

A CHOLECYSTOKININ ÉS AZ ALARIN HATÁSAI AZ ENERGIAHOMEOSZTÁZIS REGULÁCIÓJÁBAN

Ph.D. dolgozat



Dr. Mikó Alexandra

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika Ph.D., D.Sc.

Programvezető: Prof. Dr. Pintér Erika Ph.D., D.Sc.

Témavezető: Dr. Pétervári Erika Ph.D.

TRANSZLÁCIÓS MEDICINA INTÉZET

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM, ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

Pécs, 2017

1. BEVEZETÉS

A kor előrehaladtával az energia-egyensúly szabályozásának változása a testtömeg és a testösszetétel módosulásához vezethet. A középkorúakban az elhízás és az obezitás komoly népegészségügyi problémát jelent, míg az idősökben az anorexia és ennek következtében az izomvesztés (időskori szarkopénia) elősegítik a cachexia és a törékenység kialakulását [1, 2].

A fent említett a korfüggő testtömegváltozások más emlősökben is megfigyelhetők, ezért ennek hátterében intrinsic szabályozó mechanizmusokat feltételeznek, melyek az egészségtelen életmód következtében az öregedés során kórossá válhatnak [3]. Ezen szabályozási mechanizmusok fontos szerepet játszanak a táplálékfelvételt és az anyagcserét befolyásoló neuropeptidek egyensúlyának eltolódásaiban. Számos neuropeptidről kiderült, hogy befolyásolják energia-egyensúly komponenseit (táplálékfelvétel, metabolikus ráta, testtömeg, testhőmérséklet, stb.) anabolikus (orexigén és hipometabolikus) vagy katabolikus (anorexigén és hipermetabolikus) hatásokat kifejtve [4].

Jelen dolgozat két neuropeptid, a **cholecystokinin (CCK)** és az **alarin** energia-egyensúly szabályozásában betöltött szerepének vizsgálatára irányul.

1.1. Az energiahomesztázis peptiderg regulációja és az öregedés

Az energia-egyensúly magába foglalja egyrészt a maghőmérséklet szabályozását a hőtermelésen (metabolikus ráta, MR) és a hőleadáson (HL) keresztül, másrészt a testtömeg (TT) egyensúlyban tartását a táplálékfelvétel (TF) és a MR szabályozásával, amely egy dinamikus állapotként írható le.

A TF és a MR egyensúlya rövid távon a táplálkozási állapotot (éhséget, jóllakottságot), hosszú távon pedig a tápláltsági állapotot, TT-t határozza meg. A TT-t illetően a TF és a MR koordinált változásokat mutathatnak: az anabolikus anyagok TT-növekedéshez vezetnek a TF fokozásával (orexigén hatás) és a MR csökkentésével (hipometabolizmus, mely általában hipotermiához vezet), míg a katabolikus anyagok fogyáshoz vezetnek a TF csökkentésén (anorexia) és a MR növelésén (hipermetabolizmus, mely általában hipertermiát okoz) keresztül [5]. Amennyiben a MR és HL közötti egyensúly bomlik meg, a maghőmérséklet (core temperature, T_c) változik meg (hipotermia, hipertermia).

Monoton csökkenés helyett az anabolikus és katabolikus regulatórikus peptidek hatásai a korrallal jellemző változásokat mutatnak, melyek a köztük lévő egyensúly eltolódásaihoz vezethetnek. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a centrálisan adott leptin és a melanokortinok akut és krónikus anorexigén hatásai jellemzőes korfüggő változásokat

mutatnak. Erős hatás látható a fiatal felnőtt patkányokban, a középkorúakban csökkent, majd az öregekben újra erősödő hatás figyelhető meg [6-10]. Ezek a változások elősegíthetik a középkorúak elhízását, valamint az idősekben megfigyelhető anorexiát. A tápláltsági állapot és a testösszetétel befolyásolhatja ezen korfüggő hatásváltozásokat.

1.2 Cholecystokinin

A cholecystokinin egy anorexigén bél-agy peptid [11], amely gátolja a TF-t (mind a perifériás, mind a centrális adásmód esetén), valamint a gyomormotilitást és a gyomorsav-termelést, aminek fontos szerepe van az elfogyasztott táplálék továbbításában, emésztésében és a jóllakottságérzés kialakításában [12]. Az utóbbi hatás is mutatja, hogy a CCK ez energiaháztartással kapcsolatos agyi funkciókat is befolyásolni tudja. A biológiailag aktív formája egy oktapeptid (CCK-8), melynek o-szulfatált tirozin reziduuma emlősökben is megtalálható [13].

A CCK receptoroknak két fajtája ismert (1-es és 2-es típus). A perifériás 1-es típusú CCK receptorok (CCK1R) főként az abdominális vagus afferens rostjain figyelhető meg [14, 15]. Az agyban is találtak CCK1 receptorokat, pl. a nucleus tractus solitarii-ban (NTS). Az NTS kapuként szolgál a visceralis afferens jelek felmérésére és integrálására (beleértve a CCK-val kapcsolatos jeleket is).

A 2-es típusú receptorok elsődlegesen a központi idegrendszerben találhatóak [16-19]. Ebből következik, hogy a perifériás adással ellentétben a centrálisan adagolt CCK főként a hypothalamus és más magok CCK2R-ain hat [20]. A CCK2R-k a vagalis afferenseken is expresszálódnak.

A TF nemcsak a felső gasztrointesztinális traktusban, hanem a hypothalamusban is növeli a CCK-termelést [21, 22]. A CCK perifériás adása jóllakottságot okoz a CCK1R-okon hatva [23, 24] patkányban és más állatokban is [25], így az egyszerre elfogyasztott táplálék mennyisége kisebb lesz. A centrális receptorok aktivációjakor is (mind a CCK1R és CCK2R esetében) csökken a TF [15, 24, 26, 27].

A hőszabályozási hatásokat illetően a perifériásan adott CCK farmakológiai dózisban hipotermiát idéz elő [28], feltehetően a vagalis reflexen keresztül, amely hipometabolizmushoz, bőrvazodilatációhoz és ezáltal megemelkedett HL-hoz vezet. Ezt a hatást is CCK1R mediálja.

A centrálisan injektált CCK lázszerű koordinált energetikai hatást fejt ki a CCK2R-okon keresztül: növeli a MR-t, csökkenti a HL-t, így emeli a Tc-t [29], és étvágytalanságot okoz [30]. Később kimutatták, hogy a CCK2R-nak az endotoxinlázban is szerepe van [31].

1.3. Alarin

Az alarin egy 25 aminosavból álló peptid, melyet a C-terminalis alaninról és az N-terminalison elhelyezkedő szerinről neveztek el. A galanin peptidcsalád legújabb tagja, amit először human neuroblasztoma gangliocitáiban írtak le [32]. Az alarin a galanin-like peptide (GALP) mRNS-ének alternatív splicingjával keletkezik, nem mutat affinitást egyik galanin receptorhoz sem, de az alarin saját receptorait még nem fedezték fel [33, 34]. Kimutatták az alarint erek körül és vazóaktív hatását is [33], valamint szerepét a szem keringésének szabályozásában [35]. Emellett növeli a luteinizáló hormon (LH) szekréciónak hím egerekben [36], antidepresszáns [37-39] és antimikrobiális [40] hatással rendelkezik. Az alarin lehetséges szerepe az energiaháztartás szabályozásában a TF, a metabolizmus és a testhőmérséklet szabályozásának agyi régióiban kimutatott immunreaktivitása alapján merült fel egerekben: a nucleus arcuatusban (ARC) a hypothalamus dorsomedialis (DMH) és paraventricularis (PVN) magjaiban, valamint a preopticus areában [41]. Az alarin intracerebroventrikuláris (ICV) injekciója szignifikánsan növelte a neuronális aktiváció markerének, a *c-fos*-nak az expresszióját a hím patkányok különböző agyterületein, többek között a PVN, DMH és az ARC területén. Ezen megfigyelések alapján korábbi *in vivo* tanulmányok felvetették az alarin szerepét a TF szabályozásában: az alarin táplálékfelvételt növelő, orexigén hatását írták le [34, 36, 42, 43]. Habár ez az orexigén hatás relatíve gyenge a legfőbb orexigén hypothalamicus mediátor, a neuropeptid Y (NPY) hatásához képest [34]. Az alarin spontán éjszakai TF-re valamint az éhezést követő újratáplálásra gyakorolt hatását még nem vizsgálták részletesen [34, 43].

Az első 5 aminosav lehet a felelős a peptid TF-t és LH-szekréciónak indukáló hatásáért, mivel ennek a szekvenciának az enzimatis lehasításával nyert, ún. truncated alarin ezeket a hatásokat antagonizálta [43].

Az energiaháztartás többi tényezőjét illetően, az alarin termoregulatórikus hatását is vizsgálták: korábbi kísérletek nem találtak változást sem szabadon mozgó egerek maghőmérsékletében [36, 43], sem szabadon mozgó patkányok oxigénfogyasztásában (az anyagcsere indikátora) az alarin ICV injekcióját követően [42].

2. A KÍSÉRLETEK CÉLJAI

2.1 A CCK szerepe az energiaháztartás szabályozásában

A kor előrehaladtával sz energia-egyensúly változásában két fő trend figyelhető meg: a középkorúak elhízása [44], majd az időseket anorexiája és fogyása [45].

A korábbi tanulmányok alapján, melyek a melanokortin rendszer centrális katabolikus hatásának [6, 8], illetve a perifériás regulátorának, a leptin hatásának korfüggő eltolódásait írták le [9, 10], feltételeztük, hogy a CCK katabolikus hatásai sem lineárisan változnak a korrall. A CCK hatásának feltételezett csökkenése elősegítheti a középkorúak elhízását, majd később felerősödött hatása szerepet játszhat az időskori anorexiában. A CCK-hatás időskori fokozódása a szakirodalomból ismert [11, 46-48], de ez idáig nem vizsgálták a peptid hatását a középkorú korcsoportban. Ismert, hogy a tápláltsági állapot befolyásolja a korábban vizsgált peptidek korfüggő hatásváltozásait [3, 10, 44, 49], így feltételeztük, hogy a kalóriarestrikció vagy a zsírdús diéta befolyásolja a CCK hatásait is.

