

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A stresszválasz és a hangulatzavarok  
hátterében álló neuropeptiderg  
mechanizmusok vizsgálata rágcsáló  
modellekben**

Dr. Gaszner Balázs



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Anatómiai Intézet

2023

## Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	3
Célkitűzések.....	5
Anyagok és módszerek .....	7
Eredmények és következtetések .....	11
Új tudományos eredmények összegzése.....	14
Az értekezés alapját képező lektorált publikációk listája.....	15
A pályázó jelen értekezéshez fel nem használt lektorált tudományos publikációinak listája...	17
A pályázó tudományometriai adatainak összefoglalása.....	22
Köszönetnyilvánítás.....	26
Támogatók.....	27
Rövidítések jegyzéke.....	28

## Bevezetés

A szervezet belső egyensúlyának fenntartása érdekében a külvilágból érkező valós, vagy annak vélt fenyegetésekre, a stresszorokra, összetett viselkedési és élettani változásokban megnyilvánuló választ ad, melyet stressznek nevezünk. A szervezetet ért külső hatások egyazon szervezeten belül eltérő választ válthatnak ki, és ugyanazon stresszor hatása is eltérő lehet. Mindez arra utal, hogy a stresszadaptációt számos külső és belső tényező befolyásolja. E faktorok közül sokat nem ismerünk, vagy nem vagyunk tisztában azzal, hogy milyen szerepet játszanak a stresszadaptációban, illetve annak zavaraihoz. Ezért, munkánk során számos tényező hatását vizsgáltuk, hogy megértsük, miként járulhatnak hozzá ezek a stresszadaptációhoz, és annak zavaraihoz.

A stresszválasz gépezetének összetettsége teszi lehetővé az adaptáció változatosságát. A stresszválaszban résztvevő hírvivők, és azok receptorainak működése az őket kódoló gének szerkezetétől és működésétől függ. A génmódosított egértörzsek ezért lehetőséget adnak arra, hogy megvizsgáljuk az adott manipulált gén illetve annak fehérjeterméke jelentőségét, esetünkben például a stresszadaptációban. Munkánk során hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polypeptid (PACAP) génre homozigóta knockout (KO) vagy heterozigóta (HZ) mutáns valamint a tranziens receptor potenciál ankirin 1 (Trpa1) hibás génjét hordozó egértörzsekben végeztünk vizsgálatokat, és vad típusú (WT) állatokkal vetettük össze őket.

A stresszadaptáció eredménytelensége esetén hangulatzavarok léphetnek fel. Rágcsálókban gyakran alkalmazzák a krónikus variábilis enyhe stresszt (CVMS), mint a mindennapi életünkben jelenlevő folyamatos, de kiszámíthatatlan kihívások elé állító élethelyzet modelljét. Ebben a depressziómodellben is megvizsgáltunk génmódosított állatok alkalmazkodását.

A genetikai háttéren túl és az esetleg ezekkel interakcióba kerülő környezeti stresszhatás mellett ki kell emelni az epigenetikai faktorok jelentőségét a hangulatzavarok kifejlődésében. Mivel az epigenom változása hosszútávon befolyásolhatja a génműködést, köztük a stresszadaptációban szerepet játszó hírvivőket kódoló génekét is, az olyan sérülékeny életperiódusokban, mint pl. a perinatális időszakban fellépő averzív életesemények hosszú időre meghatározhatják az adaptációs kapacitást. Annak érdekében, hogy mindhárom faktor hatását teszteljük, a depresszió három találat elmélete alapján egy új állatmodell kidolgozását végeztük el. Kísérletünkben a genetikai predispozíciót a PACAP gén mutációja, az epigenetikai változást előidéző korai averzív életeseményt a maternális depriváció modellezte. A már felnőtt egereket CVMS-nek is alávetettük, hogy az a környezeti stressz modelljeként, a

harmadik találattal tegye teljessé a modellt. A Willner-féle validitási kritériumok szerint végeztük el modellünk vizsgálatát.

Jól ismert, hogy a stresszválaszt nagymértékben befolyásolja a stresszor időtartama és annak erőssége. Az akut és a krónikus stresszhatás során például egészen eltérő neurobiológiai változások indulnak meg. Számos módszer áll rendelkezésére az idegrendszerben az akut és krónikus stressz hatásának sejtszintű vizsgálatára. Munkacsoportunk elsősorban funkcionális-morfológiai megközelítéseket alkalmaz, és gyakran használjuk az azonnali gének kifejeződését az idegsejtaktiváció indikátoraként. Mivel ismert volt, hogy a stresszválasz életkorfüggő változásokat mutat, de nem találtunk olyan, a teljes élettartamot átfogó szisztematikus munkát az irodalomban, amely leírta volna a FOS és FOSB/ $\Delta$ FOSB azonnali géntermék fehérjék kifejeződésének mértékét az életkor függvényében akut és krónikus stresszben, ennek feltérképezésére patkánykísérleteket kezdtünk.

A stresszválaszhoz, mint minden élettani folyamathoz, energiára van szükség. A centrális projekciójú Edinger-Westphal mag (EWcp) peptiderg idegsejtjein az utóbbi több mint 20 évben végzett vizsgálataink rámutattak, hogy e neuronok stresszérzékenyek, de az is kiemelendő, hogy az energiaegyensúly fenntartásában is szerepet játszhatnak. Annak érdekében, hogy hatékonyan alkalmazkodjunk egy vélt vagy valós fenyegetésre, elengedhetetlen, hogy ismerjük a rendelkezésre álló energiatartalékok nagyságát. Mivel nem találtunk arra vonatkozó adatot, hogy az energiaegyensúly szabályozásában egyik legfontosabb szerepet játszó központi apparátus, a melanocortin rendszer, és a zsírszövetben tárolt energia mennyiségéről hírt adó hormon, a leptin közvetlenül szerepet játszik-e az EWcp működésében és az energiaegyensúly beállításában, vizsgálatokat indítottunk e kérdések tisztázására.

A stressz által kiváltott hangulatzavar, a depresszió tünetei között több utal az energiaegyensúly zavarára és korábbi állatkísérletes és az emberen végzett vizsgálataink is arra utaltak, hogy ezekben szerepe lehet az EWcp-nek. A depresszió gyakran társul a Parkinson-kórhoz (PD), mint annak nem motoros tünete. Az Edinger-Westphal mag területén korábban leírtak neurodegeneratív folyamatot PD-ban, de nem volt ismert, hogy ez a mag paraszimpatikus, a belső szemizmokat szabályozó neuronjait érinti-e, vagy a centrális projekciójú, hangulatszabályozásban résztvevő divíziót károsítja-e. Ennek a kérdésnek a vizsgálatára a PD rotenon modelljét és szelektív lokális neuron ablációt alkalmaztunk patkányban.

## Célkitűzések

*I. Az akut és krónikus stresszadaptáció, valamint a krónikus stressz, mint depresszió modell vizsgálata génmódosított egértörzsekben*

A PACAP stresszadaptációban vitt moduláló hatásának vizsgálatára PACAP KO és WT egereket viselkedési tesztekben terveztük vizsgálni. A forced swim teszt akut stresszhatását követően a FOS fehérje segítségével neuronális aktivitás térképezést terveztünk végezni.

Célul tűztük ki a PACAP génkiütött egerek krónikus stresszadaptációjának vizsgálatát CVMS-ben. Antidepresszáns kezelés hatását is vizsgálni terveztük, hogy felmérjük annak a viselkedésre és a krónikus agyi FOSB/ $\Delta$ FOSB idegsejtaktiváció mértékére kifejtett hatását.

TRPA1 KO egerek viselkedésének és az EWcp krónikus stresszadaptációban fellépő funkcionális-morfológiai változásainak vizsgálatát is célul tűztük ki. Ebben a kísérletben öngyilkosság következtében elhunyt, depresszióban szenvedett egyének EWcp mintáit is vizsgáltuk és hangulatzavarban nem szenvedett elhunytak mintáival vetettük össze őket.

*II. A három találat elmélet egérmódeljének kifejlesztése és validálása*

Első lépésben azt a célt tűztük ki, hogy kialakítsuk, és a Willner-féle kritériumok szerint teszteljük a három találat elmélet konstrukciós és fenomenológiai validitását. PACAP HZ pároktól származó almokat (1. találat, genetikai predispozíció) maternális deprivációnak (2. találat, epigenetikai hatású korai averzív életesemény) tettünk ki, majd a felnőtt utódokat CVMS modellnek is alávetettük (3. találat, környezeti stressz), megfelelő kontrollok mellett. Azt feltételeztük, hogy azok az egerek, amelyek mindhárom rizikófaktort hordozzák, a máladaptáció fizikai, endokrinológiai, viselkedési és funkcionális-morfológiai jegyeit hordozzák. Második lépésben fluoxetin kezelés segítségével megkíséreltük visszafordítani a depressziószerű állapotot, hogy így a Willner-féle prediktív validitási kritériumot is megvizsgáljuk, és bizonyítsuk a modell megbízhatóságát.

*III. A stresszadaptáció életkorfüggő változásainak vizsgálata*

Mivel nem találtunk a teljes élettartamot felölelő tanulmányt a FOS valamint a FOSB/ $\Delta$ FOSB aktivációs marker kifejeződésének mértékére akut restraint stressz (ARS) illetve CVMS expozíciót követően, azt a célt tűztük magunk elé, hogy teszteljük az ARS és CVMS hatását a FOS illetve FOSB/ $\Delta$ FOSB immunreaktivásra az életkor függvényében, patkányban.

