

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem, Magyarország  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Magyarország  
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet



# **A hippokampusz szklerózis jellemzése és a kinurénsav analóg SZR104 vizsgálata pilokarpin-indukált epilepszia egérmodelljében**

Ph.D. értekezés tézisei

**Mátyás Adrienne M.Sc.**

Témavezető:

Dr. Mihály András M.D., Ph.D., D.Sc.

Professor Emeritus

**Szeged**

**2024**



Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem, Magyarország  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem, Magyarország  
Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet



# **A hippokampusz szklerózis jellemzése és a kinurénsav analóg SZR104 vizsgálata pilokarpin-indukált epilepszia egérmodelljében**

Ph.D. értekezés tézisei

**Mátyás Adrienne M.Sc.**

Témavezető:

Dr. Mihály András M.D., Ph.D., D.Sc.

Professor Emeritus

**Szeged**

**2024**

*PhD értekezésemet szüleimnek, férjemnek és lányaimnak ajánlom.*

## Bevezetés

Az epilepszia az agy idült, nem fertőző betegsége, amely világszerte minden korosztályt érint, valamint összetett társadalmi és gazdasági probléma is egyben. Mára az epilepszia lett a második leggyakoribb neurológiai betegség világszerte a stroke után. Epilepsziában az agy rendellenes elektromos tevékenysége rohamokat okoz, amelyek gyakran spontán és előjel nélkül ismétlődnek. Mai ismereteink szerint a fokozott és egyidejű neuronális kisülések döntő szerepet játszanak a rohamok kialakulásában, amelyek végül jelentős pusztulást okoznak az érzékeny idegsejtek populációiban. Az ingerlő és gátló rendszerek közötti rendellenes kölcsönhatás döntő fontosságú az epilepsziás rohamok gerjesztésében és leállításában. Ezért az agyban lévő ingerlő és gátló rendszerek bonyolult kölcsönhatásának megértése alapvető fontosságú az epilepszia hatékony kezelésének kifejlesztésében és az érintett egyének rohamainak mérséklésében. A hippocampus bizonyítottan az egyik legérzékenyebb agyterület az epilepsziában és központi helyet foglal el a betegség hátterében. A hippocampus még fiziológiás körülmények között is jelentős fejlődésen és érésen megy keresztül a posztnatális ontogenezis során. Ebben a kritikus időablakban a gyors változások sebezhetővé teszik ezt az agyterületet a kezdeti kiváltó okokkal szemben, amelyek végül mediális temporális lebeny epilepsziához vezethetnek. A Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga ajánlásán alapuló hivatalosan elfogadott osztályozás szerint a temporális lebeny epilepszia komplex parciális epilepsziának felel meg. A betegségben leginkább érintett sejtek a piramissejtek, a szemcsesejtek és a mohasejtek. Ami az epilepsziás reorganizációt illeti, a neuronhálózatok szintjén megváltoznak a sejtek közötti kapcsolatok. Axonok degenerálódnak vagy sarjadzanak, ami pályák elhalásához vagy kialakulásához vezet, ezáltal módosulnak az agyterületek közötti kapcsolatok. Sejtszinten kimutathatók a morfológiai eltérések, a sejthalál, a gliózis és egyéb neurokémiai változások, amelyek együttesen hippocampusz szklerózishoz vezetnek, mely állapotot az agyterület zsugorodása jellemez. Az epilepsziás betegek klinikai tünetei közé tartozhatnak a rohamok, memóriazavarok és egyéb neurológiai tünetek. Szövetteni vizsgálatokkal a hippocampusz különböző régióiban mikroszkopikus szinten kimutathatók a szklerózis alapvető kritériumai, úgy, mint neuron pusztulás, a granuláris sejtréteg megvastagodása, a gliózis jelei és egyéb jellegzetes elváltozások. A szinaptikus átrendeződés a moharostokat és gyakran a gyrus dentatus szupragranuláris rétegét is érinti.

