

Tianeptine induces GluA1 phosphorylation and subsequent alteration of the firing properties of CA1 neurons

PhD értekezés tézisei

Barkóczy Balázs

Bay Zoltán Nonprofit Kft. – BAYGEN, Szeged
Orvosi Vegytani Intézet, Szegedi Tudományegyetem



Témavezető

Dr. Szegedi Viktor

Biokémiai Intézet

Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Magyar Tudományos Akadémia,
Szeged

Szeged
2012

1 Bevezetés

A mentális betegségek leggyakoribb formái közt említhetjük meg a különböző hangulatzavarokat, melyekre általánosan jellemző, hogy hosszan tartóak, gyakran visszatérőek, és legsúlyosabb esetben akár öngyilkossághoz is vezethetnek. Manapság a legjobban kutatott és meghatározott hangulatzavar a súlyos depresszív zavar (major depressive disorder), mely betegség előfordulása akár 20-30% is lehet. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) felmérése szerint az emberiség 3-5%-át sújtja olyan súlyos mértékű depresszió, mely az életminőséget és a munkaképességet jelentősen rontja. A WHO szerint a súlyos depresszív zavar 2020-ra a munkaképtelenség második vezető okává fog válni.

A betegség 40-50%-ban örökölhető, de a depresszió genetika háttere pontosan nem ismert. A konkrét környezeti faktorokat sem határozták meg ez idáig, de az érzelmi stressz, kora gyermekkori traumák, egyéb fizikai betegségek és egyes vírus fertőzések is hozzájárulhatnak a betegség kifejlődéséhez.

A nyomott hangulat normálisan is előforduló rövid ideig tartó tudatállapot, ezzel szemben a depresszió egy hosszantartó, gyakran visszatérő betegség, mely szorongással, agresszióval, gyenge önbecsüléssel, a fiziológiai stressz megnövekedésével és a szexuális érdeklődés csökkenésével járhat együtt. Ezen felül a depresszió a személyes kapcsolatok megváltozását, az alvási és étkezési szokások átalakulását, az általános egészségi állapot romlását is maga után vonja. A depresszióban szenvedő betegek képtelenek az öröm megélésére (anhedónia), a korábban örömteli dolgok, mint például a hobbi, érdektelenné válnak. A depressziósak a legkülönbözőbb fizikai tüneteket mutatják, mint fáradtság, gyengeség, állandósult fájdalom, alvásképtelenség, túlzott alvás, étvágytalanság, túlzott étvágy. A depresszióval tetemes arányban együttesen előfordulnak egyéb

pszichiátriai betegségek is, úgymint szorongás, alkohol- és drogfüggőség, figyelemhiányos hiperaktivitás (ADHD), poszttraumatikus stressz szindróma (PTSD). Ezek az együttesen előforduló pszichiátriai betegségek jelentősen befolyásolhatják a depresszió lefolyását, képesek késleltetni a felépülést, megemelni a visszaesés kockázatát, a munkaképtelenség mértékét illetve az öngyilkossági hajlamot.

1.1 A depresszió patofiziológiájának hipotézisei

1.1.1 Monoamin hipotézis

Az 1960-as évekre visszavezethető hipotézis a monoaminerg rendszer zavarát helyezi előtérbe, miszerint a szerotonin, dopamin, noradrenalin neurotranszmitterek szintje kórosan megváltozik. A hipotézisből kiindulva különféle gyógyszereket szintetizáltak a depresszió gyógyítására, mint szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRIs), monoamin-oxidáz gátlók (MAOIs), triciklikus antidepresszánsok. Azonban a legújabb megfigyelések szerint a monoamin elégtelenség nem magyarázza meg a betegség lefolyását minden tekintetben. Habár a gyógyszerek órákon belül megváltoztatják a szinaptikus részben lévő neurotranszmitter koncentrációt, a hangulatjavító hatás kifejlődéséhez hetekig tartó kezelés szükséges.

1.1.2 Glutamát hipotézis

A serkentő szinapszisok túlnyomó részében megtalálható glutamát képes a pre- és posztzinaptikusan található metabotróp és ionotróp NMDA, AMPA és kainát receptorokat aktiválni. A hosszantartó stressz vagy magas glükokortikoid szint képes drasztikusan megemelni a szinaptikus részben a glutamát szintjét, ami hosszú távon excitotoxicitáshoz és reaktív szabadgyökök (ROS) felhalmozódásához vezethet. Ráadásul a megnövekedett extracelluláris glutamát szint képes a monoamin rendszer működését is felborítani. Bizonyos metabotróp glutamát- és NMDA receptor

antagonisták antidepresszáns-szerű hatással is rendelkeznek. Ráadásul az AMPA receptor agonisták is jótékony hatásúak depresszióban, mely vegyületek gyorsabb javulást idéznek elő, mint ahogy az SSRI, MAOI és triciklikus antidepresszánsoknál esetében tapasztalható.

