Fotoreceptorok és ektópikus fotoreceptorok vizsgálata in vivo, in vitro és patológiás körülmények között

Doktori tézisek

Szabó Klaudia

Semmelweis Egyetem
Molekuláris orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető:	Dr. Lukáts Ákos, M.D., Ph.D.
Hivatalos bírálók:	Dr. Récsán Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi docens Dr. Módis László, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Benyó Zoltán, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Madarász Emília, D.Sc., csop.vezető kutató Dr. Alpár Alán, D.Sc., egyetemi docens

Budapest
2018

1. Bevezetés

Az emlős retina szerkezete szabályosan rendezett, emiatt az idegtudományi kutatások széles körben alkalmazott modellje. A neurális retina sejttesteket és nyúlványokat tartalmazó, egymástól jól elkülönülő rétegeket foglal magában. A fény felfogása és idegingerületté való alakítása a fotoreceptorok feladata. A fényérzékeny pigmenteknek helyet adó részük a kültag, amelyeket a pigmenthám nyúlványai vesznek körül. A fotoreceptorok sejttestjei a külső magvas rétegben (ONL) kapnak helyet, szinapszisaik a külső plexiform rétegben (OPL) formálódnak a bipoláris és horizontális sejtekkel. A belső magvas réteg (INL) tartalmazza a bipoláris, horizontális, amakrin valamint Müller sejtek perikarionjait. Ezután következik a belső plexiform réteg (IPL), ahol a bipoláris és amakrin sejtek szinapszisai helyezkednek el. A szinaptikus réteg után a ganglion sejtek rétege (GCL) következik. A ganglion sejtek axonjai az optikus rostok rétegében (NFL) szedődnek össze, és mint látóideg (NO) haladnak tovább a magasabb agyi központok felé. További két réteg jön létre a retinában található egyik glia típus, a Müller glia végtalpainak kapcsolódásával. A fotoreceptorok beltagja és a külső magvas réteg között egy külső (OLM) és az NFL réteg alatt egy belső (ILM) határhártyát hoznak létre. Előfordulhat, hogy bizonyos retinális neuronok típusuknak nem megfelelő rétegbe kerülnek fejlődésük során. Számos ilyen sejttípust azonosítottak már a retinában, tanulmányozásuk során pedig az eltévedtnek hitt sejtekről gyakran kiderült, hogy valójában meghatározott funkcióval rendelkeznek és ezért kerültek a számunkra ektópikusnak vélt pozícióba. Ilyenek például a displaced amakrin sejtek egy populációját alkotó, irány szenzitivitás kialakításáért felelős starburst amakrin sejtek. A sejtek a GCL-ben lokalizálódnak és az IPL

ON alrétegében szinaptizálnak. Ismeretes továbbá, hogy léteznek további ektópikusan elhelyezkedő, fotopigmentet expresszáló sejtek is. A melanopszin tartalmú ganglion sejteken kívül S- és M/L-opszint, illetve rodopszint expresszáló sejteket is felfedeztek már rágcsáló retina GCL rétegében, karakterizálásuk során pedig kiderült, hogy további fototranszdukcióhoz szükséges fehérjéket is expresszálhatnak. A populációk funkcióját jelenleg még nem ismerjük. Saját fejlődéstani kutatásaim során is egy ilyen „eltévedt", rodopszin fotopigmentet tartalmazó sejtpopulációra (misplaced rhodopsin positive cell, MRC) figyeltem fel a rágcsáló retina organotipikus tenyésztése közben. A retina belső rétegeiben (INL és GCL) elhelyezkedő sejtek részletes karakterizálását különböző rágcsáló fajok retinájában folytattam.

