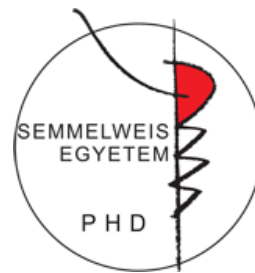


Az Alzheimer-kór és a neuronális inzulin rezisztencia közötti
kapcsolat tanulmányozása *in vitro* modellben

Tézisfüzet

Dr. Bagaméry Fruzsina

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tábi Tamás, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kanizsainé Dr. Minorics Renáta, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Kató Erzsébet, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Takácsné Dr. Novák Krisztina, DSc, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tóth Sára, PhD, egyetemi docens
Dr. Ducza Eszter, PhD, egyetemi docens

Budapest
2020

1. Bevezetés

Az Alzheimer-kór patomechanizmusában jelentős szerepet tulajdonítanak a neuronális inzulin rezisztencia kialakulásának. Az inzulin érzékenység romlása a központi idegrendszerben a neuroprotektív útvonalak hanyatlásával, az apoptózis fokozódásával jár, továbbá fokozódik a glikogén-szintáz-kináz-3 (GSK-3) enzim aktivitása. A kináz túlműködése hozzájárul a tau-fehérje hiperfoszforilációjához, amit összefüggésbe hoztak a kórképben jellemző neurofibrilláris kötegek kialakulásával is.

A neurodegeneratív és metabolikus betegség közötti kapcsolat pontos megértéséhez és terápiás lehetőségek fejlesztéséhez sok *in vivo* és *in vitro* modellt fejlesztettek ki az elmúlt években. A sztreptozotocin egy széleskörben alkalmazott diabetogén vegyület, állatkísérletekben 1-es és 2-es típusú diabétesz kiváltására is alkalmas, valamint lokális agyi injektálásával centrális inzulinrezisztenciát és Alzheimer-kórhoz hasonló állapotot idéz elő.

In vitro kísérletekben neuronális sejt kultúrákon is vizsgálták, a szer hatását a sejtek életképességre és kimutatták a vegyület koncentrációfüggő citotoxikus hatását. A károsodásért számos celluláris folyamat, többek között a mitokondrium károsodás, az oxidatív stressz, a kalcium homeosztázis zavara és az Alzheimer-kórra jellemző fehérje aggregátumok, az amyloid plakkok és a neurofibrilláris kötegek fokozott termelődése is felel. A vegyület hatására csökkent glükóz felvételt és GSK-3 inaktivációt, valamint az inzulin jelátvitel egyes elemeinek csökkent expresszióját is kimutatták, ugyanakkor nem ismeretes olyan kutatás, ami egyértelműen azt tanulmányozza, hogyan befolyásolja a vegyület a sejtek inzulin érzékenységét, illetve hogy alkalmas modellnek tekinthető-e az Alzheimer-kór és neuronális inzulin rezisztencia *in vitro* tanulmányozására.

2. Célkitűzések

Munkám során célul tűztem ki az Alzheimer-kór és inzulin rezisztencia kapcsolatának vizsgálatát *in vitro* sejtes modellben, ehhez az alábbi kísérletek elvégzését terveztem:

- A sztreptozotocin hatásának vizsgálata nem-differenciált, illetve retinsavval differenciált SH-SY5Y humán neuroblasztóma sejtek életképességére.
- Az inzulin hatásának vizsgálata a sztreptozotocinnal kezelt nem-differenciált és retinsavval differenciált sejtek életképességére.
- A nem-differenciált és retinsavval differenciált sejtek érzékenységének összehasonlítása a károsodással, illetve a protektív kezeléssel szemben.
- Annak tanulmányozása, hogy sztreptozotocin kezelés hatására kialakul-e inzulin rezisztencia a nem-differenciált és retinsavval differenciált sejtek esetében, illetve, hogy az inzulin érzékenysége fokozható-e GLP-1 agonistával.

3. Módszerek

3.1 Az egyes tesztvegyületeket irodalmi adatok alapján meghatározott koncentrációban alkalmaztuk a kísérletek során.

3.2 A kísérleteinkhez SH-SY5Y humán neuroblasztóma sejtvonalat használtunk, melyet a European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC, Salisbury, UK) szállított. A sejteket 1% stabilizált glutamin, 1% nem esszenciális aminosav oldattal és antibiotikummal kiegészített, 10%-os FBS tartalmú DMEM/F12 tápoldatban tenyésztettük 37 °C, 5% CO₂ körülmények között. A differenciáláshoz a sejtek tápoldatához 50 µM retinsavat adtunk a 0. napon, a 3. napon cseréltük a tápoldatot és újból retinsavat adtunk a sejtekhez, a differenciálás 5 napig tartott.