1.1.3 Neurogenesis, neurotróf hipotézis

Több képző eljárás is bizonyítja, hogy a súlyos depresszív zavarral együtt jár bizonyos fokú neurodegeneráció is. A hippocampus és a frontális lebeny területén jelentős mértékű sorvadás tapasztalható. A depresszív epizód hossza és száma egyenes arányban van a degeneráció mértékével. A degenerációra jellemző a dendritek sorvadása, a szinaptikus gének csökkent kifejeződése, a szinapszisok számának csökkenése, melyek a neuroplaszticitás csökkenését is maguk után vonják. A krónikus stressz képes az agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) szintjét csökkenteni, mely nemcsak az idegsejtek fejlődéséért felel, hanem részt vesz a felnőtt ideg- és gliasejtek túlélésének és a plaszticitásának szabályzásában is. A BDNF szintje antidepresszánsokkal helyreállítható.

1.2 Az atipikus antidepresszáns Tianeptin

Habár a Tianeptin szerkezete hasonlít a triciklikus antidepresszánsok szerkezetéhez, pontos hatásmechanizmusa még a mai napig sem ismert, emiatt sorolják az atipikus antidepresszánsok csoportjába. Korábban, mint szelektív szerotonin visszavétel serkentő (SSRE) tartották számon, de azóta nem sikerült ezt a hatást alátámasztani. A Tianeptin antidepresszáns, szorongáscsökkentő gyógyszer, emellett kimutatható görcsoldó, fájdalomcsillapító hatása is van. A Tianeptin képes a stressz által okozott sejtpusztulást visszafordítani és a plaszticitás hanyatlását, a memória romlását meggátolni. Képes a BDNF és egyéb idegnövekedési faktorok szintjét megemelni. Növeli a neurogenézist és csökkenti az apoptózis mértékét.

1.2.1 A Tianeptin és az AMPA receptorok

A Tianeptin hatásmechanizmusa magában foglalja a glutamát neurotranszmisszió szabályzását. A Tianeptin képes az AMPA receptorok foszforilációs szintjét megnövelni, mely által hozzájárulhat a szinaptikus plaszticitás, a tanulás és memória szabályzásához. Az AMPA receptor egyike a gyors szinaptikus transzmisszióért felelős ioncsatornáknak, melyeket négy alegység épít fel. Egy egész receptor családot alkotnak, a különféle alegységek GluA1, GluA2, GluA3, és GluA4 (vagy GluR1-4) szabadon kombinálódva többféle ioncsatornát képeznek. A GluA1 alegység két kitüntetett szerin aminosavval rendelkezik, a 831 és a 845 pozícióban. A 831 szerin (Ser831) aminosavat a protein kináz C (PKC) és a Ca^{2+} /calmodulin-függő protein kináz II (CaMKII) képes foszforilálni, amíg a szerin 845 (Ser845) aminosavat a protein kináz A (PKA). A csoport korábban kimutatta, hogy a Tianeptin képes aktiválni három különböző mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) útvonalat, úgymint a c-Jun N-terminális kináz (JNK), a p42/44 és a p38 MAPK útvonalakat, melyek végül az AMPA receptor GluA1 alegységének foszforilációjához vezetnek. A foszforiláltsági szint kitüntetett szerepet játszik a szinaptikus plaszticitást szabályzásában, a dupla foszfomutáns egerek térbeli memóriája romlik. A foszforiláció ezen kívül befolyásolhatja az akciós potenciálok időzítését, mely fontos alapjául szolgál a spike timing-dependent plasticity (STDP) kialakulásában.

2 Célkitűzések

Habár az atipikus antidepresszáns Tianeptint már a klinikumban régóta használják, pontos hatásmechanizmusa még a mai napig nem ismert. Célunk a Tianeptin hatásainak vizsgálata volt, kísérleteink során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Melyek a Tianpetin gyors hatásai hippocampális szelet elektrofiziológiai kísérletekben?
2. Mely szinaptikus receptor érintett Tianeptin kezelést követően?
3. Hogyan befolyásolja a Tianeptin kezelés, illetve a GluA1 foszforiláció az idegsejtek aktivitásának időzítését a CA1 régióban?

