

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont
Biofizikai Intézet
Neurovaszkuláris Egység Kutatócsoport

**Az agyi periciták kontraktilis fehérjéinek változásai az
öregedéshez társuló mikroinfarktusokban**

Ph.D. tézisek

Győri Fanni

Témavezető:

Wilhelm Imola M.D., Ph.D.



Szeged

2025

Bevezetés

A neurovaszkuláris egység (NVU) az agyi mikrovaszkuláris sejtek (endotélsejtek és periciták), az idegsejtek és a gliasejtek közötti szoros szerkezeti és funkcionális kapcsolat, amelynek két fő funkciója van: az agyi véráramlás és a vér–agy gát szabályozása. Az NVU sejtei közül a periciták képezik a legkevésbé meghatározott és legvitatottabb sejtípust. Ezek a sejtek a bazális membrán kettőzetében elhelyezkedő murális vagy fali sejtek, amelyek szoros kapcsolatban állnak az agyi endotél- és gliasejtekkel. Habár közel 150 éve fedezték fel őket, a periciták—morfológiai és funkcionális heterogenitásuk miatt—továbbra is nehezen jellemezhetőek, és elsősorban perivaszkuláris elhelyezkedésük alapján azonosíthatók (1).

A periciták multipotens sejtek, amelyek fenotípusos és feltehetően funkcionális kontinuumot alkotnak a vaszkuláris simaizomsejtekkel, és közösen szabályozzák az NVU kulcsfontosságú folyamatait (2). Morfológiai jellemzőik, alfa-simaizom aktin (α -SMA) expressziójuk, Ca^{2+} szignalizációjuk és Fluoro-Nissl festékfelvételük alapján három típusba soroljuk őket: ensheathing, mesh és thin-strand periciták (3–5). Az ensheathing periciták rövid sejt hosszal, kiálló sejttesttel, nagy érfelszíni lefedettséggel rendelkeznek, és kimutatható mennyiségű α -SMA-t expresszálnak. Ezt a típust átmeneti pericitaként vagy prekapilláris simaizomsejtként is ismerik (6). Általában az első négy elágazást fedik a penetráló arteriolából kiindulva. Ezzel szemben a mesh és thin-strand pericitákat—amelyeket kapilláris pericitáknak is neveznek—alacsony α -SMA-szint jellemez, amely csak speciális fixálási technikákkal mutatható ki (7). A mesh periciták hosszabbak az ensheathing pericitáknál, és közepes mértékben fedik a kb. 6 μm átmérőjű mikroerek falát, míg a thin-strand periciták hosszú nyúlványokat és rövid, merőleges elágazásokat alkotnak a legkisebb kapillárisok mentén, részlegesen ölelve körbe a kapillárist.

Figyelme véve a heterogenitásukat, nem meglepő, hogy a periciták szerepe az agyi véráramlás szabályozásában kezdetben vitatott volt, és csak az átmeneti/ensheathing pericita típusokra korlátozódott (8–10). Kimutatták,

hogy az ensheathing periciták képesek szabályozni az értágulást és az érösszehúzódást egyaránt, ráadásul stimuláció hatására az ensheathing pericitákkal borított elsőrendű erek hamarabb tágultak, mint a simaizomszövetekkel fedett penetráló arteriola (8). Azonban a kapilláris periciták szelektív ablációja értáguláshoz (11), míg optogenetikai stimulációja érösszehúzódáshoz vezetett (12). Ezek az adatok pedig arra utalnak, hogy a kapilláris periciták is részt vesznek az értónus és az agyi véráramlás finom szabályozásában.

A neurovaszkuláris funkciók több aspektusában is szerepet játszó periciták mind a normális, mind a patológiás öregedés során változásoknak vannak kitéve. A szeneszcenciát és az „inflamm-ageing”-et magukban foglaló sejtes és molekuláris változások a neurovaszkuláris egység öregedéssel járó morfológiai és funkcionális eltéréseihez vezetnek, mint az érritkulás, mikrovérzések, fokozott vér–agy gát permeabilitás, valamint a csökkent agyi véráramlás és neurovaszkuláris kapcsolás (13,14). A periciták rendellenes működése a fő komponense ezeknek a változásoknak (15), és a lokális pericita pusztulás fokális értágulathoz vezet, amely a véráramlás egyenlőtlenségét eredményezi (16). A periciták kontraktilitásában bekövetkező változások feltehetőleg szintén nagyban hozzájárulnak az öregedéssel összefüggő pericita diszfunkciókhoz.

