



Szegedi Tudományegyetem  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
Neurológiai Klinika

**A kinurénsav optimális dózisa a memória javításában és antidepresszáns-  
szerű hatása preklinikai vizsgálatokban**

A Ph.D. értekezés tézisei

**Martos Diána M.Sc.**

Témavezetők: Prof. Dr. Vécsei László and Dr. Masaru Tanaka

**Szeged**

**2025**

**A Ph.D. értekezés témájához közvetlenül kapcsolódó eredeti közlemények:**

- I. **Martos D.**, Tuka B., Tanaka M., Vécsei L. and Telegdy Gy. Memory enhancement with kynurenic acid and its mechanism in neurotransmission. MDPI Biomedicines 2022, 10, 849. Received in MDPI Biomedicines The Best Paper Award 2022. (original paper IF: 4.757, **Q1**)
- II. Tanaka M., Bohár Zs., **Martos D.**, Telegdy Gy., Vécsei L. Antidepressant-like effects of kynurenic acid in a modified forced swim test. Pharmacological Reports 2020, 72(2):449-455. (original paper IF: 3.024, **Q2**)

**Kapcsolódó közlemények összesített kvartilis minősítése: Q1 + Q2**

**Kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 7.781**

**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó eredeti közlemények:**

- I. Dézsi L., Tuka B., **Martos D.** and Vécsei L. Alzheimer's disease, astrocytes and kynurenic acid. *Bentham Science Current Alzheimer Research* 2015, 12(5):462-480. (review IF: 3.040, **Q1**)
- II. Samavati R., Zador F., Szucs E., Tuka B., **Martos D.**, Veres G., Gaspa R., Mandity MI., Fülöp F., Vecsei L. et al. Kynurenic acid and its analogue can alter the opioid receptor G-protein signaling after acute treatment via NMDA receptor in rat cortex and striatum. *Journal of the Neurological Sciences* 2017, 376 pp. 63-70. (original paper IF: 2.448 **Q4**)
- III. Nánási N., Veres G., Cseh EK., Szentirmai M., **Martos D.**, Sümegei E., Hadady L., Klivényi P., Vécsei L., Zádori D. The detection of age-, gender-, and region-specific changes in mouse brain tocopherol levels via the application of different validated HPLC methods. *Neurochemical Research* 2018, 43:11 pp. 2081-2091. (original paper IF: 2.782 **Q2**)
- IV. Veres G., Tellér A., **Martos D.**, Szatmári I., Kiss L., Vécsei L., Zádori D. Determination of glutamate and GABA from rat central nervous system samples with HPLC utilizing fluorescent detection. *Proceeding of the 25th International Symposium on Analytical and Environmental Problems*. 2019, 464 pp. 427-431. Alapi T., Ilisz I. (eds). University of Szeged, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, H-6720 Szeged, Dóm tér 7, Hungary. ISBN: [9789633067024](https://doi.org/10.1007/978-96-3306-702-4) (conference proceeding)
- V. Nánási N., Veres G., Cseh EK., **Martos D.**, Hadady L., Klivényi P., Vécsei L., Zádori D. The assessment of possible gender-related effect of endogenous striatal alpha tocopherol level on MPTP neurotoxicity in mice. *Heliyon* 2020, 6:e04425. (original paper, IF: 0.455, **Q1**)
- VI. **Martos D.**, Lőrinczi B., Szatmári I., Vécsei L. and Tanaka M. The Impact of C-3 Side Chain Modifications on Kynurenic Acid: A Behavioral Analysis of Its Analogs in the Motor Domain. *MDPI International Journal of Molecular Sciences* 2024, 25, 3394. (original paper, IF: 5.6, **Q1**)

VII. Szabó Á., Galla Zs., Spekker E., Szűcs M., **Martos D.**, Takeda K., Ozaki K., Inoue H., Yamamoto S., Toldi J., Ono E., Vécsei L and Tanaka M. Oxidative and Excitatory Neurotoxic Stress in CRISPR/Cas9-Induced Kynurenine Aminotransferase Knockout Mice: A Novel Model for Despair-Based Depression and Post-Traumatic Stress Disorder. *Frontiers in Bioscience-Landmark* 2025, 30 (1):25706. (original paper, IF: 3.3 Q2)

