

dc_951_14

MTA Doktori Értekezés Tézisei

Funkcionális anatómiai változások Alzheimer-kórban

Alpár Alán

Semmelweis Egyetem, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
Magyar Tudományos Akadémia, Kísérletes Neuroanatómiai és
Fejlődésbiológiai Kutatócsoport

Budapest, 2014

dc_951_14

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Célkitűzések.....	6
3. Felhasznált szövegek és módszerek	7
4. Eredmények és következtetések	9
5. Összefoglalás.....	11
6. A jelölt közleményei.....	12
7. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása.....	19
8. Köszönetnyilvánítás	20

1. Bevezetés

A neurodegeneratív megbetegedések korai felismerése és kezelése korunk egyik legnagyobb orvosi kihívásává vált, mely öregedő társadalmunkban fokozódó szociális és gazdasági terhet ró ránk. Az Alzheimer-kór az életkor előrehaladtával fokozódó gyakorisággal fellépő neurodegeneratív megbetegedés, mely a kognitív funkciók krónikus és progresszív beszűkülésével jár. A betegség pontos patomechanizmusa az intenzív kutatások eredményei ellenére mindmáig nem ismert. A kutatók több évtizeden keresztül a bazális előagyi, ezen belül a kolinerg neuronok és a következményes kérgi kolinerg innerváció pusztulásában keresték a betegség fő okát. Intenzíven vizsgálták a genetikai háttérrel is bíró molekuláris történések széles spektrumát, beleértve a fehérje hibás térszerkezeti alakulását (protein misfolding), a nukleozid metabolizmust, a szinaptikus működés megváltozásának biokémiai folyamatait.

Az Alzheimer-kór jellegzetes, a citoszkeletont is érintő patomorfológiai változásokat indít el a központi idegrendszerben: amiloid fehérjék rakódnak le az agyi parenchymában és az érfalakban, az idegsejtekben kóros neurofilamentumok képződnek, ami a neuronok, különösen azok preszinaptikus terminálisainak pusztulásához és reaktív gliózishoz vezet. Az elfajulás súlyossága a különböző agyi régiókban nagyban és specifikusan különbözik, mely arra utal, hogy bizonyos – kiemelten kérgi - neurális elemek különösen sérülékenyek a még részben mindig ismeretlen patobiokémiai folyamatokban. A jelenleg uralkodó felfogás szerint a terápiás lehetőségeket ezen történések molekuláris mechanizmusának megértése mozdíthatná legjobban elő.

A humán minták mellett, kórszövettani és ehhez kapcsolódó idegéletteni, biokémiai és viselkedéstani vizsgálatok széles körben kezdtek alkalmazni transzgenikus egérmodelleket. Ezekkel a genetikailag módosított állattörzsekkel a betegség jeleinek teljes spektrumát modellezni mindeddig nem sikerült, és a cél legtöbb esetben nem is ez volt. Ellenkezőleg: a kórfolyamatok kiemelt aspektusai külön vizsgálhatóvá váltak, melyek a különböző patomechanizmusok további és jobb megismerhetőségét tette lehetővé, a terápiás beavatkozások és megelőzés új farmakológiai célpontjait fedte fel.

Doktori értekezésemben a kérgi és hippocampális principális sejtek funkcionális-alaki sajátosságait, afferenseinek és efferenseinek változásait, a sejtproliferáció és -differentiálódás alakulását vizsgáltam olyan transzgenikus egérmodellekben, melyekben egyes, az Alzheimer-kórban kulcsszerepet játszó fehérjék expressziója megváltozik. A különböző állattörzsekben így alkalmam nyílt a betegség patogenezisében kiemelt jelentőségű A β fehérjének és prékurzor proteinjének vizsgálata mellett egy, az Alzheimer-kór korai stádiumában aktiválódó – jellemzően neurotrofinok és növekedési faktorok indukálta - jelátviteli mechanizmus okozta citoskeletonális változásokat is nyomon követni. A deprivációs- és ingergazdag környezetben megfigyelt funkcionális anatómiai változások azokat a környezeti hatásokat célozták modellezni, melyek az Alzheimer-kór progresszióját, ha korlátozva is, de befolyásolni képesek. A betegségben tapasztalt memóriazavarok és a tau fehérje foszforilációjának kapcsolatát a hibernációban reverzibilis tau hiperfoszforilációra képes állatban vizsgáltam. Ezekkel a vizsgálatokkal a betegség legkorábbi stádiumában fellelhető anatómiai és biokémiai folyamatokat hoztam párhuzamba az emlékenyom kialakulásával.

