

dc\_328\_11

**MTA Doktori Értekezés Tézisei**

**Két új, az utódgondozásban szerepet játszó  
neuropeptid leírása**

Dobolyi Árpád

Semmelweis Egyetem  
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet  
Neuromorfológiai Kutatócsoport

Budapest, 2013

## Tartalomjegyzék

I. Bevezetés .....	3
II. Célkitűzések.....	5
III. Felhasznált szövegek és módszerek.....	6
IV. Eredmények és következtetések .....	7
V. Összefoglalás .....	9
VI. A szerző közleményei .....	10
VI.1. Az értekezésben tárgyalt munkából született közlemények.....	10
Lektorált közlemények.....	10
Könyvfejezetek .....	13
Tudományos ismeretterjesztés .....	13
VI.2. A szerző további, az értekezésben nem tárgyalt munkáiból született közleményei ..	13
Lektorált közlemények.....	13
Könyvfejezetek .....	17
Konferencia cikkek .....	18
VI.3. A szerző közleményeinek tudományometriai adatai .....	19
VII. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása .....	20
Mint vezető kutató.....	20
Mint senior kutató .....	20
VIII. Köszönetnyilvánítás.....	21

## I. Bevezetés

Az idegrendszer utódgondozással kapcsolatos funkciói több szempontból is kiemelt fontossággal bírnak. Elsőként említendő, hogy az anyaság egy olyan, az emberiség számára alapvetően meghatározó állapot, amelynek az egyén és a társadalom életében is megkülönböztetett szerepe van. Ennek ellenére, sajnálatos módon ennek a meghatározó állapotnak a tudományos vizsgálata elmarad jelentősége mögött. Másodsorban, az utódaikat gondozó az anyák agyában a felnőtt idegrendszer legjelentősebb mértékű fiziológiás változásai zajlanak le, melyeknek a tanulmányozása modellként szolgálhat az idegrendszer más viselkedési és endokrin változásainak megértéséhez is. Így például az utódokról való gondoskodás ösztöne a szeretet és az önfeláldozás egyéb állatmodellekben nehezen vizsgálható modellje lehet. Emellett a kísérleti állatokban az anyai gondoskodás kóros elváltozásai is tanulmányozhatóak, melyek közelebb vihetnek a leggyakoribb anyákat érintő betegség, a szülések 10-15%-a után bekövetkező gyermekágyi depresszió megértéséhez is.

Az anyává váló patkányokban és egerekben rendkívül nagymértékű viselkedési, hormonális, és pszichológiai változások következnek be, hiszen a kontroll nőtények elkerülnek, vagy bántják a kölyköket, míg az anyaállatok gondoskodnak róluk, fészket építenek, amibe becipelik eltévelygő kölykeiket, ott szoptatnak, nyalogatják őket. Egyéb fontos emocionális változások is történnek, az anyák kevésbé szoronganak, és megtámadják a betolakodó hímeket. Emellett többet esznek és isznak. A legjelentősebb endokrin változás a szoptatáshoz szükséges prolaktin és oxytocin felszabadulás a hipofízisből, de szintén fontos szerepe van annak, hogy csökken a luteinizáló hormon szekréciója, ami anösztruszhoz vezet a szoptatás időszakában.

Bár az anyai adaptációs mechanizmusokról viszonylag keveset tudunk, azok bizonyosan nem állnak egyszerű hormonális szabályozás alatt. Egyrészt az ösztrógen és a progeszteron szint is alacsony a postpartum időszakban, másrészt a kölykökkel való több napon át tartó együttlét kiváltja az anyai viselkedéseket ovariektomizált szűz nőtényeken is. Az anyai adaptációk koordinációja a központi idegrendszerben történik. Ebben központi szerepet tölt be a hypothalamus preoptikus területe, ami kölykök hatására a legjelentősebb aktivációt mutatja, és léziójának hatására megszűnik a kölykökről való gondoskodás. Az anyai adaptációk egyes aspektusaiban fontos szerepet töltenek további agyterületek is, így a

nucleus septalis laterális, a nucleus accumbens, a nucleus amygdaloideus medialis, a nucleus peri- and paraventricularis, a nucleus arcuatus és a grisea centralis mesencephali.

A neuropeptidok az idegrendszer olyan szignálmolekulái, melyek általában lassan hatnak, de fontos neuromodulátor funkcióval rendelkeznek, így nem meglepő, hogy a reprodukív folyamatokban szerepet játszhatnak. Nagyon jól ismert például a kisszeptin és a gonadotropin-releasing hormon szerepe az ösztrogén szintjének szabályozásában, vagy a prolaktin és az oxytocin szerepe a tejelválasztás szabályozásában. Emellett korábban több olyan neuropeptidet azonosítottak, melyek bizonyos anyai funkciókban fontos szerepet töltenek be, de egyetlen olyan peptidet sem írtak le, ami kizárólag anyák agyában fejeződött ki. Ezért mi a kutatásink során elsősorban arra koncentráltunk, hogy olyan neuropeptideket azonosítsunk, melyek – legalábbis bizonyos agyterületeken, csak anyaállatok agyában vannak jelen. Két olyan neuropeptidet sikerült elsőként azonosítanunk, a 39 aminosavból álló tuberoinfundibuláris peptidet (TIP39-et) és az amylin-t, melyek expressziója sokszorosára növekszik anyaállatok posterior thalamusában, illetve preoptikus területén.

