

ÚJ GÉPI TANULÁSOS ÉS GRÁFELMÉLETI MÓDSZEREK AZ ÖREGEDÉS ÉS AZ EPILEPSZIA KUTATÁSÁBAN

Tézisfüzet

Dr. Nánási Tibor

Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Ulbert István, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Arányi Zsuzsanna, PhD, egyetemi tanár

Dr. Gáspári Zoltán, Habil., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kamondi Anita, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Pongor Sándor, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest
2020

Bevezetés

Nagy komplexitású biológiai rendszerek elemzésekor a gépi tanulós technikák (pl. Support Vector Machine, SVM) és a gráf alapú megközelítés egyaránt kiemelkedően hatékony, gazdag irodalmi háttérrel bíró módszerek. A szerző korábbi munkái során foglalkozott a gráfelmélet molekuláris (Simkó et al. 2009; Kiss et al. 2009) valamint idegtudományi alkalmazásaival (Nánási et al. 2016; File & Nánási et al. 2020), továbbá különböző statisztikai (File & Nánási et al. 2020; Banlaki et al. 2015; Kovacs-Nagy et al. 2013) és a modellillesztési eszközökkel is (Lehallier et al. 2019).

E tézis a két komplementer megközelítés szinergisztikus alkalmazásának lehetőségét igyekszik körüljárni két, klasszikus eszközökkel nehezen vizsgálható témakörben. Egyrészt az epilepsziás rohamindító területek (Seizure Onset Zone, SOZ) szemi-invazív elektrokortikográfiával (ECoG) rögzített aktivitásának tanulmányozását, másrészt a szervezetszintű és specifikusan agyi öregedéssel járó transzkriptomikus és proteomikus változások elemzését tűztem ki célul.

Célkitűzések

Farmakológiailag nem kontrollálható epilepszia esetén megoldást nyújthat a rohamindító agyterület (SOZ) sebészi eltávolítása. A műtét megtervezéséhez a SOZ pontos meghatározása kulcsfontosságú, ez részben elektrokortikográfiás (ECoG) felvételek elemzése által történik. A dolgozatban megvizsgáljuk, milyen mértékben reprodukálható ez a szakértői döntés gépi tanulásos (SVM) módszerekkel, valamint összehasonlítva különböző modellek hatékonyságát, következtetéseket kívánunk levonni a probléma megoldásához szükséges információk összetettségére és jellegére vonatkozólag.

A transzkriptomika és a proteomika területein a gráfelméletet és a gépi tanulási technikákat párhuzamosan alkalmazó tanulmányok száma meglepően csekély. Céлом egy új eljárás, a Prediktóm kidolgozása volt, mely konkrét mérési adatokat képes integrálni korábbi irodalmi ismeretekkel. A módszer validációjához függetlenül megismételt transzkriptomikai mérések adatait használok fel.

Végül, heterokrónikus parabiótikus állatmodellben mért vérplazma proteóm változásokat vizsgálok a fent validált Prediktóm eljárás segítségével, hogy képet kapjak e modell relevanciájáról az emberi agyi öregedés vizsgálatában. E lépés egyszemint hasznos következtetésekkel szolgálhat az öregedési folyamat evolúciós konzerváltságáról, valamint a vér és a szöveti öregedés feltételezett kapcsolatáról. Céлом evolúciósan konzervált, a vérplazmában keringő és az emberi agyi öregedésben szerepet játszó faktorok keresése volt.

Módszerek

A dolgozat mindhárom célkitűzéséhez korábbi publikációkban már közkinccsé tett mérési adatokat használtam fel. E mérések egy része (elektrokortikográfiás felvételek illetve parabiótikus plazma proteóm mérések) korábbi első- és társszerzős publikációim részét képezik. A transzkriptóm valamint interaktóm adatok forrásai egyéb online elérhető adatbázisok voltak.

