

# **PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**

Biológiai Doktori Iskola  
Összehasonlító Neurobiológia Program

## **Két retinadegenerációs modell két protektív tényező tükrében: neuroprotektív szer és ingergazdag környezet**

PhD értekezés tézisei

**SZABADFI KRISZTINA**

Témavezető:  
**Dr. Gábrriel Róbert**  
egyetemi tanár

**Dr. Reglódi Dóra**  
egyetemi docens

**PÉCS, 2010.**

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>BEVEZETÉS</b> .....	3
1. Az emlős retina általános szerkezete .....	3
2. Retinadegenerációs modellek.....	4
3. Az Urocortin 2 (Ucn 2).....	4
4. Az ingergazdag környezet.....	5
<b>PROBLÉMAFELVETÉS</b> .....	6
<b>CÉLKITŰZÉS</b> .....	6
<b>ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK</b> .....	7
1. Az arteria carotis communis bilaterális lekötésével létrehozott retinadegenerációs modell .....	7
2. Monosodium-glutamát kezelés indukálta retinadegenerációs modell létrehozása.....	7
3. Az Ucn 2 kezelés .....	7
4. Az ingergazdag környezet.....	7
5. Rutin szövettani morfológiai és morfometriai analízis.....	8
6. Immunhisztokémiai vizsgálatok.....	8
<b>EREDMÉNYEK</b> .....	9
1. BCCAO+Ucn 2 .....	9
2. 3xMSG+3xUcn 2.....	9
3. Ingergazdag környezet – BCCAO .....	10
4. Ingergazdag környezet – 3xMSG .....	10
<b>DISZKUSSZIÓ</b> .....	11
<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> .....	13
<b>SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE</b> .....	14
1. A disszertáció alapjául szolgáló publikációk jegyzéke.....	14
2. A disszertáció alapjául szolgáló konferencia előadások és poszterek jegyzéke .....	14
3. Egyéb tudományos közlemények jegyzéke .....	16
4. Egyéb konferencia előadások és poszterek jegyzéke .....	17

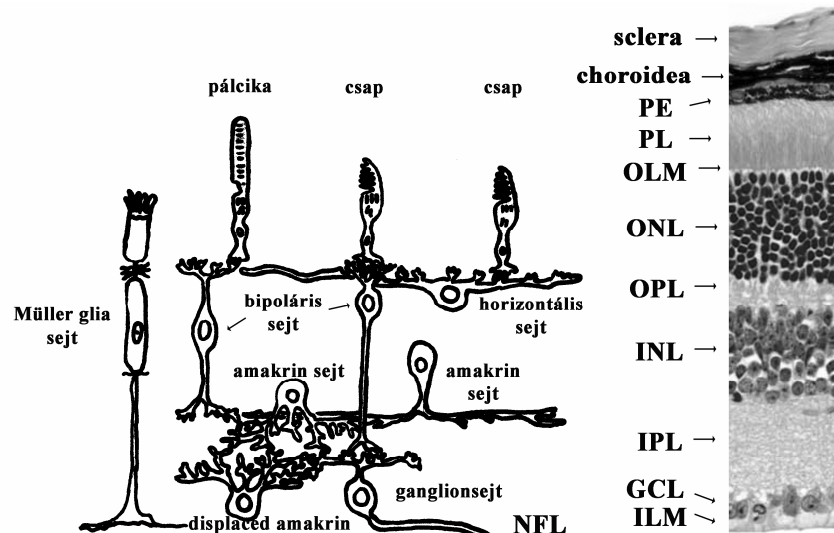
## BEVEZETÉS

A vizualitás, a világ látványkénti befogadása, az emberi létezés egyik alapvető sajátossága. Mivel az érzékszervi információk közel 90%-át a látás szolgáltatja, ezért szerepe a környezettel fenntartott kapcsolatban alapvető. Ezek alapján érthető, hogy a látás, mint a legfontosabb érzékünk, a kutatás középpontjában áll. Ahogyan a Nobel-díjas Ragnar A. Granit fogalmazta: „A retina, mint az agy kihelyezett reprezentatív része, egy valóságos kicsiny agy.” Modellként való alkalmazása bármely idegrendszeri esemény tanulmányozására lehetőséget nyújt, mintegy megnyitva a korszerű ideglettan egyik új és fejlődő kutatási irányvonalát, nemcsak *in vitro*, hanem *in vivo* rendszerekben is.

„A retina roppant bonyolult, összetett rendszer,  
igen kis helyen összezsúfolva.  
A retina a miniatűrízálás diadala.”  
Richard H. Masland, 1987

### 1. Az emlős retina általános szerkezete

A gerinces állatok szeme inverz szem, amelynek belsejében található a fényinformációt idegi impulzussá alakító retina, amely a központi idegrendszer „kihelyezett” vetülete. Kísérleteinkben a vizsgálati objektumunk a patkány retina, amelynek rétegei és azokra jellemző sejtípusok az alábbi ábrán kerülnek bemutatásra.



**Az emlős retina általános felépítése, illetve a retinára jellemző specifikus sejtípusok.**

PE: pigment epithelium, PL: fotoreceptorok rétege, OLM: külső határmembrán,

ONL: külső magvas réteg, OPL: külső rostos réteg, INL: belső magvas réteg,

IPL: belső rostos réteg, GCL: ganglionsejtek rétege, ILM: belső határmembrán,

NFL: optikus rostok rétege.

## 2. Retinadegenerációs modellek

A patkányok retinájára a jól fejlett vascularizáció a jellemző, hasonlóan a humán retinához. A retinális struktúra is hasonló azáltal, hogy három fő sejtes és két szinaptikus réteggel rendelkezik. Ezért a patkány retina kifejezetten alkalmas a humán retinadegenerációs kórképek modellezésére, illetve az esetleges retinoprotektív szerek tesztelésére, amelyre a legmegfelelőbb módszer az intravitreális injekció. Ez a módszer azért jó, mert ilyenkor az állatok önkontrollosak, ami azt jelenti, hogy a kezeletlen szemmel összevethető a kezelés által okozott változás.

A retinában a vérellátást biztosító erek elzáródása oxigénhiányos, ischaemiás állapotot hoz létre. Ismert, hogy a retina a test egyik metabolikusan legaktívabb szövete, így érthető, hogy a retina oxigénigénye a legnagyobb a szervezetben, és megfelelő mennyisége esszenciális a retina fiziológias működéséhez. Az arteria carotis communis bilaterális lekötésének (BCCAO) hatására *in vivo* a retinában jól detektálható ischaemiás léziók keletkeznek, lényegesen redukálódnak mind a retina rétegei, mind a teljes retina vastagság.

Az emelkedett glutamátszint excitotoxikus folyamatokat indít be. A neonatális monosodium-glutamát (MSG) kezelés viselkedésbeli, endokrinológiai, anatómiai és neurokémiai változásokat indukál. Az MSG megfelelő koncentrációjú alkalmazásával nemcsak az agyban idézhetőek elő hisztológiai elváltozások, hanem a retinában is léziót indukál, különösen a belső retinális rétegekben (INL, IPL, GCL). Korábbi vizsgálataink során standardizáltuk a 3xMSG kezelés indukálta retinadegenerációs modellt, amely a retina morfológiájában jól meghatározható degenerációt hoz létre.