**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó eredeti közlemények kvartilis minősítése: 3 Q1 + 2 Q2 + Q4**

**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó eredeti közlemények összesített impakt faktora: 17.625**

**Összesített kvartilis minősítés: 4 Q1 + 3 Q2 + Q4**

**Összesített impakt faktor: 25.406**

**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó konferencia poszterek:**

- I. **Martos D.**, Nyári A., Markó V., Tuka B., Tajti J., Vécsei L. *Effect of kynurenine analogues in mice behavioral test*. The 9<sup>th</sup> World Congress on Controversies Neurology (CONy)-E-poster presentations, 1st place on congress poster award. March 26-28, 2015, Budapest, Hunhary.

## Rövidítés jegyzék

Ach	Acetilcolin
AHR	aril hidrokarbon receptor
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propion sav
ATR	Atropin
BCL	Bikukullin
CPH	Ciproheptadin
DA	Dopamin
EAARs	Excitátoros amino sav receptorok
FST	Forszírozott úszás teszt
GABA	Gamma ( $\gamma$ )-amino vajsav
GABAA	GABA A alegység
GPR35	G-protein-kapcsolt receptor 35
5-HT	5-hidroxi triptamin
HPD	Haloperidol
icv	Oldalsó agykamrába oltott
ip	Hasüregbe oltott
KYN	Kinurenin
KYNA	Kinurén sav
MDD	Súlyos depresszív zavar
NER	Norepinefrin
NMDA	N-metil-D-aszpartát
PHB	Fenoxibenzamin
PPL	Propranolol
SER	Szerotonin
Trp	Triptofán
YHB	Yohimbin

## Bevezetés

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2008-ban a súlyos depressziós zavart (MDD) a világszerte előforduló betegségek harmadik okaként nevezte meg és előrejelzése szerint ez a betegség 2030-ra az első helyre kerül. Életprevalenciája körülbelül 5-17 százalék, az átlag 12 százalék. A prevalencia aránya nőknél csaknem kétszerese, mint a férfiaknál. Az MDD etiológiája többtényezős, beleértve a biológiai, genetikai, környezeti és pszichoszociális tényezőket. Korábban úgy gondolták, hogy az MDD kialakulásának hátterében a különböző neurotranszmitterek rendellenes működése, különösen a szerotonin (SER), norepinefrin (NER) acetilkolin (Ach) és dopamin (DA) áll. A kognitív elmélet szerint a depresszió a kognitív torzulás eredményeként jelentkezik a depresszióra hajlamos személyeknél. A kognitív zavarok nem csak a depresszió tünetei lehetnek, hanem egyéb kognitív károsodással járó betegségek kialakulását is előrevetíthetik úgy, mint a demencia, Alzheimer kór (AD), Parkinson és Huntington kór.

Világszerte jelenleg több mint 55 millió ember szenved demenciában, akiknek több mint 60%-a alacsony és közepes jövedelmű országokban él. Évente közel 10 millió új esetet regisztrálnak. A demencia jelenleg a hetedik vezető halálok, és jelentős fizikai, pszichológiai, társadalmi és gazdasági megterhelést jelent a demenciában szenvedők, családtagjaik és a társadalom számára. A jelentősebb neurokognitív rendellenességek oka továbbra is ismeretlen, de úgy vélik, hogy több tényező összefüggése okozza, beleértve a genetikai, környezeti, és táplálkozási tényezőket, bakteriális vagy virális fertőzések hatásait valamint az életmódbeli hatásokat. A neurodegeneratív betegségekre jelenleg nincs gyógymód, a rendelkezésre álló kezelések főként a tünetek enyhítésére és a betegség progressziójának módosítására irányulnak. Következésképpen a tudomány egyik fontos feladata a patomechanizmusok azonosítására, a terápiás célpontok felfedezésére és az új gyógyszerészeti szerek kifejlesztésére fókuszálni.

