



A ghrelin-asszociált peptid obestatin hatásai a
stressz által kiváltott magatartási
mintázatokra

Ph.D. Thesis

Dr. Szakács Júlia

Témavezető:

Prof Dr. Szabó Gyula, az MTA doktora

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Kórélettani Intézet

2017

1. Bevezetés

A ghrelin és az obestatin a preproghrelin génből származó neuropeptidek, amelyeket először a gastrointestinalis rendszerből izoláltak. Az utóbbi évtizedek vizsgálatai szerint a ghrelin rendszer peptidjei számos szervben és szövetben megtalálhatók és endokrin, parakrin vagy autokrin módon résztvesznek különböző élettani folyamatok szabályozásában.

A ghrelin egy 28 aminosavból álló peptid (Kojima és mtsai 1999), amely a growth hormone secretagogue receptor (GHS-R1a) útján orexigén hatást fejt ki, fokozza a táplálékfelvételt, az étvágyat és szabályozza az energiaháztartást. A ghrelin rendszer működészavarát leírták különböző táplálkozási zavarokban, így elhízásban, anorexia- és bulimia nervosában. Továbbá, a ghrelin képes aktiválni az agyi jutalmazó-megerősítő rendszert, és szerepe van a drogkereső magatartás és a különböző drogfüggőségek (alkohol, nikotin, kokain, amfetamin) kialakulásában. Ezenkívül részt vesz a szorongással és a depresszióval kapcsolatos viselkedési válaszreakciók regulációjában. Rágcsálókban végzett kísérletek szerint, a ghrelin magatartási tesztekben szorongást és depressziót, ugyanakkor anxiolytikus- és anti-depresszív szerű magatartást is kiválthat, a kísérleti protokolltól függően. Eszerint, alap- és stresszmentes kísérleti körülmények között a ghrelin szorongást és depressziót vált ki. Stressznek kitett állatokban (pl. immobilizációs stressz) ill exogén ghrelin injekció vagy táplálékmegvonás hatására az emelkedett ghrelin szint a stresszhez való alkalmazkodást, a táplálékkereső magatartást, az energia homeostasis fenntartását, vagyis evolúciós szempontból az egyed túlélését segíti elő.

A különböző stresszfaktorok hatására aktiválódik a hypothalamus-hypohysis-mellékvesekéreg (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis- HPA) tengely, és glükortikoidok szabadulnak fel, elősegítve az adaptációt. Tartós vagy erős stressz hatására azonban a HPA tengely működészavara lép fel, amely fokozott táplálékfelvételt válthat ki, és *circulus vitiosus*-szerűen elhízás, metabolikus zavarok, valamint depresszió és különböző szorongásos kórképek kialakulásához vezethet.

Az obestatin egy 23 aminosavból álló peptid, amelyet először patkány gyomorból izoláltak, (Zhang JV és mtsai., 2005), majd számos egyéb szervben és szövetben (pancreas, máj, zsírszövet, vázizomzat, emlőmirigy, pajzsmirigy, testis) vált kimutathatóvá, amely centralis és periferiás hatásokat egyaránt feltételez. Eredetileg ghrelin antagonistá, táplálékfelvételt- és a testsúlyt csökkentő anorexigén hatását

azonosították, amelyet később számos vizsgálat cáfolt. Az akut obestatin adagolás azonban képes csökkenteni a tápláléfelvételt és gátolja az acyl ghrelin orexigén és növekedési hormonszekréción- stimuláló hatását rágcsálókban és halakban. Ugyanakkor, az éhezés fokozta a ghrelin- és csökkentette az obestatin szintet, és mindkét hormon plasmaszintjének, illetve a ghrelin-obestatin arányának változásait írták le különböző elhízással járó kórképekben (monogenes elhízás, metabolic syndrome, Prader-Willi syndrome), valamint anorexia- és bulimia nervosában.

Az utóbbi évek kutatásai az obestatin metabolikus hatásaira irányultak, amelyek során bizonyítottá vált, hogy az endokrin pancreas funkciójának kulcsfontosságú regulátora, mivel fokozza a szigetsejtek proliferációját, túlélését és az inzulin szekréción. Hasonló kedvező hatást fejt ki az obestatin a zsírszövetben, fokozva a zsírsejtek differenciálódását, túlélését, szabályozza a lipogenesis/lipolysis, valamint a lipidek plasmaszintjét. Az obestatin szintjének kóros változásait írták le elhízásban, insulin-rezisztens állapotokban, metabolikus syndromában, valamint 2-es típusú diabetes mellitusban is. Tekintettel a zsírszövet kóros működésének kulcsszerepére diabetesben és metabolikus syndromában, az obestatin több támadáspontú terápiai potenciál lehet ezekben a kórképekben.