Az epilepsziával való együttélés nemcsak a betegek és családtagjaik számára jelent kihívást, hanem az egészségügyi ellátórendszerre is nagy terhet ró. Megfelelő orvosi ellátással, támogatással és kezelési stratégiákkal azonban az epilepsziás betegek teljes életet élhetnek. A

betegség gazdasági, társadalmi és személyes terhei ráirányítják a figyelmet arra, hogy több olyan kutatásra van szükség, amely új megközelítésekhez vezet az epilepszia és következményeinek diagnosztizálásában, kezelésében és megelőzésében. E kutatási erőfeszítéseknek két fő pillére van: egyrészt az vezérli a kutatókat, hogy csökkentsék a rohamtevékenységet és minimalizálják annak életminőségre gyakorolt hatását; másrészt több előremutató kísérlet is folyik, amely a görcsök megelőzésére irányul. Ez utóbbi megvalósítható farmakoterápiával is, de számos kísérlet van arra, hogy célzott és kevésbé költséges terápiás eszközöket fejlesszenek ki a görcsrohamok megelőzésére. Bár a humán vizsgálatok optimálisak lennének, a nyilvánvaló etikai, statisztikai és pénzügyi korlátok miatt csak kevésbé kivitelezhetők. Következésképpen, továbbra is nélkülözhetetlenek az új terápiás mechanizmusok tanulmányozására és tesztelésére szolgáló, állatmodelleket alkalmazó pre klinikai vizsgálatok. Az *in vivo* állatmodellek a külső epileptogén hatások által kiváltott görcsök indukálásán alapulnak. A krónikus modelleket az epileptogenezis és az interiktális epileptogén elváltozások tanulmányozására használják. A status epilepticus olyan állapot, amelyben a rohamok ismétlődően jelentkeznek, és legalább fél órán át tartanak. A status epilepticus során agyi hipoperfúzióval járó enyhe, vagy súlyos légzési elégtelenség figyelhető meg. Ezek a rendellenességek hipoxiához és hipoglikémiához vezetnek, amelyre az idegsejtek nagyon érzékenyek. Ezen kísérleti modellek túlélő állataiban olyan morfológiai elváltozások figyelhetők meg, amelyek hasonlítanak a humán mediális temporális lebeny epilepszia jellemzőire. A legrámaibb a neuronpusztulás a *cornu ammonis* (CA) egyes részein, különösen a CA1 és CA3 régiókban, valamint a subiculum területén figyelhető meg, ami hasonlít a hippocampusz szklerózisban megfigyeltékhez. A pilokarpin által kiváltott epilepszia egérmodellje az egyik legszélesebb körben használt állatmodell a humán mediális temporális lebeny epilepszia mögöttes mechanizmusainak tanulmányozására. Ebben a modellben a pilokarpin egyszeri, szisztémás beadását követően generalizált motoros görcsök alakulnak ki, amelyek jellemzően több mint 1 órán át tartanak. Jelentős mértékű halálzással járó status epilepticus következik be, majd a túlélő állatok látható tünetek nélküli lappangó fázisba lépnek, amely alatt felépülnek és az életjelek normalizálódnak. Ezt követően azonban, a harmadik, krónikus fázisban a pilokarpinnal kezelt állatoknál spontán visszatérő rohamok jelentkeznek. A hippocampusz szklerózis összetett neuropatológiai jelenségei egybeesnek a humán betegek jelentős kognitív zavarával. A hippocampusz funkcionális és morfológiai károsodása a gyógyszerekkel kiváltott pre klinikai rágszálómodellekben nemcsak neuropatológiai, hanem viselkedési tesztekkel is igazolható. A hippocampusz kulcsfontosságú agyi struktúra, amely részt vesz az emlékezet kialakításában és a térbeli tájékozódásban. Számos viselkedési teszt

létezik a térbeli tanulás és a memória vizsgálatára rágcsálókban. Ezek az állatok természetüknél fogva elkerülik a nyílt tereket és az erős fényt. A Barnes labirintus erre az averzióra épül, ami arra ösztönözi az állatokat, hogy elrejtőzzenek a menekülő dobozban. Ez a teszt illeszkedik leginkább a rágcsálók életmódjához és a legkevesebb stresszt okozza az állatoknak.