A periciták rendellenes működése még jobban kifejeződik az öregedéssel összefüggő patológiás folyamatokban, mint a neurodegeneratív vagy iszkémiás állapotokban (17,18), illetve agyi metasztatizáció esetén (19). Az iszkémia pericita kontrakciót válthat ki, amelyet a pericita pusztulása követhet, ezzel véglegesen lezárhatva a kapillárist (8), míg az emlőkarcinóma sejtek érösszehúzódást indukáltak, mielőtt átjutnak az agyi parenchymába (20).

Az agyi kísér betegség részét képezve, az agyi mikroinfarktusok a leggyakoribb iszkémiás léziók az öregedő agyban, amelyek jelentősen hozzájárulnak a kognitív hanyatláshoz és a demenciához (21,22). A mikroinfarktusok nagy számú eret érintenek az agyban, így az állapot

modellezésére a legjobb módszer, mikrogyöngyök injektálása az agyi keringésbe (23).

Célkitűzések

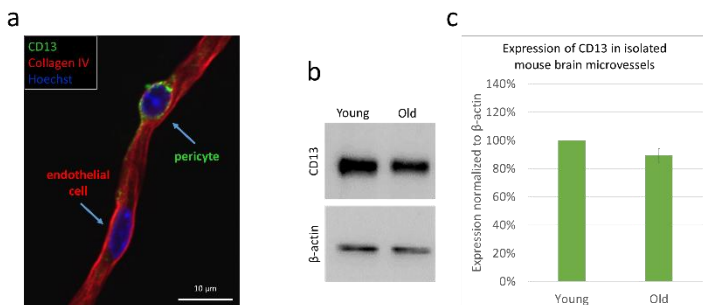
Kutatásaink során azt szeretttünk volna megérteni, hogy az öregedés és a mikroinfarktusok, valamint az agyi metasztázisok hogyan befolyásolják a periciták kontraktilis elemeinek az expresszióját, és ezek hogyan okozhatják az agyi véráramlás zavarát. Kísérleteink 4 fő kérdésre fókuszáltak:

1. Hogyan változik az α -SMA expressziója a pericitákban öregedés során, és mi szabályozza az α -SMA változását?
2. Indukálnak-e a mikroinfarktusok változást a periciták α -SMA expressziójában fiatal és idős egerek agyában?
3. Szerepet játszanak-e más kontraktilis fehérjék, mint a γ -aktin, a periciták összehúzódozó képességében iszkémia során?
4. A metasztatikus sejtek kiváltanak-e α -SMA expresszió fokozódást az agyi pericitákban?

Eredmények

1. Az agyi periciták kontraktilis fehérje expressziójában bekövetkező változások öregedés során

Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk a fiatal és idős egerek agyi mikroereiben a kontraktilis fehérjék expresszióját, először kis ereket izoláltunk fiatal (2–3 hónapos) és idős (24 hónapos) BALB/c egerek agyából. Az izolált mikroerek endotélsejteket és pericitákat tartalmaztak (1. a ábra).



1. ábra: CD13 expresszió fiatal és idős egerek izolált agyi mikroereiben.

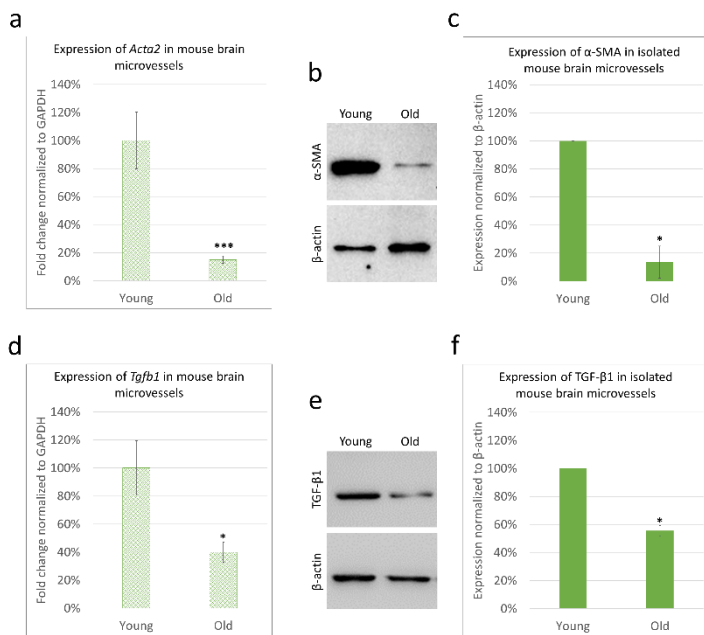
a: Reprezentatív immunfluoreszcens mikroszkópos felvétel (maximális intenzitású projekció) egy izolált agyi mikroérről. **b:** Reprezentatív westem blot, amely a CD13 expresszióját mutatja fiatal és idős egerek agyi mikroereiben (a β-aktint használtuk kontrollként). **c:** A CD13 mennyiségi elemzése a β-aktin expresszióhoz viszonyítva, westem blot alapján. A grafikonok az átlagot ± SEM (N = 2) mutatják. A két csoport között nem volt szignifikáns különbség (Student-féle *t*-próba).