Az obestatinnak számos centralis hatása is ismert, így szerepe van azon neuroendokrin hálózatok szabályozásában, integrálásában, amelyek az anyagcserét, a szomjúságérzetet, a hőháztartást és az alvást szabályozzák. Továbbá befolyásolja a tanulási és memóriefolyamatokat, vagyis a hippocampus és az amygdala működését is. Egy friss tanulmány szerint a hippocampus progenitor sejtekben *in vitro* antiapoptotikus hatású, és fokozza a sejtek túlélését valamint proliferációját, amely jótékony hatású lehet neurodegeneratív kórképek kezelésében.

2. Célkítűzések

- Az obestatin szorongásra gyakorolt hatását egyetlen tanulmány vizsgálta patkányban, eszerint az obestatin anxiogén-szerű hatást váltott ki emelt keresztpalló (elevated plus maze -EPM) tesztben.
- Jelenleg nem áll rendelkezésre adat az obestatin esetleges hatására vonatkozóan a depresszióval kapcsolatos magatartási mintázatokban.
- A ghrelintől eltérően, az obestatinnal kapcsolatban az sem ismert, hogy befolyásolja vagy nem az addiktív szerek magatartási hatásait.

- Az említett okok miatt, vizsgáltuk a különböző dózisú, akut centralis obestatin kezelés hatását szorongásban, EPM és nyílt tér (open field-OF) tesztben, hím CFLP egerekben.
- A depresszióban betöltött esetleges szerepének feltárására, teszteltük a különböző dózisú, akut centralis obestatin kezelés hatását forszírozott úszás tesztben (forced swimming test-FST)

2. Kísérleti Anyag, Módszerek

Kísérleteinkhez CFLP törzsből származó hím (25-35 g) egereket használtunk (Domaszéki Állatház.). Az állatokat természetes 12 órás sötét/világos fényciklusban tartottuk, vizet és ételt *ad libitum* fogyaszthattak. Kísérleteinket a Szegedi Tudományegyetem MÁB (Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság) előírásainak megfelelően végeztük.

2.1. Kezelés

Az állatcsoportokat intra-cerebroventricularisan (icv) obestatinnal [(1-23), *AnaSpec, Inc. USA*] kezeltük különböző dózisban (0.5 µg, 1 µg, or 1.5 µg). Előkezelésként 1 µg [D-Lys3] -GHRP-6-t (*Sigma-Aldrich*) vagy antalarmint (0.1 µg, *Bachem, Switzerland*) adtunk. A kontrollcsoportok 2 µl mesterséges liquort (artificial cerebrospinal fluid -aCSF) kaptak, aCSF volt a peptidek vivőanyaga is.

2.2. OF és EPM teszt

Komputerizált OF tesztben (*Conducta system, EXPERIMETRIA LTD. Hungary*) vizsgáltuk a különböző mozgásmintázatokat, a megtett utat (horizontális aktivitást), a mozgással töltött időt, a mozdulatlanul töltött időt, az ágaskodások, ugrások számát (vertikális aktivitás), valamint a centrális zónában megtett utat (centrális /összes megtett út %) és a centrális zónában eltöltött időt (centrális idő/mozgással töltött idő%).

.EPM tesztben regisztráltuk az összbelépések számát, a nyitott karba történt belépések arányát (open arm entries/ total entries%- OAE%) valamint a nyitott karba töltött idő arányát (open arm time/ total time %-OAT%).

2.3. A plasma kortikoszteron szint meghatározás

A plasma kortikoszteron szintet törzsvérből határoztuk meg, fluorescens assay segítségével. (*Zenker és Bernstein, Purves és Sirett által módosítva*).

2.4. Forszírozott úszás teszt (FST)

Kísérleteinkben a módosított tesztet alkalmaztuk (*Porsolt*). Videokamerával rögzítettük 5 percen át a mászással, úszással és immobilitással (lebegés) töltött időt egy speciális pontrendszer (5 sec= 1 pont) segítségével. Az adatok elemzését számítógépen egy független vizsgáló végezte el.