Az életképesség tesztekhez egy nappal a kezelés előtt a sejteket 24 lyukú sejtenyészítő lemezekre raktuk ki (10⁴ sejt/lyuk), majd 24 óra elteltével a tápközeget csökkentett szérums tartalmú tápoldatra cseréltük, amely 1% FBS-t tartalmazott. A sejteket különböző koncentrációjú sztreptozotocinnal (0, 0,3, 1, 3, 5, 7, 10 mM) kezeltük. Az inzulin hatásának vizsgálatához a szérums csökkentett táppal vagy sztreptozotocinnal kezelt sejtek tápoldatához különböző koncentrációjú inzulint (0, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM) adtunk. A sztreptozotocint egyszer, a kezelés első napján adtuk a médiumhoz, de a tápoldatot naponta cseréltük és ekkor az inzulin kezelést is ismételtük.

A Western blot és ELISA mérésekhez a sejteket 10 cm-es Petri-csészékbe raktuk ki (6x10⁵ sejt/csésze) és a 80-90%-os konfluencia szint elérése után végeztük a kezeléseket. A sejteket szérums csökkentett táppal vagy sztreptozotocinnal kezeltük, majd 24 óra múlva inzulin kezelést végeztünk különböző koncentrációban (0, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM) 30 percen keresztül, majd a sejteket feldolgoztuk jég hideg lízis pufferben, ami foszfátáz inhibitor is tartalmazott. Egyes kísérletekhez exenatid előkezelést végeztünk. Közvetlenül a szérums csökkentett tápcserét követően, 1 órával a sztreptozotocin kezelés előtt 100 nM exenatidot adtunk a sejtekhez, majd ezt a feldolgozás előtt az inzulin kezeléssel párhuzamosan is megismételtük.

3.3 A sejtek életképességének vizsgálatához a reszazurin redukciós életképesség tesztet a gyártó utasításai alapján végeztük. Röviden 24, 48, 72 óra után a sejtek tápoldatát új, 10%

reszazurin oldatot tartalmazó médiumra cseréltük és 4 órán át 37 °C-on inkubáltuk, majd a keletkezett fluoescens rezorufin koncentrációját Fluoroskan Ascent FL Microplate fluoriméterrel mértük (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA USA) 530/590 nm-en.

3.4 A sejtmembrán integritás vizsgálatához laktát-dehidrogenáz kibocsátást mértünk a gyártó utasításai alapján. Huszonnégy, 48, 72 óra után a sejtek tápoldatát összegyűjtöttük az enzim mennyiségének meghatározásához. Az utolsó napon az intracelluláris laktát-dehidrogenáz tartalom méréséhez lizáltuk a sejteket 1% Triton X-100 alkalmazásával. A laktát-dehidrogenáz aktivitást megállapításához a fluoescens terméket 590 nm-en detektáltuk microplate fluoriméterrel, 530 nm-es gerjesztés mellett, a gyártó utasításai alapján.

3.5 A Western blot analízishez a minták teljes fehérje mennyiségének meghatározásához a Bradford módszert alkalmaztuk. A lizált sejtekhez Laemmli puffert adtunk és a mintákat denaturáltuk 5 percig 97°C-on tartva. A mintákat 10%-os SDS-poliakrilamid gélen választottuk el. Az elektorforézist követően a fehérjéket PVDF membránra blottoltuk át. A membránt 0,1% Tween 20-at tartalmazó TRIS-szel puffereelt sóoldatban (TBST) oldott 5% sovány tejjel blokkoltuk egy órán keresztül. A membránokat GAPDH, anti-GSK-3, illetve biotinált anti-foszfo-GSK-3 primer antitestet tartalmazó 5%-os sovány tejjel oldatban inkubáltuk 4°C-on egy éjszakán keresztül. Másnap a membránokat TBST-vel háromszor 10 percig mostuk, ezt követően sztreptavidinnel, illetve anti-egér másodlagos antitesttel konjugált torma-peroxidázzal inkubáltuk szobahőmérsékleten egy órán át. A specifikus fehérjéket TBST-vel történő háromszor 10 percig tartó mosást követően kemilumineszcens technikával, röntgenfilmen tettük láthatóvá Pierce ECL Western blot reagens alkalmazásával. Eredményeinket GAPDH-specifikus sávokra normalizáltuk.

3.6 A GSK-3 foszforiláció kvantitatív meghatározásához ELISA mérést végeztünk a gyártó utasításai alapján. Röviden 100 µL sejt lizátumot pipettáztunk az anti-GSK-3-mal bevont ELISA lemezre, 4 °C-on inkubáltuk egy éjszakán keresztül. Másnap mostuk a lemezt és 4 óráig inkubáltuk szobahőmérsékleten anti-foszfo-GSK-3 antitestet tartalmazó oldatban. Mosást követően sztreptavidinnel konjugált torma-peroxidázzal inkubáltuk szobahőmérsékleten 40 percig, majd a szubsztrát oldat hozzáadása után 450 és 550 nm-en határoztuk meg az optikai denzitást Multiskan Ascent ELISA olvasó (Thermo Fisher