A TIP39-et a parathormon 2 receptort (PTH2 receptort) aktiváló hatása alapján tisztították. A TIP39 egy kis peptidcsalád tagja, ami ezen a peptiden kívül a parathormont, és a parathormonnal-rokon hormont foglalja magába. Utóbbi két peptid szerkezete jelentős mértékben hasonló, és csak a parathormon 1 receptorhoz kötődnek, míg a TIP39 csak limitált szekvencia homológiát mutat velük, és nem kötődik a parathormon 1 receptorhoz.

Az amylin egy 37 aminosavból álló peptid, ami a calcitonin génnel rokon peptid (CGRP) családba tartozik, így kimutatható mértékű homológiát mutat a calcitoninnal, a CGRP-vel, az adrenomedullinnal, és az intermedinnel. Ennek a peptidcsaládnak a receptora 2 db G-protein kapcsolt receptor, melyeknek specificitását a hozzájuk kapcsolódó receptor aktivitást módosító fehérjék (RAMP-ok) szabják meg. Az amylin receptora a calcitonin receptor-szerű receptorral kapcsolt RAMP1-3 komplex. Az amylin kifejeződését a mi kutatásainkat megelőzően az agyban nem írták le, a szakirodalom szerint elsősorban a hasnyálmirigyben termelődik, ahol az inzulinnal együtt ürül a béta sejtekből, és anorexigén hormonnként a táplálékfelvétel szabályozásában vesz részt.

## II. Célkitűzések

1. A TIP39 peptidet kódoló gén azonosítása, és a szöveti, valamint idegrendszeri eloszlásának leírása
2. A TIP39 peptid kifejeződésének meghatározása az egyedfejlődés és a reprodukív ciklus során patkányban
3. A thalamus posterior intralamináris komplexumában (PIL), és a híd nucleus paralemniscalis medialisában (MPL) aktiválódó TIP39-tartalmú sejtek neuronális kapcsolatainak feltérképezése anyaállatokban
4. A PTH2 receptor eloszlásának a leírása rágcsálók, makákó majom, és ember agyában
5. A PTH2 receptor anyaállatokban történő antagonizálásának a hatása a prolaktin szekrécióra és az anyai motivációra
6. A hypothalamus preoptikus területén anyaállatokban indukálódó gének vizsgálata, valamint a felfedezett amylin neuropeptid eloszlásának és az amylin-tartalmú neuronok kölykök hatására bekövetkező aktiválódásának vizsgálata

### III. Felhasznált szövetek és módszerek

- Kísérleti állatok: nőstény és hím Wistar patkány, és C57Bl/6 egér, valamint makákó majom
- Transzgén állatok: a PTH2 receptor promóterével kifejeztetett béta-galaktozidázt kifejező C57Bl/6 egértörzs, valamint olyan C57Bl/6 egértörzs, amely funkcionális PTH2 receptort nem kifejez ki
- Felhasznált humán szövetek: fagyasztott és fixált postmortem humán agyszövet
- Mikrodisszekció, punch technika
- Fluoreszcens mikroarray analízis
- Valós idejű és klasszikus RT-PCR metodika
- Radioaktív in situ hybridizációs hisztokémia, és annak szemi-kvantitatív analízise
- Tradicionális hisztológiai és immunhisztokémiai eljárások, fluoreszcens duplafestések
- Fos aktivációt vizsgáló kísérletek
- Klasszikus és konfokális mikroszkópia
- Szerotaxikus célzással végzett elektrolitikus léziókat és pályáátvágást alkalmazó technikák
- Neuronális nyomjelző módszerek: kolera toxin beta alegység, mint retrográd nyomjelző anyag használata
- PTH2 receptor antagonistá agykamrába juttatása, valamint PTH2 receptor antagonistát kifejező vírus lokális injekciója
- Vérminta-vételezés patkányból, és a prolaktin szint meghatározása szoptatás alatt
- Viselkedési vizsgálatok, kondicionált helypreferencia teszt
- Statisztikai módszerek kvantitatív analízishez

## IV. Eredmények és következtetések

1. A jelölt azonosított egy új neuropeptidet, a 39 aminosavból álló tuberoinfundibuláris peptidet (TIP39) kódoló gént. Ez a gén a TIP39-en kívül más ismert peptidet nem kódol. Leírta, hogy a TIP39 elsősorban az agyban, emellett a herében fejeződik ki. Az idegrendszeren belül a TIP39 3 db jól lokalizált területen fordul elő: a thalamus periventriculáris area-jában (PVG) és posterior intralamináris komplexumában (PIL), valamint a híd laterális részén levő mediális paralemniszkális magban (MPL).

