

**Az endokannabinoidok és a kinureninek szerepe a
migrénben: állatkísérletes adatok**

Nagy-Grócz Gábor

Ph.D. értekezés tézisei

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

Témavezető: Dr. Párdutz Árpád

Szeged

2017

Bevezetés

A migrén egy krónikus neurológiai betegség, melyet visszatérő fejfájásrohamok jellemeznek. A rohamok gyakran járnak együtt hányingerrel, fény-és hangkerüléssel. A kórkép a teljes népesség közel 16%-át érinti és gyakorisága háromszor magasabb nőkben, mint férfiakban.

A migrénes betegek egészségügyi összköltségei Európában 18,4 milliárd eurót tettek ki 2010-ben.

Mára már ismert, hogy a migrénes roham háttérében lényeges szerepe van a trigeminális rendszer aktiválódásának és szenzitizációjának. A perifériás trigeminális rostok folyamatos aktivációja váltja ki a perifériás szenzitizációt, amely klinikailag a lüktető fájdalomban nyilvánul meg, ami fizikai aktivitásra romlik. A hosszantartó perifériás nociceptív izgalom vezet a centrális szenzitizáció kialakulásához, melynél a másodlagos és harmadlagos nociceptorok receptív mezeje megnő és már nem fájdalom stimulusra is aktiválódnak. Ez a jelenség klinikailag az allodyniában nyilvánul meg, ami a nem fájdalom ingerek fájdalomként való megélését jelenti.

Az intenzív kutatások ellenére, a migrén pontos kialakulása nem teljesen ismert, de a glutamátnek fontos szerepet tulajdonítanak, mert részt vesz a trigeminális nociceptív aktiváció több szintjén. Az egyik, a szervezetben is előforduló glutamát receptor antagonistá a kinurensav (KYNA), amely a kinurenin-útvonal során keletkezik.

A KYNA egy neuroprotektívnek tartott molekula, amely a glutamát, az aril hidrokarbon és a G-fehérje kapcsolt receptor 35-ös receptorokon keresztül fejt ki a hatását. Számos kutatás bizonyítja, hogy a KYNA és az analógjai képesek fájdalomcsökkentő hatást kifejteni több migrén modellben is, feltehetően a trigeminális rendszer aktivációjának és szenzitizációjának gátlásán keresztül. A kinurenin-útvonal első lépése a triptofán átalakítása N-formil-L-kinureninné a triptofán 2,3-dioxigenáz (TDO2) és az indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO1,2) enzimek segítségével. Az N-formil-L-kinurenin a formamidáz enzimmal alakul át L-kinureninné (L-KYN). Az L-KYN-ből keletkezhet KYNA, amelyet a kinurenin aminotranszferáz enzimek (KAT) katalizálnak. Továbbá 3-hidroxikinurenin az L-kinurenin 3-monooxigenáz (KMO) enzim segítségével, illetve antranilsav az L-kinurenin hidrolázzal (KYNU).

A fájdalom állatkísérletes modelljeiben megfigyelték az endokannabinoid molekulák szintjének változásait az idegrendszerben, amely kapcsolatban állhat a fájdalom kialakulásával és a fájdalom csökkenésével. Az N-arachidonylethanolamid, más néven anandamid (AEA) az elsőként felfedezett endokannabinoid molekula, amely agonistaként hat a kannabinoid receptorokon és a tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) receptoron.

Egyre több tanulmány bizonyítja, hogy a nitroglicerín (NTG) képes aktiválni és szenzitizálni a trigeminális rendszert. Az NTG egyik mellékhatása az azonnal jelentkező fejfájás, amely a nitrogén-oxid (NO) értágító hatásával magyarázható. Ezt egy átlagban négy órával később megjelenő típusos aura nélküli migrénes roham követi a migrénes betegekben, mely azonban már nem magyarázható az NO értágító hatásával. Az NO migrénben betöltött szerepét mutatja az is, hogy a nitrogén-oxid szintáz (NOS) gátlók képesek csökkenteni a migrént a betegek 67%-ában.