Összehasonlítva a fiatal és az idős egerek mikroereit, megfigyeltük, hogy a CD13 (aminopeptidáz N) fehérje mennyisége az életkor előrehaladtával nem változott jelentősen (1. b, c ábra). Ugyanakkor az *Acta2*/α-SMA expressziója mind mRNS, mind fehérje szinten drasztikusan csökkent az idős egerek mikroereiben, a fiatal állatok agyából izolált mikroerekhez képest (2. a-c ábra). Mivel az α-SMA mennyiségének csökkenése sokkal markánsabb volt, mint a CD13-é, ez arra utal, hogy nem a periciták számának változása, hanem a fehérje expressziójának változása felelős a megfigyelt jelenségért.

Mind a vaszkuláris simaizomsejtekben, mind a pericita sejtekben az α-SMA expresszió egyik fő szabályozója a TGF-β1 (24,25). Ennélfogva következő lépésként a *Tgfb1*/TGF-β1 expresszióját elemeztük, és a 2 éves egerekben szignifikánsan alacsonyabb gén- és fehérjeexpressziós értékeket detektáltunk, mint a fiatal egerekben (2. d-f ábra). Ez összhangban van az *Acta2*/α-SMA expressziójának csökkenésével, és nagy valószínűséggel hozzájárul ahhoz.

Hasonló eredményeket kaptunk fiatal (2–3 hónapos) és idős (14–21 hónapos) Wistar patkányok esetében a kontraktilis fehérje mennyiségét

illetően. Az *Acta2*/ α -SMA expressziója mind transzkript, mind fehérje szinten szignifikáns csökkenést mutatott idős patkányok agyi mikroereiben, összehasonlítva a fiatal állatokból izoláltakkal.



2. ábra: Az *Acta2*/ α -SMA és a *Tgfb1*/TGF- β 1 expressziója fiatal és idős egerek agyi mikroereiben.

a: Az *Acta2* gén expressziója fiatal (2–3 hónapos) és idős (24 hónapos) BALB/c egerek agyából izolált mikroerekben. A grafikonok a változás mértékét mutatják (GAPDH-hoz normalizálva), átlag $\pm$ SEM (N = 2 független kísérlet, mindegyik triplikátumban elvégezve). *** $P \leq 0,001$ (Student-féle *t*-próba). **b:** Reprezentatív western blot, amely az α -SMA expresszióját mutatja fiatal és idős egerek agyának mikroereiben (β -aktint használtunk kontrollként). **c:** Az α -SMA mennyiségi elemzése a β -aktin expresszióhoz viszonyítva, western blot alapján. A grafikonok az átlagot $\pm$ SEM-et (N = 2) mutatják. * $P \leq 0,05$ (Student-féle *t*-próba). **d:** A *Tgfb1* gén expressziója fiatal (2-3 hónapos) és idős (24 hónapos) BALB/c egerek agyából izolált mikroerekben. A grafikonok a „fold change” értéket ábrázolják (GAPDH-hoz normalizálva), átlag $\pm$ SEM (N = 2 független kísérlet, mindegyik triplikátumban elvégezve). * $P \leq 0,05$ (Student-féle *t*-próba). **e:** Reprezentatív western blot, amely a TGF- β 1 expresszióját mutatja fiatal és idős egerek agyának mikroereiben (β -aktint használtunk kontrollként). **f:** A TGF- β 1 mennyiségi elemzése a β -aktin expresszióhoz viszonyítva, western blot alapján. A grafikonok az átlagot $\pm$ SEM-et (N = 2) mutatják. * $P \leq 0,05$ (Student-féle *t*-próba).

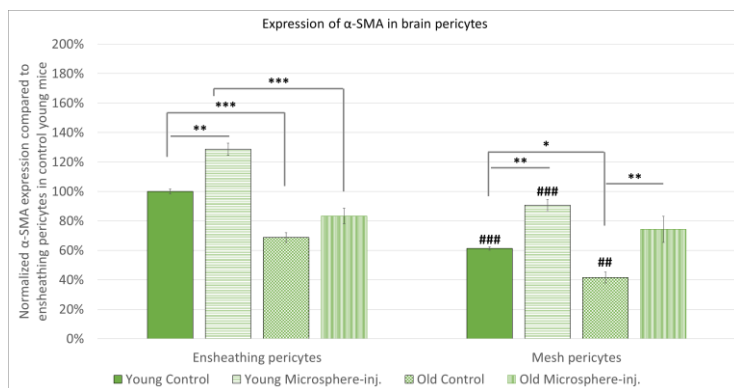
2. Az α -SMA expressziójának változásai az agyi pericitákban mikrogyöngyök által kiváltott lumen elzáródás esetén