A kinurénsav szintetikus analógja, az SZR104, az egyik lehetséges farmakonként számon tartott vegyület az epilepszia kezelésében. Kísérleteinkben vizsgáltuk az SZR104 rohamindukcióra és mikroglia aktivációra gyakorolt akut farmakológiai hatását. Ez a vegyület korábbi pre klinikai epilepsziás rágcsáló modellben neuroprotektív hatásának bizonyult. A kinurénsav kulcsszerepet játszik a központi idegrendszer különböző neuroinflammatorikus és neurodegeneratív rendellenességeiben, különösen az effektor immunsejtek – mint például a mikroglia sejtek - szabályozásán és modulációján keresztül befolyásolja az agyi immunfolyamatokat. A mikroglia sejtek döntő szerepet játszanak az immunválaszban, továbbá ismert, hogy részt vesznek a különböző neurológiai rendellenességek, köztük az epilepszia progressziójában. Érdeklődésünk középpontjában az SZR104 görcsöt kivédő hatása állt, ezért mint lehetséges gyógyszerjelöltet teszteltük a Naval Medical Research Institute (NMRI) törzű egereken (beltenyésztett, albínó egérvonal).

#### **A jelen tanulmány céljai a következők voltak:**

- 1) Egyik célunk az volt, hogy jellemezzük a hippokampusz szklerózis neuropatológiáját, egy hosszú, 3,5 hónapos túlélési idejű állatmodellben. A pilokarpin által indukált hippokampusz szklerózist jellemző megfigyeléseinkkel hozzájárultunk az irodalomban fellelhető eddigi adatokhoz. Az NMRI egértörzs az epilepsziakutatásban széles körben használt, de hosszabb túlélési idejű adat kevés van.
- 2) Különös figyelemmel követtük a parvalbumin-immunpozitív és calretinin-immunpozitív interneuronokat érintő változásokat a hippokampusz szklerózis modellünkben, mivel ezen interneuronok integritása nemcsak a normál hippokampusz funkciók, hanem a roham által kiváltott patológiai elváltozások szempontjából is kulcsfontosságú.
- 3) Célunk volt továbbá a pilokarpin kezelés következtében kialakult spontán visszatérő görcsök hatásának vizsgálata a térbeli tanulási és emlékezeti folyamatokra NMRI egértörzsben.
- 4) Teszteltük a szintetikus kinurénsav analóg SZR104 rohamindukcióra és a mikroglia aktivációra gyakorolt akut farmakológiai hatását 24 óra elteltével a pilokarpinnal indukált epilepszia egérmodellünkben.

## Anyag és Módszer

### A kísérleti állatok kezelése

Ezekben a vizsgálatokban felnőtt, hím, hathetes NMRI egereket használtunk. A kísérleteket délelőtt végeztük. Az első kísérletsorozatban az állatokat két csoportra osztottuk. A pilokarpinnal kezelt állatok (n=40, testtömeg=28-36 g) egyszeri adag pilokarpin-hidrokloridot (195 mg/kg) kaptak intraperitoneálisan (i.p.). A kontroll állatok (n=10) azonos térfogatú fiziológiás sóoldatot, a pilokarpin oldószerét kapták i.p. A pilokarpin ezen dózisa a legtöbb állatban status epilepticust váltott ki. Az első tünetek megjelenése után 90 perccel az állatok diazepamot (Seduxen) kaptak i.p. a görcstevékenység leállítására. A görcsrohamokkal küzdő állatok körülbelül fele a kezelés napján elpusztult. A 3,5 hónapos túlélési időszak után az állatokat elaltattuk és az agyakat feldolgoztuk. A második kísérletben az SZR104 előkezelés hatását vizsgáltuk temporális lebeny epilepsziában. A görcsöket a már fentebb említett módon idéztük elő majd állítottuk le. Az állatokat négy csoportra osztottuk (n=10/ csoportonként). A kontroll állatok (1. csoport) fiziológiás sóoldatot kaptak i.p. A 2. csoport állatainak egyszeri adag pilokarpin-hidrokloridot adtuk i.p. Az SZR104-et desztillált vízben feloldottuk és 358 mg/kg dózisban i.p. adtuk be (3. csoport). Az SZR104+pilokarpinnal kezelt állatok (4. csoport) egyszeri adag SZR104-et kaptak 40 perccel a pilokarpin injekció előtt. Egy nappal (24 órával) a kezeléseket után a túlélő állatokat elaltattuk, majd az agyakat és a vért feldolgoztuk.

### Térbeli tanulási teszt

A kezelés után 3 hónappal a kísérleti állatokat (kontroll n=9, pilokarpinnal kezelt n=9) 4 egymást követő napon teszteltük egy, a hippocampuszhoz kapcsolódó tanulási tesztben, a Barnes labirintusban, hogy vizsgáljuk a térbeli tanulási és emlékezeti képességüket. A teszt lényege, hogy az állatoknak 5 perc alatt kell megtalálniuk a menekülési dobozt a nyitott és erős fényvel megvilágított arénában. Azokat az állatokat, amelyek nem találták meg a menekülő dobozt, óvatosan a célhoz vezettük, ahol 15 másodpercet tölthettek el. A két állatcsoport latenciáját megmértük és statisztikailag összehasonlítottuk.

