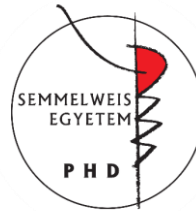


A DIABÉTESZES VESEBETEGSÉG ÚJ KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI

Doktori tézisek

Balogh Dóra Bianka

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Fekete Andrea, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Kökény Gábor, egyetemi docens
Dr. Haris Ágnes, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kellermayer Miklós, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hosszúfalusi Nóra, egyetemi docens
Dr. Kovács Tibor, egyetemi tanár

Budapest, 2020

BEVEZETÉS

A diabétesz világszintű népegészségügyi probléma napjainkban; azonnali, több ágazatra kiterjedő stratégiák és intézkedések nélkül 2045-re a cukorbetegek száma elérheti a 700 milliót. A diabéteszes betegekben magasabb a különböző szövődmények, elsősorban a kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának kockázata, mely nagyobb mortalitást, rosszabb életminőséget, és magasabb orvosi ellátási költségeket eredményez.

A diabéteszes vesebetegség (DKD) a krónikus vesebetegség (CKD) vezető oka, az Egyesült Államokban az esetek kb. 50 %-áért, Magyarországon 30-40 %-áért felelős. Általában a diabétesz 10 éves fennállását követően jelentkezik 1-es típusú diabéteszben (T1DM), azonban a 2-es típusú diabéteszes (T2DM) betegeknel már a diagnosztizáláskor jelen lehet.

A DKD összetett kórkép, mely számos metabolikus és hemodinamikai útvonal aktivációjának következménye. A hiperglikémia a legtöbb vesesejtet érinti, azonban egyes sejttypusok érzékenyebbek a magas glükózkoncentrációra. A proximális tubulussejtek glükózfelvétele inzulinfüggetlen, ezért nem képesek megfelelően szabályozni a glükóz transzportot, így különösen érzékenyek a glükóztotoxicitásra.

A krónikus hiperglikémiás állapot a késői glikációs végtermékek felhalmozódását, illetve a hexózamin és poliol útvonalak aktiválását eredményezi, továbbá fokozza a vasoaktív renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivitást és a hipoxiát.

Diabéteszben emelkedik az angiotenzinogén és renin szintézis, nő az angiotenzin II (Ang II) termelődés a vesében. A magas Ang II szint és a túlaktivált RAAS hipertóniához, mezangiális sejtkontrakción keresztül a filtrációs felület csökkenéséhez, a vese-sejtek proliferációjához és hipertrófiájához, illetve fokozódó extracelluláris mátrix (ECM) termelődéshez és fibrózishoz vezet.

Az *O*-GlcNAciláció a glükóz hexózamin bioszintézis útvonalon (HBP) történő átalakulásának végterméke. A protein *O*-

GlcNAciláció egy poszttranszlációs módosulás, mely fontos szerepet játszik a sejtek szabályzó folyamataiban (pl. jelátvitel, transzkripció, citoskeletális funkciók), azonban a klasszikus glikációval ellentétben enzimatikusan szabályozott. Ismert, hogy a fokozódó *O*-GlcNAc hozzájárul az inzulinrezisztenciához és a glükóztoxicitáshoz diabéteszben. Mindemellett az *O*-GlcNAciláció részt vesz a vesefibrózis kialakulásában.

A tubuláris hipoxia a DKD progressiójának egyik fő tényezője. Diabéteszben a glomeruláris hiperfiltráció és a Na^+ /glükóz kotranszporter (SGLT) történő megnövekedett glükóz reabszorpció fokozza a Na^+ / K^+ -ATPáz aktivitást, ami fokozott O_2 fogyasztáshoz vezet. A sejteknek számos mechanizmussal védekeznek a hipoxiás károsodás ellen. A hipoxia-indukált faktor (HIF)-1 α aktiválása az egyik legfontosabb tényező a hipoxiához történő alkalmazkodásban. A hipoxia során a HIF- α stabilizálódik és transzlokálódik a sejtmagba, ahol dimerizálódik a HIF- β -vel. A HIF komplex ezután a celluláris és szöveti O_2 homeosztázis fenntartásáért felelős gének aktivációjában vesz részt.