Ismert, hogy az AEA képes csökkenteni az NTG által kiváltott hiperalgéziát és a c-Fos expressziót a kaudális trigeminális mag (TNC) területén patkányokban, mely arra utal, hogy az AEA szabályozza a trigeminális rendszer aktivációját.

A TRPV1 egy nem szelektív kation csatorna, amelyet többek között a hő és a vanilloidok aktiválnak. Megtalálható a gerincvelőben és a fájdalmat kiváltó kémiai és fizikai stimulusok molekuláris integrátoraként tartják számon. Az NO képes aktiválni a TRPV1-et, így megemeli a sejten belüli

kalcium koncentrációt különböző sejtípusokban, tehát a TRPV1 befolyásolható az NO-al.

Az NO argininből keletkezik a NOS segítségével, amelynek a neuronális formája (nNOS) a legfontosabb szereplő a fájdalom és a szenzitizációs folyamatok létrejöttében, és jelen van a trigeminális rendszerben. Az NO donor molekulák egy önerősítő folyamatot indítanak el a trigeminális rendszer rostjain megemelkedő NO szintjén keresztül, amely a centrális szenzitizáció kialakulásához vezethet. A nukleáris faktor kappa β (NF- $\kappa\beta$)-nek fontos szerepe van a különböző gyulladásos folyamatokban, hiszen számos gén szabályozását irányítja. Több tanulmány bizonyítja, hogy a gyulladásos citokinek, amelyeket az NF- $\kappa\beta$ befolyásol, hozzájárulnak a fájdalom és a hiperalgédia kialakulásához. A ciklooxygenáz-2 (COX-2) szintén megtalálható a gerincvelő hátsó szarvában, és fontos szerepe van a fájdalom kialakulásában. Gao és Duan kimutatta, hogy a COX-2 expresszió megemelkedett a TNC-ben az orofaciális területet ért fájdalmas stimulus után.

Célkitűzések

A jelen vizsgálatokkal célunk volt:

1. Megvizsgálni a kannabinoid agonista AEA hatását az NTG által kiváltott szenzitizációs markerek (TRPV1, nNOS, NF- $\kappa\beta$, COX-2) expressziós szintjeire.
2. Továbbá feltárni az NTG lehetséges hatását a kinurenin-útvonal fontos enzimeire (IDO2, IDO1, KAT-II, KYNU, KMO).

Anyagok és módszerek

A kísérletek elvégzését a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága (I-74-14-16/2008; I-74-12/2012) és a Csongrád Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága engedélyezte (XI./15.1/02384/001/2007; XXIV/352/2012). Vizsgálatainkban 54 darab felnőtt hím Sprague-Dawley patkányokat használtunk.

Szenzitizációs markerek vizsgálata

A kísérletben felhasznált 44 patkányt négy csoportra osztottuk (n=6 csoportonként az immunohisztokémiai vizsgálatokhoz és n=5 a Western blothoz).

Az első csoport állatai intraperitoneális (i.p.) fiziológiás sóoldat injekciót (placebo) kaptak kezelésként. A második csoportban a patkányok i.p. NTG (10 mg/kg, Pohl Boskamp) kezelést kaptak.

A harmadik és negyedik csoport állatainak i.p. AEA injekciót adtunk, majd 30 perc múlva i.p. placebo, vagy NTG kezelést kaptak. A placebo, ill. NTG kezelés után egy órával újabb i.p. AEA (5 mg/kg) kezelést alkalmaztunk.

Kinurenin-útvonal enzimeinek vizsgálata

A kísérletben felhasznált 10 patkányt két csoportra osztottuk. Az első csoport állatai i.p. fiziológiás sóoldat injekciót (placebo) kaptak kezelésként. A második csoportban a patkányok i.p. NTG (10 mg/kg, Pohl Boskamp) kezelést kaptak.

Immunohisztokémia

A placebo/NTG kezeléseket után négy órával az állatokat mély klorál-hidrát altatásban perfundáltuk. Az így fixált állatokból a gerincvelő cervikális szakaszát az obextől számítva a (-5)-(-11) mm-es

szakaszon eltávolítottuk a TRPV1, nNOS és NF- κ B immunhisztokémiai festések céljából.