### Minták előkészítése

Az állatokat 3,5 hónappal (első kísérlet) vagy 1 nappal (SZR104 kísérlet) az injekciók beadása után feláldoztuk. Az állatokat dietil-éterrel elaltattuk, és a felszálló aortán keresztül foszfátpufferben lévő nátrium-szulfiddal, majd foszfátpufferben lévő 4%-os formaldehiddel perfundáltuk. Az agyakat eltávolítottuk és egy éjszakán át foszfátpufferben lévő szacharózban



krioprotektáltuk. A rögzítést követő napokon fagyasztó mikrotómmal 24 $\mu$ m vastagságú koronális síkú metszeteket készítettünk a dorzális hippocampusból. Az immunhisztokémiai vizsgálatra szánt metszeteket a feldolgozásig nátrium-azidos foszfátpufferben hűtőben tároltuk.

### **Immunhisztokémia**

A szabadon úszó metszeteket 0,5%-os Triton X-100-zal és 3% hidrogén-peroxiddal kezeltük, majd normál sertés szérumot alkalmaztunk (1/10). A következő elsődleges antitesteket használtuk: nyúl anti-NPY (NPY, 1/10000), egér anti-NeuN (NeuN, 1/8000); nyúl anti-Iba1 (Iba1, 1/8000), kecske anti-CALR (CALR, 1/20000), egér anti-PARV (PARV, 1/40000). A mintákat szobahőmérsékleten, folyamatos keverés mellett, egy éjszakán keresztül inkubáltuk. Mosás után a metszeteket a megfelelő biotinilált másodlagos antitesttel (1/400) inkubáltuk egy órán át, végül peroxidázzal jelölt sztreptavidinnel (1/6000) egy órán át. Az immunreakció helyét 3,3'-diaminobenzidinnel (DAB) tettük láthatóvá, illetve az NPY festés esetén DAB+Ni-t használtunk.

### **Morfometria és az adatok értékelése**

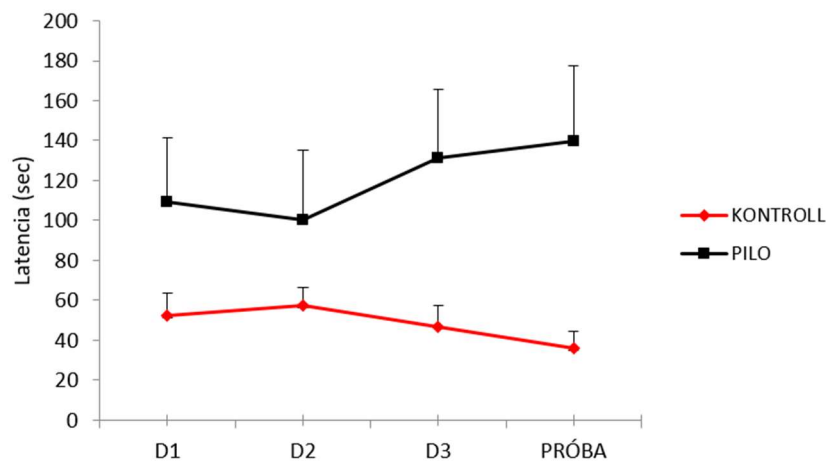
Az első sorozat immunfestett metszeteit beszkeneltük, és a digitális képeken szoftver segítségével a pozitív és negatív pixelek aránya alapján mértük a denzitást a vizsgált területnek megfelelően. A NeuN- és Iba1 immunfestések esetében a denzitás értékeket állatonként átlagoltuk majd statisztikailag kiértékeljük. A hippocampusz formáció méretét is megmértük a NeuN-nel festett metszetekben. Az adatok matematikai átlagát statisztikailag kiértékeljük, hogy szemléltessük a hippocampusz formáció zsugorodását a pilokarpinnal kezelt állatokban. A PARV- és CALR immunfestett sejteket a digitalizált képek segítségével megszámloltuk, majd a sejtek számát a hippocampusz formáció 1 mm<sup>2</sup>-es területére korrigáltuk. Az immunhisztokémia és a viselkedési teszt eredményeinek értékeléséhez független mintákra vonatkozó Student's t-tesztet alkalmaztunk.