A kinurénsav (KYNA) egy esszenciális aminosavból, a triptofánból (Trp) származó kinurenin (KYN) metabolit, amely egyben a SER és a melatonin prekürzora is a melatonin útvonalon. Ismeretes, hogy a KYNA neuroprotektív tulajdonsággal is rendelkezik. Neuroprotektív aktivitását az excitábilis aminosav receptorokon (EAAR), az NMDA-receptoron, az  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) és a kainát-receptorokon kifejtett antagonistikus hatásának tulajdonítják. Ezen túlmenően a KYNA a G-protein-kapcsolt receptor 35 (GPR35) és az aril hidrokarbon receptor (AHR) agonistájaként is ismert. Ezen kívül az opioid receptorok feltehetően szintén kölcsönhatásba lépnek a KYNA-val. Ezért,

hogy jobban megértsük az olyan neuropszichológiai és neurokognitív betegségeket, mint a depresszió, a szorongás és a demencia, a Janus-arcú KYNA hatását vizsgáltuk egerekben a fent említett betegségek kialakulásában szerepet játszó receptorpályákra nézve.

## **Célkitűzések**

A disszertáció célja a KYNA antidepresszáns-szerű és kognitív képességet fokozó, a neurotransmitter receptor útvonalakra gyakorolt hatásának preklinikai modellekben történő vizsgálata.

A specifikus neurotransmitter rendszerek érintettségének meghatározására egy receptor blokkoló sorozatot (szerotonerg, dopaminerg, adrenerg és GABAerg útvonalakat célozva) adtunk együtt a KYNA-val. Mértük a viselkedési válaszokat, és statisztikai elemzéseket alkalmaztunk a dóziszfüggő hatások értékelésére. Az állatok kíméletes kezelése érdekében szigorúan betartottuk az etikai irányelveket. Az általunk alkalmazott módszertant a KYNA receptor-specifikus hatásainak tisztázására tervezték, betekintést nyújtva a depresszió és a kognitív zavarok kezelésében betöltött potenciális terápiás szerepébe.

## **Anyagok és módszerek**

### ***Állatok***

Az első vizsgálatban CD-1 hím egereket (testsúly 28-35 g), a második vizsgálatban hím és nőstény C57BL/6 egereket (testsúly 25-28 g) használtunk. Ketrecenként 5 állatot tartottunk laboratóriumi körülmények között, 12-12 óra fény/sötét ciklussal a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinika Állatházában, szabályozva a hőmérsékletet és páratartalmat ( $24 \pm 1$  °C és  $50 \pm 10$  %) a helyiségekben. A standard rágcsálótáp és a csapvíz az állatok számára szabadon elérhető volt. Minden állatot csak egyszer használtunk fel a kísérletekben. A kísérletek előtt legalább 5 napos műtét utáni felépülési időt hagytunk az állatoknak. A felhasznált állatok számát a minimálisra csökkentettük.

### ***Etikai engedélyek***

Valamennyi állatkísérlet megfelelt a Szegedi Tudományegyetem Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács utasításaiban megfogalmazott, a laboratóriumi állatok tenyésztésével és tartásával kapcsolatos irányelveknek. Az etikai tanács az első vizsgálatot (XXIV/352/2012) számú, a második vizsgálatot (XI./240/2019) számú engedélyben jóváhagyta és nyilvántartásba vette. A Magyar Egészségügyi Bizottság (40/2013 (II.14.)) és az Európai Közösségek Tanácsának irányelve (2010/63/EU) által jóváhagyott állatgondozási protokollok figyelembe vételével, az állatok tartása és kezelése a kísérletek során a Nemzetközi

Fájdalomkutató Szövetség Útmutója a Laboratóriumi állatok gondozásához és felhasználásához, valamint Az állatok felhasználásához a kutatásban 8. kiadásának irányelvei és az Európai Gazdasági Közösség irányelve (86/609/ECC) szerint történt.