3 Anyagok és módszerek

3.1 In vitro microelectrode array kísérletek

Kísérleteink egy részét *in vitro* egér hippocampus szeleteken végeztük microelectrode array (MEA) munkaállomás segítségével (Multi Channel Systems MCS GmbH, Reutlingen, Germany). A hím CFLP egerek hippocampusából 350 μm vastag szeleteket készítettünk, melyeket legalább 60 percig inkubáltunk szobahőmérsékletű, folyamatosan karbogenizált mesterséges agy-gerincvelői folyadékban (ACSF). Kísérleteinkhez 60 csatornás háromdimenziós MEA chipet (3D-MEA chip) használtunk, ugyanis a hegyes elektróda elvezetési pontok a szelet belsejéből nagyobb és megbízhatóbb jeleket képesek regisztrálni. A Schaffer kollaterálist 30 másodpercenként ingereltük egy bifázikus stimulussal, miközben a többi elektródán mezőpotenciálokat (fEPSP) regisztráltunk. A kiértékelések során az fEPSP peak-to-peak amplitúdóját vettük figyelembe. 30 perc inkubációt követően meghatároztuk az input/output görbét, majd a továbbiakban a maximális stimuláció 30%-ával ingereltük a szeletet. A preszinaptikus folyamatok tanulmányozása végett páros-pulzus facilitációt (PPF) végeztünk, az ingerlések között 50 ms késleltetéssel. Az idegi plaszticitás tanulmányozását hosszú idejű potencírozódás (LTP) protokollal végeztük, az LTP-t theta-burst stimulációval (TBS) váltottuk ki.

3.2 In vivo extracelluláris egy-sejt elvezetés

In vivo egy-sejt elektrofiziológiai kísérleteinhez szénszálas többkapillárisos elektródát (Kation Scientific, Minneapolis, MN) használtunk. A kísérleteinkben használt klorál-hidrát altatott hím Wistar patkányok fejét sztereotaxiás készülékbe fogtuk, a hippocampus felett a koponyába ablakot vágtunk, és a hippocampus CA1 régiójából extracelluláris módon vezettük el az idegsejtek

aktivitását. Kísérleteinkhez az akciós potenciálok regisztrálását lehetővé tevő 300-8000 Hz közötti szűrőbeállítást használtunk. Az elektróda szabad kapillárisain keresztül az éppen regisztrált sejt felszínére különböző anyagokat juttatunk mikroiontoforézis segítségével, az NMDA illetve AMPA egységnyi adagolással kiváltott válaszokat regisztráltuk. A Tianeptint 20 mg/kg dózisban egyszeri intraperitoneális injekció formájában adtuk be. Kísérleteink során stimulus idő hisztogramokat (STH) vettünk fel, beállítottunk egy kontrol tüzelési erősséget, melyet 100%-nak vettünk, amit fiziológias sóoldat vagy Tianeptin intraperitoneális injekció követett. A felvételt követően az akciós potenciálokat szortíroztuk és csoportosítottuk. A kiváltott válaszok erősségében bekövetkező változásokat peristimulus idő hisztogram (PSTH) segítségével határoztuk meg. Részletesebb vizsgálat érdekében az akciós potenciálok időzítését 30 μ s-os felbontással meghatároztuk. Egy általunk írt Pearl program és a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével meghatároztuk a kiváltott válaszok közötti globális hasonlóság mértékét. További vizsgálatok céljából az egymást követő akciós potenciálok közötti időtartam (ISI) valószínűség eloszlását, illetve az ISI értékek időbeli kifejlődését (ISI temporal evolution) ábrázoltuk.

4 Eredmények és megbeszélésük

4.1 MEA eredmények

A Tianpetin képes koncentráció-függő módon (100 μM és 10 μM) megnövelni a serkentő posztszinaptikus mező potenciálok (fEPSP) amplitúdóját, mely hatás 60 perccel Tianeptin bemosást követően is kimutatható. Egy inaktív Tianeptin származék az EGIS-13217-1 100 μM koncentrációban nincs hatással az fEPSP amplitúdójára, a triciklikus antidepresszáns imipramin 100 μM koncentrációban csak átmenetileg növelte meg enyhén a fEPSP amplitúdóját. Az fEPSP amplitúdója önmagában kezeletlenül 60 perccel követően sem változik, kontrol szinten marad.