Az aktuális irányelvek szerint DKD esetén az ACE-gátlók, illetve az ARB-k az elsődlegesen választandó szerek. Azonban, a RAAS gátlók csak enyhítik a vesekárosodást, de a veseelégtelenség kialakulását nem akadályozzák meg, illetve a prevenció sem megoldott. Mindezek alapján új terápiás stratégiák fejlesztésére és gyógyszerterápiák azonosítására van szükség.

A vese kiemelt szerepet játszik a szervezet szénhidrát metabolizmusában. Egészséges emberekben a filtrált glükóz 99 %-a visszaszívódik a proximális tubulusban található SGLT transzporterek révén, így a vizelet alapvetően glükózmentes. Diabéteszben a glükóz filtrációja és tubuláris reabszorpciója három-, négyszeresére emelkedhet naponta. Az SGLT-k renális transzportmaximuma 11,1 mmol/l-t meghaladó vércukorszint esetén következik be, mely során a filtrált glükóz egy része a vizelettel távozik, ez az oka a glükózúriának.

Az új generációs antidiabetikumok, az SGLT2 inhibitorok (SGLT2i) alkalmazását a közelmúltban engedélyezték. Az SGLT2i

inzulin-független módon fejtik ki hatásukat. Gátolják a glükóz reabszorpcióját a vese proximális tubulusaiban, ezáltal fokozzák a glükozúriát, mellyel párhuzamosan csökkentik a vércukorszintet. Az SGLT2i-t évek óta rutinszerűen alkalmazzák T2DM betegekben, azonban eddig csak a dapagliflozint (DAPA) és a sotagliflozint engedélyezték T1DM-ben.

Az EMPA-REG, CANVAS és DAPA-TIMI 58 multicentrikus klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az SGLT2i jelentősen csökkentik a DKD progresszióját. Az SGLT2i és más antidiabetikumok renoprotektív hatását (pl. GLP analógok) összehasonlító klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy az SGLT2i nagyobb mértékben csökkenti a vesefunkció romlását. Ezt egy másik tanulmány is altámasztja, amelyben a csökkent albuminürítés független a HbA_{1c}, a vérnyomás vagy a testtömeg változásaitól DAPA kezelt T2DM betegekben. Mindezek alapján felmerül, hogy a renoprotekció nemcsak az alacsonyabb vércukorszintnek köszönhető, hanem az SGLT2i más mechanizmusainak, mint a TGF gátlása, gyulladáscsökkentő vagy antifibrotikus hatások.

Tekintettel az SGLT2i vércukorcsökkentő hatásán túlmutató vesevédő hatására, alapvető fontosságú a renoprotektív hatás mögött húzódó molekuláris mechanizmusok azonosítása.

CÉLKITŰZÉS

1. A monoterápiában alkalmazott, non-depresszor dózisu különböző RAAS gátlók renoprotektív és antifibrotikus hatásának vizsgálata.
2. A dapagliflozin vesevédő és antifibrotikus hatásának tanulmányozása.
3. Az SGLT2 gátlók hatékonyságának összehasonlítása monoterápiában és lozartánnal kombinált kezelésben.
4. A DAPA és DAPA+lozartán hatásának vizsgálata a fehérje O-GlcNAciláció folyamatára és a hipoxiás útvonalakra.

MÓDSZEREK

Állatkísérleteinket a Semmelweis Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottságának jóváhagyásával (PEI/001/1731-9-2015), valamint a Magyarországon hatályban lévő állatvédelemre és állatkísérletekre vonatkozó etikai engedélyek (1998/XXVIII.) betartásával végeztük.

Diabétesz patkánymodell

Kísérleteink során 8 hetes hím Wistar patkányokat (*Rattus norvegicus*) használtunk. A patkányokat műanyag ketrecekben, állandó hőmérsékleten (24 ± 2 °C), 12 óránként váltakozó megvilágítás mellett tartottuk. A kísérlet teljes időtartama alatt a patkányok standard rágszálótápot és vizet fogyaszthattak.

Diabéteszt indukáltunk citrátban oldott (0,1 M; pH=4,5), egyszeri intraperitoneálisan beadott streptozotocinnal (65 mg/ttkg). 72 óra elteltével három random méréssel ellenőriztük a patkányok vércukor szintjét. A patkányokat akkor tekintettük cukorbetegnek, ha a perifériás vércukorszint meghaladta a 15 mmol/l értéket. Két kísérletsorozatot hajtottunk végre.