A kísérleteink céljai az alábbiak voltak:

- 1) megvizsgálni, hogy hozzájárulhatnak-e a centrális CCK hatásai az energiaháztartás korfüggő változásaihoz.
- 2) megvizsgálni, hogy hozzájárulhatnak-e a perifériás CCK hatásai az energiaháztartás korfüggő változásaihoz.
- 3) tesztelni, hogy a CCK hatását a testösszetétel befolyásolja-e.

2.2 Az alarin szerepe az energia-egyensúly szabályozásában

Habár korábban az alarin akut orexigén hatását írták le patkányban és egérben [34, 36, 42], szerepéről az energia-egyensúly komplex szabályozásában, beleértve a termoregulációt is, ismereteink hiányosak.

Korábbi tanulmányok nem találtak változást sem szabadon mozgó egerek maghőmérsékletében [36, 43], sem szabadon mozgó patkányok oxigénfogyasztásában [42] az alarin centrális injekcióját követően. A peptid orexigén hatása, valamint a hypothalamus főbb szabályozó magjaiban való jelenléte miatt először anabolikus, hipometabolikus/hipotermiás hatását feltételeztük. Azonban előzetes kísérleteink eredményei alapján (Izd. konferencia

absztraktunkban [50]) felmerült a lehetőség, hogy az alarin nem anabolikus, hanem katabolikus hatású. Jelen kísérleteinkben az alarin energia-háztartásra gyakorolt komplex hatásait részletesen elemeztük Wistar patkányokban, különös figyelmet szentelve a táplálékfelvételre és a termoregulációra kifejtett hatásainak.

- 1) Először, a jobb laterális agykamrába intracerebroventrikulárisan (ICV) injektált alarin hőszabályozási hatásait kívántuk tisztázni.
- 2) Célunk volt a truncated alarint tesztelése is: hipotézisünk szerint a termoregulációs hatásokat is antagonizálja.
- 3) Tanulmányozni kívántuk az alarin termoregulatórikus hatásának mechanizmusát. Koordinált hipermetabolikus/hipertermiás válasz esetén prosztaglandin-mediált hatást feltételeztünk.
- 4) Amennyiben az alarin hipermetabolikus/hipertermiás hatást vált ki, feltételezhetjük, hogy a korábbiakban leírt tanulmányokkal ellentétben az alarin katabolikus mediátorként hathat, így csökkentheti a spontán, illetve az éhezés által indukált FI-t.

3. MÓDSZEREK

3.1 Kísérleti állatok

A kísérletekhez a Transzlációs Medicina Intézet állatházából származó hím Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat közel semleges hőmérsékletű (22-25 °C) szobában tartottuk, ahol a sötét és világos megvilágítási ciklus 12 óránként váltakozott, az éjszakai (patkányok esetén aktív) periódus 18.00-tól 6.00-ig tartott. Az állatok standard laboratóriumi rágcsálótápot (11 kJ/g) kaptak (kivéve a 24- és 48-órás éhezési periódust), a víz az állatok számára mindig szabadon elérhető volt. A CCK hatásainak vizsgálatára normál tápon tartott (NF, normally fed), különböző korú, 2, 4, 6, 12, 18 és 24 hónapos (NF2, NF4, NF6 és NF12, NF18 és NF24) Wistar patkányokat használtunk, melyek megfeleltethetők rendre a humán juvenilis, fiatal felnőtt, fiatal és idősebb középkorú, idősödő és idős korosztálynak. A kalóriarestrikciós (CR, caloric-restricted) állatcsoportok 2 hónapos koruktól kezdve a standard táp 2/3-át kapták (16 g/nap) vitamin és ásványi anyag kiegészítéssel. Az elhízalt (HF, high-fat) 6 és 12 hónapos állatok 2 hónapos koruktól fogva egy speciális, 60%-os zsírtartalmú tápot (Diet Induced Obesity Rodent Purified Diet, IPS TestDiet®; 21,6 kJ/g) fogyasztottak. Az alarin hatását fiatal felnőtt hím Wistar és Long-Evans állatokon teszteltük, melyek szintén a Transzlációs Medicina Intézet állatházából származtak. A TF-et szabályozó peptidek hatásait 3

hónapos fiatal felnőtt Wistar patkányokon vizsgáljuk, mivel ezek az állatok már befejezték a gyors növekedési periódusukat. Korábbi tanulmányok [42] az alarin TF-re gyakorolt hatását juvenilis (6 hetes) Long-Evans állatokon tesztelték. Ezen állatok nem fejezték még be a gyors növekedést, így módosult táplálékfelvételi hatásokat láthatunk, ezért az alarin hatásait fiatal felnőtt 3 hónapos és juvenilis 6 hetes Wistar és Long-Evans állatokon is megvizsgáltuk.

Az anyagcsere és a maghőmérséklet mérésében résztvevő állatokat előzetesen legalább 1 hétes szoktatás után, egy, a mozgásukat részlegesen korlátozó, súlyuknak megfelelő méretű, henger alakú fémketrecbe helyeztük, melyben az állatok megfordulni nem tudtak, csak kis mértékű helyzetváltoztató mozgásra volt lehetőség.

A kísérletek után eltávolítottuk és megmértük a bal oldali epididymalis és retroperitoneális zsírcsoportokat, az izomzat indikátoraként a musculus tibialis anteriort távolítottuk el az állatokból [51]. Minden testösszetétel-indikátort 100 g TT-re kalkuláltunk.

Kísérleteinket a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Állatkísérletes Etikai Bizottság általános szabályainak megfelelően, hivatalos engedély birtokában (BA 02/2000-11/2011), illetve az Európai Unió állatkísérletes etikai bizottsága vonatkozó direktíváival (European Communities Council, 86/609/EEC) összhangban végeztük.

3.2 Műtétek

A műtét megkezdése előtt az altatást intraperitoneális (IP) ketaminnal és xylazinnal végeztük [78 mg/kg + 13 mg/kg]. Az állatok a fertőzések megelőzése céljából 2 mg Gentamycint kaptak intramuszkuláris injekcióban. Egy 22 gauge méretű rozsdamentes acél kanült helyeztünk be sztereotaxiás műszer segítségével a jobb laterális agykamrába (paraméterek: 1 mm posterior és 1,5 mm jobbra laterálisan a bregmától, 3,5 mm ventrálisan a durától, a Rat Brain Atlas koordinátái alapján [52]). Az IP anyagadás vizsgálatára éterbódítás alatt az állat hasüregébe akutan, a kísérlet előtt egy kanült vezetünk, melyet az állat bőre alatt átvezetve a nyak bőrénél kivezettünk, öltéssel rögzítettünk.

3.3 Alkalmazott anyagok

A CCK-8 oktapeptidet (Bachem) csíramentes fiziológiás sóoldatban (PFS, pyrogen-free saline, kontroll) oldottuk, majd IP 0,5 ml volumenben 5 μ g (4,4 nmol) dózisban adtuk az anorexigén hatás vizsgálatára, vagy a metabolikus kísérleteknél 100 μ g dózisban (88 nmol) 0,1 ml volumenben korábbi tanulmányok alapján ([28]), illetve ICV 500 ng (0,44 nmol) dózisban 5 μ l volumenben injektáltuk az anorexigén és metabolikus tesztekhez.

A dózisfüggés vizsgálatához az alarint (GL Biochem) 0,3, 1, 3 vagy 15 µg dózisban (5 µl volumenben, ICV) adtuk 9.00-kor különböző környezeti hőmérsékleteken. Egy másik kísérletben a full-length alarint (3 µg) a truncated alarinnal (alarin 6-25Cys, 2,5 µg) együtt adtuk a lehetséges antagonistahatás vizsgálatára. A scrambled alarin hatását is teszteltük (3 µg), ami az alarinban megtalálható aminosavakat tartalmazta random sorrendben. A lehetséges perifériás hatásokat vizsgálva a full-length alarint IP is adtuk.

Az alarin hipertermiás hatásának prosztaglandin által mediált lehetséges mechanizmusának vizsgálatára nem szelektív ciklooxygenáz (COX)-gátló indomethacint (Sigma, 2 mg/kg) és a relatíve szelektív COX-2 gátló meloxicámot (Sigma, 1 or 2 mg/kg) alkalmaztuk egy behelyezett kanülön keresztül 30 perccel az alarin injekció előtt.

A TF vizsgálatához pozitív kontrollként a NPY-t (Bachem) alkalmaztuk ICV 5 µg dózisban, 5 µl volumenben adva.

3.4 A termoregulatórikus hatás és a metabolikus ráta mérése

A mérések 09:00 és 15:00 óra között zajlottak, ezen időintervallumban az állatok nem tudtak enni, sem folyadékot fogyasztani. Az Oxymax indirekt kaloriméter anyagcserekamráiban az Oxymax gázanalizátor segítségével mértük, majd elektronikusan feldolgoztuk az oxigénfogyasztást (VO_2), respiratórikus kvóciénst (RQ) és a szén-dioxid termelést (az MR meghatározására). A kísérletek alatt az állatokat egy, a mozgásukat részlegesen korlátozó, henger alakú fémketrecbe helyeztük. Az állatokat ketreccel együtt az anyagcserekamrába helyeztük, ami kontrollált hőmérsékletű vízfürdőbe merült, így biztosítva a standard környezeti hőmérsékletet (T_a , ambient temperature) a kamrában. A melegebb (28 °C) környezetben általában vazodilatáció, míg 25 °C-on vazokonstrikció figyelhető meg, viszonylag állandó farokbőr-hőmérséklet mellett (termoneutralitás koncepció [53]), azonban ezen a hőmérsékleten – a hűvösebb 20 vagy 15 °C-kal ellentétben – a patkányok képesek a bőrvazodilatáció vagy a hőleadás fokozására. Másrészt a termoneutralisnál hűvösebb hőmérsékleten kialakuló hipermetabolizmus lehetővé teszi a lehetséges hipotermiás hatások vizsgálatát. Réz-konstantan termoelemekkel mértük a colon (maghő) és farokbőr hőmérsékletét (T_c és T_s): ezeket a környezeti hőmérsékletet mérő termoelemekkel és a kanülökkel együtt kiveztük a lezárt agyagcserekamrából. A hőmérsékleti adatokat Digi-Sense 12 csatornás Benchtop scanning termométerrel regisztráltuk és elemeztük.