Az Alzheimer-kór patogenezisében korai és kiemelten fontos történés az idegsejtek közötti kapcsolatok pusztulása. A szinapszisok közvetlen környezetét az extracelluláris mátrix képezi, melynek összetétele, kémiai heterogenitása – egyáltalán léte – a központi idegrendszerben az utolsó évtizedig a neurobiológiai érdeklődés perifériájára szorult. Alzheimer-kórban a szinapszisok pusztulásának vagy fennmaradásának lehetőségét a periszinaptikus mátrixtól való függésben kívántam megvizsgálni.

2. Célkitűzések

1. Az amiloidogén és nem amiloidogén amiloid prékurzor fehérje expresszió *in vivo* morfo- és szinaptogenetikus hatásának meghatározása a differenciált neo- és allokortexben, különböző környezeti hatások tükrében.
2. A reverzibilis tau-foszforiláció, a szinaptikus regresszió és az emléknym megmaradása közötti kapcsolat vizsgálata.
3. Az Alzheimer-kór korai fázisában emelkedett expressziójú p21H-ras G-fehérje szerepének megismerése a differenciált kérgi neuronok kompartmentjeinek és szinaptikus kapcsolatainak újjászerveződésében, különböző környezeti kihívások között.
4. Az endokannabinoidok metabolizmusát befolyásoló – különösen a lebontó – enzimek expressziójának és lokalizációjának, annak megváltozásának vizsgálata Alzheimer-kórban.
5. Differenciálatlan, plasztikus neuronok felkutatása az ember szaglórendszerében, azok változásainak nyomon követése Alzheimer-kórban.
6. A periszinaptikus mátrix kémiai összetételének és kompartmentalizációjának, valamint Alzheimer-kórban betöltött szerepének meghatározása.

3. Felhasznált szövetek és módszerek

- Transzgén egérmodellek (egyedek mindkét nemből): a teljes humán amiloid prékurzor fehérjét fiziológias szinten expresszáló B6-Py8.9 egértörzs; a vérlemezke-eredetű növekedési faktor β -lánc neuronális promotor kontrollja alatt megvalósuló humán amiloid prékurzor fehérje expressziót biztosító PDGF-hAPP_{wt} I5 egértörzs; az amiloidogén, mutáns amiloid prékurzor fehérje expressziót mutató Tg2576 egértörzs; a mutáns humán amiloid prékurzor és preszinilin 1 fehérjét expresszáló ApdE9 egértörzs; a 15. posztnatális naptól, a szinapszin promotor kontrollja alatt álló emelkedett p21H-ras fehérje expressziót mutató p21H-Ras^{Val12} egértörzs.
- További kísérleti állatok (mindkét nemből): patkány (*Rattus norvegicus*, Wistar), sün (*Echinops telfari*), szíriai aranyhőrcsög (*Mesocricetus auratus*), egérmaki (*Microcebus murinus*) és házi csirke (*Gallus domesticus*).
- Kísérletes beavatkozások: afferens depriváció (bajuszszőrirtás); ingergazdag környezet és önkéntes fizikai aktivitás biztosítása; hibernációs kísérletek; saporin-konjugált vezikuláris GABA transzporter ellenes antitest *in vivo* alkalmazása
- Humán minták: fagyasztott és *in situ* perfundált agyminták. Alzheimer-kórban elhunytakból származó fagyasztott és immerzióval fixált minták
- Standard lektin- és immunhisztokémiai eljárások
- Golgi-impregnáció
- Sztereotaxikus műtéttel végzett *in vivo* pályakövetés és azzal kombinált többszörös immunhisztokémia jelölések.
- *In vivo* sejtfeltöltés
- Egysejtfeltöltés fixált szövetben (iontoforézis, Lucifer yellow)