### ***Műtéti beavatkozás***

Az egereket az első vizsgálatban a narkózishoz 3-4%-os, fenntartásához 1-2%-os izoflurán/oxigén gázelegyet alkalmaztunk, a második vizsgálatban pedig 40%-os euthasolt használtunk (60 mg/kg dózisban intraperitoneálisan beadva). Az intracerebroventricularis (icv) oltás lehetővé tétele érdekében minden egér jobb oldalsó agykamrájába polisztirol kanült ültettünk be. A kanült cianoakriláttal rögzítettük. Az anyagok icv oltása a műtét után 5 nappal történtek. A kísérletek befejezése után az agy boncolásakor ellenőriztük a kanül helyes elhelyezkedését. A kísérletek értékeléséhez csak olyan állatokat használtunk, amelyeknél a kanül megfelelő volt. Minden kísérletet a délelőtti időszakban végeztünk.

### ***Felhasznált anyagok***

Az antidepresszáns-szerű hatások vizsgálatához a következő receptorblokkolókat használtuk: 3,0 mg/ttkg CPH-hidroklorid, 2 mg/ttkg PHB-hidroklorid, 5 mg/ttkg YHB-hidroklorid, 5 mg/ttkg PPL-hidroklorid, 2 mg/ttkg ATR-szulfát, 10 mg/ttkg és HPG/ttkg BCL-metiodid. Kontrollként fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl) használtunk. A KYNA memóriára gyakorolt hatásának vizsgálatához a következő receptorblokkolókat alkalmaztuk: 5 mg/ttkg CPH-hidroklorid, 2 mg/ttkg PHB-hidroklorid, 0,3 mg/ttkg naloxon, 10 µg/ttkg HPD, 2 mg/ttkg PPL-hidroklorid, 2 mg/ttkg ATR-szulfát. A KYNA-t mindkét esetben frissen feloldottuk 0,9%-os steril, pirogén mentes sóoldatban, és felhasználás előtt az oldat kémhatását körülbelül pH=7,4-re állítottuk be, majd az icv kanülon keresztül adtuk be 2 µL térfogatban. A kontroll állatok csak 0,9%-os sóoldatot kaptak.

### ***Kísérleti csoportok és kezelések***

A módosított kényszerúsztatásos teszt (FST) dózis-hatás vizsgálatai során, 6 csoportot (1 kontroll és 5 különböző dóziséű KYNA) vizsgáltunk. A további vizsgálatokhoz szükséges állatokat 32 csoportra osztottuk (8 kontroll, 8 KYNA, 8 különböző receptorblokkoló és 8 kombinált csoport). Az első napon az állatokat tréningeztük az FST teszthez. A kezeléseket a második napon kapták. A KYNA-t egy polietilén csövön keresztül adtuk be, a jobb oldalsó agykamrába 2 µL icv térfogatban. A különböző receptor blokkolókat hasfalba (ip) oltottuk. A KYNA dóziséát a dózis-hatás vizsgálat eredményei alapján választottuk ki. A memória tesztek próba vizsgálatban 4 nőstény egér csoportot használtunk (1 kontroll és 3 különböző dóziséű

KYNA). A KYNA dózistartományát a próba vizsgálat eredményei alapján választottuk ki. A dózis-hatás tesztek során 7 csoportot vizsgáltunk (1 kontroll és 6 különböző dózisú KYNA). A további vizsgálatokhoz szükséges állatokat 24 csoportra osztottuk (6 kontroll, 6 KYNA, 6 különböző receptor blokkoló és 6 kombinált csoport), és a kezeléseket a második napon a tréning tesztet követően kapták meg az egerek. A KYNA-t egy polietilén csövön keresztül adtuk be icv a jobb oldalsó agykamrába 2  $\mu$ L térfogatban. A különböző receptor blokkolókat ip oltottuk. A KYNA dózisát a dózis-hatás vizsgálat eredményei alapján választottuk ki, csak a leghatékonyabb dózist alkalmaztuk.