A hőleadás jellemzésére a szakirodalomban használatos heat loss indexet (HLI) alkalmaztuk [54], mely a három monitorozott hőmérséklet összefüggését mutatja: $[HLI = (T_s -$

Ta) / (Tc-Ta)]. Az anyagok beadásához a vizsgálandó anyag oldatával feltöltött 20-25-cm hosszú pp10 műanyag csövet csatlakoztattuk a korábban beépített ICV kanülhöz [29]. Az injekciók során 5 µl PFS-t injektáltunk lassan a cső külső részébe, ily módon az anyagot az állatok megzavarása nélkül adhattuk be.

Az IP injekciók beadásához a kísérlet előtt az állat hasüregébe akutan egy tú lumenén keresztül kanült vezettünk, melyet az állat bőréhez öltéssel rögzítettünk, majd az állatot a mozgásukban részlegesen korlátozó fémketrecbe helyeztük.

3.5 Táplálékfelvétel mérése

Az állatok TF-ét automatizált FeedScale rendszerben vizsgáltuk, amelybe az új környezethez és a portáphoz való hozzászoktatás végett a kísérletek előtt 2 héttel helyeztük be a szabadon mozgó állatokat. Ezt a fajta tápot a patkányok nem tudják elhordani, elrejteni. A rendszer alapja egy számítógéphez kapcsolt digitális mérleg, amely folyamatosan, precízen, automatikusan regisztrálta az elfogyasztott táp tömegét. Az adatokat 10 percnként regisztráltuk, a kumulatív 24-órás TF meghatározásakor 30 percnként mértünk.

Az IP vagy ICV adott CCK anorexigén hatékonyságának mérésére különböző korú és testösszetételű patkányokat (6-8 db csoportonként) használtunk, és mértük a 48-órás éhezést követő 3-órás újratáplálás során kumulatív elfogyasztott táp mennyiségét (100 g TT-re számolva). A kontroll kísérletekben PFS-t használtunk. Különböző korcsoportú 2, 4, 6, 12, 18 és 24 hónapos NF állatokat, egy kalóriarestrikciós csoportot (CR12, korlátlan mennyiségű portáp állt a rendelkezésükre a 3-órás újratáplálásnál), és két csoport elhízalt (HF6 and HF12) patkányt használtunk a kísérletek során.

Az alarin TF-re gyakorolt hatását különböző kísérleti elrendezésekben mértük: 1) az alarint az inaktív nappali periódus elején 09:00-kor adtuk és mértük a 3- és 24-órás kumulatív TF-t, pozitív orexigén kontrollként a NPY-injekciót használva; 2) Az alarint az éjszakai aktív periódus kezdetén 18:00-kor beadva a kumulatív 24-órás TF-t mértük; 3) Az alarin hatását teszteltük 24-órás éhezést követő 3- és 24-órás újratáplálás során, ilyenkor az alarint 09:00-kor adtuk.

3.6 Statisztikai analízis

A kísérleti állatcsoportok mindegyikében legalább 6-8 patkány volt. A statisztikai vizsgálatokat SPSS for Windows 11.0 program segítségével egyutas ANOVA és ismételt méréses ANOVA tesztekkel végeztük, valamint Tukey-féle *post hoc* tesztet alkalmaztunk. A regressziós vizsgálatokhoz a SigmaPlot for Windows 11.0 programot használtuk. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg.

4. EREDMÉNYEK ÉS DISZKUSSZIÓ

4.1 A CCK mint katabolikus peptid hatásai

4.1.1. Eredmények

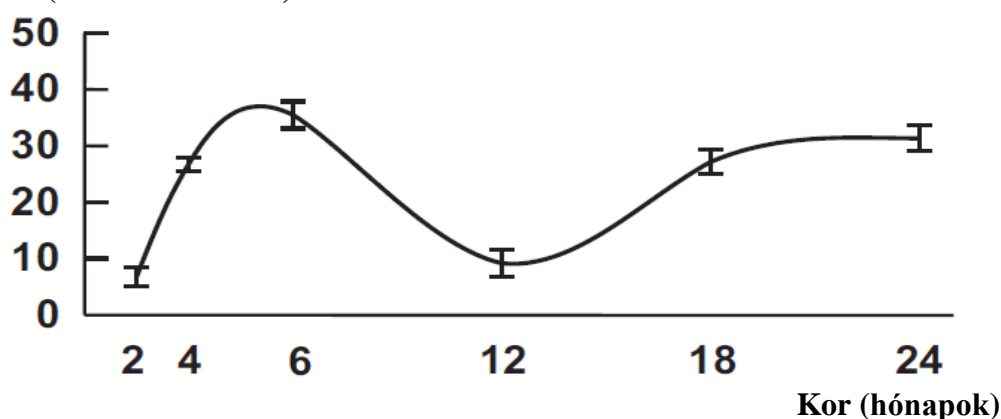
A fiatal felnőtt NF4 patkányok hipotermiás választ adtak az IP farmakológiai dózisu CCK-ra, ami hasonló volt a szakirodalomban leírtakhoz [28]. A hatás vagy a bőr vazodilatációval (termoneutrális hőmérsékleten) vagy az anyagcsere csökkentése révén (hűvös környezeti hőmérsékleten) jött létre. Az ICV injektált CCK hipertermiás hatása fiatal felnőtt NF4 patkányokban hőszabályozási szempontból koordináltnak bizonyult: az oxigénfogyasztás azonnali szignifikáns fokozódását a farokbőr vazokonstriktója (csökkent hőleadás) kísérte.

Az ICV adott CCK metabolikus hatása korfüggő volt. A jellegzetes hipermetabolikus/hipertermiás hatás, amit a NF4 patkányokban láttunk, csökkenést mutatott az NF6 és NF12 csoportban, bár még szignifikánsnak mutatkozott a különbség a PFS-kezelt kontrolljaikhoz képest, ám a kor előrehaladtával a hatás tovább csökkent, a NF18 és NF24 korcsoportokban már nem is volt szignifikáns. A CCK által indukált maghőmérséklet-változás egyedi adatai negatív korrelációt mutatnak a korrallal.

Az IP adott CCK szignifikáns csökkenést eredményezett NF4 patkányokban a 48-órás éhezést követő újratáplálás 3-órás kumulatív TF-értékében. Összehasonlítva a fiatal felnőtt csoportban látott gátló hatással, a legerősebb hatást a 6 hónapos állatokban figyeltük meg. A CCK viszont hatástalannak bizonyult a juvenilis (NF2) és a középkorú (NF12) állatokban. Érdekes módon, az idősebb korcsoportokban (NF18, NF24) az újratáplálás gátlásának mértéke ismét fokozódott és statisztikailag szignifikánssá vált (1. ábra).

Újratáplálás csökkenés

TF (kontroll TF %-a)



1. ábra Az IP adott CCK hatásának korfüggő változása

A testösszetétel változása befolyásolta a CCK hatékonyságának mintázatát. Az obese HF6 állatok már 6 hónaposan rezisztensek voltak a CCK anorexigén hatására, de az anorexigén hatás a HF12 csoportban ismét szignifikánsná vált. Ezzel ellentétben a CR12 csoport az újratáplálás során több táplálékot fogyasztott, mint a korban megfeleltethető kontroll csoport (éhesebbnek tűntek, mint a NF12 csoport), de a CCK majdnem megfelelte az elfogyasztott táp mennyiségét, nem úgy, mint a NF12 csoport esetében.

Az ICV adott CCK nem okozott szignifikáns változást a juvenilis állatok TF-ében, de erős anorexia alakult ki a NF4 és NF6 állatokban (legnagyobb gátlás a NF6 csoportban). A hatás gyengült, de még mindig szignifikáns volt a középkorú NF12 csoportban és – az IP adással ellentétben – tovább csökkent és nem volt szignifikáns az öreg 24 hónapos állatokban, hasonlóan az ICV CCK korral csökkenő metabolikus hatásához.

4.1.2. Diskusszió

Eredményeink alapján a CCK hatékonysága perifériás adás során nem mutat fokozatos csökkenést a kor függvényében, hanem korfüggő fázikusan jelentkező változásokat láttunk az anorexigén hatás tekintetében.

Mind az IP, mind az ICV adott CCK hatástalan volt a juvenilis NF2 állatokban, ami egy extrém erős orexigén tónus jelenlétére utal ebben a korban. A juvenilis állatokban hasonló "rezisztenciát" írtak le az alpha-MSH anorexigén hatásában is – ezt is a magas orexigén tónussal magyarázták, ami speciálisan a gyors növekedés miatt van jelen ebben a korban [6].