Mivel a corticotropin-releasing hormon (CRH) termelő területeken változásokat láttunk, egy további lépésben azt a célt tűztük ki, hogy feltérképezzük a nucleus paraventricularis

hypothalami (PVN), a nucleus centralis amygdalae (CeA) és nucleus interstitialis striae terminalis (BNST) ovális divíziójában (BNSTov) található CRH neuronok FOS és FOSB/ $\Delta$ FOSB immunreaktivitását az életkor függvényében, akut és krónikus stresszben.

#### *IV. Az Edinger-Wespthal mag, mint a stresszadaptáció energetikájában szerepet játszó központ vizsgálata*

Mivel a melanocortin rendszer és az EWcp közötti kapcsolatot korábban nem írták le, azt a célt tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, alpha-melanocyta stimuláló hormon (alpha-MSH) és agouti-related peptid (AgRP) immunreaktív (ir) idegrostok megközelítik-e az EWcp urocortin 1 (UCN1) tartalmú sejtjeit, és hogy ezek hordoznak-e 4-es típusú melanocortin receptort (MC4R). Második célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a táplálékmegevonás hatását az EWcp/UCN1 neuronok FOSB immunreaktivására a sejtek körüli terminálisok alpha-MSH és AgRP tartalmára. Harmadszor, azt terveztük leírni, hogy az EWcp-be injektált exogén MC4R agonista és antagonisták miként befolyásolja az UCN1 neuronok működésén keresztül a táplálékfelvételt, az alapanyagcserét és a testhőmérsékletet.

Annak vizsgálatára, hogy az EWcp kap-e információt a hozzáférhető energiaraktárakról és hogy van-e efferens kapcsolat a mag és a fehér zsírszövet között, azt a célt tűztük ki, hogy megvizsgáljuk, képes-e a leptin kötődni az EWcp sejtjeihez, és hogy megindul-e a leptin receptorról a jelátvitel a másodlagos hírvivőkön keresztül. További célunk volt, hogy pályajelölés útján kapcsolatot találjunk az EWcp és a zsírszövet között, és hogy megvizsgáljuk, miként hat az EWcp neuronjainak ablációjára a zsírszövetre és a metabolikus paraméterekre.

#### *V. A EWcp szerepének vizsgálata a Parkinson-kórhoz kapcsolódó hangulatzavarokban*

Szisztémás rotenon kezeléssel PD-szerű állapotot idéztünk elő patkányokban, hogy megvizsgáljuk, fellépnek-e a substantia nigra pars compacta (SNpc) területén jól ismert változások az EWcp területén is, és hogy ez együtt jár-e, a PD nem motoros tüneteként szorongás és depressziószerű állapot megjelenésével. Annak indirekt bizonyítására, hogy az EWcp játszik fontos szerepet a hangulatzavarban, több, a hangulatszabályozásban involvált agyterületet is megvizsgáltunk a modellben.

Annak érdekében, hogy direkt módon is bizonyítsuk az EWcp/UCN1 neuronjainak szerepét a nem motoros tünetek létrejöttében, szelektív lokális EWcp/UCN1 neuronablációt végeztünk. Az volt a célunk, hogy kimutassuk, a lokális leptin konjugált szaporin kezelés a motoros tünetek megjelenése nélkül depressziószerű állapotot és szorongást idéz-e elő az EWcp/UCN1 sejtjeinek károsítása útján.

## **Anyagok és módszerek**

### *Kísérleti állatok*

Munkánk során PACAP KO, HZ és WT, valamint TRPA1 KO és WT egereket, továbbá Wistar patkányokat használtunk fel. Az állatok a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Anatómiai Intézetének valamint Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetének Állatházaiból származtak. Kísérleteinket a PTE Munkahelyi Állatetikai Bizottság és az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács támogatta és Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal engedélyezte (Engedélyszámok: BA 02/2000-11/2006, BA 02/2000-11/2011, BA 02/2000-25/2011, BA02/2000-26/2011, BA 02/2000-39/2016, BA02/2000-22/2017, BA02/2000-49/2017, BA02/2000/33/2018).

### *Emberi agyszövet minták*

Egyes projektjeinkben emberi agyszövet mintákat is alkalmaztunk, melyek a Semmelweis Egyetem Humán Agyszövet Bankjából származtak (Etikai engedélyszámok: ETT-TUKEB 5912–2/2018/EKU; 55699–2/2017/EKU; 2446–2/2016/EKU).

### *Stresszmodellek*

Akut stresszként a forced swim teszt kivitelezése során fellépő hatást alkalmaztunk egérben. Patkánykísérleteinkben akut restraint stresszt (ARS) is használtunk. A CVMS modellben random módon váltakozó nappali és éjszakai stressznek tettük ki állatainkat kettő, vagy három hét időtartamban. Egyes kísérletekben a CVMS hatás visszafordíthatóságnak tesztelésére antidepresszáns (imipramin) kezelést is alkalmaztunk.

A depresszió három találat elméletének modellezéséhez PACAP KO, HZ és WT egereinket rövid 15 perces anyai szeparációnak (MS15) vagy súlyos, napi 3 órás anyai deprivációnak (MD180) tettük ki naponta az első két posztnatális héten normál állatházi protokoll szerint nevelt (AFR) kontrollokkal szemben. A már felnőtt utódokat később CVMS-nek is alávetettük, kontrollokkal szemben. A stresszhatás és a depressziószerű állapot visszafordítására a három találat elmélet modellben fluoxetin kezelést alkalmaztunk.

### *Viselkedési vizsgálatok*

Az állatok szorongási szintjének vizsgálatára light-dark box, marble burying és open field teszteket alkalmaztunk. A depresszió szint mérésére a tail suspension tesztben valamint a forced swim tesztben az állatok immobilitását, a cukorpreferencia tesztben pedig az anhedónia szintjét mértük. Az állatok mozgáskoordinációjának értékelésére a rotarod tesztet alkalmaztuk,

de az open field tesztben mutatott lokomotoros aktivitás is adott információt az állatok mozgáskészségéről.

#### *A Parkinson-kór rotenon modellje*

A patkányok 6 hétig naponta szubkután rotenon injekciós kezelést kaptak, melyeket dimetil-szulfoxid és napraforgó olaj (oldószer) injekcióval kezelt kontroll csoporthoz hasonlítottunk.

#### *Célzott neuron abláció leptin-szaporin segítségével*

Leptin konjugált szaporint vagy kontroll szaporint injektáltunk sztereotaxiás apparatus segítségével az EWcp területére. Előbbi a sejtek leptin receptorán kötődve a sejtek apoptotikus pusztulását idézte elő.

#### *Krónikus intracerebrális kanül implantáció*

Annak érdekében, hogy az EWcp területére a lehető legkisebb stressz mellett tudjunk az ott kifejeződő MC4R működését vizsgálni agonista és antagonistá kezeléssel, az EWcp fölött végződő vezetőkanült ültettünk sztereotaxiás eszközzel a patkányok agyába, melyet a falcsonthoz is rögzítettünk.

#### *Retrográd transzneurális vírus jelölés*

Az epididymalis zsírba 2 $\mu$ l Ba-DupGreen vírust injektáltunk, mely zöld fluoreszcens fehérjét fejez ki a fertőzött idegsejtekben. A patkányokat 5 nap múlva perfundáltuk.

#### *Leptin kezelés*

A patkányok intraperitonális rekombináns leptin vagy oldószer injekciót kaptak, majd 0, 1, 2 vagy 4 óra elteltével túlaltatásban perfundáltuk őket.

#### *Metabolikus és hőszabályozási mérések*

Az anyagcsereméréseket az OxyMax indirekt kaloriméter metabolikus kamráiban végeztük. Regisztráltuk a nyugalmi oxigénfogyasztást és ezzel együtt termoelemekkel mértük a maghőmérséklet, a farokbőr hőmérsékletét. Az EWcp/UCN1 neuron abláció hatásának vizsgára az oxigénfogyasztást és a CO<sub>2</sub> termelés átlagértékei alapján a légzési hányadost is meghatároztuk. A testtömeget és a táplálékfogyasztást is naponta mértük. Az alpha-MSH beadás anorexián hatását a Feed-Scale rendszer segítségével vizsgáltuk.

#### *Mintagyűjtés és előkészítés*

A túlaltatott kísérleti állatokon vérvétel és egyes szövetek kipreparálása után transzkardiális perfúziós fixálást végeztünk, majd a szövettani feldolgozásra szánt szerveket



eltávolítottuk, és utófixáltuk. Egyes kísérletekben a túlaltatott állatokból a szerveket kipreparáltuk, és ezek kettévágva egyrészt szövettani célra immerziós fixálásnak vetettük alá, másrészt szárazjégen gyorsfagyasztottuk későbbi RNS izolálás céljából. A vérmintákból centrifugálással plazmát izoláltunk és azt fagyasztva tároltuk vérsír és hormonszintek meghatározása céljából. A vérsír paraméterek meghatározása a rutin klinikai diagnosztikában használt automata mérőberendezések segítségével történt.

