

Ph.D értekezés tézisei

**AZ ACETIL-L-KARNITIN NEUROPROTEKTÍV
HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA ISCHEMIÁS MODELLEKEN**

Kocsis Kitti Anita



Témavezetők:

Dr. Farkas Tamás
egyetemi docens

Prof. Dr. Toldi József
tanszékvezető egyetemi tanár

Biológia Doktori Iskola

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

2015

Szeged

Rövidítések jegyzéke

2VO: 2-ér elzárás (2-vessel occlusion)

Ac-Ko-A: acetyl-Koenzim A

aCSF: mesterséges agy-gerincvelői folyadék (artificial cerebrospinal fluid)

ALC: acetyl-L-karnitin (acetyl-L-carnitine)

CAT: karnitin-acetyl-transzferáz (carnitine-acetyl transferase)

cca: arteria carotis communis (common carotid artery)

fEPSP: serkentő posztzinaptikus mezőpotenciál (field excitatory postsynaptic potentiation)

Glu: glutamát

i.p.: intraperitoneális

Ko-A: Koenzim A

LTP: hosszú távú potencírozódás (long term potentiation)

OGD: oxigén-glükóz depriváció

PI3K: foszfatidilinozitol-3 kináz (phosphatidylinositol-3 kinase)

TBS: nagyfrekvenciás ingerlés (theta burst stimulation)

Bevezetés

A stroke-os megbetegedéseket Európában és világszerte egyaránt vezető halálökként tartják számon. Az összes eset 87%-át az ischémias stroke teszi ki, melynek során valamely agyi ér elzáródik. Ennek következtében az agy oxigén- és glükóz ellátása zavart szenved, amely az idegszövet sérülését vonja maga után. A fellépő neuron-sérülés a túlélő páciensek jelentős hányadánál tartós kognitív és motoros deficitet okoz. Az ischémias stroke háttérmechanizmusainak és ok-okozati viszonyainak ismeretében lehetőségünk nyílik új diagnosztikai és terápiás eljárások kidolgozására. Az ischémia következtében kialakuló állapotok, mint pl. az excitotoxicitás, az acidotoxicitás, az ionháztartás felborulása, a szabadgyökök okozta oxidatív stressz, a gyulladás és az apoptózis a neuronok pusztulásához vezetnek. Ezeket a hipoxiát kísérő patofiziológiai folyamatokat eltérő időablakok jellemzik, egyesek az érlezáródást követően percekkel, mások csak napokkal később jelentkeznek. Az inzultust követően a sejtek fiziológias működése zavart szenved, depolarizált állapotba kerülnek, melynek következtében nagy mennyiségű glutamát (Glu) szabadul. A fokozott mértékű Glu és Ca^{2+} felszabadulással járó excitotoxicitás percekben belül jelentkezik, és súlyos szöveti sérülést eredményez. Emellett az idegszövet károsodását egyéb folyamatok tovább súlyosbítják. Ezek között szerepel pl. az oxidatív stressz, vagy az akár hetekig fennálló gyulladás. Bár az ischémias stroke-kal kapcsolatban hosszú ideje folynak intenzív kutatások, az inzultuson átesett páciensek megfelelő kezelése egyelőre megoldatlan probléma. Az ischémia nyomán fellépő idegi sérülések kivédését, mérséklését célozzák a különböző stroke-os modelleken végzett neuroprotektív kutatások. A teljes agyat érintő ischémias állapotokat globális ischémianak nevezzük. Abban az esetben, ha csökken az agyi vérátáramlás globális hipoperfúzióról beszélünk, amelyet pl. az arteria carotis communis-ok szűkülete eredményezhet. Az agyi vérátáramlás teljes megszűnése hirtelen szívmegállás esetén jelentkezik. A neuroprotektív kutatások során vizsgált hatóanyagok az állatkísérletekben gyakran ígéretesnek bizonyulnak, azonban ezek a klinikai fázisban jellemzően sorra elbuknak (hatástalanságuk vagy a fellépő mellékhatások következtében). Ebből kifolyólag a neuroprotektív területén végzett kísérletek egy része olyan hatóanyagok vizsgálatára irányul, melyek a szervezetben természetes módon előfordulnak, így nagyobb dózisban is biztonságosan alkalmazhatóak. Ilyen molekulák a különböző antioxidánsok és egyes metabolikus vegyületek, mint pl. az acetyl-L-karnitin (ALC). A karnitinek legismertebb funkciója a hosszú láncú zsírsavak mitokondriumokba történő transzportálása a β -