## 3. Az Urocortin 2 (Ucn 2)

A corticotrop releasing factor (CRF) szupercsaládba tartozó további peptidek, az urocortinok és az urotenzinek. Az urocortinok 40-42 aminosavból álló CRF paralóg bioaktív fehérjék. Az urocortin 2 (Ucn 2) széleskörben előfordul a szervezetben. Az urocortinoknak neuroprotektív hatása is ismert. G-protein kapcsolt, többségében postszinaptikus receptorokon keresztül fejtik ki hatásukat, amelyek két fő csoportba sorolhatók: CRF-R1 és CRF-R2. A CRF-R2 endogén ligandja az Ucn 2. Három splice-variáns közül az emlős agyban a CRF-R2 $\alpha$  típusú splice variáns a domináns, amelynek mRNS expresszióját kimutatták többek között a retinából is. Az Ucn 2 bár szelektív agonistája a CRF-R2-nak, kis affinitással és csak nagyon magas koncentrációban a CRF-R1-t is aktiválja.

A CRF szupercsalád tagjait és azok receptorait számos állatcsoport retinájában kimutatták (pl.: aranyhal, teknős, csirke, patkány). Az emlős retinában a CRF-R2 közül a CRF-R2 $\alpha$  típusú splice variáns előfordulását mutatták ki. *In vitro* az Y79 retinoblastoma sejtvonal sejtjei CRF-R1-t és CRF-R2 $\alpha$ -t is expresszálnak.

Az Ucn 2 retinális és látókérgi hatásaira vonatkozóan nem áll rendelkezésre irodalmi adat.

#### **4. Az ingergazdag környezet**

Donald O. Hebb az optimális „neurofiziológiai milieu” fogalmának egyik megteremtőjeként úgy tartotta, hogy a környezeti input befolyásolni tudja a neurális fejlődést. Az ingergazdag környezet („enriched environment”) fogalmát 1978-ban elsőként Rosenzweig és munkatársai definiálták: „a combination of complex inanimate and social stimulation”, vagyis a szociális kapcsolatok és élettelen tárgyak kombinációjának komplex hatásai. Ez a komplex ingergazdagság bizonyítottan neurogenikus és neuroprotektív folyamatokat indukál. Növeli a neurotrofikus faktorok (például: BDNF, NGF) szintjét különböző agyi területeken, továbbá a szinaptikus struktúra kialakulására és átalakulására is hatással van (plaszticitás), ezáltal a tanulás-memória folyamataiban is szerepet játszik.

A komplex ingergazdag környezet elősegíti az agy strukturális reorganizációját, különösen a látókéregét. A retina a cortexhez és a hippocampushoz képest kisebb mértékű plaszticitással rendelkezik. Ezért korábban azt feltételezték, hogy a retinális fejlődés független a szenzoros inputoktól. Azonban már több kutatócsoport is kimutatta, hogy a születéstől fogva ingergazdag környezetben nevelkedő patkányok látásélessége mintegy 18%-kal növekszik, ezáltal mintegy elősegítve a látórendszer komplexitásának fejlődését, hatással van a látókéreg fejlődésére és plaszticitására is. A brain derived neurotrophic factor (BDNF) a retinális fejlődésben és a sejt differenciációban is az egyik kulcsmolekula, ami közvetíti az ingergazdag környezet hatását. A növekvő stimulációra (ingergazdag környezet) nő a fejlődő retina vizuális válasza, ezáltal felgyorsul a látás fejlődésének mértéke, és nő a BDNF mennyisége a retinában.

## **PROBLÉMAFELVETÉS**

A különböző degenerációk, beavatkozások, műtéti és toxikus károsodások esetén, a felépülés, illetve a rehabilitáció minősége kiemelten fontos. A kezelések megválasztása fontos kérdés a humán gyógyászatban, kiemelt jelentőségű az invazív és a non-invazív kezelések széleskörű kutatása a retinadegeneráció mérséklésére. Ezáltal érthetővé válik, milyen gyakorlati jelentőséggel bír az Ucn 2 és az ingergazdag környezet rehabilitációs hatásainak feltérképezése a különböző típusú retinadegenerációkban.

## **CÉLKITŰZÉS**

Kutatócsoportunk által már korábban standardizált két különböző, az arteria carotis communis bilaterális lekötése (BCCAO), és a háromszori subcutan monosodium-glutamát (MSG) kezelés indukálta retinadegenerációs modellben kísérleteink során vizsgálni szándékoztuk:

1. Egy neuroprotektív szer, az Ucn 2 feltételezett retinoprotektív hatását:
  - a. Standard rutin szövettani vizsgálatok során morfológiai és morfometriai analízissel.
  - b. Immunhisztokémiai festések során sejt- (calbindin, parvalbumin, calretinin, PKC  $\alpha$ , TH, GFAP), és szövetspecifikus (VGLUT1, VGAT) markerek alkalmazásával.
2. Az ingergazdagság, azaz a komplex ingergazdag környezet, és a megnövelt élettér feltételezett retinoprotektív hatását:
  - a. Standard rutin szövettani vizsgálatok során morfológiai és morfometriai analízissel.  
A standard laboratóriumi ketrecben nevelt állatok retinadegenerációjának mértékét összevetve, mind a megnövelt élettér, mind a komplex ingergazdag környezetben nevelt állatoknál megfigyelt retinadegenerációval.
3. Az endogén neuropeptid, mint neuroprotektív szer (Ucn 2) alkalmazása, és az ingergazdag környezet neuroprotektivitásának összehasonlító analízisét, a feltételezett retinoprotekció tükrében.

## **ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

Vizsgálataink során kétféle korcsoportba tartozó, általunk tenyésztett, hím Wistar patkányokat használtunk. A kísérletek során betartottuk a PTE Munkahelyi Állatetikai Bizottság 2006-os Állatetikai Kódexében foglaltakat.

### **1. Az arteria carotis communis bilaterális lekötésével létrehozott retinadegenerációs modell**

Korábbi munkáinkban már standardizált patkány arteria carotis communis permanens bilaterális lekötésével (BCCAO) létrehozott ischaemiás modellben a felnőtt állatok retinadegenerációjának mértékét vizsgáltuk. A létrehozott ischaemiás retinadegeneráció vizsgálatára a műtét után 2 héttel került sor. A BCCAO-s csoport kontrolljaként, az ún. áloperált állatok szolgáltak, amelyek a lekötésen kívül a teljes műtéti procedúrán átestek.