Mivel az agyi mikroinfarktusok gyakoriak öregedés során, célunk volt annak megértése, hogy hogyan befolyásolja a murális sejtek kontraktilitása az érelzáródás kimenetelét. Ezt az állapotot úgy modelleztük, hogy 10 μ m átmérőjű fluoreszcens mikrogyöngyöket juttattunk egerek agyi keringésébe a belső nyaki artériába (arteria carotis interna) történő injektálással. A korábbi eredményekkel összhangban (23) a legtöbb mikrogyöngyöt a neokortexben figyeltük meg (fiatal egereknél 33,43%, míg idős egereknél 32,47% a teljes számból), majd a talamuszban (15,01% és 13,90%) és a hippocampusban (8,93% fiatal és 11,63% idős állatoknál).

Bár nem volt szignifikánsan magasabb, mint 2 vagy 24 óra után, az α -SMA-pozitív mikrogyöngyöket tartalmazó erek száma a gyöngyök beadása után 4 órával volt a legmagasabb, mind fiatal, mind idős állatokban. Ezért az összes további kísérletet ebben az időpontban végeztük el, és a mikrogyöngyök többségének elakadási helyét jelentő agykérgi területek vizsgálatára koncentráltunk. Az agyi metszetek α -SMA immunfluoreszcens jelölésével megfigyeltük, hogy a mikrogyöngyöket körülvevő erekben érszűkület tendenciája volt megfigyelhető, bár a jelentős szűkület ritka jelenség volt, különösen az idős állatoknál.

Kvantifikáltuk és összehasonlítottuk az α -SMA expresszió intenzitását a mikrogyöngyöket tartalmazó és a kontroll agyféltekékben fiatal és idős egerekben. Ahogy vártuk, mindkét korcsoportban az ensheathing pericitákban több volt α -SMA-ban, mint a mesh típusokban. Az α -SMA mennyiségének csökkenését mind az ensheathing, mind a mesh periciták esetében kimutattuk idős állatokban, összehasonlítva fiatal társaikkal (3. ábra). Fiatal egerekben az α -SMA expressziója mind az ensheathing, mind a mesh periciták esetében szignifikánsan megnőtt a mikrogyöngyök jelenlétére reagálva (3. ábra). Az idős állatok ensheathing pericitáiban csak tendenciaszerű emelkedés volt megfigyelhető a gyöngyöket tartalmazó erekben a kontroll erekhez viszonyítva, míg a 24 hónapos állatok mesh pericitáiban az

α -SMA szignifikánsan emelkedett a mikrogyöngyöket tartalmazó erek körül, megközelítőleg elérve a fiatal kontroll erekben mért szintet (3. ábra). Az α -SMA expresszió növekedése elsősorban a mikrogyöngy egyik oldalán volt megfigyelhető; azonban a metszetek vékonysága miatt nem tudtuk meghatározni, hogy ez az „upstream” vagy a „downstream” irányban történt-e. A thin-strand periciták változásait nem ábrázoltuk, mivel az α -SMA expressziója ezekben a sejtekben meglehetősen alacsony volt, és szinte csak fiatal állatokban volt kimutatható. A mikrogyöngyök általában az alacsonyabb rendű erekben akadtak el, és nagyon ritkán észleltük őket thin-strand periciták által borított kapillárisokban.



3. ábra: Az α -SMA expressziója az agyi pericitákban 4 órával a mikrogyöngyök beadása után fiatal és idős egerekben.

Az α -SMA expressziója ensheathing és mesh pericitákban, immunfluoreszcencia intenzitás alapján végzett méréssel fiatal (2–3 hónapos) és idős (24 hónapos) BALB/c egerek agymetszetein, 4 órával a mikrogyöngyök beadása után. A grafikon az átlagot $\pm$ SEM-et ábrázolja ($n = 5-10$ sejt állatonként, $N = 2$ állat csoportonként). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$; ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ az azonos csoport ensheathing pericitáihoz hasonlítva (ANOVA és Tukey többszörös összehasonlító teszt). Microsphere-inj. = microsphere-injected (mikrogyöngyökkel injektált).