oxidációhoz. Poláros tulajdonságuk a szervezetben rendkívül mobilissá teszik az egyes karnitin származékokat, továbbá előnyös tulajdonságaik között említhető, hogy a vér-agy gáton is átjutnak. A karnitin legszélesebb körben jelenlévő rövidláncú észtere az ALC. Ez a származék fontos szerepet tölt be az acetyl csoportoknak a szervezet különböző pontjaira történő eljuttatásában. Az ALC a mitokondriumba bekerülve a karnitin-acetyl transzferáz (CAT) segítségével szabad Ko-A jelenlétében szabad karnitinné és Ac-Ko-A-vá alakul. Ez utóbbi beépülhet különböző bioszintézis útvonalakba és energiatermelő folyamatokba. Mivel az ALC több metabolikus útvonal működését is befolyásolja, ezért az energiaháztartás felborulásával járó betegségekben fontos szerepe van (pl. ischemiás-reperfúziós sérülések, Alzheimer-kór, időskori demencia stb.). Emellett a karnitinek az egyedi neuroprotektív, neuromodulátoros és neurotrófikus tulajdonságuknak köszönhetően a különböző kórképekkel is kapcsolatba hozhatók. Számos neurodegeneratív betegség esetén vizsgálva az ALC egy ígéretes protektív hatóanyagának bizonyult, amely hatását több útvonalon keresztül is kifejtheti, úgymint a mitokondriális funkció és energetika stabilizálása, antioxidáns hatás, membránok stabilizálása, fehérje- és génexpresszió szabályozása vagy akár a kolinerg neurotransmisszió elősegítése. Mivel a tanulás és memória sejtszintű alapját képező hosszú távú potencírozódás (LTP) egy érzékeny mechanizmus, ezért az ischemia során bekövetkező funkcionális változások vizsgálatára is alkalmas rendszert biztosít. A globális hipoperfúzió által okozott károsodások a szinaptikus áttevődés hatékonyságának csökkenésében is megnyilvánulnak. Mindemellett olyan morfológiai változások is detektálhatók, melyek szoros összefüggésben állnak a zavart szenvedett LTP-vel. Mivel a dendrittüskéken lokalizálódik az agy serkentő szinapszisainak több, mint 90%-a, ezért a rajtuk bekövetkező változások alapvetően meghatározzák a szinaptikus kommunikációt. A globális hipoperfúzió hatással van a spine-okra, ugyanis az agy ischemiára érzékeny régióiban, pl. a hippocampusban megfigyelhető, hogy számuk jelentősen lecsökken. Ennek köszönhetően az LTP-ben megmutatkozó változások elektrofiziológiai vizsgálata, valamint a dendrittüskék kvantitatív és morfológiai analízise lehetőséget biztosít az ischemiás károsodások detektálására, valamint az esetlegesen protektív farmakonok hatásának tesztelésére.

Célkitűzések

Az értekezés alapját képező kísérletes munkám célja egy olyan hatóanyag ischemiás modelleken való tesztelése volt, amelynek egyik legfontosabb előnyös tulajdonsága, hogy a szervezetben endogén módon is jelen van, ezért mellékhatással nem kell számolni, és a dózírozási nehézségek is elkerülhetőek. Méréseink három kísérletsorozat köré csoportosultak.

- 1.) Az ALC esetleges protektív hatásának vizsgálata 2VO által okozott károsodásokkal szemben, melyhez elektrofiziológiai (LTP) és hisztológiai méréseket végeztünk.**
- 2.) Az ALC hatásának elektrofiziológiai módszerekkel történő vizsgálata *in vitro* globális ischemiával szemben, valamint annak tesztelése, hogy a hatóanyag képes-e olyan mértékű funkcionális regenerációt előidézni, amely stabil LTP-ben is megnyilvánul.**
- 3.) A kísérletek során tapasztalt neuroprotektív hatás hátterében húzódó lehetséges szignalizációs útvonal feltérképezése. Kérdés volt számunkra, hogy a PI3K/Akt útvonal részt vesz-e az ALC hatásmechanizmusában?**

