SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Abeta(1-42) enhances neuronal excitability and disrupts synaptic plasticity by altering glutamate-recycling

Ph.D. értekezés tézisei

Varga Edina

Szegedi Tudományegyetem
Orvosi Vegytani Intézet

Témavezető: Dr. Szegedi Viktor

Konzulens: Dr. Fülöp Lívia

Szeged
2015

1. Publikációs lista

1.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

I. Edina Varga, Gábor Juhász, Zsolt Bozsó, Botond Penke, Lívia Fülöp, Viktor Szegedi: **Amyloid-β1-42 disrupts synaptic plasticity by altering glutamate recycling at the synapse.** JOURNAL OF ALZHEIMER'S DISEASE, 2015 March;45(1):449-56.
IF_{2013}=3.612

II. Edina Varga, Gábor Juhász, Zsolt Bozsó, Botond Penke, Lívia Fülöp, Viktor Szegedi: **Abeta(1-42) enhances neuronal excitability in the CA1 via NR2B subunit-containing NMDA receptors.** NEURAL PLASTICITY, 2014:584314.
IF_{2013}=3.608

1.2 Egyéb közlemény

III. Melinda E. Tóth, Viktor Szegedi, Edina Varga, Gábor Juhász, János Horváth, Emőke Borbély, Balázs Csibrány, Róbert Alföldi, Nikolett Lénárt, Botond Penke, Miklós Sántha: **Overexpression of Hsp27 ameliorates symptoms of Alzheimer's Disease in APP/PS1 mice.** CELL STRESS AND CHAPERONES, 2013 Nov;18(6):759-71.
IF_{2012}=3.017

1.3 Az értekezéshez kapcsolódó konferencia kivonatok

I. Edina Varga, Gábor Juhász, Zsolt Bozsó, Lívia Fülöp, Botond Penke, Viktor Szegedi: **Abeta1-42 induces impairment of LTP and spiking rate in the CA1: role of glutamate reuptake inhibition**. *The 11th International Conference On Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Florence, Italy, 2013. Neurodegenerative disease, 2013 May; 11 (Suppl I).* IF_{2012}*=3.410.*

II. Edina Varga, Gábor Juhász, Zsolt Bozsó, Botond Penke, Viktor Szegedi: **Effect of Abeta1-42 on CA1 LTP in slices: single/multiunit data**. *IBRO International Workshop. Szeged, Hungary, 2012. Clinical Neuroscience, 2012;65 (Suppl I).* IF_{2011}*=0.488.*

1.4 Az értekezéshez kapcsolódó konferencia előadások

I. Edina Varga, Viktor Szegedi: **Abeta(1-42) induces impairment of LTP in the CA1: role of glutamate reuptake inhibition.** *STEMMAD mid-term review meeting. Copenhagen, Denmark, 2014.*

II. Varga Edina, Juhász Gábor, Bozsó Zsolt, Fülöp Lívia, Penke Botond, Szegedi Viktor: **A glutamát-visszavétel gátlásának szerepe az Abeta(1-42) szinaptikus plaszticitást károsító hatásában.** *A Magyar Idegtudományi Társaság XIV. Konferenciája. Budapest, Magyarország, 2013.*

1.5 Az értekezéshez kapcsolódó poszter prezentációk

I. Edina Varga, Gábor Juhász, Zsolt Bozsó, Lívia Fülöp, Botond Penke, Viktor Szegedi: **Distinct set of receptors mediates evoked fEPSPs and spontaneous spiking: selective effect of amyloid-beta(1-42).** *IBRO International Workshop. Debrecen, Hungary, 2014.*

II. Edina Varga, Gábor Juhász, Zsolt Bozsó, Botond Penke, Viktor Szegedi: **How Abeta1-42 disrupts synaptic plasticity: effects on LTP and spiking activity in hippocampal slices**. *75th Anniversary of Albert Szent-Györgyi's Nobel Prize Award. Szeged, Hungary, 2012.*