1. kísérletsorozat

A diabétesz 5 hetes fennállását követően a patkányokat véletlenszerűen osztottuk be az egyes kezelési csoportokba (n=7-8/csoport) majd 2 hétig *per os* kezeltük minden nap az alábbi hatóanyagok valamelyikével:

1. izotóniás sóoldat, mint vivőanyag (D)
2. enalapril (D+ ENA; 40 mg/ttkg/nap)
3. lozartán (D + LOS; 20 mg/ttkg/nap)
4. spironolakton (D + SPI; 50 mg/ttkg/nap)
5. eplerenon (D + EPL; 50 mg/ttkg/nap)

A RAAS-gátlók dózisát korábbi vizsgálataink és az irodalmi adatok alapján úgy választottuk, hogy antihipertenzív

tulajdonságuktól függetlenül hatékonyan gátolják a RAAS egyes elemeinek expresszióját, illetve aktivitását.

2. kísérletsorozat

A diabétesz kialakulását követően a patkányokat véletlenszerűen osztottuk be az egyes kezelési csoportokba (n=6/diabétesz csoport és n=7/kezelt csoport) majd *per os* kezeltük minden nap az alábbi hatóanyagok valamelyikével:

1. izotóniás sóoldat, mint vivőanyag (D)
2. DAPA (D + DAPA; 1 mg/ttkg/nap 6 hétig)
3. DAPA + lozartán (D + DAPA + LOZ; 1 mg/ttkg/nap DAPA 6 hétig + 20 mg/ttkg/nap lozartán a protokoll utolsó három hetében)

Mindkét protokollban a kontroll csoportban korban és nemből illesztett, azonos testtömegű állatok ekvivalens mennyiségű citrát puffert kaptak, majd a gavage kezelést vivőanyaggal a protokoll szerint rajtuk is elvégeztük.

***In vitro* kísérletek**

Minden *in vitro* kísérletünk során humán proximális tubulussejtet alkalmaztunk (HK-2).

Hiperglikémia modell

A hiperglikémia hatását 5,5 mM glükóztartalmú DMEM-ben tenyésztett HK-2 sejteken vizsgáltuk és magas glükózzal (MG; 35 mM) vagy manitollal (35 mM) kezeltük 24 órán keresztül. A magas glükózon tartott sejteket 10 μ M DAPA-val (MG + DAPA) vagy 10 μ M DAPA kombinálva 10 μ M LOZ-zal (MG + DAPA + LOZ) kezeltük 24 órán át. Kontrollként 5,5 mM glükózon tartott sejtek szolgáltak, illetve mannitol kezelt sejteken vizsgáltuk a *per se* hiperozmolalitást.

Hipoxia modell

A hipoxiát bold line stage top CO₂/O₂ inkubátorral indukáltuk, melyben a sejteket 1% O₂ szinten tartottuk két órán keresztül. HK-2 sejteket normál, 25 mM glükóz tartalmú DMEM-ben tenyésztettük és kezeltük: 10 µM DAPA (H + DAPA) vagy 10 µM DAPA kombinálva 10 µM LOZ-zal (H + DAPA + LOZ) 24 órán át. A sejteket a 24 órás protokoll utolsó két órájában helyeztük a hipoxias kamrába. Kontrollként normoxiás sejtek szolgáltak.

Metabolikus és renális paraméterek

A szérum (glükóz, fruktóz, koleszterin, GOT, GPT, kreatinin, BUN) és vizelet paramétereket (kreatinin clearance, albuminúria, glükózúria) a protokoll végén meghatároztuk. A tubuláris károsodást jelző markeret, a kidney injury molecule-1 (KIM-1) and neutrofil gelatináz-asszociált lipokalin (NGAL) szinteket a vizeletből mértük.

Vese szövettan és immunocitokémia

A mezangiális mátrix expanziót Perjódsav - Schiff festett metszeteken értékeltük. A tubulointersticiális fibrózist Masson trikróm, a kollagén felhalmozódást Picosirius red festett veséken vizsgáltuk. A fibronektin mennyiségét fluoreszcens immunohisztokémiával tanulmányoztuk. Az O-GlcNAc és HIF-1 α proximális tubuláris változásait immunocitokémiával detektáltuk.