A megfestett metszeteket Zeiss AxioImager M2 fénymikroszkóp (Carl Zeiss MicroImaging, Thornwood, NY, USA) 20x-es nagyítású objektíve alatt lefényképeztük (AxioCamMRc (Carl Zeiss MicroImaging) (PixeLink, Ottawa, ON, Canada)).

A TRPV1 immunreaktív rostok által lefedett területet, az nNOS és az NF- κ B pozitív sejteket az Image Pro Plus 6.1 (Windows XP, Media Cybernetics Inc. Silver Spring, USA) programmal mértük.

Western-blot

Az állatokat mély klorál-hidrát altatásban transzkardiálisan perfundáltuk, majd a nyaki C1-C2 gerincvelői szegmentumokat az obextől számítva (-5)-(-11) mm-es szakaszon, valamint a TNC-t az obextől caudalisan 1 és (-5) mm között eltávolítottuk. A mintákat lefagyasztottuk, majd a későbbiekben nNOS, COX-2, β -actin, TDO2, IDO1, KAT-II, KYNU, KMO és gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) Western blot vizsgálatot végeztünk.

Eredmények

Immunhisztokémia

A nyaki gerincvelő transzverzális metszetein nagy mennyiségű TRPV1-immunreaktív rostokat, nNOS-immunreaktív neuronokat és NF- κ B-pozitív sejteket találtunk a hátsó szarv felszíni rétegeiben. Nem találtunk eltérést a metszet jobb és bal oldala között, sem pedig a rostrocaudalis tengely mentén, a TNC és a C1-C2 magasságok között.

Az NTG kezelés hatására a TRPV1-immunreaktív rostok által lefedett terület szignifikánsan nőtt a placebo csoporthoz képest ($p < 0,05$). Továbbá az NTG megemelte az nNOS-immunreaktív sejtek által lefedett terület nagyságát és az NF- κ B-pozitív sejtek térfogatsűrűségét a kontroll csoporthoz képest ($p < 0,01$), ($p < 0,05$).

Az AEA előkezelés a TRPV1-immunoreaktív rostok által fedett területet csökkentette ($p < 0,05$), valamint az nNOS-immunreaktív neuronok által lefedett terület nagysága is csökkent ($p < 0,001$). Az NF- κ B-pozitív sejtekben is csökkenés volt megfigyelhető az AEA kezelés után ($p < 0,05$).

Western blot

A nyaki gerincvelő nNOS Western blot vizsgálata megerősítette az immunhisztokémiai eredményeket. Az nNOS fehérje (155 kDa) expressziót az NTG képes volt szignifikánsan megemelni ($p < 0,01$) a C1-C2 magasságában a kontroll csoporthoz viszonyítva. Ezt a hatást az AEA csökkenteni tudta ($p < 0,05$).

A COX-2 fehérje (68 kDa) expressziós vizsgálata azt mutatta, hogy az NTG megemeli a fehérje expresszióját a C1-C2-es szegmentumban ($p < 0,01$). Az AEA kezelés képes volt az NTG hatását csökkenteni ($p < 0,01$).

A TDO2 fehérje (50 kDa) Western blot vizsgálatának statisztikai elemzése igazolta, hogy az NTG csökkenti a fehérje expressziót a TNC-ben ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

Hasonló eredményt kaptunk az IDO1 (45 kDa) vizsgálata során is. Az IDO1 fehérje expressziója szignifikánsan csökkent 4 órával az NTG beadása után ($p < 0,05$).

A KAT-II fehérje (60 kDa) esetében a Western blot vizsgálat azt mutatta, hogy a fehérje mennyisége csökkent az NTG beadását követően ($p < 0,05$).

A KYNU fehérjét 35 kDa-os magasságban vizsgáltuk. A TNC-ben a NTG injekció után 4 órával csökkent fehérje expressziót tapasztaltunk ($p < 0,05$).

Az előzőekkel megegyező hatást váltott ki az NTG a KMO fehérje (56 kDa) esetében is. A KMO fehérje expressziós szintje szignifikánsan kevesebb volt az NTG-el kezelt csoportban ($p < 0,05$).