### **2. Monosodium-glutamát kezelés indukálta retinadegenerációs modell létrehozása**

Korábban standardizált excitotoxikus retinadegenerációs modell létrehozása során a kísérleti állatok háti régiójába, a születésük utáni 1., 5., 9-dik napon 2 mg / testtömeg g monosodium-glutamátot (MSG) injektáltunk subcutan, míg a kontroll csoport állatai, a vivőoldat térfogatával megegyező (100µl) fiziológiás sóoldatot kaptak. A morfológiai elváltozások vizsgálatára a kezelések után 3 héttel került sor.

### **3. Az Ucn 2 kezelés**

Az urocortin 2 (Ucn 2), tesztelendő ágens 8,305 mg-ját (2 nmol) 5 µl PBS-ben oldva, Hamilton fecskendővel az állatok jobb szemébe intravitreálisan juttattuk, egyszeri kezelést alkalmaztunk a BCCAO-s csoportokban, és háromszori kezelést az MSG-s modellben. A bal szemekbe az Ucn 2 kezelések volumenével megegyező PBS oldatot injektáltunk. Ezáltal ezek a szemek, az állatok Ucn 2 kezelt szemeinek az önkontrolljaként szolgáltak.

### **4. Az ingergazdag környezet**

Kísérleteink során az eltérő környezeti faktorok szerint három csoportba osztottuk az állatokat. Az első csoportba azok az állatok tartoztak, amelyek standard laboratóriumi ketrecben nevelkedtek, melynek paraméterei 43x30x20cm. Ez az „ingerszegény” környezet. A második csoportba a megnövelt élettérben tartott állatok tartoztak, amely ketrec

paraméterei 88x50x44cm, ez az „expanded cage”. A harmadik csoport esetében, a megnövelt életteret kombináltuk különböző formájú, színű és anyagú játékokkal, amelyek felét naponta cseréltük, elkerülve azt, hogy a teljesen új környezet stresszfaktorként befolyásolja a vizsgálatainkat, de ugyanakkor biztosítva az állatok számára a változatosságot, amely tovább növelte az ingergazdagságot. Ez az ingergazdag környezet, az „enriched environment”. Ezekben az eltérő környezeti körülményekben is megvizsgáltuk a korábban ismertetett kétféle retinadegenerációs elváltozás mértékét (BCCAO és 3xMSG-indukálta).

## **5. Rutin szövettani morfológiai és morfometriai analízis**

A BCCAO modellben 2 hetes, míg az MSG-kezelt állatok esetében 3 hetes túlélést követően az állatokat túlaltattuk. A szemek kipreparálása után szemserleg („eyecup”) preparátumot készítettünk, amelyet legalább 12 órán keresztül 4%-os PFA-ban fixáltuk. Ezután három napos rutin szövettani protokolnak vetettük alá, amelynek során elkészült gyanta-blokkokból ultramikrotómmal félvékony metszeteket készítettünk, amelyeket tárgylemezre téve, toluidinkék festékkel kontrasztosítottunk. Az így elkészült retina keresztmetszeteken a következő paramétereket vizsgáltuk: a külső és a belső határmembrán távolsága (OLM-ILM), a külső magvas réteg (ONL), a külső rostos réteg (OPL), a belső magvas réteg (INL), a belső rostos réteg (IPL) vastagsága, valamint a ganglionsejtek rétegében (GCL) levő sejtek száma, 100 µm retinahosszra nézve. Morfometriai vizsgálataink során, a különbségek szignifikanciájának meghatározásához statisztikai elemzéseket végeztünk SPSS (egyutas ANOVA) és a Microsoft Excel szoftver segítségével.

## **6. Immunhisztokémiai vizsgálatok**

Indirekt immunhisztokémiai vizsgálatainkhoz a megfelelő előkészítést követően cryostáttal készítettünk 10-12 µm-es retinametszeteket, amelyeket az immunhisztokémiai eljárás kivitelezéséig -20°C-on tároltuk. Az immunhisztokémiai protokol során, az előidézett retinadegenerációt és retinoprotekciót detektáltuk a retinára sejt- [calbindin; calretinin; parvalbumin; protein-kináz Ca (PKCα); tirozin-hidroxiláz (TH); gliális fibrilláris savas protein (GFAP)], és szövetspecifikus markerek (vesiculáris glutamát transporter 1 (VGLUT1); vesiculáris γ-amino-vajsav transporter (VGAT)) alkalmazásával. Secunder antitestként a primer antitestre specifikus Alexa Fluor „488” és „568” fluorescens markert alkalmaztunk. Az említett antitestek alkalmazásával kétlépcsős („szendvics-technika”) immunhisztokémiai eljárásnak vetettük alá a különböző csoportból származó metszeteinket.



## **EREDMÉNYEK**

### **1. BCCAO+Ucn 2**

Eredményeink azt mutatják, hogy BCCAO hatására a retina keresztmetszete, és valamennyi retinális réteg vastagsága szignifikánsan csökkent. Az ischaemia következtében kialakuló roncsolás mind a külső, mind a belső retinális rétegeket érinti. Az egyszeri intravitreálisan beadott Ucn 2 hatására csökkenthető a sejtpusztulás mértéke (kevesebb szövethézag és piknotikus sejt), a retina szerkezete megtartott maradt. Az Ucn 2 kezelés hatásaként a belső retinális rétegek struktúrája rendeződött, és az áloperált állatok retinális szerkezetéhez közeli állapotúnak bizonyult, amely reprezentálja az emlős retinára jellemző valamennyi szövettani réteget. Ezen eredményeket a morfometriai analízis statisztikailag is alátámasztotta, szignifikáns volt a javulás mértéke Ucn 2 hatására. Immunhisztokémiai vizsgálataink, valamennyi sejt- és szövetspecifikus marker esetében alátámasztották a morfológiai és morfometriai analízissel már protektívnek bizonyult Ucn 2 retinoprotektív hatását *in vivo*, BCCAO-val létrehozott ischaemiás retinadegeneráció esetén patkányban.

### **2. 3xMSG+3xUcn 2**

A háromszoros MSG-kezelt állatok retinái lényeges eltérést mutatnak a kontroll retinákhoz képest. A belső retinális rétegek (INL, IPL és GCL) fúziója figyelhető meg. A 3xMSG kezelést követő 3xUcn 2 kezelés hatására a retinális rétegek megtartottak maradtak, újra elkülöníthető INL réteg 1-2 sejtsoros, a sejtek szinaptikus kapcsolatai által formált IPL is bár vékony, de újra detektálható. Az Ucn 2 kezelések szignifikánsan csökkentették az MSG-indukálta retinadegeneráció mértékét, amely mind a teljes retina, mind az egyes retinális rétegek vastagságában megmutatkozott, azonban a ganglionáris rétegben levő sejtek száma nem változott. Az Ucn 2 protektív hatásának következtében a retina teljes vastagsága 11%-kal nőtt a 3xMSG hatására degenerálódott retinához képest, amelyhez hozzájárult az egyes rétegek, különösen a belső retinális rétegek szignifikánsan pozitív változása. Ebben a kísérleti modellben is, immunhisztokémiai vizsgálataink során, sejt- és szövetspecifikus antitesteket alkalmazva támasztottuk alá, a morfológiai és morfometriai analízissel már protektívnek bizonyult Ucn 2 retinoprotektív hatását *in vivo* 3xMSG kezelés indukálta excitotoxikus retinadegeneráció esetén újszülött patkányban.