Elektrokortikográfia

Hat, kuratív resectiós műtétre váró, fokális epilepsiában szenvedő beteg elektrokortikográfiás (ECoG) felvételeit dolgoztam fel az előző munkáimban leírtak szerint (Nánási és mtsai. 2016; File & Nánási és mtsai. 2020). A felhasznált felvételek mélyalvásban (non-REM) készültek és nyilvánvaló epilepsziás aktivitástól mentesek voltak. Az ECoG beültetés és monitorozás az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet Funkcionális Idegsebészeti Osztályán történt. A rohamindító zónákat az intézet neurológus szakértői azonosították.

Az ECoG felvételek osztályozása SVM használatával

Az elektrokortikográfiás felvételeket szakaszokra (epochokra) osztottam fel, illetve az egyes elektródákról származó jeleket különválasztottam. Az elektródák csatornakiosztásának megfelelően, SOZ és nem-SOZ osztályokat rendeltem az így nyert agyhullám-mintákhoz. E minták sávszűrés után megállapított frekvenciaspecifikus amplitúdó értékei képezték a gépi tanulós algoritmus bemenetét. A modelltanítás során ötszörös keresztvalidálást alkalmaztam (cross-validation) illetve vizsgáltam a modellben használt kerneltranszformációk hatásait (lineáris és Gauss- vagy RBF kernel). A modell pontosságát, tekintettel a SOZ és nem-SOZ elektródák egyenlőtlen számára, Matthews-korrelációs együtthatóként (MCC) kvantáltam.

Transzkriptomika és proteomika

Az emberi agy öregedésének tanulmányozásához a GTEx Konzorciumtól származó, genomikus léptékű RNS-

szekvenálási (RNAseq) adatokat használtam. A GTEx adatbázis egy, a maga nemében egyedülálló redundanciát tartalmaz a frontális kéreg és a kisagy esetében, mivel az esetek jelentős részében a mintavételezést és a méréseket két független laboratóriumban is megismételték. E redundancia validációs célokra kiemelten jól használható. A közelmúltban szerzőtársaimmal bizonyítottuk (Lehallier és mtsai, 2019), hogy az öregedést a vérplazma proteóm nem lineáris, fázisátmenetekre emlékeztető átrendeződései kísérik. A hullámszerű változások a harmincnegyedik, hatvanadik és hetvennyolcadik életévek körül mutatnak látványos csúcsokat. Az egyes hullámokhoz rendelhető fehérjék meglehetősen eltérő jelátviteli utakhoz asszociálhatók, ami az öregedési folyamat alapvető időbeli heterogenitására utal. A GTEx adatokhoz tartozó alanyok életkoreloszlását figyelembe véve a dolgozatban az első és a második öregedési hullám részletes transzkriptomikai elemzésére nyílt lehetőség. Az RNAseq génneveket a hozzájuk tartozó fehérjék UniProt azonosítóira képeztem le.

A parabiózis egy műtéti úton létrehozott állapot, amely fizikailag összeköti több szervezet keringési rendszerét, ezáltal a vérplazma keveredését hozva létre. Korábbi kísérletek azt mutatták, hogy több szövet, beleértve az agyat is, funkcionálisan és strukturálisan is megújulhat a fiatalokkal összekapcsolt idős egerekben (heterokrónikus parabiózis). Hasonlóképp, a fiatal egerek fenotípusa az öregedés irányába tolódik el. A heterokrónikus parabiózis modell vizsgálatához korábban publikált, SomaLogic aptamer technológiával végzett proteomikus méréseinket (Lehallier és mtsai. 2019) használtam fel.

Interaktóm (PPI) adatok

Az irodalmilag ismert funkcionális fehérje-fehérje kölcsönhatások (PPI) figyelembevételéhez két, megbízhatóságuk alapján kiemelkedő forrást, az OmniPath és a PICKLE adatbázisokat egyesítettem. Az egyesített adatbázis 16,455 fehérje között 195,456 kölcsönhatást ír le, ilyen módon a nagy megbízhatóságú interaktóm adatbázisok közül jelenleg a legnagyobbnak

tekinthető. Az adatbázis felépítéséhez az UniProt névteret használtam egységes formátumként.

