

A diabétesz mellitusz és a depresszió közös
patofiziológiai útvonalai:
fókuszban a *brain-derived neurotrophic factor*

Doktori tézisek

Lénárt Lilla

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Fekete Andrea, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Hosszúfalusi Nóra, Ph.D, egyetemi docens

Dr. Haris Ágnes, Ph.D, főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Prohászka Zoltán, D.Sc. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Mikics Éva, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Kőkény Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2017

Bevezetés

A diabétesz mellitusz (DM) napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája, mely hatalmas egészségügyi és gazdasági terhet jelent az euroatlanti társadalmak számára. A depresszió szintén világszerte milliókat érintő népbetegség. A két betegség közös előfordulása rontja az életminőséget és csökkenti a várható élettartamot. A depresszió és a DM kialakulásában a közös kóreltani háttér szerepe már régen felvetődött, azonban a pontos patomechanizmus egyelőre nem ismert.

Napjaink kutatásai molekuláris szinten próbálnak tisztább képet adni a két betegség kapcsolatáról. Felvetődik, hogy a háttérben közös immunológiai folyamatok, az oxidatív stresszre adott hasonló válaszok, valamint közös endokrinológiai, neurobiológiai tényezők és agyi strukturális elváltozások állhatnak.

A jellegzetes strukturális elváltozások alapján felmerült a neurotrofinok, főként a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) molekuláris szerepe a komorbiditás kialakulásának háttérében. A BDNF főként a központi és perifériás idegrendszerben termelődik, azonban nem-neurogén szövetekben is kimutatható.

Az összes neurotrofinhoz hasonlóan a BDNF is először prekursor formában szintetizálódik az endoplazmatikus retikulumban (ER), melyből az érett forma proteolitikus hasítás révén alakul ki. Mind a prekursor, mind az érett BDNF biológiailag aktív, azonban ellentétes funkcióval bírnak. A prekursor BDNF a neurotrophin receptor p75-höz (p75Ntr) kapcsolódva apoptotikus útvonalakat indít be és csökkent szinaptikus hatékonyságot idéz elő. Ezzel szemben az érett BDNF a tropomyosin receptor kinase B-n (TrkB) keresztül sejttúlélési szignálokat, axonnövekedést és emelkedett szinaptikus hatékonyságot indukál.

Állatkísérletek és humán vizsgálatok egyaránt megerősítették a BDNF központi szerepét a neuropszichiátriai betegségek kialakulásában. A hippokampusban és a prefrontális régióban lokalizálódó neuronokra élettani körülmények között magas BDNF és

TrkB szint jellemző, mely depresszió során jelentősen csökken. Az antidepresszáns szerek hatásmechanizmusában a TrkB-mediált jelátviteli útvonal kulcsfontosságú, a TrkB agonizmusa idegrendszeri sejtproliferációt előidézve antidepresszáns hatású.

A BDNF upstream szabályozásában egyre jobban előtérbe kerül a Sigma-1 receptor (S1R) szerepe, mely az ER-ben lokalizálódó transzmembrán chaperon fehérje. A S1R overexpressziója vagy agonizmusa megnöveli a receptor chaperon aktivitását és ezáltal közvetlenül elősegíti a prekursor - érett BDNF átalakulást, valamint serkenti az érett BDNF szekrécióját.

A S1R-nak számos endogén (neurosteroidok pl: dehidroepiandrosteron) és farmakológiai szempontból jelentős exogén (neuroleptinek, antidepresszánsok, stb.) liganduma ismert, melyek vagy aktiválják a receptort, vagy antagonistázó hatásúak. Mivel számos szelektív szerotonin visszavétel gátló – pl: fluvoxamin (FLU) vagy szertalin – nagy affinitással kötődik a S1R-hoz, feltételezhető, hogy a S1R is részt vesz ezen antidepresszánsok farmakológiai hatásmechanizmusában.

A cukorbetegségben jelentkező depresszió nem csak a szénhidrátanyagcsere zavarát súlyosbítja, hanem jelentősen növeli a szövődmények gyakoriságát is. A DM következtében kialakuló számos társbetegség közül munkacsoportunk részletesen a vesét érintő szövődeményeket, a diabéteszes nefropátia (DNP) patomechanizmusát és új kezelési lehetőségeit vizsgálja. DNP során mind a szisztémás, mind az intrarenális renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktiválódik, ezért a nemzetközi- és hazai irányelvek alapján a RAAS-gátlók az elsőként választandó terápiás szerek a vesekárosodás progressziójának lassítására.