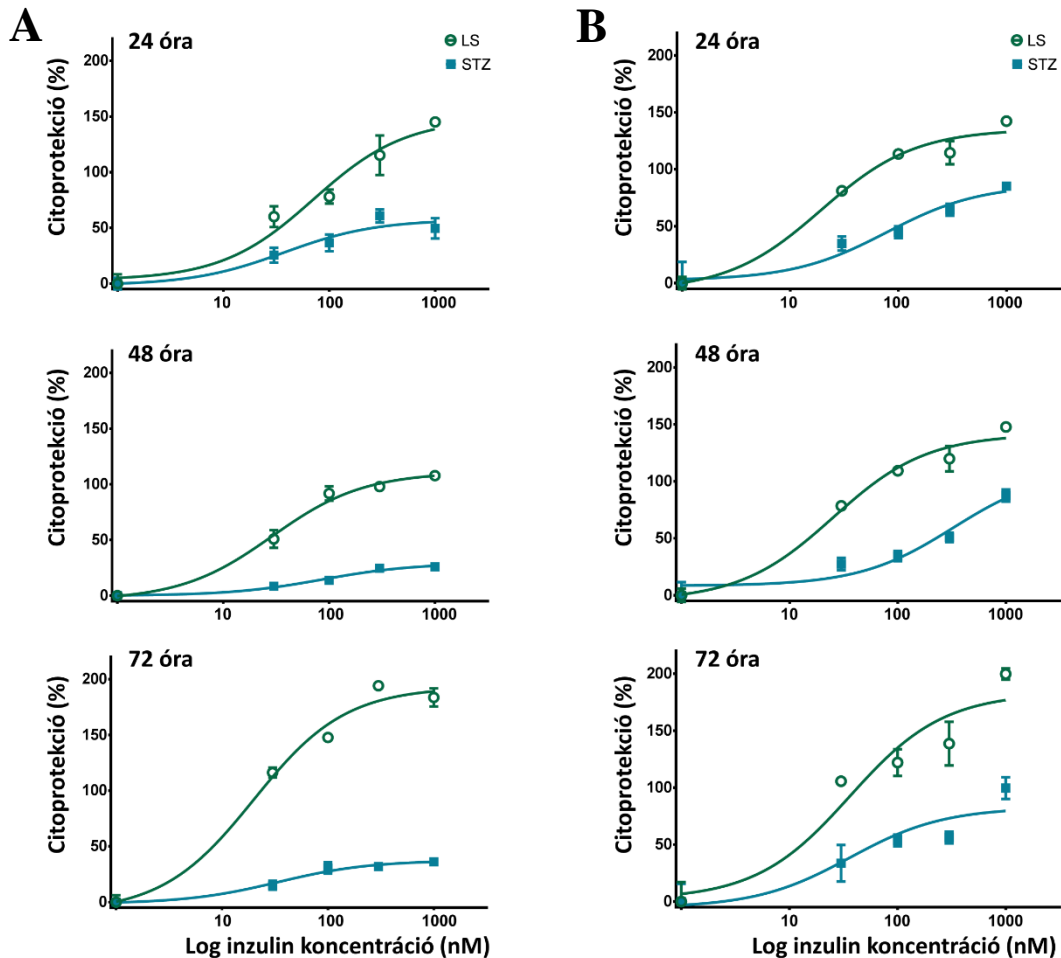
Scientific, Waltham, MA USA) segítségével. Az eredményeinket a minták fehérjetartalmával korrigáltuk.

3.7 Az értekezésben szereplő eredményeinket átlag \pm átlag standard hibája formában adtuk meg minimum három párhuzamos mérés értékei alapján. Az eredményeinket a kontroll károsodáshoz, a szérum csökkentett körülményeknél mért értékekhez hasonlítottuk. Az EC50 és E_{Max} értékeket a nemlineáris regresszióval illesztett koncentráció-hatás görbék alapján becsültük meg. A statisztikai különbségek elemzésére egyszempontos varianciaanalízist alkalmaztunk, majd a különböző adatok összehasonlítására Dunnett *post-hoc* tesztet használtunk. Az értékelésnél a különbséget akkor tekintettünk statisztikailag szignifikánsnak, ha $p < 0,05$ volt. A statisztikai analízis a Prism 8.0 szoftver (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) segítségével készült. Az ábrák az összes elvégzett kísérlet eredményeinek átlagát mutatják.

4. Eredmények

4.1 Vizsgáltuk a sztreptozotocin hatását nem-differenciált SH-SY5Y sejteken úgy, hogy összehasonlítottuk a sztreptozotocin citotoxikus hatását a szérumban csökkentett táp indukált károsodáshoz képest. A nem-differenciált sejteket szérumban csökkentett tápban 0,3, 1, 3, 5, 10 mM sztreptozotocinnal kezeltük és a sejtek életképességét reszazurin redukációs teszttel vizsgáltuk, illetve meghatároztuk az laktát-dehidrogenáz enzim kibocsátásának mértékét 24, 48 és 72 óra után. A két teszt eredményei összhangban voltak, az alacsony sztreptozotocin koncentráció (0,3 mM) enyhe, nem szignifikáns csökkenést eredményezett a sejtek életképességében, míg magasabb koncentrációk (3, 5, 10 mM) jelentős citotoxicitást fejtettek ki már 24 óra után is. Az 1 mM-os koncentráció enyhe, ugyanakkor szignifikáns akut citotoxicitást eredményezett, ami fokozatosan erősödött 2, illetve 3 nap után, ezzel megfelelően modellezve a progresszív, neurodegeneratív folyamatokat, így a további vizsgálatokhoz 1 mM-os sztreptozotocin kezelést választottunk.