Prediktóm: genom-léptékű kísérleti adatok integrálása az interaktómba gépi tanulósos eszközökkel

A PPI hálózat minden kapcsolatát (interakcióját) külön megoldandó modellillesztési feladatnak tekintettem. Két folyamatos prediktort definiáltam az interaktoroknak megfelelő génextpressziós szinteknek vagy fehérjekoncentrációknak megfelelően. A kapcsolatokra illesztett modellek feladata az volt, hogy a mintákat bináris módon osztályozzák fiatalabb-idősebb, illetve izo- és heterokrónikus parabiótikus csoportokba. A modelltanítás során ismételéses keresztvalidációt használtam. A modellek teljesítményét Matthews-korrelációs együtthatóként (MCC) kvantáltam. E teljesítményértékeket az egyes interaktóm kapcsolatokhoz élsúlyként rendelve a súlyozatlan PPI gráf egy, a vizsgált jelenségre specifikus súlyozott gráffá alakítható, melyet a fenotípusra jellemző Prediktómként definiáltam.

Gének rangsorolása és asszociált jelátviteli utak elemzése

Az egyes gének fontosságának értékeléséhez a Prediktóm kritikus elemeit gráfelméleti módszerekkel azonosítottam. A sajátvektor-központiség (Eigenvector Centrality, EC) számos korábbi rendszerbiológiai tanulmányban bizonyult informatívnak, többek között hatékonyan jelölve ki az egyes jelátviteli útvonalak kritikus szabályozó elemeit. A Prediktómon alkalmazva a metrika olyan fehérjéket tüntet ki, melyek direkt korrelációt mutatnak a fenotípussal, vagy funkcionális interakciós kapcsolatban vannak ilyen elemekkel. Továbbá, olyan kölcsönható fehérjék felderítésére is képes, melyek együttesen (pl. egymáshoz viszonyított, relatív koncentrációs arányuk révén) kódolnak hasznos információt a vizsgált jelenséget illetően.

Az Interaktóm gráf ritkaságából (sparsity) adódó topológiai torzítás kompenzálására Monte Carlo statisztikát alkalmaztam. 100.000 szurrogátum hálózatot képeztem véletlenszerűen összekevert élsúlyokkal, majd a sajátvektor-központiség értékeket ezekben újramértem.

Így definiálhatóvá vált az egyes valódi adatokon alapuló mérések szignifikanciaszintje, mely a fehérjék rangsorolásának topológiai torzítástól már mentes alapját képezte. A rangsorolt listákat egy korábbi közleményünkben bemutatott csúszóablakos jelátviteli út analízis módszerrel elemeztem (Sliding Enrichment Pathway Analysis, SEPA, Lehallier és mtsai. 2019). A jelátviteli utak analíziséhez a Reactome adatbázist vettem alapul. A modell stabilitását a replikált laboratóriumi mérések közötti Jaccard hasonlósági indexszel számszerűsítettem.

Hasonlóan, kontrollvizsgálatokat végeztem el az interaktóm információk figyelembevétele nélkül, a fent leírtakkal megegyező modelleket illesztve az egyes génekre. Végül, a különböző agyterületek (kisagy és neocortex) két öregedési hullám (harmincnegyedik és hatvanadik életév) körül mért csúcsait, valamint a parabiótikus eltéréseket vizsgálva kapott eredményeket vettem össze egymással.

Eredmények

Az epilepsziás rohamindító zóna detektáláshoz összetett spektrális információkra, illetve azok nemlineáris kombinálására van szükség

Az egy-egy frekvenciasávhoz tartozó teljesítményjellemzőkre támaszkodva, függetlenül az alkalmazott frekvenciasávtól vagy az alkalmazott kerneltranszformációktól, az SVM nem volt képes megbízható SOZ detekcióra. A teljes spektrális információhoz hozzáférő modellek teljesítménye jelentősen javult. A multispektrális, Gauss-kernelt használó nemlineáris SVM modellek minden beteg esetében nagy hűséggel tudták reprodukálni a szakértői döntéseket, jelentősen felülmúlva a lineáris kernellel elérhető eredményeket.