A közelmúltban igazolódott, hogy az agyban – részben függetlenül a perifériás rendszertől – lokálisan is működik a szisztémás klasszikus RAAS valamennyi elemét tartalmazó agyi RAAS. A vérnyomás szabályozáson kívül az agyi RAAS részt vesz a hőháztartás és a lokomotoros aktivitás szabályozásában, valamint

fontos a memória kialakításában, viselkedési és tanulási folyamatokban is.

Az agyban az angiotenzin II (ANG II) elsődlegesen stresszhormonként funkcionál, lokálisan is termelődik, illetve a vér-agy gáton átjutva a szisztémás keringésből is bekerülhet a központi idegrendszerbe. Az ANG II szintje akut vagy krónikus stresszhatásra megemelkedik és gyulladásozó folyamatokat, valamint a HPA-tengely aktivációját idézi elő, mely depresszió-szerű viselkedést eredményezhet. Állatkísérletes és klinikai vizsgálatok alátámasztják, hogy a lokális agyi RAAS fokozott működése szerepet játszik egyes idegrendszeri kórképek, mint pl. az Alzheimer kór, a Parkinson kór és a depresszió patomechanizmusában.

A RAAS-gátlók pleiotróp (antihipertenzív, nefroprotektív) hatásai a közelmúltban új megvilágításba kerültek. Igazolták, hogy ARB-t vagy ACE-gátlót szedő hipertóniás betegeknél csökken a depresszió és javulnak a kognitív funkciók, emellett kevesebb antidepresszánszt igényelnek, mint azok a betegek, akik vérnyomáscsökkentőként béta-blokkolót szedtek. Ezen klinikai vizsgálatok eredményei felvetették a RAAS-gátlók antidepresszáns tulajdonságát.

Ph.D. munkám során arra kerestem a választ, hogy a cukorbetegségben kialakuló depresszió létrejöttében szerepe lehet-e a S1R-BDNF jelátviteli útvonalnak. Vizsgáltam továbbá, hogy DM szövődményeként létrejövő DNP terápiájában elsődlegesen alkalmazott RAAS-gátló szerek hogyan befolyásolják a depresszió kialakulását és milyen patomechanizmusok állhatnak az antidepresszáns hatások hátterében.

Célkitűzések

1. A S1R agonista hatással rendelkező FLU adása megelőzi-e a DM során kialakuló depressziót?
2. Hogyan befolyásolja a FLU az agyban a S1R - BDNF jelátviteli útvonalat?
3. Hatékonyak-e a DM-hez társuló depresszió megelőzésében a RAAS-gátló szerek?
4. Milyen molekuláris mechanizmusok állhatnak a RAAS-gátlók protektív hatásának hátterében?

Módszerek

1-es típusú diabétesz mellitusz (T1DM) patkánymodell és kezelési csoportok

Két nagy kísérletsorozatot végeztünk: elsőként (I) antidepresszáns FLU, illetve a második kísérletben (II) különböző RAAS-gátló kezeléseket alkalmaztunk. Kísérleteinket 200 ± 15 g súlyú, ivarérett, hím, Wistar patkányokon végeztük. A cukorbetegséget citrátban oldott, egyszeri, nagy dózisú streptozotocin (65 mg/ttkg) intraperitoneális adásával indukáltunk.

DM 5 hetes fennállását követően a patkányokat véletlenszerűen osztottuk be az egyes kezelési csoportokba (n=6-8/csoport); majd 2 hétig *per os* kezeltük a felsorolt szerekkel.