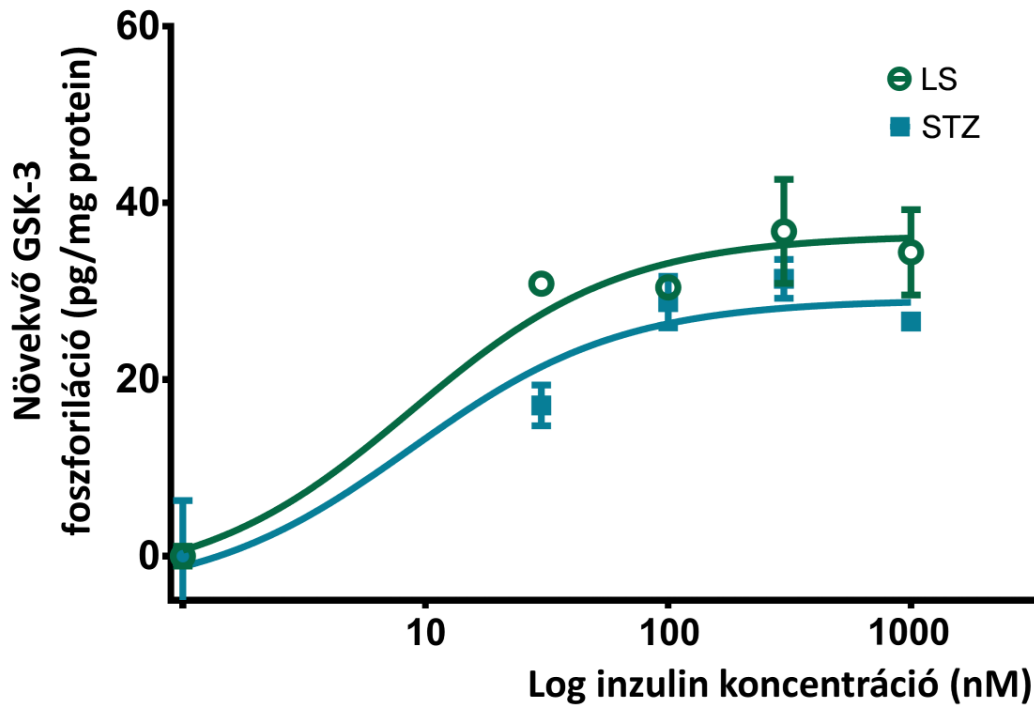
4.2 Különböző inzulin koncentrációk (30, 100, 300, 1000 nM) protektív hatását vizsgáltuk 1-3 napon keresztül szérumban csökkentett táppal, illetve 1 mM sztreptozotocinnal kezelt nem-differenciált sejteken. Reszazurin redukációs méréseink alapján, az inzulin koncentrációfüggő módon enyhítette a sejt-károsodást. A szérumban csökkentett táppal kezelt sejtek esetében a károsodást az inzulin kezelés teljes mértékben kivédte minden időpontban, úgy, hogy a 3. napon az életképes sejtek majdnem megduplázódtak a kontroll csoport sejt-számához képest. A sztreptozotocinnal kezelt sejteknél csak részleges protekciót tapasztaltunk, a kontroll csoporthoz képest az életképes sejtek aránya 25-50% között tetőzött. Az eltérő maximális hatás elérésére az 50%-os hatás eléréséhez szükséges inzulin koncentráció nem különbözött a két csoportban. Hasonlóan a reszazurin redukációs teszt eredményeihez, az inzulin koncentrációfüggő módon csökkentette a sejtmembrán integritás károsodásának mértékét is az laktát-dehidrogenáz kibocsátási teszt alapján. A szérumban csökkentett táp indukálta laktát-dehidrogenáz felszabadulást az inzulin teljesen kivédte, ugyanakkor a sztreptozotocinnal kezelt sejtek esetében csak részleges volt a protekció (1. ábra). Továbbá, az 1. és 2. napon az inzulin koncentráció-hatás görbéi jobbra tolódtak, szignifikáns különbséget mutatva az inzulin hatáserejében.



1. ábra: Az inzulin koncentráció- és időfüggő módon javította a szérum csökkentett táppal (LS), illetve 1 mM sztreptozotocinnal (STZ) kezelt, nem-differenciált SH-SY5Y sejtek metabolikus aktivitását (A) és a sejtek membránjának integritását (B). Az ábrán a különböző inzulin koncentrációk (30, 100, 300, 1000 nM) hatását ábrázoltuk a szérum csökkentett táppal, illetve sztreptozotocinnal kezelt sejtek rezazurin redukáló aktivitására 1, 2 és 3 nap után.