Az SVM hozzáférhetővé teszi a fehérjekölcsönhatásokba ágyazott, korábban rejtett információkat

A fehérjekölcsönhatás-alapú SVM modellek számos esetben meg tudták jósolni a fenotípust, még akkor is, ha a kapcsolt fehérjékhez tartozó gének külön-külön nem mutattak szignifikáns expresszió-változást. Ez demonstrálja a gépi tanulós algoritmus alkalmasságát a rejtett, kölcsönhatásokba ágyazott információk kinyerésére. Például a TUBB4B és TUBG1 mikrotubuláris gének expressziója külön-külön nem korrelál az öregedéssel, de relatív koncentrációjuk markánsan a TUBB4B dominancia irányába tolódik el. A funkcionálisan kapcsolt fehérjék együttes elemzése több mint 43.000 interakció esetén javította a modell pontosságát, hangsúlyozva az ilyen módon hozzáférhetővé tett többletinformációt a hagyományos, az egyes fehérjéket független elemekként kezelő statisztikai eljárásokkal szemben.

Az agyi öregedés és a parabiózis vizsgálata során azonosított gének funkcionálisan kapcsolódtak

Kiterjedt interakómterületek kapcsolódnak az öregedéshez – az asszociált gének a teljes vizsgálható genom 8,82-15,81%-át fedik le. Két öregedési hullámot elemeztem két agyterületen, végül azokat az öregedés-asszociált fehérjéket tekintettem, melyek legalább két esetben validálhatóak voltak a redundáns adatbázisok segítségével. Ezeket kombinálva a heterokronikus parabiózis által befolyásolt elemekkel, a kapott fehérjekészletben a funkcionális kölcsönhatások száma nagy mértékben felülmúlja a várható értéket ($p < 10^{-16}$). Mindez az öregedéssel kapcsolatba hozható fehérjék összekapcsoltságára, egy sűrű öregedési alhálózat meglétére enged következtetni.

A funkcionális interakciók figyelembevételével növeli a jelátviteli útvonal-elemzés érzékenységét és reprodukálhatóságát

A fehérjeinterakciók figyelembevételével nyert eredmények biológiai interpretálhatósága lényegesen felülmúlta a hagyományos, az egyes fehérjéket független változóknak tekintő modellnél látottakat. Az elvégzett jelátviteli út analízis az integratív eljárás esetében a Reactome névtér 6,39-17,26%-át jelölte ki, míg ez az érték a hagyományos elemzéssel mindössze 0-2,1% volt.

A megismételt laboratóriumi mérések összehasonlításakor a hagyományos, különálló géneken alapuló analízis egyetlen funkcionális asszociációja sem bizonyult reprodukálhatónak. Ezzel szemben a Predictome-alapú eljárás nagyobb konzisztenciát mutatott, melyet az ismétlések közötti Jaccard-index 0,38-as értéke jelzett.

A Prediktóm-modellel nyert eredmények egybeesnek az irodalmi adatokkal

Eredményeimet az irodalomkutatás is megerősíti. A kijelölt alhálózat elemei között a várhatónál nagyobb számban találhatóak a GenAge öregedési adatbázisban listázott gének ($p = 3,3 \cdot 10^{-25}$). A PubMed adatbázis absztraktjait vizsgálva kiderül, hogy a kijelölt géneket gyakran említik együtt az „*öregedés*” valamint az „*életkorral kapcsolatos*” kulcsszavakkal ($p = 1,5 \cdot 10^{-78}$, $p = 8,7 \cdot 10^{-67}$). Így kijelenthető, hogy az új eljárás az irodalmi adatokhoz jól illeszkedő eredményeket produkál.

