

A TRPV1 és TRPA1 csatornák kardiovaszkuláris szerepe: Polimodális receptorok az energia- és hőmérséklet-homeosztázis metszéspontján

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Leonardo Kelava, mag.exp.biol.

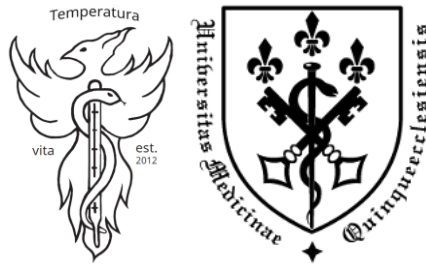
PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet

Termofiziológia Tanszék

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter

Témavezető: Dr. Garami András



**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
OGYDHT Pécs**

PÉCS, 2025

1. BEVEZETÉS

A tranziens receptor potenciál (TRP) ioncsatornák a kationcsatornák családjának tagjai, amelyek emberekben 27 fehérjét foglalnak magukba. Hat csoportba sorolhatóak: TRPV, TRPC, TRPM, TRPP, TRPML, TRPA és TRPN [1]. Gyakran polimodálisak, illetve képesek különféle kémiai és/vagy fizikai ingerekre aktiválódni. Mint ilyenek, érzékelik a sejtkörnyezetet, beleértve a hőmérsékletet, a pH-t, a redox-státuszt, az ozmolaritást és különböző mechanikai erőket [2, 3]. A 11 TRP-receptorból álló, hőmérsékletváltozásra reagáló alcsoportot termoTRP-receptoroknak nevezzük. Hőmérsékletérzékenységük a Q10 értéken keresztül mutatkozik meg, amely a vezetőképesség növekedése 10°C hőmérsékletváltozás következtében. Az ioncsatornák vezetőképessége természetesen nő a hőmérséklet emelkedésével, mivel a diffúziós sebességek egyenesen arányosak a hőmérséklettel, de ez a változás jellemzően kicsi, körülbelül 2-3-szorosa a kiindulási vezetőképességnek. A termoTRP csatornák esetében a Q10 érték jóval több, mint ötszöröse a kiindulási értéknek [4].

David Julius és Ardem Patapoutian a TRPV1 és TRPA1 csatornák felfedezéséért élettani és orvostudományi Nobel-díjat kapott [5, 6]. Mindkét receptor nagy figyelemre tett szert, mint a fájdalomkezelés potenciális célpontjai, mivel együttesen expresszálódnak a vékony, nem myelinizált C rostokban és a részben myelinizált A_δ rostokban, amelyek a fájdalomingereket fogadják és továbbítják [6]. A TRPV1 antagonisták klinikai vizsgálatai azonban abbamaradtak hipertermia kiváltása miatt [7]. Mindkét receptor kifejeződik a nem idegi szövetekben is [8].

A TRPV1-et azon különleges tulajdonságának köszönhetően fedezték fel, hogy a kapszaicin, a chili csípős összetevője aktiválja [5]. Azóta számos más agonistát is azonosítottak, köztük a növényekből származó resiniferatoxint, valamint endogén agonistákat, köztük olyan lipid jelátviteli molekulákat, mint az anandamid, az N-oleoylethanolamid és endokannabinoidok, amelyek szerepet játszanak a táplálkozási viselkedés szabályozásában is [9]. A koleszterin a TRPV1 egyik fontos szabályozója, amely a lipid raftokban lokalizálódik a TRPV1-gyel. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a koleszterin kötődni képes a TRPV1-hez, és gátolja a csatorna megnyílását [10, 11]. A TRPV1 jelen van az érrendszeri simaizomsejt-progenitorsejtben és a barna zsírszövetben (BAT) is, ahol a mitokondriumok és a citoplazma közötti kalcium-homeosztázist szabályozza [12, 13]. Állatkísérletek azt

mutatták, hogy aktiválása csökkenti az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) szintjét, amely az ateroszklerózis egyik fontos tényezője, humán vizsgálatok azonban vegyes eredményeket mutattak [14].

A TRPA1 nem idegi szövetekben is kifejeződik, beleértve a vesesejteket, a keratocitákat és a kardiovaszkuláris rendszert, ahol a szenzoros neuronokban és az endotélsejtekben található meg elsősorban [15]. A TRPA1 aktivációja egerek talpában és a farokartériák perivaszkuláris szenzoros neuronjaiban döntő fontosságú a környezeti hidegre adott válaszban, ahol a TRPA1 csatorna szabályozza a hideghatást követő kezdeti érszűkületet és az azt követő, hideg által kiváltott értágulást. Az első esemény egy hőszabályozási válasz a hőleadás megakadályozására, a második pedig a hideg okozta sérülések megelőzésére szolgál, mivel a tápanyag- és oxigén szállítás csökken [16]. Az endoteliális TRPA1 expresszió nem gyakori a keringési rendszerben, kutatások eredményei csak az agyi endotélsejtekben számolnak be róla, ahol döntő szerepük van a neurovaszkuláris csatlakozásban, azaz az agyi erek tágulásában, hogy kompenzálják a megnövekedett oxigén- és energiaigényt [17]. Nemrégiben a hidrogén-szulfidot (H₂S) a TRPA1 új endogén agonistájaként azonosították [18], hiszen egerek fülébe történő lokális alkalmazása TRPA1-függő módon értágulást okozott [19]. Hasonlóképpen, az anyag intracerebroventricularis (i.c.v.) adása hipotermiát okozott, amely kevésbé kifejezettnek mutatkozott a *Trpa1* génkiütött (knock out, KO) egerekben vad típusú (WT) társaikhoz képest. A hipotermiát csökkent oxigénfogyasztás és értágulat kísérte, azonban H₂S intraperitoneális (i.p.) infúziója nem fejtette ki ugyanezt a hatást [20]. Figyelembe véve a TRPV1 és TRPA1 receptorok agonistáinak és antagonistáinak természetét és hatásait, feltételezhetően mindkettő részt vesz a hőszabályozásban és az anyagcsere szabályozásában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatunk egyik célja annak feltárása volt, hogy a diétaszerű kapszaicinoid-kiegészítés befolyásolja-e a szérumban mérhető lipidprofil embereknél. Továbbá, kifejlesztettünk egy hűtő-fűtő rendszert, amely lehetővé teszi a hőmérséklet csökkentését a drótmioográf rendszerben, hogy elérjük a TRPA1 receptorok aktiválási küszöbértékét. Előzetes kísérleteinkben feltételeztük, hogy a fenilefrin

(PE) és 60 mM-os kálium-klorid (KCl) által kiváltott vazokonstrikció 20°C alatti hőmérsékleten megváltozik patkányok farokartériáiban, és hogy a KCl által alacsony hőmérsékleten kiváltott csökkenés helyreállítható a KCl 90 mM-ra történő növelésével. Ezt a modellt azért hoztuk létre, hogy hideg körülmények között vizsgáljuk az értágulatot, hiszen feltételeztük, hogy a nátrium-nitroprusszid és acetilkolin okozta értágulat csökken a normotermikus hőmérséklethez képest egerek és patkányok farokartériájában alacsony hőmérsékleten. Végül feltételeztük, hogy a H₂S a TRPA1 receptorok aktiválásával okoz hőmérsékletfüggő vazomotoros hatást egerek farok- és karotisartériájában.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Metaanalízis