100 μM Tianeptin kezelést követően 60 perccel az input /output görbe meredeksége sokkal nagyobb, a kiváltott válaszok erőssége magasabb, 40 μA , 50 μA és 60 μA -nél jelentős különbség tapasztalható. A Tianeptin kezelt szeletek jóval érzékenyebbek, serkenthetőségük megnövekedett.

Azért hogy kiderítsük, hogy az fEPSP amplitúdó növekedés pre- vagy posztszinaptikus folyamatok eredményeképpen növekedett-e meg, páros pulzus facilitáció (PPF) protokollt, illetve különféle receptor blokkolókat használtunk. 60 perccel Tianeptin bemosást követően PPF protokollal ingereltük a szeletet (interstimulus intervallum 50 ms), és mértük a 2/1 fEPSP amplitúdójának arányát. Nem tapasztaltunk különbséget az amplitúdók arányában Tianeptin kezelés előtt és után, ebből arra következtettünk, hogy a Tianeptin posztszinaptikusan fejti ki hatását.

A Tianeptin fEPSP növelő hatása posztszinaptikusan legvalószínűbben a serkentő ionotróp glutamát receptorokon keresztül valósulhat meg, melynek lehetőségét specifikus gátlószerekkel vizsgáltunk. Az AMPA receptorok CNQX bemosással gátolhatóak, az

NMDA receptorok specifikus blokkoló szere az MK-801. Ha először 50 μ M CNQX bemosással legátoljuk az AMPA receptorokat, a megmaradó mezőpotenciál csak NMDA-mediált, ez a megmaradó mezőpotenciál további MK-801 bemosással teljesen eltüntethető. A csak NMDA-mediált mezőpotenciálok Tianeptin adagolása mellett nem képesek növekedni, ezek szerint a Tianeptin az NMDA receptorok működését nem befolyásolja. Ha azonban először az NMDA receptorokat blokkoljuk le MK-801 bemosással, akkor a csak AMPA-mediált mezőpotenciálok Tianeptin bemosást követő növekedése tapasztalható. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a Tianeptin posztszinaptikusan az NMDA receptorok működését nem befolyásolja, viszont az AMPA receptorok aktivitását fokozza.

4.2 In vivo egy-sejt elektrofiziológia

Az *in vitro* szelet kísérletekből kiindulva megvizsgáltuk az i.p. injektált Tianeptin hatásait *in vivo* NMDA és AMPA kiváltott egy sejt válaszokra. Először az NMDA által kiváltott válaszokat vizsgáltuk meg, melyek szintje 35-45 perccel Tianeptin beadást követően is kontrolszinten maradt, a kiváltott válaszok erőssége érdemben nem változott. Ezt követően az AMPA által kiváltott válaszok változását vizsgáltuk meg. Az i.p. beadott fiziológiás sóoldat csak enyhén, a Tianeptin jelentősen megemelte 10 percen belül az AMPA kiváltott válaszok erősségét, mely a kísérlet végéig megnövekedett szinten is maradt.

4.2.1 PSTH profil

Azt feltételeztük, hogy a Tianeptin okozta AMPA receptor foszforiláció nemcsak az AMPA kiváltott válaszok erősségét növeli meg *in vitro* és *in vivo*, hanem az akciós potenciál sorozatok mintázatát és dinamikáját is megváltoztatja. Feltételezésünk alátámasztása céljából felvettünk olyan akciós potenciál sorozatokat, melyekben a kiváltott válaszok nagysága hasonló volt, viszont az ingerlési protokollok, melyekkel kiváltottuk őket, különböztek. A

kicsi kiváltott válaszokat eredményező protokollok kismennyiségű AMPA illetve NMDA adagolást tartalmaztak, név szerint: kis AMPA, kis NMDA és AMPA Tianeptin előtt. A nagy kiváltott válaszokat egyrészt nagymennyiségű agonista injekcióval értük el, név szerint nagy AMPA, nagy NMDA, illetve Tianeptinnel előkezelt kis AMPA ingerléssel, melyet AMPA Tianeptin után névvel illettünk. A Tianeptinnel előkezelt kis AMPA ingerlés hasonlóan nagy kiváltott választ eredményezett, mint az önmagában nagy AMPA ingerlés, ami lehetővé tette, hogy a kiváltott válaszokat összehasonlítsuk és azok mintázatát, dinamikáját megvizsgáljuk.

