

PhD értekezés tézisei

**A β -AMYLOID PATOLÓGIA AGYI
PATKÁNYMODELLJEI**

Sipos Eszter

Témavezető: Dr. Penke Zsuzsa

Prof. Dr. Penke Botond

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Idegtudomány alprogram

Szegedi Tudományegyetem

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

ORVOSI VEGYTANI INTÉZET

Szeged

2009

BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az Alzheimer-kór (AK) napjaink leggyakoribb korfüggő demenciája. Két típusát különböztetjük meg: a familiáris és a sporadikus AK-t. A familiáris forma autoszomális domináns öröklődésű és már fiatal korban is jelentkezhet. Kialakulása leggyakrabban az APP (amyloid prekursor protein), Presenilin (PS-1) és (PS-2) génmutációja révén következik be, a betegségben szenvedők 0,5%-ánál. A sporadikus AK a betegek mintegy 99%-át érinti, elsősorban 65 éves kor felett.

A kór lefolyása változatos, néhány évtől akár több évtizedig is elhúzódhat, mely időszak alatt folyamatosan súlyosbodó szellemi leépülés jellemző. A memóriavesztés mellett a kognitív funkciók károsodása, valamint magatartási zavarok figyelhető meg a betegeknél. A betegséget okozó agyi folyamatok már jóval a szimptómák jelentkezése előtt elindulnak. Az AK-ra legjellemzőbb hisztopatológias elváltozások az agy meghatározott régióiban figyelhetők meg. Ezek a változások jellemzően a peptidaggregátumok (amyloid- β , neurofibrilláris kötegek) megjelenése, a neuronok és a szinapszisok számának csökkenése, valamint gyulladáshoz vezető folyamatok beindulása (gliaaktiváció). A betegség szociális és egészségügyi problémákat is jelent a társadalom számára, jelenleg azonban sem a betegség megelőzésére, sem visszafordítására nincs hatékony eszköz. További nehézséget jelent az is, hogy a kór kialakulásához vezető patomechanizmus sok részlete ismeretlen.

A legelfogadottabb álláspont szerint az Amyloid- β (A β) 1-42 peptid kóros felhalmozódásával kezdődik az a kaszkádfolyamat, mely a neuronális diszfunkcióhoz, avagy a kognitív zavarokhoz vezet. Ezen folyamatok pontos leírásához és a gyógyszerjelöltek fejlesztéséhez alapvető jelentőségű a minél jobb állatmodellek létrehozása és érvényességük

bizonyítása. Ez idáig több modellt is kidolgoztak a kór kutatásához, melyek bizonyos tüneteiben reprodukálják a betegség humán lefolyását, a komplex patomechanizmust megjeleníteni azonban még nem sikerült.

Két típusú AK modellt különböztetünk meg: a transzgenikus és a nem transzgenikus modelleket. Bár a transzgenikus állatokban jelennek meg a legkomplexebb formájukban a humán betegség kórtünetei, több tényezővel is számolni kell, mely ezen állatok alkalmazása ellen szól. A legnyomósabb érv ellenük, hogy ezek az igen csekély százalékban előforduló familiáris formát modellezik. Ezen kívül a modellszerkezet kompenzáló mechanizmusai számos károsodást elfedhetnek, mely esetleg alapvető lehet a betegség progressziójában. Nem utolsó szempont az anyagi vonatkozás sem, hiszen ezen állatok tenyésztése nagy anyagi ráfordítást igényel.

A nem transzgenikus állatmodellek egyik hátránya, hogy általában a betegségekre jellemző deficitek csupán kis hányadát mutatják. Az amyloid peptidnek alapvető jelentőséget tulajdonítanak a betegség kialakulásában és progressziójában, ezért a modellek nagy része az amyloid patológia reprodukálását célozzák meg. A peptidet specifikus agyi régiókba injektálva létrehozható az amyloid peptid szerepének tanulmányozására, valamint a betegség patomechanizmusának alaposabb megértésére és új terápiás lehetőségek kidolgozására alkalmas állatmodell. Sajnos ezeknél a modelleknél is szembe kell nézni számos nehézséggel, mely többek között a peptid agyba juttatását igénylő invazív módszer. A másik nagy probléma, hogy az állatok ismételt injektálása ezzel a technikával nem lehetséges, és így csak kis mennyiségű peptid juttatható közvetlenül az agyba. Ennek megoldása lehetne különböző ozmotikus pumpák beültetése, mely azonban egyrészt igen költséges, másrészt az A β különleges aggregációs tulajdonságai miatt szinte megoldhatatlan technikai problémákat vet fel. Az

