-10 (2014)
 - 4 Wittekind Dirk Alexander et al PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY 52: 176-194 (2015)
31. Palotai M, Bagosi Z, Jaszberenyi M, Csabafi K, Dochnal R, Manczinger M, Telegdy G, Szabo G

Ghrelin and Nicotine Stimulate Equally the Dopamine Release in the Rat Amygdala.

NEUROCHEMICAL RESEARCH 38:(10) pp. 1989-1995. (2013)

IF: 2.551

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

- 1 Schuette Lindsey M et al Journal of Behavioral and Brain Science 2013: 60-64 Paper 10.1097/WNR.0000000000000047. (2013)
- 2 al'Absi Mustafa et al Psychoneuroendocrinology 49: 253-259 (2014)

32. Rick FG, Abi-Chaker A, Szalontay L, Perez R, Jaszberenyi M, Jayakumar AR, Shamaladevi N, Szepeshazi K, Vidaurre I, Halmos G, Krishan A, Block NL, Schally AV
Shrinkage of experimental benign prostatic hyperplasia and reduction of prostatic cell volume by a gastrin-releasing peptide antagonist.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 110:(7) pp. 2617-2622. (2013)

IF: 9.809

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 7 Függő idéző: 5 Összesen: 12

- 1 * Rick FG et al Expert Opinion on Pharmacotherapy 14: 2237-2247 (2013)
- 2 * Szepeshazi K et al ONCOTARGET 4: 751-760 (2013)
- 3 Prajapati Akhilesh et al Experimental Biology and Medicine 239: 829-841 Paper 10.1177/1535370214536118. (2014)
- 4 Jayakumar Arumugam R et al Journal of neurotrauma 31: 1249-1257 Paper 10.1089/neu.2013.3169. (2014)
- 5 Jayakumar Arumugam R et al Journal of neurochemistry 131: 333-347 (2014)
- 6 Körner M et al Prostate 74: 217-224 (2014)
- 7 Ischia Joseph et al BJU INTERNATIONAL 113: 40-47 (2014)
- 8 Jayakumar Arumugam R et al JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY 128: 890-903 (2014)
- 9 Bechis Seth K et al The Journal of urology 192: 16-23 (2014)
- 10 * Popovics Petra et al World J Clin Urol 3: 184-194 (2014)
- 11 * Popovics Petra et al ONCOTARGET 5: 4567-4578 (2014)
- 12 * Siejka A et al Hormone and Metabolic Research 46: 21-26 (2014)

33. Telegdy G, Adamik A, Jászberényi M
Involvement of neurotransmitters in the action of apelin-13 on passive avoidance learning in mice

PEPTIDES 39: pp. 171-174. (2013)

IF: 2.614

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 4 Függő idéző: 2 Összesen: 6

- 1 Knauf C et al Hormone and Metabolic Research 45: 928-934 (2013)
- 2 * Telegdy Gyula et al Behavioural brain research 243: 300-305 (2013)
- 3 O'Carroll Anne-Marie et al Journal of Endocrinology 219: R13-R35 (2013)
- 4 Bodnar Richard J Peptides 62: 67-136 (2014)
- 5 Han Ren-wen et al PEPTIDES 62c: 155-158 Paper doi: 10.1016/j.peptides.2014.10.003. (2014)
- 6 * Telegdy Gyula et al Behavioural brain research 263: 198-202 (2014)

34. Bagosi Z, Csabafi K, Palotai M, Jaszberenyi M, Foldesi I, Gardi J, Szabo G, Telegdy G
The effect of urocortin I on the hypothalamic ACTH secretagogues and its impact on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

NEUROPEPTIDES 48:(1) pp. 15-20. (2014)