A második sorozatban állatonként négy Iba1-festett metszetet használtunk és elemeztünk. A szoftverrel megszámloltuk az immunpozitív sejteket a vizsgált területen, majd az adatokat 1 mm<sup>2</sup>-re normalizáltuk. Ezt követően az egyes mikroglia sejtek területét is megmértük. Csoportonként tíz mikroglia-sejtet választottunk ki és a sejtek területét  $\mu$ m<sup>2</sup>-ben adtuk meg. Az adatokat átlag  $\pm$  SEM-ben fejeztük ki, a különbségeket ANOVA-val, Bonferroni post hoc teszttel számoltuk ki. Az immunhisztokémiai mérések eredményeinek statisztikai elemzéséhez a GraphPad Prism8 szoftvert (8.4.3 verzió, GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, USA) használtunk.

## Eredmények és megbeszélés

Jelen vizsgálatainkban a pilokarpin által kiváltott epilepszia bevett egérmodelljét alkalmaztuk. Újszerű megfigyeléseket tettünk a térbeli tanulásra gyakorolt hosszú távú hatás és a szklerotizált hippocampusz neuropatológiai elváltozásait illetően. Ugyanebben a modellben azonosítottuk a szintetikus kinurénsav analóg SZR104 mikroglia aktivációra és morfológiai változásaira vonatkozó érdekes, új, rövid távú hatását. Eredményeinket a következő pontokban tárgyaljuk:

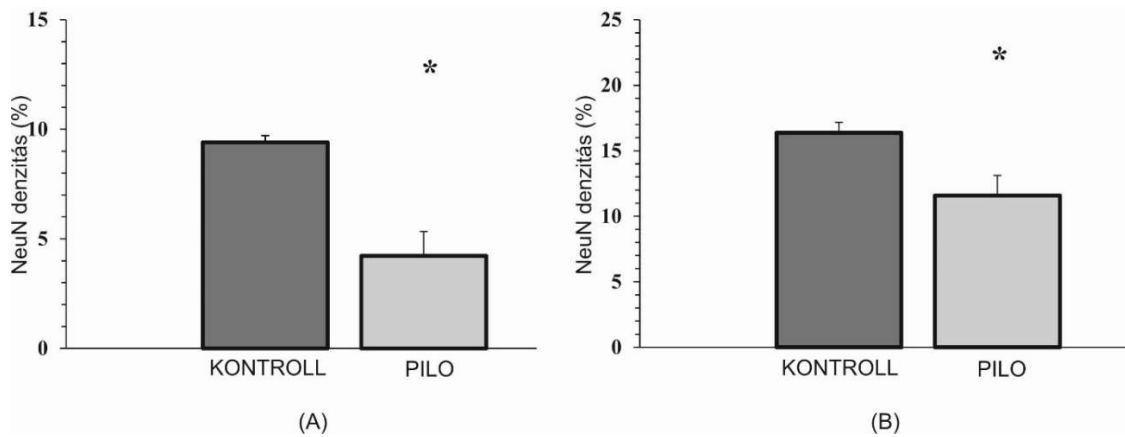
- 1) A pilokarpin által kiváltott status epilepticus valamint a túlélő állatok spontán visszatérő rohamai által okozott magas mortalitás a korábban nem vizsgált 3,5 hónapos megfigyelési időszak alatt is fennállt az NMRI egerekben. Az epilepsziás egerek szignifikánsan gyengébb eredményt mutattak a térbeli tanulást és memóriát vizsgáló teszteken, ami súlyos hippocampusz diszfunkció kialakulására utal (1. ábra).



**1. ábra.** A kontroll és a pilokarpinnal kezelt állatok teljesítménye a Barnes labirintusban négy egymást követő napon. Minden nap két kísérletet végeztünk, kivéve a próba napon. A kontroll és a pilokarpinnal kezelt állatok (n=9/ csoportonként) átlagos latenciáját (SEM értékeket) az idő függvényében ábrázoltuk. A kontrollok teljesítménye az idő függvényében javulást mutatott, míg a pilokarpinnal kezelt állatok teljesítménye romlott. A páros t-próba alkalmazásával a statisztikai elemzés azt mutatta, hogy a két csoportban az átlagos latenciák variációjuk szignifikánsan különbözött a 3. napon és a próba napján is. (\*  $p = 0.043$  illetve  $0.025$ ).