- Neurogenesis vizsgálata felnőtt állatban (intraperitoneális BrdU injekciók)
- Western blotting, dot-blot immuneszt és ELISA fehérje vizsgálatok
- Képképzés: fény-, konfokális lézer szkennelés- és elektronmikroszkópos vizsgálatok
- Számítógép vezérelt mikroszkópos mennyiségi analízisek: Cavalieri-térfogatbecslés; neuronok térbeli digitális leképezése; sejtek, szinapszisok, dendritüskék sűrűségének meghatározása, sztereológia.

4. Eredmények és következtetések

Doktori értekezésemben a neuronok Alzheimer-kórban fellépő funkcionális-anatómiai változásait vizsgáltam. A transzgenikus egér-, és további kísérletes állatmodelleken, valamint humán mintákon tett legfontosabb megállapításaim a következők:

1. Különböző amiloid prékurzor protein transzgenikus egérmodelleken végzett funkcionális kísérletekkel kimutattam, hogy a nem amiloidogén humán fehérje expressziója trofikus és neuroprotektív hatású *in vivo*. Az amiloid lerakódáshoz vezető amiloid prékurzor protein expresszió ugyanakkor - a korábban hangsúlyozott fokális sérüléseken kívül – a funkcionális depriváció okozta degeneratív jelenségeket képes radikálisan súlyosbítani.

2. A hibernációs állatmodellben tett neuromorfológiai megfigyeléseim kompartment-specifikusan szerveződő reverzibilis neurofibrillum képződést és szinaptikus leépülést bizonyítottak. Ez önmagában az emléknym elvesztésével nem, csupán annak ideiglenes hozzáférhetetlenségével járt.

3. Genetikai egérmodellel bizonyítottam, hogy az Alzheimer-kór korai fázisát jellemző, a növekedési faktorok szignál transzdukciójában résztvevő p21H-ras fehérje expressziójának növekedése koordinált neuronális növekedést, a szinaptikus kapcsolatok gyarapodását váltja ki. Potenciózza az ingergazdag környezet okozta trofikus, és megállítja a depriváció okozta degeneratív változásokat.

4. A retrográd szinaptikus jelátvitelben szerepet játszó endokannabinoidok metabolizmusában eltérő változásokat találtam Alzheimer-kórban. Míg az anandamid metabolizmusban nem láttam változást, a 2-arachidonoil-glicerol lebontásáért felelős enzimek szintjének poszt-szinaptikus csökkenését azonosítottam, mely a protektív hatású retrográd jelátvitel csökkenéséhez vezetett. Mikroglia sejtekben ugyanakkor ellentétes előjelű enzimváltozást mutattam ki, mely a neuron-glia interakció átalakulásának jelentőségét veti fel.

5. Új neuron populációt azonosítottam az ember tractus olfactoriusában. A plasztikus neurokémiai jegyeket mutató, differenciálatlan sejteket Alzheimer-kórban kiemelten sérülékenynek találtam, mely a betegségben jelentkező anozmiával kapcsolatban bírhat jelentőséggel.

6. Azonosítottam a központi idegrendszeri extracelluláris mátrix periszinaptikus típusát, meghatároztam pre- és posztszinaptikus régiójának heterogén kémiai összetételét. Kimutattam, hogy Alzheimer-kórban több periszinaptikus mátrix komponens expressziós szintje növekszik, és a periszinaptikus mátrix védelmet nyújt a szinapszisok degenerációja ellen.