4.3 Az inzulin jelátvitel tanulmányozásához vizsgáltuk az inzulin GSK-3 foszforilációjára kifejtett hatását szérum csökkentett táppal, illetve sztreptozotocinnal kezelt nem-differenciált SH-SY5Y sejteken. A Western blot analízis során megállapítottuk, hogy a sztreptozotocin kezelés nem befolyásolta az inzulinra adott választ. A foszfo-GSK-3 szintek hasonlóak voltak a két csoport között 100, 300, 1000 nM inzulin kezelés hatására. Kvantitatív meghatározáshoz ELISA technikával is mértük a GSK-3 foszforiláció mértékét, foszfo-GSK-3 specifikus antitest alkalmazásával. Az inzulin kezelés a szérum csökkentett táppal és 1 mM sztreptozotocinnal kezelt sejtek esetében hasonlóan,

koncentrációfüggő módon fokozta a GSK-3 foszforilációt (2. ábra). Az inzulin koncentráció-hatás görbéi se hatáserősségben, se hatékonyságban nem különböztek szignifikánsan egymástól a két csoportban.

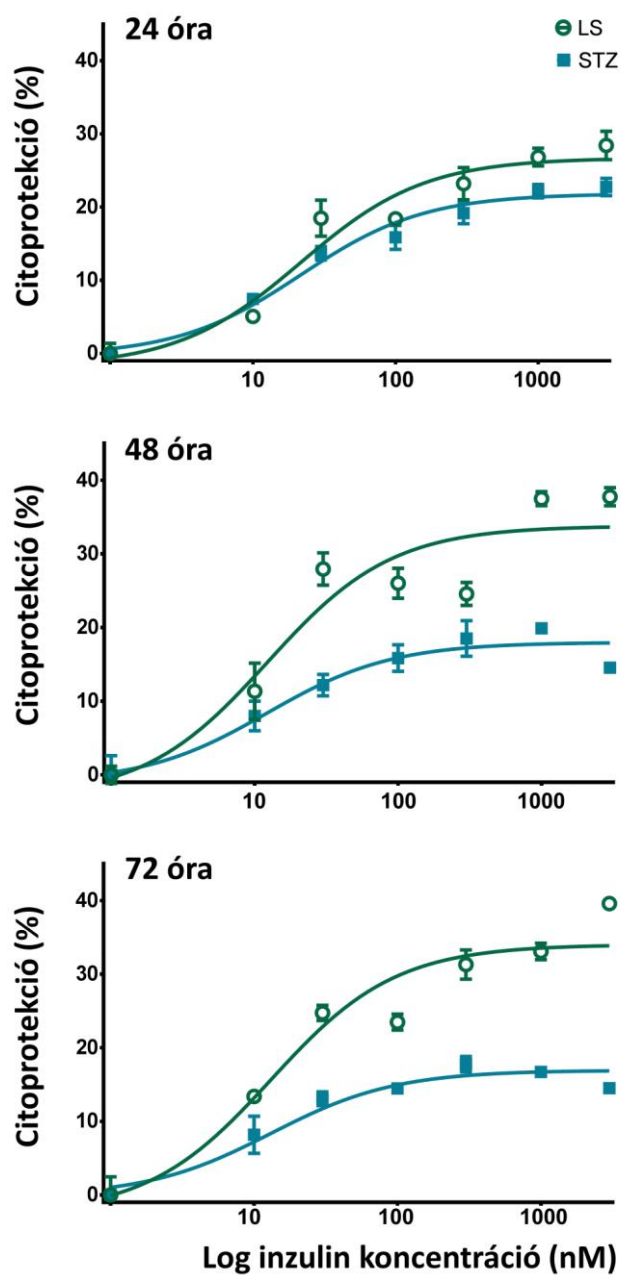


2. ábra: Az inzulin koncentrációfüggő módon fokozta a GSK-3 foszforilációjának mértékét a szérum csökkentett táppal (LS), illetve 1 mM sztreptozotocinnal (STZ) kezelt, nem-differenciált SH-SY5Y sejtek esetében. Az inzulin stimulációt különböző koncentrációkban (30, 100, 300, 1000 nM) 30 perccel a sejtek feldolgozása előtt végeztük, majd ELISA módszerrel állapítottuk meg a foszforilált GSK-3 mennyiségét.

4.4 Ötven μM retinsavval differenciált SH-SY5Y sejtek esetében is megvizsgáltuk, hogy különböző sztreptozotocin koncentrációk (0,3, 1, 3, 5, 7, 10 mM) hogyan befolyásolják a sejtek életképességét a szérum csökkentett táp károsító hatásához viszonyítva. Ehhez rezazurin redukciós tesztet használtunk 1, 2, 3 nap után. Hasonlóan a korábbi eredményeinkhez a sztreptozotocin koncentrációfüggő módon csökkentette tovább a metabolikusan aktív sejtek számát a szérum csökkentett körülményhez képest, ugyanakkor a differenciált sejtek kevésbé voltak érzékenyek a kezeléssel szemben. Alacsonyabb koncentrációk nem okoztak szignifikáns csökkenést a sejtek életképességében (0,3 mM), vagy csak enyhén rontották azt (1 mM). A magasabb