2. Kutatásai során a jelölt kimutatta, hogy a thalamusban elhelyezkedő TIP39 sejtek egy olyan felszálló szenzoros rendszer részei, melyek az információt a hypothalamus felé közvetítik. A TIP39 sejtek retrográd nyomjelzést alkalmazó kísérletek alapján felszálló bemenetet kapnak a gerincvelő felől. További neuronális nyomjelzéses és léziós kísérletek alapján a TIP39 neuronok fő célterülete a hypothalamus, emellett limbikus előagyi területek felé is vetülnek. A PIL sejtsjei specifikusan szoptatás hatására aktiválódtak. Az MPL TIP39 neuronjai viszont elsősorban az auditoros rendszerrel vannak kapcsolatban, annak is elsősorban a nem tonotopikusan rendezett elemeivel.

3. A jelölt patkány, majom, és emberi agyban feltérképezte a TIP39 receptorának, a parathormon 2-es receptornak (PTH2 receptor) az agyi eloszlását és megállapította, hogy az a főemlősökben is hasonló képet mutat, mint rágcsálókban, és megegyezik a TIP39 rostvégződés eloszlásával. Kiemelkedően sok PTH2 receptor van a hypothalamusban és a limbikus rendszer több magjában. A receptor eloszlása még egyes agyterületeken belül is jól egyezik a TIP39 eloszlásával, ami a TIP39-PTH2 receptor rendszer neuromodulátor funkcióját erősíti meg. A humán kísérleti eredmények pedig arra engednek következtetni, hogy a PTH2 receptor gyógyszer-célpontnak is alkalmas lehet.

4. Az egyedfejlődés során a TIP39 mennyisége az agyban lecsökkent, de a TIP39 újra indukálódott anyaállatokban a szülés környékén, és szintje magas marad a kölykök elválasztásáig. A TIP39-et kifejező egyes agyterületek azonban eltéréseket mutattak. A PVG területén csak a postnatális fejlődés első napjaiban jelenik meg TIP39, a pubertás alatt eltűnik,

és anyákban nem indukálódik. A PIL és az MPL-ben már a patkány embrionális fejlődésének 15. napján megjelenik TIP39, ami a korai postnatális fejlődés alatt eltűnik, anyaállatokban viszont indukálódik.

5. A jelölt igazolta, hogy a TIP39 egyaránt hozzájárul a prolaktin szoptatás hatására történő felszabadulásához, valamint a nőtény állatok postpartum időszakban mutatott anyai motivációjához. PTH 2 receptor antagonistágykamrába történő injekciója, illetve vírus segítségével a mediobasális hypothalamusban való kifejezése nagymértékben, dóziszfüggően gátolja a szoptatás kiváltotta prolaktin szekréciót. Amennyiben az antagonistát termeltető vírust a hypothalamus preoptikus területére injektáltuk, akkor nem volt hatása a prolaktin szekrécióra, viszont kihatott az anyaállatok viselkedésére: kondicionált helypreferencia tesztben megszűnt a kölyök-asszociált dobozban tartózkodás preferenciája, azaz csökkent az anyai motiváció.

6. A jelölt fluoreszcens mikroarray eszközével vizsgálta a TIP39 sejtek célpontjait a hypothalamus preoptikus területen. Ennek során felfedezett egy neuropeptidet az agyban. Ez az újonnan felfedezett neuropeptid az amylin, amely csak az utódgondozás időszakában fejeződik ki az idegrendszerben, és akkor is csak a hypothalamus preoptikus területén, melyről ismert, hogy az anyai viselkedés fő szabályozó központja. A jelölt megmutatta, hogy az amylin sejtek aktiválódnak szoptatás hatására, de az aktiválódás mértéke csökken TIP39-génkiütött egerekben. Korábban az amylinnek csak a hasnyálmirigybeli kifejeződését ismerték, így a jelölt egy új neuropeptidet azonosított.

A jelölt leírt két új neuropeptidet, valamint az ezeket kifejező neuronokat, ami jelentősen hozzájárul a központi idegrendszeri anyai adaptációk megértéséhez, és egyben gyógyszer-célpontok kifejlesztését teszik lehetővé olyan betegségek esetében, mint az anyák 10-15%-át érintő gyermekágyi depresszió. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a szoptatási inger évtizedek óta keresett agypályája a posterior thalamusban kapcsolódik át. A hídban levő TIP39 sejtek pedig a bajban levő kölykök által kibocsátott ultrahangos vokalizáció (a sírás analógja) észlelésével és feldolgozásával állhatnak kapcsolatban.