5. Összefoglalás

Munkámban az idegsejtek és szinapszisainak Alzheimer-kórban fellépő funkcionális-anatómiai, proliferációs és plasztikus képességeinek változásait vizsgáltam transzgenikus egértörzsekben és más emlős kísérletes állatmodelleken, valamint humán mintákon. Kísérleteimmel a betegség két fő patobiokémiai és patohisztológiai jelensége, a kóros amiloid metabolizmus és tau fehérje foszforiláció hatását céloztam jobban megérteni. Megállapítottam, hogy az amiloid lerakódáshoz vezető vagy ahhoz nem vezető amiloid prékurzor fehérje expressziója eltérő, sok tekintetben ellentétes funkcionális anatómiai változásokat vált ki a kérgi neuronok szerkezetében és inter-neuronális kapcsolataiban. Az Alzheimer-kór korai stádiumában fellépő citoskeletális elváltozásokat téli álmot alvó emlősökben, és a növekedési faktorok szignál transzdukciójában kulcsfontosságú p21H-ras fehérje expresszió hatásainak leírásával vizsgáltam. Bizonyítottam, hogy a kóros neurofibrillum képződés kompartmentspecifikus velejárója a szinaptikus regresszióknak, míg a citoskeletális elváltozásokért felelős p21H-ras fehérje expressziója koordinált neuronális és szinaptikus növekedést vált ki a differenciált idegrendszerben. Az endokannabinoidok vizsgálata során a lebontó metabolizmus és a neuron-glia interakció megváltozását mutattam ki Alzheimer-kórban. Plasztikus neurokémiai jegyeket mutató neuronokat és azok szelektív károsodását azonosítottam elsőként Alzheimer-kórban az ember tractus olfactoriusában, mely a betegségben tapasztalt szaglás zavarokban bírhat jelentőséggel. A periszinaptikus régióval kapcsolatos vizsgálataimmal rámutattam az extracelluláris mátrix egyedi szerveződésére és a neurodegeneratív betegségben betöltött szinaptoprotektív szerepére.

6. A jelölt közleményei

6.1. A doktori műben tárgyalt munkából született közlemények

Eredeti munkák (original papers)

1. Lendvai D, Morawski M, Négyessy L, Gáti G, Jäger C, Baksa G, Glasz T, Attems J, Tanila H, Arendt T, Harkany T, Alpár A*. Neurochemical mapping of the human hippocampus reveals perisynaptic matrix around functional synapses in Alzheimer's disease. **Acta Neuropathol** 2013, 125:215-229. **IF: 9,777**

* levelező szerző (corresponding author)

2. Attems J*, Alpár A*, Spence L, McParland S, Heikenwalder M, Uhlén M, Tanila H, Hökfelt T*, Harkany T, Clusters of secretogin-expressing neurons in the aged human olfactory tract lack terminal differentiation. **Proc Natl Acad Sci USA** 2012, 109:6259-6264. **IF: 9,737**

* teljes értékű elsőszereplőség (equal contributions)

3. Antonucci F*, Alpár A*, Kacza J, Caleo M, Verderio C, Giani A, Martens H, Chaudhry F, Allegra M, Grosche J, Michalski D, Erck C, Hoffmann A, Harkany T, Matteoli M, Härtig W. Cracking down on inhibition: selective removal of GABAergic interneurons from hippocampal networks. **J Neurosci** 2012, 32:1989-2001. **IF: 6,908**

* teljes értékű elsőszereplőség (equal contributions)

4. Lendvai D, Morawski M, Brückner G, Négyessy L, Baksa G, Glasz T, Patonay L, Matthews RT, Arendt T, Alpár A*. Perisynaptic aggrecan-based extracellular matrix coats in the human lateral geniculate body devoid of perineuronal nets. **J Neurosci Res** 2012, 90:376-387. **IF: 2,974**

* levelező szerző (corresponding author)

5. Mulder J, Zilberter M, Pasquaré SJ, Alpár A, Schulte G, Ferreira SG, Köfalvi A, Martín-Moreno AM, Keimpema E, Tanila H, Watanabe M, Mackie K, Hortobágyi T, de Ceballos ML, Harkany T. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. **Brain** 2011, 134:1041-1060. **IF: 9,457**

6. Alpár A*, Ueberham U, Lendvai D, Naumann N, Rohn S, Gáti G, Arendt Th, Gärtner U. Activity-induced dendrite and dendritic spine development in human amyloid precursor protein transgenic mice. **Int J Dev Neurosci** 2011, 29:107-114. **IF: 2,418**