Az IP CCK fiatal felnőtt állatokban megfigyelt anorexigén hatása megegyezik a szakirodalomban található adatokkal [55, 56]. A gyomor feszüléséről és nutrienstartalmáról érkező jelek az abdominális afferens vaguson keresztül továbbítódnak [15, 57, 58] az NTS-be, az agytörzsbe és az agy további struktúráiba. Az IP CCK anorexigén hatása a fiatal felnőtt

állatokban inkább az aktuális táplálkozási állapottól és nem a krónikus tápláltsági állapottól függ, mégis a CCK1R hiánya elhízáshoz vezet patkányban [Otsuka Long-Evans Tokushima (OLETF) patkányok], ami a CCK1R hosszú távú szerepét veti fel az energia-háztartás szabályozásában. Ezek a patkányok többet esznek és elhízhatnak, ennek hátterében valószínűleg a jóllakottságérzés hiánya és a magas hypothalamikus NPY-tónus áll [59].

Az agyban elhelyezkedő CCK2R-ok is közvetíthetik az anorexigén hatást. A CCK szintje TF-t követően nő a hypothalamusban [21], valószínűleg a gyomor feszüléséből eredő szignálok miatt, amiket az afferens vagus továbbít. Az ICV vagy különböző hypothalamikus magokba adott exogén CCK számos fajban csökkentette a TF-t [60]. Más tanulmányok szerint a CCK2R knockout egerek többet esznek és elhízhatnak [61] – és magas a hypothalamikus NPY-expressziójuk [62].

Feltételeztük, hogy a fiatal felnőtt kor után a perifériás vagy a centrális CCK hatásai változnak a korrallal, így hozzájárulhatnak az energia-egyensúly korfüggő változásaihoz. A korfüggő hatást korábban számos, az energia-háztartás szabályozásában résztvevő peptid esetében bizonyították. Például az ICV adott alpha-MSH-nak erős anorexigén és TT-csökkentő hatása van a fiatal és az öreg állatokban, azonban a középkorúakban nem [6]. Ezek az aktivitásban bekövetkező változások magyarázhatják az energia-egyensúly két korfüggő anomáliáját, így a korfüggő elhízást és a később, az idős korban kialakuló anorexiát, ami gyakran időskori cahexiához és szarkopéniához vezethet – mindkét anomáliának hosszú távú egészségügyi következményei vannak. Ezzel ellentétben más peptideknél, pl. a NPY, ghrelin és orexin esetében [26] más korfüggő mintázatot figyeltek meg, a hatásuk fokozatos csökkenését, mely a peptid szabályozó szerepének korfüggő csökkenésére utal. Adataink alapján a hatás helyétől függően a CCK-nál mindkét mintázat lehetséges.

Habár az IP injektált CCK csökkentette a fiatal felnőtt patkányok TF-ét (NF4, NF6), ez a CCK-hatás a 12 hónaposokban eltűnt. Később viszont az öreg állatok (NF18, NF24) anorexigén válaszkészsége az IP CCK-ra ismét fokozódott. Eredményeink értékelését limitálhatná, hogy az IP CCK-t egyféle dózisban adtuk (5 µg) (ahelyett, hogy a dózist az állatok TT-ével arányosan változtattuk volna). Azonban a 100 g TT-re normalizált CCK dózisokat tekintve, épp a legnagyobb relatív dózis bizonyult hatástalannak a juvenilisekben, míg a legalacsonyabb relatív dózis csökkentette szignifikánsan a TF-t az öreg NF, vagy a középkorú HF állatokban. Továbbá más kísérletekben, a fiatal felnőtt állatokban az 1 µg-os dózis is szignifikáns és hasonló gátlást váltott ki, mint az 5 µg-os dózis. Azonkívül a különböző felnőtt NF korcsoportok TT-e egymáshoz hasonló volt, miközben ugyanannyi CCK-ra szignifikánsan

különböző választ adtak. Ezen megállapítások alátámasztják következtetésünket, miszerint a középkorúakban látott CCK-rezisztencia nem a dózis elégtelensége, hanem a CCK hatékonyságának csökkenése miatt alakult ki.

Különösen fontos, hogy – a legtöbb human adat alapján – az éhgyomri plazma CCK-szint magasabb az idősokban, mint a fiatal egyénekben [11, 46, 47]. Ez csökkent éhségérzéshez vezet, amit az idősök relatíve alacsony postprandiális CCK-termelése sem változtat meg [47]. Állatkísérletekben is magasabb CCK-szinteket mértek az öreg csoportban: az öreg állatok agymintáiból származó szinaptoszómákban magasabb CCK-tartalmat mértek, mint a fiatal állatokéban, noha a mintákban a stimulált CCK-fel szabadulás kisebb volt [48].

Saját adataink alapján az IP CCK hatékonyságának fent említett korfüggő változásai egyrészt elégtelen jóllakottságérzéshez, túlevéshez és elhízáshoz vezetnek a középkorú állatokban (korfüggő elhízás), másrészt fokozott jóllakottságérzést és időskori anorexiát okoznak az öreg állatokban. Első megközelítésben úgy tűnhet, hogy a CCK jóllakottságérzést okozó hatása inkább a rövid távú és nem hosszú távú TF-szabályozásban vesz részt. Mégis többen is leírták, [14] hogy nem az étkezések számát, hanem a táplálkozás mértékét (az egyszerre elfogyasztott táplálékmennyiséget) csökkenti a peptid, amit idősokban nem kompenzál gyakoribb TF. Ez a CCK aktivitásának vagy hatékonyságának kumulatív hatásaként hozzájárulhat az energia-egyensúly hosszú távú eltolódásához. Az OLETF patkányok elhízásának is ez lehet a magyarázata.

A HF diétával elhízalt patkányok CCK-termeléséről/hatásáról kevés és ellentmondó adatokat olvasni még a fiatal felnőtt patkányokban is. Az ilyen diétás beavatkozások növelik a plazma CCK-koncentrációt patkányban [63]. Mindazonáltal egyidejűleg az exogén CCK különböző hatásai nem szükségszerűen emelkednek meg [64, 65]. Mások a gasztrointesztinális CCK gén- és protein-expressziójának csökkenését írták le [66], valamint a CCK adására csökkent jóllakottságot tapasztaltak [67, 68]. A HF állatmodellekben a korfüggő hatásokkal kapcsolatos CCK-szintváltozásról vagy hatásról nem található releváns információ a szakirodalomban.

A hosszú távú kalóriarestrikció hatását a perifériás CCK expressziójára vagy hatására nem vizsgálták sem fiatal állatban, sem korfüggésben. A korábbi megfigyeléseink alapján a CR többféle szempontból is fokozza a neuropeptidek hatását [51, 69].

Jelen vizsgálatunkban a diétával elhízalt állatokban már 6 hónapos korban (HF6) csökkent a CCK-ra adott válasz, azonos korú normalisan táplált patkányoknál (NF6) látott hatással ellentétben. Ezzel szemben a CR állatokban talán az alacsony plazma CCK-szint miatt a CCK-rezisztencia 12 hónapos korban (CR12) sem jelentkezett, míg a NF középkorú állatok

“rezisztensek” voltak a CCK anorexigén hatására. Az NF állatokban a CCK-érzékenység visszatérését az öregedő és öreg korcsoportban láttuk (NF18-NF24), míg a HF állatokban már a 12 hónapos középkorúakban megfigyeltük. Tehát a kalóriarestrikció késletette, míg az elhízás felgyorsította a CCK-hatás korfüggő változásait.

Mindezekből arra következtethetünk, hogy a perifériás CCK hatásának fontos szerepe van az energia-háztartásban a TF szabályozásán és így közvetetten a tápláltsági állapot meghatározásán keresztül. Ezen hatások a korral szakaszosan változnak és függenek a testösszetételtől.

AZ ICV injektált CCK csökkentette a TF-t a fiatal felnőtt patkányokban, de – az IP adással ellentétben – a peptid hatása a korral egyre gyengébb lett, és a 24 hónaposokban (NF24) gyakorlatilag nem láttunk hatást. Hasonlóan, az ICV CCK-nak nemcsak anorexigén, hanem a hipermetabolikus/hipertermiás hatása is eltűnik a kor előrehaladtával. Ez emlékeztet más neuropeptidek hatásváltozásának mintázatára, pl. NPY, ghrelin, orexin [26]. Tekintettel az idősekre jellemző csökkent metabolikus rátára [70], a centrálisan adott CCK hatásának hiánya arra enged következtetni, hogy a centrális CCK aktivitásnak kisebb szerepe van a metabolikus ráta meghatározásában, legalábbis az idősebb korban, míg az idős állatokban látott anorexigén hatás hiányáról megállapíthatjuk, hogy a korfüggő anorexia valószínűleg független a centrális CCK-aktivitástól.

Az agyi CCK2R-oknak valószínűleg katabolikus szerepük van a fiatal felnőtt állatok energia-egyensúlyában: a CCK2R-dependens postprandiális anorexia és hipermetabolizmusnak az energiabevitelhez való metabolikus adaptációját szolgálhatja, az energia-egyensúly megőrzése érdekében. Idős férfiakban kimutatták, hogy a fiatalokkal ellentétben azonos időtartamú, túlzottan kalóriadús diétát követően azt kevésbé tudták kompenzálni (dysorexia) [71].

A centrális CCK receptorok (CCK2R) részt vehetnek a láz és a betegségviselkedés kialakulásában is [29, 72]. Idősekben kisebb lázreakció figyelhető meg [73].

Eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy a CCK centrális hipertermiás és anorexigén hatásának korfüggő csökkenése hozzájárulhat idősekben a lázreakció csökkenéséhez, a betegségviselkedés megváltozásához és a TF-hez való metabolikus adaptáció elégtelenségéhez.

4.2 Az alarin mint katabolikus peptid hatásai

4.2.1. Eredmények

Az akutan ICV injektált teljes hosszúságú alarin (3 μg) 25 °C-on lassú VO_2 -növekedést váltott ki. Ez a hipermetabolizmus a párhuzamosan fellépő folyamatos farokbőr vazokonstriktióval egy lassú, de szignifikáns Tc-emelkedéshez vezetett, ami az injekciót követő 120. percnél elérte a 0,5 °C-ot, 180. percnél pedig az 1,0 °C-ot.