## V. Összefoglalás

- I. A jelölt azonosított egy új neuropeptidet, a 39 aminosavból álló tuberoinfundibularis peptidet (TIP39) kódoló gént. A TIP39 legnagyobb mértékben a központi idegrendszerben fejeződik ki, de mennyisége az egyedfejlődés során lecsökken, a nemi érés végére eltűnik az agyból. A jelölt szintén megállapította, hogy a TIP39 indukálódik anyaállatokban a szülés környékén, szintje a kölykök elválasztásáig magas marad. A posterior thalamusban elhelyezkedő TIP39 sejtek több, a központi idegrendszeri adaptációban résztvevő agyterülethez vetülnek, így a hypothalamus arcuatus magjába, ahol a szoptatáshoz elengedhetetlen prolaktin felszabadulást szabályozó neuronok helyezkednek el, és a preoptikus területre, ami az anyai viselkedések, a kölykök gondozásának és védelmének fő szabályozó területe. A jelölt feltérképezte a TIP39 receptorának, a parathormon 2-es receptornak (PTH2 receptor) az agyi eloszlását, és megállapította, hogy az a főemlősökben is a rágcsálókéhoz hasonló eloszlást mutat, és megegyezik a TIP39 rostvégződés eloszlásával. A PTH2 receptor antagonistája felhasználásával igazolta, hogy a TIP39 egyaránt hozzájárul a prolaktin szoptatás hatására történő felszabadulásához, valamint a nőstény állatok postpartum időszakban mutatott anyai motivációjához. A jelölt azt is megállapította, hogy a thalamusban elhelyezkedő TIP39 sejtek felszálló bementet kapnak a gerincvelőből, és aktiválódnak szoptatás hatására, vagyis egy olyan felszálló rendszer részei, melyek a szoptatási információt a hypothalamus felé közvetítik. A jelölt rendszerbiológiai eszközökkel vizsgálta a TIP39 sejtek célpontjait a preoptikus területen, melynek során azonosított egy új neuropeptidet, az amylin, amely csak az utódgondozás időszakában fejeződik ki az idegrendszerben. Az amylin sejtek aktiválódnak szoptatás hatására, de az aktiválódás mértéke csökken TIP39-génkiütött egerekben. Mivel az amylin sejtek TIP39 végződés általi beidegzését is sikerült igazolni, az amylin közvetítheti a TIP39 hatását az anyai motiváció növelése érdekében. Az eredmények alapján megállapítható a szoptatási inger évtizedek óta keresett agyi pályája, valamint új peptidok, neurontípusok, és receptorok leírása történt meg, melyek jelentősen hozzájárulnak a központi idegrendszeri anyai adaptációk megértéséhez, és egyben gyógyszer-célpontok kifejlesztését teszik lehetővé olyan betegségek, mint például az anyák 10-15%-át érintő gyermekágyi depresszió kezeléséhez.

## VI. A szerző közleményei

### VI.1. Az értekezésben tárgyalt munkából született közlemények

#### Lektorált közlemények

1. Cservenák M., Szabó É.R., Bodnár I., Lékó A., Palkovits M., Nagy G.M., Usdin T.B., **Dobolyi A.** (2013) The thalamic neuropeptide TIP39 mediates the effects of nursing on lactation and maternal motivation. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Sep 14. doi:pii: S0306-4530(13)00323-5. 10.1016/j.psyneuen.2013.09.004. PMID: 24094875.
2. Varga T., Mogyoródi B., Bagó A.G., Cservenák M., Domokos D., Renner E., Gallatz K., Usdin T.B., Palkovits M., **Dobolyi A.** (2012) Paralemniscal TIP39 is induced in rat dams and may participate in maternal functions. *Brain Struct. Funct.* 217, 323–335.
3. Szabó E.R., Cservenák M., **Dobolyi A.** (2012) Amylin is a novel neuropeptide with potential maternal functions. *FASEB J.* 26, 272-281.
4. **Dobolyi A\***, Dimitrov E., Palkovits M., Usdin T.B. (2012) The neuroendocrine functions of the parathyroid hormone 2 receptor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 3, 121, 1-10. (\*Corresponding author)
5. **Dobolyi A.** (2011) Novel potential regulators of maternal adaptations during lactation: tuberoinfundibular peptide 39 and amylin. *J. Neuroendocrinol.* 23, 1002-1008.
6. Cservenák M., Bodnár I., Usdin T.B., Palkovits M., Nagy G.M., **Dobolyi A.** (2010) Tuberoinfundibular peptide of 39 residues is activated during lactation and participates in the suckling-induced prolactin release. *Endocrinology*, 151, 5830-5840.
7. Palkovits M., Usdin T.B., Makara G.B., **Dobolyi A.** (2010) Tuberoinfundibular peptide of 39 residues-immunoreactive fibers in the zona incerta and the supraoptic decussations terminate in the neuroendocrine hypothalamus. *Neurochem. Res.* 35, 2078-2085.