ECM képződés és lebontás biomarkerek mérése

A kollagén III formáció (rPRO-C3), MMP-9-mediált III-as típusú kollagén degradáció (uC3M) és IV-es típusú kollagén (TUM) új biomarkerek mennyiségét a vizeletből mértük.

qRT-PCR

Meghatároztuk a *Tgfb1*, *Ctgf*, *Pdgfb*, *Fn1*, *Havcr1*, *Lcn2*, *Rn18S*, *TGFB1*, *CTGF*, *PDGFB*, *HIF1A*, *GAPDH* és *RN18S* mRNS expressziókat. A célgéneket *Rn18S* vagy *RN18S* mRNS vagy *GAPDH* háztartási génekre korrigáltuk.

Western blot

Western blottal vizsgáltuk a következő fehérjéket: α -SMA, CTGF, EPO, HIF-1 α , OGA, O-GlcNAc, OGT, PDGF, VEGF-A. A kapott jelet denzitometráltuk és a Ponceau S festés által kapott összfehérje mennyiségre és belső kontrollra korrigáltuk.

Statisztikai elemzés

Az eredményeket átlag \pm SD vagy átlag \pm 95% konfidencia intervallum adtuk meg. Az adatok statisztikai kiértékeléséhez GraphPad Prism statisztikai programot használtunk. Normál eloszlás esetén egyutas ANOVA-t és Holm-Sidak *post hoc* tesztet használtunk. A nem parametrikus adatoknál Kruskal-Wallis ANOVA és Dunns féle korrekciót használtunk. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

EREDMÉNYEK

A RAAS gátlók javítják a vesefunkciót és mérséklék a tubulointerficiális fibrózist

Az artériás középnyomás értékek nem változtak egyik csoportban sem, mely igazolja a RAAS gátlók helyesen megválasztott non-depresszor dózisait, tehát hatásukat antihipertenzív tulajdonságuktól függetlenül értékeltük. A diabétesz-indukált metabolikus változások eredményeként a testsúly csökkent, a szérum glükóz, fruktózamin, lipid és májenzim szintek emelkedtek. A RAAS-gátlók nem befolyásolták a metabolikus paramétereket.

A DKD kialakulását a vesefunkció romlása igazolta. 7 héttel a diabétesz kialakulását követően csökkent a kreatinin clearance, míg emelkedett a szérum kreatinin és BUN értéke, illetve fokozódott az albuminúriás. Az ENA, SPI and EPL javította a kreatinin clearancet, míg az összes RAAS gátló kezelés csökkentette a BUN-t és az albuminúriát. A RAAS gátlók mérsékeltek a tubulointerficiális fibrózist.

A DAPA kivédi a diabétesz-indukált metabolikus paraméterek romlását és lassítja a vese funkcióvesztést

A DAPA kezelés jelentősen mérsékelte a diabétesz-indukált metabolikus paraméterek romlását. A DAPA kezelt diabéteszes csoportban a vércukorszint 47 %-kal csökkent a kísérlet végére és ezzel párhuzamosan fokozódott a glükózúria. Eredményeink igazolják az SGLT2i hatásmechanizmusát és alátámasztják a DAPA hatékonyságát T1DM patkánymodellben.

A DAPA javította a kreatinin clearancet, csökkentette a szérum kreatinin és BUN szintet, illetve mérsékelte az albuminúriát a hat hetes protokoll végére. A vizelet és renális KIM-1 és NGAL szintek megemelkedtek a diabéteszes állatokban, amit a DAPA 50 %-kal csökkentett, ami mérsékeltebb tubuláris károsodásra utal.

A PAS-festett metszetek igazoltuk a glomeruláris hipertrófiát, mezangiális mátrix expansziót és bazális membrán vastagodását a diabéteszes vesékben. A DAPA mérsékelte a strukturális károsodást, minimalizálta a mezangiális mátrix expansziót.