Az alarin különböző dózissai (1, 3 vagy 15 μg) szignifikáns Tc-emelkedést hoztak létre 25 °C-on, dózisdependencia nélkül. A scrambled alarin hatástalan volt, vele összehasonlítva az alarin hipertermiás hatása szignifikáns volt minden dózissnál. Hűvösebb környezeti hőmérsékleten hasonló Tc-emelkedést láttunk 3 μg alarin adása után, mint amit 25 °C-on (tehát nincs hipotermia/hipometabolizmus).

A vazodilatációs küszöb határán (28 °C) az alarin által indukált kifejezett vazokonstriktió szignifikáns hipertermiás hatással járt együtt. Perifériás injekció esetében a teljes hosszúságú alarin nem okozott sem hipertermiát, sem vazokonstriktiót.

A truncated alarin, amennyiben együtt adtuk ICV a full-length alarinnal (3 μg), eltörölte a full-length alarin hipertermiás hatását. A 6-25Cys alarin tehát antagonistaként hatott.

Az alarin akut ICV injekciója (1, 3 or 15 μg) szignifikáns VO_2 -emelkedést indukált a kontroll állatokhoz képest 25 °C-on. Ez a hipermetabolizmus egyidejűleg farokbőr vazokonstriktióval járt együtt (hőkonzerváció). Ez a koordinált hatás szignifikáns, lázszerű Tc-emelkedéshez vezetett, amely az injekciót követő 180. percben elérte az 1,0 °C-ot. Még ez a magas Tc-emelkedés sem eredményezett kompenzációs vazodilatációt.

A lázszerű hipertermia háttérben vizsgáltuk a prosztaglandin-mediáció lehetőségét. A COX-gátlók hatását 3 μg alarin hipertermiás/hipermetabolikus hatásán teszteltük. Önmagában egyik COX-gátló sem hozott létre termoregulatórikus választ. A nem szelektív COX-gátló indomethacin az ICV alarin injekció előtt 30 perccel, perifériásan adva (2 mg/kg, IP) kivédte az alarin által indukált hipermetabolikus és hipertermiás hatást. A relatíve szelektív COX-2 gátló meloxicam mindkét alkalmazott dózisban (1 mg/kg, 2 mg/kg) az ICV alarin injekció előtt 30 perccel IP beadva csökkentette az alarinra adott hipermetabolikus és hipertermiás választ. Ilyen termoregulatórikus hatás inkább egy katabolikus peptidre jellemző és nem egy anabolikusra, habár korábbi tanulmányok a peptid orexigén hatását írták le.

Az NPY hatásával összevetve teszteltük az alarin potenciális orexigén hatását. Az alarin (1 vagy 3 μg) 09:00 órakor beadva (az inaktív nappali periódus kezdete) nem váltott ki TF-t nem éhezett állatokban. Ezzel szemben az NPY (5 μg , mint pozitív orexigén kontroll) képes

volt TF-t kiváltani ugyanabban az állatcsoportban. A 24-órás kumulatív TF viszont csökkent az alarin beadása után (3 µg dózisonál, de nem 1 µg-nál). Ehhez hasonlóan a centrális NPY-injekció is redukálta a kumulatív 24-órás táplálékfelvételt a rövid orexigén hatása után. Mivel ezek a vizsgálatok meglepő módon az alarin anorexigén hatását igazolták, ezt részletesen, más kísérleti felállásban is megvizsgáltuk.

Az alarin (3 µg) 18:00 órakor adva (az aktív éjszakai periódus kezdete) erősen csökkentette az éjszakai spontán TF-t nem éhezett állatokban, ezt nem követte kompenzáció a következő nap.

Végül az alarint (3 µg) 09:00 órakor, 24-órán keresztül éheztetett állatoknak az újratáplálásuk előtt adva, csökkentette a 180 perc alatt elfogyasztott táp mennyiségét. Ez az anorexia hosszú hatásának bizonyult, ugyanis a 24-órás TF is csökkent ezekben az állatokban.

Eredményeink eltérnek a szakirodalomban olvastottakétól. Mivel azokban a tanulmányokban fiatalabb (6 hetes) Long-Evans patkányokat használtak [42], megvizsgáltuk az alarin hatását hasonlóan fiatal Wistar és Long-Evans patkányokban is, hogy kideríthessük a különbségek okát. Az alarin (0,3 és 3 µg) orexigén hatásának hiányát és az NPY szignifikáns orexigén hatását mindkét patkánytörzsben demonstráltuk.

4.2.2. Diszkusszió

A kísérletek első részében az alarin termoregulatórikus hatását vizsgáltuk. Az alarin egy 25 aminosavból álló peptid, a galanin peptidcsalád legújabb tagja, ami strukturális és funkcionális hasonlóságot mutat a 60 aminosavból álló GALP-hoz [36, 43, 74, 75].

Habár egy korábbi biotelemetriás vizsgálatban nem regisztráltak maghőmérséklet-változást ICV adott alarin hatására szabadon mozgó egerekben [36], és nem mutattak ki változást hasonló alarinadást követően szabadon mozgó felnőtt hím Long-Evans patkányok oxigénfogyasztásában sem (a szabadon mozgó állatok mozgása maga is növelheti a metabolikus rátát) [42], valójában az alarin hőszabályozási hatásait meggyőző vizsgálatokkal még nem elemezték patkányban.

Eredményeink szerint a centrálisan injektált alarin patkányban egy lassú, de szignifikáns hipermetabolikus, hipertermiás választ váltott ki, mely tovább emelkedett a hőleadás csökkentésével. A termoregulatórikus hatás mértéke hasonló különböző dózisok adása esetén és a környezeti hőmérséklet széles skáláján (15-től 28 °C-ig). Hasonlóan a táplálékfelvétel kapcsán megfigyeltekhez [43], az alarin első 5 aminosavának eltávolításával megszűnt a peptid termoregulatórikus hatása, tehát a truncated alarin a hőszabályozási tesztekben is antagonistaként viselkedett.

A centrális hipertermiás hatás hosszú latenciája és a korábbi tanulmányokban leírt, perifériás alarin injekció által kiváltott bőr-vazokonstriktió alapján [33], felmerül a kérdés, hogy vajon az elhúzódó termoregulatórikus hatások háttérében részben, a laterális agykamrába adott peptid szisztémás keringésbe való kerülése és a peptid perifériás hatása áll-e. Azonban a peptid ICV használt dózisa perifériásan, IP adva nem váltott ki termoregulatórikus választ.

Az alarin a GALP-hoz hasonlóan NPY-felszabadulást indukál hypothalamikus mintákban, ami miatt felmerülehet, hogy az alarin TF-re kifejtett hatását is hasonló útvonalon fejtheti ki [34]. Habár nincs meggyőző bizonyíték (pl. NPY antagonistá adásával az alarin hatásának kivédése), az alarin hatásának mechanizmusában az NPY lehetséges szerepét feltételezték. Az alarin termoregulatórikus hatása viszont eltér az NPY-étől hűvös környezeti hőmérsékleten, ahol az akut NPY-injekció akut hipometabolizmust és hipotermiát okoz, amit lassú Tc-emelkedés követ. Másrészt az NPY nem hoz létre vazokonstriktiót hasonló környezeti hőmérsékleteken [76].

Az alarin általunk leírt hőszabályozási hatása valamelyest hasonló a GALP-éhoz. Akut ICV GALP-injekció azonnal emeli a Tc-t és ez 6-8 órán keresztül fennmarad patkányban [77]. Továbbá a GALP is lázszerű hipertermiát vált ki [78], mivel a hipermetabolizmust csökkent hőleadás kíséri [79]. Lawrence és munkatársai a nem szelektív COX-inhibítort, a flurbiprofent alkalmazták IP, ami csökkentette az ICV GALP-injekció Tc-növelő hatását [77], felvetve a prosztaglandinok részvételét a folyamatban. Láz során aktiválódik az arachidonsav kaszkád és végül prosztaglandin E₂ keletkezik. Következésképpen a lázat szelektív vagy nem szelektív COX-gátlókkal csökkenteni tudjuk [80]. Az alarin és a GALP hasonló termoregulatórikus hatása, valamint az alarin által indukált hipertermia késői, lassú megjelenése felvetették a prosztaglandinok, mint mediátorok szerepét az alarin-hipertermiában.

Tanulmányunkban mind a nem szelektív COX-inhibitor indomethacin, mind a relatíve szelektív COX-2 gátló meloxicam csökkentették az alarin hipermetabolikus és hipertermiás hatását, így feltételezhető a peptid hatása a láz kialakulásában. A láz a betegségviselkedés részeként anorexiával együtt jelentkezik [81]. Az alarin lázszerű hatása inkább egy katabolikus (hipermetabolikus és anorexigén), mintsem anabolikus mediátort jellemez.