III. Varga Edina, Juhász Gábor, Bozsó Zsolt, Penke Botond, Szegedi Viktor: **Az Abeta1-42 hatása a CA1 LTP-re hippokampális szeleteken: egy/többsejtes adatok.** *XVII. Szent-Györgyi Albert Napok – Életfolyamatok és Szabályozásuk. Szeged, Magyarország, 2011.*

1.6 Egyéb poszter prezentációk

I. Yannick Martinez, Sára Berzsenyi, Gábor Juhász, Edina Varga, Viktor Szegedi, Karl-Heinz Krause, András Dinnyés: **Three-dimensional neuronal tissue development from pluripotent stem cells for disease and toxicity models**. *International Society for Stem Cell Research, 11th Annual Meeting. Boston MA, USA, 2013.*

II. Melinda E. Tóth, Viktor Szegedi, Edina Varga, János Horváth, Emőke Borbély, Nikolett Lénárt, Botond Penke, Miklós Sántha: **The effects of the small heat shock protein, hsp27 on Alzheimer's Disease related phenotypes in transgenic mice**. *FEBS 3+Meeting, From molecules to life and back. Opatija, Croatia, 2012.*

2. Bevezetés

Kutatásaink középpontjában napjaink leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedése, az Alzheimer-kór (AK) hátterében álló idegrendszeri folyamatok felderítése állt. Az AK világszerte 30 millió embert érint, és a népesség öregedésével ez a szám egyes becslések szerint 2020-ra elérheti az 50 milliót. A kór teljes szellemi leépüléssel jár, amely súlyos terhet ró mind a társadalomra, mind a betegek hozzátartozóira.

A betegséget okozó agyi folyamatok jóval azelőtt elkezdődnek, hogy az első kognitív tüneteket észlelnék. A betegség lefolyása néhány évtől akár több évtizedig is eltarthat, miközben folyamatosan súlyosbodó kognitív zavarok jelentkeznek. A kór legjellemzőbb szövettani markerei a hippokampális és a kortikális területeken felhalmozódó extracelluláris amyloid-plakkok és az intracellulárisan megjelenő neurofibrilláris kötegek. A szenilis plakkok kialakulásáért az amyloid-beta (Abeta) aggregátumai felelősek, melyek főleg egy 42 aminosav hosszúságú peptidből, az Abeta(1-42) állnak, míg a neurofibrilláris kötegek képződését a hiperfoszforilált tau fehérje lerakódásai okozzák. A legáltalánosabban elfogadott elmélet szerint az aggregálódó Abeta-peptid felelős a neuronok és szinapszisok számának csökkenéséért, az idegi plaszticitás károsodásáért, a tanulási és memóriazavarokért és végső soron az idegsejtpusztulásért. Számos kísérleti adat támasztja alá ezt az elképzelést, ennek ellenére a pontos toxicitási mechanizmus nem felderített.

A legújabb kutatások megmutatták, hogy az AK-t modellező transzgenikus állatokban, sőt, korai AK-ban szenvedő betegeknél is jelentősen megnövekszik az epilepsziás rohamok valószínűsége. Ezek a tények arra utalnak, hogy a kór során az idegi hálózat a túlserkenthetőség irányába mozdul, mely az idegsejtek károsodott működéséhez vezet. A neuronok pusztulásához vezető folyamatokban

fontos szerepe van a glutamát (Glu) túlzott felszabadulásának. A fokozott idegi aktivitásnak köszönhetően felszabadult túlzott mennyiségű Glu excitotoxicitáshoz vezet, mely nagymértékben hozzájárul az idegsejtek pusztulásához. A gátlás-serkentés egyensúlyának felborulása egy „ördögi kört” indít el, melyben a túlserkentett idegsejtek végső soron a megnövekedett Ca^{2+}-beáramlás miatt elpusztulnak. Ráadásul az Abeta(1-42)-peptid idegi aktivitáskor szabadul fel, így a túlzott idegi aktivitás emelkedett Abeta-szintet is generál, mely tovább serkenti a környező idegsejteket. Az Abeta-peptid serkentő hatása hátterében álló pontos folyamatok még nem egészen feltártak.