#### *Szövettani technikák*

Az utófixált szövetmintákból orientált blokkokat készítettünk, és vibratóm segítségével 30 $\mu$ m-es reprezentatív metszetsorozatokat készítettünk. Egyes minták esetében a blokkokat paraffinba ágyasztuk, és azokból 5 $\mu$ m-es metszeteket készítettünk.

Mintáinkon rutin hematoxylin-eosin festést, diamino-benzidin kromogénnel free floating immunfestést, konvencionális free floating *in situ* hibridizációt, ultraszenzitív RNAscope *in situ* hibridizációt és ezzel kombinálva, vagy önmagában egyes és többes immunfluoreszcens jelöléseket is végeztünk. Az antitestek és az *in situ* hibridizációhoz használt próbák esetében is elvégeztük a szükséges szenzitivitási és specificitási teszteket.

#### *Mikroszkópia, digitális képalkotás, morfometria*

A diamino-benzidin jelölt metszetek digitalizálásához a PTE ÁOK Anatómiai Intézet Nikon Microphot FXA fénymikroszkópját és Nikon Spot RT digitális kameráját használtuk. A fluoreszcensen jelölt metszetek vizsgálatához a PTE ÁOK Orvosi Biológiai Intézetében található Olympus FluoView 1000 konfokális mikroszkópot vettük igénybe. Állatonként és agyterületenként 4-6 reprezentatív felvétel készült. A képek kiértékeléséhez ImageJ programot használtunk. Kvantitatív eljárásokkal az egyes agyterületeken a sejtek, axon terminálisok vagy az mRNS transzkriptumok sejttagonkénti vagy sejtenkénti számát határoztuk meg. Egyes neuronok esetében a sejt méretet is meghatároztuk. Az astrocyta és microglia aktivitást a sejtek morfológiájának értékelésére alkalmazott pontrendszer szerint értékeltük. Az immunjel és a konfluens RNAscope szignál esetén a jel erősségének mérésével meghatároztuk a specifikus jelrendszert, amit a jel és a háttérintenzitás különbségéből számítottunk.

#### *Molekuláris biológiai módszerek*

A génmódosított állataink gyorsfagyasztott szövetmintáiból DNS-t izoláltunk, és polimeráz láncreakció (PCR) segítségével határoztuk meg az állatok genotípusát. A fagyasztott szövetmintáinkból RNS izolálás és cDNS átírás után kvantitatív reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (RT-qPCR) segítségével is vizsgáltuk, és a géntermék mennyiségét referencia gének termékeihez hasonlítottuk. Az eredményeket a melting curve elemzésével és a

reakciótermékek elektroforetogramjának elemzése útján ellenőriztük. Az emberből származó szövetminták esetében TaqMan RT-qPCR-t alkalmaztunk.

#### *Radioimmunassay*

Az állatkísérletek során gyűjtött vérmintákból izolált plazmában a kortikoszteron és az adrenocorticotop hormon mennyiségi meghatározását radioimmunassay-vel végeztük el.

#### *Statisztika*

Két csoport összehasonlítására az adatok normál eloszlása esetében kétmintás Student-féle *t* próbát, ellenkező esetben Mann-Whitney-féle *U* próbát alkalmaztunk. Az adatok normalitását Shapiro-Wilk teszttel, míg a variancia homogenitását Bartlett Chi-négyzet próbával vizsgáltuk. Szükség esetén az adatsorok normalitása érdekében matematikai transzformációt végeztünk. Kettőnél több csoport összehasonlítása esetén az adatokat egyutas, kétutas vagy multifaktoriális varianciaanalízisnek (ANOVA) vetettük alá. Az ugyanazon állatokon történt ismételt mérések eredményeinek elemzése repeated measures ANOVA segítségével történt. Amennyiben ezek szignifikáns hatást találtak, az összehasonlítandó csoportok számától függően, Fisher vagy Tukey-féle *post hoc* tesztet végeztünk. Az egyes változók közötti összefüggések keresésére Spearman-féle korrelációanalízist is végeztünk. Az alpha értéke minden tesztben 5% volt.

## Eredmények és következtetések

### I. *Génmódosított egértörzsek stresszadaptációjának vizsgálata*

Akut stressz modellben kimutattuk, hogy az endogén PACAP, a PVN és nucleus medialis amygdalae (MeA) mellett, több egyéb agyterület, a nucleus basolateralis amygdalae (BLA), a BNST szubdivíziói közül a dorsolaterális (BNSTdl) és ventrális (BNSTv) mag, valamint az EWcp, a nucleus raphe dorsalis (DR), a substantia grisea centralis mesencephali dorsális (dPAG) és laterális (lPAG) területe aktivációját érintő moduláló szereppel bír.

Elsőként írtuk le CVMS modellben, hogy a vizsgált területek közül nyolcban (a PVN parvocelluláris része (PVNp), CeA, a BNST szubdivíziói közül a dorsomediális (BNSTdm), BNSTov, BNSTv, a hippocampus cornu Ammonis 1 régiója, (CA1), a septum laterale ventrális része (vLS), a DR) PACAP hiányában csökken a FOSB/ $\Delta$ FOSB válasz mértéke. Kimutattuk, hogy CVMS-ben a BNSTov/CRH és EWcp/UCN1 neuronok nem reagálnak CVMS-re, valamint a DR 5HT tartalma csökkent. Ez arra utal, hogy a PACAP stresszor- és agyterület specifikus módon befolyásolja az idegsejtekben megfigyelhető választ.

Elsőként azonosítottuk az EWcp/UCN1 neuronokat, mint a *Trpa1* mRNS fő kifejeződési helyét egéragyban. Bizonyítottuk a TRPA1 szerepét az EWcp/UCN1 neuronok stresszadaptációjában, CVMS modellben, egérben. A *TRPA1* mRNS öngyilkosok férfiak EWcp mintáiban downregulált volt, mely alátámasztja az eredmények transzlációs értékét.

### II. *A három találat elmélet modellezése egérben*

A három találat elmélet alapján felállított depresszió egérmodellünkben a PACAP HZ egerek MD180 és CVMS expozíció után megbízható modellnek bizonyultak a depresszió tanulmányozására a Willner-féle konstrukciós és fenomenológiai validitási kritériumok szerint. A három találat elmélet modellben a fluoxetin kezelés helyreállította a szorongási és depresszió szinteket, ezért a modell a Willner-féle prediktív validitási szempontnak is megfelel. A hangulatzavarra genetikailag érzékenyebb PACAP HZ egereken alkalmazott anyai megvonás agyterületspecifikus komplex funkcionális-morfológiai változásokat okozott a hangulatszabályozásban szerepet játszó előagyi és agytörzsi központokban (prefrontális kéreg, hippocampus CA1, CA3 régiói, gyrus dentatus, BNSTov, CeA, ventrális tegementális área EWcp, DR). A három találat elmélet alapján felállított összetett modellünkben megfigyelt komplex változások a modellezni kívánt depresszióban tapasztalhoz hasonlóan összetettek, mely arra utal, hogy a modell alkalmas a komplex kórállapot tanulmányozására.

### *III. A stresszválasz életkorfüggő változásának vizsgálata*

Tizenhárom vizsgált agyterület közül hétben (MeA, CeA, a BNST szubdivíziói közül a BNSTov, BNSTdl, BNSTdm és a fusiformis (BNSTfu) mag, PVNp) találtunk a korrallal csökkenő FOS kifejeződést ARS-ben. Kimutattuk, hogy fiatal kontroll állatokban jelentékeny FOS immunreaktivitás van jelen a CeA, BNSTov és EWcp területén.

A FOSB/ $\Delta$ FOSB életkorfüggő dinamikája eltér a FOS esetében megfigyelttől. ARS modellben 11 vizsgált régióban (CeA, MeA, BNSTov, BNSTdl, BNSTdm, BNSTv, BNSTfu, laterális habenula (LHb), PVN, EWcp, DR) nőtt a FOSB/ $\Delta$ FOSB ir sejtek száma, de ennek mértéke erősen függött az életkortól.

A CVMS expozíció után megfigyelt FOSB/ $\Delta$ FOSB immunreaktivitás tíz régió (MeA, BLA, BNSTdl, BNSTdm, BNSTv, mediális habenula (MHb), LHb, DR, EWcp, elsődleges szomatoszenzoros barrel kéreg, S1) esetében függött az életkortól, négy terület esetében azonban nem (CeA, BNSTov, BNSTfu, PVN).

Kimutattuk, hogy a PVN/CRH neuronok ARS által kiváltott válasza mind a FOS, mind a FOSB/ $\Delta$ FOSB tekintetében csökken az életkorral. Ezzel ellentétben, a CVMS által kiváltott FOSB/ $\Delta$ FOSB válasz a PVN CRH sejteiben nem változik a korrallal. Kimutattuk, hogy a CeA és BNSTov CRH sejteik FOSB/ $\Delta$ FOSB-t tartalmaznak naiv fiatal állatokban, melynek mennyisége CVMS hatására nem változik, de erősen csökken az életkorral.

### *IV. Az EWcp, mint a stresszválasz energetikájában részt vevő központ vizsgálata*

Elsőként írtuk le, hogy alpha-MSH- és AgRP tartalmú idegrostok közelítik meg a EWcp/UCN1 neuronokat, melyek MC4R-t hordoznak. Koplalás hatására csökkent az alpha-MSH, és nőtt az AgRP immunreaktivitás az EWcp/UCN1 perikaryon-ok körül, mely UCN1 és FOSB immunjel növekedéssel járt együtt. Az EWcp-ben a MC4R farmakológiai manipulációja bizonyította, hogy az alpha-MSH táplálékfelvételre és energiaegyensúlyra gyakorolt hatását legalább részben az EWcp/UCN1 neuronok közvetítik.