A metaanalízis kérdésfeltevése PICO-formátumban került megfogalmazásra: (P)opulációként az általános emberi populációt vizsgáltuk, (I)ntervencióként a kapszaicinoidok szájon át történő szupplementálását vettük, (C)ontrolnak a placebokontroll kezelést tekintettük, az (O)utcome (kimenetel) pedig egyrészt a szérumlipidek szintje volt a vizsgálat végén: az összkoleszterin, az LDL, a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) és a trigliceridek, másrészt a glükózanyagcsere paraméterei, mint az éhomi plazma glükóz és inzulin szintje. A keresést három adatbázisban végeztük: a Pubmedben, az EMBASE-ben és a Cochrane CENTRAL-ban. A következő keresőkulcsot használtuk: capsai* OR capsin* OR TRPV1 OR vanilloid) AND (LDL OR HDL OR lipoprotein OR triglicerid OR koleszterin* OR "lipid".

A tanulmányok alkalmasságát két szerző egymástól függetlenül értékelte, a kiválasztott tanulmányokból kigyűjtöttük a szükséges adatokat. A tanulmányoknak a következőket kellett tartalmazniuk: kontrollált humán vizsgálati terv; TRPV1 agonistát szedő csoport; placebo kontrollcsoport; és a szérum koleszterinszint(ek). A következő adatok kerültek kivonásra a megfelelő tanulmányokból: a szerzők neve, a publikáció éve, életkor, nem, testtömegindex, a résztvevők száma, valamint a különböző vérszintek, például az összkoleszterin, HDL, LDL és trigliceridek szérumszintje.

3.2. Kísérleti állatok, altatás

Az előzetes vizsgálatokat 22 Wistar patkányon végeztük, a nemek megoszlása egyensúlyban volt. A kísérletek idején a patkányok 1-3 hónaposak és súlyuk 140-240 között mozgott. Egy másik kísérletsorozatot mindkét nemhez tartozó 32 felnőtt Wistar patkányon és 64 egéren végeztünk el. Az egerekben a *Trpa1* gén homozigóta módon jelen volt (WT; n = 32) vagy hiányzott (KO; n = 32). Az állatokat a Pécsi Tudományegyetem állatháza biztosította, illetve a korábbi tanulmányainkban leírtak szerint tenyésztettük őket. Minden állatot standard műanyag kisállatketrecben (modell: 1290 D Eurostandard III. típus; Akronom Kft., Budapest, Magyarország) tartottunk, 21-23°C-os környezeti hőmérsékletű és 30-40%-os páratartalmú helyiségben. A szobában 12/12 órás fény/sötét ciklus volt (a világos szakasz reggel 5:00-kor kezdődött). Az állatok standard rágcsálótápot és csapvizet kaptak ad libitum. Minden eljárást a Pécsi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottság által jóváhagyott protokollok alapján végeztünk (nyilvántartási szám: BA02/2000-23/2022, jóváhagyva 2022. május 2-án), az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács és az Európai Unió Tanácsának (86/609/EGK) irányelveit követve.

3.3. Műtétek

Az anesztéziát ketamin-xilazin koktél használatával (81,7 és 9,3 mg/kg) indukáltuk. A farokartériák izolálásához a farok két oldalán bemetszéseket végeztünk, és a farok felső részének bőrét óvatosan eltávolítottuk. Vékony entomológiai tűket használtunk a farokartéria kötőszövetből való eltávolításához, majd az artériák hosszú szakaszait kivágtuk, miközben az egyik végét csipesszel tartottuk. A farokartériák sebészi eltávolítását sebészeti mikroszkóp alatt végeztük (SZX7 modell; Olympus, Tokió, Japán). Az egerek és patkányok nyaki artériáit eltávolítás előtt lekötöttük, és a lekötések között kivágtuk. Az állatokat a műtét után pentobarbitállal (100 mg/kg) túlaltattuk. A kivett artériákat géllal borított aljú, Krebs-oldatot tartalmazó Petri-csészébe helyeztük, a Krebs-oldatot 5% CO₂ és 95% O₂ gázkeverékkel áramoltattuk át. Az artériákat négy 2 mm hosszúságú darabra metsztük, amelyeken egér farokartériák esetében 15 µm átmérőjű, egér nyaki artériák, patkány farokartériák és patkány nyaki artériák esetében pedig 40 µm

átmérőjű volfrámhuzalokat vezettünk át, 5 ml Krebs-oldattal előretöltött DMT-kamrákba rögzítve őket. Az egér farokartériát tartalmazó Petri-csészébe némi nátrium-nitroprusszidot (SNP) adagoltunk, hogy tágítsuk az ereket a volfrámdrótokra történő könnyebb applikálás és az endothelium károsodásának minimálisra csökkentése érdekében. A kamrákat a meghatározott hőmérsékletre fűtöttük vagy hűtöttük, és úgy tartottuk az erek behelyezése előtt legalább egy órán át.

3.4. Izolált patkány karotisz artériák H₂S-re adott vazomotoros válaszáinak mérése

A DMT-kamrák kalibrálását a kijelölt hőmérsékleten végeztük el minden kísérletsorozat előtt. Az alacsony hőmérsékleteket a fentiekben leírtaknak megfelelően korábban megépített készülékkel értük el [22]. A kísérleteket vagy normál testhőmérsékleten (37°C-on), vagy hidegben végeztük. A patkányoknál és egereknél különböző hőmérsékleteket alkalmaztunk „hideghatásként”. Az egérartériák 17°C-on nem voltak életképesek, ezért ezen kísérleteket 20°C-on, míg a patkányartériákkal végzett kísérleteket 17°C-on végeztük el. A kísérletek kezdetén az ereket rögzítettük, majd 30 percig pihentettük. Az erek tónusát standardizáltuk, hogy a különálló mérések között összehasonlítható optimális feszülést kapjunk, majd az ereket további 30 percig hagytuk pihenni. Az ereket PE (10⁻⁵ M egereknél, 10⁻⁴ M patkányoknál) vagy 90 mM KCl-al előfeszítettük. Az endotél-függő vazodilatációt acetilkolinnal (10⁻⁴ M patkányoknál, 10⁻⁵ M egereknél), az endotél-független vazodilatációt pedig SNP-vel (10⁻⁴ M patkányoknál, 10⁻⁵ M egereknél) vizsgáltuk.

A nátrium-szulfid (Na₂S) vagy desztillált víz (kontroll) hozzáadása előtti prekontrakciót mindig PE használatával mértük, mivel arra számítottunk, hogy a káliumionok aránya befolyásolhatja a Na₂S által kiváltott aktivációt. 50 µl Na₂S oldatot adagoltunk egymás után, úgy hogy 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴, 10⁻³ és 10⁻² M Na₂S koncentrációt érjünk el az edény fürdőoldatában. Hasonlóképpen, a kontrollkísérletek során ötször adtunk desztillált vizet egymás után azonos volumenben. Minden kezelési sorozat után a kamrát háromszor mostuk át Krebs-oldattal. A kísérletek végén az erek életképességét ismét KCl és acetilkolin segítségével értékeltük.