### **3. Ingergazdag környezet – BCCAO**

Ebben a kísérleti összeállításban, a szövettani preparátumaink kiértékelésekor a három eltérő környezetben (standard ketrec, megnövelt élettér, ingergazdag környezet) nevelt ischaemiás csoport között szignifikáns morfológiai és morfometriai eltéréseket észleltünk.

A kontroll csoport retinái a patkány retinára jellemző szövettani sajátosságokat mutatták, azaz jól elkülöníthetők a külső és a belső retina sejtes és szinaptikus rétegei. A standard ketrecben tartott BCCAO állatok retinája szignifikánsan degenerálódott a kontroll retinához képest. Az ONL területén sejt- és szövethézagokat figyeltünk meg, továbbá degenerálódott struktúrákat, az INL alig felismerhető, néhány sejt feltételezhetően az INL réteg maradványa, az IPL is jelentősen csökkent. Valamennyi morfometriailag vizsgált paraméter esetében, szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a kontroll preparátumokhoz képest.

A megnövelt élettérben nevelt állatok retinái szignifikánsan kevésbé degenerálódtak ischaemiás inzultus esetén, mint a standard laboratóriumi ketrecben nevelt csoportoké, amely megtartottság megfigyelhető volt valamennyi réteg esetében. Az ONL területén kevesebb szövethézag található és az INL struktúrája, sorokba rendezettsége megtartott maradt, azonban továbbra is megfigyelhetők benne szövethézagok, és piknotikus sejtek. Az IPL réteg is megtartott maradt, valamint a GCL réteg is jól elkülöníthető.

Még kevésbé degenerálódott a retina ischaemia hatására az ingergazdag környezetben nevelt állatoknál, amelyet az egészségesebb retinaszerkezet és a több sejtsorú INL is bizonyít. A sejt- és szövethézagok is kevésbé jellemzőek. A két plexiform réteg kompaktálódása még nem fejeződött be sem az ingergazdag környezetben, sem a megnövelt élettérben nevelkedett állatok retinájában. Nemcsak a teljes retina vastagsága, hanem az egyes rétegeké is szignifikánsan megtartottabb maradt az ingergazdag környezetben, összevetve a másik két élettérben neveltekkel. A megnövelt élettérhez képest a teljes retinavastagság mintegy 17%-kal nőtt, így az ingergazdag környezetben nevelt csoport retinája 75%-a volt az áloperált állatokénak.

### **4. Ingergazdag környezet – 3xMSG**

A kontroll csoportban az emlős retinára jellemző valamennyi szövettani réteg jól elkülöníthető. A standard ketrecben tartott MSG kezelt állatok retináin a kutatócsoportunk által már korábban leírt, súlyos retinadegenerációt tapasztaltuk, amely megnyilvánult a teljes retina vastagságának a szignifikáns, erőteljes csökkenésében, amely redukció jellemzőnek bizonyult az egyes retinarétegekre is. Az MSG kezelés hatásaként az IPL teljesen eltűnt, az

INL és a GCL összeolvadt, továbbá ONL-ben levő sejtek megduzzadtak. A megnövelt élettér hatásaként az MSG-indukálta degeneráció kisebb mértékű volt, mint a standard ketrecben nevelt állatok esetében, amely megnyilvánult egyrészt morfológiailag, a belső retinális rétegek (INL, IPL, GCL) elkülönülése megtartott maradt; másrészt morfometriailag is, miszerint szignifikánsan is kisebb mértékű volt a károsodás valamennyi réteg esetében. A GCL-ben levő sejtek számában nem mutatkozott eltérés a standard ketrecben tartott állatokhoz viszonyítva.

Az ingergazdag környezetben, „játszóterben” nevelkedett 3xMSG kezelt csoport retinái, összehasonlítva az előző két csoporttal, inkább a kontroll, fiziológiás sóoldattal kezelt csoporttal mutattak hasonlóságot. Az INL réteg sejtjei több sorban helyezkednek el, mint a megnövelt élettérben nevelt állatok esetében. A szövethézagok száma is láthatóan csökkent. A plexiform rétegekben a folyamatosan alakuló retinális kapcsolatok még nem fejeződtek be, amelyet a kompaktálódás befejezetlensége bizonyít, amit mutat az OPL és az IPL réteg kissé szemcsézett morfológiája és fellazultabb szerkezete. A „játszóter” protektív 3xMSG-indukálta retinadegeneráció esetén, amelyet a szignifikánsan vastagabb retinális rétegek bizonyítanak. Mindezek következményeként a teljes retinavastagság mindössze 15%-kal volt kisebb, mint a fiziológiás sóoldattal kezelt kontroll állatoké.

## **DISZKUSSZIÓ**

Kísérleteink eredményei alapján elmondhatjuk, hogy a korábbi kutatásainkban bizonyítottan standardizált degenerációt létrehozó kétféle, eltérő típusú retinadegenerációs modellben az Ucn 2 és az ingergazdag környezet is protektív hatásúnak bizonyult. Mind az alkalmazott Ucn 2, mind az ingergazdag környezet szignifikáns mértékben csökkentette a mesterségesen indukált retinadegeneráció mértékét, a BCCAO-s ischaemiás és a 3xMSG kezelés indukálta excitotoxikus modellekben egyaránt. Megfigyeléseinket nemcsak morfológiai és morfometriai analízissel támasztottuk alá, hanem az Ucn 2 esetében immunfluoreszcens vizsgálatokkal is.

A patkány retinában a permanens BCCAO, az ischaemiás állapot fennállásának időtartamától függően progresszív morfológiai elváltozásokat okoz, a belső retinális rétegektől (először a GCL, majd az INL sejtjei, és kapcsolataik) a külső retinális rétegek (fotoreceptorok és kapcsolataik) felé kiépülő degenerációs tengely irányában.

A glutamát, mint neurotranszmitter fontos mediátora a szenzoros információknak, amely hatásokat mind ionotrop, mind metabotrop receptorokon keresztül ki tudja fejteni. Az

újszülött patkányoknak szisztémásan adott MSG kezelés széleskörben alkalmazott excitotoxikus modell. Kutatócsoportunk már leírta és standardizálta a háromszori subcutan MSG kezeléssel létrehozható excitotoxikus degenerációs modellt retinára.