Az alarin táplálékfelvételi hatásait vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az alarin nem fokozta a nappali TF-t, de csökkentette a 24-órás kumulatív TF-t. Érdekes módon az alarin más kísérletsorozatban is anorexigén jelleget mutatott. A peptid ICV injekciója az éjszakai aktív periódus elején lassan, de erősen csökkentette a spontán éjszakai kumulatív TF-t, a nappali időszakban bekövetkező kompenzáció nélkül. 24 órás éhezést követően, az ICV alarininjekció szignifikánsan csökkentette az újratáplálás során a TF-t, ez az anorexigén hatás 24 órán

keresztül fennállt. Ez a lassú anorexigén hatás egybevethető az alarin termoregulatórikus hatásának dinamikájával. Két korábbi vizsgálat az alarin orexigén hatását írta le patkányban. Ezek közül az egyik 6 hetes Long-Evans patkányokban történt [42]. Azonban a fiatalabb növendék állatok más reakciókat mutathatnak, mint a fiatal felnőtt (3 hónapos) állatok [6]. Kísérleteinkben ugyanaz az alarindózis nem fokozta a TF-t sem 6 hetes Wistar patkányban, sem hasonlóan fiatal Long-Evans patkányban. Az alarinhatás korábbi vizsgálatokban, ill. kísérletünkben megfigyelt különbözőségét a különböző mérési módszerek magyarázhatják. A spontán nappali 180 perces TF mérése során, melyet a speciális FeedScale rendszerben mértük, amely lehetővé teszi az elfogyasztott porállagú rágcsálótáp automatizált mérését kiszóródás nélkül, az elfogyasztott táp 1 g alattinak bizonyult, míg a korábbi tanulmányban [42] ugyanazon körülmények között sokkal nagyobb értéket mértek (3 g körülit 180 perc alatt). Továbbá a detektált TF-beli különbség a kontroll és az alarinnal kezelt csoport között az 1-2 grammos tartományba esett. Egy másik tanulmányban az alarin orexigén hatását csak az első órában írták le hím Wistar patkányban egy nagyon magas dózis alkalmazása során (30 nmol vagy 84,6 µg), itt a peptidet a harmadik agykamrába injektálták. Más dózisok ill. más időpontok vizsgálatánál nem találtak szignifikáns TF-re gyakorolt hatást [34].

Tehát összefoglalva, az alarin egy centrális katabolikus peptidnek tűnik. Az alarin kombinált, párhuzamos anorexigén és lázszerű, prosztaglandin-mediálta hipertermiás/hipermetabolikus hatása alapján feltételezhetjük szerepét a betegségviselkedés kialakulásában.

5. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Mind a perifériásan, mind a centrálisan adott CCK hatásai (anorexigén és a hipermetabolikus is) korfüggő változást mutatnak. A perifériás hatások korfüggő változásai hozzájárulhatnak az energia-egyensúly és ennek következtében a testtömeg korral járó változásaihoz, a középkorúakban elhízáshoz és az idősokban anorexiához. A centrális hatások változása révén csökken a kalóriabevitelhez történő metabolikus kompenzáció (postrandiális hipermetabolizmus), ami az idősokban teljesen eltűnik. A diéta-indukálta obezitás meggyorsíthatja, míg a kalóriarestriktió lelassíthatja a korfüggő folyamatokat.

A CCK energia-háztartásban betöltött szerepének főbb pontjai munkám alapján:

- Mind a perifériás, mind a centrális CCK hatása változik a korral.
- A perifériás anorexigén CCK-hatás csökkent a középkorú és növekedett az öreg patkányokban.
- A perifériás CCK szerepet játszik a középkorúak elhízásának és az idősok anorexiájának kialakulásában.
- A centrális CCK szerepet játszik a postprandiális hipermetabolizmusban.
- A centrális CCK hipertermiás és anorexigén hatásai a korral csökkennek.

Az alarin energia-háztartásban betöltött szerepéről levont főbb következtetéseim munkám alapján:

- Az alarin centrálisan koordinált, lázszerű hipertermiás hatást vált ki patkányban.
- A prosztaglandinszintézis blokkolása csökkenti az alarin termoregulatórikus hatásait.
- Az alarin csökkenti a spontán éjszakai táplálékfelvétel és éhezés indukálta újratáplálás mértékét.
- Az alarin egy katabolikus neuropeptid.
- Az alarin részt vehet a sickness behavior kialakulásában.

6. IRODALOMJEGYZÉK,

1. Petervari, E., et al., *Alterations in the peptidergic regulation of energy balance in the course of aging*. *Curr Protein Pept Sci*, 2011. **12**(4): p. 316-24.
2. Kmiec, Z., et al., *Anorexia of aging*. *Vitam Horm*, 2013. **92**: p. 319-55.
3. Scarpace, P.J. and N. Tumer, *Peripheral and hypothalamic leptin resistance with age-related obesity*. *Physiol Behav*, 2001. **74**(4-5): p. 721-7.
4. Szekely, M., E. Petervari, and M. Balasko, *Thermoregulation, energy balance, regulatory peptides: recent developments*. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010. **2**: p. 1009-46.
5. Szekely, M. and Z. Szelenyi, *Regulation of energy balance by peptides: a review*. *Curr Protein Pept Sci*, 2005. **6**(4): p. 327-353.
6. Petervari, E., et al., *Age-dependence of alpha-MSH-induced anorexia*. *Neuropeptides*, 2010. **44**(4): p. 315-22.
7. Rostas, I., et al., *Age-related alterations in the central thermoregulatory responsiveness to alpha-MSH*. *J Therm Biol*, 2015. **49-50**: p. 9-15.
8. Petervari, E., et al., *Central alpha-MSH infusion in rats: disparate anorexic vs. metabolic changes with aging*. *Regul Pept*, 2011. **166**(1-3): p. 105-11.
9. Rostas, I., et al., *Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity*. *Exp Gerontol*, 2016. **85**: p. 118-127.
10. Petervari, E., et al., *Age versus nutritional state in the development of central leptin resistance*. *Peptides*, 2014. **56**: p. 59-67.
11. MacIntosh, C.G., et al., *Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and insulin concentrations in older and young adults: evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(12): p. 5830-7.
12. Raybould, H.E., *Mechanisms of CCK signaling from gut to brain*. *Curr Opin Pharmacol*, 2007. **7**(6): p. 570-4.
13. Ondetti, M.A., et al., *Synthesis of cholecystokinin-pancreozymin. I. The C-terminal dodecapeptide*. *J Am Chem Soc*, 1970. **92**(1): p. 195-9.
14. Smith, G.P., C. Jerome, and R. Norgren, *Afferent axons in abdominal vagus mediate satiety effect of cholecystokinin in rats*. *Am J Physiol*, 1985. **249**(5 Pt 2): p. R638-41.
15. South, E.H. and R.C. Ritter, *Capsaicin application to central or peripheral vagal fibers attenuates CCK satiety*. *Peptides*, 1988. **9**(3): p. 601-12.
16. Gaudreau, P., et al., *Characterization and visualization of cholecystokinin receptors in rat brain using [³H]pentagastrin*. *Peptides*, 1983. **4**(5): p. 755-62.
17. Hill, D.R., et al., *Detection of CCK receptor subtypes in mammalian brain using highly selective non-peptide antagonists*. In *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS*, by Dourish C.T., Cooper S.J., Iversen S.D., Iversen L.L., Oxford: Oxford University Press, S.57-76. 1992.
18. Corp, E.S., et al., *Characterization of type A and type B CCK receptor binding sites in rat vagus nerve*. *Brain Res*, 1993. **623**(1): p. 161-6.
19. Cheng, C.A., et al., *Central and peripheral effects of CCK receptor antagonists on satiety in dogs*. *Am J Physiol*, 1993. **265**(2 Pt 1): p. G219-23.
20. Mercer, L.D., et al., *Direct visualization of cholecystokinin subtype2 receptors in rat central nervous system using anti-peptide antibodies*. *Neurosci Lett*, 2000. **293**(3): p. 167-70.
21. Schick, R.R., et al., *Sites in the brain at which cholecystokinin octapeptide (CCK-8) acts to suppress feeding in rats: a mapping study*. *Neuropharmacology*, 1990. **29**(2): p. 109-18.

22. Schick, R.R., et al., *Brain regions where cholecystokinin exerts its effect on satiety*. Ann N Y Acad Sci, 1994. **713**: p. 242-54.
23. Della-Fera, M.A. and C.A. Baile, *Cholecystokinin octapeptide: continuous picomole injections into the cerebral ventricles of sheep suppress feeding*. Science, 1979. **206**(4417): p. 471-3.
24. Shiraiishi, T., *CCK as a central satiety factor: behavioral and electrophysiological evidence*. Physiol Behav, 1990. **48**(6): p. 879-85.
25. Moran, T.H. and K.P. Kinzig, *Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004. **286**(2): p. G183-8.
26. Akimoto, S. and K. Miyasaka, *Age-associated changes of appetite-regulating peptides*. Geriatr Gerontol Int, 2010. **10 Suppl 1**: p. S107-19.
27. Hirose, Y., et al., *Cholecystokinin octapeptide analogues suppress food intake via central CCK-A receptors in mice*. Am J Physiol, 1993. **265**(3 Pt 2): p. R481-6.
28. Kapas, L., et al., *Cholecystokinin-octapeptide-induced hypothermia in rats: dose-effect and structure-effect relationships, effect of ambient temperature, pharmacological interactions and tolerance*. Neuropharmacology, 1987. **26**(2-3): p. 131-7.
29. Szelenyi, Z., et al., *Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) injected into a cerebral ventricle induces a fever-like thermoregulatory response mediated by type B CCK-receptors in the rat*. Brain Res, 1994. **638**(1-2): p. 69-77.
30. Gibbs, J., R.C. Young, and G.P. Smith, *Cholecystokinin decreases food intake in rats*. J Comp Physiol Psychol, 1973. **84**(3): p. 488-95.
31. Szekely, M., Z. Szelenyi, and M. Balasko, *Cholecystokinin participates in the mediation of fever*. Pflugers Arch, 1994. **428**(5-6): p. 671-3.
32. Santic, R., et al., *Gangliocytes in neuroblastic tumors express alarin, a novel peptide derived by differential splicing of the galanin-like peptide gene*. J Mol Neurosci, 2006. **29**(2): p. 145-52.
33. Santic, R., et al., *Alarin is a vasoactive peptide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(24): p. 10217-22.
34. Boughton, C.K., et al., *Alarin stimulates food intake and gonadotrophin release in male rats*. Br J Pharmacol, 2010. **161**(3): p. 601-13.
35. SchrodL, F., et al., *Distribution of the regulatory peptide alarin in the eye of various species*. Exp Eye Res, 2013. **106**: p. 74-81.
36. Fraley, G.S., et al., *Effects of alarin on food intake, body weight and luteinizing hormone secretion in male mice*. Neuropeptides, 2012. **46**(2): p. 99-104.
37. Wang, M., et al., *Antidepressant-like effects of alarin produced by activation of TrkB receptor signaling pathways in chronic stress mice*. Behav Brain Res, 2015. **280**: p. 128-40.
38. Zhuang, F., et al., *The antidepressant-like effect of alarin is related to TrkB-mTOR signaling and synaptic plasticity*. Behav Brain Res, 2016. **313**: p. 158-71.
39. Wang, M., et al., *Alarin-induced antidepressant-like effects and their relationship with hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and brain derived neurotrophic factor levels in mice*. Peptides, 2014. **56**: p. 163-72.
40. Wada, A., et al., *Alarin but not its alternative-splicing form, GALP (Galanin-like peptide) has antimicrobial activity*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. **434**(2): p. 223-7.
41. Eberhard, N., et al., *Distribution of alarin immunoreactivity in the mouse brain*. J Mol Neurosci, 2012. **46**(1): p. 18-32.
42. Van Der Kolk, N., et al., *Alarin stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats*. Neuropeptides, 2010. **44**(4): p. 333-40.