3.5. Statisztikai analízis

3.5.1. Metaanalízis

A statisztikai elemzést a metaanalízisek standard módszereinek használatával a Stata/IC 16.0 szoftver (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) segítségével végeztük. A vizsgálati alanyokat úgy csoportosítottuk, hogy vagy TRPV1 agonistát kaptak (azaz intervenció csoport), vagy nem (azaz kontroll). A szérumban lipid-, glükóz- és inzulinszint elsődleges mérőszámaként az intervenció és kontrollcsoportok közötti standardizált átlagos különbségeket (SMD) használtuk 95%-os konfidenciaintervallumokkal (CI). A standardizáláshoz az átlagos különbségeit elosztottuk a megfelelő összevont standard eltérés (SD) értékeivel, amire azért volt szükség, mert a különböző mérési módszerek, mértékegységek és TRPV1 agonista dózisok eltérő szórásokat eredményezhettek a vizsgálati csoportok között, és így befolyásolhatták volna az eredményeket. Az SMD-értékeket a DerSimonian és Laird [21] véletlenszerű hatásmodelljének alkalmazásával hasonlítottuk össze, majd a kapott eredményt "forest plot" formájában mutattuk be. A statisztikai heterogenitást az I^2 teszttel vizsgáltuk meg (a szignifikancia szintjét $p < 0,1$ -ben határoztuk meg), ahogy korábban [23]. A heterogenitás csökkentésére tett próbálkozásként külön elemeztük a csak kapszaicinnal (és származékaival), illetve más feltételezett hatóanyagokkal kevert kapszaicinoidokkal kezelt alcsoportokat. Korábbi tanulmányunkhoz [24] hasonlóan a publikációs torzítást tölcserdiagramok vizuális vizsgálatával értékeltük. Az Egger-teszttel [25] végzett kvantitatív értékelés csak a teljes szérumban koleszterin és az LDL-szint esetében volt elvégezhető, mivel a többi kimeneti paraméter esetében a megfelelő tanulmányok száma nem érte el a minimális tízet, ami a Cochrane Kézikönyv által a vizsgálathoz ajánlott minimális tanulmányszám [26].

3.5.2. Miográf kísérletek

Az egyes kísérletek méréseit a LabChart 8 programból (AD Instruments, Dunedin, Új-Zéland) a Microsoft Excel programba (16.0 verzió; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) exportáltuk. Az elemzést az R programban végeztük (3.6.1 verzió; R Development Core Team, Bécs, Ausztria).

A KCl és PE által kiváltott összehúzóddással végzett előzetes kísérleteknél az abszolút erő maximális változását mértük és az eredményeket Welch-féle egyutas ANOVA-val elemeztük. A 60 és 90 mM KCl-ra 16°C-on adott vazomotoros válaszokat Student's t-próbával hasonlítottuk össze.

Az acetilkolin- és SNP-indukált vazodilatációra gyakorolt hőmérsékleti hatások esetében az egyes koncentrációk maximális tágulását elosztottuk az előfeszítés során még a kezelés előtt mért maximális vazokonstrikcióval, hogy a relaxációt a maximális szűkület százalékában fejezzük ki. Mivel a H₂S illékony vegyület, és 10⁻⁴ M H₂S felezési ideje az 5 ml-es miográfkamrákban 2,46 perc [27], az Na₂S egyes koncentrációira adott vazomotoros választ 200 s-ig értékeltük, azaz valamivel a felezési idő utáni időpontig. A 200 s-os időszakon belüli maximális vazomotoros választ (kontrakció vagy relaxáció) meghatároztuk, és elosztottuk a kezelés előtt (előfeszítés során) mért maximális értékkel. Azokat az ereket, amelyek nem reagáltak az acetilkolinra, kizártuk az elemzésből endothelialis diszfunkcióra utaló jelek miatt. Azokat a kísérleteket, amelyekben legalább egy ér megfelelt az *a priori* meghatározott kritériumoknak, bevontuk az elemzésbe, és minden kísérletre átlagértékeket számoltunk standard hibával (SE) együtt. Az értékeket a Shapiro-féle normalitáspróbával vizsgáltuk. Mivel a vazomotoros válasz és a Na₂S-koncentráció közötti kapcsolat nem volt lineáris, az egereken végzett kísérletek adatai esetében kétirányú ANOVA-t használtunk minden egyes koncentráció esetében. Az izometrikus erő változását határoztuk meg (azaz a vazomotoros válasz mérőszámával) függő változóként, a genotípust és a hőmérsékletet független faktorokként. A patkányok adatainak vizsgálatához egyirányú ANOVA-t alkalmaztunk, a hőmérsékletet használva független változóként. Az adatokat átlag ± SE értékben mutattuk be.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A szérum lipidprofiljának változása a kapszaicinoidok orális beadása után

Az étrendi kapszaicinoid-kiegészítés jelentősen ($p = 0,004$) csökkentette a szérum összkoleszterinszintjét a kontrollcsoportéhoz képest (SMD = -0,57; CI, -0,95, -0,18). A kapszaicinoid-tartalmú keverékek tekintetében mindkét bevont vizsgálatban úgy

tűnt, hogy csökkent a szérum összkoleszterinszint, azonban sem az egyes vizsgálatokban, sem átlagosan nem volt szignifikáns hatás (SMD = -0,32; CI, -0,75, 0,11; $p = 0,141$). Az összes kapszaicinoid-kiegészítés (azaz önmagában és kombinációban; $n = 195$) általános hatása a szérum összkoleszterinszint szignifikáns ($p = 0,001$) csökkenését eredményezte a kontrollcsoportokhoz ($n = 203$) képest -0,52 SMD-vel (CI, -0,83, -0,21). Az LDL átlagos SMD értéke nem különbözött szignifikánsan sem a tiszta kapszaicinoid, sem a keverék alcsoportokban. Az LDL összesített átlagos SMD értéke azonban mind a 10 vizsgálatból számolva -0,30 (CI -0,97, -0,02) volt, ami statisztikailag szignifikáns csökkenést jelez ($p = 0,035$). A kapszaicinoidok önmagukban (SMD = -0,46; CI, -1,49, 0,57) vagy keverékben (SMD = -0,19; CI, -0,62, 0,23) adagolva nem voltak szignifikáns hatással a szérum trigliceridszintre. Az általános hatás (mindkét alcsoportot beleértve) szintén nem volt jelentős (SMD = -0,39; CI, -1,15, 0,37). Amikor összehasonlítottuk a szérum HDL-szintet a kapszaicinoidokkal kezelt és a kontrollcsoportok között, nem találtunk jelentős változást az SMD-ben, függetlenül attól, hogy a kapszaicinoidokat önmagukban (SMD = 0,05; CI, -0,37, 0,47) vagy más anyagokkal kombinálva (SMD = -0,31; CI, -0,82, 0,21) adták. Az általános hatás elhanyagolható volt (SMD = -0,03, CI -0,37, 0,32) [28].