* levelező szerző (corresponding author)

7. Gáti G, Morawski M, Lendvai D, Jäger C, Négyessy L, Arendt T, Alpár A*.: Distribution and classification of aggrecan-based extracellular matrix in the thalamus of the rat. **J Neurosci Res** 2010, 88:3257-3266. **IF: 2,958**

* levelező szerző (corresponding author)

8. Alpár A, Künzle H, Gärtner U, Popkova Y, Bauer U, Grosche J, Reichenbach A, Härtig W. Slow age-dependent decline of doublecortin expression and BrdU labeling in the forebrain from lesser hedgehog tenrecs. **Brain Res** 2010, 1330:9-19. **IF:2,623**

9. Naumann N, Alpár A, Ueberham U, Arendt Th, Gärtner U. Transgenic expression of human wild-type amyloid precursor protein decreases neurogenesis in the adult hippocampus. **Hippocampus** 2010, 20:971-979. **IF: 4,609**

10. Alpár A*, Naumann N, Arendt Th, Gärtner U. Constitutively enhanced p21Ras activity amplifies dendritic remodeling of hippocampal neurons during physical activity. **Int J Dev Neurosci** 2009, 27:407-411. **IF: 2,025**

* levelező szerző (corresponding author)

11. Morawski M*, Alpár A*, Brückner G, Fiedler A, Jäger C, Stieler J, Gáti G, Arendt Th. Chondroitin sulfate proteoglycan-based extracellular matrix in chicken (*Gallus domesticus*) brain. **Brain Res** 2009,1275:10-23. **IF:2,463**

* teljes értékű elsőszerzőség (equal contributions)

12. Alpár A*, Naumann N, Ueberham U, Arendt Th, Gärtner U. Deprivation-induced dendritic shrinkage might be oppositely affected by the expression of wild-type and mutated human amyloid precursor protein. **J Neurosci Res** 2009, 87:1813-1822. **IF:2,986**

* levelező szerző (corresponding author)

13. Alpár A*, Naumann N, Härtig W, Arendt Th, Gärtner U. Enhanced Ras activity preserves dendritic size and extension as well as synaptic contacts of neurons after functional deprivation in synRas mice. **Eur J Neurosci** 2008,27:3083-3094. **IF: 3,385**

* levelező szerző (corresponding author)

14. Alpár A*, Ueberham U, Seeger G, Arendt Th, Gärtner U. Effects of wild-type and mutant human APP on cortical afferent network. **Neuroreport** 2007, 18: 1247-1250. **IF: 2,163**

* levelező szerző (corresponding author)

15. Alpár A*, Ueberham U, Brückner MK, Seeger G, Arendt Th, Gärtner U. Different dendrite and dendritic spine alterations in basal and apical arbors in mutant human amyloid precursor protein transgenic mice. **Brain Res** 2006, 1099:189-198. **IF: 2,341**

* levelező szerző (corresponding author)

16. Alpár A, Ueberham U, Brückner MK, Arendt Th., Gärtner U.: The expression of wild-type human amyloid precursor protein affects the dendritic phenotype of neocortical pyramidal neurons in transgenic mice. **Int J Dev Neurosci** 2006, 24:133-40. **IF: 2,924**

17. Gärtner U*, Alpár A*, Behrbohm J, Heumann R, Arendt Th. Enhanced Ras activity promotes spine formation in synRas mice neocortex. **Neuroreport** 2005, 16:149-152. **IF:1,995**

* teljes értékű elsőszerzőség (equal contributions)

18. Alpár A*, Gärtner U, Seeger G, Härtig W, Brauer K, Arendt Th. Constitutive expression of p21H-ras^{Val12} in pyramidal neurons results in reorganization of mouse neocortical afferents. **J Neurobiol** 2004, 60:263-274. **IF: 3,923**

* levelező szerző (corresponding author)

19. Gärtner U*, Alpár A*, Reimann F, Seeger G, Heumann R, Arendt Th. Postmitotic expression of p21H-ras^{Val12} remodels morphology of hippocampal pyramidal neurons in vivo. **J Neurosci Res** 2004, 77:630-641. **IF: 3,727**