A fejlődéstani kísérletek mellett a fotoreceptorokat más aspektusból, patológiás körülmények között is vizsgáltam. A fotoreceptorok változásainak, esetleges degenerációjának feltárására a 2-es típusú diabétesz (T2D) állatkísérletes modellje szolgált. A diabetes mellitus korunk civilizációs betegsége, egy olyan szisztémás kórkép, amely a szervezet egészére kihat. A kórkép szemészeti szövődménye a diabéteszes retinopátia, amelyet a szem vaszkuláris elemeinek károsodása alapján diagnosztizálnak. A szakirodalomban elérhető publikációk többsége is a vaszkuláris elváltozásokat tárgyalja. Ismert azonban, hogy már jóval az ezt megelőző időszakban is felléphetnek a látást érintő funkcionális elváltozások, amelyek a retina károsodására utalhatnak. Színlátászavart, a kontrasztérzékenység csökkenését, illetve világos és sötétadaptált látásban bekövetkező elektrofiziológiai elváltozásokat is publikáltak. Korábbi kutatómunkáink során 1-es típusú diabéteszes állatmodellben a fotoreceptorok és a pigmenthám károsodására utaló jeleket találtunk, a vaszkuláris elváltozásokat megelőzően. Mivel a

betegek többsége 2-es típusú cukorbetegségben szenved, a fotoreceptorok érintettségét egy genetikai mutációk sorozatával létrejött T2D állatmodell, a Zucker Diabetic Fatty (ZDF) patkány retináján vizsgáltam korai diabéteszben. A korábbi, 1-es típusú diabéteszes állatmodellben folytatott vizsgálataink pedig lehetőséget nyújtottak arra, hogy a fotoreceptorok és a pigmenthám degenerációs mintázatát összehasonlítsuk a különböző típusokban és elemezzük a betegségek kórlefolyásának figyelembe vételével.

2. Célkitűzés

Az MRC populáció sejtjeit tekintve csak szűkösen állnak rendelkezésünkre irodalmi adatok. Célul tűztem ki, hogy ezt a sejtpopulációt elsőként karakterizáljam rágcsáló retinában kvantitatív és kvalitatív szempontok alapján:

- a retina fejlődése során mikor jelennek meg az ektópikus rodopszin pozitív sejtek, meddig maradnak fenn és mikor detektálhatóak utoljára,
- tartalmaznak-e további opszin típusokat, fototranszdukciós kaszkád elemeket, illetve létesítenek-e szinaptikus kapcsolatokat,
- expresszálnak-e más, a retinára specifikus markereket,
- mi a sorsa a sejteknek a retinában és
- megfigyelhetők-e felnőtt retinában is?

Vizsgálataink másik csapásirányában a fotoreceptor sejtek változásait vizsgáltuk egy olyan rágcsáló fajban, amely bizonyítottan jól modellezi korunk egyik súlyos népbetegségét, a 2-es típusú diabetes mellitust. Kérdésünk arra irányult, hogy

- változik-e az állatok retinájának vastagsága,
- apoptotizálnak-e a fotoreceptor sejtek,
- hogyan változik a fotoreceptor sejtek morfológiája,
- változik-e a fotoreceptorok opszintartalma és a fototranszdukciós kaszkád fehérjék expressziója és
- miként alakul a csap- és a pálcikahüvely morfológiája
- van-e különbség a fotoreceptorok és más retinális sejtek degenerációs mintázatában, 1-es típusú diabétesz (T1D) modellünkkel összehasonlítva?

3. Módszerek

3.1. Fejlődéstani kísérletek

Kísérleteinket a különböző rágcsáló állatfajok (Sprague-Dawley patkány, C57bl egér, szíriai aranyhörcsög és szibériai törpehörcsög) bevonásával a következő életkorokban végeztük: P4, P7, P10, P14, P18, P21, P24 és P28 korokban patkány esetén, P7, P10, P14 a többi faj esetén (P0=a születés napja). A szemeket enukleáltuk és szemserleg preparátumot készítettünk: a szaruhártyát az ora serrata mentén körbevágtuk, a lencsét és az üvegtestet eltávolítottuk. A szemserlegeket fixáltuk, majd krioprotekciót követően beágyaztuk és fagyasztva metszettük.

3.2. In vitro, organotipikus retinatenyészetek

A retinatenyésztést P0-P4 patkány retinából készítettük. A szemekről az ínhártyát és érhártyát, a lencsét és üvegtestet eltávolítottuk, de a pigmenthám a retinán maradt. A retinákat szemipermeábilis tenyésztő membránra terítettük ki. A membránt steril plate-be helyeztük és a membrán alatti teret tenyésztői táppal töltöttük meg. A tenyészeteket 5% CO_2-dal és 100% páratartalommal dúsított termosztátban, két hétig tartottuk fenn. A retinákból fixálást és beágyazást követően fagyasztva, 10-20 μm vastag metszeteket készítettünk.