4.2. A hideg hatása a PE és KCl által indukált vazokonstrikcióna patkányok farokartériáiban

A hőmérsékletnek nem volt jelentős hatása a 10^{-4} M PE által kiváltott érszűkületre [22].

A KCl által kiváltott érszűkület 16°C -on $\sim 4,5$ mN-mal csökkent, $4,65 \pm 1,69$ mN-ról $0,0829 \pm 0,243$ mN-ra 36°C -hoz képest, ami statisztikailag szignifikáns volt [Welch-féle egyirányú ANOVA, ($p = 0,002$)]. A KCl koncentrációjának 60-ról 90 mM-ra történő növelése 16°C -on szignifikánsan növelte az izometrikus erőt a farokartériában ($p = 0,041$), részben visszaállítva azt $2,41 \pm 1,82$ mN-ra [22].

4.3 A hideg hatása az acetilkolin által kiváltott vazodilatációra karotisz- és farokartériákban

Patkányok karotiszáiban a hideg csökkentette az acetilkolin által kiváltott tágulást, ami a 37°C-on mért 16,6±4,0%-ról 17°C-on 3,7±1,5%-ra csökkent (F(1,14) = 9,465, p = 0,00821). Egérkarotiszokban acetilkolin hatására a prekontrakció 37°C-on 56,9±8,8%-kal, 20°C-on pedig 31,2±11,2%-kal csökkent (F(1,1,1,1,24) = 4,991, p = 0,0351) [29].

Patkányok farokartériáiban a hideg csökkentette az acetilkolin által kiváltott tágulást 37°C-on, 84,3±15,4%-ról 17°C-on 22,1±4,0%-ra (F(1,12) = 11,51, p = 0,00535). Az egér farokartériákban a prekontrakció 37°C-on 40,4±9,3%-kal, 20°C-on 14,3±4,1%-kal csökkent acetilkolin hatására (F(1,1,1,1,28) = 7,297, p = 0,0116). Nem találtunk szignifikáns különbséget a *Trpal* WT és KO egerek között az acetilkolinra adott válaszban [29].

4.4. A hideg hatása az SNP által kiváltott vazodilatációra karotisz- és farokartériákban

Az SNP által kiváltott relaxáció mértéke -131,4±27,3% volt 37°C-on és -76,9±33,6% 17°C-on patkányok nyaki verőereiben (F (1,14) = 0,249; p = 0,626), ami statisztikailag nem különbözött a két hőmérséklet között. Hasonlóképpen, egerekben az SNP-indukált relaxáció -79,0±22,0% volt 37°C-on, és -38,6±10,9% 20°C-on [F(1,1,1,1,23) = 1,791; p = 0,194] [29].

A hőmérsékletnek nem volt hatása az SNP által kiváltott vazodilatációra patkányok farokartériájában sem, ahol a prekontrakció 48,5±3,3%-kal csökkent 37°C-on és 56,7±16,1%-kal 17°C-on (F (1,12) = 1,6211888; p = 0,227). Hasonlóképpen, egerekben az SNP-indukált relaxáció -65,5±18,3% volt 37°C-on, és -58,4±19,7 20°C-on (F (1,1,1,1,27) = 0,44; p = 0,513) [29].

4.5. A hideg hatása a Na₂S által kiváltott vazomotoros válaszra karotisz- és farokartériában

Patkányokban a Na₂S 10⁻⁴, 10⁻³ M és 10⁻² M koncentrációban okozott választ. A nyaki artériák dózisfüggő kontrakciót mutattak, amely hideghatásra (17°C-on) mindkét koncentrációban csökkent mértékű volt, bár a csökkenés statisztikailag nem volt szignifikáns: 10⁻⁴ M (7,2±3,5% vs. 0,2±6,3%), 10⁻³ M (35,7±10,1% vs. 13,2±14,9%) és 10⁻² M (39,4±17,4% vs. 11,0±9,0%).

A WT egerek nyaki verőerei dózisfüggő értágulást mutattak, amely 10⁻² M-nál vazokonstrikcióna változott. 10⁻⁴ M-nál szignifikáns különbség volt a különböző hőmérsékleteken [F(1,1,1,1,24) = 16,606, p = 0,000436], 20°C-on erősebb relaxációval, mint 37°C-on (-26,1±6,1% vs. -4,1±8,0%). 10⁻³ M-nál nem volt különbség a különböző hőmérsékleteken, de a *Trpa1* KO egerek szignifikánsan [F(1,1,1,1, 24) = 8,263, p = 0,00835] gyengébb vazodilatációt mutattak, mint a WT kontrollok 37°C-on (-21,4±7,2% vs. 1,1±4,3%) és 20°C-on (-17,7±8,7% vs. -7,4±2,6%) [29].

Patkányok farokartériáját vizsgáló kísérletekben a Na₂S hatását 10⁻³ M és 10⁻² M koncentrációban elemeztük, ahol a válaszok alacsonyabb koncentrációnál hőmérsékletfüggőnek tűntek. 10⁻³ M esetén az artéria tágulása 37°C-on nagyobb volt (-26,5±8,7%), mint 17°C-on (-8,7±5,2%), amely statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak [F(1, 14) = 3,27, p = 0,0922]. A magasabb koncentrációnál 17°C-on erősebb értágulást figyeltünk meg (-16,6±10,5), mint 37°C-on (-5,5±3,3), azonban statisztikai szignifikanciát itt sem tudtunk kimutatni.

Az egér farokartériában a Na₂S 10⁻³ M és 10⁻² M esetén váltott ki reakciót, a hőmérsékletfüggés elsősorban 10⁻³ M esetén volt megfigyelhető [F(1,1,1,1,28) = 12,949, p = 0,00122]. Ennél a koncentrációnál 37°C-on értágulás (-14,9±4,7%), míg 20°C-on kontrakció (8,1±4,9%) következett be. 10⁻² M-nél az erek mindkét hőmérsékleten kontraháltak, a genotípus és a hőmérséklet közötti szignifikáns interakcióval [F(1,1,1,1, 28) = 4,212, p = 0,0496]. A *Trpa1* KO egerek 37°C-on erősebb kontrakciót mutattak, mint a WT egerek (53,8±11,5% vs. 22,9±8,5%). Ez 20°C-on megfordult, ahol a KO egerek kevésbé kifejezett kontrakciót mutattak a WT kontrollokhoz képest (26,6±12,6% vs. 40,8±10,9%) [29].