injekciós modell kiváltása és az amyloid patológia hatékonyabb tanulmányozására, egy nem invazív, olcsó, könnyen elérhető technika jelenthetne megoldást.

Doktori munkám során két modell beállítását és érvényességének bizonyítását tűztem ki célul. Az egyik modellben az injekciós technikát alkalmaztam, míg a második esetében az amyloid peptid új útvonalon történő bejuttatását kíséreltem meg, az olfaktórikus rendszer különleges adottságait kihasználva.

Ezek alapján a következő kérdésekre szeretnénk volna választ kapni munkánk során:

- 1) Az első modellünkénél (entorhinális modell) arra szeretnénk volna választ kapni, hogy a fibrilláris amyloid- β 1-42 entorhinális kéregbe injektálása
 1. jár-e AK-ben megfigyelhető morfológiai elváltozásokkal?
 2. okoz-e az AK-re jellemző kognitív elváltozásokat?
 3. ennek alapján: megfelelő eszköz lehet-e ez a modell az AK kutatásában?
- 2) A másodikként kidolgozott modellünkénél (intranazális modell) azt szeretnénk volna megtudni, hogy a fibrilláris amyloid- β 1-42 intranazális adagolása
 1. alternatív beviteli módot jelent-e a peptid eljuttatására olyan agyi területekre, mely az AK-ben leginkább érintett?
 2. okoz-e az AK-re jellemző kognitív elváltozásokat?
 3. ennek alapján: megfelelő eszköz lehet-e ez a modell az AK kutatásában?

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Állatok: Hím Wistar patkányok (300-350g), melyeket hármásával tartottunk ketreceikben szabad víz és élelem hozzáférése mellett.

Entorhinális modell: A patkányok entorhinális kéregébe humán A β 1-42-t, fiziológias sóoldatot, vagy NMDA oldatot injektáltunk. A beinjektált anyagok hatását magatartási tesztekkel és szövettani módszerekkel tanulmányoztuk.

Intranazális modell: A patkányok jobb orrüregébe AMCA-A β 1-42 egyszeri dózist vagy jelöletlen A β 1-42 ismételt dózist injektáltuk. Az AMCA-A β 1-42 regionális eloszlását fluoreszcens mikroszkóppal, valamint spektroszkópiával vizsgáltuk. Az A β 1-42 magatartási és morfológiai hatását kétféle beadási protokoll alkalmazását követően mértük fel.

Magatartási tesztek:

A **nyílt porond tesztben** az 5 perces tesztidő alatt a következő paramétereket mértük fel: (1) explorációs magatartás jellemzésére a tesztidő alatt megtett út és ágaskodás, (2) anxiétás megállapítására a periférián eltöltött idő (tigmotaxis), mosakodás és a defekáció.

A **tárgyfelismerés** tesztelése során a teszt tanulás fázisában két azonos tárgyat explorálhattak az állatok, összesen 30 mp-ig. Két órával később az emlékezés tesztelése során egy ismert tárgy mellé egy újat helyeztünk és az azzal töltött időt mértük fel.

A **Morris-féle vízlabirintusban** a térbeli tanulást és memóriát teszteltük egy opálosított vízzel teli medencében. A képzeletben négy azonos méretű kvadránsra osztott aréna egyik negyedének közepébe víz

alatti platformot helyeztünk, melynek helyzete a tesztelés során nem változott. A tanulás öt úszásból, úszásonként 4 egymást követő próbából állt. Az emlékezés teszteléséhez az utolsó tesztelési napon a szigetet eltávolítottuk és az állatok mozgását követtük nyomon. A tanulás alatt mértük a sziget megtalálásához szükséges időt, a medencében összesen megtett utat és az úszás sebességét. Az emlékezés teszteléskor a négy virtuális platformban eltöltött időt és a sziget eredeti helyzetére való visszatérést mértük.