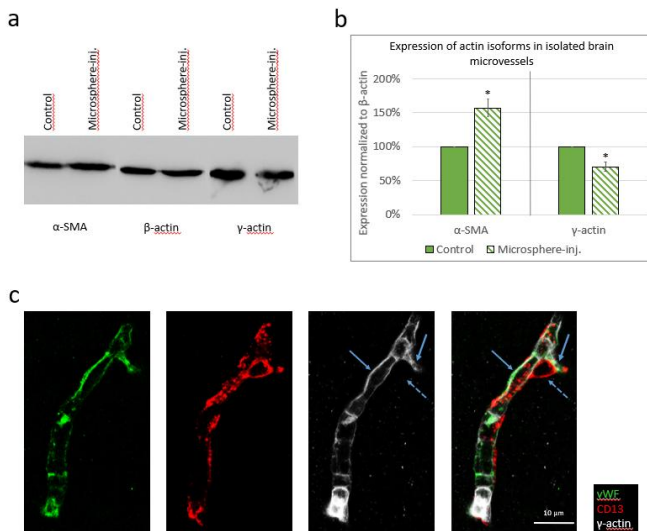
3. A γ -actin expressziójának változásai az agyi mikroerekben mikrogyöngyök által indukált érelzáródások során

A pericita kontraktilitása és szerepe az agyi véráramlás szabályozásában régóta vita tárgyát képezi, főként azért, mert nehéz kimutatni az α -SMA-t a

thin-strand pericita sejtekben (26). Más aktin izoformák, például a γ -aktin szerepét is felvetették, azonban a közelmúltban a γ -aktin expresszióját csak alacsonyabb rendű erek pericitáiban mutatták ki (7). Célunk az volt, hogy pontosabb képet kapjunk a γ -aktin expressziójáról az agyi kapillárisokban, és megvizsgáljuk, hogy a lumen elzáródására hasonló változásokat mutat-e, mint az α -SMA. Ehhez ugyancsak 10 μ m méretű mikrogöngyöket injektáltunk unilaterálisan, de nagyobb számban, hogy a mikroerek többsége érintett legyen. A western blot vizsgálatok alapján az α -SMA szignifikánsan emelkedett, ezzel ellentétben a γ -aktin expressziója csökkent a mikrogöngyöket tartalmazó agyféltekéből izolált mikroerekben (4. a, b ábra). Végül szeretnénk volna meghatározni, hogy mely vaszkuláris sejtek expresszálják a γ -aktint. Izolált mikroerekben végzett immunfluoreszcens vizsgálatokkal a γ -aktin egyértelműen kimutatható volt a von Willebrand-faktor (vWF)-pozitív endotélsejtekben, de hiányzott a CD13-pozitív pericita sejtekből (4. c ábra), ami arra utal, hogy az endotélsejtek és a periciták között különbség van az aktin izoformák expressziójában mind egészséges, mind kóros állapotban.

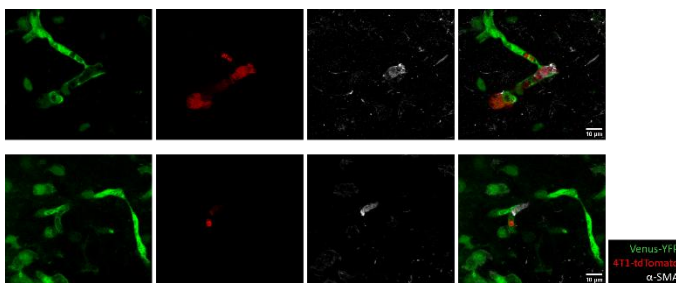
4. Az agyi periciták α -SMA expressziója tumorsejtekre adott válaszként

Csoportunk korábbi eredményei alapján a mellráksejtek vazokonstriktiót indukálnak, miután 1–4 napot tartózkodtak az erek lumenében (20). Ennek a mechanizmusnak a molekuláris hátterét elemezve, a tumorsejtek közelében lévő periciták kontraktilis fehérje expresszióját szeretnénk volna megvizsgálni. Fiatal FVB/Ant:TgCAG-YFP egerek agyi metszetein—melyek endotélsejtei Venus YFP sárga fluoreszcens fehérjét expresszálnak—a beadást követő harmadik napon α -SMA expressziót figyeltünk meg a mikroerekben elhelyezkedő tumorsejtek körül (5. ábra).



4. ábra: Aktin izoformák expressziója az agy mikroereiben.

Reprezentatív western blot, amely a γ -aktin expresszióját mutatja fiatal egerekből izolált agyi mikroerekben, amelyekbe 10 μ m átmérőjű mikrogöngyöket injektáltunk. b: Az α -SMA és γ -aktin mennyiségi elemzése a β -aktin expresszióhoz viszonyítva, western blot alapján. A grafikonok az átlagot $\pm$ SEM (N = 2) ábrázolják. * $P \leq 0,05$ (Student-féle t -próba). c: Reprezentatív immunfluoreszcens mikroszkópos felvételek (maximális intenzitású projekciók), amelyek a γ -aktin expresszióját mutatják fiatal BALB/c egerek agyi metszeteiben. A nyílak a γ -aktin endoteliális lokalizációját jelzik. A szaggatott nyíl a γ -aktin hiányát jelzi a pericitákban.