A renális fibrogenezist kivédi a DAPA kezelés

Az rPRO-C3, uC3M és TUM az ECM átépülésének új vizelet biomarkerei, amelyek ígéretesek a vesefibrózis korai diagnosztizálásában és prognózisában. Kísérleteinkben, a vizelet rPRO-C3, uC3M és TUM szintje megemelkedett a diabéteszes csoportban. A DAPA kezelés csökkentette az rPRO-C3 és TUM mennyiségét. Az új biomarkerek mellett vizsgáltuk a profibrotikus növekedési faktorok (*Tgfb1*, *Pdgfb* és *Ctgf*) renális mRNS expresszióját, amelyeket megemelkedtek a diabéteszes vesében. A DAPA a *Pdgfb*-t és a *Ctgf*-et a kontroll szintjére csökkentette, azonban meglepő módon a *Tgfb1* expressziójára nem volt hatással.

A diabétesz-indukált miofibroblaszt marker α -SMA emelkedését a DAPA minimalizálta. Ezzel párhuzamosan a diabéteszes vesékben látott tubulointersticiális fibrózist és tubulus dilatációt a DAPA csökkentette.

Mindezek mellett gyenge kollagén festődést észleltünk a kontroll vese glomerulusaiban és az erek körül, míg nagymértékű intersticiális kollagén lerakódást figyeltünk meg a diabéteszes vesékben. A kollagén depozíció kisebb volt a DAPA kezelt csoportban a diabéteszhez képest.

Emelkedett fibronektin-pozitív festődést detektáltunk a glomerulusokban és kisebb mértékben a tubulointersticiumban a diabéteszes vesékben, amelyet mindkét kezelés csökkentett. A szövettani vizsgálatokkal párhuzamosan a renális fibronektin mRNS expresszió is növekedett diabéteszben, amit 50 %-kal csökkentett a DAPA kezelés.

Korreláció analízist végeztünk az ECM remodeling vizelet markerei és a fibrózis között. Pozitív korrelációt találtunk a

tubulointersticiális fibrózis (Masson trikróm festett vesemetszetek) és az rPRO-C3 ($R^2=0,4459$, $p=0,0003$), uC3M ($R^2=0,1922$, $p=0,0364$) és a TUM ($R^2=0,2228$, $p=0,0182$) között. Kísérleti eredményeink támogatják a biomarkerek alkalmazását a vesefibrózis diagnosztizálásában.

A DAPA megakadályozza a hiperglikémia által kiváltott *O*-GlcNAcilációt és a fibrózis kialakulását HK-2 sejtekben

Tekintettel arra, hogy az SGLT2i proximális tubulussejteken hat, a DAPA direkt hatását az *O*-GlcNAcilációra hiperglikémiás körülmények között tenyésztett HK-2 sejtekben vizsgáltuk. Mind a Western-blot, mind az immunocitokémiai mérések azt mutatták, hogy a protein *O*-GlcNAciláció indukálódik 24 órás magas glükóz (MG) kezelés hatására. A DAPA kivédte a HG-indukált protein *O*-GlcNAcilációt. A változásokat a mannitollal kezelt sejtekben nem észleltük, ami igazolja, hogy a megfigyelt jelenség a hiperglikémia következménye, nem pedig a hiperozmolalitásé.

Ezzel párhuzamosan az *O*-GlcNAc csoport transzferért felelős enzimek, az ncOGT és az sOGT szintje megemelkedett a 24 órás HG kezelés után. A DAPA megakadályozta a HG-indukált ncOGT és sOGT növekedését a proximális tubulussejtekben. Az OGA-L, amely az *O*-GlcNAc csoportok eltávolításáért felelős, változatlan maradt az összes csoportban.

Kimutattuk, hogy a cukorbetegség által kiváltott renális profibrotikus növekedési faktor emelkedést a DAPA enyhítette. Ugyanezt észleltük *in vitro* hiperglikémia modellben. Az összes növekedési faktor *TGFBI*, *PDGFB* és *CTGF* mRNS expresszióra növekedett; a DAPA csökkentette a *CTGF* szintjét, míg a *TGFBI* és *PDGFB* változatlan maradt.