I. Kísérletsorozat: Antidepresszáns FLU-val történő kezelés csoportjai:

1. **Kontroll:** egészséges, izotóniás sóoldat, mint vivőanyag
2. **Diabétesz (D):** diabéteszes állatok, izotóniás sóoldat, mint vivőanyag
3. **D+FLU20:** diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 20 mg/ttkg/nap **fluvoxamin-maleát (FLU)**
4. **D+FLU2:** diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 2 mg/ttkg/nap **FLU**
5. **D+FLU20+NE100:** diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 20 mg/ttkg/nap **FLU** + 1 mg/ttkg/nap **specifikus S1R antagonistá** N,N-dipropil-2-[4-metoxi-3-(2-feniletoksi)-fenil]-etilamin monohidroklorid (**NE100**)
6. **D+FLU2+NE100:** diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 2 mg/ttkg/nap **FLU** + 1 mg/ttkg/nap **NE100**

II. Kísérletsorozat: RAAS-gátló szerekkel történő kezelés csoportjai:

1. **Kontroll:** egészséges, izotóniás sóoldat, mint vivőanyag

2. **Diabétesz (D)**: diabéteszes állatok, izotóniás sóoldat, mint vivőanyag
3. **D+ENA**: diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 40 mg/ttkg/nap angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló **enalapril**
4. **D+RAM**: diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 10 µg/ttkg/nap ACE gátló **ramipril**
5. **D+LOZ**: diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 20 mg/ttkg/nap angiotenzin-receptor blokkoló (ARB) **lozartán**
6. **D+SPI**: diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 50 mg/ttkg/nap non-szelektív aldoszteron antagonistá **spironolakton**
7. **D+EPL**: diabéteszes állatok, izotóniás sóoldatban oldott 50 mg/ttkg/nap szelektív aldoszteron antagonistá **eplerenon**

Kontrollként korban egyeztetett patkányokat használtunk, amelyeket a diabéteszes állatokkal egyidőben naponta kezeltünk izotóniás sóoldattal.

A leölés előtti napon 24 óráig vizeletet gyűjtöttünk. A terminálás során abdominális aortájából vérmintát vettünk, eltávolítottuk az állatok agyát (hippokampuszt és prefrontális régiót elválasztottuk), tímuszát, mellékveséjét és veséjét, megmértük a szervek súlyát.

Mérési módszerek

Viselkedési tesztek

Az állatok lokomotoros aktivitását porond teszttel határoztuk meg a 7-hetes kísérleti periódus vége előtt három nappal. A depresszió-szerű viselkedés megállapítására erőltetett úszás tesztet alkalmaztunk, melynek pre-teszt fázisát a porond tesztet követő napon, míg a teszt fázist a pre-tesztet követő napon végeztük el.

Porond teszt

Az állatokat 100 x 100 x 60 cm nagyságú plexidobozba helyeztük, melynek alja 10 x 10 cm-es négyzetekre fel volt osztva. Viselkedésüket tíz percen keresztül rögzítettük, majd az elemzés során a vonal átlépések számát mértük.

Erőltetett úszás teszt

Az állatokat $24 \pm 1^\circ\text{C}$ -os csapvízzel feltöltött üveghengerbe helyeztük. és pre-tesztnél 15 percig, teszt periódusban 5 percig rögzítettük. A felvételek elemzése során mobilitási (úszás, kapálózás és búvárkodás) és immobilitási (lebegés) paraméterek időszázalékát határoztuk meg.

Vérnyomásmérés

A két hetes RAAS-gátló kezelés megkezdése előtt, illetve a kísérleti periódus végén CODA standard tail-cuff monitoring rendszerrel mértük a szisztolés és diasztolés vérnyomást és a pulzust.

Laboratóriumi paraméterek vizsgálata

A szérumból meghatároztuk a glükóz, fruktózamin, karbamid, kreatinin, kálium, triglicerid, koleszterin, glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz (GOT) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) értékeket. A 24 órás gyűjtött vizeletből mértük a kreatinin, karbamid és glükóz koncentrációját.

Szövettani vizsgálatok

A vese strukturális károsodásának mértékét perjódsav-Schiff (PAS) festett vesemetszeteken értékeltük ki. A fibrózis mértékét fibronektin immunhisztokémiai festéssel határoztuk meg.

Enzimmel kötött immunoszorbens technika (ELISA)

A szérum BDNF és vizelet mikroalbuminúria mennyiségét szendvics ELISA módszerrel határoztuk meg.

RNS expresszió meghatározása

Az agyi *Bdnf*, *Sigmar1*, *Bcl2* és *Bax* mRNS szinteket valós idejű reverz transzkripció polimeráz-láncreakció módszerrel vizsgáltuk. A célfehérjék mRNS expresszióját *Rn18s* háztartási gén hányadosaként határoztuk meg.