5. DISZKUSSZIÓ

5.1. A dolgozat új megállapításai

- 1) A kapszaicinoidok csökkentik a teljes szérumkoleszterinszintet emberekben, elsősorban a szérum LDL szintjének csökkentésén keresztül.
- 2) A 60 mM KCl által kiváltott vazokonstriktió 17°C-on kisebb mértékűnek mutatkozott 37°C-hoz képest, ami a KCl koncentrációjának 90 mM-ra történő növelésével helyreállt.
- 3) Az erek hűtése nem befolyásolta a PE által kiváltott vazokonstriktiót és az SNP által kiváltott vazorelaxációt.
- 4) Az acetilkolin által kiváltott vazodilatáció patkányok és egerek karotisz- és farokartériáiban egyaránt csökkent 17°C-on illetve 20°C-on a 37°C-hoz képest.
- 5) A Na₂S egerek és patkányok farokartériáiban és nyaki artériáiban relaxációt, míg patkányok nyaki artériájában kontrakciót okozott.
- 6) A TRPA1 csatorna szerepet játszik a Na₂S által kiváltott kontrakció kialakulásában egerek karotisz artériáiban, de farokartériáiban nem.
- 7) A hideghatás növelte a Na₂S okozta vazodilatációt egér karotiszokban, és vazokonstriktióra változtatta a Na₂S vazodilatációt egér farokartériában. A válasz iránya hasonló volt patkányartériákban, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

5.2. Metaanalízis

Metaanalízisünk kimutatta, hogy az orális kapszaicinoid-kiegészítés csökkentette a szérum összkoleszterinszintet, elsősorban az LDL csökkentésének köszönhetően, míg a HDL és a trigliceridek változatlanok maradtak. Nagyfokú heterogenitást figyeltünk meg a vizsgálatok időtartamában, a résztvevők kiválasztásában, a

kezelési körülményekben és a fekhasznált készítményekben mutatkozó különbségek miatt. Mivel az LDL az ateroszklerózis (szubklinikai gyulladással, cukorbetegséggel és elhízással összefüggő betegség) egyik fő kockázati tényezője, a kapszaicinoidok potenciálisan előnyösek lehetnek a szív- és érrendszeri egészség szempontjából [30].

Az LDL csökkentése mögött meghúzódó mechanizmus nem világos, de magába foglalhatja akár a közvetlen koleszterinszint-szabályozást vagy a lipidanyagcserére és az energiaegyensúlyra gyakorolt közvetett hatásokat egyaránt. A kapszaicin lipofil vegyület, amely eloszlik a szövetekben, és elsősorban a májban metabolizálódik [31]. Vizsgálatok eredményei szerint a kapszaicin kölcsönhatásba lép a BAT-tal, ahol szimpatikus aktiváción keresztül fokozza a hőtermelést [32]. Metaanalízisünk két tanulmánya a plazma ghrelin, azaz egy éhségérzetet elősegítő és a BAT termogén aktivitását elnyomó hormon, csökkenéséről számolt be a kapszaicinnal kapcsolatban [28, 33]. Ugyan a BAT fokozott aktivitása alacsonyabb koleszterinszinthez vezethet [34, 35], a témához tartozó kutatási eredmények továbbra is vegyesek. A kapszaicinoidok gasztrointesztinális hatásokon keresztül is befolyásolhatják a koleszterin felszívódását, de a gyomor-bélrendszeri panaszokkal küzdő betegeket a szerzők kizárták a metaanalízisünkbe bevont tanulmányokból [28].

5.3. A hideg hatása patkányok farokartériáinak vazokonstrikiójára

Patkányok farokartériáin végzett kísérleteink azt mutatták, hogy 13°C-on és 16°C-on a 60 mM KCl által kiváltott kontrakció jelentősen gátolt, míg a PE által kiváltott összehúzódás változatlan maradt. Feltételeztük, hogy a Na/K-ATPáz hideg által kiváltott gátlása akadályozhatja a membránpotenciál helyreállítását [36]. Ez a szükségesnél nagyobb elektromotoros erőn keresztül gátolná a kálium bejutását. A KCl koncentráció 90 mM-ra való emelése 16°C-on részben visszaállította a kontrakciót a normál testhőmérsékleten mért szintre. Tehát az intracelluláris és extracelluláris kálium közötti koncentrációarány felborulása a hidegben megfigyelt hatások valószínű oka. Meg kell jegyezni, hogy ezek a hatások *in vitro* eltúlzottak lehetnek, mivel a szövetek nagyobb mennyiségű extracelluláris folyadéknak vannak kitéve, továbbá az ilyen vizsgálatokból hiányzik az összes olyan szövet, amely befolyásolhatja az ionok eloszlását. *In vivo* vizsgálatok azonban hipotermia során

hipokalémiát, mély hipotermia során pedig hiperkalémiát mutatnak, ami valószínűleg a szöveti kálium újraeloszlásának köszönhető [37, 38]. Ezen eredmények fontos következményekkel járnak a humán terápiás hipotermiára nézve, ahol a testhőmérséklet helyreállítása a hiperkalémia kockázatával jár [37].

5.4. A hideg hatása a vazodilatációra a nyaki és a farok artériákban

A hideg nem befolyásolta az SNP által kiváltott vazodilatációt, de gátolta az acetilkolin által kiváltott vazodilatációt. Ez arra utal, hogy a vaszkuláris simaizomsejtek (VSMC) nitrogén-monoxidra (NO) adott válasza nem változott, de az endotélsejtek acetilkolinra adott válasza gátolt volt. Ezt ismét a káliumarányok zavara okozhatta, mivel egy másik tanulmány kimutatta, hogy az acetilkolin által kiváltott tágulás gátolt a hidegben [39]. Azt találták, hogy az NO és a prosztaglandin I által kiváltott acetilkolin okozta vazorelaxáció hidegben gátolt, és hogy az endotheliumfüggő hiperpolarizáció (EDH) veszi át az elsődleges szerepet. Az EDH vagy úgy történhet, hogy az endothelsejtek közvetlenül kommunikálnak a VSMC-vel myoendothelialis kapcsolaton keresztül, vagy úgy, hogy káliumot exportálnak, extracelluláris káliumfelhőket képeznek, amelyek hiperpolarizálják a VSMC-eket. Eredményeik alapján úgy tűnik, hogy a myoendothelialis junkció karbenoxolonnal történő gátlása leállítja az acetilkolin által kiváltott vazodilatáció fennmaradó részét hidegben, míg a VSMC hiperpolarizációját az extracelluláris KCl 5mM-mal történő növelésével, a káliumfelhőt utánozva, a hideg gátolta [39].

5.5. A Na₂S vazomotoros hatásai a karotisz- és farokartériákban

37°C-on Na₂S hatására az egér artériákban rendre vazodilatációt, míg a patkány artériákban ellentmondó eredményeket találtunk: a farokartériákban vazodilatációt, a karotiszokban pedig vazokonstriktiót. Ezen fajok közötti különbségek eltérő metabolikus és hőszabályozási adaptációkat tükrözhetnek. Az egerek képesek torpor (hipometabolikus állapot) létrehozására, míg a patkányok nem, amely különbség befolyásolhatja érrendszeri válaszaikat [40, 41]. A patkányok karotiszában tapasztalt összehúzódás a patkányok speciális adaptációja lehet, ami elősegítheti a H₂S-ban gazdag vér máj felé történő sőtölését, ahol három

enzimatis útvonal is lehetővé teszi a szulfid oxidációját és kiürítését a vérből [42].