Elsőként írtuk le, hogy a fehér zsírszövetből származó leptin az EWcp-ben kötődhet receptorához, növeli az UCN1 termelést és fokozza a zsírszövet szimpatikus aktivációját. Ez a plazma trigliceridszintjének növekedéséhez, valamint lipolíziséhez vezet anélkül, hogy a táplálékfelvétel megváltozna. Ez alapján arra következtettünk, hogy az EWcp által közvetített szimpatikus aktiváció hozzájárulhat az energiaegyensúly fenntartásához, stresszhelyzetben.

## *V. Az EWcp jelentősége a Parkinson-kórhoz társuló hangulatzavarokban*

A PD rotenon modelljében a klasszikus mozgászavarok mellett, kimutattuk a betegség nem motoros, hangulati állapotot érintő, szorongásban és depressziószerű fenotípusban megnyilvánuló tüneteit patkányban. Elsőként írtuk le az EWcp/UCN1 sejtekben Lewy testeknek megfelelő alpha-synuclein ir zárványok megjelenését. A sejtek funkcionális-morfológiai károsodása sejtduzzadásban, az *Ucn1* mRNS kifejeződésének csökkenésében és az UCN1 peptid sejten belüli felhalmozódásában nyilvánult meg. Egyes esetekben széteső és reaktív CD68 immunreaktivitást is mutató microglia által fagocitálódó EWcp/UCN1 neuronokat figyeltünk meg. A neuroinflammációt ezen túl az astrogliosis is alátámasztotta, mely együtt járt proinflammatorikus citokinek megnövekedett mennyiségével. A főbb dopaminerg, szerotoninerg és noradrenerg rendszerek vizsgálata során nem találtunk jelentős idegsejtkárosodást és gliózist, mely indirekten arra utalt, hogy a rotenon modellben megfigyelt hangulatzavar hátterében elsősorban az EWcp területén bekövetkező neurodegeneráció állhat.

Annak érdekében, hogy erre direkt bizonyítékot szolgáltatassunk, szelektív helyi UCN1 neuronablációt végeztünk leptin-szaporinnal, mely hasonló hangulati állapotot idézett elő, mint a rotenon kezelés, de a PD motoros tünetek megjelenése nélkül. Ez arra utal, hogy az EWcp/UCN1 neuronok károsodása hozzájárul a PD nem motoros tüneteikhez.

## Új tudományos eredmények összegzése

Első projektünkben génkiütött egértörzsek stresszadaptációját vizsgáltuk akut és krónikus stresszben, viselkedéstan és morfológiai módszerekkel. Azt találtuk, hogy a PACAP génkiütött egerek csökkent szorongási szintet és megnövekedett depressziószintet mutattak. PACAP hiányában a BNSTov/CRH és EWcp/UCN1 neuronok nem reagálnak krónikus stresszben, valamint a DR 5HT tartalma csökkent. Bizonyítottuk a TRPA1 jelenlétét EWcp/UCN1 neuronokban és megfigyeltük a *Trpa1* mRNS csökkent kifejeződését krónikus stresszben, egérben. Ehhez hasonló jelenséget láttunk öngyilkosok férfiak EWcp mintáiban.

A második témakör a depresszió három találat elméletén alapuló egérmodell fejlesztésére valamint megbízhatóságának vizsgálatára irányult. Sikeresen teszteltük a modell konstrukciós, fenomenológiai és prediktív validitását, Willner szerint. A hangulatzavarra genetikailag érzékenyebb PACAP HZ egereken alkalmazott anyai megvonás és stressz agyterület-specifikus funkcionális-morfológiai és epigenetikai változásokat okozott a hangulatszabályozásban szerepet játszó előagyi és agytörzsi központokban.

A stresszadaptáció idegsejtszintű vizsgálatára alkalmazott markerek kifejeződésének életkorfüggő dinamikáját karakterizáltuk a harmadik fő projektben, patkányban, nyolc korcsoportban. A FOS és FOSB/ $\Delta$ FOSB azonnali géntermékek agyterület- és stresszspecifikus életkorfüggő dinamikáját figyeltük meg, mely a CRH termelő sejtekre is jellemző volt a hypothalamus-ban, és a tágabb értelemben vett amygdala területén.

Negyedik projektünkben bizonyítottuk, hogy az Edinger-Westphal mag UCN1 neuronjait alpha-MSH és AgRP tartalmú idegrostok idegzik be, és a sejtek felszínén jelen lévő MC4R farmakológiai manipulációja során tett megfigyeléseink arra utalnak, hogy az alpha-MSH hőszabályozásban és táplálékfelvételben megnyilvánuló hatását legalább részben az UCN1 neuronok útján közvetíti. Kimutattuk azt is, hogy a leptin közvetlenül kötődhet az EWcp/UCN1 sejtekhez, melyek neuroanatómiai kapcsolatban állnak a fehér zsírszövettel.

A Parkinson-kór nem motoros tüneteként jelentkező depresszió hátterét vizsgáltuk az ötödik projektben. Kimutattuk, hogy rotenon modellben a peptiderg Edinger-Westphal mag a substantia nigra dopaminerg idegsejtjeiben ismert károsodásokat szenved el, mely neurodegenerációban, Lewy testek megjelenésében, neuroinflammatorikus folyamatokban nyilvánul meg. A mag túlélő sejtjeiben sejtduzzadás, az *Ucn1* mRNS mennyiségének csökkenése, és az UCN1 peptid felhalmozódása volt látható, mely magyarázhatja a betegség nem motoros tüneteként megjelenő depressziót és szorongásos állapotot.

## Az értekezés alapját képező lektorált publikációk listája

### 1. Eredeti közlemények:

1. **Gaszner B\***, Kormos V\*, Kozicz T, Hashimoto H, Reglodi D, Helyes Z. The behavioral phenotype of pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide-deficient mice in anxiety and depression tests is accompanied by blunted c-Fos expression in the bed nucleus of the stria terminalis, central projecting Edinger-Westphal nucleus, ventral lateral septum, and dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*. 2012 Jan 27;202:283-99.  
*Q1. IF: 3,122. Független idézettség: 50. \*Megosztott első szerzőség.*
2. Kormos V, Gáspár L, Kovács LÁ, Farkas J, Gaszner T, Csernus V, Balogh A, Hashimoto H, Reglodi D, Helyes Z, **Gaszner B**. Reduced response to chronic mild stress in PACAP mutant mice is associated with blunted FosB expression in limbic forebrain and brainstem centers. *Neuroscience*. 2016 Aug 25;330:335-58. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.004. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27282087.  
*Q1. IF: 3,277. Független idézettség: 19.*
3. Farkas J, Kovács LÁ, Gáspár L, Nafz A, Gaszner T, Ujvári B, Kormos V, Csernus V, Hashimoto H, Reglodi D, **Gaszner B**. Construct and face validity of a new model for the three-hit theory of depression using PACAP mutant mice on CD1 background. *Neuroscience*. 2017 Jun 23;354:11-29. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.019. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28450265.  
*Q1. IF: 3,382. Független idézettség: 17.*
4. Füredi N, Nagy Á, Mikó A, Berta G, Kozicz T, Pétervári E, Balaskó M, **Gaszner B**. Melanocortin 4 receptor ligands modulate energy homeostasis through urocortin 1 neurons of the centrally projecting Edinger-Westphal nucleus. *Neuropharmacology*. 2017 May 15;118:26-37. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.03.002. Epub 2017 Mar 3. PMID: 28267582.  
*D1. IF: 4,229. Független idézettség: 3.*
5. Kovács LÁ, Schiessl JA, Nafz AE, Csernus V, **Gaszner B**. Both Basal and Acute Restraint Stress-Induced c-Fos Expression Is Influenced by Age in the Extended Amygdala and Brainstem Stress Centers in Male Rats. *Front Aging Neurosci*. 2018 Aug 22;10:248. doi: 10.3389/fnagi.2018.00248. PMID: 30186150; PMCID: PMC6113579.  
*Q2. IF: 3,633. Független idézettség: 18.*
6. Kovács LÁ, Berta G, Csernus V, Ujvári B, Füredi N, **Gaszner B**. Corticotropin-Releasing Factor-Producing Cells in the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus and Extended Amygdala Show Age-Dependent FOS and FOSB/DeltaFOSB Immunoreactivity in Acute and Chronic Stress Models in the Rat. *Front Aging Neurosci*. 2019 Oct 9;11:274. doi: 10.3389/fnagi.2019.00274. PMID: 31649527; PMCID: PMC6794369.  
*Q1. IF: 4,8. Független idézettség: 8.*
7. Kormos V, Kecskés A, Farkas J, Gaszner T, Csernus V, Al-Omari A, Hegedüs D, Renner É, Palkovits M, Zelena D, Helyes Z, Pintér E, **Gaszner B**. Peptidergic neurons of the Edinger-Westphal nucleus express TRPA1 ion channel that is downregulated both upon chronic variable mild stress in male mice and in humans who died by suicide. *J Psychiatry Neurosci*. 2022 May 4;47(3):E162-E175. doi: 10.1503/jpn.210187. PMID: 35508327; PMCID: PMC9074809.  
*Q1. IF: 4,3. Független idézettség: 1.*