* teljes értékű elsőszerzőség (equal contributions)

20. Alpár A*, Seeger G, Härtig W, Arendt Th, Gärtner U. Adaptive morphological changes of neocortical interneurons in response to enlarged and more complex pyramidal cells in p21H-Ras^{Val12} transgenic mice. **Brain Res Bull** 2004, 62:335-343. **IF: 2,389**

* levelező szerző (corresponding author)

21. Alpár A*, Palm K, Schierwagen A, Arendt Th, Gärtner U. Expression of constitutively active p21H-ras^{Val12} in postmitotic pyramidal neurons results in increased dendritic size and complexity. **J Comp Neurol** 2003, 467: 119-133. **IF: 3,672**

* levelező szerző (corresponding author)

Összefoglaló munkák (review articles)

1. Gärtner U, Alpár A, Seeger G, Arendt Th.: Enhanced p21Ras activity in pyramidal neurons induces cellular hypertrophy and changes in afferent and intrinsic connectivity. **Int J Dev Neurosci** 2004, 22: 165-173. **IF: 1,520**

6.2. A doktori mű eredményeihez, témájához szorosan kapcsolódó további közlemények

Eredeti munkák (original papers)

1. Jäger C, Lendvai D, Seeger G, Brückner G, Matthews RT, Arendt T, Alpár A*, Morawski M*. Perineuronal and perisynaptic extracellular matrix in the human spinal cord. **Neuroscience**. 2013, 238C:168-184. **IF: 3,327**

* levelező szerző (corresponding author)

2. Gáti G, Morawski M, Lendvai D, Matthews RT, Jäger C, Zachar G, Arendt Th, Alpár A*. Chondroitin sulphate proteoglycan-based perineuronal net establishment is largely activity-independent in chick visual system. **J Chem Neuroanat** 2010, 40:243-247. **IF: 2,121**

* levelező szerző (corresponding author)

3. Schierwagen A, Alpár A, Gärtner U. Scaling properties of pyramidal neurons in mice neocortex. **Math Biosci** 2007, 207:352-364. **IF: 1,186**

4. Alpár A*, Gärtner U, Härtig W, Brückner G. Distribution of pyramidal cells associated with perineuronal nets in the neocortex of rat. **Brain Research** 2006, 1120:13-22. **IF: 2,341**

* levelező szerző (corresponding author)

5. Costa LF, Barbosa MS, Schierwagen A, Alpár A, Gärtner U, Arendt Th. Active percolation analysis of pyramidal neurons of somatosensory cortex: A comparison of wildtype and p21H-ras^{Val12} transgenic mice. **Int J Mod Phys C** 2005, 16:655-667. **IF:1,099**

Összefoglaló munkák (review articles)

1. Alpár A, Attems J, Mulder J, Hökfelt T, Harkany T. The renaissance of Ca²⁺-binding proteins in the nervous system: secretagogen takes center stage. **Cell Signal** 2012, 24:378-387. **IF: 4,304**

Tudományos könyvben fejezet

1. Schierwagen, A., Costa L.F., Alpár A, Gärtner U, Arendt Th.: Neuromorphological Phenotyping in Transgenic Mice: A Multiscale Fractal Analysis. In: **Mathematical Modeling of Biological Systems**, Volume II. A. Deutsch, R. Bravo de la Parra, R. de Boer, O. Diekmann, P. Jagers, E. Kisdi, M. Kretzschmar, P. Lansky and H. Metz (eds). Birkhäuser, Boston, 2007, 185-192.

Konferenciakivonat

1. Schierwagen, A., Villmann, T., Alpár, A., Gärtner, U. Cluster analysis of cortical pyramidal neurons using SOM. In: **Lecture Notes in Artificial Sciences** 5998, F. Schwenker and N. El Gayar (eds.), ANNPR 2010, Springer, Heidelberg, pp. 120-130.