Megbeszélés

A TRPV1 megtalálható az érző neuronok végződéseiben a gerincvelő hátsó szarvában és kolokizáltan jelenik meg a kannabinoid 1-es típusú receptorokkal. Kísérletes eredmények arra engednek következtetni, hogy a TRPV1 részben hozzájárul a perifériás szenzitizáció, az allodynia és a hyperalgézia kialakulásához, valamint a receptor gátlásán keresztül a centrális szenzitizációs folyamatok is kivédhetőek. Eredményeink alapján látható, hogy az NTG megemelte a TRPV1 expressziót a gerincvelő C1-C2-es szegmentumaiban patkányokban. A TRPV1 ezek alapján, egy szenzitizációs marker lehet jelen kísérleteinkben.

Korábbi vizsgálatokból ismert, hogy az NO donorok képesek aktiválni a TRPV1-et különböző sejttypusokban, valamint azt is leírták már, hogy a gyulladáshoz kapcsolódó fájdalom modellekben megemelkedett a receptor expressziója. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy az NTG hatása a TRPV1-re elsősorban indirekt lehet. Az NTG által kiváltott neurogén gyulladás és a gyulladáshoz kapcsolódó anyagok, köztük a szerotonin és a bradykinin a trigeminális rostok ingerlésén keresztül aktiválják a TRPV1-et. A Complete Freund Adjuvans által kiváltott gyulladáshoz kapcsolódó állatmodellben szintén megemelkedett a TRPV1 mRNS szintje a hátsó gyöki ganglionban, amely azt támasztja alá, hogy a gyulladás megemeli a TRPV1 expresszióját. Összefoglalva azt feltételezhetjük, hogy az NTG gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokon keresztül képes aktiválni a TRPV1-et. Másrészt azt is meg kell említenünk, hogy a kalcitonin gén-relációs peptid (CGRP) adásával is növelhető a TRPV1 expresszió patkány trigeminális ganglionban, aminek szintén szerepe lehet az általunk is tapasztalt receptor expresszió növekedésben. Az NTG-ről ugyanis tudjuk, hogy képes megemelni a CGRP-felszabadulást az A δ és C rostok aktiválásán keresztül.

Eredményeinkből az is látható, hogy a kannabinoid és TRPV1 receptor agonista AEA gátolta az NTG által kiváltott TRPV1 expresszió emelkedést. A kannabinoid receptorok aktivációja a különböző fájdalom modellekben már hatásosnak bizonyult a fájdalom csökkentésében. Az intratékálisan beadott AEA csökkentette a hő által kiváltott fájdalomválaszt, amely hatást a TRPV1 antagonisták megváltoztatott. Ezen kívül, az AEA képes a TRPV1 receptorokat deszenzitizálni vázizom ereken, ami arra utal, hogy az AEA befolyásolhatja a TRPV1 aktivitását. Másrészt az AEA gátolja a neurogén, a CGRP és az NO által kiváltott durális értágulást is. Nem tudhatjuk pontosan a TRPV1 receptor szerepét az AEA által szabályozott szenzitizációs folyamatokban, de az irodalmi adatok alapján azt gondoljuk, hogy a kannabinoid 1 receptornak fontosabb szerepe van a szenzitizációban mint a TRPV1-nek.

Kísérleti adatok alapján ismert, hogy az nNOS fontos résztvevője a fájdalomérzésnek, és a szenzitizációs folyamatban betöltött szerepét is intenzíven kutatják. Jelen vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy az NTG megemeli az nNOS expresszióját a gerincvelő C1-C2-es szegmentumaiban, amely összhangban áll korábbi eredményeinkkel. A legjobban elfogadott magyarázat a folyamatra az, hogy az NO aktiválja a kis átmérőjű rostokat a trigeminális rendszerben és megemeli az nNOS expresszióját a másodlagos neuronokban, amellyel egy öngerősítő folyamatot indít el. Az AEA képes volt gátolni ezt a hatást a kísérleteinkben. Számos tanulmány bizonyította, hogy kapcsolat van az NO és a kannabinoid rendszer között. Az nNOS és kannabinoid 1 receptorok kolokalizációját figyelték meg a gerincvelői neuronok II-es laminájában. Eredményeink összhangban állnak Hillard és munkatársai által kapottakkal, akik azt találták, hogy a kannabinoid 1 agonisták gátolják a KCl-általi nNOS aktivációt kisagyú szemcsesejtekből készített sejt kultúrában. Emellett Carney és munkatársai leírták, hogy a kannabinoid agonisták