8. **Dobolyi A\***, Palkovits M., Usdin T.B. (2010) The TIP39-PTH2 receptor system: unique peptidergic cell groups in the brainstem and their interactions with central regulatory mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 90, 29-59. (\*Corresponding author)
9. **Dobolyi A** (2009) Central amylin expression and its induction in rat dams. *J. Neurochem.* 111, 1490-1500.
10. Bagó A.G., Dimitrov E., Saunders R., Seress L., Palkovits M., Usdin T.B., **Dobolyi A.** (2009) Parathyroid hormone 2 receptor and its endogenous ligand TIP39 are concentrated in endocrine, viscerosensory and auditory brain regions in macaque and human. *Neuroscience* 162, 128-147.
11. Palkovits M. Helfferich F., **Dobolyi A.**, Usdin T.B. (2009) Acoustic stress activates tuberoinfundibular peptide of 39 residues neurons in the rat brain. *Brain Struct. Funct.* 214, 15-23.
12. Varga T., Palkovits M., Usdin, T.B., **Dobolyi A.** (2008) The medial paralemniscal nucleus and its afferent neuronal connections in rat. *J. Comp. Neurol.* 511, 221-237.
13. Fegley D.B., Holmes A., Riordan T., Faber C.A., Weiss J.R., Ma S., Batkai S., Pacher P., **Dobolyi A.**, Murphy A., Sleeman M.W., Usdin T.B. (2008) Increased fear and stress-related anxiety-like behavior in mice lacking TIP39. *Genes Brain Behav.* 7, 933-942.
14. Brenner D., Bagó A.G., Gallatz K., Palkovits M., Usdin T.B., **Dobolyi A.** (2008) Tuberoinfundibular peptide of 39 residues in the embryonic and early postnatal rat brain. *J. Chem. Neuroanat.* 36, 59-68.
15. Bagó A.G., Palkovits M., Usdin, T.B., Seress L., **Dobolyi A.** (2008) Evidence for the expression of parathyroid hormone 2 receptor in the human brainstem. *Ideggyogy Sz/Clin. Neurosci.* 61, 123-126.

16. Faber C.A., **Dobolyi A.**, Sleeman M., Usdin T.B. (2007) Distribution of tuberoinfundibular peptide of 39 residues and its receptor, parathyroid hormone 2 receptor, in the mouse brain. *J. Comp. Neurol.* 502, 563-583.
17. Wang J., Palkovits M., Usdin T.B., **Dobolyi A.** (2006) Forebrain projections of TIP39-containing subparafascicular neurons. *Neuroscience* 138, 1245-1263.
18. Wang J., Palkovits M., Usdin T.B., **Dobolyi A.** (2006) Afferent connections of the subparafascicular area in rat. *Neuroscience* 138, 197-220.
19. **Dobolyi A.**, Wang J., Irwin S., Usdin T.B (2006) Postnatal development and gender-dependent expression of TIP39 in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 498, 375-389.
20. **Dobolyi A.**, Irwin S., Wang J., Usdin T.B. (2006) The distribution and neurochemistry of the parathyroid hormone 2 receptor in the rat hypothalamus. *Neurochem. Res.* 31, 227-236.
21. **Dobolyi A.**, Irwin S., Makara G., Usdin T.B., Palkovits M. (2005) Calcitonin gene-related peptide-containing pathways in the rat forebrain. *J. Comp. Neurol.* 489, 92-119.
22. Palkovits M., **Dobolyi A.**, Helfferich F., Usdin T.B. (2004) Localization and chemical characterization of the audiogenic stress pathway. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1018, 16-24.
23. LaBuda C.J., **Dobolyi A.**, Usdin T.B. (2004) Tuberoinfundibular peptide of 39 residues produces anxiolytic and antidepressant actions. *NeuroReport* 15, 881-885.
24. **Dobolyi A.**, Palkovits M., Bodnar I., Usdin T.B. (2003) Neurons containing tuberoinfundibular peptide of 39 residues project to limbic, endocrine, auditory and spinal areas in the rat. *Neuroscience* 122, 1093-1105.
25. Usdin T.B., **Dobolyi A.**, Ueda H., and Palkovits M. (2003) Emerging functions for tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Trends Endocrinol. Metab.* 14, 14-19.

26. **Dobolyi A.**, Palkovits M., Usdin T.B. (2003) Expression and distribution of tuberoinfundibular peptide of 39 residues in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 455, 547-566.
27. **Dobolyi A.**, Ueda H., Uchida H., Palkovits M., Usdin T.B. (2002) Anatomical and physiological evidence for involvement of tuberoinfundibular peptide of 39 residues in nociception. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 1651-1656.

### **Könyvfejezetek**

1. Usdin T.B., Dobolyi A. (2009) TIP39 (Tuberoinfundibular peptide 39). In: Larry R. Squire, Editor-in-Chief, *Encyclopedia of Neuroscience*, Academic Press, Oxford, 2009, Vol. 9, Pages 1009-1017.

### **Tudományos ismeretterjesztés**

2. **Dobolyi A.** (2012) Immunfehérjék akcióiban. *Kémiai Panoráma* 8, 23-25.
3. **Dobolyi A.** (2011) Az utódgondozás idegrendszeri szabályozása - az anyai agy. *Élet és Tudomány* 66, 998-1000.

## ***VI.2. A szerző további, az értekezésben nem tárgyalt munkáiból született közleményei***

### **Lektorált közlemények**

1. **Dobolyi A.**, Ostergaard E., Bagó A.G., Dóczi T., Palkovits M., Gál A., Molnár M.J., Ádám-Vizi V., Chinopoulos C. (2013) Exclusive neuronal expression of SUCLA2 in the human brain. *Brain Struct. Funct.* 2013 Oct 2. PMID: 24085565.