6.3. A jelölt további közleményei, melyek a doktori mű eredményeihez, témájához szervesen nem csatlakoznak

Eredeti munkák (original papers)

1. Alpár A, Tortoriello G, Calvigioni D, Niphakis MJ, Milenkovic I, Bakker J, Cameron GA, Hanics J, Morris CV, Fuzik J, Kovacs GG, Cravatt BF, Parnavelas JG, Andrews WD, Hurd YL, Keimpema E, Harkany T. Endocannabinoids modulate cortical development by configuring Slit2/Robo1 signalling. **Nat Commun** 2014, 5:4421. **IF: 10,742**

2. Gáti G, Lendvai D, Hökfelt T, Harkany T, Alpár A*. Revival of calcium-binding proteins for neuromorphology: secretagogen typifies distinct cell populations in the avian brain. **Brain Behav Evol** 2014, 83:82-92. **IF: 4,288**

* levelező szerző (corresponding author)

3. Tortoriello G, Morris CV, Alpár A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, Keimpema E, Botting CH, Reinecke K, Herdegen T, Courtney M, Hurd YL, Harkany T. Miswiring the brain: Δ 9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. **EMBO J**, 2014 33:668-685. **IF: 10,748**
4. Keimpema E, Tortoriello G, Alpár A, Capsoni S, Arisi I, Calvigioni D, Hu SS, Cattaneo A, Doherty P, Mackie K, Harkany T. Nerve growth factor scales endocannabinoid signaling by regulating monoacylglycerol lipase turnover in developing cholinergic neurons. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013, 110:1935-1940. **IF: 9,809**
5. Keimpema E, Alpár A, Howell F, Malenczyk K, Hobbs C, Hurd YL, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, Doherty P, Harkany T. Diacylglycerol lipase α manipulation reveals developmental roles for intercellular endocannabinoid signaling. **Sci Reports** 2013, 3:2093. **IF: 5,078**
6. Zilberter M, Ivanov A, Ziyatdinova S, Mukhtarov M, Malkov A, Alpár A, Tortoriello G, Botting CH, Fülöp L, Osypov AA, Pitkänen A, Tanila H, Harkany T, Zilberter Y. Dietary energy substrates reverse early neuronal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. **J Neurochem** 2013 125:157-71. **IF: 4,244**
7. Tóth M, Alpár A, Patonay L. Surgical Anatomy of the Cochlea for Cochlear Implantation. **Ann Anat** 2006, 188:363-370.
8. Tóth M, Alpár A, Patonay L, Oláh I. Development and surgical anatomy of the round window niche. **Ann Anat** 2006, 188:93-101. **IF: 0,672**
9. Tömböl T, Alpár A, Eyre MD, Németh A. Topographical organization of projections from nucleus isthmi magnocellularis to the optic tectum in the chick brain. **Anat Embryol** 2006, 211:119-128. **IF: 1,277**
10. Webster J, Urban C, Berbaum K, Loske C, Alpár A, Gärtner U, de Arriba SG, Arendt T, Münch G. The carbonyl scavengers aminoguanidine and tenilsetam protect against the neurotoxic effects of methylglyoxal. **Neurotox Res** 2005, 7:95-101. **IF: 1,664**
11. Tömböl T, Eyre MD, Alpár A, Németh A. The axon arbourisation of nuclei isthmi neurons in the optic tectum of the chick and pigeon. A Golgi and anterograde tracer study. **Anat Embryol** 2005, 209:371-380. **IF:1,255**
12. Alpár A*, Glasz T, Kálmán M. Plastination of Pathological Specimens - A Continuing Challenge. **J Int Soc Plast** 2005, 20:8-12. **IF: nem ismert**
* levelező szerző (corresponding author)
13. Alpár A*, Gál A, Patonay L, Kálmán M: Local flaps for fingertip injuries: a plastinated model. **J Int Soc Plast** 2001, 16:42-45. **IF: nem ismert**
* levelező szerző (corresponding author)
14. Alpár A, Tömböl T. Efferent connections of the ectostriatal core. An anterograde tracer study. **Ann Anat** 2000, 182:101-110. **IF: 0,448**