3.3. A T2D állatmodell

A diabéteszes és a ZDF lean kontroll állatokat tartását hathetes kortól standard laboratóriumi körülmények között a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Dr. Radovits Tamás által vezetett Kísérleti Kutató Laboratóriuma végezte. Az állatok táplálása speciális diétával történt (Purina 5008), vizet ad libitum kaptak. Vércukorszintjük ellenőrzésére a farok vénából vett vérből, öthetente került sor. Az eutanáziát az állatok 32. hetes korában végezték. Enukleációt követően a beágyazást és fagyasztva metszést kutatócsoportunk végezte el.

3.4. Immunhisztokémiai és lektinhisztokémiai vizsgálati módszerek

A metszeteket monoklonális/poliklonális primer antitesttel egy éjszakán át inkubáltuk. A bekötődött primer antitesteket fajspecifikus Alexa-konjugált szekunder antitesttel tettük láthatóvá. A lektineket biotinilált változatban használtuk, a metszeteket két órán át inkubáltuk, majd streptavidin-konjugált szekunder antitesttel mutattuk ki. A sejtmagokat 4,6-diamidino-2-fenilindollal (DAPI) jelöltük.

3.5. Fluoreszcens mikroszkópia

Az MRC-k és a ZDF állatok retinájának tanulmányozására, a metszetekről konfokális mikroszkóppal készítettünk felvételeket. A képet Adobe Photoshop programmal, kizárólag a fényerő/kontraszt arányát minimálisan változtatva hoztuk végső formába.

3.6. Apoptózis vizsgálata

Az apoptotikus MRC-ket a fejlődéstani kísérletekben a piknotikusnak ítélt sejtmag morfológia alapján ismertük fel. A programozott sejthalálon áteső sejtek felismerésének másik módszere a Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assay, amelyet az in vivo fejlődéstani kísérletekben és a diabéteszes állatok retináján is alkalmaztunk.

3.7. Sejtszámolás és kvantitatív analízis

A statisztikai analízis elkészítéséhez az R Statistical Program szoftvert vettük igénybe, a kísérletekben $p<0,005$ értéket vettünk figyelembe.

Az MRC-k számának meghatározásához 15 µm vastag, vertikális, a NO-n áthaladó centrális metszeteken számoltunk manuálisan. A következő paramétereket vizsgáltuk: (1) MRC-k száma/összes rodopszin pozitív sejt száma, (2) apoptotikus MRC-k számára és (3) apoptotikus MRC-k/összes MRC százalékos arányára életkoronként.

A T2D modellben a sejtszámolást 20 µm vastag vertikális metszeteken végeztük. A sejtszámoláshoz szintén a NO-on áthaladó metszeteket vettünk alapul. Az M-csap sejteket NO-tól superior és inferior irányban, centrális, középperifériás és perifériás területeken számoltuk. A retina rétegvastagságainál az OLM-ILM távolságot és az ONL réteg vastagság mérését végeztük el. Számoltuk az ONL réteg sejtszám változását a rétegvastagság mérésekkel azonos pozíciókban.

4. Eredmények

4.1. A fejlődéstani kísérletek eredményei

In vitro organotipikus retinatenyészeten végzett vizsgálataink közben olyan rodopszin pozitivitást mutató sejtekre figyeltünk fel, amelyek nem az ONL rétegében, hanem az INL vagy GCL rétegekben helyezkednek el. Szerettük volna megvizsgálni, hogy a sejtpopuláció a tenyésztés melléktermékeként van-e jelen, esetleg génexpressziós változás bekövetkeztét jelzik a tenyésztés során vagy egy talán fontos rodopszin pozitív sejtpopulációt, pálcika altípust találtunk.