Kísérleteinkben kimutattuk, hogy az Ucn 2 kezelés az ischaemiás retinadegenerációban kismértékben volt protektív. A kezelés hatására a retina vastagsága 80%-a volt az áloperált állatok retinájának, míg a komplex ingergazdag környezetben nevelt állatok esetében ez az arány 75% volt, és az egyes rétegeket tekintve is mutatkoztak kisebb fokú eltérések. A 3xMSG kezelés által okozott excitotoxikációban egyértelműen az ingergazdag környezettel való „kezelés” bizonyult hatékonyabbnak. A teljes retinavastagság háromszori Ucn 2 kezeléssel 25%-os javulást mutatott a standard ketrecben nevelt 3xMSG által degenerált retinához képest, míg a protekció mértéke az ingergazdag környezetben 63%-os volt. Emellett valamennyi sejtes rétegben az Ucn 2 kezelésnél jelentősen nagyobb mértékű változás volt megfigyelhető, kiemelendő a GCL-ben levő sejtek számbeli növekedése, amely Ucn 2 kezelés hatására nem változott, míg az ingergazdag környezetben nevelt állatok esetében 44%-os volt a növekedés.

A komplex ingergazdag környezet hatása multifokális, nemcsak fehérje, hanem mRNS és génexpressziós szinten is változtatja különböző faktorok szintjét, amellyel hozzájárul a neuronális plaszticitás mértékének növeléséhez azáltal, hogy sejtek képződését indukálja, és a sejtek közötti új kapcsolatok kialakításához is hozzájárul. A BDNF egy olyan neurotrofikus faktor, amely azok közé az idegi növekedési faktorok közé tartozik, amelyek jelenléte esszenciális a neuronok túlélésében és a plaszticitásban, ezáltal érthető, hogy egy olyan fehérjéről van szó, amely stresszhatásra indukálódó intracelluláris messengerként fontos részét képezi a stresszválaszoknak. Kimutatták, hogy a BDNF, amely fontos a retinális fejlődésben, illetve sejt differenciációban, az egyik kulcsmolekula, triggerelő faktor, ami közvetíti az ingergazdag környezet hatását.

Arról nincsenek adataink, hogy az Ucn 2 a retinában milyen receptoron keresztül, és mely növekedési faktorok expresszióját befolyásolja közvetlenül vagy közvetetten, azonban a CRF szupercsaládba tartozó egyéb fehérjékről (CRF, Ucn) leírták, hogy a BDNF-re közvetlenül és közvetetten is hatnak. Feltételezhető, hogy az Ucn 2, a CRF szupercsalád tagjaként az ingergazdag környezethez hasonlóan hathat a BDNF expressziójára mind a CRF-R1, mind a CRF-R2-on keresztül.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatóként való pályakezdés rögzös útján számos olyan állomás van, amelyhez nélkülözhetetlen mind a szakértő, mind a baráti segítség, és ha a munkakapcsolat értékes barátságokat is hoz, az a lehető legjobb párosítás. Ezért egy ilyen munka befejeztével nem szabad megfeledkezni azokról, akik fontos szerepet játszottak abban, hogy a tudásom legjavát nyújthassam az évek során.

Szeretném megköszönni feltétlen és odaadó segítségüket, szakértő irányításukat, témavezetőimnek, **Prof. Dr. Gábrriel Róbert egyetemi tanár**nak, akinek köszönhetően a retinakutatás útján indultam el PhD hallgatóként, amely irányban szeretnék továbbra is munkálkodni; **Dr. Reglődi Dóra egyetemi docens**nek, aki példaképként szolgál minden kutatónőnek, nemcsak szakmai hozzáértésével, hanem baráti hozzáállásával is.

Külön köszönettel tartozom **Dr. Atlasz Tamás**nak, közvetlen munkatársamnak, és barátomnak, akitől a dolgozatban alkalmazott metodikákat sajátítottam el. Köszönettel tartozom a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anatómiai Intézet munkatársainak, kiemelten **Dr. Kiss Péter**nek, továbbá **Dr. Tamás Andreán**ak. Köszönöm **Dr. Rácz Boglárkának**, **Dr. Kovács Krisztinának**, **Szabó Alíz**nak, **Dr. Mester Lászlónak** a biokémiai vizsgálatokban nyújtott segítségét. **Dr. Eric P. Zorrillan**ak és **Dr. Fekete Éván**ak az Ucn 2 rendelkezésünkre bocsátásáért köszönet. További köszönet **Prof. Dr. Seress Lászlónak**, **Dr. Ábrahám Hajnalkának** és a Központi Elektronmikroszkópos Laboratórium munkatársainak. Kiemelt köszönet **Prof. Dr. Csoknya Máriának** az ügyintézekben és a dolgozat lektorálásában nyújtott áldozatos segítségéért. Köszönöm **Dr. Hernádi Istvánnak** és **Jacsó Ildikónak** az általam tartott gyakorlatok lebonyolításában nyújtott segítségüket.

Barátaimnak, kiemelten **Kis-Halas Emőkének**, **Nyárády Katának**, **Szalontai Bálint**nak, és a többi PhD hallgatónak, akikkel együtt lépkedtünk a PhD hallgató-lét nehézségein keresztül, továbbá **Dr. Pankaczi Zsófiának** és **Dr. Szentirmai Ágnes**nek.

Végül, de nem utolsó sorban **Szüleim**nek és **Családom**nak, akik lehetővé tették áldozatos munkájukkal, hogy elvégezhessem az egyetemet, és a PhD hallgatói éveim alatt is támogattak.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 1. A disszertáció alapjául szolgáló publikációk jegyzéke

Atlasz T., Babai N., Reglődi D., Kiss P., Tamás A., **Szabadfi K.**, Tóth G., Hegyi O., Gábrriel R. (2007): Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide is protective in bilateral carotid occlusion-induced retinal lesion in rats. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 153; 108-114. (2007. IF: 2,562)

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

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Horváth G., Kiss P., Hamza L., Farkas J., Tamás A., Lubics A., Gábrriel R., Reglődi D. (2009): Early postnatal enriched environment decreases retinal degeneration induced by monosodium glutamate treatment in rats. *Brain Res.*, 1259; 107-112. (2009. IF: 2,463)

**Szabadfi K.**, Mester L., Reglődi D., Kiss P., Babai N., Rácz B., Kovács K., Szabó A., Tamás A., Gábrriel R., Atlasz T. (2010): Novel neuroprotective strategies in ischemic retinal lesions. *Int. J. Mol. Sci.*, 11; 544-561. (2009. IF: 1,387)

### 2. A disszertáció alapjául szolgáló konferencia előadások és poszterek jegyzéke

**Szabadfi K.**, Reglődi D., Kiss P., Tamás A., Babai N., Hamza L., Gábrriel R., Fekete É.M., Zorrilla E.P., Atlasz T. (2008): The neuroprotective effects of urocortin in bilateral common carotid artery occlusion induced retinal degeneration. IBRO International Workshop, Debrecen, Magyarország. P138, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Reglődi D., Kiss P., Tamás A., Dányádi B., Fekete É.M., Zorrilla E.P., Szabó K., Gábrriel R. (2008): The neuroprotective effects of urocortin in bilateral common carotid artery occlusion induced retinal degeneration: histological and immunocytochemical preparations. LXXII. MÉT Konferencia, Debrecen, Magyarország. P16, poszter absztrakt.