2.5. Az obestatin hatása a naloxon-indukált morfin megvonásra

Krónikus, subcutan (sc), emelkedő dózisú (10-20-40 mg/kg, 2x/nap) morphin, valamint obestatin (1.5 µg/2 µl, aCSF icv, 1x/nap) kezelést alkalmaztunk. A teszt napon (4. nap) egyszeri morphin (20 mg/kg,sc.) és obestatin injekciót adtunk. A morphin megvonást 0.2 mg/kg naloxon (*naloxone-HCl, Sigma-Aldrich*) adásával váltottuk ki, majd az állatokat EPM vagy OF tesztekkel vizsgáltuk. A kontroll csoportok mesterséges liquort vagy fiziológiás sóoldatot kaptak.

3. Statisztikai értékelés

Az adatok statisztikai értékeléséhez egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) követő Holm-Sidak nem egyenlő elemszámú mintákra vonatkoztatott post hoc tesztet végeztünk. A nullhipotézisek megállásának kisebb, mint 5%-os valószínűsége esetén tekintettük a változók jellemző értékeit szignifikánsan különbözőnek.

A morphin-megvonásos kísérletekben két-utas ANOVA tesztet alkalmaztunk.

4. Eredmények

4.1. Az akut, centralis obestatin kezelés hatása EPM és OF tesztben

- Emelt keresztpalló tesztben az összelépések száma, a teljes mozgás aktivitás nem változott obestatin kezelés hatására.
- Csökkent a nyitott térben töltött idő (*OAT%*), az akut, intracerebroventricularis obestatin kezelés hatására.
- Nyílt tér tesztben az obestatin kezelés az általános lokomóciót (megtett út, mozgással töltött idő, ugrások és ágaskodások száma, immobilitás) nem befolyásolta.
- A centrális zónákban megtett út szignifikánsan csökkent az obestatin kezelés hatására.
- A centrális zónákban eltöltött idő csökkenő tendenciát mutatott obestatin hatására.

- Az antalarmin valamint a [D-Lys3]-GHRP6 előkezelés felfüglesztette az obestatin centralis zónákban megtett útra kifejtett hatását.

4.2. Az akut obestatin kezelés hatása a plazma kortikoszteron szintre

- Az obestatin különböző dózisban növelte a plazma kortikoszteron szintet, amely hatást az antalarmin előkezelés antagonizálta.

4.3. Az obestatin hatása a naloxon-indukált morfin megvonásra

4.3.1. EPM teszt

- A naloxon-kiváltott morfin megvonás növelte a nyitott karban eltöltött időt és a nyitott karban történő belépések számát emelt keresztpalló tesztben, amely paraméterek az obestatin előkezelt megvonásos állatcsoportoknál csökkenő tendenciát mutattak.

4.3.2. OF teszt

- Nyílt tér tesztben a különböző dózisú morfin csökkentette a centrális zónákban megtett utat.
- A naloxon-kiváltott morfin megvonás ugyanakkor anxiolitikus hatást fejtett ki, mert növelte a centralis zónában megtett utat és időt
- A centralis idő-növelő hatását az obestatin előkezelés felfüglesztette amegvonásos állatokban.

4.4. Erőltetett úszás teszt

- Erőltetett úszás tesztben az obestatin fokozta az immobilitást és csökkentette az úszással töltött időt.
- Az antalarmin előkezelés ezen hatásokat felfüglesztette, vagyis növelte az úszás és csökkentette az immobilitás idejét.
- A [D-Lys3]-GHRP6 ghrelin receptor antagonistá szintén csökkentette az obestatin hatását az immobilitásra, valamint növelte a mászás és úszás idejét a kombinált kezelésben részesült állatcsoportokban.

5. Diszkusszió

Az obestatin anxiogén- és depresszió-szerű hatást fejt ki, a HPA tengely és a ghrelin jelátviteli út aktiválása útján

Kísérleteinkben elsőként bizonyítottuk, hogy az obestatin anxiogén hatású két különböző magatartás tesztben (OF/EPM), egérben. Az első vizsgálatok azonban anxiolytikus hatást írtak le patkányban, emelt keresztpalló tesztben.

Az ellentmondásos eredmények okai valószínűleg az eltérő kísérleti körülmények és protokoll (az alkalmazott dózis, a kezelés típusa, a tesztelés ideje, a kísérletben használt állatfaj, *ad libitum* táplálék vagy táplálékmegevonás) lehetnek.