5.6. A H₂S által indukált válaszok hőmérsékleti modulációja a farok- és karotisz artériákban

A környezeti hőmérséklet befolyásolta a Na₂S által kiváltott válaszokat, amelynek kapcsán az egerek nagyobb hidegérzékenységet mutattak. Hidegben a Na₂S által kiváltott vazodilatáció a farokartériákban csökkent, sőt egereknél megfordult vazokonstrikcióna. Patkányokban a Na₂S alacsonyabb hőmérsékleten paradox módon relaxációt okozott a farokartériákban. A nyaki artériákban a hideg növelte az érátmérőt, csökkentve a Na₂S által kiváltott kontrakciót patkányokban és fokozva a relaxációt egerekben. Ez az eltérő érrendszeri sajátosság rávilágít a hőmérséklet, a H₂S jelátvitel és a fajspecifikus hőszabályozás összetett kölcsönhatására.

5.7. A TRPA1 szerepe a H₂S által kiváltott válaszokban egerek farok- és nyaki artériáiban

A farokartériák H₂S-re adott vazomotoros válaszában nem volt különbség a *Trpa1* KO és a WT egerek között, ami arra utal, hogy a csatorna valószínűleg nincs jelen az endotheliumsejtekben (EC) és a VSMC-kben. Így a nem-neurális TRPA1 feltehetően nem interferál az érzékelő neuronokon lévő TRPA1 csatornákkal, amelyek közvetítik a hűtésre adott vazomotoros válaszokat [16]. Az egér karotiszokban megfigyelt vazodilatáció azonban csökkent mértékű volt *Trpa1* KO egerekben normál testhőmérsékleten. A vazodilatáció csökkenése hidegben kevésbé volt kifejezett, valószínűleg a TRPA1 deszenzibilizációja miatt a hosszan tartó hidegexpozíció miatt. Ezen eredmény további kutatásokat igényel, mivel ez lehet az első bizonyítéka, hogy az agyon kívüli erekben nem-neurális TRPA1 is megtalálható.

5.8. Élettani jelentőség

A TRPV1-et és TRPA1-et célzó terápiák jótékony hatással lehetnek bizonyos kardiovaszkuláris állapotokban. A TRPV1 agonisták a szérumkoleszterin,

különösen az LDL csökkentésén keresztül ateroprotektív hatásúak lehetnek. Munkánk eredményei azt is sugallják, hogy a bőr artériáiban nincsenek jelen nem-neurális TRPA1-csatornák. Mivel a TRPA1 az érzékelő neuronokon szabályozza a bőr artériáinak hőszabályozási válaszait, hasznos eredmény, hogy az EC-k és a VSMC-k nem befolyásolják a bőrben található neurális TRPA1-re irányuló lehetséges terápiákat. A TRPA1 nyaki artériákban történő jelenléte megerősítést igényel, mivel ez egy új felfedezés lehet. Fiziológiai funkciója egyelőre ismeretlen, de összefügghet az agyba irányuló véráramlás szabályozásával, a toxikus anyagok érzékelésével vagy a baroreflex finomhangolásával. A H₂S patkány és egér karotiszokra gyakorolt eltérő hatása fontos újdonság, amelyet a transzlációs kutatásokban figyelembe kell venni. A vizsgált értágítók közül a Na₂S az egyetlen, amely hidegben fokozott értágulást mutatott a karotiszartériákban, ami előnyös lehet azon célzott terápia hipotermia szempontjából, amelyet a stroke következtében fellépő agykárosodás megelőzése érdekében indukálnak.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Ez a kutatás kiemeli a TRPV1 és a TRPA1 szerepét a szív- és érrendszerben. Metaanalízisünk eredményei arra utalnak, hogy a TRPV1 aktiválása véd a hiperkoleszterinémiával szemben. Kifejlesztettünk egy hőcserélő készüléket a izolált ereken végzett miográfiához, amely lehetővé teszi a kísérletek széles hőmérséklettartományban történő elvégzését. Eredményeink azt mutatják, hogy a TRPA1 közvetíti a H₂S által kiváltott vazodilatációt az egér karotisz-, de nem a farokartériákban, míg patkányokban a H₂S karotisz-szűkületet okoz, amely különbséget fontos figyelembe venni a transzlációs kutatásokban. Az alacsonyabb hőmérséklet fokozta a H₂S által kiváltott vazodilatációt az egér karotiszartériákban, de a farokartériákban vazokonstrikcióna változtatta, amely kisebb mértékben de patkányokban is megfigyelhető volt. Tanulmányunk eredményei rámutatnak a TRP csatornák összetett érrendszeri szerepére, illetve új alapokkal szolgálhatnak jövőbeli hőmérsékletfüggő érrendszeri kutatásához.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte hálámat fejezem ki témavezetőmnek, Dr. Garami Andrásnak az útmutatásáért, türelméért és kitartó támogatásáért a doktori munkám során. Hálás vagyok továbbá a Termofiziológia Tanszék jelenlegi és korábbi munkatársainak technikai segítségükért, szakmaiságukért és kedvességükért. Segítségük felbecsülhetetlen értékű volt, és nagyra értékelem hozzájárulásukat (betűrendben): Bakos Roland, Dudás Zsuzsanna, Fekete Kata, Dr. Garaminé Pákai Eszter, Dr. Kéringér Patrik, Kazushi Ogasawara, Dr. Rumbus Zoltán és Várnagyné Rózsafi Anikó. Köszönöm Dr. Tóth Péternek, hogy hozzáférést biztosított a laboratóriumához, valamint a Dr. Maróti Péter által vezetett 3D Nyomtatási és Vizualizációs Központnak a sikeres kollaborációt. Hálás vagyok továbbá Kurucz Kingának és Mihálffyné Jech Andreának kedvességükért és az adminisztratív feladatokban nyújtott segítségükért, valamint a Transzlációs Medicina Intézet minden munkatársának. Külön köszönetemet fejezem ki Prof. Hegyi Péternek, amiért lehetővé tette, hogy belépjek az általa vezetett Ph.D. programba és, hogy hallgatóként befogadott az intézetbe. Végül mély hálával tartozom családomnak és barátaimnak, különösen szüleimnek, Vesna Rosandić-Kelavának és Vitomir Kelavának, valamint barátaimnak és munkatársaimnak, Ivan Ivićnek, Toni Korennek és Yongan Songnak a folyamatos támogatásukért.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] A.-P. Koivisto, M.G. Belvisi, R. Gaudet, A. Szallasi, **Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies**, *Nature reviews drug discovery*, 21 (2022) 41-59.
- [2] M.M. Diver, J.V. Lin King, D. Julius, Y. Cheng, **Sensory TRP channels in three dimensions**, *Annual review of biochemistry*, 91 (2022) 629-649.
- [3] S.S. Ranade, R. Syeda, A. Patapoutian, **Mechanically activated ion channels**, *Neuron*, 87 (2015) 1162-1179.
- [4] D.E. Clapham, C. Miller, **A thermodynamic framework for understanding temperature sensing by transient receptor potential (TRP) channels**, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (2011) 19492-19497.
- [5] M.J. Caterina, M.A. Schumacher, M. Tominaga, T.A. Rosen, J.D. Levine, D. Julius, **The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway**, *Nature*, 389 (1997) 816-824.
- [6] G.M. Story, A.M. Peier, A.J. Reeve, S.R. Eid, J. Mosbacher, T.R. Hricik, T.J. Earley, A.C. Hergarden, D.A. Andersson, S.W. Hwang, **ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures**, *Cell*, 112 (2003) 819-829.
- [7] A. Garami, Y.P. Shimansky, Z. Rumbus, R.C.L. Vizin, N. Farkas, J. Hegyi, Z. Szakacs, M. Solymar, A. Csenkey, D.A. Chiche, R. Kapil, D.J. Kyle, W.D. Van Horn, P. Hegyi, A.A. Romanovsky, **Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis**, *Pharmacology & therapeutics*, 208 (2020) 107474.
- [8] S. Earley, J.E. Brayden, **Transient receptor potential channels in the vasculature**, *Physiological reviews*, 95 (2015) 645-690.
- [9] S.S. Abdalla, A.A. Harb, I.M. Almasri, Y.K. Bustanji, **The interaction of TRPV1 and lipids: Insights into lipid metabolism**, *Frontiers in physiology*, 13 (2022) 1066023.
- [10] S.L. Morales-Lázaro, T. Rosenbaum, **Cholesterol as a key molecule that regulates TRPV1 channel function**, *Advances in experimental medicine and biology*, (2019) 105-117.
- [11] G. Picazo-Juárez, S. Romero-Suárez, A. Nieto-Posadas, I. Llorente, A. Jara-Oseguera, M. Briggs, T.J. McIntosh, S.A. Simon, E. Ladrón-de-Guevara, L.D. Islas, **Identification of a binding motif in the S5 helix that confers cholesterol sensitivity to the TRPV1 ion channel**, *Journal of biological chemistry*, 286 (2011) 24966-24976.
- [12] L. Li, L. Ma, Z. Luo, X. Wei, Y. Zhao, C. Zhou, A. Mou, Z. Lu, M. You, C. He, **Lack of TRPV1 aggravates obesity-associated hypertension through the disturbance of mitochondrial Ca²⁺ homeostasis in brown adipose tissue**, *Hypertension research*, 45 (2022) 789-801.
- [13] F. Shamsi, M. Piper, L.-L. Ho, T.L. Huang, A. Gupta, A. Streets, M.D. Lynes, Y.-H. Tseng, **Vascular smooth muscle-derived Trpv1⁺ progenitors are a source of cold-induced thermogenic adipocytes**, *Nature metabolism*, 3 (2021) 485-495.
- [14] C. Zhang, L. Ye, Q. Zhang, F. Wu, L. Wang, **The role of TRPV1 channels in atherosclerosis**, *Channels*, 14 (2020) 141-150.
- [15] S. Earley, **TRPA1 channels in the vasculature**, *British journal of pharmacology*, 167 (2012) 13-22.
- [16] A.A. Aubdool, R. Graepel, X. Kodji, K.M. Alawi, J.V. Bodkin, S. Srivastava, C. Gentry, R. Heads, A.D. Grant, E.S. Fernandes, S. Bevan, S.D. Brain, **TRPA1 is essential for the vascular response to environmental cold exposure**, *Nature communications*, 5 (2014) 5732.
- [17] P. Thakore, M.G. Alvarado, S. Ali, A. Mughal, P.W. Pires, E. Yamasaki, H.A. Pritchard, B.E. Isakson, C.H.T. Tran, S. Earley, **Brain endothelial cell TRPA1 channels initiate neurovascular coupling**, *Elife*, 10 (2021) e63040.
- [18] G. Pozsgai, I.Z. Bártai, E. Pintér, **Effects of sulfide and polysulfides transmitted by direct or signal transduction-mediated activation of TRPA1 channels**, *British journal of pharmacology*, 176 (2019) 628-645.
- [19] G. Pozsgai, Z. Hajna, T. Bagoly, M. Boros, Á. Kemény, S. Materazzi, R. Nassini, Z. Helyes, J. Szolcsányi, E. Pintér, **The role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) receptor activation in hydrogen-sulphide-induced CGRP-release and vasodilation**, *European journal of pharmacology*, 689 (2012) 56-64.