2. Györfly B., Kovács Z., Gulyássy P., Simor A., Völgyi K., Orbán G., Baracska P., Szabó Z., Janáky T., **Dobolyi A.**, Juhász G., Czurkó A., Kékesi A.K. (2013) Brain protein expression changes in WAG/Rij rats, a genetic rat model of absence epilepsy after peripheral lipopolysaccharide treatment. *Brain Behav. Immun.* 2013 Sep 8. doi:pii: S0889-1591(13)00450-9. 10.1016/j.bbi.2013.09.001. PMID: 24021561.
3. Kovács Z., Slézia A., Bali Z.K., Kovács P., **Dobolyi A.**, Szikra T., Hernádi I., Juhász G. (2013) Uridine modulates neuronal activity and inhibits spike-wave discharges of absence epileptic Long Evans and Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats. *Brain Res Bull.* 2013 Aug;97:16-23. doi: 10.1016/j.brainresbull.2013.05.009. Epub 2013 May 23. PMID: 23707857.
4. Kovács Z., **Dobolyi A.**, Kékesi A.K., Juhász G., (2013) 5'-nucleotidases, nucleosides, and their distribution in the brain: pathological and therapeutic implications. *Curr. Med. Chem.* 20:4217-4240.
5. Pál G., Vincze C., Renner É., Wappler E.A., Nagy Z., Lovas G., **Dobolyi A.** (2012) Time course, distribution and cell types of induction of transforming growth factor betas following middle cerebral artery occlusion in the rat brain. *PLoS One*, 7(10):e46731.
6. Héja L., Nyitrai G., Kékesi O., **Dobolyi A.**, Szabó P., Fiáth R., Ulbert I., Pál-Szenthe B., Palkovits M., Kardos J. (2012) Astrocytes convert network excitation to tonic inhibition of neurons. *BMC Biol.* 10, 26.
7. **Dobolyi A.\***, Vincze C., Pál G., Lovas G. (2012) The neuroprotective functions of transforming growth factor beta proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 8219-8258. (\* Corresponding author)
8. Renner E., Puskás N., **Dobolyi A.**, Palkovits M. (2012) Glucagon-like peptide-1 of brainstem origin activates dorsomedial hypothalamic neurons in satiated rats. *Peptides* 35, 14-22.
9. **Dobolyi A.\***, Kovács Z., Juhász G., Kardos J. (2011) Uridine function in the central nervous system. *Curr. Top. Med. Chem.* 11, 1058-1067. (\* Corresponding author)

10. Molnár T, **Dobolyi A**, Nyitrai G, Barabás P, Héja L, Emri Z, Palkovits M, Kardos J. (2011) Calcium signals in the nucleus accumbens: Activation of astrocytes by ATP and succinate. *BMC Neurosci.* 12, 96.
11. Kovács Z., Juhasz G., Palkovits M., **Dobolyi A.**, Kékesi K.A. (2011) Area, age and gender dependence of the nucleoside system in the brain: a review of current literature. *Curr. Top. Med. Chem.* 11, 1012-1033.
12. Vincze C., Pál G., Wappler E.A., Szabó É.R., Nagy Z., Lovas G., **Dobolyi A.** (2010) Transforming growth factor beta isoforms in the intact rat brain and following experimentally induced focal ischemia. *J. Comp. Neurol.* 518, 3752-3770.
13. Kovács Z., **Dobolyi A.**, Kékesi A.K., Juhász G. (2010) Nucleoside map of the human central nervous system. *Neurochem. Res.* 35, 452-464.
14. Renner E., Szabó-Meltzer K.I., Puskás N., Tóth Z.E, **Dobolyi A.**, Palkovits M. (2010) Activation of neurons in the hypothalamic dorsomedial nucleus via hypothalamic projections of the nucleus of the solitary tract following refeeding of fasted rats. *Eur. J. Neurosci.* 31, 302-314.
15. Kovács Z., **Dobolyi A.**, Juhász G., Bobest M., Papp V., Takáts L., Kékesi A.K. (2010) Gender- and age-dependent changes in nucleoside levels in the cerebral cortex and white matter of the human brain. *Brain Res. Bull.* 81, 579-584.
16. Héja L., Barabás P., Nyitrai G., Kékesi K.A., Lasztóczy B., Toke O., Tárkányi G., Madsen K., Schousboe A., **Dobolyi A.**, Palkovits M., Kardos J. (2009) Glutamate uptake triggers transporter-mediated GABA release from astrocytes. *PLoS One* 4, e7153, 1-12.
17. **Dobolyi A\***, Palkovits M. (2008) Expression of latent transforming growth factor beta binding proteins in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 507, 1393-1408. (\* Corresponding author)
18. Kékesi K.A., Kovács Z., Szilágyi N., Bobest M., Szikra T., **Dobolyi A.**, Juhász G., Palkovits M. (2006) Concentration of nucleosides and related compounds in cerebral and cerebellar cortical areas and white matter of the human brain. *Cell. Mol. Neurobiol.* 26, 833-844.