A redundáns adatbázisok segítségével validált, egyes öregedési hullámokhoz és agyterületekhez asszociálható jelátviteli utak jelentősen különböztek, hangsúlyozva az öregedési folyamat térbeli és időbeli sokszínűségét. Továbbá, a heterokrónikus parabiózis erőteljesebb hatást gyakorolt az összekapcsolt pár fiatalabb, mint idősebb tagjára (131 illetve 29 asszociált jelátviteli út). Ezek a megállapítások összhangban vannak a korábbi szakirodalommal.

Az egynél több öregedési fenotípussal (hullámmal és/vagy agyterülettel) validáltan kapcsolatba hozható, illetve parabiózisban megváltozott aktivitású jelátviteli utak összesített száma 271. Ezek a jelpályák gyakran kerülnek említésre az öregedéssel kapcsolatos kulcsszavakat tartalmazó PubMed absztraktokban ($p = 6,7 \cdot 10^{-5}$), megerősítve az eredmények irodalmi ismeretekkel koherens voltát.

Az agyi öregedés és a parabiózis hasonlóságai az asszociált jelátviteli utak szintjén

Az agyterületek és öregedési hullámok, valamint a parabiotikus változások közös halmaza öt biológiai folyamatot jelölt ki, köztük a kicsi ubiquitin-szerű módosító (SUMO) fehérjék útján végrehajtott szabályozást. Ezzel szemben, az mRNS splicing kizárólag a korai öregedésben mutatott eltéréseket. A késői öregedést 108 validált útvonal jellemzi, amelyek többek között az axonvezetést, a hemosztázist, az anyagcsere integrációját és a veleszületett immunfunkciókat érintik.

A parabiózisban az öreg vér által kiváltott, idős fenotípust provokáló hatások hasonlítottak a korai neokortikális öregedés mintázataira, ideértve az apoptózist és a sejtszintű öregedést érintő folyamatokat, valamint a megváltozott aktivitású RUNX2, PTK6 és TGF-béta kaszkádokat. A fiatal vér rejuvenatív hatásai viszonylag izoláltan az EGFR jelátvitelhez, a Clathrin alapú endocitózishoz és a komplement rendszerhez köthetők. Érintettek továbbá az ERBB2, ERBB4 és PTK6 jelátviteli útvonalak.

Diszkusszió

Az epilepszia elektrofiziológiája

Korábbi publikációim bemutatták a hálózati alapú modellek (File & Nánási és mtsai. 2020) és a multimodális integráció (Nánási és mtsai. 2016) használhatóságát a SOZ lokalizációjában elektrokortikográfiás felvételekből. Kiemelendő, hogy a rohamindító zóna azonosítása nyugalmi, rohammentes állapotban rögzített felvételek alapján történt meg. A mélyalvásból kinyert adatokból történő SOZ lokalizációt feltételezhetően elősegítette a non-REM fázisok egységes, sztereotip jellege és a külső ingerek által kiváltott válaszok relatív hiánya.

A korábban heurisztikus módszerekkel megvalósított SOZ detekció (Nánási és mtsai. 2016) pontosságát sikerült automatikus, gépi tanulós eszközökkel megismételni. Összevetve az egyes modellek hatékonyságát, kiderült, hogy a szakértői döntések reprodukciójához a teljes frekvenciaspektrumra szükség van. Továbbá, a bemeneti adatok Gauss kerneltranszformációjára elengedhetetlen,

mely jó indikátora a feladat nemlinearitásának és komplexitásának. Fontos limitációként jelenik meg az epileptikus minták betegek közötti eltérő jellege. Bár egy általánosan alkalmazható diagnosztikus eszköz elkészítése megvalósíthatónak tűnik, ehhez nyilvánvalóan sokkal nagyobb ECoG adatbázisra, és feltehetően még komplexebb gépi tanulási eljárásokra (pl. többrétegű neurális háló) lenne szükség. A rendelkezésre álló adatok hiányában mindez meghaladta a dolgozat kereteit.