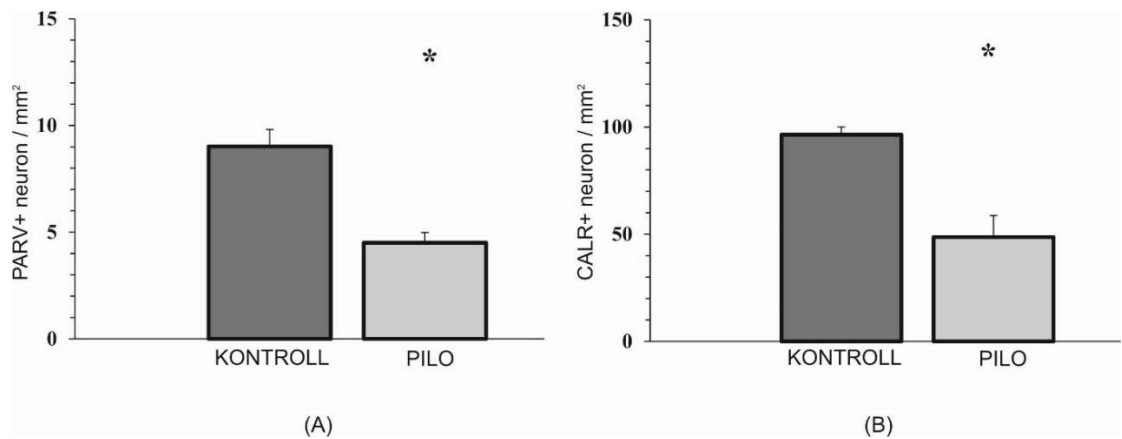
- 2) Az állatok többségében súlyos hippocampusz szklerózis alakult ki, amelynek háttérében előrehaladott neuronális károsodás állt. A jelentős mértékű neuronpusztulást NeuN immunhisztokémiával mutattuk ki. Az epilepsziás agy patológiai elváltozásait a mikroglia sejtek gyors aktiválódása kíséri, amit az Iba1 immunfestés is igazolt. A moharostok reaktív sarjadzását NPY immunhisztokémiával mutattuk ki. Ezek a

megfigyelések és eredmények összhangban vannak a korábbi, rövidebb megfigyelési időszakot felölelő adatokkal (2. ábra).



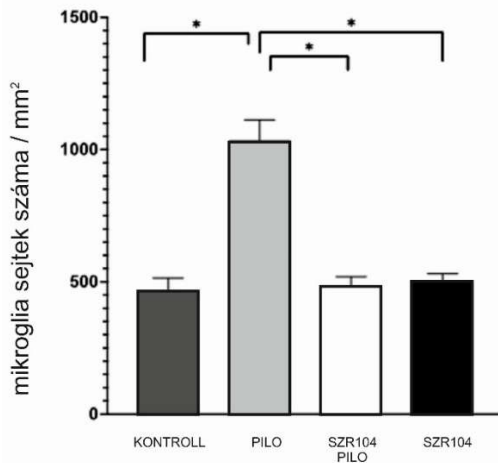
**2. ábra.** A NeuN immunhisztokémia denzitometriai elemzése hippocampuszban: NeuN denzitás a cornu ammonis régióiban a kontroll és a pilokarpinnal kezelt állatokban (n=9/ csoportonként; \* $p=0,001$ ) (A). NeuN denzitás a gyrus dentatus teljes területén a kontroll és a pilokarpinnal kezelt állatokban. (n=9/ csoportonként; \* $p=0,016$ ) (B).

3) A CALR-immunpozitív és PARV-immunpozitív interneuronok pusztulása a hippocampuszban a mi modellünkben is megerősítést nyert (3. ábra), sőt, a PARV-immunpozitív asztrocita-szerű sejteket újdonságként mutattuk ki a szklerotizált hippocampuszban.



**3. ábra.** A PARV-pozitív neuronok száma a hippocampusz formációban kontroll és pilokarpinnal kezelt állatokban (\* $p < 0,0001$ ) (A). A CALR-pozitív neuronok száma a hippocampusz formációban a kontroll és a pilokarpinnal kezelt állatokban (\* $p < 0,001$ ) (B).