Először átagolt peristimulus idő hisztogramon a görbék maximumait hasonlítottuk össze. Drasztikus különbség nem látható sem a kis AMPA és AMPA Tianeptin előtt görbék maximumaiban, sem a nagy AMPA és AMPA Tianeptin után hisztogramok maximumaiban. A különféle kiváltott válaszok erőssége csoportonként jelentősen nem különbözik egymástól. Mivel a PSTH felbontása (akciós potenciálok száma/100ms) nem elég finom ahhoz, hogy drasztikus különbségeket mutasson ki, ezért a továbbiakban az akciós potenciálok közti intervallum (ISI) eloszlását vizsgáltuk meg.

4.2.2 ISI valószínűség pontfelhő diagram

Kiszámoltuk az ISI valószínűségeket, majd két különböző csoport ISI valószínűség értékeit pontfelhő diagramon ábrázoltuk és korreláltattuk egymással. Két korrelációs egyenest rajzoltunk be a pontfelhő diagramokra, egy a tökéletes korrelációt jelöli, egy pedig a tényleges pontokra illeszkedő korrelációs egyenest mutatja. Ha a két csoport különbözik egymástól, a két korrelációs egyenes nem fedik egymást. Az AMPA illetve NMDA kiváltott kis és nagy ingerléseket összehasonlítva azt tapasztaljuk, hogy a korrelációs egyenesek nem fedik egymást, vagyis a csoportok különbözőek, a különböző agonista ingerlés eltérő akciós potenciál sorozatokat eredményezett. A kis AMPA illetve AMPA Tianeptin előtt korrelációs egyenesei egymást

fedik, tehát a két akciós potenciál sorozat hasonló ISI eloszlást tartalmaz, mivel mindkét csoport akciós potenciál sorozatai hasonlóan lettek kiváltva. Ezzel szemben a nagy AMPA és az AMPA Tianeptin után kiváltott válaszok nem átfedő korrelációs egyeneseket eredményeztek, ebből az a következtetést vonhatjuk le, hogy a két akciós potenciál sorozat mintázata, dinamikája különböző, eltérő ISI eloszlást mutat.

4.2.3 ISI valószínűség

Ábrázoltuk az átlagolt ISI valószínűség görbéket, és összehasonlítottuk a görbék maximumait. Azt tapasztaltuk, hogy a kis AMPA és AMPA Tianeptin előtt csoportok maximumai közel egybeesnek, viszont a nagy AMPA és az AMPA Tianeptin után csoportok maximumai jelentősen eltérnek, az utóbbi protokoll eredményeképp a görbe hamarabb éri el a maximumát, tehát Tianeptin kezelést követően sokkal több rövidebb ISI található meg egy akciós potenciál sorozatban.

4.2.4 ISI időbeli lefutás (ISI temporal evolution)

Az ISI temporal evolution megmutatja a kisülési aktivitás maximális intenzitásának relatív helyzetét egy akciós potenciál sorozaton belül. Az ISI időbeli lefutását csoportonként átlagoltuk, ebből egy intenzitásgörbét készítettünk, majd ábrázoltuk, és a görbék maximum értékeit hasonlítottuk össze. Azt tapasztaltuk, hogy az AMPA Tianeptin után csoport görbéje éri el leghamarabb a maximumát, a nagy AMPA kicsit lassabban, a gyenge AMPA pedig még ennél is lassabban tetőzik. Az AMPA kiváltott válaszok maximumai ráadásul különböztek az NMDA kiváltott válaszok maximumaitól is. Az AMPA Tianeptin után csoport esetében a kiváltott válaszok sokkal több rövidebb ISI-t tartalmaztak, ráadásul a kiváltott válaszok lefutása is sokkal gyorsabb lett, a Tianeptin kezelt kiváltott válaszok érték el leghamarabb tüzelési intenzitás maximumaikat.