5. ábra: Tumorsejteket tartalmazó agyi mikroerek α -SMA expressziója.

Reprezentatív immunfluoreszcens mikroszkópos felvételek (maximális intenzitású projekciók), amelyek az α -SMA expressziót mutatják fiatal (2–3 hónapos) FVB/Ant:TgCAG-yfp egerek agyi metszeteiben 3 nappal a 4T1-tdTomato mellráksejtek beadása után.

Összefoglalás

Az agyi periciták a mikroerek alaphártyájába ágyazott murális sejtek, melyek szorosan kapcsolódnak az endotél- és gliasejtekhez. Heterogenitásuk alapján három típusuk van: ensheathing, mesh és thin-strand. Az utóbbi kettő, amelyeket együttesen kapilláris pericitáknak nevezünk, alacsony α -SMA-szinttel rendelkeznek, azonban részt vesznek a bazális érrendszeri tónus szabályozásában és lassú hatást gyakorolnak az agyi véráramlásra. Ezzel ellentétben az ensheathing periciták magasabb kontraktilis fehérjetartalmuk révén erőteljesen szabályozzák az érösszehúzódást és értágulást.

A periciták az öregedés során számos változáson mennek át, amelyek életkorral összefüggő kórfolyamatokban, például a mikroinfarktusokban, még kifejezettebbek lehetnek. Ezt az állapotot 10 μ m-es mikrogöngyök agyi keringésbe való injektálásával modelleztük, amely elsősorban ensheathing és mesh pericitákkal fedett kapillárisok elzáródásához vezetett. Megfigyeltük, hogy az α -SMA, az azt kódoló *Acta2* gén, valamint fő szabályozója, a TGF- β 1/*Tgfb1* szintje az öregedő agy mikroereiben csökken. A kapillárisokban elakadt mikrogöngyök közelében azonban az α -SMA expressziója jelentősen nőtt fiatal (2–3 hónapos) és idős (24 hónapos) egerekben is, különösen a mesh, de az ensheathing periciták esetében is. A γ -actint endotélsejtekben, nem pericitákban mutattuk ki, és szintje csökkent a mikrogöngyöt tartalmazó féltekék mikroereiben. Továbbá, az agyi metasztatízisok által kiváltott érösszehúzódások vizsgálata során magas α -SMA expressziót figyeltünk meg az ereken elakadt tumorsejtek körül.

Eredményeink szerint az agyi mikroerek elzáródása mindkét korcsoportban fokozza az α -SMA expressziót a pericitákban, de ez nem ellensúlyozza az idős állatok alacsonyabb kontraktilis fehérjeszintjét. A fokozott α -SMA expresszió az elzáródott erek szűkülését okozhatja, ami súlyosbíthatja az áramlás heterogenitását idős agyban és agyi metasztatízisokban. Összességében az agyi periciták kulcsszerepet töltenek be az öregedéssel összefüggő iszkémiás válaszok szabályozásában, így célzott kezelésük új terápia lehetőséget kínálhat iszkémiás sztróokban.

Publikációs lista

1. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

Győri, F., Mészáros, Á., Krecsmarik, M., Molnár, K., Balta, C., Hermenean, A., Farkas, A. E., Krizbai, I. A., & Wilhelm, I. (2025). Expression of alpha smooth muscle actin decreases with ageing and increases upon lumen obstruction in mouse brain pericytes. *GeroScience*, 47(2), 2525–2540. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01429-0>

D1, IF: 5,4 (2024)

Wilhelm, I., **Győri, F.**, Dudás, T., Nagy, V., Shreeya, T., Krecsmarik, M., Farkas, A. E., Fazakas, C., Krizbai, I. A. (2025). Eppur si muove: The dynamic brain pericyte (kézirat elfogadásra került; *Fluids and Barriers of the CNS*)

2. További publikációk

Sere, P., Zsigri, N., Raffai, T., Furdan, S., **Győri, F.**, Crunelli, V., & Lőrincz, M. L. (2021). Activity of the lateral hypothalamus during genetically determined absence seizures. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9466. <https://doi.org/10.3390/ijms22179466>

D1, IF: 6,208

Molnár, K., Mészáros, Á., Fazakas, C., Kozma, M., **Győri, F.**, Reisz, Z., Tiszlavicz, L., Farkas, A. E., Nyúl-Tóth, Á., Haskó, J., Krizbai, I. A., & Wilhelm, I. (2020). Pericyte-secreted IGF2 promotes breast cancer brain metastasis formation. *Molecular oncology*, 14(9), 2040–2057. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12752>