Fehérjék mennyiségi meghatározása

Western blot módszerrel mértük a BDNF, p75Ntr, pERK1/2, pCREB, SIR, TrkB fehérjék mennyiségi változását. A denzitometriás értékeket Ponceau festés által kapott összfehérje mennyiségre és belső kontrollra korrigáltuk.

Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést GraphPad 6 Prism szoftverrel végeztük. Normális eloszlás esetén egyutas ANOVA-t és Bonferroni *post hoc* tesztet használtunk. A nem parametrikus adatoknál Kruskal-Wallis és Dunns féle *post hoc* tesztet alkalmaztunk. Az eredményeket átlag \pm SEM formában adtuk meg. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

A FLU hatása a metabolikus paraméterekre

Hét héttel az STZ injekciót követően a DM csoportban emelkedett vércukor- és fruktózamin szinteket mértünk. A magasabb koleszterin és triglicerid szintek a cukorbetegség okozta lipidanyagcsere zavarát igazolták. A diabéteszes patkányok súlynövekedése elmaradt a kontroll csoportétól. A FLU kezelés mindkét dózisban csökkentette a szérum lipid szinteket, a többi vizsgálat paramétert nem változtatta.

A neuroendokrin jellemzők és a szérum BDNF szint változása

Mind a depressziót, mind a cukorbetegséget jellegzetes neuroendokrin szervi elváltozások (tímusz tömegének csökkenése, mellékvese megnagyobbodása) kísérhetik. Kísérleteinkben megnagyobbodott mellékvesét és a tímusz tömegének csökkenését mértük a DM csoportban. Ezeket a paramétereket a FLU kezelés nem befolyásolta.

Ismert, hogy a krónikus stresszállapot, így a depresszió vagy a cukorbetegség hatással van a szérum BDNF mennyiségére is. Kísérleteinkben visszaigazoltuk, hogy DM-ben jelentősen csökken a szérum BDNF szint, amelyet az egyes kezelések nem változtattak.

A FLU mérsékli a DM-indukált depresszió-szerű viselkedést

A DM 7 hetes fennállását követően depressziós tünetegyüttes alakult ki, amit a lebegés időtartamának növekedése jellemzett.

Az antidepresszáns FLU kezelés dóziszfüggően – csak a 20 mg/ttkg dózisével FLU – javította a depresszió-szerű viselkedést. A specifikus 5-HT_{1A} antagonistá NE100 felfüggesztette a FLU jótékony hatását.

A kezelések lokomotoros aktivitásra kifejtett hatását porond teszttel határoztuk meg. Az antidepresszáns kezelés nem eredményezett fizikai állapotjavulást. Mindez bizonyítja, hogy a nagyobb dózisu FLU terápia a fizikai állapot befolyásolása nélkül fejtette ki antidepresszív hatását.

A FLU növeli a BDNF és S1R fehérjeszinteket

A hippokampusz és a prefrontális cortex a depresszió és a cukorbetegség kialakulása során az elsődlegesen érintett agyi területek, ezért a BDNF és S1R fehérje szinteket ezekben az agyi régiókban határoztuk meg. Mivel a 2 mg/ttkg FLU dózis hatástalan volt a depresszió-szerű viselkedés kivédésében, ezért a fehérjeszinteket csak a 20 mg/ttkg dózis esetében vizsgáltuk.

A prekursor és érett BDNF, valamint a S1R mennyisége is lecsökkent a diabéteszes patkányok hippokampuszában és prefrontális régiójában. FLU kezelés hatására mindegyik vizsgált fehérje mennyisége emelkedett, a növekedést a S1R antagonistá felfüggesztette.

A DM és a FLU nem befolyásolja a Bdnf és Sigmar1 mRNS expresszióját

A Bdnf és a Sigmar1 mRNS expresszióját, sem a DM, sem a kezelések nem változtatták a vizsgált agyi régiókban.

A RAAS-gátló szerek non-depresszor dózisának igazolása

A RAAS-gátlók dózisait korábbi kísérleteink és irodalmi adatok alapján úgy választottuk meg, hogy antihipertenzív tulajdonságuktól függetlenül gátolják a RAAS megfelelő elemeinek expresszióját, illetve aktivitását.