43. Fraley, G.S., et al., *Alarin 6-25Cys antagonizes alarin-specific effects on food intake and luteinizing hormone secretion*. *Neuropeptides*, 2013. **47**(1): p. 37-41.
44. Scarpace, P.J., M. Matheny, and E.W. Shek, *Impaired leptin signal transduction with age-related obesity*. *Neuropharmacology*, 2000. **39**(10): p. 1872-9.
45. Chapman, I.M., et al., *The anorexia of ageing*. *Biogerontology*, 2002. **3**(1-2): p. 67-71.
46. Di Francesco, V., et al., *Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. **60**(12): p. 1581-5.
47. Serra-Prat, M., et al., *Effect of age and frailty on ghrelin and cholecystokinin responses to a meal test*. *Am J Clin Nutr*, 2009. **89**(5): p. 1410-7.
48. Ohta, M., et al., *Impaired release of cholecystokinin (CCK) from synaptosomes in old rats*. *Neurosci Lett*, 1995. **198**(3): p. 161-4.
49. Gabriely, I., et al., *Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process?* *Diabetes*, 2002. **51**(10): p. 2951-8.
50. Petervari, E., et al., *Thermoregulatory effects of alarin, Galanin meeting, Neuroscience conference, San Diego*. 2013.
51. Soos, S., et al., *Anorexic vs. metabolic effects of central leptin infusion in rats of various ages and nutritional states*. *J Mol Neurosci*, 2010. **41**(1): p. 97-104.
52. Paxinos, G. and C. Watson, *The rat brain in stereotaxic coordinates, sixth ed*. *Academic, New York*. 2006.
53. Romanovsky, A.A., A.I. Ivanov, and Y.P. Shimansky, *Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality*. *J Appl Physiol* (1985), 2002. **92**(6): p. 2667-79.
54. Romanovsky, A.A., A.I. Ivanov, and M. Szekely, *Neural route of pyrogen signaling to the brain*. *Clin Infect Dis*, 2000. **31 Suppl 5**: p. S162-7.
55. Smith, G. and J. Gibbs, *The satiating effect of cholecystokinin and bombesin-like peptides*. *G. Smith (Ed.)*. 1998, *Satiation: From Gut to Brain*, Oxford University Press, New York, 97-125.
56. Balasko, M., et al., *Anorexic effect of peripheral cholecystokinin (CCK) varies with age and body composition (short communication)*. *Acta Physiol Hung*, 2012. **99**(2): p. 166-72.
57. Blessing, W.W., *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis, (Ch. 7, Eating and metabolism) Oxford University Press, New York*, 323-372. 1997.
58. Berthoud, H.-R., *The caudal brainstem and the control of food intake and energy balance*, *E.M. Stricker, S.C. Woods (Eds.)*, *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Plenum, New York, 195-240. 2004.
59. Bi, S., et al., *Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007. **293**(1): p. R55-63.
60. Blevins, J.E., B.G. Stanley, and R.D. Reidelberger, *Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats*. *Brain Res*, 2000. **860**(1-2): p. 1-10.
61. Clerc, P., et al., *Involvement of cholecystokinin 2 receptor in food intake regulation: hyperphagia and increased fat deposition in cholecystokinin 2 receptor-deficient mice*. *Endocrinology*, 2007. **148**(3): p. 1039-49.
62. Chen, H., S. Kent, and M.J. Morris, *Is the CCK2 receptor essential for normal regulation of body weight and adiposity?* *Eur J Neurosci*, 2006. **24**(5): p. 1427-33.

63. Li, J., W. Ma, and S. Wang, *Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations*. *Regul Pept*, 2011. **171**(1-3): p. 53-7.
64. Little, T.J., et al., *A high-fat diet raises fasting plasma CCK but does not affect upper gut motility, PYY, and ghrelin, or energy intake during CCK-8 infusion in lean men*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008. **294**(1): p. R45-51.
65. How, J.M., et al., *High-fat diet is associated with blunted splanchnic sympathoinhibitory responses to gastric leptin and cholecystokinin: implications for circulatory control*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. **300**(3): p. H961-7.
66. Duca, F.A., et al., *Decreased intestinal nutrient response in diet-induced obese rats: role of gut peptides and nutrient receptors*. *Int J Obes (Lond)*, 2013. **37**(3): p. 375-81.
67. Covasa, M. and R.C. Ritter, *Rats maintained on high-fat diets exhibit reduced satiety in response to CCK and bombesin*. *Peptides*, 1998. **19**(8): p. 1407-15.
68. Torregrossa, A.M. and G.P. Smith, *Two effects of high-fat diets on the satiating potency of cholecystokinin-8*. *Physiol Behav*, 2003. **78**(1): p. 19-25.
69. Soos, S., et al., *Complex catabolic effects of central alpha-MSH infusion in rats of altered nutritional states: differences from leptin*. *J Mol Neurosci*, 2011. **43**(2): p. 209-16.
70. McGandy, R.B., et al., *Nutrient intakes and energy expenditure in men of different ages*. *J Gerontol*, 1966. **21**(4): p. 581-7.
71. Roberts, S.B., et al., *Control of food intake in older men*. *JAMA*, 1994. **272**(20): p. 1601-6.
72. Weiland, T.J., N.J. Voudouris, and S. Kent, *CCK(2) receptor nullification attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behavior*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007. **292**(1): p. R112-23.
73. Buchanan, J.B., E. Peloso, and E. Satinoff, *Thermoregulatory and metabolic changes during fever in young and old rats*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003. **285**(5): p. R1165-9.
74. Eberhard, N., et al., *Distribution of alarinn immunoreactivity in the mouse brain*. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2012. **46**(1): p. 18-32.
75. Webling, K.E., et al., *Galanin receptors and ligands*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012. **3**: p. 146.
76. Szekely, M., et al., *Acute, subacute and chronic effects of central neuropeptide Y on energy balance in rats*. *Neuropeptides*, 2005. **39**(2): p. 103-15.
77. Lawrence, C.B., F.M. Baudoin, and S.M. Luckman, *Centrally administered galanin-like peptide modifies food intake in the rat: a comparison with galanin*. *J Neuroendocrinol*, 2002. **14**(11): p. 853-60.
78. Szekely, M. and Z. Szelenyi, *Endotoxin fever in the rat*. *Acta Physiol Acad Sci Hung*, 1979. **53**(3): p. 265-77.
79. Kageyama, H., et al., *Galanin-like peptide (GALP) facilitates thermogenesis via synthesis of prostaglandin E2 by astrocytes in the periventricular zone of the third ventricle*. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2013. **50**(3): p. 443-52.
80. Harvey, C.A. and A.S. Milton, *Proceedings: Endogenous pyrogen fever, prostaglandin release and prostaglandin synthetase inhibitors*. *J Physiol*, 1975. **250**(1): p. 18P-20P.
81. Johnson, R.W., *The concept of sickness behavior: a brief chronological account of four key discoveries*. *Vet Immunol Immunopathol*, 2002. **87**(3-4): p. 443-50.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Számos embernek tartozom köszönettel, akik nélkül a dolgozatomban prezentált munka nem jöhetett volna létre. Mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Pétervári Erikának szeretném megköszönni éveken át tartó támogatását és segítségét dolgozatom megírásában.

Köszönettel tartozom a kutatócsoport tagjainak, Dr. Balaskó Mártának, prof. Székely Miklósnak és Füredi Nóranak. Sokat profitáltam a velük való diszkussziók során a kutatási témámról. Köszönet illeti a Transzlációs Medicina Intézet Energetikai és Kísérletes Gerontológiai Munkacsoportjának asszisztenseit, Mihálffyné Jech Andreát, Kissné Bóka Adriennét és Gáspárné Koncsecskó Margitot a kísérleti technikák megtanításáért és a kísérletekben nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom továbbá Prof. Barbara Koflernek (Laura Bassi Centre of Expertise – THERAPEP, Gyermekgyógyászati Klinika, Paracelsus Egyetem, Salzburg; Austria) segítségéért, és hogy úttörő munkájával inspirálta alarinnal kapcsolatos munkánkat. Nagyon hálás vagyok a kísérletekhez biztosított alarinért és a származtatott peptid molekuláért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönettel tartozom a barátaimnak, szüleimnek, húgaimnak páromnak és családom többi tagjának a szeretetükért és az éveken át tartó támogatásukért, lelkesítésükért.