D1, IF: 6,603

Haskó, J., Fazakas, C., Molnár, K., Mészáros, Á., Patai, R., Szabó, G., Erdélyi, F., Nyúl-Tóth, Á., **Győri, F.**, Kozma, M., Farkas, A. E., Krizbai, I. A., & Wilhelm, I. (2019). Response of the neurovascular unit to brain metastatic breast cancer cells. *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0788-1>

D1, IF: 6,270

Nyúl-Tóth, Á., Mészáros, Á., **Győri, F.**, Wilhelm, I., & Krizbai, I. A. (2018). A vér-agy gát területi heterogenitásainak vizsgálata emberben és egérben [Analysis of regional heterogeneities of the blood-brain barrier in humans and mice]. *Bulletin of medical sciences / Orvostudományi értesítő*, 91(1), 26–36. <http://doi.org/10.2478/orvtudert-2018-0005>

Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném kifejezni köszönetemet Wilhelm Imolának, a témavezetőmnek, aki kutatásom során végig iránymutatást, támogatást és bátorítást nyújtott nekem. Hálával tartozom Krizbai Istvánnak, a Neurovaszkuláris Egység Kutatócsoport vezetőjének is, aki lehetőséget biztosított számomra, hogy kutatásomat a laborjában végezzem, és támogatott a munkám során.

Szeretném továbbá őszinte köszönetemet kifejezni a Neurovaszkuláris Egység Kutatócsoport összes tagjának a segítségükért, a hasznos eszmecserékért és a jó hangulatért, amelyek élvezetesebbé tették ezt az utat. Különösen hálás vagyok Mészáros Ádámnak a munkámban nyújtott segítségéért, amely nagyban hozzájárult a kutatás sikeréhez. Köszönöm továbbá Farkas Attilának, Fazakas Csillának és Krecsmarik Mónikának a munkám során nyújtott segítségüket és közreműködésüket Külön megköszöném Dudás Tamásnak és Nagy Valentinnak az érzelmi támogatást, amit nyújtottak a nehezebb időszakokban is. Hálás vagyok jelenlegi és korábbi kollégáimnak, Tejal Shreeya-nak, Lam Tri Duc-nak, Mészáros-Molnár Kingának, Haskó Jánosnak, Nyúl-Tóth Ádámnak, Maryam Nacemnek, Lebogang Duba Ledile-nek és Rabiya Bano-nak a barátságos és támogató munkahelyi légkörért.

Szeretném megköszönni Anca Hermenean kutatócsoportjának az Aradi Vasile Goldiş Western Egyetemen, hogy biztosították a kísérleti állatokat és azt, hogy a kutatás egy részét a laborjukban végezhattük el. Különösen hálás vagyok Cornel Balta-nak, Herman Hildegardnak és Bianca Maria Mladinnak a kísérleti munka során nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a folyamatos támogatást ebben az időszakban. A segítségük felbecsülhetetlen volt számomra ezekben az években.

Munkámat a Humán Erőforrások Minisztériumának Új Nemzeti Kiválósági Programja kutatási ösztöndíjjal (ÚNKP-23-3 -SZTE-287) támogatta, amiért hálával tartozom.