Az excitotoxicitás kivédésére számos megközelítéssel próbálkoztak, azonban a Glu-receptorok gátlása nem járt klinikailag használható eredménnyel. Más megközelítések azonban, mint a túl magas Glu-szint csökkentése, ígéretesek lehetnek. Ebben a folyamatban kiemelt szerepe van a neuronok és gliasejtek membránján, valamint az agyi erek endotélsejtjein található Glu-transzportereknek, melyek képesek felvenni az idegi aktivitás során felszabaduló Glu-ot. Működésük következtében a Glu-szint visszaáll annak fiziológiás értékére. Mivel a Glu ezen Glu-transzporterek közreműködésével képes átjutni a vér-agy gáton, ezáltal a vér szerepet játszhat a Glu extracelluláris koncentrációjának kialakításában. Egyes tanulmányok arról számolnak be, hogy ha az agyból eltávolítjuk a felesleges Glu-ot különböző Glu-lekötő vegyületek segítségével (Glu-scavengerek), védő hatást érhetünk el sztrók és agyi sérülés esetében. Komoly remény van arra, hogy hasonló mechanizmussal AK és egyéb neurodegeneratív kórképek esetén is védő hatást érhetünk el.

3. Célkitűzések

Témaválasztásomat indokolja, hogy bár világszerte kiemelten kezelik az AK és az egyéb, öregedéssel járó demenciák kutatását, ennek ellenére a hatékony gyógyszeres kezelés még nem megoldott.

Doktori munkám során extracelluláris elektrofiziológiai elvezetések segítségével vizsgáltam az AK hátterében álló sejtszintű mechanizmusokat a kórt nagymértében érintő hippokampuszban. A multi-electrode array (MEA) módszer egyidejűleg lehetővé teszi a spontán idegi aktivitás, valamint az idegsejtek működésének hálózati vizsgálatát is, így átfogó képet ad mind az ingerlékenység változásáról, mind a memória kialakulás hátterében álló celluláris mechanizmusok megváltozásáról.

Az alábbi kérdések megválaszolását tűztem ki célul:

1) Milyen mechanizmusok állnak a különböző serkentő idegi folyamatok (mezőpotenciál, spontán tüzelés) kialakulásának hátterében?
2) Hogyan befolyásolja az Abeta(1-42) a különböző mechanizmuson alapuló idegi sejtaktivitásokat?
3) Mely receptorok, illetve receptor alegységek működése szükséges az Abeta(1-42) okozta idegi károsodás kialakulásához?
4) Milyen folyamatok állhatnak az Abeta(1-42) okozta szinaptikus plaszticitás károsodás mögött?
5) A Glu-visszavétel gátlásának hatása másolja-e az Abeta(1-42) hatását, valamint védenek-e a Glu-scavengerek az Abeta(1-42) káros hatásaival szemben?

4. Anyagok és módszerek

4.1 *Ex vivo* elektrofiziológia

Az *ex vivo* multielektródás vizsgálatainkhoz 400 µm vastagságú akut hippokampális szeleteket készítettünk 3 hónapos egerek agyából. A szeleteket 35 °C-on 60 percig inkubáltuk oxigenált mesterséges cerebrospinális folyadékban (ACSF). A méréshez kiválasztott szeletet ráhelyeztük a 60 darab elektródát tartalmazó háromdimenziós MEA (Qwane Biosciences, Lausanne, Svájc) chipre, és egy griddel rögzítettük. A mérés teljes időtartama alatt a szelet folyamatosan oxigenáltatott ACSF-perfúzióban volt. A szeletet a biochipen 30 percig inkubáltuk, majd meghatároztuk a stimulus-intenzitás küszöbértékét és maximumát. A továbbiakban 30%-os intenzitású bifázikus stimulussal ingereltük a Schaffer-kollaterálist 30 másodpercenként.