8. Ujvári B, Pytel B, Márton Z, Bognár M, Kovács LÁ, Farkas J, Gaszner T, Berta G, Kecskés A, Kormos V, Farkas B, Füredi N, **Gaszner B**. Neurodegeneration in the centrally-projecting Edinger-Westphal nucleus contributes to the non-motor symptoms of Parkinson's disease in the rat. *J Neuroinflammation*. 2022 Feb 2;19(1):31. doi: 10.1186/s12974-022-02399-w. PMID: 35109869; PMCID: PMC8809039.  
*DI. IF: 9,3. Független idézettség: 6.*
9. Gaszner T, Farkas J, Kun D, Ujvári B, Berta G, Csernus V, Füredi N, Kovács LÁ, Hashimoto H, Reglődi D, Kormos V, **Gaszner B**. Fluoxetine treatment supports predictive validity of the three hit model of depression in male PACAP heterozygous mice and underpins the impact of early life adversity on therapeutic efficacy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 23;13:995900. doi: 10.3389/fendo.2022.995900. PMID: 36213293; PMCID: PMC9537566.  
*Q1. IF: 5,2. Független idézettség: 3.*
10. Gaszner T, Farkas J, Kun D, Ujvári B, Füredi N, Kovács LÁ, Hashimoto H, Reglődi D, Kormos V, **Gaszner B**. Epigenetic and Neuronal Activity Markers Suggest the Recruitment of the Prefrontal Cortex and Hippocampus in the Three-Hit Model of Depression in Male PACAP Heterozygous Mice. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 3;23(19):11739. doi: 10.3390/ijms231911739. PMID: 36233039; PMCID: PMC9570135.  
*DI. IF: 5,6. Független idézettség: 0.*
11. Xu L, Füredi N, Lutter C, Geenen B, Pétervári E, Balaskó M, Dénes Á, Kovács KJ, **Gaszner B**<sup>#</sup>, Kozicz T<sup>#</sup>. Leptin coordinates efferent sympathetic outflow to the white adipose tissue through the midbrain centrally-projecting Edinger-Westphal nucleus in male rats. *Neuropharmacology*. 2022 Mar 1;205:108898. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108898. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34861283.  
*Q1. IF: 4,7. Független idézettség: 3<sup>#</sup>Megosztott utolsó- és levelező szerzőség.*
12. Kovács LÁ, Füredi N, Ujvári B, Golgol A, **Gaszner B**. Age-Dependent FOSB/ $\Delta$ FOSB Response to Acute and Chronic Stress in the Extended Amygdala, Hypothalamic Paraventricular, Habenular, Centrally-Projecting Edinger-Westphal, and Dorsal Raphe Nuclei in Male Rats. *Front Aging Neurosci*. 2022 May 3;14:862098. doi: 10.3389/fnagi.2022.862098. PMID: 35592695; PMCID: PMC9110804.  
*Q2. IF: 4,8. Független idézettség: 3.*

## 2. Összefoglaló közlemény:

1. Kormos V, **Gaszner B**. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans. *Neuropeptides*. 2013 Dec;47(6):401-19. doi: 10.1016/j.npep.2013.10.014. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24210138.  
*Q1. IF: 2,546. Független idézettség: 241*

## 3. Könyvfejezet:

1. Farkas J, Kovacs LÁ, Gaszner T, **Gaszner B**. Using PACAP heterozygous mice as models of the three hit theory of depression. In *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide—PACAP*. 2016. (pp. 731-741). Springer, Cham. ISBN: 978-3-319-35135-



## A pályázó jelen értekezéshez fel nem használt lektorált tudományos publikációinak listája

1. Al-Omari A, Kecskés M, **Gaszner B**, Biró-Sütő T, Fazekas B, Berta G, Kuzma M, Pintér E, Kormos V. Functionally active TRPA1 ion channel is downregulated in peptidergic neurons of the Edinger-Westphal nucleus upon acute alcohol exposure. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jan 10;10:1046559. doi: 10.3389/fcell.2022.1046559. PMID: 36704197; PMCID: PMC9872022.
2. Fehér M, Márton Z, Szabó Á, Kocsa J, Kormos V, Hunyady Á, Kovács LÁ, Ujvári B, Berta G, Farkas J, Füredi N, Gaszner T, Pytel B, Reglődi D, **Gaszner B**. Downregulation of PACAP and the PAC1 Receptor in the Basal Ganglia, Substantia Nigra and Centrally Projecting Edinger-Westphal Nucleus in the Rotenone model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 24;24(14):11843. doi: 10.3390/ijms241411843. PMID: 37511603; PMCID: PMC10380602.
3. Kovács DK, Eitmann S, Berta G, Kormos V, **Gaszner B**, Pétervári E, Balaskó M. Aging Changes the Efficacy of Central Urocortin 2 to Induce Weight Loss in Rats. *Int J Mol Sci.* 2023 May 19;24(10):8992. doi: 10.3390/ijms24108992. PMID: 37240340; PMCID: PMC10219457.
4. Medrano M, Allaoui W, Van Bulck M, Thys S, Makrini-Maleville L, Seuntjens E, De Vos WH, Valjent E, **Gaszner B**, Van Eeckhaut A, Smolders I, De Bundel D. Neuroanatomical characterization of the Nmu-Cre knock-in mice reveals an interconnected network of unique neuropeptidergic cells. *Open Biol.* 2023 Jun;13(6):220353. doi: 10.1098/rsob.220353. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37311538; PMCID: PMC10264104.
5. Dinh TT, Xiang M, Rajaraman A, Wang Y, Salazar N, Zhu Y, Roper W, Rhee S, Brulois K, O'Hara E, Kiefel H, Dinh TM, Bi Y, Gonzalez D, Bao EP, Red-Horse K, Balogh P, Gábris F, **Gaszner B**, Berta G, Pan J, Butcher EC. An NKX-COUP-TFII morphogenetic code directs mucosal endothelial addressin expression. *Nat Commun.* 2022 Dec 2;13(1):7448. doi: 10.1038/s41467-022-34991-2. PMID: 36460642; PMCID: PMC9718832.
6. Keringer P, Füredi N, **Gaszner B**, Miko A, Pakai E, Fekete K, Olah E, Kelava L, Romanovsky AA, Rumbus Z, Garami A. The hyperthermic effect of central cholecystokinin is mediated by the cyclooxygenase-2 pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;322(1):E10-E23. doi: 10.1152/ajpendo.00223.2021. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779255.
7. Kiss F, Kormos V, Szőke É, Kecskés A, Tóth N, Steib A, Szállási Á, Scheich B, **Gaszner B**, Kun J, Fülöp G, Pohóczky K, Helyes Z. Functional Transient Receptor Potential Ankyrin 1 and Vanilloid 1 Ion Channels Are Overexpressed in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 8;23(3):1921. doi: 10.3390/ijms23031921. PMID: 35163843; PMCID: PMC8836603.
8. Konkoly J, Kormos V, **Gaszner B**, Correia P, Berta G, Biró-Sütő T, Zelena D, Pintér E. Transient receptor potential ankyrin 1 ion channel expressed by the Edinger-Westphal nucleus contributes to stress adaptation in murine model of posttraumatic stress disorder. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Dec 6;10:1059073. doi: 10.3389/fcell.2022.1059073. PMID: 36561364; PMCID: PMC9763580.