A ghrelin szorongásra és depresszióra kifejtett hatásai szintén eltérőek a kísérleti körülményektől függően, alapállapotban ill. akut és krónikus stresszben.

Az obestatin kísérleteinkben normál körülmények között alkalmaztunk, az állatokat nem tettük ki semmilyen kísérleti stresszhatásnak. Ezért feltételezhető, hogy az obestatin, a ghrelinhez hasonlóan alap, stresszmentes állapotban anxiogén hatást fejt ki.

A különböző dózisú obestatin szintén növelte a plazma kortikoszteron szintet, amely alátámasztja a magatartási teszt eredményeinket, és arra utal, hogy az obestatin szorongásra gyakorolt hatását a HPA tengely aktiválása útján fejt ki.

Kísérleteinkben ugyanakkor, a CRHR1 antagonistá antalarmin előkezelés felfüggesztette az obestatin plazma kortikoszteron szint növelő és anxiogén hatását OF tesztben, amely alátámasztja a CRHR1 és HPA tengely szerepét az obestatin hatásának mediálásában.

Ezen eredményeinkkel összhangban a ghrelin anxiogén hatásmechanizmusában is részt vesz a HPA tengely és az említett CRH-1 receptor az irodalmi adatok alapján.

Kísérleteinkben először bizonyítottuk azt is, hogy erőltetett úszás tesztben az *icv* adott obestatin 1 µg dózisban (amely anxiogén hatást váltott ki EPM tesztben), fokozta az immobilitást és csökkentette az úszással töltött időt, amely depresszió-szerű hatásra utal. Az antalarmin előkezelés ezen hatásokat felfüggesztette, vagyis növelte az úszás és csökkentette az immobilitás idejét.

Ezen adatok arra utalnak, hogy a HPA tengely és az CRH-1 receptor közvetíti az obestatin szorongásra és depresszióra gyakorolt hatásait egyaránt.

A HPA tengely működésének zavara számos neuropszichiátriai kórkép, így a depresszió pathomechanizmusában is szerepel, amely jelentős egészségügyi, szociális-gazdasági terhet jelent világszerte. A kiterjedt és alapos kutatások ellenére, a depresszió

etiologiája jórészt ismeretlen, de a genetikai és környezeti tényezők szerepe egyaránt feltételezhető. Ugyanakkor a tartós stresszállapot és a HPA tengely dysfunkciójának szerepe számos depresszióval kapcsolatos humán vizsgálatban is megerősítést nyert. A HPA tengely és az CRH-1 receptor aktiválódás szerepét az obestatin szorongásra és depresszióra gyakorolt hatásainak mediálásában elsőként írtuk le, amely további preklinikai és humán vizsgálatokra érdemes.

Az obestatin hatásmechanizmusa nem tisztázott, és specifikus receptora sem ismert jelenleg. Erre a kérdésre keresve a választ megvizsgáltuk a ghrelin jelátviteli út esetleges szerepét az obestatin magatartási hatásainak mediálásában.

Ezért ghrelin receptor antagonistá [D-Lys3]-GHRP6 előkezelést alkalmaztunk úgy OF, mint erőltetett úszás tesztben.

Nyílt tér tesztben a ghrelin receptor antagonistá antagonizálta az obestatinnak a centralis zónában megtett utat csökkentő hatását. Ugyanakkor szintén gátolta az obestatin immobilitást fokozó hatását valamint növelte a mászás és úszás idejét erőltetett úszás tesztben.

Összefoglalva az eredményeink arra utalnak, hogy az obestatin anxiogén és depresszió-szerű magatartási hatásait a ghrelin jelátviteli út közvetíti.

A ghrelin receptor expressziója igen kifejezett a stresszel és a szorongással összefüggő agyi régiókban (hypothalamus, adenohypophysis, amygdala, hippocampus).

Az obestatin jelenlétét egyelőre csak az adenohypophysisben igazolták, széleskörű hatásai a táplálékfelvételben, szorongásban, depresszióban, neurogenesisben, a tanulási és memóriafolyamatokban azonban arra utalnak, hogy ezen folyamatok neurobiológiai integrációjában szerepet játszó egyéb agyi régiókkal is kapcsolatban lehet.

Az obestatin képes befolyásolni a naloxon-indukált morfin megvonás magatartási hatásait

Az obestatin ezen hatásait EPM and OF tesztekben szintén elsőként írtuk le.