Az elvezetett mezőpotenciálok (fEPSPs) a hippokampusz CA1-es régió *stratum radiatum* proximális rétegéből származnak, míg a sejtaktivitást a CA1-es régió piramissejtek rétegében vizsgáltuk. Az adatok felvétele szabványos, kereskedelmi forgalomban lévő MEA berendezéssel (Multi Channel Systems MCS GmbH, Reutlingen, Németország) történt.

Legalább 10 perces stabil fEPSPs jelrögzítés után 1 órán keresztül inkubáltuk a szeleteket a chipen, miközben folyamatosan stimuláltuk őket. Ezt követően 30 percig kezeltük őket a különböző, vizsgálni kívánt anyagokkal (CNQX, MK801, alacsony koncentrációban Mg_2SO_4-t tartalmazó ACSF, AMPA, NMDA). A kiértékelések során a kiváltott fEPSP-k csúcstól csúcsig terjedő amplitúdóját vettük figyelembe, és a kezelés előtti 10 perces szakaszt tekintettük 100%-nak. A sejtaktivitás vizsgálatánál a bifázikus ingerlést leállítottuk, majd a kiértékelésnél a kezelési előtti 5 perces felvétel spike-számára normalizáltunk. A spike-felvételek kiértékelését Spike2 szoftverrel

(Cambridge Electronic Design, Cambridge, Egyesült Királyság) végeztük.

Az Abeta(1-42) peptid hatásának vizsgálatára olyan 2,5 órás protokollt alkalmaztuk, mely alatt – a spike-felvételek kivételével – folyamatosan, 30%-os intenzitású bifázikus stimulussal ingereltük a szeleteket, a sejtaktivitást pedig 30 percenként rögzítettük. Minden spike-felvételi-időpontnál a kezdeti felvétel spike-számára normalizáltunk. Abeta(1-42)-kezeléssel együtt alkalmazva, egy NR2B-alegység-blokkoló anyag (ifenprodil) védőhatását is teszteltük.

A következő protokollnál 10 perces kontrollfelvétel után 1 órán át kezeltük a szeleteket a vizsgálni kívánt anyagokkal (Abeta(1-42), Pyr+GPT, ifenprodil, TBOA), majd LTP-t váltottunk ki. Az LTP-indukálás theta-burst stimulussal (TBS) történt maximális intenzitáson, majd lefutását 90 percig követtük. A kísérleti protokoll teljes ideje alatt a vizsgálni kívánt anyagok a perfúzióban voltak. Az adatok kiértékelésénél az LTP-indukció előtti 10 perces szakasz csúcstól-csúcsig tartó fEPSPs amplitúdó-értékeire normalizáltuk az LTP utolsó 5 perces szakaszának fEPSPs amplitúdó-értékeit.

4.2 Statisztika

Az adatok kiértékelése előtt az adatok eloszlását Kolmogorov–Smirnov-teszt segítségével állapítottunk meg. Mivel a mezőpotenciál értékeink normál elosztást mutattak, így azok statisztikai elemzéséhez független mintás t-próbát, illetve ismétléses varianciaanalízist, valamint egyutas ANOVA-t használtunk Bonferroni-korrekcióval.

Ezzel szemben a sejtaktivitásra vonatkozó adataink nem normális elosztást mutattak, így azok statisztikai vizsgálataihoz nemparametrikus Kruskal-Wallis és Mann-Whitney U-teszteket alkalmaztunk.

A szignifikanciát $p \leq 0{,}05$ értéknél állapítottuk meg. Minden adatot átlag ± SEM értékként adtunk meg. Az adatok analíziséhez SPSS statisztikai programot használtunk.

4.3 Amyloid-beta(1-42)-szintézis

Az Abeta(1-42)-preparátumokat a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Vegytani Intézetének munkatársai állították elő, majd annak tulajdonságait Western-blot módszerrel vizsgálták.