Az **Y-labirintusban** munkamemóriát teszteltük. A 10 perces teszt alatt az állatok szabad mozgását követtük figyelemmel. Az alternálás mértéke (új kar látogatása) szerint hasonlítottuk össze a csoportokat.

Statisztika: A magatartási tesztek statisztikai kiértékeléséhez egyutas ANOVA-t majd Fisher-féle LSD post-hoc tesztet használtunk, valamint páros-Student-t teszttel és nem parametrikus Kruskal-Wallis teszttel és Mann-Whitney próbával analizáltuk. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg.

Hisztológia: A perfundált patkányok 30 μm vastag koronálisan metszett agyszelvényein GFAP és A β 1-42 immunhisztokémiai és Tioflavin-T festéseket végeztünk. Az AMCA-A β 1-42-vel injektált állatok agyát szaggítáisan metsztük és fluorescens mikroszkóppal analizáltuk.

Spektroszkópia: A homogenizált és lecentrifugált agyminták felülúszójában az AMCA-A β 1-42 tartalmat spektrofluorométerrel határoztuk meg.

Anti-humán A β 1-42 mennyiségének meghatározása vérmintából: Az intranazálisan A β 1-42-vel kezelt patkányok vérében akkumulálódott humán A β 1-42 antitest mennyiségét ELISA teszttel vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

Entorhinális modell:

Magatartástesztek eredményei:

A **nyílt porond tesztben** a mért paraméterek közül sem az explorációs magatartásban, sem az anxiétás paramétereiben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.

A **tárgyfelismerés teszt** emlékezés fázisában a kontroll és az intakt állatok szignifikánsan többet foglalkoztak az új tárggyal, mint az ismerttel. Az amyloiddal kezelt az NMDA-val kezelt csoportok azonos időt töltöttek az ismert és az új tárggyal.

A **Morris-féle vízlabirintusban** mindegyik csoport teljesítménye szignifikáns mértékben javult az úszások előrehaladtával. Az A β 1-42-vel és NMDA-val kezelt csoportok lassabban tanultak a kontrolloknál, ami a harmadik úszási periódusban szignifikáns különbséget eredményezett. A retenciós teszt során mindegyik csoport emlékezett a sziget helyére; jelentős különbség nem volt a csoportok között.

Az **Y-labirintus tesztben** minden csoport jobban teljesített a véletlenszerű szintnél. A munkamemóriában nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között.

Hisztológia:

GFAP-immunhisztokémia szerint a kontroll állatoknál kis mértékű asztrogliózist (asztrocita proliferáció, sejtestestmegnövekedés és

GFAP kifejeződés) figyelhettünk meg az injektálás területén a mechanikai sérülés hatásaként. Ennél jelentősebb mértékű asztrogliaválaszt láthattunk az amyloiddal kezelt állatok entorhinális kérgében és annak környezetében.

Az **A β 1-42 festés** (4G8 amyloid specifikus immunfestés és a thioflavin-T festés) amyloid jellegű lerakódásokat jelenített meg a peptiddel kezelt állatok entorhinális kérgében. A legnagyobb sűrűségben a beinjektálás helyén, kisebb mértékben az entorhinális kéreg távolabbi régióiban elszórtan is megfigyelhettünk eltérő méretű, de fibrilláris jellegű plakkszerű képződményeket.

Intranazális model:

Intranazális AMCA-A β 1-42 beadás

Fluorescens mikroszkópia: AMCA-A β 1-42 fluoreszcenciát tapasztaltunk két órával a jelölt peptiddel kezelt állatok intranazális beadását követően a bulbus olfactorius dorsoanterior régiójában, valamint a frontális kéregben, a híd és a kisagy területén.