A cukorbeteg állatok vérnyomása a vizsgálati periódus alatt egyik kezelési csoportban sem változott.

A RAAS-gátló szerek hatása a metabolikus paraméterekre

A II. kísérletsorozatban az I. sorozathoz hasonló metabolikus elváltozásokat figyeltünk meg a cukorbeteg csoportban a 7 hetes periódus végén: csökkent a testsúly, emelkedett a szérum vércukor, fruktózamin és lipid-szint. A RAAS-gátlók közül az enalapril és az eplerenon gátolta az állatok súlyvesztését. A lipid metabolizmus javításában az enalapril és az aldosteron antagonisták bizonyultak hatékonynak.

A RAAS-gátló szerek javították a veseműködést

A vizsgálati periódus végére a diabéteszes állatokban DNP-re jellemző funkcionális eltérések jelentkeztek: növekedett a vese/testtömeg arány, nőtt a szérum kreatinin és urea nitrogén szint, fokozódott a glükózürítés és a mikroalbuminúria, valamint csökkent a kreatinin-clearance.

A RAAS-gátlók mérsékeltek a vese hipertrófiát, csökkentették a glükózürítést, valamint javították az urea nitrogén és kreatinin clearance paramétereket.

A RAAS-gátló szerek mérsékeltek a DNP-re jellemző strukturális és fibrotikus elváltozásokat

A vesében a mezangiális mátrix expansió mértékét PAS festett metszeteken határoztuk meg. DM-ben beszűkült kapilláris lument és erőteljes mezangiális mátrix felszaporodást tapasztaltunk. Az összes RAAS-gátló csökkentette a DM-indukálta mezangiális mátrix kiterjedését, ezáltal a glomerulusok károsodását.

Fibrózis során felszaporodik az extracelluláris mátrix, melynek egyik fő komponense a fibronectin. A diabéteszes állatokban nagyfokú fibronectin festődést detektáltunk a glomerulusokban,

illetve kisebb mennyiségben a tubulointersticiális régióban. A RAAS-gátló kezelések a fibronektin felszaporodást jelentősen csökkentették.

A neuroendokrin jellemzők és a szérumban a BDNF szint változása

Az I. kísérletsorozatot visszaigazolván, a II. kísérletsorozatban is hasonló neuroendokrin elváltozásokat tapasztaltunk a DM csoportban: a mellékvese relatív tömege nőtt, a timusz tömege pedig csökkent a kontroll állatokhoz képest. A RAAS-gátlók nem befolyásolták a timusz tömegét. Az ACE-gátló enalapril és ramipril, valamint ARB lozartán hatására nem változott, az aldoszteron antagonistá eplerenon és spironolakton hatására azonban nőtt a mellékvese tömege.

Hasonlóan I. kísérletsorozatunkhoz a szérumban a BDNF szint lecsökkent cukorbeteg állatokban, melyet a RAAS-gátló kezelések nem befolyásoltak.

A RAAS-gátló szerek javítják a DM-indukálta depresszió-szerű viselkedést

Az összes RAAS-gátló kezelés megnövelte a DM hatására csökkent mobilitás időszázalékát, mely a RAAS-gátlók antidepresszáns-szerű hatását igazolta. Az egyes mobilitási paraméterek külön-külön vizsgálva is javuló tendenciát mutattak mindegyik RAAS-gátló kezelés hatására, az ACE-gátló enalapril és ramipril szignifikánsan javította az úszási paramétert.

A RAAS-gátló kezelések nem eredményeztek jobb fizikai állapotot.

A RAAS-gátló szerek hatása az agyi prekursor és érett BDNF szint változásaira T1DM állatmodellben

A diabéteszes állatok hippocampuszában mind a prekursor, mind az érett BDNF szintje csökkent. A RAAS-gátló kezelések

megakadályozták a BDNF szint csökkenését, sőt kompenzatorikus növekedést eredményeztek (kivéve az aldoszteron-antagonisták).