Az oligomereket szekvencia-specifikus BAM10 antitesttel (Sigma-Aldrich) vagy konformáció-specifikus OC antitesttel (Millipore) jelölték, mely a fibrilláris tulajdonságú béta-redő-gazdag oligomereket ismeri fel.

5. Eredmények és megbeszélésük

5.1 A mezőpotenciálokat az AMPA-receptorok, míg a spontán tüzelést az NMDA-receptorok mediálják

A Schaffer-kollaterális stimulálása által elvezett mezőpotencálokat a CA1-es régió bemeneteként értelmezhetjük hálózati szinten, míg a spontán tüzelés az idegsejtek kimeneti jeleként szolgál. Kísérleteink során e két jelenség közötti kapcsolatot, illetve kialakulásuk hátterében álló mechanizmusokat vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy az AMPA-receptorok (AMPAR) blokkolása (10 μM CNQX) markánsan csökkentette a mezőpotenciálok amplitúdó-értékeit, azonban a spontán aktivitást nem befolyásolta. Ezzel szemben az NMDA-receptorok (NMDAR) gátlása (10 μM és 25 μM MK801) nem eredményezett változást a mezőpotenciálok amplitúdó-értékeiben, azonban a tüzelési ráta az alkalmazott dózis arányában csökkent.

Ezt követően az NMDAR működésének további vizsgálataként csökkentett $MgSO_4$ tartalmú ACSF-et használtunk (0,25 mM $MgSO_4$). Úgy gondoltuk, hogy ha eltávolítjuk az NMDAR-ok működését gátló „Mg^{2+}-dugót” a receptorokból, annak túlzott aktivitása befolyásolhatja az általunk vizsgált aktivitásokat. Valóban, habár a mezőpotenciálok nagyságát nem befolyásolta ez a fajta módosítás, a spontán aktivitás markánsan megnövekedett. A kis koncentrációjú NMDA-kezeléssel (0,5 μM) az extraszinaptikus NMDAR-ok működését céloztuk. Az NMDA-kezelés nem befolyásolta a mezőpotenciálokat, azonban a spontán tüzelés megemelkedett.

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a kiváltott válaszok kialakításában főként az AMPAR-ok vesznek részt, míg a spontán tüzelést valószínűleg a környező extraszinaptikus térben lévő Glu mennyisége szabályozza az NMDAR-ok tónikus aktivációja révén. Fontos megjegyeznünk, hogy vizsgálataink során a kiváltott válaszokat a CA1-es régió radiatum rétegéből, míg a spontán tüzelést a

piramissejtrétegből vezettük el. Ennek alapján a mezőpotenciálok a posztszinaptikus idegsejtek dendritjeiről származnak, míg a spontán aktivitást a piramissejtek tüzelési aktivitása határozta meg.

5.2 Az Abeta(1-42) NR2B-alegységet tartalmazó NMDA-receptorokon keresztül fokozza az idegsejtek tüzelési aktivitását

A következő kérdésünk az volt, hogy vajon az Abeta(1-42) hogyan befolyásolja a különböző mechanizmuson alapuló idegi aktivitásokat.

Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy az Abeta(1-42) nem befolyásolja a mezőpotenciálok amplitúdó-értékeit, azonban a spontán tüzelést szignifikánsan és tartósan megemelte.

Előzőleg már megállapítottuk, hogy a mezőpotenciálokat az AMPAR-ok mediálják, míg a spontán aktivitás kialakításában főként az extraszinaptikus NMDAR-ok vesznek részt. Mivel az Abeta nem befolyásolta a kiváltott válaszok mértékét, így azt feltételeztük, hogy valószínűleg az extraszinaptikus NMDAR-okon keresztül fejti ki hatását, melyet a tüzelési aktivitás megnövekedett mértékeként tudtunk detektálni. Mivel az extraszinaptikus NMDAR-ok jórészt NR2B-alegységgel rendelkeznek a piramissejteken, kíváncsiak voltunk arra, hogy vajon egy NR2B-alegység-blokkoló (3 μM ifenprodil) képes-e kivédeni az Abeta okozta túlserkentést. Valóban, az ifenprodil csökkentette az Abeta okozta túlzott sejtaktivitást, emellett önmagában nem mutatott toxikus hatást.