- [20] E. Olah, Z. Rumbus, V. Kormos, **The hypothermic effect of hydrogen sulfide is mediated by the transient receptor potential ankyrin-1 channel in mice**, *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14 (2021).
- [21] R. DerSimonian, N. Laird, **Meta-analysis in clinical trials**, *Controlled clinical trials*, 7 (1986) 177-188.
- [22] L. Kelava, I. Ivić, E. Pakai, K. Fekete, P. Maroti, R. Told, Z. Ujfalusi, A. Garami, **Stereolithography 3D printing of a heat exchanger for advanced temperature control in wire myography**, *Polymers*, 14 (2022) 471.
- [23] E. Olah, L. Poto, P. Hegyi, I. Szabo, P. Hartmann, M. Solymar, E. Petervari, M. Balasko, T. Habon, Z. Rumbus, **Therapeutic whole-body hypothermia reduces death in severe traumatic brain injury if the cooling index is sufficiently high: meta-analyses of the effect of single cooling parameters and their integrated measure**, *Journal of Neurotrauma*, 35 (2018) 2407-2417.
- [24] A. Csenkey, G. Jozsa, N. Gede, E. Pakai, B. Tinsuz, Z. Rumbus, A. Lukacs, Z. Gyongyi, P. Hamar, R. Sepp, **Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: A meta-analysis**, *PloS one*, 14 (2019) e0223063.
- [25] M. Egger, G.D. Smith, M. Schneider, C. Minder, **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test**, *bmj*, 315 (1997) 629-634.
- [26] J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M.J. Page, V. Welch, **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, Hoboken: Wiley, (2019).
- [27] E.R. DeLeon, G.F. Stoy, K.R. Olson, **Passive loss of hydrogen sulfide in biological experiments**, *Analytical biochemistry*, 421 (2012) 203-207.
- [28] L. Kelava, D. Nemeth, P. Hegyi, P. Keringer, D.K. Kovacs, M. Balasko, M. Solymar, E. Pakai, Z. Rumbus, A. Garami, **Dietary supplementation of transient receptor potential vanilloid-1 channel agonists reduces serum total cholesterol level: a meta-analysis of controlled human trials**, *Critical reviews in food science and nutrition*, 62 (2022) 7025-7035.
- [29] L. Kelava, E. Pakai, K. Ogasawara, K. Fekete, G. Pozsgai, E. Pinter, A. Garami, **Effects of hydrogen sulfide at normal body temperature and in the cold on isolated tail and carotid arteries from rats and TRPA1 knockout and wild-type mice**, *Biomedicines*, 12 (2024) 2874.
- [30] J. Boren, M.J. Chapman, R.M. Krauss, C.J. Packard, J.F. Bentzon, C.J. Binder, M.J. Daemen, L.L. Demer, R.A. Hegele, S.J. Nicholls, **Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel**, *European heart journal*, 41 (2020) 2313-2330.
- [31] W.D. Rollyson, C.A. Stover, K.C. Brown, H.E. Perry, C.D. Stevenson, C.A. McNees, J.G. Ball, M.A. Valentovic, P. Dasgupta, **Bioavailability of capsaicin and its implications for drug delivery**, *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 196 (2014) 96-105.
- [32] A. Mano-Otagiri, H. Ohata, A. Iwasaki-Sekino, T. Nemoto, T. Shibasaki, **Ghrelin suppresses noradrenaline release in the brown adipose tissue of rats**, *The journal of endocrinology*, 201 (2009) 341-349.
- [33] L. Lin, J.H. Lee, O.Y. Bongmba, X. Ma, X. Zhu, D. Sheikh-Hamad, Y. Sun, **The suppression of ghrelin signaling mitigates age-associated thermogenic impairment**, *Aging*, 6 (2014) 1019-1032.
- [34] J.F. Berbée, M.R. Boon, P.P. Khedoe, A. Bartelt, C. Schlein, A. Worthmann, S. Kooijman, G. Hoeke, I.M. Mol, C. John, C. Jung, N. Vazirpanah, L.P. Brouwers, P.L. Gordts, J.D. Esko, P.S. Hiemstra, L.M. Havekes, L. Scheja, J. Heeren, P.C. Rensen, **Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development**, *Nature communications*, 6 (2015) 6356.
- [35] M.E. Straat, L. Jurado-Fasoli, Z. Ying, K.J. Nahon, L.G.M. Janssen, M.R. Boon, G.F. Grabner, S. Kooijman, R. Zimmermann, M. Giera, P.C.N. Rensen, B. Martinez-Tellez, **Cold exposure induces dynamic changes in circulating triacylglycerol species, which is dependent on intracellular lipolysis: A randomized cross-over trial**, *EBioMedicine*, 86 (2022) 104349.
- [36] M. Marjanovic, J.S. Willis, **ATP dependence of Na(+)-K+ pump of cold-sensitive and cold-tolerant mammalian red blood cells**, *The journal of physiology*, 456 (1992) 575-590.
- [37] K. Boubes, D. Battle, **Serum potassium changes during hypothermia and rewarming: a case series and hypothesis on the mechanism**, *Clinical kidney journal*, 16 (2023) 827-834.
- [38] M.E. Elsayed, B. Schick, A. Woywodt, B.F. Palmer, **The hypokalaemia that came from the cold**, *Clinical kidney journal*, 16 (2023) 768-772.