A ghrelin szerepét a különböző addiktív szerekkel kapcsolatos magatartási hatásokban és az agyi jutalmazó rendszer aktiválásában számos tanulmány igazolta. Az obestatinnal kapcsolatban nem állt trendelkezésre ilyen jellegű adat.

A kábítószerfüggőség súlyos, növekvő egészségügyi, szociális-gazdasági terhet jelent világszerte. Az egészségkárosító hatások közismertek, fizikai függőség, memória és kognitív zavarok, szorongás és depresszió egyaránt gyakran jelentkezik ezekben a betegekben.

Az utóbbi évtized vizsgálatai arra utalnak, hogy az akut és krónikus morfin kezelés különböző módon befolyásolja a szorongásos viselkedést rágcsálókban. Az akut morfin injekció anxiolytikus hatást váltott ki, míg a morfin krónikus adása depresszió-szerű viselkedést okozott FST tesztben, és szorongást EPM valamint OF tesztben.

Ezen eredményekkel összhangban kísérleteinkben az emelkedő dóziszú krónikus morfin kezelés csökkentette a centrális zónákban megtett utat nyílt tér tesztben, amely anxiogén hatásra utal.

Az opioid megvonás számos szomatikus és pszichés tünetet okoz, így szorongást, dysphoriát és anhedoniát, amelyek hozzájárulnak a drogfogyasztás fenntartásához és az absztinens időszakokat követő visszaszokáshoz.

A humán vizsgálatokkal ill a patkányokban kapott kísérleti eredményekkel ellentétben egerekben úgy a spontán, mint a naloxon-indukált morfin megvonás anxiolyticus viselkedést váltott ki EPM tesztben. Hasonló protokoll alkalmazásával kísérleteinkben a naloxon-kiváltott morfin megvonás növelte a nyitott karban eltöltött időt és a nyitott karban történő belépések számát emelt keresztpalló tesztben. Ugyancsak növelte a centrális zónában megtett utat és időt nyílt tér tesztben.

A naloxon-kiváltott morfin megvonás ellentétes magatartási hatásai, mely szerint anxiogén és anxiolytikus hatású egyaránt lehet, összefüggésbe hozhatók az alkalmazott különböző kísérleti körülményekkel és protokollal (dózis, a kezelés, a tesztelés ideje, a kísérletben használt állatfaj stb).

Ugyanakkor az EPM teszt valószínűleg nemcsak a szorongást, hanem az explorációs viselkedést, de a neophóbiát (viselkedésgátlás új környezetben) valamint a megvonásos állapotban fellépő elkerülő/escape magatartást is regisztrálja.

Másik magyarázat lehet a delta valamint a kappa opioid receptorok eltérő adaptációja az ismételt morfin kezelés valamint a megvonás során a különböző fajokban, amely különböző magatartási választ idézhet elő EPM tesztben.

Vizsgálatainkban az obestatin képes volt antagonizálni a naloxon-kiváltott morfin megvonás anxiolitikus hatásait. EPM tesztben csökkenő tendenciát regisztráltunk, OF tesztben pedig szignifikánsan csökkentette a centrális zónában töltött időt a megvonásos állapotokban.

Az obestatin hatásmechanizmusa az opioid megvonásra nem ismert, de feltételezhető az ERK1/2 jelátviteli út szerepe, amelyről bizonyított, hogy az obestatin glükóz metabolizmusra és a zsírszövet funkcióra gyakorolt hatásait is közvetíti.

6. Konklúzió

Az utóbbi közel két évtizedben számos tanulmány foglalkozott a ghrelinnek, mint az agy-tápcsatorna tengely fontos peptidje hatásainak feltárásával.

Az obestatint először ghrelin-antagonista és anorexigén hatása révén azonosították, később a glükóz és zsírsanyagcserére gyakorolt jótékony hatásai miatt került előtérbe.

Az obestatin centralis hatásaira vonatkozó kísérleti adatok is egyre szaporodnak, így alvásban, a szomjújágérezet szabályozásában, hőháztartásban, neuroprotekcióban, tanulási és memóriefolyamatokban szerepe már jórészt igazolt.

Munkacsoportunk először igazolta, hogy az obestatin befolyásolja a szorongással, depresszióval kapcsolatos viselkedési mintázatokat egérben.

Ugyancsak először sikerült bizonyítanunk, hogy képes befolyásolni a naloxon-indukált morfin megvonás magatartási hatásait.

Az obestatin hatásmechanizmusa és receptora jelenleg még nem ismert.