15. Tömböl T, Davies DC, Németh A, Sebestény T, Alpár A. A comparative Golgi study of chicken (*Gallus domesticus* and homing pigeon (*Columba livia*) hippocampus. **Anat Embryol** 2000, 201: 85-101. **IF: 1,851**
16. Tömböl T, Davies DC, Németh A, Alpár A, Sebestény T. A Golgi and a combined Golgi/GABA immunogold study of local circuit neurons in the homing pigeon hippocampus. **Anat Embryol** 2000, 201:181-196. **IF: 1,851**
17. Tömböl T, Németh A, Sebestény T, Alpár A. Electron microscopic data on the neurons of nuclei subpretectalis and posterior-ventralis thalami. A combined immunohistochemical study. **Anat Embryol** 1999, 199: 169-183. **IF: 1,851**
18. Alpár A, Tömböl T. Telencephalic connections of the visual system of the chicken:tracing the interrelation of the efferents of the visual Wulst and the hyperstriatum ventrale. **Ann Anat** 1998, 180: 529-536. **IF: 0,655**

Comment

1. Alpár A, Harkany T. Orexin neurons use endocannabinoids to break obesity-induced inhibition. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013, 110: 9625-9626. **IF: 9,737**

6.4. A jelölt közleményeinek tudományometriai adatai

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	47	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	45	405	527
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	0	0	0
rövid közlemény	---	2	1	1
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	1	3
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	2	---	2	2
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	50	---	409	533

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

VI. Idézett absztraktok⁵	1	---	0	1
--------------------------------------------	---	-----	---	---

Összesített impakt faktor⁴	168,0	---	---	---
Idézettség száma^{1,4}	---	---	409	534
Hirsch index¹	13	---	---	---

7. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása

Egyéni pályázóként

2014-2017: **Nemzeti Agykutató Program, Magyar Tudományos Akadémia**

2008: **Semmelweis Egyetem (egyszeri kutatási támogatás)**

2005-2007: **Országos Tudományi Kutatási Alapprogramok (OTKA)**

2004-2005: **Bundesland Sachsen – Universität Leipzig, Formel-1 Projekt, Németország**

Társpályázóként

2002-2005: **Országos Tudományi Kutatási Alapprogramok**

8. Köszönetnyilvánítás

Munkámat kiváló tanárok, kollégák, barátok, családtagok segítették és bátorították. Tudományos pályám Tömböl Teréz professzor asszony laboratóriumában indult, akitől mindenekelőtt kitartást és kérlelhetetlen szakmai pontosságot tanultam. A Semmelweis Egyetem Anatómiai Intézetében munkámat Réthelyi Miklós és Csillag András professzorok igazgatói támogatásával végezhettem. Az intézet munkatársai nap mint nap nyújtottak értékes és nélkülözhetetlen támogatást, akik közül kiemelkedik Németh Andrea, Horváth Péterné szakasszisztensek, Deák Szilvia valamint a Palkovits-labor munkatársainak segítségével. A lipcsei kollaboránsok közül Thomas Arendt, Gert Brückner és Wolfgang Härtig professzorokat, valamint Ulrich Gärtner és Markus Morawski nevét szeretném említeni, akikkel máig tartó közös munkáink biztosítják a folyamatos kapcsolatot. Ezekre a munkákra alapozva tudtam elindítani azokat a kutatásokat, melyekben Gáti Georgina és Lendvai Dávid PhD hallgatóim végeztek értékes kísérleteket, hogy téziseiket aztán sikerrel megvédhessék. Meghatározó befolyást gyakorolt gondolkodásomra Harkány Tibor professzor, akinek kérdésfelvetései új ajtókat nyitottak meg, szakmai igényessége lenyűgözött, emberi segítsége és támogatása pedig követendő példaként áll előttem.

Családom támogatása nélkül munkámat végezni nem tudtam volna. Köszönöm feleségemnek, Geszler Piroskának és gyermekeimnek a lemondással járó szeretetet, szüleimnek, Dr. Lakosi Katalinnak és Dr. Alpár Balázsnak a mindmáig nem szűnő odaadó támogatást.

dc_951_14