leszabályozzák az nNOS fehérje és mRNA szintjét neuronális sejttenyészetben. Adataink arra utalnak, hogy az NTG kialakítja a szenzitizációs folyamatokat, amelyet az AEA képes gátolni, feltehetően az nNOS gátlásán keresztül.

Kísérleteinkben az NTG megemelte az NF- κ B expresszióját a gerincvelő C1-C2-esszegmentumainak hátsó szarvában. Hasonló hatást tapasztaltak Reuter és munkatársai is, akik az NTG infúzió után fokozott NF- κ B aktivációt figyeltek meg a dura materben. Jelenleg nem tisztázott, hogy az NTG hogyan képes aktiválni az NF- κ B útvonalat, de talán az NTG direkt neuronális hatásának tudhatjuk be. Nem zárható ki azonban az sem, hogy egy indirekt úton, a durális gyulladáson keresztül váltja ki ezt a hatást. Fontos megemlíteni, hogy a TRPV1 és az nNOS is szerepet játszhat ebben a folyamatban. A TRPV1-en keresztül megvalósuló kalcium beáramlás szabályozhatja a sejtmagi transzlokációt és emelheti az NF- κ B aktivitást. Másrészt a megemelkedő nNOS expresszió is okozhat emelkedett NF- κ B expressziót. Ezen kívül, Sancho és munkatársai leírták, hogy az AEA gátolja a tumor nekrosis faktor α indukálta aktivációt a citokin kaszkád gátlásán keresztül, továbbá Tassorelli és munkatársai azt tapasztalták, hogy az NF- κ B gátló parthenolide csökkentette az NTG által okozott C-Fos aktivációt a TNC-ben. Ezen eredmények mind arra mutatnak rá, hogy az NF- κ B fontos szerepet tölt be az NTG által kiváltott trigeminális aktivációban és szenzitizációban, valamint, hogy a gátlásával szabályozható a fájdalomérzés folyamata.

Az AEA csökkentette az NTG NF- κ B expressziót emelő hatását. Az endokannabinoid molekulák egy negatív feedback mechanizmussal szabályozhatják a gyulladós folyamatokat azáltal, hogy leszabályozzák azokat a transzkripciós faktorokat, amelyeknek a gyulladásban szerepük van.

Ismert, hogy az NO okozhat neurogén gyulladást az NF- κ B szint emelésével, amely a COX-2 felülszabályozásához is vezethet. Korábban már leírták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők sikeresen alkalmazhatóak a migrénes és a tenziós fejfájások kezelésben. Ezen gyógyszerek a hatásukat a COX-enzimek gátlásán keresztül fejtik ki. Állatkísérletes adatok alapján tudjuk, hogy a COX-2-nek fontos szerepe van az NTG által kiváltott trigeminális aktivációban, ill. szenzitizációban. Az indometacin (nem szelektív COX gátló) és az NS398 (szelektív COX-2 gátló) előkezelés alkalmas az NTG által okozott c-Fos, nNOS és kalmodulin-függő protein kináz II α expresszió változásokat gátolni TNC-ben. Tassorelli és munkatársai leírták a COX-2 expressziójának emelkedését NTG adása után a hipotalamuszban és az agytörzsben, így az NTG által kiváltott neuronális aktiváció egyik közvetítőjének tartható.

Fontos megemlíteni, hogy az AEA a COX-2 egyik szubsztrátja, amelyből prosztaglandint és etanolamidot képez. Vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy az AEA csökkentette az NTG által megemelt COX-2 expressziót. Azt feltételezzük, hogy ezt egy negatív feedback mechanizmussal tehetné, de az is elképzelhető, hogy az AEA lebontása során keletkező metabolitok alulszabályozták a COX-2 expressziót. Mivel az AEA csökkenti a citokinek által kiváltott folyamatokat és a gyulladós molekulák szintjét, így az sem zárható ki, hogy a gyulladós folyamatokon keresztül szabályozza le a COX-2 expresszióját.