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az általunk szintetizált Abeta(1-42) nem befolyásolja a kiváltott mezőpotenciálok mértékét, azonban az NR2B-alegységet tartalmazó extraszinaptikus NMDAR-okon keresztül fokozza az idegsejtek tüzelési aktivitását.

5.3 Az Abeta(1-42) okozta szinaptikus károsodás NR2B-alegység blokkolóval, valamint glutamát-scavenger alkalmazásával kivédhető

Az előzőekben már megmutattuk, hogy az Abeta kezelés az idegsejtek fokozott aktivációjához vezet, ezt követően LTP-mérésekkel azt is bebizonyítottuk, hogy az Abeta a szinaptikus plaszticitást is károsítja. Kíváncsiak voltunk arra, hogy vajon milyen mechanizmusok állhatnak az Abeta okozta LTP-károsodás hátterében.

Elsőként az Abeta okozta túlzott sejtaktivitást kedvezően befolyásoló ifenprodil hatását vizsgáltuk. Azt tapasztaltuk, hogy az ifenprodil önmagában nem mutat toxikus változást, azonban képes kivédeni az Abeta okozta LTP-károsodást. Eredményeink arra is utalnak, hogy az extraszinaptikus NR2B-NMDAR-ok nem vesznek részt az LTP kialakulásában.

Eddigi eredményeink, valamint irodalmi hivatkozások alapján úgy gondoltuk, hogy az Abeta károsíthatja a Glu-visszavételi rendszer működését, melynek következtében aktiválhatja az extraszinaptikus NMDAR-okat. Ezen hipotézis vizsgálatára „Glu-scavenger-t” alkalmaztunk, hiszen azt feltételeztük, hogy glutamát-piruvát transzamináz (2,06 U/ml) eltávolítja az Abeta által előidézett megnövekedett Glu-ot a szinaptikus résből, ezzel megakadályozhatja az extraszinaptikus NMDAR-ok aktiválódását. Ehhez a folyamathoz az enzim szubsztrátját, a piruvátot (0,82 mM) is a rendszerhez adagoltuk. Vizsgálati eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a Glu-scavenger alkalmazása önmagában nem befolyásolja az LTP lefutását, valamint képes kivédeni az Abeta okozta LTP-csökkenést.

Emellett arra is kíváncsiak voltunk, hogy egy közvetlen Glu-visszavétel-gátló anyag (10 μM TBOA) hasonló mechanizmussal működik-e, mint ahogy azt az Abeta esetében láthattuk. Azt tapasztaltuk, hogy a TBOA károsítja az LTP-t, és a károsodás mind az

infenprodil, mind a Glu-scavenger alkalmazásával – csakúgy, mint az Abeta esetében – kivédhető volt.

Ezen eredményeink azt mutatják, hogy a Glu-visszavételt gátló TBOA LTP-re gyakorolt hatása megegyezik az Abeta-val.

5.4 Amyloid-beta jellemzése

A BAM10-festés kis- és nagy- molekulatömegű aggregátumokat mutatott a gélen. Ezek a sávok pozitívak voltak OC-antitestre is, ami azt jelenti, hogy protofibrilláris tulajdonságai vannak az oligomereknek a mintában.

Az SDS-stabil dimer és trimer jelenléte nagyon hasonlít a biológiai forrásból származó Abeta(1-42) preparátumokra. Transzfektált 7PA2-sejtekből származó és emberi agyi mintából származó minták hasonló méreteloszlást mutattak. Vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy az általunk alkalmazott Abeta(1-42)-preparátum szinaptotoxikus.