9. Szabó T, Kormos V, **Gaszner B**, Rékási Z. Perifériás ideg epineuralis metilénkékfestése kadáverkézen [Epineural methylene blue nerve staining on cadaver hand]. *Orv Hetil.* 2022 Nov 13;163(46):1834-1839. Hungarian. doi: 10.1556/650.2022.32617. PMID: 36373580.
10. Szabó T, Kormos V, Rékási Z, **Gaszner B**. Epineural Methylene Blue Injection May Aid Localization of Digital Nerves in Dupuytren's Surgery. *Eur Surg Res.* 2022;63(3):105-113. doi: 10.1159/000519666. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34689139; PMCID: PMC9501739.
11. Kiss P, Banki E, **Gaszner B**, Nagy D, Helyes Z, Pal E, Reman G, Toth G, Tamas A, Reglodi D. Protective Effects of PACAP in a Rat Model of Diabetic Neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 2;22(19):10691. doi: 10.3390/ijms221910691. PMID: 34639032; PMCID: PMC8509403.
12. Konkoly J, Kormos V, **Gaszner B**, Sándor Z, Kecskés A, Alomari A, Szilágyi A, Szilágyi B, Zelena D, Pintér E. The Role of TRPA1 Channels in the Central Processing of Odours Contributing to the Behavioural Responses of Mice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Dec 20;14(12):1336. doi: 10.3390/ph14121336. PMID: 34959735; PMCID: PMC8703823.
13. Nemes B, Bölcskei K, Kecskés A, Kormos V, **Gaszner B**, Aczél T, Hegedüs D, Pintér E, Helyes Z, Sándor Z. Human Somatostatin SST<sub>4</sub> Receptor Transgenic Mice: Construction and Brain Expression Pattern Characterization. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 4;22(7):3758. doi: 10.3390/ijms22073758. PMID: 33916620; PMCID: PMC8038480.
14. Olah E, Rumbus Z, Kormos V, Tekus V, Pakai E, Wilson HV, Fekete K, Solymar M, Kelava L, Keringer P, **Gaszner B**, Whiteman M, Keeble J, Pinter E, Garami A. The Hypothermic Effect of Hydrogen Sulfide Is Mediated by the Transient Receptor Potential Ankyrin-1 Channel in Mice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Sep 29;14(10):992. doi: 10.3390/ph14100992. PMID: 34681216; PMCID: PMC8538668.
15. Reglódi D, Ujvári B, Fábíán E, Farkas J, **Gaszner B**, Lubics A, Opper B, Horváth G,, Rékási Z, Hollósy T Amit nem hittünk volna... Az anatómia digitális oktatása, mint sikertörténet ORVOSKÉPZÉS 96 : 2 pp. 280-285. , 6 p. (2021) MOB
16. Aczél T, Kecskés A, Kun J, Szenthe K, Bánáti F, Szathmary S, Herczeg R, Urbán P, Gyenesei A, **Gaszner B**, Helyes Z, Bölcskei K. Hemokinin-1 Gene Expression Is Upregulated in Trigeminal Ganglia in an Inflammatory Orofacial Pain Model: Potential Role in Peripheral Sensitization. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2938. doi: 10.3390/ijms21082938. PMID: 32331300; PMCID: PMC7215309.
17. Kecskés A, Pohóczky K, Kecskés M, Varga ZV, Kormos V, Szőke É, Henn-Mike N, Fehér M, Kun J, Gyenesei A, Renner É, Palkovits M, Ferdinandy P, Ábrahám IM, **Gaszner B**, Helyes Z. Characterization of Neurons Expressing the Novel Analgesic Drug Target Somatostatin Receptor 4 in Mouse and Human Brains. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7788. doi: 10.3390/ijms21207788. PMID: 33096776; PMCID: PMC7589422.
18. Fulop DB, Humli V, Szepesy J, Ott V, Reglodi D, **Gaszner B**, Nemeth A, Szirmai A, Tamas L, Hashimoto H, Zelles T, Tamas A. Hearing impairment and associated morphological changes in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)-deficient mice. *Sci Rep.* 2019 Oct 10;9(1):14598. doi: 10.1038/s41598-019-50775-z. PMID: 31601840; PMCID: PMC6787024.

19. Fulop BD, Sandor B, Szentleleky E, Karanyicz E, Reglodi D, **Gaszner B**, Zakany R, Hashimoto H, Juhasz T, Tamas A. Altered Notch Signaling in Developing Molar Teeth of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP)-Deficient Mice. *J Mol Neurosci*. 2019 Jul;68(3):377-388. doi: 10.1007/s12031-018-1146-7. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30094580.
20. Hunyady Á, Hajna Z, Gubányi T, Scheich B, Kemény Á, **Gaszner B**, Borbély É, Helyes Z. Hemokinin-1 is an important mediator of pain in mouse models of neuropathic and inflammatory mechanisms. *Brain Res Bull*. 2019 Apr;147:165-173. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.015. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30664920.
21. Feher M, **Gaszner B**, Tamas A, Gil-Martinez AL, Fernandez-Villalba E, Herrero MT, Reglodi D. Alteration of the PAC1 Receptor Expression in the Basal Ganglia of MPTP-Induced Parkinsonian Macaque Monkeys. *Neurotox Res*. 2018 May;33(4):702-715. doi: 10.1007/s12640-017-9841-7. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29230633.
22. Füredi N, Mikó A, **Gaszner B**, Feller D, Rostás I, Tenk J, Solymár M, Balaskó M, Pétervári E. Activity of the Hypothalamic Melanocortin System Decreases in Middle-Aged and Increases in Old Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Mar 14;73(4):438-445. doi: 10.1093/gerona/glx213. PMID: 29099963.
23. Borbély É, Hajna Z, Nabi L, Scheich B, Tékus V, László K, Ollmann T, Kormos V, **Gaszner B**, Karádi Z, Lénárd L, Paige CJ, Quinn JP, Szolcsányi J, Pintér E, Keeble J, Berger A, Helyes Z. Hemokinin-1 mediates anxiolytic and anti-depressant-like actions in mice. *Brain Behav Immun*. 2017 Jan;59:219-232. doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.004. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27621226.
24. Jungling A, Reglodi D, Karadi ZN, Horvath G, Farkas J, **Gaszner B**, Tamas A. Effects of Postnatal Enriched Environment in a Model of Parkinson's Disease in Adult Rats. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 14;18(2):406. doi: 10.3390/ijms18020406. PMID: 28216584; PMCID: PMC5343940.
25. Scheich B, Vincze P, Szőke É, Borbély É, Hunyady Á, Szolcsányi J, Dénes Á, Környei Z, **Gaszner B**, Helyes Z. Chronic stress-induced mechanical hyperalgesia is controlled by capsaicin-sensitive neurones in the mouse. *Eur J Pain*. 2017 Sep;21(8):1417-1431. doi: 10.1002/ejp.1043. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28444833.
26. Scheich B, Csekő K, Borbély É, Ábrahám I, Csernus V, **Gaszner B**, Helyes Z. Higher susceptibility of somatostatin 4 receptor gene-deleted mice to chronic stress-induced behavioral and neuroendocrine alterations. *Neuroscience*. 2017 Mar 27;346:320-336. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.01.039. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161436.
27. Tenk J, Rostás I, Füredi N, Mikó A, Solymár M, Soós S, **Gaszner B**, Feller D, Székely M, Pétervári E, Balaskó M. Age-related changes in central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) suggest a role for this mediator in aging anorexia and cachexia. *Geroscience*. 2017 Feb;39(1):61-72. doi: 10.1007/s11357-017-9962-1. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28299639; PMCID: PMC5352590.
28. Aschrafi A, Verheijen JM, Gordebeke PM, Olde Loohuis NF, Menting K, Jager A, Palkovits M, Geenen B, Kos A, Martens GJ, Glennon JC, Kaplan BB, **Gaszner B**, Kozicz T. MicroRNA-326 acts as a molecular switch in the regulation of midbrain urocortin 1

- expression. *J Psychiatry Neurosci*. 2016 Aug;41(5):342-53. doi: 10.1503/jpn.150154. PMID: 27045550; PMCID: PMC5008923.
29. Farkas S, Bölcskei K, Markovics A, Varga A, Kis-Varga Á, Kormos V, **Gaszner B**, Horváth C, Tuka B, Tajti J, Helyes Z. Utility of different outcome measures for the nitroglycerin model of migraine in mice. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2016 Jan-Feb;77:33-44. doi: 10.1016/j.vascn.2015.09.006. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26456070.
  30. Furedi N, Miko A, Aubrecht B, **Gaszner B**, Feller D, Rostas I, Tenk J, Soos S, Balasko M, Balogh A, Pap M, Petervari E. Regulatory Alterations of Energy Homeostasis in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *J Mol Neurosci*. 2016 Aug;59(4):521-30. doi: 10.1007/s12031-016-0771-2. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27339773.
  31. Rostás I, Tenk J, Mikó A, Füredi N, Soós S, Solymár M, Lengyel A, Székely M, **Gaszner B**, Feller D, Pétervári E, Balaskó M. Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity. *Exp Gerontol*. 2016 Dec 1;85:118-127. doi: 10.1016/j.exger.2016.10.006. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27780783.
  32. Scheich B, **Gaszner B**, Kormos V, László K, Ádori C, Borbély É, Hajna Z, Tékus V, Bölcskei K, Ábrahám I, Pintér E, Szolcsányi J, Helyes Z. Somatostatin receptor subtype 4 activation is involved in anxiety and depression-like behavior in mouse models. *Neuropharmacology*. 2016 Feb;101:204-15. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.021. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26387439.
  33. Tenk J, Rostás I, Füredi N, Mikó A, Soós S, Solymár M, **Gaszner B**, Székely M, Pétervári E, Balaskó M. Acute central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) on energy balance: Effects of age and gender. *Peptides*. 2016 Nov;85:63-72. doi: 10.1016/j.peptides.2016.09.005. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27637621.
  34. Helyes Z, Kun J, Dobrosi N, Sándor K, Németh J, Perkecz A, Pintér E, Szabadfi K, **Gaszner B**, Tékus V, Szolcsányi J, Steinhoff M, Hashimoto H, Reglődi D, Bíró T. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Is Upregulated in Murine Skin Inflammation and Mediates Transient Receptor Potential Vanilloid-1-Induced Neurogenic Edema. *J Invest Dermatol*. 2015 Sep;135(9):2209-2218. doi: 10.1038/jid.2015.156. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25905588.
  35. Horvath G, Reglődi D, Farkas J, Vadasz G, Mammel B, Kvarik T, Bodzai G, Kiss-Illes B, Farkas D, Matkovits A, Manavalan S, **Gaszner B**, Tamas A, Kiss P. Perinatal positive and negative influences on the early neurobehavioral reflex and motor development. *Adv Neurobiol*. 2015;10:149-67. doi: 10.1007/978-1-4939-1372-5\_8. PMID: 25287540.
  36. Banki E, Pakai E, **Gaszner B**, Zsiboras C, Czett A, Bhuddi PR, Hashimoto H, Toth G, Tamas A, Reglodi D, Garami A. Characterization of the thermoregulatory response to pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in rodents. *J Mol Neurosci*. 2014 Nov;54(3):543-54. doi: 10.1007/s12031-014-0361-0. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24994541.
  37. Maasz G, Pirger Z, Reglodi D, Petrovics D, Schmidt J, Kiss P, Rivnyak A, Hashimoto H, Avar P, Jambor E, Tamas A, **Gaszner B**, Mark L. Comparative protein composition of the brains of PACAP-deficient mice using mass spectrometry-based proteomic analysis. *J Mol Neurosci*. 2014 Nov;54(3):310-9. doi: 10.1007/s12031-014-0264-0. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24643519.