Jelen munkánkban az NTG képes volt csökkenteni a kinurenin-útvonal enzimeinek expresszióját a TNC-ben és a gerincvelő C1-C2-es szakaszán. Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy az enzimek változásának szerepe van a trigeminális aktivációban.

Korábbi vizsgálatok alapján tudjuk, hogy az NO képes a kinurenin-útvonalat befolyásolni. Az NO gátolja az IDO expressziót az enzim aktív kötőhelyéhez kötődve makrofágokban, ill. az IDO aktivitása is alulszabályozható az NO-al csontvelősejtekben. Másrészt a KMO expressziója befolyásolja az NO keletkezését humán HEK293 sejtekben. Emellett, Backhaus és munkatársai tömegspektrometriás vizsgálataikban leírták, hogy direkt kapcsolat van néhány kinurenin metabolit (például: 3-hidrokinurenin és 3-hidroxi-antranilsav) és az NO között.

Fontos megemlítenünk azt is, hogy a kinureninek lényeges szerepet töltenek be az immunrendszer

működésében is. Az IDO, KAT-II, KMO, KYNU enzimek expressziója az interferonok által szabályozott, így tehát a gyulladásos citokinek befolyásolják a kinurenin-útvonalat. Lögters és munkatársai azt találták, hogy a kinurenin-triptofán arány megemelkedett poszttraumás szepszisben szenvedő betegek vérében, ezzel is alátámasztva, hogy a gyulladás befolyásolja a kinurenin-rendszert. Itt fontos újra megjegyeznünk, hogy az NO kiválthat neurogén gyulladást a központi idegrendszerben, amelyet bizonyítanak azok a vizsgálatok, ahol az NTG infúzió gyulladásos folyamatokat indított el humán alanyokban, amely gátolható volt a gyulladáscsökkentő prednizolonnal.

Másrészről, a migrén kialakulása kapcsolatba hozható a glutamáterg rendszer fokozott működésével, mind neurotranszmitter, mind receptoriális szinten. Ez a folyamat párhuzamba állítható az alacsony KYNA szinttel, feltételezve, hogy a magas glutamát szint alacsony KVNA szinttel jár együtt. Emelkedett glutamát szinteket mértek migrénes betegek agy-gerincvelői folyadékában, plazmájában és vérlemezkéiben.

Eredményeink teljes összhangban vannak a humán vizsgálatokkal, ahol krónikus migrénben és cluster fejfájásban szenvedő betegekben megváltozott kinurenin metabolitokat találtak. Csökkent KYNA és L-KYN szintet mértek a betegek szérumában, amely jól illeszkedik abba a teóriába, hogy a megemelkedő glutamát következtében hiperexcitabilitás alakul ki.

Összefoglalva a humán és állatkísérletes eredményeket, azt mondhatjuk, hogy a kinurenin-útvonal alulműködik a fejfájások különböző típusaiban. Ezek az adatok bizonyítják, hogy a glutamát rendszer túlműködésével létrejövő hiperexcitabilitás fontos tényező a migrénes fejfájás létrejöttében szerepet játszó centrális szenzitizációban.

Következtetések

Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy az (i) NTG kezelés képes aktiválni és szenzitizálni a trigeminális rendszert. Továbbá, hogy (ii) az NTG által kiváltott változásokat az AEA kezelés sikeresen csökkentette, amely a kannabinoid rendszer érintettségét mutatja a trigeminális fájdalomban. Ezen kívül (iii) az NTG a kinurenin-útvonal alulműködését okozta, így hathatott a glutamát rendszerre, amelynek lényeges szerepe van a trigeminális aktivációban és szenzitizációban.

Adataink arra engednek következtetni, hogy az endokannabinoid rendszer kiemelt szerepet játszhat a trigeminális szenzitizáció molekuláris mechanizmusaiban, így nagy valószínűséggel befolyásolja a migrén kialakulását. Jelen eredményeink megerősítik, hogy a kinurenin-rendszernek is kiemelt szerepe van a migrénes fejfájás létrejöttében és ennek modulációja lehetséges terápia út lehet a jövőben.