Spektroszkópia: AMCA-A β 1-42 egyszeri beadást követően a jelölt peptid legnagyobb mennyiségben 120 perccel az injektálást követően volt mérhető jellemzően a bulbus olfactorius, kisebb mennyiségben a frontális kéreg területén ill. a hippocampusban, középgyban, kisagyban és hídban.

Intranazális A β 1-42 beadás

Magatartástesztek eredményei:

A **nyílt porond tesztben** a mért paraméterek közül sem az explorációs magatartásban, sem az anxietás paramétereiben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között egyik kísérleti felállásban sem.

A **Morris-féle vízlabirintusban** mindegyik csoport teljesítménye szignifikáns mértékben javult az úszások előrehaladtával. Az amyloiddal kezelt állatok mindkét kísérletben lassabban tanultak, mint a kontroll és az intakt állatok. Az első kísérletben (hosszabb injektálási periódus, ritkább injekciók) ez a különbség a második napon megközelítette a szignifikanciahatárt. A második kísérletben (rövidebb injektálási időszak, gyakoribb injekciók), az amyloiddal kezelt állatok a 2. és a 3. napon is szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a kontrolloknál.

Az **Y-labirintus tesztben** minden csoport jobban teljesített a véletlenszerű szintnél. A munkamemóriában nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között.

A β 1-42 immunhisztokémiával amyloid jellegű lerakódásokat figyeltünk meg A β 1-42 kezelt állatok frontális kérgében, hippocampusában és legnagyobb mennyiségben a bulbus olfactorius területén.

Az **ELISA** mérés szerint a hosszas A β 1-42 kezelés hatására sem jelent meg az állatok vérszérumában anti-A β 1-42.

MEGBESZÉLÉS

A doktori munkámban két patkánymodellrel dolgoztunk ki az központi idegrendszerbe juttatott humán A β 1-42 szövettani és magatartási hatásainak tanulmányozására.

Az entorhinális modellnél az A β 1-42 injektált állatoknál a térbeli és tárgyfelismerő memóriában észleltünk zavart a tárgyfelismerési tesztben és a Morris-féle vízlabirintus referenciamemóriát mérő fázisában. A rövid

távú térbeli memória károsodását azonban az Y-labirintus teszttel nem tudtuk igazolni.

Szövettani vizsgálataink, összhangban a magatartási tesztek eredményeivel fibrilláris A β 1-42 aggregátumok lerakódását és környezetükben nagymértékű gliaktivációt mutattunk ki az EC-ben. Ez a modell az AK korai fázisára jellemző hisztopatológias elváltozások és az annak következtében kialakuló kognitív zavarok egy részét reprodukálja, és alkalmas lehet az amyloid peptid hatásmechanizmusát befolyásoló gyógyszerjelölt vegyületek tesztelésére, valamint a kór etiológiájának tanulmányozására.

A második modellünkkel az A β 1-42 agyba juttatására az intranazális beadást alkalmaztuk patkányon. Ezzel a gyorsan és egyszerűen kivitelezhető módszerrel, mely ismételt injekciót is lehetővé tesz, a peptid közvetlen útvonalon – a vér-agy gát megkerülésével – juttatható be a központ idegrendszerbe. Az amyloid patológia modellezésére egyedülállóan alkalmazott technika hatékonyságát, vagyis az A β 1-42 bejutását több módszerrel is igazoltuk. Az AMCA-A β 1-42 peptid jelenlétét 2 órával a nazális beadást követően fluoreszcens mikroszkóppal, fél és négy órás időintervallum között spektroszkópiával vizsgálva mutattuk ki a szaglógumóban és a frontális kéregben, valamint a hippocampus, középagy, híd és kisagy területén. Ezen eredményekkel összhangban immunhisztokémiai festéssel nagy mennyiségű amyloid plakk-szerű lerakódásokat figyeltünk meg nagy mennyiségben a bulbus olfactorius és a frontális kéreg, kisebb számban a hippocampus területén. Az A β 1-42 adjuváns nélküli és a viszonylag rövid ideig tartó intranazális injekciója alatt ELISA teszttel igazolhatóan nem jött létre ellenanyagtermelés. Az A β 1-42 beadás következtében kismértékű – elsősorban a hosszú távú memóriát érintő – emlékezetromlást figyelhattunk meg. A magatartási

vizsgálataink eredménye a rövidebb ideig tartó, koncentráltabb anyagbeadási metódussal végzett kísérleteinkben mutatott nagyobb mértékű eltérést az amyloiddal kezelt és a kontroll csoportok között. A Morris-féle vízlabirintusban ennél a beadási protokollnál szignifikánsan lassabban tanultak az amyloiddal kezelt állatok, mint a kontrollok.