38. Xu L, Janssen D, van der Knaap N, Roubos EW, Leshan RL, Myers MG Jr, **Gaszner B**, Kozicz T. Integration of stress and leptin signaling by CART producing neurons in the rodent midbrain centrally projecting Edinger-Westphal nucleus. *Front Neuroanat.* 2014 Mar 3;8:8. doi: 10.3389/fnana.2014.00008. PMID: 24624061; PMCID: PMC3939672.
39. Shah NS, Pugh PC, Nam H, Rosenthal DT, van Wijk D, **Gaszner B**, Kozicz T, Kerman IA. A subset of presympathetic-premotor neurons within the centrally projecting Edinger-Westphal nucleus expresses urocortin-1. *J Chem Neuroanat.* 2013 Sep;52:25-35. doi: 10.1016/j.jchemneu.2013.04.004. Epub 2013 May 22. PMID: 23707488; PMCID: PMC3775998.
40. Markovics A, Kormos V, **Gaszner B**, Lashgarara A, Szoke E, Sandor K, Szabadfi K, Tuka B, Tajti J, Szolcsanyi J, Pinter E, Hashimoto H, Kun J, Reglodi D, Helyes Z. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice. *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):633-44. doi: 10.1016/j.nbd.2011.10.010. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22033344.
41. Sterrenburg L, **Gaszner B**, Boerrigter J, Santbergen L, Bramini M, Roubos EW, Peeters BW, Kozicz T. Sex-dependent and differential responses to acute restraint stress of corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat paraventricular nucleus, central amygdala, and bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurosci Res.* 2012 Jan;90(1):179-92. doi: 10.1002/jnr.22737. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21922520.
42. Rouwette T, Klemann K, **Gaszner B**, Scheffer GJ, Roubos EW, Scheenen WJ, Vissers K, Kozicz T. Differential responses of corticotropin-releasing factor and urocortin 1 to acute pain stress in the rat brain. *Neuroscience.* 2011 Jun 2;183:15-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.054. Epub 2011 Apr 2. PMID: 21463663.
43. Sterrenburg L, **Gaszner B**, Boerrigter J, Santbergen L, Bramini M, Elliott E, Chen A, Peeters BW, Roubos EW, Kozicz T. Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat. *PLoS One.* 2011;6(11):e28128. doi: 10.1371/journal.pone.0028128. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22132228; PMCID: PMC3223222.
44. Derks NM, **Gaszner B**, Roubos EW, Kozicz LT. Sex differences in urocortin 1 dynamics in the non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus of the rat. *Neurosci Res.* 2010 Jan;66(1):117-23. doi: 10.1016/j.neures.2009.10.003. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19833156.
45. Rouwette TP, Kozicz T, Olde Loohuis NF, **Gaszner B**, Vreugdenhil E, Scheffer GJ, Roubos EW, Vissers KC, Scheenen WJ. Acute pain increases phosphorylation of DCLK-long in the Edinger-Westphal nucleus but not in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *J Pain.* 2010 Oct;11(10):930-40. doi: 10.1016/j.jpain.2009.12.017. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20418180.
46. Sándor K, Kormos V, Botz B, Imreh A, Bölcskei K, **Gaszner B**, Markovics A, Szolcsányi J, Shintani N, Hashimoto H, Baba A, Reglodi D, Helyes Z. Impaired nocifensive behaviours and mechanical hyperalgesia, but enhanced thermal allodynia in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide deficient mice. *Neuropeptides.* 2010 Oct;44(5):363-71. doi: 10.1016/j.npep.2010.06.004. PMID: 20621353.

47. Xu L, Bloem B, **Gaszner B**, Roubos EW, Kozicz T. Stress-related changes in the activity of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin neurons in the midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Neuroscience*. 2010 Oct 13;170(2):478-88. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.07.001. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20638450.
48. Derks NM, **Gaszner B**, Bernhardt K, Roubos EW, Kozicz T. Sex-specific expression of BDNF and CART in the midbrain non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Peptides*. 2009 Dec;30(12):2268-74. doi: 10.1016/j.peptides.2009.09.009. Epub 2009 Sep 13. PMID: 19755135.
49. Farkas J, Reglodi D, **Gaszner B**, Szogyi D, Horvath G, Lubics A, Tamas A, Frank F, Besirevic D, Kiss P. Effects of maternal separation on the neurobehavioral development of newborn Wistar rats. *Brain Res Bull*. 2009 May 29;79(3-4):208-14. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.12.011. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150489.
50. **Gaszner B**, Jensen KO, Farkas J, Reglodi D, Csernus V, Roubos EW, Kozicz T. Effects of maternal separation on dynamics of urocortin 1 and brain-derived neurotrophic factor in the rat non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus. *Int J Dev Neurosci*. 2009 Aug;27(5):439-51. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2009.05.006. Epub 2009 May 19. PMID: 19460425.
51. **Gaszner B**, Van Wijk DC, Korosi A, Józsa R, Roubos EW, Kozicz T. Diurnal expression of period 2 and urocortin 1 in neurones of the non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Stress*. 2009 Mar;12(2):115-24. doi: 10.1080/10253890802057221. PMID: 18850494.
52. Van Wijk DC, Xu L, Spiegelberg L, Struik RF, Meijer KH, **Gaszner B**, Kozicz T, Roubos EW. Ultrastructural and immunocytochemical characterization of the rat non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus. *Gen Comp Endocrinol*. 2009 Oct;164(1):32-9. doi: 10.1016/j.ygcen.2009.04.002. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19362554.
53. Xu L, Bloem B, **Gaszner B**, Roubos EW, Kozicz T. Sex-specific effects of fasting on urocortin 1, cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide and nesfatin-1 expression in the rat Edinger-Westphal nucleus. *Neuroscience*. 2009 Sep 15;162(4):1141-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.003. Epub 2009 May 6. PMID: 19426783.
54. Derks NM, Müller M, **Gaszner B**, Tilburg-Ouwens DT, Roubos EW, Kozicz LT. Housekeeping genes revisited: different expressions depending on gender, brain area and stressor. *Neuroscience*. 2008 Oct 2;156(2):305-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.047. Epub 2008 Aug 3. PMID: 18722514.
55. Racz B, Horvath G, Faluhelyi N, Nagy AD, Tamas A, Kiss P, Gallyas F Jr, Toth G, **Gaszner B**, Csernus V, Reglodi D. Effects of PACAP on the circadian changes of signaling pathways in chicken pinealocytes. *J Mol Neurosci*. 2008 Nov;36(1-3):220-6. doi: 10.1007/s12031-008-9112-4. Epub 2008 Jul 1. PMID: 18592414.
56. Roubos EW, Lázár G, Calle M, Barendregt HP, **Gaszner B**, Kozicz T. Brain distribution and evidence for both central and neurohormonal actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in *Xenopus laevis*. *J Comp Neurol*. 2008 Apr 1;507(4):1622-38. doi: 10.1002/cne.21641. PMID: 18220255.

57. Cserepes, B ; Jancso, G ; Gasz, B ; Racz, B ; Balatonyi, B ; **Gaszner, B** ; Lantos, J ; Roth, E Stressz-regulátor neuropeptid sejtprotektív hatása iszkémiás-reperfúziós károsodással szemben izolált szívizomsejteken *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 37 pp. 153-165. , 13 p. (2007) MOB
58. **Gaszner B**, Korosi A, Palkovits M, Roubos EW, Kozicz T. Neuropeptide Y activates urocortin 1 neurons in the nonpreganglionic Edinger-Westphal nucleus. *J Comp Neurol.* 2007 Feb 1;500(4):708-19. doi: 10.1002/cne.21177. PMID: 17154253.
59. Reglődi D, Lubics A, Kiss P, Lengvári I, **Gaszner B**, Tóth G, Hegyi O, Tamás A. Effect of PACAP in 6-OHDA-induced injury of the substantia nigra in intact young and ovariectomized female rats. *Neuropeptides.* 2006 Aug;40(4):265-74. doi: 10.1016/j.npep.2006.06.001. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16904179.
60. **Gaszner B**, Csernus V, Kozicz T. Urocortinergetic neurons respond in a differentiated manner to various acute stressors in the Edinger-Westphal nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 2004 Dec 6;480(2):170-9. doi: 10.1002/cne.20343. PMID: 15514930.
61. **Gaszner B**, Kozicz T. Interaction between catecholaminergic terminals and urocortinergetic neurons in the Edinger-Westphal nucleus in the rat. *Brain Res.* 2003 Oct 31;989(1):117-21. doi: 10.1016/s0006-8993(03)03367-5. PMID: 14519518.