A DAPA enyhíti a hipoxiára adott tubuláris választ

A DAPA vércukorcsökkenő hatásától független protektív hatását 25 mM glükóz tartalmú DMEM-ben tenyésztett HK-2 sejteken vizsgáltuk, majd hipoxiás kamrába helyeztük a sejteket (1% O₂ 2 órán át). A hipoxiás károsodást három különböző módszerrel ellenőriztük (qRT-PCR, Western blot, immunocitokémia). A hipoxiára adott válaszként fokozódott a HIF-1 α mRNS expressziója és fehérjeszintje (Western blot és immunocitokémia alapján is). A DAPA mindkét kísérletben kivédte a HIF-1 α emelkedést, ami enyhébb hipoxiás károsodást jelez. Mindemellett, a DAPA kezelés megakadályozta a HIF-1 α transzlokációját a sejtmagba, ami erősíti a csökkent HIF-1 α aktivációt.

Az EPO a vesében szintetizálódik és a vörösvértestek termelődését szabályozza, tehát a fiziológiás O₂ homeosztázis egyik meghatározó tényezője. Az angiogenikus faktor VEGF a glomeruláris és tubuláris epitél sejtekben termelődik és segítheti a vese vaszkulárizációját, ezáltal csökkentheti a hipoxiás károsodást. A HIF a központi transzkripciós regulátora a sejt adaptációs folyamatainak hipoxia esetén, ezért az EPO és VEGF-A downstream elemeket vizsgáltuk. Mind az EPO, mind a VEGF-A mRNS expressziója és a fehérje szintje megemelkedett válaszként a hipoxiás inzultusra és a DAPA gátolta az EPO indukcióját.

A hipoxia indukálja a fibrotikus folyamatokat, ezért vizsgáltuk a TGF- β , PDGF és CTGF mRNS expressziót. A *TGFBI*, *PDGFB* és *CTGF* mRNS expressziója megnövekedett a hipoxiás sejtekben. A DAPA kivédte a *TGFBI* és *PDGFB* emelkedést, azonban nem volt hatással a *CTGF*-re.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A non-depresszor dózisú RAAS gátlók monoterápiás alkalmazása javítja a vesefunkciót és antifibrotikus hatású T1DM patkány modellben.
2. Az SGLT2 gátló DAPA kezelés hatékony a T1DM-indukált vesekárosodás kivédésében. A DAPA csökkenti a vese a funkcionális és struktúrális károsodását.
3. *In vivo* és *in vitro* kísérleteikben kimutattuk, hogy a DAPA antifibrotikus hatású. Csökkenti az ECM átalakulás vizelet markereinek szintjét, a profibrotikus növekedési faktorokat, valamint az ECM komponensek felhalmozódását.
4. A hiperglikémia által kiváltott fokozott protein *O*-GlcNAcilációt a DAPA minimalizálja a proximális tubulusokban.
5. A DAPA mérsékeli a hipoxiára adott tubuláris választ, függetlenül a vércukorcsökkentő hatásától.
6. A DAPA monoterápiában is ugyanolyan hatékony az *in vivo* és *in vitro* kísérletekben, mint a non-depresszor dózisú lozartánnal történő kombinált kezelésben.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

*Judit Hodrea, ***Dora B Balogh**, Adam Hosszu, Lilla Lenart, Balazs Besztercei, Sandor Koszegi, Nadja Sparding, Federica Genovese, Laszlo J Wagner, Attila J Szabo, Andrea Fekete; Reduced *O*-GlcNAcylation and tubular hypoxia contribute to the antifibrotic effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in the diabetic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020 **IF=3.323**

Sandor Koszegi, Agnes Molnar, Lilla Lenart, Judit Hodrea, **Dora Bianka Balogh**, Tamas Lakat, Edgar Szkibinskij, Adam Hosszu, Nadja Sparding, Federica Genovese, Laszlo Wagner, Adam Vannay, Attila J Szabo, Andrea Fekete; RAAS inhibitors directly reduce diabetes-induced renal fibrosis via growth factor inhibition. *J Physiol* 00.0 pp 1-17 2018 **IF=4.984**

Gellai, R, Hodrea, J, Lenart, L, Hosszu, A, Koszegi, S, **Balogh, D**, Ver, A, Banki, NF, Fulop, N, Molnar, A, Wagner, LJ, Vannay, A, Szabo, AJ, Fekete, A.; The role of *O*-linked N-Acetylglucosamine modification in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 311: F1172–F1181, 2016 **IF=3.611**

