

Szabó Adrienn, Jessica Seetge

Energetikai Munkacsoport, Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem
Témavezetők: Dr. Kovács Dóra Krisztina, Dr. Pétervári Erika, Dr. Balaskó Márta

A tápláltsági állapot hatása a corticotropin releasing factor (CRF) és az urocortin 2 akut centrális hyperthermiás hatásaira középkorú patkányokban.

Bevezetés: A középkorúak elhízásához szabályozási eltérések is hozzájárulhatnak, mivel az nem csak emberben, hanem más emlősökben is megfigyelhető. Számos, hipertermiát kiváltó mediátor mutat korfüggő eltérést, pl. cholecystokinin, leptin, melanocortinok, corticotropinok. A corticotropin-releasing factor (CRF)-ra adott válasz az életkorral csökken, míg az urocortin2 (Ucn2) által kiváltott hipertermia az öregedés során nő. Egyes, korábban vizsgált mediátorok, pl. a perifériásan adott cholecystokinin korfüggő hatás-eltéréseit az elhízás felgyorsította, míg a kalória restriktio (CR) lelassította. Feltételeztük, hogy a tápláltsági állapot más mediátorok hatásait is befolyásolhatja.

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja 30%-os CR hatásainak vizsgálata volt a corticotropinok hőmérséklet-emelő hatásaira fiatalabb és öregebb középkorú patkányokban.

Módszer: Intracerebroventricularisan (ICV) adott 1 ug CRF, illetve 5 ug Ucn2 hyperthermiás hatásait vizsgáltuk fiatalabb (6-hó) és öregebb középkorú (12-hó) hím Wistar patkányokban. Az élethosszig tartó CR-t (LCR) 2-hónapos, a 12-hetes CR-t 3-, illetve 9-hónapos korban indítottuk. Az ICV vezetőkanül beültetést ketamin+xylazine altatásban végeztük.

A mozgásukban részlegesen korlátozott patkányok maghőmérsékletét colonba vezetett, Benchtop Thermometerhez csatlakoztatott termoelemekkel regisztráltuk. Statisztikai analízisre IBM SPSS Statistics programot használtunk. Állatkísérletes engedély: BA/35/66-6/2020.

Eredmények: A CRF-hipertermia a fiatalabb, az Ucn2-hipertermia az öregebb korcsoportban volt nagyobb. Fiatalabb patkányokban a CR és LCR kezelés csak kissé mérsékelte a CRF hatást, a 12-hónapos LCR csoportban azonban szignifikánsan csökkent a CRF-hipertermia. Az öregebb patkányokban a 12-hetes CR hatástalan maradt. Az Ucn2-hipertermia csak az öregebb középkorú LCR és CR patkányokban csökkent jelentősen.

Következtetések: Az LCR és CR valóban eredményesen csökkentette az Ucn2-hyperthermiát, lassította a korfüggő változást. A CRF esetében csak az LCR kezelés volt hatásos. Az öregebb LCR csoportban tapasztalt hipertermia-gátlás hátterében inkább a stressztolerancia szerepe vetődik fel.

**Jessica Seetge, Marcell Kovács, Franciska Baksa,
Lilla Szigeti**

*University of Pécs, Medical School, Institute for Translational Medicine,
Research Group for
Energy Balance and Experimental Gerontology
Supervisors: dr. Erika Pétervári, dr. Márta Balaskó*

Examination of intranasally administered galanin and alarin in the regulation of feeding behavior in rats

Introduction: Obesity is a worldwide public health problem with increasing prevalence. Despite extensive research, previous efforts to develop a safe and effective pharmacological treatment remained unsuccessful. Therefore, new therapeutic targets must be identified. A clinically applicable method for the treatment of obesity is intranasal administration, by which an effective amount of centrally acting appetite-reducing peptide can be delivered directly to the brain. Galanin and alarin, members of the galanin peptide family, may play a role in the hypothalamic regulation of food intake. Based on our previous studies, the anorexigenic effect of intranasal galanin might be mediated by the hypothalamic galanin receptor 2 (GAL2R), previously known for its role in appetite stimulation. Furthermore, we hypothesize a reduction of food intake after intranasal administration of alarin.

Objective and methods: We aimed to test the intranasal effects of peptides (galanin and alarin) of the galanin peptide family on food intake and body weight. Therefore, we wanted to clarify the role of GAL2R in the mediation of appetite-reducing effects with the help of a specific GAL2R agonist and antagonist. We have also investigated the effects of intranasal alarin on food intake and those of an alarin antagonist. All peptides were administered into

the nasal cavity of adult male Wistar rats in 5 microliter drops under short anesthesia, and their effects on spontaneous nocturnal food intake were measured by the automated FeedScale system. Galanin, the natural non-selective ligand of GAL2R, and an artificial selective GAL2R agonist were tested alone and in combination with a GAL2R-specific antagonist (M871). Although the receptor of alarin has not been identified yet, the antagonizing effect of the peptide acquired by cleaving the first 5 amino acids (6-25Cys-alarin) has previously been described.