A sejtpopuláció minden vizsgált, rágcsáló retinában jelen volt. Rodopszin tartalmát a laboratóriumunkban előállított AO antitesttel, más laboratóriumok által kifejlesztett antitestekkel és egy kereskedelmi forgalomban kapható ellenanyaggal is kimutattuk mind a négy rágcsáló fajon. Az antitesteket részben a fehérje C-, részben pedig az N-terminálisa ellen termeltették, így a nem specifikus antigén-antitestkötődés lehetősége is kizárható volt. Az ektópikus sejtek nem mutattak morfológiai hasonlóságot a reguláris pálcika fotoreceptorokkal, alakjuk idomult a belső rétegekhez: a bipoláris, az amakrin, valamint a ganglion sejtek morfológiáját követte. A fotoreceptorokra jellemző kültagot, vagy kezdetleges kültagszerű képződményt pedig csak nagyon ritkán, elenyésző esetben találtunk az MRC-ken. A sejtek aránya az összes rodopszin pozitív sejthez képest a retina fejlődésének első fázisában viszonylag állandó (~2%) volt. Ezt követően számuk fokozatosan csökkent (0,5% P18 és P21 korokban). Eltűnésük a retina fejlődésének végén, a születést követő 28. nap környékén következett be.

Ugyanakkor még a felnőtt állatok retinájában is előfordult egy-egy MRC a GCL rétegben.

Az MRC-k rodopszinon kívül más fotopigment jelenlétét (S-opszin, M-opszin, melanopszin) nem mutatták. Nem mutattak Müller-glia, makrofág/mikroglia markerekkel pozitivitást és pálcika bipoláris-, horizontális-, amakrin- és ganglion sejtekre jellemző fehérjéket sem expresszáltak. A vizsgált fototranszdukciós kaszkád elemek közül állandó jelleggel csak a jelátvitel inaktiválásában szerepet játszó recoverin és rod arrestin jelenléte volt detektálható a sejtekben.

A retina fejlődését követően a legtöbb MRC apoptotizál. Néhány MRC azonban jellemző morfológiai jegyekkel fennmarad az érett retinában. Ezek a sejtek már nem termelnek standard módszerekkel kimutatható mennyiségű rodopszint, recoverin és rod arrestin tartalmuk azonban megmarad. Viszonylag kis sejttesttel és kis kiterjedésű dendritfával és jellegzetes magmorfológiával rendelkeznek és minden esetben az IPL réteg ON alrétegében szinaptizálnak.

4.2. A T2D állatmodellben végzett kísérletek eredményei

Az állatok **testsúly**ában a ZDF lean és diabéteszes állatcsoportok között az anesztézia időpontjában nem volt szignifikáns különbség. A lean csoport állatainak **vércukorszint**je a teljes obszerváció időtartama alatt (az eutanázia időpontját kivéve) a normál tartományban maradt. A diabéteszes állatok vércukorszintje már a születést követő 7. héten szignifikánsan magasabb volt, a 12. hétig meredeken emelkedett, és magas maradt a kísérlet végéig.

A **retinális rétegvastagságok**ban (OLM-ILM távolság és ONL vastagság) átlagában nem találtunk szignifikáns csökkenést a cukorbeteg és a kontroll csoport állatai között egyik mért ponton sem. Ellenkezőleg, mindkét paramétert tekintve szignifikáns rétegvastagság növekedés volt megfigyelhető a diabéteszes állatok retinájában, a centrumban és a perifériás területeken is (kivéve az ONL vastagság a superior retina területeken). Bár a rétegvastagságok megnövekedtek, – valószínűleg ödéma képződés miatt – nem zárhattuk ki, hogy a neurális retina sejtjeiben már apoptotikus folyamatok indultak el. Az esetleges sejtszámcsökkenést kétféleképpen vizsgáltuk: 1) az ONL rétegben szabályosan egymás alá rendeződő, oszlopokban megtalálható fotoreceptor sejtek magjainak számát vizsgáltuk oszloponként, a rétegvastagság mérésével azonos retinális pozíciókban. Nem volt szignifikáns különbség a diabéteszes és kontroll csoport között. 2) TUNEL assay-vel végzett apoptózis vizsgálattal sem találtunk szignifikáns sejthalálra utaló különbséget a diabéteszes állatokban a kontrollokhoz viszonyítva.