Hodrea Judit, **Balogh Dóra Bianka**, Lénárt Lilla, Kőszegi Sándor, Hosszú Ádám, Vannay Ádám, Wagner J László, Reusz György, Szabó J Attila, Fekete Andrea; A nátrium-glükóz-kotranszporterek szerepe a diabeteses nephropathiában. *Hypertonia és nephrologia* 19(4) pp.153-158., 6p. 2015

Egyéb közlemények

Dora B Balogh, Agnes Molnar, Adam Hosszu, Judit Hodrea, Attila J Szabo, Lilla Lenart, Andrea Fekete; Antidepressant effect in diabetes-associated depression: a novel potential of RAAS inhibition. *Psychoneuroendocrinology* 2019 **IF=4.732**

Lilla Lenart, **Dora B. Balogh**, Nikolett Lenart, Adrienn Barczy, Adam Hosszu, Tamas Farkas, Judit Hodrea, Attila J. Szabo, Krisztian Szigeti, Adam Denes, Andrea Fekete; Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signaling. *Diabetologia* 2019 **IF=7.518**

Adam Hosszu, Zsuzsanna Antal, Apor Veres-Szekely, Lilla Lenart, **Dora Bianka Balogh**, Edgar Szkibinszkij, Lilla Illesy, Judit Hodrea, Nora F. Banki, Laszlo Wagner, Adam Vannay, Attila J. Szabo, Andrea Fekete; The role of Sigma-1 receptor in sex-specific heat shock response in an experimental rat model of renal ischaemia/reperfusion injury. *Transplant International* 2018 **IF=3.526**

Adam Hosszu, Zsuzsanna Antal, Judit Hodrea, Sandor Koszegi, Lilla Lenart, **Dora B Balogh**, Nora F Banki, Laszlo Wagner, Adam Denes, Peter Hamar, Adam Vannay, Peter Degrell, Attila J Szabo, Andrea Fekete; σ 1-Receptor Agonism Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 27 2017 **IF=8.655**

Lenart, Lilla; Hodrea, Judit; Hosszu, Adam; Koszegi, Sandor; Zelena, Dora; **Balogh, Dora**; Szkibinszkij, Edgar; Veres-Szekely, Apor; Wagner, Laszlo; Vannay, Adam; Szabo, Attila; Fekete, Andrea; 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* 2016 **IF=3.308**

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt rendkívüli hálámot szeretném kifejezni témavezetőmnek, Fekete Andreának a PhD munkám során nyújtott fáradhatatlan segítségéért és iránymutatásáért. Elkötelezettsége, tudása és motivációja erőt és kitartást adott az elmúlt évek során.

Hálásan köszönöm Szabó Attila Professzor úrnak a lehetőséget, hogy PhD munkámat a Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Kutatólaborjában végezhettem.

Különösen hálás vagyok munkacsoportunk „postdoc” kutatóinak, Hodrea Juditnak, Hosszú Ádámnak és Lénárt Lillának, akik mindvégig bátorítottak, irányt mutattak és segítettek a munkámat. Támogatásunk nélkül ez a munka nem valósult volna meg.

Szeretném megköszönni összes munkatársamnak, hogy motiváló és barátságos légkört teremtettek a laborban. Külön köszönettel tartozom Lakat Tamásnak a molekuláris biológiai mérésekért és az ábrák elkészítéséért, Kőszegi Sándornak a szövettani kiértékelések elvégzéséért és Wagner Lászlónak a klinikusi szemléletmódért. Hálás vagyok Bernáth Máriának laboratóriumi munkákban és sejtkultúrák kísérletekben nyújtott segítségéért, nem is beszélve a finom születésnap tortákról. Köszönöm a kutatólabor tagjainak, Béres Nórának, Veres-Székely Apornak, Szkibinszkij Edgárnak, Mezei Csengének és Molnár Ágnesnek, hogy egymást támogatva, igazi csapatként dolgozhattunk együtt.

Végül, de nem utolsó sorban mérhetetlen hálával tartozom férjemnek, Koczka Balásznak és az egész családomnak a PhD évek alatt nyújtott pótolhatatlan segítségükért, aggódó gondoskodásukért és véget nem érő biztatásukért. Az ő szeretetük és támogatásuk nélkül ez a munka nem született volna meg.