Válogatott irodalomjegyzék

1. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci*. 2011 Nov;14(11):1398–405.
2. Hartmann DA, Coelho-Santos V, Shih AY. Pericyte Control of Blood Flow Across Microvascular Zones in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol*. 2022 Feb 10;84(1):331–54.
3. Grant RI, Hartmann DA, Underly RG, Berthiaume AA, Bhat NR, Shih AY. Organizational hierarchy and structural diversity of microvascular pericytes in adult mouse cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019 Mar;39(3):411–25.
4. Glück C, Ferrari KD, Binini N, Keller A, Saab AS, Stobart JL, et al. Distinct signatures of calcium activity in brain mural cells. *eLife*. 2021 Jul 6;10:e70591.
5. Damisah EC, Hill RA, Tong L, Murray KN, Grutzendler J. A fluoro-Nissl dye identifies pericytes as distinct vascular mural cells during in vivo brain imaging. *Nat Neurosci*. 2017 Jul;20(7):1023–32.
6. Berthiaume AA, Hartmann DA, Majesky MW, Bhat NR, Shih AY. Pericyte Structural Remodeling in Cerebrovascular Health and Homeostasis. *Front Aging Neurosci*. 2018 Jul 17;10:210.
7. Alarcon-Martinez L, Yilmaz-Ozcan S, Yemisci M, Schallek J, Kılıç K, Can A, et al. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *eLife*. 2018 Mar 21;7:e34861.
8. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014 Apr;508(7494):55–60.
9. Hill RA, Tong L, Yuan P, Murikinati S, Gupta S, Grutzendler J. Regional Blood Flow in the Normal and Ischemic Brain Is Controlled by Arteriolar Smooth Muscle Cell Contractility and Not by Capillary Pericytes. *Neuron*. 2015 Jul;87(1):95–110.
10. Attwell D, Mishra A, Hall CN, O'Farrell FM, Dalkara T. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Feb;36(2):451–5.
11. Berthiaume AA, Grant RI, McDowell KP, Underly RG, Hartmann DA, Levy M, et al. Dynamic Remodeling of Pericytes In Vivo Maintains Capillary Coverage in the Adult Mouse Brain. *Cell Rep*. 2018 Jan;22(1):8–16.
12. Hartmann DA, Berthiaume AA, Grant RI, Harrill SA, Koski T, Tieu T, et al. Brain capillary pericytes exert a substantial but slow influence on blood flow. *Nat Neurosci*. 2021 May;24(5):633–45.
13. Wilhelm I, Nyúl-Tóth Á, Kozma M, Farkas AE, Krizbai IA. Role of pattern recognition receptors of the neurovascular unit in inflamm-aging. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2017 Nov 1;313(5):H1000–12.
14. Csiszar A, Ungvari A, Patai R, Gulej R, Yabluchanskiy A, Benyo Z, et al. Atherosclerotic burden and cerebral small vessel disease: exploring the link through microvascular aging and cerebral microhemorrhages. *GeroScience*

- [Internet]. 2024 Apr 19 [cited 2024 Aug 5]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11357-024-01139-7>
15. Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, Singh I, LaRue B, Deane R, et al. Pericytes Control Key Neurovascular Functions and Neuronal Phenotype in the Adult Brain and during Brain Aging. *Neuron*. 2010 Nov;68(3):409–27.
 16. Berthiaume AA, Schmid F, Stamenkovic S, Coelho-Santos V, Nielson CD, Weber B, et al. Pericyte remodeling is deficient in the aged brain and contributes to impaired capillary flow and structure. *Nat Commun*. 2022 Oct 7;13(1):5912.
 17. Bennett HC, Kim Y. Pericytes Across the Lifetime in the Central Nervous System. *Front Cell Neurosci*. 2021 Mar 12;15:627291.
 18. Whitehead B, Karelina K, Weil ZM. Pericyte dysfunction is a key mediator of the risk of cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2023 Dec;101(12):1840–8.
 19. Molnár K, Mészáros Á, Fazakas C, Kozma M, Györi F, Reisz Z, et al. Pericyte-secreted IGF2 promotes breast cancer brain metastasis formation. *Mol Oncol*. 2020 Sep;14(9):2040–57.
 20. Haskó J, Fazakas C, Molnár K, Mészáros Á, Patai R, Szabó G, et al. Response of the neurovascular unit to brain metastatic breast cancer cells. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Dec;7(1):133.
 21. Hartmann DA, Hyacinth HI, Liao F, Shih AY. Does pathology of small venules contribute to cerebral microinfarcts and dementia? *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):517–26.
 22. Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, Uiterwijk R, Hoff EI, Jansen JFA, et al. Blood–brain barrier leakage at baseline and cognitive decline in cerebral small vessel disease: a 2-year follow-up study. *GeroScience*. 2021 Aug;43(4):1643–52.
 23. Silasi G, She J, Boyd JD, Xue S, Murphy TH. A Mouse Model of Small-Vessel Disease that Produces Brain-Wide-Identified Microocclusions and Regionally Selective Neuronal Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 May;35(5):734–8.
 24. Tang Y, Urs S, Boucher J, Bemaiche T, Venkatesh D, Spicer DB, et al. Notch and Transforming Growth Factor- β (TGF β) Signaling Pathways Cooperatively Regulate Vascular Smooth Muscle Cell Differentiation. *J Biol Chem*. 2010 Jun;285(23):17556–63.
 25. Wu CF, Chiang WC, Lai CF, Chang FC, Chen YT, Chou YH, et al. Transforming Growth Factor β -1 Stimulates Profibrotic Epithelial Signaling to Activate Pericyte-Myofibroblast Transition in Obstructive Kidney Fibrosis. *Am J Pathol*. 2013 Jan;182(1):118–31.
 26. Erdener ŞE, Küreli G, Dalkara T. Contractile apparatus in CNS capillary pericytes. *Neurophotonics* [Internet]. 2022 Jan 24 [cited 2024 Jun 17];9(02). Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/neurophotonics/volume-9/issue-02/021904/Contractile-apparatus-in-CNS-capillary-pericytes/10.1117/1.NPh.9.2.021904.full>