A **pálcika sejtek** kültagjai erősen degenerálódtak a diabétesz hatására, a degeneráció a metszeteken belül változó eloszlású és mértékű volt. A kültag és beltag határa szabálytalanná és elmosódottá vált. A pálcika sejtek körüli interfotoreceptor mátrix azonban még nem mutatott eltéréseket a diabétesz hatására. A pálcika jelátvitel épségének vizsgálatát a fototranszdukció elemeinek immunhisztokémiai kimutatásával teszteltük. Eltérést találtunk a pálcika jelátvitel inaktivációs fázisában szerepet játszó rod arrestin fehérje esetén. Nappali fényviszonyok mellett a fehérje a kültagban helyezkedik el, diabétesz hatására pedig szórványosan a beltagba és a perikarionba transzlokálódott.

Az **M- és S-csapok** számában és jelölődésében nem találtunk jelentős különbséget a diabéteszes és a kontroll csoport retinái között. Az M-csap sejtek morfológiáját tekintve azonban jelentős kültag degenerációt tapasztaltunk retinaszerte. A kültagok fragmentumokra váltak, a részek között rövid összekötő szegmenseket találtunk. A fragmentált jelleget a csap fototranszdukciós kaszkádban szerepet játszó cone arrestin fehérjével végzett immunhisztokémiai vizsgálat is igazolta. A pálcikákhoz hasonlóan a csaphüvelyben sem találtunk változást a diabéteszes állatokban a kontrollhoz viszonyítva.

Diabéteszes állatokban viszonylag jelentős számban mutattunk ki olyan ún. **duális csap**ot, amely az M-opszinnal egyidejűleg S-opszint is expresszál. Kontrollban a duális csapok a retina perifériás területein képviseltetik magukat extrém kis számban, a centrumból hiányoznak. A diabéteszes retinákban a centrális területeken is megjelentek, a periférián pedig látványos sejtszám növekedés volt megfigyelhető a kontroll retinákhoz viszonyítva.

A fotoreceptorokkal szoros funkcionális kapcsolatban álló **pigmenthám** változásait az RPE65 fehérje ellen termeltetett antitest segítségével vizsgáltuk. Az immunhisztokémiai vizsgálatok a fehérje expressziójának erős csökkenését mutatták a kontrollhoz viszonyítva, amely a pigmenthám érintettségére utal.

5. Következtetések

5.1. Fejlődéstani kísérletek

- viszonylag nagyszámú, ektópikusan, az INL-ben és a GCL-ben lokalizálódó, rodopszin pozitív sejtet detektáltunk a fejlődő rágcsálók retinájában. Ezek a sejtek az eddig homogénnek hitt pálcika fotoreceptorok egy alpopulációját jelenthetik.
- A MRC-k többsége valószínűleg ténylegesen eltéved a retina fejlődése alatt, majd a fejlődés befejeződését követően eliminálódik a retinából.
- Az MRC-k kis hányada standard morfológiával fennmarad a felnőtt retina GCL rétegében. Részben megváltozik a sejtek génexpressziós mintázata: nem expresszálnak kimutatható mennyiségű rodopszint, a recoverin és rod arrestin expressziójuk viszont upreguláldódik. Ez idáig ismeretlen funkciót töltenek be.
- Transzplantációs kísérletekben a retinába beültetni kívánt pálcikák előalakjait a rodopszin pozitivitás alapján választják ki. Kísérleteink igazolták, hogy rodopszint nem kizárólag az ONL-ben elhelyezkedő, reguláris pálcika fotoreceptorok tartalmazhatnak, így az esetlegesen kiválasztott MRC sejtek ronthatják a kísérletek hatékonyságát.

5.2. Kísérletek a 2-es típusú diabéteszes modellben

- a vizsgált időpontban a ZDF állatokban nincs retinális rétegvastagság (OLM-ILM távolság és ONL vastagság) csökkenés. Ellenkezőleg, vastagságnövekedést tapasztaltunk retinaszerte valószínűleg a

megváltozott cukormetabolizmus okozta ödéma képződés miatt. Ezzel párhuzamosan nem változott az ONL rétegben elhelyezkedő, egy oszlopba rendeződő fotoreceptorok száma és nincs apoptózisra utaló jel TUNEL assay vizsgálattal sem, így vizsgálatainkat a retinális sejtek tömeges pusztulása előtt végeztük.