IF: 2.546*

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

35. Cai R, Schally AV, Cui T, Szalontay L, Halmos G, Sha W, Kovacs M, Jaszberenyi M, He J, Rick FG, Popovics P, Kanashiro-Takeuchi R, Hare JM, Block NL, Zarandi M
Synthesis of new potent agonistic analogs of growth hormone-releasing hormone (GHRH) and evaluation of their endocrine and cardiac activities.
PEPTIDES 52C: pp. 104-112. (2014)
IF: 2.614*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 3 Összesen: 4
 - 1 * Florea Victoria PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 111: 17260-17265 (2014)
 - 2 Thevis Mario et al Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 101: 66-83 Paper 10.1016/j.jpba.2014.05.020. (2014)
 - 3 * Szalontay Luca Cell Cycle 13: 2790-2797 (2014)
 - 4 * Czikora Istvan FRONTIERS IN PHYSIOLOGY 5: 259 (2014)

36. Jaszberenyi M, Rick FG, Popovics P, Block NL, Zarandi M, Cai RZ, Vidaurre I, Szalontay L, Jayakumar AR, Schally AV
Potentiation of cytotoxic chemotherapy by growth hormone-releasing hormone agonists.
PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 111:(2) pp. 781-786. (2014)
IF: 9.809*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

37. Palotai M, Kiss E, Bagosi Z, Jászberényi M, Tóth G, Váradi G, Telegdy G
Interleukin-1 β (187-207)-Induced Hyperthermia is Inhibited by Interleukin-1 β (193-195) in Rats
NEUROCHEMICAL RESEARCH 39:(2) pp. 254-258. (2014)
IF: 2.551*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

38. Palotai M, Telegdy G, Jaszberenyi M
Orexin A-induced anxiety-like behavior is mediated through GABA-ergic, alpha- and beta-adrenergic neurotransmissions in mice.
PEPTIDES 57: pp. 129-134. (2014)
IF: 2.614*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

39. Palotai M, Telegdy G, Ekwerike A, Jaszberenyi M
The action of orexin B on passive avoidance learning. Involvement of neurotransmitters.
BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 272: pp. 1-7. (2014)
IF: 3.391*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

40. Palotai M, Telegdy G, Tanaka M, Bagosi Z, Jaszberenyi M
Neuropeptide AF induces anxiety-like and antidepressant-like behavior in mice.
BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 274: pp. 264-269. (2014)
IF: 3.391*
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

41. Telegdy G, Jaszberenyi M

Transmitter mediation of the anxiolytic action of apelin-13 in male mice.

BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 263: pp. 198-202. (2014)

IF: 3.391*

Folyóíratcikk /Szakcikk /Tudományos

42. Telegdy G, Foris L, Jaszberenyi M

Urocortin 3 administration impairs fear motivated learning in mice is mediated by transmitters.

BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH 270C: pp. 326-329. (2014)

IF: 3.391*

Folyóíratcikk /Szakcikk /Tudományos

V. További tudományos művek

Oltalmi formák

USA szabadalom

1. Schally A V, Block N L, Jaszberenyi M, Zarandi M, Ren-Zhi Cai

Beneficial effects of novel antagonists of GHRH in different models of Alzheimer's disease

Lajstromszám: PCT/US13/48381

Benyújtás éve: 2013.

Benyújtás száma: 16180802.

Közzététel éve: 2013

Benyújtás helye: Amerikai Egyesült Államok

Oltalmi formák /USA szabadalom /Tudományos

2. Schally A V, Block N L, Jaszberenyia M, Zarandi M, Ren-Zhi Cai

Methods for treating cancer with GHRH agonists

Lajstromszám: 61/920/701

Benyújtás éve: 2014.

Közzététel éve: 2014

Oltalmi formák /USA szabadalom /Tudományos

Disszertáció

PhD

3. Jászberényi M

Role of activatory and inhibitory neuropeptides in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal system

Benyújtás éve: 2003. 2003.

Disszertáció /PhD /Tudományos

Habilitációs anyag

4. Jászberényi M

Effect of hypothalamic neuropeptides on cognitive processes and the progress of Alzheimer's disease

50 p. Benyújtás éve: 2013. Védés éve: 2013.

Témavezető(k): Prof Dr Telegdy Gyula.

2013.

Disszertáció /Habilitációs anyag /Tudományos