Anyagok és módszerek

Globális hipoperfúziós modell: 2-ér elzárásos (2VO) műtéti technika

A kísérletekhez 200-250 g-os hím, Wistar patkányokat használtunk, melyeken 2VO-val csökkent agyi vérátáramlást idéztünk elő, amely a carotis artériák szűkülete során fellépő tartós hipoperfúziós állapotot modellezi. A műtéthez az állatokat nátrium-pentobarbital oldat (60 mg/ml) intraperitoneális (i. p.) injektálásával altattuk. A preparálás megkezdése előtt a nyak területén a szőrt eltávolítottuk, ezt követően bemetszést ejtettünk a bőrön. A kötőszövetes részekről, a nyaki izmokról és a vagoszimpatikus idegkötegről szabaddá tettük

az arteria carotis communisokat (cca), majd aneurizma csipeszek segítségével 30 percre reverzibilisen elzártuk azokat. Az ischemiás periódus leteltével a csipeszeket eltávolítottuk, a sebet zártuk és fertőtlenítettük. A műtétet követően 5 napos túlélési időt választottunk, majd ezt követően végeztük az elektrofiziológiai és hisztológiai vizsgálatainkat.

Az első kísérletsorozat csoportjai, kezelések acetyl-L-karnitinnel

A hatóanyagot 1 ml fizioológias sóoldatban oldottuk fel, majd az állatok szervezetébe napi egyszeri i.p. injekció formájában juttattuk be. Az előkezelt csoport az ALC-t 100 mg/kg-os dózisban kapta a 2VO műtétet megelőzően, 5 napon keresztül. Két utókezelt csoporttal dolgoztunk kísérleteink során: az egyik csoportban az állatok az alacsonyabb, 100 mg/kg-os dózisú ALC kezelést kapták, míg a másik csoportban szereplők egy magasabb, 200 mg/kg-os dózist. Az utókezeléseket minden esetben a 2VO-t követően 5 napon át végeztük (az első kezelést a műtét követően 1 órával kapták a patkányok).

***In vitro* elektrofiziológia**

Az elektrofiziológiai méréseinket 350 μm vastagságú hippocampális agyszeleteken végeztük, melyek CA1-es régiójának stratum radiatum rétegéből ingerlést követően serkentő poszt-szinaptikus mezőpotenciálokat (fEPSP) vezettünk el, és ezek amplitúdóját monitoroztuk. Az ingerlés egy koncentrikus, rozsdamentes acél elektród segítségével, 0.2 ms-os impulzusokkal 0.033 Hz frekvencián történt, az elvezetéshez pedig 2-3 $\text{M}\Omega$ ellenállású regisztráló elektródokat használtunk. A 2VO-s kísérletek esetén a kontroll szakasz felvételét követően nagyfrekvenciás ingerléssel (theta burst stimuláció, TBS) LTP-t indukáltunk. Ezt követően a fEPSP-k amplitúdójának változását további 60 percen keresztül monitoroztuk. A második (OGD-s) kísérletsorozatban a 10 perces kontroll szakaszt egy 15 perces OGD követte, ezután egy 40 perces periódusban követtük nyomon a fEPSP-k változását (esetleges visszatérését az ischemia után), majd ennek leteltével TBS-sel LTP-t indukáltunk, melyet további 35 percen keresztül regisztráltunk.

Golgi-Cox impregnációs technika

A 2VO-s kísérletsorozatban a hisztológiai vizsgálatokhoz a Golgi-Cox festési technikát alkalmaztuk. Az impregnációval láthatóvá tett CA1-es piramissejtek apikális dendritjén egy 100 μm hosszúságú szakaszon vizsgáltuk a dendrittüskék sűrűségét. Minden hisztológiailag vizsgálathoz 4-4 állat 15-15 sejtjét választottunk ki.