A jelölt közleményeinek kumulatív impakt faktora: 294,378.

## A pályázó tudományometriai adatainak összefoglalása

Gaszner Balázs (Neuroanatómia) tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztálya (2023.10.13)

Tudományos közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	73			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		67	1097	1620
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		2	0	0
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>		0	0	0
összefoglaló közlemény		3	232	254
rövid közlemény		1	8	12
<b>II. Könyvek</b>	0			
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
<b>III. Könyvrészlet</b>	11			
idegen nyelvű		2	14	17
magyar nyelvű		0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		9	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	0		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		9	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		75	1351	1903
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	84		1351	1903
<b>V. További tudományos művek</b>	2			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is		2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		0	0	0
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
<b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>	0		0	0
<b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>			1351	1903
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	23			
<b>g index<sup>6</sup></b>	42			

Speciális tudományometriai adatok	Szám	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	7	305
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	15	395
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2008) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	65	1601
Az utolsó 10 év (2013-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	50	844
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	245	12,87%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		51 + 0
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0



**Megjegyzések:**

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat

## **Köszönetnyilvánítás**

Először középiskolai tanárainknak, Takácsné Kovács Anikónak, Gombás Attilánénak, Szászi Józsefnek és Dr. Hári Ferencnek szeretném megköszönni, hogy felkeltették érdeklődésemet a biológia és kémia iránt. PhD képzésem során Dr. Kozicz Tamástól tanultam a legtöbbet. Köszönettel tartozom neki azért a tudományos szemléletért és sok-sok módszerért, amit elsajátíthattam, és így önálló kutatóvá lehettem. Köszönet illeti korábbi hollandiai munkahelyem vezetőjét, Dr. Erik Roubos-t, aki lehetővé tette, hogy intézetében szerezzek PhD fokozatot.

Köszönettel tartozom a Pécsi Tudományegyetem Anatómiai Intézetének korábbi és jelenlegi vezetőjének. Dr. Csernus Valér és Dr. Reglődi Dóra nemcsak támogató háttérrel és lehetőséget adtak munkám elvégzéséhez, hanem szakértelmükkel, jó tanácsaikkal, módszertani ismereteikkel, pályázati források megszerzésével, kollaborációk kiépítésével, a laborállatok biztosításával és számos egyéb úton is hozzájárultak munkám sikeréhez.

Az Anatómiai Intézetben végzett oktatási feladataink mellett semmire sem mennénk elhivatott adminisztrátorok és nagy tudású asszisztensek segítségével. Köszönet illeti ezért minden munkatársamat az Intézetben, aki így vagy úgy, de hozzájárult az eredményekhez. Legnagyobb köszönettel Orbán Izabellának tartozom, precíz, igényes, pontos és fáradhatatlan munkájáért. Szintén köszönöm Dittrich Erzsébet, Brumán Beatrix és Mercz Tünde hozzájárulását. Munkánk Hornyák Jánosné és Hornyák Attila állatgondozói segítségével lehetetlen lett volna.

E disszertáció öt korábbi PhD hallgató szorgalmából is táplálkozik. Elsősorban Feleségemet, Dr. Kormos Viktóriát illeti köszönet. PhD témavezetésében hivatalosan, a köztünk fennálló családi kötelék miatt, nem vehettem részt, de a közösen végzett hatékony kutatómunkát közös cikkek hosszú sora jelzi. Köszönöm Feleségemnek, hogy megértéssel volt a munkánk természetéből adódó kihívások tekintetében, ami sokszor a családtól elvett időt jelentette. Ez lemondással járt Bálint és Máté fiamnak is, ezért nekik is köszönettel tartozom, mert ezt kisgyermekként nehéz lehetett számukra elfogadni.

Köszönet illeti Dr. Farkas Józsefet és Dr. Gaszner Tamást a három találat elmélet modellen végzett munkájukért. Dr. Kovács Lászlónak köszönöm a stresszválasz életkorfüggő változásai vizsgálata során végzett munkáját. Dr. Füredi Nórának köszönöm az energiaegyensúly szabályozással kapcsolatos kísérleteken és sok egyéb projektben nyújtott segítségét. Szeretném megköszönni Dr. Ujvári Balázs munkáját is, aki a Parkinson-kór és az Edinger-Westphal mag kapcsolatát vizsgálta. Dr. Szabó Tamásnak, és Dr. Scheich Bálintnak,

Dr. Rékási Zoltánnal illetve Dr. Helyes Zsuzsannával közösen vezetett PhD hallgatóimnak is köszönöm a közös munkát. Köszönet illeti jelenlegi PhD hallgatóimat, Hegedüs Dánielt, Dr. Márton Zsombort, Dr. Pytel Bencét és Dr. Fehér Mátét, valamint azt az összesen 35 TDK hallgatót, akik hozzájárultak az eredményekhez.

Szeretném köszönetemet kifejezni az eredményes kollaborációért a Dr. Kecskés Angélának, Dr. Pintér Erikának, Dr. Helyes Zsuzsannának a Farmakológiai Intézetben. Köszönet illeti Dr. Balaskó Mártát, Dr. Pétervári Erikát és Dr. Garami Andrást a Transzlációs Medicina Intézetben. Szeretném megköszönni Dr. Berta Gergelynek a konfokális mikroszkópnál nyújtott segítséget, és az Orvosi Biológiai Intézet és Központi Elektronmikroszkópos Laboratóriumnak, Dr. Ábrahám Hajnalkának és ifj. Dr. Sétáló Györgynek a hozzáférést a műszerhez.

Köszönet illeti Dr. Palkovits Miklóst és Dr. Renner Évát a Semmelweis Egyetem Anatómiai Szövet- és Fejlődéstani Intézetében az emberi agyszövetmintákért, Dr. Zelena Dórát, Dr. Kovács Krisztinát és Dr. Dénes Ádámot a közös munkáért a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetrel. Szintén szeretném megköszönni a kollaborációt Dr. Xu Lu-nak (Tulane University, New Orleans) és Bram Geenen-nek (Radboud University, Nijmegen, Hollandia).

Végül, de nem utolsó sorban, szeretném megköszönni Édesanyámnak és Édesapámnak a feltétel nélküli szeretetet, támogatást, segítséget, féltő gondoskodást, és sok-sok önzetlen lemondást, ami lehetővé tette számomra, hogy eljussak idáig.

## **Támogatók**

A disszertációban összefoglalt eredmények az alábbi támogatók jóvoltából születhettek meg: Bolyai János posztdoktori kutatási ösztöndíj, Pécsi Tudományegyetem Kutatási Alap (PTE KA-34039/10-8, KA-2017-01, KA-2019-12), OTKA PD100706, NKFI-FK124188, MTA – Lendület Program, KTIA\_13\_NAP-A-III/5, MTA TKI 14016, GINOP-2.3.2-15-2016-00050 – PEPSYS, NAP 2017-1.2.1-NKP-2017-00002, 20765-3/2018/FEKUTSTRAT FIKP II, III, IV, 2020-4.1.1-TKP2020 (TKP2020-IKA-08), EFOP-3.6.2-16-2017-00008. A TKP2021-EGA-16 projekt az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

## Rövidítések jegyzéke

AFR: normál állatházi protokoll szerint nevelt állat (animal facility rearing)  
AgRP: agouti-related peptid  
alpha-MSH: alpha-melanocyta stimuláló hormon  
ANOVA: varianciaanalízis  
ARS: akut restraint stressz  
BLA: nucleus basolateralis amygdalae  
BNST: nucleus interstitialis striae terminalis (bed nucleus of the stria terminalis)  
BNSTdl: BNST dorsolaterális divíziója  
BNSTdm: BNST dorsomediális divíziója  
BNSTfu: a BNST fusiformis divíziója  
BNSTov: a BNST ovális divíziója  
BNSTv: BNST ventrális divíziója  
CA1: a hippocampus cornu Ammonis 1 régiója  
CA3: a hippocampus cornu Ammonis 3 régiója,  
CeA: nucleus centralis amygdalae  
CRH: corticotropin-releasing hormon  
CVMS: krónikus variábilis enyhe stressz  
dPAG: substantia grisea centralis mesencephali (periaqueductal gray matter) dorsális divíziója  
DR: nucleus raphe dorsalis  
EWcp: centrális projekciójú Edinger-Westphal mag  
HZ: heterozigóta knockout mutáns  
ir: immunreaktív  
KO: homozigóta knockout mutáns  
IPAG: substantia grisea centralis mesencephali (periaqueductal gray matter) laterális divíziója  
MC4R: 4-es típusú melanocortin receptor  
MD180: súlyos, napi 3 órási anyai deprivációnak kitett egér  
MeA: nucleus medialis amygdalae  
MHb: nucleus mediális habenulae  
MS15: 15 perces anyai szeparációnak kitett állat  
PACAP: hypophysis adenilát-cikláz aktiváló polypeptid  
PCR: polimeráz láncreakció  
PD: Parkinson-kór  
PVNp: nucleus paraventricularis hypothalami parvocelluláris része  
RT-qPCR: kvantitatív reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció  
S1: elsődleges szomatoszenzoros (barrel) kéreg  
SNpc: substantia nigra, pars compacta  
Trpa1: tranziens receptor potenciál ankirin 1  
UCN1: urocortin 1  
vLS: nucleus septi lateralis ventrális divíziója  
WT: vad típusú