### ***Magatartás tesztek***

#### *Módosított kényszer úszás teszt*

A módosított egér FST-t a korábban leírtak szerint végeztük. Az egereket egyenként 12 cm átmérőjű és 30 cm magas üveghengerbe helyeztük. A hengert  $25\pm 1$  °C-os vízzel töltöttük meg, a folyadék oszlop magassága 20 cm volt. Minden egérhez friss vizet használtunk. A 3 perces teszt előtt 24 órával 15 perces elő-kísérletet végeztünk. A teszt napon, 30 perccel a vizsgálat előtt a KYNA-t icv adtuk be 2  $\mu$ L térfogatban, 0,04  $\mu$ g/2  $\mu$ L, 0,2  $\mu$ g/2  $\mu$ L, 0,4  $\mu$ g/2  $\mu$ L, 0,6  $\mu$ g/2  $\mu$ L dózisban. 0,8  $\mu$ g/2  $\mu$ L. A módosított FST-ben a KYNA-t (0,8  $\mu$ g/2  $\mu$ L icv) 30 perccel a különböző receptorblokkolók ip oltását megelőzően adtuk be az állatoknak. Ezt követően adott idő intervallumon belül mértük a mászás, úszás és mozdulatlanság időtartamát.

#### *Passzív elkerülési teszt*

A passzív elkerülési tesztet Palotai és munkatársai által 2016-ban közölt kézirat nyomán alkalmaztuk. A tesztelés első napján az egereket megvilágított platformra helyeztük, és 2 percük volt rá, hogy belépjenek a sötét rekeszbe. Mivel az egerek jobban szeretik a sötétet, mint a fényt, általában 5 másodpercen belül beléptek. Ezt háromszor megismételtük minden állattal és a következő napon egy további kísérletet végeztünk. Azonban a második kísérlet során, amikor az egerek beléptek a doboz sötét részébe, a talpukon keresztül enyhe, de nem káros elektromos ütést (0,75 mA, 2 mp) kaptak a padlón elhelyezett fémrácsen keresztül. A világos és sötét rekesz közötti kapu ekkor bezáródott és az állat nem tudott elmenekülni. Ezt a tanulási kísérletet nem ismételtük meg, de az egereket azonnal eltávolították a készülékből, és receptorblokkolóval vagy sóoldattal kezelték őket egy perccel, KYNA-val 30 perccel a lábsokk után. A passzív elkerülő magatartás konszolidációját 24 órával később teszteltük. Minden állatot a világos platformra helyeztünk, és a sötét kamrába való belépéshez szükséges várakozási időt tesztenként maximum 300 másodpercig mértük.

## ***Statisztikai elemzés***

A normalitás- és varianciaanalízist követően a receptorblokkolók mérésénél minden esetben parametrikus tesztet alkalmaztunk, a KYNA dózis-hatás vizsgálatban azonban non-paraméteres tesztet is végeztünk. Az egytényezős varianciaanalízis (ANOVA) tesztet Tukey post hoc teszt követte az egyenlőtlen elemszámmal végzett többszöri összehasonlításához. A Kruskal–Wallis rangösszeg tesztet páronkénti összehasonlítás követte Tukey és Kramer (Neményi) teszttel, Tukey-Dist közelítéssel független minták esetén. A módosított FST esetében a varianciaanalízis (két tényezős ANOVA) tesztet Tukey-teszt követte az egyenlőtlen elemszámmal végzett többszöri összehasonlításához. A 0.05-nél kisebb valószínűségi értékeket (p) szignifikánsnak tekintettük. A diagramokban szereplő adatokat átlag  $\pm$  SEM formában adtuk meg.

## **Eredmények**

### ***Módosított kényszer úszás teszt***

#### *Dózis függő kísérletek*

A dózishatás vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a kontroll csoporthoz képest a 0.4  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$  KYNA dózis szignifikánsan csökkentette a mozdulatlanság idejét. A 0.6  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$  dózis jelentősen csökkentette a mozdulatlanság idejét és jelentősen megnövelte az úszási időt. A 0.8  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$  dózis jelentősen csökkentette a mozdulatlanság idejét, jelentősen megnövelte a mászási időt és jelentősen megnövelte az úszási időt. Az eredmények arra utalnak, hogy a KYNA 0.4  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$ , 0.6  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$  és 0.8  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$  dózissal antidepresszáns-szerű hatásokat vált ki.