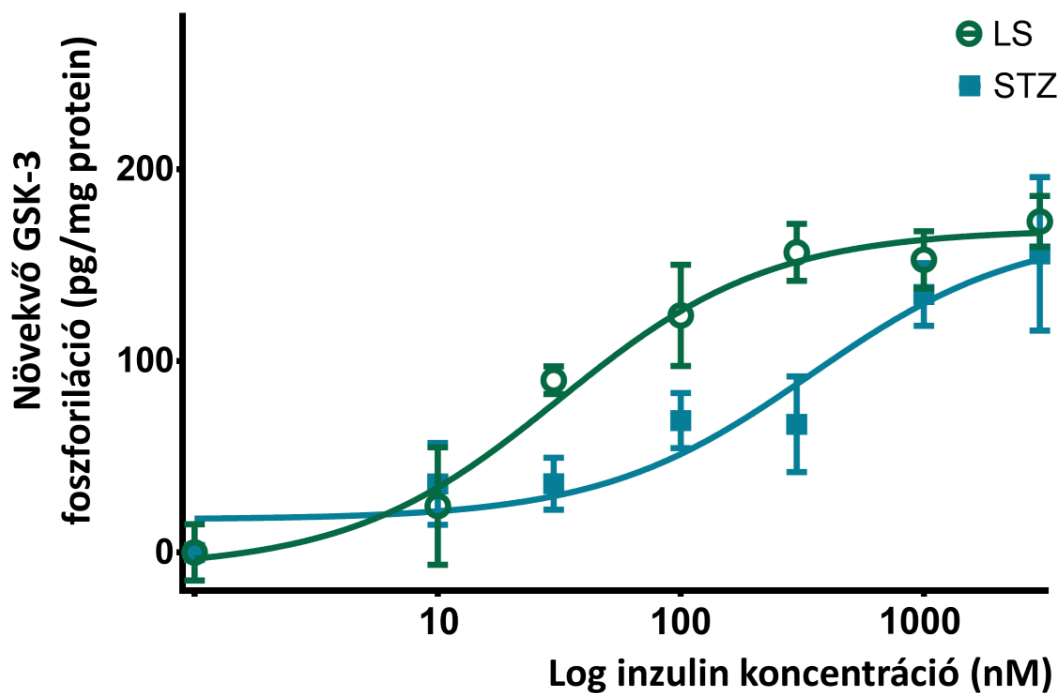
koncentrációk (7, 10 mM) ebben az esetben is már jelentős akut citotoxicitást eredményeztek. A 3, illetve 5 mM-os sztreptozotocin kezelés számottevő, mégis mérsékelt sejtpusztulást váltott ki, így mindkét koncentráció alkalmasnak bizonyult a neurodegeneratív folyamat modellezésére a differenciált sejtvonalon. A további kísérleteinkhez az 5 mM-os koncentrációt választottuk.

4.5 Reszazurin redukciós teszttel vizsgáltuk, hogy hogyan befolyásolja a differenciált, szérumsökkentett médiummal, vagy emellett 5 mM sztreptozotocinnal kezelt sejtek életképességet a különböző koncentrációjú (10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM) inzulin kezelés 1, 2 és 3 nap után. Az inzulin citoprotektív, koncentrációfüggő hatása a differenciált sejteknél is érvényesült, de kisebb mértékben, mint a nem-differenciált sejtek esetében. A szérum csökkentett csoportban az inzulin maximális sejtvédő hatása 25-40% közé esett, ez szignifikánsan magasabb volt, mint a sztreptozotocinnal kezelt csoportban, ahol 10-25%-os volt a citoprotekció (3. ábra). Az inzulin hatáserőssége nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.



3. ábra: Az inzulin koncentráció- és időfüggő módon javította a szérumban csökkentett táppal (LS), illetve 5 mM sztrepzotocinnal (STZ) kezelt, retinsavval differenciált SH-SY5Y sejtek metabolikus aktivitását. Az ábrán a különböző inzulin koncentrációk (10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM) hatását ábrázoltuk a szérumban csökkentett táppal, illetve sztrepzotocinnal kezelt sejtek reszazurin redukáló aktivitására 1, 2 és 3 nap után.