A RAAS-gátlók fokozzák az agyi TrkB - ERK - CREB - Bcl2 szignalizációs útvonalat T1DM állatmodellben

Kísérletünkben az érett BDNF forma receptorának, a TrkB-nek mennyisége DM hatására lecsökkent. Ezzel párhuzamosan az általa aktivált jelátviteli útvonal főbb fehérjéinek, az ERK1/2 és CREB foszforilált formájának mennyisége is alacsonyabb volt cukorbeteg állatokban.

A RAAS-gátlók – a ramipril kivételével – növelték a receptor mennyiségét és emelték a foszforilált ERK1/2 és CREB szintjét.

Az anti-apoptotikus *Bcl2* mRNS expressziója a cukorbeteg patkányok hippokampuszában csökkent, melyet a RAAS-gátlók megnöveltek.

A RAAS-gátlók nem befolyásolják az agyi p75Ntr - JNK - Bax szignalizációs útvonalat T1DM állatmodellben

A prekursor BDNF jelátviteli útjának másik ága a p75Ntr - JNK - Bax szignalizációs útvonal. Méréseink alapján sem a DM sem a RAAS-gátlók nem befolyásolták a p75Ntr és a foszforilált JNK mennyiségét a hippokampuszban. Ezzel párhuzamosan a pro-apoptotikus *Bax* mRNS expressziója sem változott az egyes csoportokban. Tehát eredményeink alapján a prekursor forma jelátviteli útvonala ebben a kísérleti felállásban nem aktiválódik.

Következtetések

1. Igazoltuk, hogy az antidepresszáns FLU kezelés dózisfüggő módon mérsékli a T1DM során kialakuló depressziót.
2. Kimutattuk, hogy a S1R - BDNF jelátviteli útvonal részt vesz a T1DM-indukálta depresszió patomechanizmusában. A S1R agonista kezelés fokozza a T1DM során csökkent BDNF szintet a depresszió kialakulásáért felelős agyi régiókban, a hippokampuszban és a prefrontális kortextben.
3. Elsőként mutattuk ki, hogy az ARB-k mellett az ACE-gátlókkal és aldoszteron antagonistákkal végzett hosszútávú, non-depresszor dózisu kezelés is antidepresszáns hatású a T1DM indukálta depresszióban.
4. A BDNF - TrkB - CREB jelátviteli útvonal kulcsfontosságú a T1DM-hez társuló depresszió patomechanizmusában és a RAAS-gátlók antidepresszáns hatásának kialakításában az idegsejtek túlélésének segítése révén.
5. Az éretlen BDNF - p75Ntr által indukált pro-apoptotikus szignalizáció nem vesz részt a T1DM-hez társuló depresszió kialakulásában és a RAAS-gátlók antidepresszív hatásmechanizmusában.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Lenart L**, Hodrea J, Hosszu A, Koszegi S, Zelena D, Balogh D, Szkibinszkij E, Veres-Szekely A, Wagner L, Vannay A, Szabo AJ, Fekete A. The role of sigma-1 receptor and brain-derived neurotrophic factor in the development of diabetes and comorbid depression in streptozotocin-induced diabetic rats. PSYCHOPHARMACOLOGY 234: pp. 1-10. (2016). **IF: 3,54**
2. Gellai Renata, Hodrea Judit, **Lenart Lilla**, Hosszu Adam, Kőszegi Sandor, Balogh Dora, Ver Agota, Banki Nora F, Fülöp Norbert, Molnar Agnes, Wagner Laszlo, Vannay Adam, Szabo J Attila, Fekete Andrea. The role of O-linked N-acetylglucosamine modification in diabetic nephropathy. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: RENAL PHYSIOLOGY In press: p. In press. (2016). **IF: 3,39**
3. Hodrea Judit, **Lénárt Lilla**, Gellai Renáta, Kőszegi Sándor, Wagner László, Bánki N Fanni, Vér Ágota, Vannay Ádám, Tulassay Tivadar, Fekete Andrea. A diabeteshez társuló depresszió patomechanizmusa. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 66:(4) pp. 198-203. (2013)
4. Bánki Nóra Fanni, Kőszegi Sándor, Wagner László, **Lénárt Lilla**, Varga Dóra, Gellai Renáta, Hodrea Judit, Vér Ágota, Szabó J Attila, Tulassay Tivadar, Fekete Andrea. Új terápiás támpontok a diabéteszes nephropathia kezelésében: a renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer és a Na/K ATP-áz szerepe. GYERMEKGYÓGYÁSZAT 64:(2) pp. 70-73. (2013)
5. Banki N F, Ver A, Wagner L J, Vannay A, Degrell P, Prokai A, Gellai R, **Lenart L**, Szakal D -N, Kenesei E, Rosta K, Reusz G,