Kiss P., Horváth G., Farkas J., Szőgyi D., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Tamás A., Falko F., Németh J., Lubics A., Gábrriel R., Reglődi D. (2008): Ingergazdag környezet hatása az újszülött patkányok idegrendszeri fejlődésére. LXXII. MÉT Konferencia, Debrecen, Magyarország. P68, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Reglődi D., Kiss P., Tamás A., Dányádi B., Fekete É., Zorrilla E.P., Szabó K., Gábrriel R. (2008): Urocortin neuroprotektív szerepe mesterséges neurodegeneráció esetén patkányban: szövettani és immuncitokémiai vizsgálatok. XIV. Magyar Látás Szimpózium, Pécs, Magyarország. Előadás.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Reglődi D., Kiss P., Dányádi B., Szabó K., Molnár A., Tamás A., Fekete É.M., Zorrilla E.P., Gábrriel R. (2008): The neuroprotective effects of urocortin

- in bilateral common carotid artery occlusion induced retinal degeneration. 24<sup>th</sup> CECE, Genova, Olaszország. P86, poszter absztrakt.
- Szabó K., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Reglődi D., Kiss P., Dányádi B., Tamás A., Fekete É.M., Zorrilla E.P., Gábiel R. (2009): The neuroprotective effects of urocortin in bilateral common carotid occlusion induced retinal degeneration. XII. MITT Konferencia, Budapest, Magyarország. P203, poszter absztrakt.
- Horváth G., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Kiss P., Hamza L., Farkas J., Tamás A., Lubics A., Gábiel R., Reglődi D. (2009): Early postnatal enriched environment decreases retinal degeneration induced by monosodium glutamate treatment in rats. XII. MITT Konferencia, Budapest, Magyarország. P180, poszter absztrakt.
- Szabadfi K.** (2009): Urocortin 2 retinoprotektív szerepe mesterségesen indukált neurodegeneráció esetén patkányban: szövettani, immuncitokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok. Semmelweis Egyetem PhD Tudományos Napok, Budapest, Magyarország. **Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának különdíja**. E-VII/3, előadás.
- Horváth G., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Kiss P., Farkas J., Tamás A., Lubics A., Gábiel R., Reglődi D. (2009): Retinoprotective strategies: effects of enriched environment in glutamate-induced retinal degeneration. 36<sup>th</sup> Ross Research Day, Ross University Medical School, Dominica, West Indies. Poszter absztrakt.
- Horváth G., **Szabadfi K.**, Kiss P., Griecs M., Tékus É., Farkas J., Tamás A., Lubics A., Gábiel R., Reglődi D., Atlasz T. (2009): Ingergazdag környezet és nagyobb életter hatáskai újszülöttkori glutamát-indukálta retinális degenerációra patkányban. LXXIII. MÉT Konferencia, Budapest, Magyarország. NE/52, poszter absztrakt.
- Szabó K., **Szabadfi K.**, Tékus É., Reglődi D., Kiss P., Dányádi B., Szabó A., Mester L., Harci A., Fekete É.M., Zorrilla E.P., Gábiel R., Atlasz T. (2009): Urocortin-2 retinoprotektív szerepe mesterségesen indukált neurodegeneráció esetén patkányban: szövettani, immuncitokémiai és molekuláris biológiai vizsgálatok. LXXIII. MÉT Konferencia, Budapest, Magyarország. IÉ/64, poszter absztrakt.
- Kiss P., Horváth G., Tamás A., Farkas J., Lubics A., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Gábiel R., Reglődi D. (2009): Ingergazdag környezet hatása újszülött patkányok idegrendszeri fejlődésére és toxikus ágenssel kiváltott retinadegenerációban. XV. MAT Konferencia, Budapest, Magyarország. E12, előadás.
- Kiss P., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Horváth G., Farkas J., Németh J., Lubics A., Tamás A., Gábiel R., Reglődi D. (2009): Comparison and possible relationship between PACAP- and enriched environment-induced retinal protection in MSG-treated newborn rats. 9<sup>th</sup> International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Kagoshima, Japán. O-10, előadás.
- Szabadfi K.**, Atlasz T., Horváth G., Kiss P., Griecs M., Farkas J., Tamás A., Lubics A., Reglődi D., Gábiel R. (2009): Early postnatal enriched environment decreases retinal degeneration induced by monosodium glutamate treatment in rats. European Retina Meeting, Oldenburg, Németország. S3-P15, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.** (2009): Urocortin-2 retinoprotektív szerepe mesterségesen indukált neurodegeneráció esetén patkányban. Biológus Doktoranduszok Konferenciája, Pécs, Magyarország. Előadás.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Reglődi D., Kiss P., Szabó K., Dányádi B., Tamás A., Fekete É.M., Zorrilla E.P., Gábrriel R. (2010): The neuroprotective effects of urocortin 2 in bilateral common carotid artery occlusion induced retinal degeneration. Kisfaludy Lajos Alapítvány Előadóülés, Budapest, Magyarország. Poszter absztrakt.

**Szabadfi K.** (2010): Az Ucn 2 retinoprotektív hatása bilaterális artéria carotis communis lekötéses ischaemiás modellben. Kisfaludy Lajos Alapítvány Előadóülés, Budapest, Magyarország. Előadás.

Mester L., **Szabadfi K.**, Reglődi D., Aradi M., Steier R., Schwarcz A., Dóczy T., Kiss P., Rácz B., Kovács K., Szabó A., Tamás A., Gábrriel R., Atlasz T. (2010): Neuroprotective strategies in ischemic retinal lesions. 5<sup>th</sup> Pannonian Symposium (CNS injury) Pécs, Hungary. Poszter absztrakt.

Horváth G., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Kiss P., Hamza L., Farkas J., Tamás A., Lubics A., Gábrriel R., Reglődi D. (2010): Early postnatal enriched environment decreases retinal degeneration induced by monosodium glutamate treatment in rats. 5<sup>th</sup> Pannonian Symposium (CNS injury) Pécs, Hungary. Poszter absztrakt.