A Prediktóm koncepciója

Az öregedés molekuláris szintű tanulmányozásához újszerű integratív megközelítést alkalmaztam, mely a konkrét mérési adatokat gépi tanulási modellek teljesítményének mérésén keresztül illeszti össze az ismert funkcionális fehérje-fehérje interakciók katalógusával, majd az így kapott súlyozott hálózatot gráfelméleti megközelítésben elemzi. Vizsgáltam az emberi agyi öregedés két szakaszát, illetve eredményeimet a heterokrónikus egér parabiózis vérplazma proteómra gyakorolt hatásával vettem össze.

A gráfelmélet flexibilis platformot kínál a genomi léptékű transzkriptomikus vagy proteomikus mérések és a már felderített fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózat összekapcsolásához. Ez utóbbi a biológiai rendszer elemi építőköveit (interakcióit) írja le, így a már meglévő preconcepciók, fogalmi kategóriák kevésbé befolyásolják, mintha elemzéseinket közvetlenül egy magasabb szintű reprezentációs térben, a jelátviteli utak szintjén végeznénk el. A hálózati ismereteket gépi tanulással kombináló új eljárás segít olyan gének felderítésében is, melyek szerepe a vizsgált folyamatban csak más elemekkel összefüggésben értelmezhető. Továbbá, az alkalmazott sajátvektor központiség mutató a gén fontosságának számszerűsítésekor figyelembe veszi a gráf nem lokális jellemzőit.

Az irodalomban számos más megközelítés található a funkcionális interakciókban kódolt a priori ismeretek felhasználására hasonló adatok elemzésekor. Ezek a módszerek általában a különálló fenotípusoknak megfelelő rendszerek funkcionális térképeinek felépítésén

alapulnak a fehérjekölcsönhatási hálózat módosításával vagy küszöbölésével (pl. ko-expressziós metrikák alapján), majd az így nyert térképeken végzett, másodlagos mérések eredményeinek összehasonlításával vonnak le következtetéseket. A Prediktóm eljárás alapvetően különbözik ezektől a technikáktól, mivel a post-hoc összehasonlítások helyett a fenotípusra vonatkozó, a funkcionális interakciókból kinyerhető információt implicit módon kódolja a modellbe. A Prediktóm egyetlen hálózatban jeleníti meg a vizsgált fenotípusok közti releváns eltéréseket ahelyett, hogy különálló modelleket alkotna az egyes összehasonlítani kívánt fenotípusokhoz, így egyszerűsíti az elemzési folyamatot. Mivel mind a modellalkotás, mind az egyes hálózatok összehasonlítása számos nem-triviális problémát vet fel, egy ilyen egyszerűsítés nagy mértékben csökkentheti az ezekből adódó hibákat.

A Prediktóm alapú eljárás validációja

Az öregedés a genomikus aktivitás kiterjedt, ám finom változásaival jellemezhető. A változók (gének) száma és a minta nagysága (alanyok száma) markáns aránytalansága miatt hamis pozitív eredmények várhatók, így a robusztusság az analitikai folyamattal szemben támasztott fő igényé válik. Amint azt a laboratóriumi szinten megismételt mérésekből származó adatok elemzésével igazoltam, a Prediktóm megközelítés mind a kijelölt jelátviteli utak számosságában, mind azok reprodukálhatóságában felülmúlja a hagyományos, különálló gének elemzésén alapuló technikával elért eredményeket.

A következtetések összhangban vannak a vonatkozó szakirodalommal. Mind az egyes gének, mind az asszociált jelátviteli útvonalak szintjén a kijelölt elemekre a véletlenszerűnél szignifikánsan gyakrabban hivatkoznak a PubMed adatbázisban szereplő absztraktokban mint életkorral kapcsolatos változásokkal vagy öregedéssel összefüggő elemekre. Ezenkívül a GenAge öregedési

adatbázisában szereplő gének is nagymértékben átfednek az öregedést leíró Prediktómok által kijelölt kritikus elemekkel.