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

I. Nagy-Grócz G, Tar L, Bohár Z, Fejes-Szabó A, Laborc KF, Spekker E, Vécsei L, Párdutz Á.
The modulatory effect of anandamide on nitroglycerin-induced sensitization in the trigeminal system of the rat

Cephalalgia. 2016 Aug;36(9):849-61. doi: 10.1177/0333102415613766.

IF: 3,609

II. Nagy-Grócz G, Laborc KF, Veres G, Bajtai A, Bohár Z, Zádori D, Fejes-Szabó A, Spekker E, Vécsei L, Párdutz Á.

The effect of systemic nitroglycerin administration on the kynurenine pathway in the rat

Frontiers in Neurology. 2017 Jun;8:278. doi: 10.3389/fneur.2017.00278

IF: 3,552 (2016)

A kapcsolódó közlemények impakt faktora: 7,161**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények:**

Nagy-Grócz G, Zádor F, Dvorácskó S, Bohár Z, Benyhe S, Tömböly C, Párdutz Á, Vécsei L.
Interactions between kynurenines and endocannabinoids with special emphasis on migraine

Int. J. Mol. Sci. 2017;18:1617. doi:10.3390/ijms18081617.

IF: 3,226 (2016)

Nagy-Grócz G, Bohár Z, Fejes-Szabó A, Laborc F. K, Spekker E, Tar L, Vécsei L, Párdutz Á.
Nitroglycerin increases serotonin transporter expression in rat spinal cord but anandamide modulated this effect

J Chem Neuroanat. 2017 Jun 15;85:13-20. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.06.002. [Epub ahead of print]

IF: 1,925 (2016)

Tajti J, Szok D, **Nagy-Grócz G**, Tuka B, Petrovics-Balog A, Toldi J, Vécsei L.

Kynurenines and PACAP in migraine: medicinal chemistry and pathogenetic aspects

Curr Med Chem. 2017 Feb 27. doi: 10.2174/0929867324666170227115019. [Epub ahead of print]

IF: 3,249 (2016)

Veres G, Fejes-Szabó A, Zádori D, **Nagy-Grócz G**, László M. A, Bajtai A, Mándity I, Szentirmai M, Bohár Zs, Laborc F. K, Szatmári I, Fülöp F, Vécsei László, Párdutz Á.

A comparative assessment of two kynurenic acid analogs in the formalin model of trigeminal activation: a behavioral, immunohistochemical and pharmacokinetic study

J Neural Transm. 2017 Jan;124(1):99-112. doi: 10.1007/s00702-016-1615-5.

IF: 2,392 (2016)

Bohár Z, **Nagy-Grócz G**, Fejes-Szabó A, Tar L, László AM, Büki A, Szabadi N, Vraukó V, Vécsei L, Párdutz Á.

Diverse effects of Brilliant Blue G administration in models of trigeminal activation in the rat.

J Neural Transm. 2015 Dec;122(12):1621-31.

IF: 2,587

Fejes-Szabó A, Bohár Z, **Nagy-Grócz G**, Vámos E, Tar L, Pődör B, Tajti J, Toldi J, Vécsei L, Párdutz A.

Effect of Probenecid on the Pain-Related Behaviour and Morphological Markers in Orofacial Formalin Test of the Rat.

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015;14(3):350-9.

IF: 2,188

Fejes-Szabó A, Bohár Z, Vámos E, **Nagy-Grócz G**, Tar L, Veres G, Zádori D, Szentirmai M, Tajti J, Szatmári I, Fülöp F, Toldi J, Párdutz Á, Vécsei L.

Pre-treatment with new kynurenic acid amide dose-dependently prevents the nitroglycerine-induced neuronal activation and sensitization in cervical part of trigemino-cervical complex.

J Neural Transm. 2014 Jul;121(7):725-38. doi: 10.1007/s00702-013-1146-2.

IF: 2,402

A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 17,968

Összesített impakt faktor: 25,129