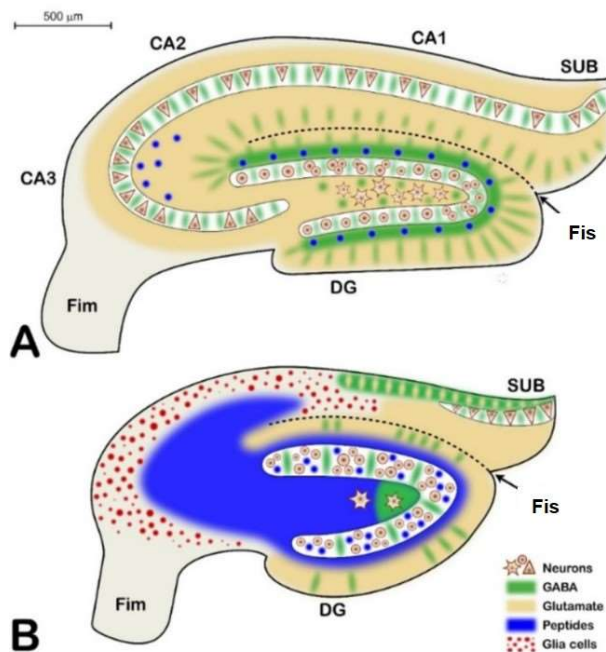
- 4) A potenciálisan neuroprotektív, új kinurénsav analóg SZR104 nem csökkentette a pilokarpin által kiváltott rohamokat és a roham okozta halálozást, azonban hatásosan javította az akut (24 órás) neuroinflammatorikus választ, amelyet az Iba1 immunpozitív mikroglia sejtek száma és a morfológiai jellegzetességek igazoltak (4. ábra).



**4. ábra.** Az Iba1-pozitív mikroglia sejtek számának összehasonlítása epilepsziás és kontroll egerek hippocampusz formáció metszetein (n=4 metszet / állatonként; átlag±SEM).

Statisztikai különbségeket észleltünk a kontroll, a pilokarpinnal kezelt, az SZR104+pilokarpinnal kezelt és az SZR104-gyel kezelt állatok között (\*  $p < 0.05$ ).

A pilokarpin modell a gyógyszerrel kiváltott krónikus epilepszia egyik legszélesebb körben használt modellje rágcsálókban. Eredményeink megerősítik és tovább fejlesztik a hippocampusz szklerózis neuropatológiai és neurokémiai jellemzőinek (5. ábra) valamint a betegség kórfolyamatának megértését.



**5. ábra.** A hippocampusz neurokémiai felosztásának sémája a kontroll (A) és a pilokarpinnal kezelt (B) állatokban. A fő neuronokat háromszög, kör és többpólusú alakzatok jelölik. A GABAerg transzmissziót zölddel, a Glu transzmissziót bézs színnel, a peptid transzmittereket pedig kézzel ábrázoljuk. A glia sejteket piros pontok jelölik. A pilokarpinnal kezelt hippocampusz nemcsak zsugorodott, hanem peptiderg axonok is megjelentek, amelyek közül néhánynak nem voltak posztszinaptikus sejtjei, így a felszabaduló peptid ismeretlen célpontok felé diffundált. Ez a neurokémiai változás drasztikusan megváltoztatta a hippocampusz működését, amint azt a Barnes labirintus kísérlet is igazolta. Rövidítések: CA1, CA2 és CA3 a cornu ammonis régiói; DG=gyrus dentatus; SUB=subiculum; Fim=fimbria; Fis=fissura hippocampi. Méretarányos skála: 500  $\mu$ m.

## Összefoglalás

Vizsgálataink legfontosabb új eredményei a következők voltak:

1. A pilokarpin által kiváltott idült epilepszia NMRI egerekben a krónikus temporális lebeny epilepszia kiváló pre klinikai modellje, amely képes szimulálni a humán kórkép minden főbb jellemzőjét. Ez magában foglalja a súlyos hippocampusz diszfunkciót és a szerkezeti változásokat.
2. Az újszerű, hosszú távú megfigyelési időszak lehetővé teszi a nagymértékű neuronvesztés kimutatását, beleértve mind a fő sejteket, mind a GABAerg interneuronok kiválasztott populációit, a reaktív axonális sarjadzást és a mikroglia aktivációt, amelyek mind a súlyos hippocampusz szklerózis jellemzői.
3. Az SZR104 szelektíven javította az akut mikroglia választ, ami a kinurenin metabolitok részvételére utal ebben a folyamatban.