Oxigén-glükóz depriváció (OGD), azaz az *in vitro* ischemia előidézése

Az elektrofiziológiai vizsgálatok során az ischemiás inzultus idejére a normál mesterséges agy-gerincvelői folyadékot (aCSF), melyet folyamatosan az agyszeletre perfundáltunk, lecseréltük egy úgynevezett OGD aCSF-re. A két folyadék közötti legfontosabb különbségek, hogy az OGD aCSF glükóz helyett szacharózt tartalmaz, valamint oxigén helyett nitrogénnel dúsítjuk. Ezáltal globális ischemiás állapotot hozhatunk létre az agyszeleteken, hiszen a sejtek nem jutnak tápanyaghoz és oxigénhez az inzultus ideje alatt, csakúgy, mint egy teljes globális ischemiás stroke során. Ehhez a második kísérletsorozatunkat az OGD-s protokoll ideális paramétereinek meghatározásával kezdtük, melyhez különböző időtartamú ischemiás periódusokat választottunk (5, 8, 12, 15, 16 és 17 perc). Az OGD-s kísérletekben a fEPSP-k amplitúdó és slope értékeit regisztráltuk.

ALC-vel történő kezelések az OGD modellen végzett kísérletekben

Az OGD protokoll megfelelő paramétereinek meghatározása után az ALC esetleges protektív hatását különböző koncentrációkban vizsgáltuk. Az ALC-t a regisztráció 10 perces kontroll szakasza, valamint a 15 perces OGD-s periódus alatt is a szeletekre mostuk, azonban az ezt követő 40 perces követési szakaszban, valamint az LTP indukciót követően az agyszeleteket ALC-t nem tartalmazó, oxigénnel dúsított normál aCSF-fel perfundáltuk. Az ALC-t a kísérleti protokollnak megfelelően normál aCSF-ben, valamint OGD aCSF-ben oldottuk fel a következő koncentrációkban: 125 μM , 250 μM és 500 μM .

Az ALC hatásmechanizmusának vizsgálata

Az ALC protektív hatása mögött húzódó útvonal feltérképezése érdekében egy specifikus foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) blokkolót, az LY294002-t alkalmaztuk. Ezt 50 μM -os koncentrációban mostuk az agyszeletekre a 10 perces kontroll és a 15 perces OGD-s szakasz alatt. Ennek megfelelően az inhibitor feloldása normál aCSF-ben és OGD aCSF-ben történt, melyek az ALC-t már tartalmazták a leghatásosabbnak bizonyuló 500 μM -os koncentrációban.

Alkalmazott statisztikai módszerek

Az első kísérletsorozatban az eredmények kiértékelésekor a kontroll 10 perc adatait tekintettük 100%-nak, a TBS utáni fEPSP-k amplitúdóit ehhez normalizáltuk. Az adatok

statisztikai analíziséhez a Mann-Whitney U-tesztet végeztük el. A hisztológiai vizsgálatainknál az egyes csoportok spine számban mutatott különbségeinek vizsgálatához egyfaktoros varianciaanalízist (ANOVA, Tukey *post-hoc*) használtunk.

A második kísérletsorozatban annak érdekében, hogy az indukált LTP mértékét meghatározzuk, a TBS-t megelőző 10 perces szakaszt (vagyis az OGD-t követő regenerációs fázis utolsó 10 percét) tekintettük 100%-nak, és ehhez normalizálva fejeztük ki az amplitúdó és slope értékek változását. A statisztikai analízisek során ezen értékeket vetettük össze, melyhez a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk.

A statisztikai számításokat az Origin Pro 8 szoftver használatával végeztük. Minden esetben a $P < 0,05$, $P < 0,01$ és a $P < 0,001$ értéket tekintettük szignifikáns különbségnek.

Eredmények és megbeszélés

Az ALC hatása a globális hipoperfúzió által okozott sérülésekkel szemben

Az első kísérletsorozatban az ALC globális hipoperfúzióval szemben mutatott potenciális hatékonyságát vizsgáltuk. Az LTP mérések során azt tapasztaltuk, hogy a 2VO jelentős funkcionális károsodást okozott, mely a kontroll csoportéhoz képest alacsonyabb szintű LTP-ben nyilvánult meg. A kialakult potencírozódás mindemellett rendkívül instabil volt, egy folyamatosan csökkenő tendencia jellemezte, melynek eredményeként a fEPSP-k amplitúdói az LTP indukciót megelőző szintre estek vissza. Mivel az utókezelések az ischemiás stroke kezelése szempontjából nagyobb jelentőséggel rendelkeznek, ezért a hatóanyagot először az inzultus után alkalmazva (100 mg/kg-os dózisban) teszteltük. Az ALC utókezelés hatására az LTP indukciót követően már nagyobb mértékű potencírozódást tapasztaltunk, mint a 2VO-s csoportnál. Ezek az értékek azonban csak az első negyed órában voltak jellemzőek, ezután az amplitúdók egy enyhe csökkenést mutattak, majd egy alacsonyabb szinten stabilizálódtak. Mivel a dózis emelésével (200 mg/kg) sem sikerült javítanunk a károsodott LTP funkción, ezért előkezelésben (100 mg/kg) kezdtük vizsgálni a hatóanyagot. Ebben az esetben egyértelműen jelentkezett a protektív hatás, hiszen egy kontroll csoportéval megegyező