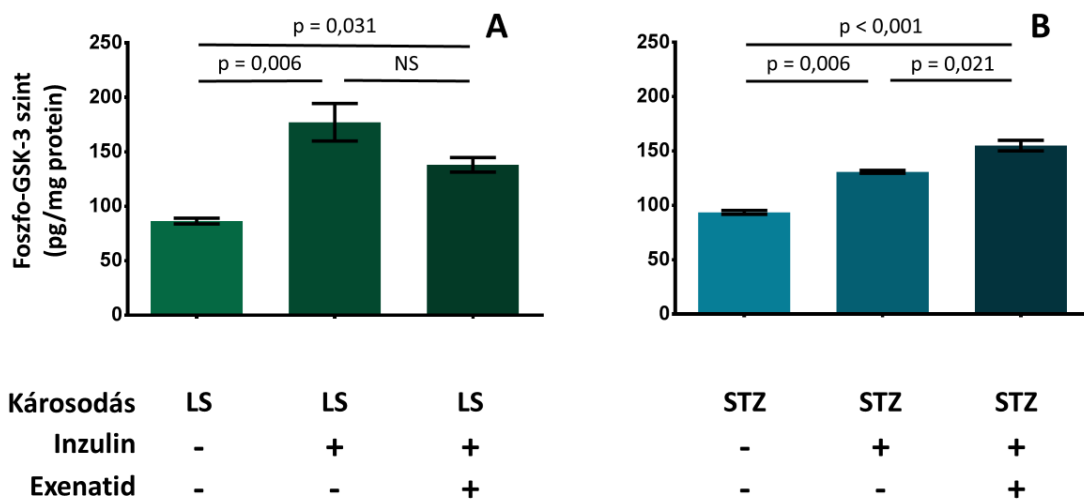
4.6 Hasonlóan a nem-differenciált sejteknél tapasztaltaknál, az inzulin koncentrációfüggő módon indukálta a GSK-3 foszforilációját mind a szérum csökkentett, mind az 5 mM sztreptozotocinnal kezelt csoportban. Az inzulin maximális hatásában nem tapasztaltunk különbséget, ugyanakkor az inzulin koncentráció-hatás görbéje szignifikánsan jobbra tolódott a sztreptozotocinnal kezelt differenciált sejtek esetében, ami az inzulin rezisztencia kialakulására utalhat (4. ábra).



4. ábra: Az inzulin koncentrációfüggő módon fokozta a GSK-3 foszforilációjának mértékét a szérum csökkentett táppal (LS), illetve 5 mM sztreptozotocinnal (STZ) kezelt, retinsavval differenciált SH-SY5Y sejteken. A sztreptozotocinnal kezelt sejtek esetében az inzulin koncentráció-hatás görbéje jobbra tolódott. Az inzulin stimulációt különböző koncentrációkban (10, 30, 100, 300, 1000, 3000 nM) 30 perccel a sejtek feldolgozása előtt végeztük, majd ELISA módszerrel állapítottuk meg a foszforilált GSK-3 mennyiségét.

4.7 A hipotézisünk megerősítéséhez vizsgáltuk, hogy az exenatid előkezelés, hogyan befolyásolja az inzulin indukálta GSK-3 foszforilációt a differenciált sejtek esetében. Azt tapasztaltuk, hogy a 24 órás 100 nM exenatid előkezelés a két csoportban eltérően befolyásolta az inzulin indukálta GSK-3 foszforilációt. A szérum csökkentett csoportban

az előkezelés nem okozott szignifikáns változást a 100 nM inzulin kezelés indukálta GSK-3 foszforilációban, ugyanakkor a sztreptozotocinnal kezelt csoportnál szignifikánsan fokozódott a foszforiláció mértéke (5. ábra).



5. ábra: Huszonnégy órás, 100 nM exenatid előkezelés szérum csökkentett táppal (LS) kezelt, retinsavval differenciált sejteken (A) nem fokozta a 100 nM inzulin indukálta GSK-3 foszforilációjának mértékét, ugyanakkor szignifikáns növekedést tapasztaltunk az 5 mM sztreptozotocinnal (STZ) kezelt csoportban (B). Az inzulin stimulációt 30 perccel a sejtek feldolgozása előtt végeztük, majd ELISA méréssel állapítottuk meg a foszforilált GSK-3 mennyiségét. NS: nem szignifikáns

5. Következtetések

A jelen munka során célunk volt, hogy tanulmányozzuk, a sztreptozotocin citotoxikus hatását SH-SY5Y humán neuroblasztóma sejteken, továbbá, hogy vizsgáljuk, hogy a károsodás háttérében szerepet játszik-e az inzulin rezisztencia kialakulása.

Kísérletünkben igazoltuk, hogy a sztreptozotocin megfelelő koncentrációban, lassú, progrediáló károsító hatást képes kiváltani nem-differenciált és retinsavval differenciált neuronális sejteken, amit az inzulin gátolni, vagy mérsékelni képes. Az inzulin jelátvitel tanulmányozásához eredményeinket olyan kontroll károsodáshoz hasonlítottuk, melyben az inzulin rezisztencia nem játszik szerepet, ezek alapján a következő következtetésekre jutottunk:

- Nem-differenciált sejtek esetében az inzulin jelentősen csökkenti a sztreptozotocin indukálta károsodást. Az inzulin protektív és GSK-3 foszforilációt kiváltó hatásának EC50 értéke nem különbözik a kontroll károsodásnál tapasztaltaktól, így arra következtetünk, hogy nem alakul ki inzulin rezisztencia a kezelés hatására.
- Feltehetőleg a sztreptozotocin citotoxikus hatásának háttérében nem-specifikus mechanizmusok játszanak szerepet nem-differenciált sejtek esetében.
- A sejtek differenciálása retinsavval jelentősen csökkentette az érzékenységet a toxikus vegyülettel szemben. Arra következtethetünk, hogy a sztreptozotocin indukálta citotoxikus hatásokra kevésbé érzékenyek az érettebb sejtek.
- Az inzulin differenciált sejtek esetében is védő hatást fejtett ki, de ennek mértéke elmaradt a nem-differenciált sejtek esetében tapasztalttól, így feltételezhetjük, hogy a differenciálás hatására változik az inzulin jelátvitel.
- Összevetve a kontroll károsodással nem változott az inzulin protektív hatása, de a maximális GSK-3 foszforiláció csak nagyobb inzulin koncentráció mellett alakult ki, ami inzulin rezisztencia kialakulására utal.
- Az exenatid a sztreptozotocinnal kezelt csoportban fokozta az inzulin-indukálta GSK-3 foszforilációt, ami megerősíti az inzulin rezisztencia jelenlétét.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a sztreptozotocin alkalmas neurodegeneratív kórképek *in vitro* modellezésére lassan kialakuló citotoxicitása miatt, továbbá a differenciált sejtek esetében az inzulin rezisztencia szerepének tanulmányozására is, de a nem-specifikus sejtkárosító mechanizmusok szerepe sem hagyható figyelmen kívül a vegyület hatásában.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények:

Bagaméry F, Varga K, Kecsmár K, Vincze I, Szökő E, Tábi T.

The impact of differentiation on cytotoxicity and insulin sensitivity in streptozotocin treated SH-SY5Y cells

NEUROCHEMICAL RESEARCH. 2021 Jun; 46(6): 1350-1358

DOI: 10.1007/s11064-021-03269-2

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: **3.038** (2019)

Bagaméry F, Varga K, Kecsmár K, Vincze I, Szökő E, Tabi T.

Lack of insulin resistance in response to streptozotocin treatment in neuronal SH-SY5Y cell line

JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION. 2020 Jan; 127(1): 71-80

DOI: 10.1007/s00702-019-02118-5

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: **3.505** (2019)

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Lakatos P. P, Vincze I, Nyariki N, **Bagaméry F**, Tábi T, Szökő E.

The effect of L-theanine and S-ketamine on D-serine cellular uptake

BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-PROTEINS AND PROTEOMICS. 2020
Oct; 1868(10): 140473 (Pages)

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: **2.371** (2019)

Vincze I, Lakatos P. P, **Bagaméry F**, Tábi T, Szökő E.

Characterization of a cell line model for D-serine uptake

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS. 2020
Aug; 187: 113360 (Pages)

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: **3.209** (2019)

Bába László-István, Kolcsár M, Kun Imre Z, Ulakcsai Zs, **Bagaméry F**, Szökő E, Tábi T, Gáll Zs.

Effects of Cariprazine, Aripiprazole, and Olanzapine on Mouse Fibroblast Culture: Changes in Adiponectin Contents in Supernatants, Triglyceride Accumulation, and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Expression

MEDICINA-LITHUANIA. 2019 May; 55(5)

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

IF: **1.205**

Ulakcsai Zs, **Bagamery F**, Szoko E, Tabi T.

The role of autophagy induction in the mechanism of cytoprotective effect of resveratrol

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. 2018 Oct; 123:
135-142

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

IF: **3.532**

Ulakcsai Zs, **Bagaméry F**, Vincze I, Szökő E, Tábí T.

Protective effect of resveratrol against caspase 3 activation in primary mouse fibroblasts.

CROATIAN MEDICAL JOURNAL. 2015 Apr; 56(2): 78-84

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

IF: **1.483**

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, **Dr. Tábi Tamás** egyetemi docens úrnak a Gyógyszerhatástani Intézet Igazgatójának, aki az évek során nagyon sok segítséget nyújtott a kísérletek tervezésében, az eredmények értelmezésében és a publikációk, doktori értekezés megírásában. A kutatói munkám folyamatos támogatása mellett az oktatói pálya megszeretésében és a kezdeti lépések megtételében is fontos szerepet töltött be.

Továbbá köszönettel tartozom **Dr. Szökő Éva** professzor asszonynak, aki tanácsaival szintén meghatározóan támogatta kutatói és oktatói munkámat.

Szeretném megköszönni **Dr. Bagdy György** professzor úrnak, hogy az intézetben végzett kutatómunkámat lehetővé tette.

Köszönettel tartozom **Kecsmár Kitti, Szanics Valéria, Dr. Varga Kamilla** kolléganőimnek és **Dr. Vincze István** férjemnek és kollégámnak a kísérleti munka során nyújtott gyakorlati segítségért, együttműködésért.

Szeretnék köszönetet mondani a Gyógyszerhatástani Intézet további munkatársainak a segítségükért és támogatásukért, mely által a munkámat színvonalas szakmai környezetben és jó hangulatban végezhettem.

Köszönettel tartozom továbbá a kedves családomnak, barátaimnak, akik az évek alatt végig mellettem álltak, biztattak és segítettek a munkámat.