19. Kovács Z., Kékesi K.A., Bobest M., Török T., Szilágyi N., Szikra T., Szepesi Z., Nyilas R., **Dobolyi A.**, Palkovits M., Juhász G. (2005) Post mortem degradation of nucleosides in the brain: Comparison of human and rat brains for estimation of in vivo concentration of nucleosides. *J. Neurosci. Meth.* 148, 88-93.
20. Okumura T., **Dobolyi A.**, Matsuyama K., Mori F., Mori S. (2000) The cat neostriatum: relative distribution of cholinergic neurons vs. serotonergic fibers. *Brain Dev. Suppl* 11:S27-37.
21. Kekesi K.A., Szilágyi N., Nyitrai G., **Dobolyi A.**, Skuban N., Kardos J. (2000) Persistent depolarization and Glu uptake inhibition operate distinct osmoregulatory mechanisms in the mammalian brain. *Neurochem. Int.* 37, 171-178.
22. **Dobolyi A.**, Reichart A., Szikra T., Nyitrai G., Kékesi A.K., Juhász G. (2000) Sustained depolarisation induces changes in the extracellular concentrations of purine and pyrimidine nucleosides in the rat thalamus. *Neurochem. Int.* 37, 71-79.
23. **Dobolyi A.**, Szikra T., Kékesi A.K., Kovács Zs., Juhász G. (1999) Uridine is released by depolarization and inhibits unit activity in the rat hippocampus. *NeuroReport* 10, 3049-3053.
24. Kardos J., Kovács I., Szárics E., Kovács R., Skuban N., Nyitrai G., **Dobolyi A.**, Juhász G. (1999) Uridine activates fast transmembrane  $Ca^{2+}$  ion fluxes in rat brain homogenates. *NeuroReport* 10, 1577-1582.
25. **Dobolyi A.**, Reichart A., Szikra T., Juhász G. (1998) Purine and pyrimidine nucleoside content of the neuronal extracellular space in rat. An *in vivo* microdialysis study. *Adv. Exp. Med. Biol.* 431, 83-87.
26. Kovács Zs., **Dobolyi Á.**, Szikra T., Palkovits M., Juhász G. (1998) Uneven regional distribution of nucleotide metabolism in human brain. *Neurobiology* 6, 315-321.
27. **Dobolyi A.**, Reichart A., Szikra T., Szilágyi N., Kékesi A.K., Karancsi T., Slégel P., Palkovits M., Juhász G. (1998) Analysis of purine and pyrimidine bases, nucleosides and deoxynucleosides in brain microsamples (microdialysates and micropunches) and cerebrospinal fluid. *Neurochem. Int.* 32, 247-265.

28. Kékesi A.K., **Dobolyi A.**, Salfay O., Nyitrai G., Juhász G. (1997) Slow-wave-sleep is accompanied by release of certain amino acids in the thalamus of cats. *NeuroReport* 8, 1183-1186.
29. Juhász G., Kékesi A. K., Nyitrai G., **Dobolyi A.**, Krogsgaard-Larsen P., Schousboe A. (1997) Differential effects of nipecotic acid and 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,5-c]pyridin-3-ol on extracellular  $\gamma$ -aminobutyrate levels in rat thalamus. *Eur. J. Pharmacol.* 331, 139-144.
30. Nyitrai G., Kékesi A.K., **Dobolyi A.**, Pungor K., Juhász G. (1997) Single low dose of MPTP decreases extracellular levels of noradrenaline and monoamine metabolites in the ventrobasal thalamus of the rats. *Neurobiology* 5, 249-261.
31. Nyitrai G., Emri Zs., Crunelli V., Kékesi A.K., **Dobolyi A.**, Juhász G. (1996) In vivo blockade of thalamic GABA<sub>B</sub> receptors increases excitatory amino acid levels. *Eur. J. Pharmacol.* 318, 295-300.

### **Könyvfejezetek**

1. Kovacs Z., **Dobolyi A.** (2013) Anatomical Distribution of Nucleoside System in the Human Brain and Implications for Therapy. In: Susan A. Masino and Detlev Boison, Editors, *Adenosine: a Key Link Between Metabolism and Brain Activity*, Springer Science, Business Media New York, 2013, Pages 621-656. ISBN 978-1-4614-3902-8.
2. **Dobolyi A.** (2012) Transforming growth factor beta in the central nervous system In: Carlos M. Contreras, Editor, *Neuroscience – Dealing With Frontiers*, In Tech, 2012, Pages 129-148, ISBN 978-953-51-0207-6.
3. **Dobolyi A.**, Reichart A., Szikra T., Juhász G. (1998) Purine and pyrimidine nucleoside content of the neuronal extracellular space in rat. In: Andrea Griesmacher, Peter Chiba, Mathias M. Müller, Editors, *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man IX*, Plenum Press, New York and London, 1998, Pages 83-88.