### 3. Egyéb tudományos közlemények jegyzéke

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Kiss P., Babai N., Kőszegi Zs., Tamás A., Reglődi D., Gábrriel R. (2008): PACAP-mediated neuroprotection of neurochemically identified cell types in MSG-induced retinal degeneration. *J. Mol. Neurosci.*, 36; 97-104. (2008. IF: 2,061)

Kiss P., Szőgyi D., Reglődi D., Horváth G., Farkas J., Lubics A., Tamás A., Atlasz T. **Szabadfi K.**, Babai N., Gábrriel R., Koppán M. (2009): Effects of perinatal asphyxia on the neurobehavioral and retinal development of newborn rats. *Brain Res.*, 1255; 42-50. (2009. IF: 2,463)

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

Mester L., Szabó A., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Reglődi D., Kiss P., Rácz B., Tamás A., Gallyas F.Jr., Sümegi B., Hocsák E., Gábrriel R., Kovács K. (2009): Protection against chronic hypoperfusion-induced retinal neurodegeneration by PARP inhibition via activation of PI-3-kinase Akt pathway and suppression of JNK and p38 MAP kinases. *Neurotox. Res.*, 16; 68-76. (2009. IF: 2,439)

Manadas B., Santos A.R., **Szabadfi K.**, Gomes J.R., Garbis S.D., Fountoulakis M., Duarte C.B. (2009): BDNF-induced changes in the expression of the translation machinery in



hippocampal neurons: protein levels and dendritic mRNA. *J. Proteome Res.*, 8; 4536-4552. (2009. IF: 5,132)

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Kiss P., Tamás A., Tóth G., Reglódi D., Gábrriel R. (2010): Evaluation of the protective effects of PACAP with cell-specific markers in ischemia-induced retinal degeneration. *Brain Res. Bull.*, 81; 497-504. (2009. IF: 2,184)

#### 4. Egyéb konferencia előadások és poszterek jegyzéke

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Csupor D., Kőszegi Zs., Kovács P., Babai N., Hohmann J., Hernádi I. (2006): *In vivo* electrophysiological effects of aconitum alkaloids in the mammalian brain. LXX. MÉT Konferencia, Szeged, Magyarország. P15, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Kőszegi Zs., Csupor D., Kovács P., Babai N., Hohmann J., Hernádi I. (2007): Fiziológiai hatású Aconitum-alkaloidok *in vivo* vizsgálata patkány központi idegrendszerében. XI. MITT Konferencia, Szeged, Magyarország. P7, poszter absztrakt.

Kőszegi Zs., Atlasz T., Csupor D., **Szabadfi K.**, Hohmann J., Hernádi I. (2007): Akonitum alkaloid songorine GABA<sub>A</sub> receptorokon kifejtett hatása patkányban, *in vivo*. LXXI. MÉT Konferencia, Pécs, Magyarország. P68, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Kőszegi Zs., Csupor D., Kovács P., Hohmann J., Hernádi I. (2007): Fiziológiai hatású Aconitum-alkaloidok *in vivo* vizsgálata patkány központi idegrendszerében. MGYT Gyógynövény Szimpózium, Szeged, Magyarország. Poszter absztrakt.

Gaál V., Atlasz T., Reglódi D., **Szabadfi K.**, Hamza L., Ságvári O., Kiss P., Márton Zs., Tamás A., Lubics A., Gábrriel R. (2008): A hypophysis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) protektív hatása UV-besugárzás indukálta retinális degenerációban. Magyar Szemorvostársaság 2008. évi Kongresszusa, Pécs, Magyarország. Poszter absztrakt.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Reglódi D., Kiss P., Tamás A., Tóth G., Molnár A., Gábrriel R. (2008): The neuroprotective effects of PACAP-fragments in MSG-induced neurodegeneration in rat retina. LXXII. MÉT Konferencia, Debrecen, Magyarország. P8, poszter absztrakt.

Farkas J., Kiss P., Horváth G., Szőgyi D., Falko F., Németh J., Gaszner B., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Tamás A., Gábrriel R., Reglódi D. (2008): Maternális depriváció hatása az újszülött patkányok idegrendszeri fejlődésére. LXXII. MÉT Konferencia, Debrecen, Magyarország. P37, poszter absztrakt.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Reglódi D., Kiss P., Tamás A., Molnár A., Gábrriel R. (2008): A PACAP és a DIAZOXID neuroprotektív hatása különböző mesterségesen indukált retinadegenerációs modelleken patkányban. XIV. Magyar Látás Szimpózium, Pécs, Magyarország. Előadás.

- Atlasz T., **Szabadfi K.**, Kiss P., Reglődi D., Gaál V., Tamás A., Molnár A., Lubics A., Szabó K., Gábrriel R. (2008): The neuroprotective effects of PACAP in several models of neurodegeneration in the rat retina. 4<sup>th</sup> Pannonian Symposium (CNS injury), Pécs, Magyarország. P-10, poszter absztrakt.
- Atlasz T., **Szabadfi K.**, Reglődi D., Kiss P., Gábrriel R. (2008): Egy fehérje lehetséges idegsejtvédő hatása különböző neurodegenerációs modelleken patkányban. MBT Pécsi Csoportjának szakülése, Pécs, Magyarország. Előadás.
- Szabadfi K.**, Atlasz T., Reglődi D., Kiss P., Mester L., Gábrriel R., Sümegi B., Opsahl M., Braaten N., Szabó A., Gallyas F. Jr., Kovács K. (2009): Effects of PARP-inhibitor (HO3089) and SOD-mimetic (H2545) in bilateral common carotid artery occlusion induced retinal degeneration. XII. MITT Konferencia, Budapest, Magyarország. P202, poszter absztrakt.
- Atlasz T., **Szabadfi K.**, Reglődi D., Kiss P., Gaál V., Tamás A., Tóth G., Szabó K., Molnár A., Gábrriel R. (2009): The neuroprotective effects of PACAP in several models of neurodegeneration in the rat retina. XII. MITT Konferencia, Budapest, Magyarország. P163, poszter absztrakt.
- Atlasz T., **Szabadfi K.**, Molnár A., Kiss P., Reglődi D., Márton Zs., Hamza L., Gaál V., Tamás A., Hild G., Nyitrai M., Gábrriel R. (2009): Effects of PACAP in different UV-A radiation-induced retinal degeneration models in rats. XII. MITT Konferencia, Budapest, Magyarország. P191, poszter absztrakt.
- Kiss P., Szőgyi D., Horváth G., Farkas J., Lubics A., Tamás A., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Babai N., Gábrriel R., Koppán M., Reglődi D. (2009): Effects of perinatal asphyxia on the neurobehavioral and retinal development of newborn rats. XII. MITT Konferencia, Budapest, Magyarország. P186, poszter absztrakt.
- Manadas B., Santos A., **Szabadfi K.**, Gomes J., Garbis S.D., Fountoulakis M., Duarte C.B. (2009): BDNF-induced changes in the expression of the translation machinery in hippocampal neurons: protein levels and dendritic mRNA. 57<sup>th</sup> ASMS Conf. on Mass Spectrometry, Philadelphia, USA. P24, poszter absztrakt.
- Reglődi D., Vigh S., Lubics A., Kiss P., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Gábrriel R., Tamás A. (2009): The neuroprotective effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in rat models of ischemic and neurodegenerative lesions. 36<sup>th</sup> Ross Research Day, Ross University Medical School, Dominica, West Indies. Poszter absztrakt.
- Szabadfi K.**, Atlasz T., Bánki E., Csanaky K., Kiss P., Reglődi D., Gönczi P., Szabó A., Mester L., Ifj. Sétáló Gy., Jakab F., Gábrriel R. (2009): A PACAP neuroprotektív hatása diabetes-indukálta retinadegeneráció esetén patkányban. LXXIII. MÉT Konferencia, Budapest, Magyarország. IÉ/63, poszter absztrakt.
- Szabadfi K.**, Atlasz T., Kiss P., Babai N., Griecs M., Kőszegi Zs., Tamás A., Reglődi D., Gábrriel R. (2009): Neurochemical investigation of neuronal cell types affected in ischemic retinopathy and in PACAP-mediated retinoprotection in rats. Satellite