mértékű, stabil potencírozódást sikerült indukálni. A kezeléseket álműtött állatokon is elvégeztük annak érdekében, hogy kizárjuk az ALC szinaptikus transzmissziót és plaszticitást moduláló hatását. Ez esetben sem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a kontroll csoport értékeitől. A hisztológiai vizsgálatok során kapott eredmények alátámasztották az elektrofiziológiai mérések során kapottakat, hiszen a 2VO hatására a dendrittüskék száma jelentősen lecsökkent a kontroll csoporthoz képest. Ezt az utókezelés nem tudta kivédeni, azonban az előkezelés esetén kontroll szintű tüske sűrűséget tapasztaltunk. Mindezen hisztológiai eredmények párhuzamba állíthatók az elektrofiziológiai vizsgálatok során regisztrált LTP funkciókkal. Az elő- és utókezelésben kapott eredmények összhangban vannak más kutatócsoportok által leírtakkal, miszerint az ALC csak előkezelésben alkalmazva képes protektív hatást kifejteni. Feltehetőleg az ischemiás inzultust követően azonnal fellépő Glu excitotoxicitás – vagy a reperfüzió által okozott oxidatív stressz – olyan mértékű,

Az ALC hatása globális ischemiás modellben

Annak ellenére, hogy az *in vitro* ischemiás modellek számos jellemzőben különböznek az *in vivo* előidézett, illetve bekövetkező inzultustól, mégis a meglévő hasonlóságok alkalmassá teszik őket az ischemia, valamint a lehetséges protektív farmakonok vizsgálatára. Segítségükkel egy jól kontrollálható, egyszerű rendszerben követhetők nyomon azok az alapvető fontosságú, jól jellemezhető információk, melyek az oxigén és glükóz hiányára kialakuló sejtes válaszokat jellemzik. Ahhoz, hogy az OGD-s modellen tesztelhesük az ALC-t, először a vizsgálatainkhoz szükséges ischemiás inzultus időtartamát kellett optimalizálnunk. A próbakísérletekben különböző időintervallumok alkalmazását követően megállapítottuk, hogy a mi kísérleti felállásunkban 15 perces OGD-t követően már nem térnek vissza a regisztrált fEPSP-k (rövidebb inzultus esetén teljes, illetve részleges fEPSP regenerálódást tapasztaltunk). Ebben a rendszerben egy potenciálisan neuroprotektív hatóanyagtól azt várjuk, hogy alkalmazásával az OGD-t követően a potenciálok ismét megjelennek. Ezen kísérletsorozatban nem csupán egy olyan effektív koncentrációt kerestünk, mely a fEPSP-k kontroll szintre való visszatérését eredményezi, hanem amely mindemellett egy stabil LTP kialakulását is lehetővé teszi. A 125 μM -os koncentrációban vizsgált ALC az esetek felében nem volt képes kivédeni az ischemia okozta sejtpusztulást, így a fEPSP-k sem tértek vissza az OGD-t követően. A regisztrátumok másik felénél már megjelentek a fEPSP-k, de ezek amplitúdója és slope-ja minden esetben jóval a kontroll értékek alatt maradt a követési periódus végéig. Ezen koncentráció esetén csupán két regisztrátumnál tapasztaltunk

potencírozódást az LTP indukciót követően, de sajnos ez nem bizonyult stabilnak, az értékek a felvétel során folyamatosan csökkentek. A 250 μM -os dózis a fEPSP-k regisztrált értékeinek kontroll szintre történő visszatérése tekintetében hatásosnak bizonyult, azonban stabil LTP ez esetben sem jelentkezett. Az 500 μM -os koncentráció hatására az OGD utáni követési periódus végére a fEPSP-k amplitúdó és slope értékei elérték a kontroll szintet, továbbá az indukált LTP jóval magasabb szintű volt, mint a korábban alkalmazott, alacsonyabb dózisok esetén. Ez a potencírozódás stabilan fennmaradt a követési periódus végéig.