5 Következtetések

A depresszió patofiziológiájának jobb megértése terápiásan hatékonyabb gyógyszerek kifejlesztését vonhatja maga után. Habár a Tianeptint mint SSRE szabadalmaztatták, a legújabb adatok ezt a hatásmechanizmust nem támasztják alá. Ehelyett úgy tűnik, hogy a Tianeptin a neuroplaszticitást javítja, egy újfajta antidepresszáns vonalat képviselve. A labor munkatársai kimutatták másokkal egyetemben, hogy a Tianeptin lehet az egyedüli antidepresszáns, mely képes egyszerre mindkettő helyet (Ser831 és Ser845) foszforilálni az AMPA receptorok GluA1 alegységében. Valószínű emiatt a Tianeptin képes megnövelni az fEPSP amplitúdóját egér hippocampus szelet kísérletekben, mely hatás egyébként különféle kináz gátlókkal blokkolható. Már korábban leírták, hogy a kettős foszforilációs helyeken, ahol a Ser831 és Ser845 aminosavakat foszforilációra képtelen alaninra cserélték, a Tianeptin hatástalan antidepresszánsnak bizonyult. A GluA1 alegység Tianeptin általi kettős foszforilációja kulcsfontosságú lehet a szinaptikus transzmisszió és plaszticitás szempontjából. Más antidepresszánsok, mint az imipramin, csak egy foszforilációs helyet képesek foszforilálni. A foszforiláció elősegítheti az ioncsatornák érzékenységének növekedését, a szinaptikus membránba való kihelyeződését, az extraszinaptikus membrán térből a szinapszisba történő bevándorlást, ezáltal növelve meg az AMPA kiváltott válaszok erősségét. A GluA1 foszforiláció megváltoztatja a csatorna tulajdonságait, a PKA helyen történő foszforiláció (Ser845) megnöveli a nyitási valószínűséget és az átfolyó ionáram erősségét, a PKC/CaMKII helyen történő foszforiláció (Ser831) megnöveli a csatorna vezetőképességét.

A szinaptikus megerősödés nemcsak a kiváltott válaszok erősségét, de a pre- és posztzinaptikus sejt tüzelésének pontos időzítését is feltételezi. Ezért megvizsgáltuk a Tianeptin által megnövelt AMPA érzékenység hatását az akciós potenciál

sorozatokra, és összehasonlítottuk a hasonlóan nagy AMPA és NMDA kiváltott válaszokkal. A hasonló tüzelési ráták ellenére az ISI eloszlás jelentős különbséget mutatott, ami azt bizonyítja, hogy az idegsejtek kimenete különböző lehet, ha új ioncsatornákat aktiválunk, illetve ha módosítjuk az eleve aktivált csatornákat. Emellett az NMDA és AMPA válaszok is különböznek egymástól, mely szerint ezek a receptorok eltérő szerepet játszhatnak a posztszinaptikus transzmisszióban és a temporális szummációban, ami hálózati szinten úgyszintén fontos szerepet tölthet be.

Eredményeink alátámasztják az AMPA receptor foszforiláció, az NMDA/AMPA receptor arány szabályzásának fontosságát a szinaptikus plaszticitásban, a memóriában és tanulási folyamatokban. A Tianeptin kezelés nemcsak biokémia változást okoz az AMPA receptorokban, hanem az információkódolást is megváltoztatja. Ennek pontos szerepe még ismeretlen, de hozzájárulhat az antidepresszánsok hatásmechanizmusának és a depresszió kialakulásának megértéséhez.

6 Publikációs lista

6.1 Értekezésben felhasznált publikációk

- I. **GluA1 phosphorylation alters evoked firing pattern *in vivo***
Barkóczy Balázs, Juhász Gábor, Averkin Robert G., Vörös Imre, Vertes Petra, Penke Botond, Szegedi Viktor
Neural Plasticity Volume 2012, Article ID 286215, 8 pages
IF: 2.000

- II. **Tianeptine potentiates AMPA receptors by activating CaMKII and PKA via the p38, p42/44 MAPK and JNK pathways**
Szegedi Viktor, Juhász Gábor, Xiaoqun Zhang, Barkóczy Balázs, Hongshi Qi, Alexandra Madeira, Kapus Gábor, Per Svenningsson, Michael Spedding, Penke Botond
Neurochemistry International 59:(8) pp. 1109-1122. (2011)
IF: 2.857

6.2 Egyéb publikáció

- III. **Fibrillar A β 1–42 enhances NMDA receptor sensitivity via the integrin signaling pathway**
Juhász Gábor, Barkóczy Balázs, Vass Gabriella, Datki Zsolt, Hunya Ákos, Fülöp Lívía, Budai Dénes, Penke Botond, Szegedi Viktor
Journal of Alzheimer's Disease 19:(3) pp. 1055-1067. (2010)
IF: 4.261

7 Köszönetnyilvánítás

Köszönöm az alább felsorolt személyeknek a disszertációm elkészítéséhez nyújtott felbecsülhetetlen segítségét:

Dr. Szegedi Viktor

Prof. Dr. Penke Botond

Dr. Juhász Gábor

Averkin G. Robert

Varga Edina

Szántai Ágnes

Dr. Vörös Imre

Dr. Vertes Petra

Stéhlikné Dr. Boda Krisztina

Dr. Eller József

Családom