Symposium of the 9<sup>th</sup> International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Yakushima, Japán. Poszter absztrakt.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Molnár A., Kiss P., Reglődi D., Márton Zs., Hamza L., Gaál V., Tamás A., Hild G., Nyitrai M., Gábrriel R. (2009): PACAP protects rat retina from UV-A radiation-induced degeneration. Satellite Symposium of the 9<sup>th</sup> International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Yakushima, Japán. Poszter absztrakt.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Kiss P., Tamás A., Hashimoto H., Baba A., Shintani N., Gábrriel R., Helyes Zs., Reglődi D. (2009): Extent of retinal damage in carotid artery occlusion-induced hypoperfusion model in PACAP deficient mice. 9<sup>th</sup> International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Kagoshima, Japán. P11, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Bánki E., Csanaky K., Kiss P., Reglődi D., Gönczi P., Szabó A., Mester L., Jr. Sétáló Gy., Jakab F., Gábrriel R. (2009): Effects of PACAP in streptozotocin-induced rat model of diabetic retinopathy. 9<sup>th</sup> International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Kagoshima, Japán. P12, poszter absztrakt.

Reglődi D., Kiss P., **Szabadfi K.**, Rác B., Horváth G., Farkas J., Bánki E., Csanaky K., Gaál V., Lubics A., Tamás A., Gábrriel R., Atlasz T. (2009): Review of the retinoprotective effects of PACAP. 9<sup>th</sup> International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Kagoshima, Japán. PL-4, plenáris előadás.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Bánki E., Csanaky K., Kiss P., Reglődi D., Gönczi P., Szabó A., Kovács K., Jr. Sétáló Gy., Jakab F., Gábrriel R. (2009): Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in diabetic retinopathy induced by streptozotocin in rats. European Retina Meeting, Oldenburg, Németország. S3-P19, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Kiss P., Tamás A., Hashimoto H., Baba A., Shintani N., Gábrriel R., Helyes Zs., Reglődi D. (2010): Extent of retinal damage in carotid artery occlusion-induced hypoperfusion model in PACAP deficient mice. IBRO International Workshop, Pécs, Magyarország. P3-31, poszter absztrakt.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Kiss P., Babai N., Griecs M., Kőszegi Zs., Tamás A., Reglődi D., Gábrriel R. (2010): Neurochemical investigation of neuronal cell types affected in ischemic retinopathy and in PACAP-mediated retinoprotection in rats. IBRO International Workshop, Pécs, Magyarország. P3-01, poszter absztrakt.

Bánki E., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Csanaky K., Kiss P., Reglődi D., Gönczi P., Szabó A., Mester L., Jr. Sétáló Gy., Jakab F., Gábrriel R. (2010): Effects of PACAP in streptozotocin-induced rat model of diabetic retinopathy. IBRO International Workshop, Pécs, Magyarország. P3-03, poszter absztrakt.

Mester L., Kovács K., Rác B., Szabó A., Atlasz T., **Szabadfi K.**, Reglődi D. (2010): Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide is protective against oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells. IBRO International Workshop, Pécs, Magyarország. P4-27, poszter absztrakt.

Reglődi D., **Szabadfi K.**, Kiss P., Tamás A., Hashimoto H., Baba A., Shintani N., Gábrriel R., Helyes Zs., Atlasz T. (2010): Increased sensitivity of PACAP knockout mice to retinal ischemia. Experimental Biology, Anaheim, USA. P317, poszter absztrakt.

**Szabadfi K.**, Dányádi B., Reglődi D., Kiss P., Tamás A., Hashimoto H., Baba A., Gábrriel R., Helyes Zs., Juhász B., Varga B., Atlasz T. (2010): Increased retinal damage in carotid artery occlusion-induced hypoperfusion model in PACAP knockout mice. 5<sup>th</sup> Pannonian Symposium (CNS injury) Pécs, Hungary. Poszter absztrakt.

Reglődi D., Kiss P., Rácz B., Brubel R., Márk L., Lubics A., Horváth G., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Gábrriel R., Farkas J., Matkovits A., Czeiter E., Bukovics P., Büki A., Ferencz A., Szakály P., Tamás A. (2010): Brain-gut axis: a self-protective system with clinical relevance. 5<sup>th</sup> Pannonian Symposium (CNS injury) Pécs, Hungary. Előadás.

**Szabadfi K.**, Atlasz T., Bánki E., Csanaky K., Kiss P., Tamás A., Reglődi D., Szabó A., Mester L., Kovács K., Sétáló Jr.Gy., Juhász B., Varga B., Jakab F., Szalontai B., Gábrriel R. (2010): Ameliorative potential of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in streptozotocin-induced type I diabetic retinopathy in rats. 7<sup>th</sup> Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the Summer Neuropeptide Conference, Pécs, Hungary. W21, poszter absztrakt.

Griecs M., **Szabadfi K.**, Varga B., Kiss P., Farkas E., Tamás A., Gábrriel R., Reglődi D., Kemény-Beke Á., Pámer Zs., Bíró Zs., Tósaki Á., Juhász B., Atlasz T. (2010): PACAP improves functional outcome in excitotoxic retinal lesion: an electroretinographic study. 7<sup>th</sup> Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the Summer Neuropeptide Conference, Pécs, Hungary. W8, poszter absztrakt.

Tamás A., Rácz B., Horváth G., Kiss P., Lubics A., Brubel R., Szakály P., László E., **Szabadfi K.**, Atlasz T., Farkas J., Reglődi D. (2010): PACAP: neuroprotection and beyond – from brain to the kidney. 7<sup>th</sup> Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the Summer Neuropeptide Conference, Pécs, Hungary. Előadás.

Atlasz T., **Szabadfi K.**, Bánki E., Csanaky K., Kiss P., Reglődi D., Gönczi P., Szabó A., Mester L., Jr. Sétáló Gy., Jakab F., Juhász B., Varga B., Gábrriel R. (2010): Effects of PACAP in streptozotocin-induced rat model of diabetic retinopathy. 7<sup>th</sup> FENS, Amsterdam, Hollandia. Poszter absztrakt.

Reglődi D., **Szabadfi K.**, Kiss P., Tamás A., Dányádi B., Hashimoto H., Baba A., Gábrriel R., Helyes Zs., Juhász B., Varga B., Atlasz T. (2010): Extent of retinal damage in carotid artery occlusion-induced hypoperfusion model in PACAP deficient mice. 7<sup>th</sup> FENS, Amsterdam, Hollandia. Poszter absztrakt.

**Összes publikáció kumulatív impakt faktora: 25,286**

**A disszertáció alapjául szolgáló publikációk impakt faktora: 8,337**

**Összes citáció: 28**

**Összes független citáció: 8**