A kísérleti módszerek javulásával az obestatin hatékony terápiás és diagnosztikus eszközzé válhat különböző metabolikus és neuropszichiátriai kórképekben egyaránt.

7 . Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném megköszönni témavezetőmnek **Szabó Gyula professzor úrnak**, hogy neuroendokrinológiai munkacsoportjához csatlakozva, lehetőséget biztosított kutatási terveim és munkám megvalósításához.

Hálás vagyok kritikai támogatásáért és irányításáért, amellyel önálló tudományos gondolkodásra és kitartó, alapos, eredményes munkára ösztönzött.

Köszönettel és hálával tartozom **Csabafi Krisztina** kolléganőmnek és társszerzőmnek önzetlen támogatásáért, barátságáért, a kiváló tudományos ötletekért, és a kitartó optimizmusért, amellyel átsegített a kísérleti munka gyakran felmerülő nehézségein, annak érdekében hogy ez tézis létrejöhessen.

Külön köszönet **Lipták Nándor** társszerzőmnek is, hogy önzetlenül hozzájárult a közös kutatási munkánk beépítéséhez a tézisbe.

Elismeréssel és hálával köszönöm munkatársaink: **Pál Ágnes, Kiss Gusztáv, Sipos Ildikó** és **Dobó Éva** kitartó segítségét a kísérletek kivitelezésében.

Rendkívüli köszönet illeti **Pataki Imre** kollégámat bátorító támogatása, odafigyelése, és a tézis szakszerű lektorálása miatt

Hálás vagyok **Gecse Árpád** tanár úrnak az évek során kitartó és szívélyes támogatásáért.

Köszönettel tartozom **Telegdy Gyula** professzornak úrnak, hogy bizalmat előlegezve alkalmazott a Kórélettani Intézetbe, és tudományos munkámat rendszeres érdeklődéssel követte.

A dolgozatot ajánlom **id. Lázár György** professzor úr emlékére, aki felkeltette érdeklődésem és lelkesedésem a medicina oktatása és a tudományos kutatás iránt. I

Teljes szívből köszönöm drága Szüleim példamutatását, és Családom minden tagjának végtelen szeretetét, bátorítását, kitartó érdeklődését, támogatását.

Végül, de nem utolsósorban szeretnék köszönetet mondani kedves Barátaimnak, különösen Jung Josephnek az őszinte barátságért, a legyőzhetetlen optimizmusért és a végtelen támogatásért a privát és szakmai életben egyaránt.

Pályázati támogatás:

TÁMOP 4.2.2-A -11/1/KONV-2012-0052; KTIA_NAP_13-NAP-A-III/8 Nemzeti Agykutatási Alap

A Ph.D. témához kapcsolódó közlemények:

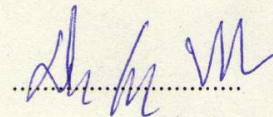
1. LIPTÁK N, DOCHNÁL R, CSABAFI K, SZAKÁCS J, SZABÓ G.
Obestatin prevents analgesic tolerance to morphine and reverses the effects of mild morphine withdrawal in mice. Regul Pept. 186:77-82, 2013
IF: 2.014
2. SZAKÁCS J., CSABAFI K., LIPTÁK N., SZABÓ G.
The effect of obestatin on anxiety-like behaviour in mice
Behavioural Brain Research 293 ,41–45, 2015
IF: 3.002
3. SZAKÁCS J., CSABAFI K., PATAKI I., SZABÓ G.
Obestatin induces depressive-like effects in the FST
In preparation; 2017

Co-author certification

Társszerzői lemondó nyilatkozat

Alulírott Dr. Lipták Nándor (felelős társszerző) kijelentem, hogy Dr. Szakács Júlia (pályázó) PhD értekezésének tézispontjaiban bemutatott - közösen publikált - tudományos eredmények elérésében a pályázónak meghatározó szerepe volt, ezért ezeket a téziseket más a PhD fokozat megszerzését célzó minősítési eljárásban nem használta fel, illetve nem kívánja felhasználni.

Kelt: Gödöllő, 2016-10-03



Dr. Lipták Nándor
szerző

A pályázó tézispontjaiban érintett, közösen publikált közlemények:

Nándor Lipták, Roberta Dochnal, Krisztina Csabafi, Júlia Szakács, Gyula Szabó: *Obestatin prevents analgesic tolerance to morphine and reverses the effects of mild morphine withdrawal in mice*, *Regulatory Peptides* 186 (2013) 77-82.