**Konferencia cikkek**

1. Kardos J., Blandl T., Kovacs I., Kekesi K.A., Reichart A., Nyitrai G., **Dobolyi A.**, Juhasz G. (1996) Use of ligands with low nanomolar affinity for the GABA(B) receptor: Effect of CGP 55845A on the release of amino acids. In: Bowery NG, Ruffolo RR (szerk.) 3rd International GABAB Symposium. Baia Praelios, Olaszország, 1996.09.21-1996.09.25. Amsterdam: OPA, pp. 153-157. (Pharmacology reviews and communication; vol. 8, no. 2-3.)(ISBN:90-5702-123-4).

**VI.3. A szerző közleményeinek tudománymetriai adatai**

Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Tudományos folyóiratcikk</b>	58	---	---	---
teljes cikk <sup>2</sup> , nemzetközi folyóiratban	---	55	354	693
teljes cikk, hazai idegen nyelvű folyóiratban	---	3	7	13
teljes cikk, magyar nyelvű folyóiratban	---	0	0	0
teljes cikk, rövid közlemény	---	0	0	0
Sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű cikk, szerzőként	---	0	0	0
<b>II. Könyvek</b>	0	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, tankönyv, szerzőként</b>	0	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	0	0
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, szerkesztőként</b>	0	---	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, idegen nyelvű	---	0	---	---
Szakkönyv, kézikönyv, magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvfejezet</b>	4	---	---	---
Könyvfejezet, idegen nyelvű	---	4	6	11
Könyvfejezet, magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>3</sup></b>	3	---	0	5
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	65	---	367	722
<b>V. Egyéb tudományos</b>	2	---	---	---
Egyéb tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	2	0	1
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
<b>VI. Absztrakt</b>	78	---	0	2
Összesített impakt faktor	204,1	---	---	---
Idézettség száma <sup>1</sup>	---	---	367	725
Hirsch index <sup>1</sup>	16	---	---	---

## **VII. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása**

### **Mint vezető kutató**

2004-2005 NARSAD (National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression)  
Young Investigator Award Grant

2005-2007 MC-IRG 016423 Marie Curie International Reintegration Grant of the European  
Commission

2007-2011 NKTH-OTKA K67646 kutatási pályázat

2009-2011 NFM-OTKA NNF 78219 kutatási pályázat

2010-2011 A Pfizer Hungary Kft. Alaputatási pályázata

2011-2012 OTKA NNF2 85612 kutatási pályázat

2012-2015 OTKA K100319 kutatási pályázat

### **Mint senior kutató**

2008-2011 OTKA NK 72929 kutatási pályázat

2009-2013 NKTH TECH\_09\_A1 konzorciális kutatási pályázat

## VIII. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm korábbi PhD témavezetőmnek, Juhász Gábor Professor Úrnak, posztdoktor témavezetőmnek, Prof. Ted B. Usdin-nak, valamint mentoromnak, Palkovits Miklós Professor Úrnak azt a sok segítséget, mellyel hozzájárultak tudományos előmenetelemhez. Palkovits Miklós Professor Úrnak szeretném külön megköszönni, hogy az Egyesült Államokban eltöltött hosszú évek után visszahívott Magyarországra, és lehetővé tette, hogy önálló kutatóvá váljak, miközben szakmai és emberi támogatásáról mindenkor biztosított.

Külön köszönet illeti jelenlegi és volt PhD hallgatóimat, Dr. Bagó Attilát, Dr. Cservenák Melindát, Szabó Éva Rebekát, Dr. Vincze Csillát, Dr. Pál Gabriellát és Varga Tamást, akik valamennyien hozzájárultak az Értekezés alapját képező kísérletekhez.

Szintén nagyra értékelem az eredmények elérése során nyújtott technikai segítséget, melyet a következő kollégáktól kaptam: Jonathan Kuo, Hanák Nikolett, Dellaszéga-Lábas Viktória, Kézdi Dorottya, Helfferich Frigyesné, Kasztner Magdolna, Kiss Melitta, és Deák Szilvia.

Szeretnék köszönetet mondani a Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézetének munkatársainak, valamint külön a Neuromorfológiai Laboratórium munkatársainak a kutatási feltételek biztosításáért és az e közösség által teremtett kiváló hangulatért, melyben dolgozni volt szerencsém. Elsősorban Prof. Csillag András, Dr. Gallatz Katalin, és Dr. Tóth E. Zsuzsanna segítségét szeretném kiemelni és megköszönni.

Számos tudományos együttműködés és kollaborációs partner járult hozzá jelentős mértékben az eredményekhez, akik közül szeretném megemlíteni Dr. Kékesi Adrienna Katalin, Dr. Kovács Zsolt, Prof. Kardos Julianna, Dr. Héja László, Dr. Lovas Gábor, Prof. Nagy Zoltán és Dr. Chinopoulos Christos nevét.

Végül szeretném köszönetemet kifejezni a családomnak, édesapámnak és édesanyámnak, Dr. Dobolyi Csabának és Dobolyi Csabáné Mártának, valamint feleségemnek, Dobolyiné Renner Évának, gyermekeinknek, Dánielnek és Zsófiának mindazért a bátorításért és háttértámogatásért, ami nélkül tudományos eredményeim elérése nem lett volna lehetséges.