Az ALC hatása mögött húzódó lehetséges útvonal feltérképezése

A keresett hatékony koncentráció meghatározását követően az ALC hatása mögött húzódó mechanizmusokat kerestük. Ehhez egy PI3K blokkolót (LY294002) alkalmaztunk. A PI3K/Akt útvonal az egyik fő intracelluláris szignalizációs lehetőséget jelenti a különböző sejtes folyamatok szabályozásában, például a túlélési, antiapoptotikus folyamatok regulációjában. A blokkoló jelenlétében az ALC a korábban már hatásosnak bizonyuló (500 μM -os) koncentrációban sem volt képes kivédeni a fEPSP-k végleges eltűnését, tehát a PI3K blokkoló az Akt fehérje működésének gátlásán keresztül többek között az antiapoptotikus mechanizmusokat is blokkolta, így az ALC nem fejthette ki protektív hatását. Eredményeink összhangban vannak a szakirodalomban fellelhető adatokkal, miszerint az ALC a PI3K/Akt útvonal aktiválódását előidézve is képes neuroprotektív hatást kifejteni.

Mindezek mellett egyéb hatásmechanizmusokat is feltártak az ALC neuroprotektív hatásával kapcsolatban, úgymint hősokk fehérjék és a hemoxigenáz-1 indukálása, a $\text{TNF}\alpha$ szintjének csökkentése, az idegi növekedési faktorok szintjének növelése és az idegrostok regenerálása, az agyi energetika fokozása, alternatív Ac-Ko-A forrás biztosítása, a sejt- és a mitokondriális membrán integritásának megőrzése vagy akár a génexpresszió modulálása. Természetesen ezek közül akár több is szerepet játszhat a mi kísérleti felállásunkban kapott eredményekben is. Az ALC-t a fent említett szerepei és hatásai alapján ma már nem csupán állatkísérletekben, hanem klinikai vizsgálatokban is alkalmazzák. A klinikai II-es fázisban kapott eredményekről beszámoló tanulmányokban az ALC-t egy ígéretes hatóanyag jelölt molekulaként mutatják be. Bár a klinikai alkalmazás tekintetében az egyes neuroprotektív hatóanyagok utókezelésben történő alkalmazása bírna nagyobb jelentőséggel, az ALC, mint endogén molekula előkezelésben való alkalmazása is ígéretes stratégia lehet.

Összefoglalás

Az értekezés alapját képező kísérletes munka célja az ALC esetleges protektív hatásának vizsgálata volt különböző ischemiás modelleken. Az eredményeink tükrében kijelenthetjük, hogy az előkezelésben alkalmazott ALC képes a globális hipoperfúzió által okozott funkcionális (LTP) és morfológiai károsodások (dendrittüske-szám csökkenés) kivédésére a hippocampus CA1-es régiójában. Mindemellett azt is megállapítottuk, hogy a molekula utókezelésben alkalmazva nem fejt ki jelentős protektív hatást. Az ALC az *in vitro* globális ischemia (OGD) által okozott szinaptikus transzmisszió-károsodást és sejtpusztulást dózisfüggő módon védte ki. 500 μ M-os koncentrációban a 15 perces OGD hatására végleg megszűnő fEPSP-k teljes regenerációját, valamint stabil LTP eredményezett. Az *in vitro* kísérletek során azt is megállapítottuk, hogy az ischemiával szemben mutatott protektív hatásában a PI3K/Akt szignalizációs útvonalnak kulcsfontosságú szerepe van. Mindemelett természetesen egyéb mechanizmusok együttes jelenléte sem kizárható.