#### *Receptor blokkolók vizsgálata*

A CPH-val végzett előkezelés jelentősen megnövelte a mozdulatlanság idejét és jelentősen csökkentette az úszási időt a KYNA-hoz képest. Ez azt sugallja, hogy a SER receptor szerepet játszhat a KYNA által kiváltott antidepresszáns-szerű hatásokban. A PHB-val végzett előkezelés a KYNA-hoz képest nem változtatta meg a mozdulatlanság, a mászás vagy az úszás idejét, így a NER receptor lehetséges, hogy nem vesz részt a KYNA által kiváltott antidepresszáns-szerű hatásokban. Hasonlóképpen, az YHB-val végzett előkezelés sem fordította vissza a mozdulatlanság, a mászás és az úszás idejét a KYNA-hoz képest, így az  $\alpha$ -2-ADR receptor szintén nem vesz részt a KYNA által kiváltott antidepresszáns-szerű hatásokban, és a PPL-el végzett előkezelés sem fordította meg a mászási, az úszási és a

mozdulatlansági időket a KYNA-hoz képest, tehát a  $\beta$ -ADR-receptor nem befolyásolja a KYNA antidepresszáns-szerű hatását. A HPD-vel végzett előkezelés nem változtatta meg a mozdulatlanságot vagy az úszási időt, de csökkentette a mászási időt a KYNA-hoz képest. Ez azt is jelentheti, hogy a D2, D3, D4 DA receptor minimális szerepet játszik a KYNA által kiváltott antidepresszáns-szerű hatásokban. Az ATR-rel végzett előkezelés a KYNA-hoz képest nem befolyásolta a mozdulatlanságot, a mászást vagy az úszást, így előfordulhat, hogy a muszkarin Ach receptor nem vesz részt a KYNA által kiváltott antidepresszáns-szerű hatásokban. A BCL-el végzett előkezelés megnövelte a mozdulatlanság idejét, csökkentette a mászási időt és jelentősen csökkentette az úszási időt a KYNA-hoz képest, ami arra utal, hogy a GABAA receptor lehetséges szerepet játszik a KYNA által kiváltott antidepresszáns-szerű hatásokban. A KYNA antidepresszáns-szerű hatásai erősen kölcsönhatásba léptek az 5-HT<sub>2</sub> SER-erg receptorokkal, gyengén kölcsönhatásba léptek a D2, D3, D4 DA-erg receptorokkal, és mérsékelt kölcsönhatásba léptek a GABAA receptorokkal.

### ***A memória javító hatás vizsgálat***

#### *Elő kísérlet*

A kognitív folyamatokban leghatékonyabb KYNA dózis meghatározásához 10, 20 és 40  $\mu$ g KYNA-t 2  $\mu$ L sóoldatban oldva icv oltottuk. Nőstény egereket (n=5/csoport) használtunk a kezelt csoportok közötti különbségek azonosítására. Megfigyeltük, hogy a 40  $\mu$ g-os KYNA nagymértékben csökkentette az elkerülési látenciát, míg az alacsonyabb dózisok nem befolyásolták jelentősen ezt a paramétert a kontroll állatokhoz képest. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a KYNA pozitív hatása 10  $\mu$ g-nál alacsonyabb dózisban várható a kogníciós vizsgálatok szempontjából.

#### *Dózis függő vizsgálatok*

Hím egereket használtunk (n = 10-27/csoport) a KYNA azon dózisének meghatározására, amely jelentősen növelheti az elkerülési látenciát. A KYNA hatását 0.25, 0.5, 1, 2, 4 és 8  $\mu$ g dózisokban vizsgáltuk 2  $\mu$ L sóoldatban feloldva. A 0.5  $\mu$ g KYNA feltűnően megnövelte a látencia idejét a kontroll csoporthoz képest ( $p < 0.044$ ), azaz amíg az állatok beléptek a doboz sötét részébe. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a KYNA 0.5  $\mu$ g-os dózisban javította a memória konszolidációját; ezért ezt a dózist használtuk a további vizsgálatokhoz. A KYNA nagyobb dózisa szignifikánsan rövidebb elkerülési késleltetéssel jártak, a 0.5  $\mu$ g KYNA-val kezelt csoporthoz képest (2  $\mu$ g KYNA vs. 0.5  $\mu$ g KYNA,  $p < 0.013$ ; 4  $\mu$ g KYNA vs. 0.5  $\mu$ g

KYNA,  $p < 0.001$ ). Más dózisok nem befolyásolták szignifikánsan az egerek elkerülő viselkedését.