- A diabétesz hatására a fotoreceptorok kültagjai és a pigmenthám degenerálódtak, bár számbeli csökkenést egyik vizsgált sejt esetében sem tudtunk kimutatni.
- A diabétesz hatására megnövekszik az S-opszint és M-opszint egyszerre expresszáló, duális csapok száma. A jelenség nem egyedülálló, a korábban vizsgált, 1-es típusú diabéteszes modellünkben is tömeges számban jelennek meg a retina centrális és perifériás területein is. A duális csapok az M-csap fejlődés során is megjelennek átmenetileg, a jelenség tehát az M-csap fotoreceptorok regenerációjára, vagy redifferenciációjára utalhat. A sejten belül az S- vagy az M-opszin ugyanazt a jelátviteli útvonalat aktiválja, tehát a duális csapok nem képesek színinformáció továbbítására. Feltételezhető tehát, hogy a duális csapok megjelenése állhat a diabéteszes színlátászavarok korai megjelenésének hátterében.
- Eredményeinket összehasonlítottuk a korábban vizsgált, streptozotocin-indukálta, 1-es típusú diabéteszes modellünk eredményeivel és azt tapasztaltuk, hogy a két diabéteszes kórkép különböző lefolyása ellenére (eltérő vércukorszintek, inzulinszintek, lipidszintek) nagyrészt hasonló degenerációs mintázatot kaptunk a fotoreceptorokat és a pigmenthámot tekintve. Tehát az eltérések a legvalószínűbben a magas vércukorszint következményei, míg más, a kórkép kialakulásában szerepet játszó faktorok nem befolyásolják ezeket érdemben.

- Vizsgálatainkat mindkét modellben a szignifikáns mértékű apoptózis és a vaszkuláris elváltozásokat jelentő diabéteszes retinopátia előtt végeztük, amely időszakban már detektálhatóak eltérések a fotópikus és szkotópikus ERG vizsgálatokban, észlelhető színlátászavar és a kontrasztérzékenység csökkenése. Az általunk leírt csap- és pálcika fotoreceptor degeneráció magyarázatul szolgálhatnak a mások által megfigyelt látást érintő funkcionális eltérésekre.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

Szabó K, Énzsöly A, Dékány B, Szabó A, Hajdú RI, Radovits T, Mátyás Cs, Oláh A, Laurik L, Somfai GM, Merkely B, Szél Á, Lukáts Á (2017) Histological evaluation of diabetic neurodegeneration in the retina of Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats. Sci Rep 7(1):8891. **IF: 4,259** (2016)

Szabó K, Szabó A, Énzsöly A, Szél Á, Lukáts Á (2014) Immunocytochemical analysis of misplaced rhodopsin-positive cells in the developing rodent retina. Cell Tissue Res 356(1):49-63. **IF: 3,565**

6.2. Egyéb közlemények

Hammoum I, Benlarbi M, Dellaa A, **Szabó K**, Dékány B, Dávid Cs, Almási Zs, Hajdú RI, Azaiz R, Charfeddine R, Lukáts Á, Ben Chaouacha-Chekir R (2017) Study of retinal neurodegeneration and maculopathy in diabetic Meriones shawi: A particular animal model with human-like macula. J Comp Neurol 525(13):2890-2914. **IF: 3,266**

Énzsöly A, Szabó A, **Szabó K**, Szél Á, Németh J, Lukáts Á (2015) Novel features of neurodegeneration in the inner retina of early diabetic rats. Histol Histopathol 30:971-985. **IF: 2,096**

Énzsöly A, Szabó A, Kántor O, Dávid C, Szalay P, **Szabó K**, Szél Á, Németh J, Lukáts Á (2014) Pathologic alterations of the outer retina in streptozotocin-induced diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci

55(6):3686-3699. **IF: 3,404**

Atlasz T, Szabadfi K, Reglodi D, Kiss P, Tamás A, Tóth G, Molnár A, **Szabó K**, Gábriel R (2009) Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and its fragments on retinal degeneration induced by neonatal monosodium glutamate treatment. Ann N Y Acad Sci 1163:348-352. **IF: 2,670**

Szabadfi K, Atlasz T, Reglodi D, Kiss P, Dányádi B, Fekete EM, Zorrilla EP, Tamás A, **Szabó K**, Gábriel R (2009) Urocortin 2 protects against retinal degeneration following bilateral common carotid artery occlusion in the rat. Neurosci Lett 455(1):42-45. **IF: 1,925**