Szabo A J, Tulassay T, Baylis C, Fekete A. Aldosterone antagonists in monotherapy are protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. PLOS ONE 7:(6) Paper e39938. 8 p. (2012). **IF: 3,73**

Más témában megjelent publikációk

1. Hosszu A, Antal Z, **Lenart L**, Hodrea J, Koszegi S, Balogh DB, Banki NF, Wagner L, Denes A, Hamar P, Degrell P, Vannay A, Szabo AJ, Fekete A. Sigma1-Receptor Agonism Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY in: p. press. (2016). **IF: 8,491**
2. Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, **Lenart L**, Lesch B, Nagy ZZ, Fekete A, Recsan Z. Stromal Cell-Derived Factor 1 Polymorphism in Retinal Vein Occlusion. PLOS ONE 11:(11) Paper e0166544. 11 p. (2016). **IF: 3,057**
3. Nemcsik J, Laszlo A, **Lenart L**, Eorsi D, Torzsa P, Korosi B, Cseprekal O, Tisler A, Tabak A, Gonda X, Rihmer Z, Hodrea J, Nemcsik-Bencze Z, Fekete A. Hyperthymic affective temperament and hypertension are independent determinants of serum brain-derived neurotrophic factor level. ANNALS OF GENERAL PSYCHIATRY 15: Paper 17. 7 p. (2016). **IF: 1,411**
4. Laszlo A, Babos L, Kis-Igari Z, Palfy A, Torzsa P, Eory A, Kalabay L, Gonda X, Rihmer Z, Cseprekal O, Tisler A, Hodrea J, **Lenart L**, Fekete A, Nemcsik J. Identification of hypertensive patients with dominant affective temperaments might improve the psychopathological and cardiovascular risk stratification: a pilot, case-control study. ANNALS OF GENERAL PSYCHIATRY 14: Paper 33. 8 p. (2015). **IF: 1,411**

Köszönetnyilvánítás

Rendkívüli hálával tartozom témavezetőmnek Dr. Fekete Andreának az évek során nyújtott fáradhatatlan segítségéért. Köszönöm a belém vetett bizalmát, a tanításomra fordított idejét és nem utolsó sorban azt a szemléletformálást, amit tőle kaptam.

Köszönettel tartozom Szabó Attila és Tulassay Tivadar professzor uraknak a lehetőségért, hogy Ph.D. munkámat az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában végezhettem.

Nagyon köszönöm laborunk „senior” kutatóinak, Hodrea Juditnak, Vannay Ádámnak, Wagner Lászlónak, hogy szakértő tanácsaikkal mindvégig segítették a munkámat a tudományos kutatás és a publikálás területén.

Külön köszönettel tartozom a „Lendület” munkacsoport tagjainak: Hosszú Ádámnak, Balogh Dórának, Szkibinszkij Edgárnak, Kőszegi Sándornak és Gellai Renátának a kísérletek tervezésében és kivitelezésében nyújtott segítségükért, hogy egymást támogatva, baráti légkörben dolgozhattunk a mindennapi munkám során.

Ezúton is köszönet illeti kollaborációs partnereinket: Mikics Évát, Zelena Dórát és Dénes Ádámot a Kísérleti Orvostudományi Intézetből a viselkedési tesztek, illetve a neurobiológiai mérések kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

Nagyon köszönöm Bernáth Máriának a kísérletek technikai kivitelezése során nyújtott segítségét és baráti támogatását.

Köszönöm a MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatólaboratórium valamennyi dolgozójának, hogy a napi szinten felmerülő kérdések, nehézségek megoldásában segítettek. Köszönöm, hogy motiváló és barátságos légkört teremtettek a laborban.

Végül, de nem utolsó sorban mérheterlen hálával tartozom családomnak önzetlen támogatásukért, pótolhatatlan segítségükért, aggódó gondoskodásukért és véget nem érő biztatásukért.