#### *Receptor blokkolók vizsgálata*

A 0.5  $\mu\text{g}/2 \mu\text{L}$  KYNA dózis minden esetben szignifikánsan növelte az egerek elkerülési látenciáját a kontroll csoporthoz képest a passzív elkerülési viselkedési tesztben. A vizsgált receptorblokkolók minden csoportja szignifikánsan rövidebb elkerülési latenciával járt, mint a 0.5  $\mu\text{g}$  KYNA-val kezelt csoportban. Ezen kívül a kombinált kezelés (KYNA plusz különböző receptorblokkolók) csoportok jelentősen csökkentették a doboz világos részében töltött időt, a 0.5  $\mu\text{g}$  KYNA-val önmagában kezelt csoporthoz képest, kivéve az ATR-t kapó csoportot. A kontroll csoporthoz képest az alkalmazott receptorblokkolók nem befolyásolták jelentősen az elkerülési latenciát, míg a kombinációs csoportokban megfigyelt látenciaértékek nem tértek el szignifikánsan a megfelelő receptorblokkolóval önmagában kezelt csoportokban megfigyeltektől.

### **Megbeszélés**

A jövőt tekintve a kutatásoknak a KYNA-val kapcsolatosan arra kellene fókuszálniuk, hogy miként tudják a KYNA-t nanorészecske alapú gyógyszerkészítményként vagy prodrug-ként közvetlenül az agyba juttatni. Ezen kívül olyan receptor-szelektív KYNA analógokat kellene fejleszteni, melyek segíthetnek a KYNA hatásának finomhangolásában, minimalizálva a nem kívánt mellékhatásokat, miközben maximalizálják a terápiás előnyöket. A fejlett képalkotó és elektrofiziológiai technikák tovább tisztázhatják a KYNA receptor kölcsönhatásait és dóziszfüggő hatásait, segítve a hangulati és kognitív zavarok célzottabb beavatkozásainak tervezését.

Ez a tanulmány a KYN-út metabolitjainak és a neuropszichiátriai rendellenességek közötti kapcsolatokra fókuszáló korábbi munkákra épít. Míg a KYNA-t széles körben elismerik neuroprotektív és NMDA-receptor antagonistá tulajdonságairól, ez a tanulmány kibővíti a jelentőségét azáltal, hogy bemutatja antidepresszáns-szerű hatásait és kognitív képességeket javító potenciálját preklinikai kutatásokban. Az ezekben a hatásokban szerepet játszó specifikus receptorpályák azonosításával eredményeink áthidalják az elméleti neurobiológia és a gyakorlati farmakológiai alkalmazások közötti szakadékot, új utat kínálva a hangulati rendellenességek és a kognitív károsodások kezelésében. Ez a kutatássorozat hangsúlyozza a KYNA potenciális terápiás jelentőségét a depresszióban és a kognitív diszfunkciókban, kiemelve azt a képességét, hogy több neurotranszmitter rendszert modulál. Elméletileg ezek

az eredmények hozzájárulnak a KYN útvonal hangulatszabályozásban és memóriafolyamatokban betöltött szerepének mélyebb megértéséhez. Gyakorlatilag az alacsony dózisú KYNA vagy analógjai új kezelési stratégiaként szolgálhatnak hangulati rendellenességekben vagy neurodegeneratív betegségekben szenvedő betegek számára. További vizsgálatokra van azonban szükség ahhoz, hogy hosszú távú biztonságosan, az optimális dozírozás és a bejuttatási mechanizmusok közelítsenek a klinikai alkalmazhatóság felé. A jövőbeli kutatásoknak tisztázniuk kell a KYNA hatását az emberi szervezetben, meg kell vizsgálni a jelenleg terápiás céllal alkalmazott antidepresszánsokkal való kölcsönhatásait, és olyan származékokat kell fejlesztenünk, melyek jobb farmakokinetikával rendelkeznek. Ezáltal a KYNA-t alkalmazó beavatkozások ígéretesek lehetnek a személyre szabott orvosi terápiák számára a neuropszichiátriai kezelések során.