Az agyi öregedés és a parabiózis közös vonatkozásai

Az öregedést modellező Prediktómok az immun- és az érrendszerhez köthető funkciók, a fejlődéssel, a túléléssel, az öregedéssel és a sejthalállal kapcsolatos folyamatok érintettségét mutatták. A Toll-like receptor kaszkádok, az Interleukinek, a VEGF és a TGF- β jelpályák mindkét öregedési hullámban meghatározónak bizonyultak, összhangban az irodalommal. Az analízis új szereplők jelenlétét is valószínűsíti: az SCF-KIT, az NTRK1, az ERBB2, az ERBB4 és a PTK6 jelátvitel, valamint a Sema4D, az EPHA és az EPHB pályák eddig csak közvetett módon voltak kapcsolatba hozva az öregedéssel és a neurodegenerációval.

A korábbi, az öregedő plazma proteóm nemlineáris változásaira utaló megállapítások (Lehallier és mtsai. 2019) érvényesnek bizonyultak az öregedő agyi

transzkriptóm esetében is, hangsúlyozva a szövetek öregedése és a vérben keringő molekulák közötti kölcsönhatást. Továbbá igazolható a parabiotikus modellek relevanciája az emberi agy öregedésének tanulmányozásában. Az idős vérplazmának kitett fiatal parabiontok természetes idősödésre emlékeztető fenotípusa számos jelátviteli útvonal érintettségében osztozott az emberi agy öregedésével. Ezen funkciók közt találjuk a megváltozott sejtciklus-szabályozást, DNS-javítást és SUMOilációt. A fiatal plazma regeneratív hatása ehhez képest mérsékeltebb, amit jól tükröz a társítható jelátviteli utak szűkebb halmaza. Ugyanakkor e hatások részben átfednek az agyi öregedés mindkét szakaszánál látott eltérésekkel, ideértve a fehérjék metabolizmusának és az ERBB2 jelátvitel (korai szakasz) vagy a PTK6 és ERBB4 jelátvitel (késői szakasz) változásait. A szisztémás milió és a szöveti öregedés szorosan kapcsolt természetére vonatkozó legújabb megállapításokkal együtt ezek az eredmények megerősítik a vérplazma és a parabiotikus modell vizsgálatának fontosságát az agyi öregedés és a kapcsolódó betegségek kutatásában.

A szerző jelen értekezés szempontjából releváns publikációi

File, Bálint*, **Tibor Nánási***, Emília Tóth, Virág Bokodi, Brigitta Tóth, Boglárka Hajnal, Zsófia Kardos, et al. 2020.
“Reorganization of Large-Scale Functional Networks during Low-Frequency Electrical Stimulation of the Cortical Surface.” *International Journal of Neural Systems* 30 (3): 1–15. <https://doi.org/10.1142/S0129065719500229>.

* *contributed equally*

Nánási, Tibor, Bálint File, Emília Tóth, László Entz, István Ulbert, Dániel Fabó, and Loránd Eröss. 2016. “Synergism of Spectral and Coupling Modalities in Epileptic Focus Localization from IEEG Recordings.” *PRNI 2016 - 6th International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging*, 2–5.
<https://doi.org/10.1109/PRNI.2016.7552354>.

Lehallier, Benoit, David Gate, Nicholas Schaum, **Tibor Nanasi**, Song Eun Lee, Hanadie Yousef, Patricia Moran Losada, et al. 2019. “Undulating Changes in Human Plasma Proteome Profiles across the Lifespan.” *Nature Medicine*.
<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0673-2>.

Lehallier, Benoit, David Gate, Nicholas Schaum, Tibor Nanasi, Song Eun Lee, Hanadie Yousef, Patricia Moran Losada, Daniela Berdnik, Andreas Keller, Joe Verghese, Sanish Sathyan, Claudio Franceschi, Sofiya Milman, Nir Barzilai, Tony Wyss-Coray. 2019. “Undulating changes in human plasma proteome across lifespan are linked to disease.” *bioRxiv*.
<https://doi.org/10.1101/751115>