Results: Both intranasally administered galanin and GAL2R-selective agonist resulted in a similar 20% reduction in food intake and a 2.5% weight loss after one-time treatment. This effect could be prevented by the administration of a specific GAL2R antagonist (M871). Thus, galanin probably exerts its anorexigenic effect through GAL2R. The slowly developing anorexigenic effect of intranasally administered alarin was indeed antagonized by 6-25Cys- alarin.

Conclusion: Intranasally administered galanin exerts its recently recognized anorexigenic effect through GAL2R. This effect could be a target for intranasally administered appetite suppressants in the treatment of obesity. Additionally, intranasal administration of alarin may also have therapeutic potential, given that it reduces food intake and 6-25Cys-alarin antagonizes its effect.

**Szigeti Lilla, Baksa Franciska, Kovács Marcell,
Jessica Seetge**

*Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Transzlációs Medicina Intézet, Energetikai
és Kísérletes Gerontológiai Kutatócsoport*
Témavezetők: Dr. Eitmann Szimonetta, Dr. Balaskó Márta, Dr.
Pétervári Erika

A hypothalamicus neuropeptid Y testtömeg-szabályozó hatásának korfüggő változása patkányban

Bevezetés: Az életkor előrehaladtával a testtömeg két alapvető változása figyelhető meg: a középkorúak elhízásra hajlamosak, míg az időskorúak étvágytalanságra, fogyásra, amely elsősorban izomvesztést jelent. Ez a két trend mind az élettartamot, mind az életminőséget kedvezőtlenül befolyásolja, súlyos népegészségügyi terhet jelentenek. Mivel a jelenség más emlősökben, például laboratóriumi patkányokban is megjelenik, a háttérben szabályozási eltérések valószínűsíthetőek, amelyek a zsírszövet-hypothalamus tengely legfontosabb neuropeptidjeit befolyásolják, amelyek a táplálékfelvételre és az anyagcserére hatnak és ezáltal szabályozzák a testtömeget. Korábbi állatkísérletes eredményeink szerint a leptin és a melanocortinok centrális katabolikus (étvágycsökkentő és anyagcsere-fokozó) hatása kétfázisú korfüggő hullámzást mutat: csökkenése előbb az elhízást, majd időskorúakban a növekedése a fogyást és a sarcopeniát (izomvesztés) segíti elő. Feltételezhetjük, hogy a leptin által gátolt hypothalamicus neuropeptid Y (NPY) anabolikus (étvágyfokozó és anyagcsere- csökkentő) hatása sem lineárisan csökken a korrallal, hanem a leptinével ellentétes, kétfázisú változást mutathat a korrallal: először fokozódik, majd csökken.

Módszer: Az NPY akut és krónikus centrális hatásának korfüggő változását vizsgáltuk hím Wistar patkányok 5 korcsoportjában (3-, 6-, 12-, 18-, 24-hónapos). Az állatok laterális agykamrájába ültetett kanülön keresztül $5\mu\text{g}$ NPY-t tartalmazó fiziológiás sóoldatot injektáltunk, illetve egy másik csoportban agykamrai kanüllel összekötött ALZET ozmotikus minipumpa segítségével 7 napig $1\mu\text{g}/\mu\text{l}/\text{h}$ dózisével NPY-oldatot infundáltunk. Automatizált Feedscale táplálékfelvétel-mérő rendszerben az NPY-injekció akut étvágyfokozó hatását a spontán napi tápfelvételhez viszonyítva elemeztük. A 7 napos NPY-infúzió alatt biotelemetriás rendszerben (MiniMitter) folyamatosan regisztráltuk a maghőmérséklet, szívfrekvencia (az energiaszállítás indikátora) és a lokomotor aktivitás circadian változását. A testtömeget naponta manuálisan mértük.

Eredmények: Mind az infúzió alatti átlagos táplálékfelvétel-növekedés, mind az NPY-injekció hatására bekövetkező növekedés hasonló korfüggő mintát mutatott: az NPY hatása középkorú, 12 hónapos állatokban szignifikánsan megnövekedett, ezzel szemben a legidősebb, 24 hónapos állatokban szignifikánsan csökkent. A középkorú állatokban volt a legjelentősebb az NPY hipometabolikus hatását tükröző szívfrekvencia- és maghőmérséklet- csökkenés, illetve a komplex anabolikus hatás eredményeként megjelenő testtömeg-növelő hatás is. Túlzott táplálékfelvételük még a circadián ritmusukat is felborította, nappal is aktívak maradtak.

Következtetés: Az NPY anabolikus hatásának fokozódása középkorú állatokban elősegíti a korfüggő elhízást, majd a hatás csökkenése öreg állatokban hozzájárul az időskori étvágytalanság és fogyás (elsősorban izomvesztés) kialakulásához.

Certificate

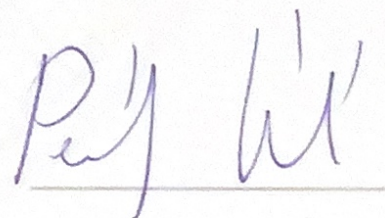
to honour

Jessica Seetge

for her excellent academic presentation at the Conference
of Grastyán Endre College for Advanced Studies, University
of Pécs.



Dr. Rab Virág
Senior teacher of GECAS



Dr. Péczely László Zoltán
Senior teacher of GECAS

Pécs, 2022.november 14.