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája

Kocsis Kitti MTMT azonosító: 10029888

Journal of Neural Transmission (Epub ahead of print) (DOI 10.1007/s00702-014-1343-7)
IF: 2,871

Acetyl-L-carnitine and oxaloacetate in post-treatment against LTP impairment in a rat ischemia model. An in vitro electrophysiological study.
Kocsis K, Knapp L, Mészáros J, Kis Z, Farkas T, Vécsei L and Toldi J

Neuroscience (2014 Jun 6;269:265-72. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.055.)
IF: 3,327

Acetyl-L-carnitine normalizes the impaired LTP and spine density in a rat model of global ischaemia
Kocsis K, Knapp L, Gellért L, Oláh G, Kis Z, Takakuwa H, Iwamori N, Ono E, Toldi J and Farkas T

Egyéb publikációk

Cellular and Molecular Neurobiology (2015 Jan;35(1):17-22. doi: 10.1007/s10571-014-0064-7)
IF.: 2,201

Neuroprotective effect of oxaloacetate in focal brain ischemic model in the rat

Knapp L, Gellért L, **Kocsis K**, Kis Z, Farkas T, Vécsei L and Toldi J

Neuropathology and Applied Neurobiology (2014 Aug;40(5):603-9.
doi:10.1111/nan.12069.)

IF: 4,970

A simple novel technique to induce short-lasting local brain ischaemia in the rat.

Knapp L, Gellért L, Herédi J, **Kocsis K**, Oláh G, Fuzik J, Kis Z, Vécsei L, Toldi J and Farkas T,

Neuroscience Letters. (2013 Oct 11;553:138-41. doi: 10.1016/j.neulet.2013.08.028.)

IF: 2,055

Paradox effects of kynurenes on LTP induction in the Wistar rat. An in vivo study

Demeter I, Nagy K, Farkas T, Kis Z, **Kocsis K**, Knapp L, Gellert L, Fülöp F, Vecsei L, Toldi J

Neuroscience (2013 Jan 3;228:371-81. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.042.)

IF: 3,327

Fundamental interstrain differences in cortical activity between Wistar and Sprague-Dawley rats during global ischemia

Fuzik J, Gellért L, Oláh G, Herédi J, **Kocsis K**, Knapp L, Nagy D, Kincses T, Kis Z, Farkas T, Toldi J.

Drug design and development (2013 Sep 16;7:981-7. doi: 10.2147/DDDT.S44496.)

IF:3,026

Influence of endogenous and synthetic NMDA receptor antagonists on cortical spreading depression and related blood-brain barrier permeability changes

G Oláh, J Herédi, Á Menyhárt, Z Czinege, D Nagy, J Fuzik, **K Kocsis**, Knapp L, E Krucsó, L Gellért, Z Kis, T Farkas, F Fülöp, Á Párdutz, J Tajti, L Vécsei, J Toldi

Neuroscience (2013 Sep 5;247:95-101. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.063.)

IF: 3,327

Post-ischemic treatment with L-kynurenine sulfate exacerbates neuronal damage after transient middle cerebral artery occlusion

L Gellért, Knapp L, K Németh, J Herédi, D Varga, G Oláh, **K Kocsis**, Á Menyhárt, Z Kis, T Farkas, L Vécsei, J Toldi

Neuropharmacology. 2011 Oct-Nov; 61(5-6):1026-32

IF: 4.819

Kainate postconditioning restores LTP in ischemic hippocampal CA1: Onset-dependent second pathophysiological stress.

Nagy D.; **Kocsis K.**; Fuzik J.; Marosi M.; Kis Z.; Teichberg VI.; Toldi J.; Farkas T.

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott nyilatkozom, hogy a Jelölt hozzájárulása a megnevezett közleményekhez jelentős volt. Kijelentem, hogy a Jelölt által végzett kísérletek eredményét a társszerzők a tudományos fokozat megszerzéséhez nem használták fel, és ezt a jövőben sem fogják megtenni:

Journal of Neural Transmission (DOI 10.1007/s00702-014-1343-7)

Acetyl-L-carnitine and oxaloacetate in post-treatment against LTP impairment in a rat ischemia model. An in vitro electrophysiological study.

Kocsis K, Knapp L, Mészáros J, Kis Z, Farkas T, Vécsei L and Toldi J

Neuroscience (2014 Jun 6;269:265-72. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.055.)

Acetyl-L-carnitine normalizes the impaired LTP and spine density in a rat model of global ischaemia

Kocsis K, Knapp L, Gellért L, Oláh G, Kis Z, Takakuwa H, Iwamori N, Ono E, Toldi J and Farkas T

Dr. Farkas Tamás

egyetemi docens

Dr. Toldi József

tanszékvezető egyetemi tanár