## **Köszönetnyilvánítás**

*Mindenekelőtt szeretném kifejezni legmélyebb hálámat a családomnak és a barátaimnak az érzelmi támogatásukért, feltétel nélküli szeretetükért, türelmükért, és azért, hogy mindig ott voltak mellettem. Köszönöm, hogy elfogadták az elveszett estéket, hétvégeket és ünnepnapokat.*

*Hivatalosan is szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Mihály Andrásnak, aki lehetőséget biztosított számomra, hogy csatlakozzak a kutatócsoportjához és hozzáférést biztosított a laboratóriumhoz, valamint a kutatási eszközökhöz. Külön köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Nógrádi Antalnak, az Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet tanszékvezetőjének, hogy támogatta a doktori értekezésem befejezését.*

*A dolgozat nem jöhetett volna létre a következő két ember nélkül: Szeretném kifejezni mélyes hálámat Dr. Borbély Emőkének, akinek támogatása, nagylelkű segítsége és barátsága nélkülözhetetlen volt doktori munkám és PhD dolgozatom befejezéséhez az elmúlt években. Szeretném kifejezni őszinte és szívből jövő hálámat Prof. Dr. Domoki Ferencnek személyes útmutatásáért, szakmai tanácsaiért, és ami még fontosabb, türelméért, folyamatos támogatásáért és bátorításáért.*

*Hálával tartozom Prof. Dr. Bari Ferencnek a folyamatos támogatásáért és azért, hogy mindvégig hitt bennem ezen a hosszú úton.*

*Külön köszönet illeti Kara Mónikát a kísérletek során nyújtott technikai segítségéért és Dr. Dobó Endrét a laboratóriumi munkában nyújtott útmutatásáért.*

*Meg kell említenem volt tanáraimat, akiknek óriási szerepük volt abban, hogy eljutottam idáig. Elsőként említeném Trencséniné Berzai Zsuzsannát, egykori biológia - kémia szakos középiskolai tanáromat. Ő szerettette meg velem ezt a két tantárgyat, és végül ennek hatására szereztem meg diplomámat a József Attila Tudományegyetemen. Volt szerencsém találkozni az egyetemen kiváló professzorokkal is, akik szakmailag és emberileg is példát mutattak. Szeretném megköszönni Prof. Dr. Fekete Éva, Prof. Dr. Halasy Katalin, Prof. Dr. Toldi József, Prof. Dr. Visy Csaba, Dr. Görgényi Miklósné Dr. Tari Irma, Dr. Lehoczkiné Dr. Simon Mária, Prof. Dr. Hannus István, Prof. Dr. Farkas Gyula és Dr. Galbács Zoltán elhivatott munkáját, akiktől rengeteget tanultam.*

*Szeretnék köszönetet mondani minden munkatársamnak, aki munkám során bármilyen módon támogatott.*

*Végül, de nem utolsósorban külön köszönet az összes egérnek, akik az életüket adták a doktori értekezésemért.*

*Ezt a tanulmányt a Nemzeti Erőforrás Minisztérium (GINOP 2.3.2-15-2016-00030 és 2.3.2-15-2016-00034 ) az Európai Unió Kohéziós Alapján keresztül nyújtott támogatással támogatta.*

**A tézis alapjául szolgáló közlemények (cumulative IF: 11.524):**

- I. **Mátyás A**, Borbély E, Mihály A. Hippocampal Sclerosis in Pilocarpine Epilepsy: Survival of Peptide-Containing Neurons and Learning and Memory Disturbances in the Adult NMRI Strain Mouse. **Int J Mol Sci.** 2022; 23 (1):204. 19 p. (**IF (2022): 5.6**, SJR: **Q1**)
- II. Lajkó N, Kata D, Szabó M, **Mátyás A**, Dulka K, Földesi I, Fülöp F, Gulya K, Vécsei L, Mihály A. Sensitivity of Rodent Microglia to Kynurenines in Models of Epilepsy and Inflammation In Vivo and In Vitro: Microglia Activation is Inhibited by Kynurenic Acid and the Synthetic Analogue SZR104. **Int J Mol Sci.** 2020; 21 (23):9333. 15 p. (**IF (2020): 5.924**, SJR: **Q1**)