6. Következtetések

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az Abeta(1-42) megváltoztathatja a Glu-transzporterek működését (EAAT), melynek következtében megnövekedik a környező extracelluláris Glu-szint. Mivel a Glu-transzporterek működése korlátozódik, így nem tudják felvenni a felesleges Glu-ot a szinaptikus résből, így az túlcsordulva aktiválja az extraszinaptikus NMDAR-okat. Az extraszinaptikus NMDAR-ok megnövekedett aktivációja túlzott Ca^{2+}-beáramláshoz vezet, melynek következtében olyan szignálmechanizmusok aktiválódnak, melyek különböző kinázok fokozott működéséhez vezetnek. Ezáltal további receptorok foszforilálódnak még több Ca^{2+}-beáramlást okozva, mely hiperaktivációhoz, a szinaptikus plaszticitás kialakulásának gátláshoz, és végső soron excitotoxicitáshoz, az idegsejt pusztulásához vezet.

Úgy gondoljuk, hogy Abeta által előidézett Glu-visszavétel-gátlás következtében fellépő megnövekedett Glu-koncentráció áll az AK-ban megfigyelt epilepsziás rohamok mögött.

Kimutattuk, hogy az NR2B-alegység-blokkoló ifenprodil-kezelés neuroprotektív hatással bír, hiszen csökkentette az Abeta okozta túlzott idegi aktivitást, valamint védő hatásúnak bizonyult az Abeta okozta LTP-károsodás ellen.

Megmutattuk, hogy a Glu-scavenger rendszer alkalmazása ígéretes lehet az AK kezelésére, hiszen önmagában nem toxikus, és képes kivédeni az Abeta okozta szinaptikus károsodást.

A Glu-scavenger rendszerek alkalmazása újszerű megközelítést jelent nem csak az AK leküzdését célzó terápiás eljárások esetében, hanem más neurológiai, sőt pszichiátriai kórképekben is hasznos lehet a vér Glu-szintjének csökkentése, ami lehetővé teszi, hogy az agyi endotélsejtek könnyebben pumpálják ki az agyból a felesleges Glu-t a vér felé, ezáltal csökkentve az agyi Glu-szintet.

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálával tartozom **Dr. Szegedi Viktornak,** hogy egyetemi és Ph.D. tanulmányaim alatt az irányítása alatt dolgozhattam. Köszönöm értékes szakmai tanácsait, bátorítását, és hogy mindig számíthattam rá és széleskörű szakmai tudására. Köszönet illeti **Dr. Juhász Gábort**, aki bevezetett a multi-elektródás módszer működési rejtelmeibe. Köszönöm **Prof. Penke Botondnak**, hogy kutatócsoportja tagjaként lehetőséget kaptam Ph.D. dolgozatom elkészítéséhez. Köszönettel tartozom **Dr. Fülöp Líviának** és **Dr. Bozsó Zsoltnak** a megannyi amyloid szintézisért. Hálával tartozom **Dr. Barkóczi Balázsnak** és **Averkin Róbertnek** módszertani ötleteikért, értékes szakmai véleményükért és a jó beszélgetésekért. Köszönöm **Borbély Emőke** elengedhetetlen segítségét a statisztikában, és baráti tanácsait. Hálával tartozom **Utassy Györgyinek** a kiértékelésben nyújtott segítségéért, valamint **Márton Juditnak** a nyelvhelyességi javításokért és támogató kritikáiért. Köszönöm, hogy mindig mellettem álltak és bátorítottak. Hálás vagyok **Horváth Jánosnak** és **Szántai Ágnesnek,** valamint minden kedves munkatársamnak a számtalan örömteli pillanatért és önzetlen segítségükért.

Hálával tartozom kedvesemnek, **Borbély Gergelynek** a szeretetért, hogy mindvégig hitt bennem és támogatott, valamint családomnak és barátaimnak, akikre mindig számíthattam.

Köszönettel tartozom a **Richter Centenáriumi Alapítványnak,** a **STEMMAD**, valamint a **Campus Hungary Programnak** az anyagi támogatásért.