PUBLIKÁCIÓK, CITÁLHATÓ ABSZTRAKTOK

A dolgozat alapjául szolgáló publikációk:

Cikkek:

1. Balaskó Márta, Rostás Ildikó, Füredi Nóra, **Mikó Alexandra**, Cséplő Péter, Koncsecsko-Gáspár Margit, Soós Szilvia, Székely Miklós, Pétervári Erika: Age and nutritional state influence the effects of cholecystokinin on energy balance, *Experimental Gerontology*, 48: 11, 2013, 1180–1188 IF: 3.529 (2013)
2. **Mikó Alexandra**, Balla Péter, Tenk Judit, Balaskó Márta, Soós Szilvia, Székely Miklós, Brunner Susanna, Kofler Barbara, Pétervári Erika: Thermoregulatory effect of alarin, a new member of the galanin peptide family, 2014, *Temperature* 1:1, 1–6.
3. **Mikó Alexandra**, Füredi Nóra, Tenk Judit, Rostás Ildikó, Soós Szilvia, Solymár Margit, Székely Miklós, Balaskó Márta, Brunner Susanne, Kofler Barbara, Pétervári Erika: Acute central effects of alarin on the regulation on energy homeostasis, *Neuropeptides*. 2016, S0143-4179(16)30087-7. IF: 2.726

IF: 6.255 a tézissel kapcsolatos publikációkból
Kumulatív IF: 39.687 (citálható absztraktokkal)

Citálható absztraktok

1. **Mikó A**, Füredi N, Rostás I: Regulation of energy balance: the role of cholecystokinin in function of age and nutritional state. *Acta medica marisensis* 61 (S7): 34 (2015)
2. Füredi N, Gebhardt H, **Mikó A**, Soós Sz, Balaskó M, Székely M, Pétervári E : Obesity-induced shift in the age-related alterations of CCK. *OBESITOLOGIA HUNGARICA* 14:(Suppl. 2) p. 51. (2015)
3. **Mikó A**, Kéring P, Füredi N, Soós Sz, Balaskó M, Brunner S, Kofler B, Pétervári E: The potential role of alarin, a novel peptide mediator in body weight regulation *OBESITOLOGIA HUNGARICA* 14:(Suppl. 2) p. 41. (2015)
4. **Mikó A**, Balla P., Aubrecht B., Füredi N., Soós Sz., Székely M., Balaskó M., Brunner S., Kofler B., Pétervári E.: The potential contribution of alarin to the regulation of energy balance in rats, Joint meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society, 27-30 August 2014, Budapest, *Acta Physiologica*, 2014; (211), 697, 127-127
5. Pétervári E., Füredi N., **Mikó A**, Heppeler G., Gáspár-Koncsecskó M., Soós Sz., Székely M., Balaskó M.: Age related disparate shifts in the anorexic and hyperthermic effects of cholecystokinin (CCK): The influence of body composition, The Eleventh International Symposium of Neurobiology and Neuroendocrinology of Aging, Bregenz, 2012. 07.29-08.03. *Experimental Gerontology*, Volume 48, Issue 7, Pages 593-700. (July 2013) IF: 3.911 (2012)
6. Füredi N., **Mikó A**, Heppeler GAI., Szekeres-Solymár M., Balaskó M., Soós S., Székely M., Pétervári E.: Disparate age-associated alterations in cholecystokinin effects on energy homeostasis. Magyar Idegtudományi Társaság IBRO International Workshop Pécs, 2012. 01. 19-21. *CLIN. NEUROSCI./Ideggyógyászati Szemle* 65 (S1): 22 (2012)

Egyéb publikációk

1. Dóra Mosztbacher, Nelli Farkas, Péter Hegyi, Margit Solymár, Gabriella Pár, Judit Bajor, Ákos Szücs, József Czimmer, Katalin Márta, Alexandra Mikó, Zoltán Rumbus, Péter Varjú, Andrea Párniczky: Restoration of energy level in the early phase of acute pediatric pancreatitis. Accepted in *World Journal of Gastroenterology*, IF: 2.787
2. Zoltan Rumbus, Robert Matics, Peter Hegyi, Csaba Zsiboras, Imre Szabo, Anita, Illes, Erika Petervari, Marta Balasko, Katalin Marta, **Alexandra Miko**, Andrea Parniczky, Judit Tenk, Ildiko Rostas, Margit Solymar, Andras Garami: Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: a Meta-Analysis of Clinical Trials, accepted in *PlosOne*, IF: 3.54
3. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, Solymár M, Pétervári E, Czimmer J, Márta K, **Mikó A**, Füredi N, Párniczky A, Zsiborás C, Balaskó M.: In Obesity, HPA Axis Activity Does Not Increase with BMI, but Declines with Aging: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *PLoS One*. 2016 Nov 21;11(11):e0166842. IF: 3.54
4. Zsiborás C, Matics R, Hegyi P, Balaskó M, Pétervári E, Szabó I, Sarlós P, **Mikó A**, Tenk J, Rostás I, Pécsi D, Garami A, Rumbus Z, Huszár O, Solymár M: Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: a meta-analysis of human studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Dec 21:0. doi: 10.1080/10408398.2016.1262324. IF: 5.492
5. Tenk J., Rostás I., Füredi N., **Mikó A**, Soós Sz., Solymár M., Gaszner B., Székely M., Pétervári E., Balaskó M: Acute central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) on energy balance: effects of age and gender, *Peptides*. 2016 Nov;85:63-72. IF: 2.535
6. Tenk J., Rostás I., Füredi N., **Mikó A**, Solymár M., Soós Sz., Gaszner B., Székely M., Pétervári E., Balaskó M.: Age-related changes in central effects of corticotropin-releasing factor (CRF) suggest a role for this mediator in aging anorexia and cachexia, Accepted in *AGE*, IF: 2.5

7. Rostás I., Tenk J., **Mikó A.**, Füredi N., Soós Sz., Solymár M., Lengyel A., Székely M., Pétervári E., Balaskó M.: Age-related changes in acute central leptin effects on energy balance are promoted by obesity, *Exp Gerontol.* 2016;85:118-127. IF: 3.35
8. Nora Füredi, **Alexandra Miko**, Bianka Aubrecht, Balazs Gaszner, Diana Feller, Ildiko Rostas, Judit Tenk, Szilvia Soos, Marta Balasko, Andras Balogh, Marianna Pap, Erika Petervari: Regulatory alteration of energy homeostasis in spontaneously hypertensive rats (SHR). *J Mol Neurosci.* 2016;59(4):521-30. IF: 2.352
9. Rostás Ildikó, Füredi Nóra, Tenk Judit, **Mikó Alexandra**, Solymár Margit, Soós Szilvia, Székely Miklós, Pétervári Erika, Balaskó Márta: Age-related alterations in the central thermoregulatory responsiveness to alpha-MSH, *Journal of Thermal Biology: Environment Evolution and Medicine*, 2015; 49-50:9-15. IF: 1.544
10. Pétervári Erika, Rostás Ildikó, Soós Szilvia, Tenk Judit, **Mikó Alexandra**, Füredi Nóra, Székely Miklós, Balaskó Márta: Age versus nutritional state in the development of leptin resistance, 2014; *Peptides* 56C:59-67 IF: 2.522
11. Nagy Ágnes, Losonczy Hajna, Tóth Orsolya, Kosztolányi Szabolcs, **Mikó Alexandra**, Mózes Réka, Dávid Marianna: Masszív vézés kezelése magas titerű inhibitoros haemophiliás betegnél, szekvenciális áthidaló kezeléssel. *Hematológia-Transzfúziológia*, 2011; 44: 148-151.

Egyéb citálható absztraktok

1. Kéring P, **Mikó A**, Tékus É, Füredi N, Balaskó M, Pétervári E.: Different ways of body composition measurements in rats, *OBESITOLOGIA HUNGARICA* 14:(Suppl. 2) p. 52. (2015)
2. Füredi N., Aubrecht B., Balla P., **Mikó A.**, Soós Sz., Székely M., Balaskó M., Gaszner B., Pétervári E.: The role of the melanocortin system and neuropeptide Y in the regulation of energy homeostasis in SHR rats, Joint meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society, 27-30 August 2014, Budapest, *Acta Physiologica*, 2014; (211), 697, 154-154
3. Rostas I, Tenk J, **Mikó A**, Füredi N: Complex effects of alpha-melanocyte-stimulating-hormone during the course of aging. *Periodicum Biologorum* 115 (S2): 50 (2013), IF: 0.180
4. **Mikó A.**, Füredi N., Párniczky A., Szekeres-Solymár M., Gáspár-Koncsecskó M., Soós S., Pétervári E., Székely M., Balaskó M.: Perinatal capsaicin-desensitization alters energy homeostasis in rats. Magyar Idegtudományi Társaság IBRO International Workshop Pécs, 2012. 01. 19-21. *CLIN. NEUROSCI./ Ideggyógyászati Szemle* 65 (S1): 45 (2012)
5. Balaskó M., Füredi N., **Mikó A.**, Solymár M. Soós Sz. Székely M. Pétervári E.: A hypertonia, az energiaháztartás, illetve a melanocortin rendszer összefüggése patkányban, A Magyar Hipertónia Társaság X. Nemzetközi Továbbképző Kurzusa és XIX. Kongresszusa, 2011.november 30-decebmer 3., *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA* 15 (Suppl. 3): S29 (2011)
6. N. Füredi, **A. Mikó**, A. Párniczky, E. Pétervári and S. Soós (2011): Central melanocortin responsiveness in spontaneously hypertensive rats (SHR). A Magyar Idegtudományi Társaság XIII. Konferenciája, *Frontiers in Neuroscience. Conference Abstract: IBRO International Workshop* 2011.doi:10.3389/conf.fnins.2011.84.00123
7. **Mikó A.**, Füredi N.: Soós S., Balaskó M., Pétervári E., Székely M. (2011): Alteration of energy homeostasis in spontaneously hypertensive rats (SHR). A Magyar Élettani Társaság LXXV. Vándorgyűlése, a Magyar Anatómus Társaság XVI. Kongresszusa, a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Experimentális Szekciója és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság közös tudományos konferenciája, *Acta Physiologica* 2011; Volume 202, Supplement 684:P59, 79-80. IF: 3.09