- [39] S. Flavahan, N.A. Flavahan, **Cooling-induced dilatation of cutaneous arteries is mediated by increased myoendothelial communication**, American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 319 (2020) H123-h132.
- [40] J. Nowack, C. Turbill, **Survivable hypothermia or torpor in a wild-living rat: rare insights broaden our understanding of endothermic physiology**, Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology, 192 (2022) 183-192.
- [41] M. Soto, L. Orliaguet, M.L. Reyzer, M.L. Manier, R.M. Caprioli, C.R. Kahn, **Pyruvate induces torpor in obese mice**, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 115 (2018) 810-815.
- [42] T.M. Hildebrandt, M.K. Grieshaber, **Three enzymatic activities catalyze the oxidation of sulfide to thiosulfate in mammalian and invertebrate mitochondria**, The FEBS journal, 275 (2008) 3352-3361.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. Ph.D. munkám alapjául szolgáló publikációk

Kelava, L., Nemeth, D., Hegyi, P., Keringer, P., Kovacs, D.K., Balasko, M., Solymar, M., Pakai, E., Rumbus, Z. and Garami, A., 2022. Dietary supplementation of transient receptor potential vanilloid-1 channel agonists reduces serum total cholesterol level: a meta-analysis of controlled human trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(25), pp.7025-7035. (IF:10.3)

Kelava, L., Ivić, I., Pakai, E., Fekete, K., Maroti, P., Told, R., Ujfalusi, Z. and Garami, A., 2022. Stereolithography 3D printing of a heat exchanger for advanced temperature control in wire microscopy. *Polymers*, 14(3), p.471. (IF:4.9)

Kelava, L., Pakai, E., Fekete, K., and Garami, A., 2024. Effects of hydrogen sulfide at normal body temperature and in the cold on isolated tail and carotid arteries from rats and TRPA1 knockout and wild-type mice. *Biomedicines*, 12(12), 2874 (IF:3.9)

9.2. Egyéb, Ph.D. munkám alapjául nem szolgáló publikációk

Olah, E., Rumbus, Z., Kormos, V., Tekus, V., Pakai, E., Wilson, H.V., Fekete, K., Solymar, M., **Kelava, L.**, Keringer, P. and Gaszner, B., 2021. The hypothermic effect of hydrogen sulfide is mediated by the transient receptor potential ankyrin-1 channel in mice. *Pharmaceuticals*, 14(10), p.992. (IF:4.6)

Toldi, J., **Kelava, L.**, Marton, S., Muhl, D., Kustan, P., Feher, Z., Maar, K., Garai, J., Pakai, E. & Garami, A. (2023). Distinct patterns of serum and urine macrophage migration inhibitory factor kinetics predict death in sepsis: a prospective, observational clinical study. *Scientific reports*, 13(1), 588. (IF:4.3)

Song, Y., **Kelava, L.**, Zhang, L., & Kiss, I. (2022). Microarray data analysis to identify miRNA biomarkers and construct the lncRNA-miRNA-mRNA network in lung adenocarcinoma. *Medicine*, 101(36), e30393. (IF:1.6)

Kovács, D.K., Farkas, N., Soós, A., Hegyi, P., **Kelava, L.**, Eitmann, S., Schekk, A., Molnár, Z., Eröss, B. and Balaskó, M., 2021. Assessment of clinical data on urocortins and their therapeutic potential in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and translational science*, 14(6), pp.2461-2473. (IF:3.6)

Keringer, P., Furedi, N., Gaszner, B., Miko, A., Pakai, E., Fekete, K., Olah, E., **Kelava, L.**, Romanovsky, A.A., Rumbus, Z. and Garami, A., 2022. The hyperthermic effect of central cholecystokinin is mediated by the cyclooxygenase-2 pathway. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 322(1), pp.E10-E23. (IF:4.5)

Koren, T., Koller Šarić, K. and **Kelava, L.**, 2022. The first records of *Trithemis annulata* (Palisot de Beauvois, 1807)(Odonata: Libellulidae) in Croatia. *Natura Croatica: Periodicum Musei Historiae Naturalis Croatici*, 31(2), pp.293-302. (IF:0.42)

Song, Y., **Kelava, L.** and Kiss, I., 2023. MiRNAs in lung adenocarcinoma: role, diagnosis, prognosis, and therapy. *International journal of molecular sciences*, 24(17), p.13302. (IF:5.6)

A PhD munkához kapcsolódó impakt faktor: 19.1

Kumulatív impakt faktor: 52.738

Publikációk száma:10