## **Következtetések**

Jelen kutatás meggyőző bizonyítékot szolgáltat a KYNA szerepére a hangulati és kognitív folyamatok modulálásában, megerősítve a KYN metabolitok jelentőségét az MDD-ben. Első alkalommal mutattuk ki a KYNA antidepresszánshoz hasonló hatását módosított FST-ben, kiemelve az 5-HT<sub>2</sub> szerotonerg receptorokkal való erős interakcióját, a dopaminerg (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) receptorokkal való gyengébb asszociációját, valamint a GABA<sub>A</sub> receptorok mérsékelt érintettségét. Ezek az eredmények hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a KYNA-t az antidepresszánsok fejlesztésének potenciális célpontjává tegye. Ezenkívül ez a tanulmány megerősítette, hogy az alacsony dózisú KYNA fokozza a tanulást és a memória konszolidációját, betekintést nyújt a kognitív képességek javítását célzó tulajdonságaiba. Noha ezek az eredmények megalapozzák a KYNA neuromodulációs potenciálját, további vizsgálatok szükségesek a dózisfüggő hatások tisztázásához, a farmakokinetikájának optimalizálásához, valamint a megismerésre és a hangulatszabályozásra gyakorolt hosszú távú hatásának felmérésére. A jövőbeli tanulmányoknak fel kell tárniuk a KYNA transzlációs medicinában való jelentőségét a neurodegeneratív betegségekben és a kognitív rendellenességekben, különösen a krónikus és alternatív alkalmazási stratégiák tekintetében. A KYNA neurobiológiai mechanizmusainak elmélyítésével ez a kutatás megnyitja az utat a hangulatzavarokat és a kognitív károsodásokat egyaránt célzó új terápiás beavatkozások előtt.

## **Köszönet nyilvánítás**

Ez a munka nem készülhetett volna el azon kutatók és barátok nélkül, akik az elmúlt években támogatták és egyengették az utamat. Továbbá nem tarthatnék most itt a családom kitartó pártfogása nélkül. Köszönettel tartozom két magasan képzett professzornak is, Dr. Vécsei László Professzor Úrnak és Dr. Klivényi Péter Professzor Úrnak, mivel lehetővé tették számomra, hogy tudományos kutatási tevékenységemet a szegedi Neurológiai Klinikán végezhessem el. Őszinte köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Dr. Vécsei László Professzor Úrnak és Dr. Masaru Tanaka Úrnak, hogy munkám során végig bátorítottak és kiemelkedő tudományos hozzáállásukkal nézeteimet formálták. Köszönettel tartozom Dr. Tuka Bernadettnek is, aki instrukcióival bevezetett a tudomány eme szép, de nehéz világába, és ennek ellenére felügyelte és támogatta laboratóriumi munkámat. Ezúton is szeretném megköszönni a kutatócsoport munkatársainak, hogy megkönnyítették a laboratóriumi munkát és a kísérleteket. Külön szeretném megköszönni legközelebbi munkatársaimnak és barátaimnak Dr. Nánási Nikolettnek, Horváth Orsolyának és Dr. Polyák Helgának támogatásukat, bátorításukat és a kutatási éveim során nyújtott segítségüket. Végül, de nem utolsó sorban, a legnagyobb hálával és szeretettel szeretném megköszönni édesanyámnak, édesapámnak, barátomnak és barátaimnak szeretetüket, megértő hozzáállásukat és biztatásukat, amiről életem során kitartóan tanúskodtak. Ezúton is szeretném megköszönni a Richter Gedeon Tehetség Alapítvány, a GINOP 2.3.2-15-2016-00034 és a Magyar Kutatóhálózat-Szegedi Tudományegyetem Idegtudományi Kutatócsoport, Ph.D. munkám során nyújtott anyagi támogatását.