A kísérleteink eredményei alapján levonhatjuk azt a következtetést, hogy mind az entorhinális, mint az intranazális modell alkalmas eszköz lehet az AK leküzdését célzó gyógyszermolekulák tesztelésére. Emellett a nazális beviteli út a gyógyszerjelöltek bevitelére is használható lehet, mely a humán gyógyászat számára is hatékony, mégis fájdalommentes és egyszerűen kivitelezhető módja lehet az idegrendszerre ható gyógyszerek beadásának.

ÖSSZEGZÉS

Az Alzheimer-kór az időskori demencia leggyakoribb oka. A betegség pontos mechanizmusa máig felfedezetlen. Jelenleg sem preventív, sem gyógyító eljárás nem ismeretes a kór leküzdésére. Szükség lenne egy *in vivo* állatmodellre, mely alkalmas lehet a pontos kórok, illetve az esetleges gyógyszerjelöltek hatásának tanulmányozására, így számos kutatócsoport törekszik ezen cél megvalósítására.

PhD tanulmányom legfőbb célkitűzése volt egy egyszerű, könnyen létrehozható és költséghatékony modell kifejlesztése és érvényességének bizonyítása, mely hatékony eszköz lehet az Alzheimer-kór kutatása során. Széles körben elterjedt elképzelés, miszerint a patológiás elváltozásokat az amyloid béta (A β) fehérje kóros felhalmozódása és lerakódása indítja el, így modelljeink alapját ennek a peptidnek a központi idegrendszerbe juttatása képezte. Tanulmányunk során két modellt dolgoztunk ki, melyekkel az

Alzheimer-kórra jellemző morfológiai és kognitív elváltozásokat kívántuk létrehozni és tanulmányozni.

Első modellünknel az A β 1-42-t peptidet patkány entorhinális kérgébe injektáltuk. Ez a terület nem csupán alapvető szerepet tölt be a tanulási folyamatokban, hanem a betegség lefolyása során is ez az első területek egyike, ahol a fehérjeaggregátumok jelenléte kimutatható. Az A β peptid hatását e területre injektálva korábban még nem tanulmányozták. A modellel történt vizsgálatok szerint az entorhinális kéregbe injektált A β peptid patkányoknál morfológiai és magatartási károsodásokat is okoz, így alkalmas eszköz lehet gyógyszerjelölt vegyületek tesztelésére.

Második modellünknel egy új eljárás kifejlesztésére tettünk kísérletet. Az A β 1-42 peptidet a patkány orrüregén keresztül kívántuk a központi idegrendszerbe juttatni. Ez a módszer lehetőséget jelenhet egy olyan nem invazív eljárás beállítására, mellyel nagy méretű peptidek – esetünkben az A β 1-42 – a vér-agy gát megkerülésével a központi idegrendszerbe juttathatók. Egy speciális mukoadhezív formulában oldva a fehérjét az orr nyálkahártyáján keresztül hosszabb felszívódás válik lehetségessé. A metodika nagy előnye az injektálással szemben, hogy az ismételt anyagbeadás nem jelent problémát. Munkánk során arra a következtetésre jutottunk, hogy a fehérje nazális bevitele csupán kis mértékű tanulási problémákat okozott, azonban jelenléte kimutatható volt számos régióban, elsősorban a bulbus olfactorius és a frontális kéreg területén. Az eredményeket összegezve megállapítható, hogy a nazális injektálással egy potenciális amyloid modell állítható be, ráadásul a nazális út a gyógyszerek központi idegrendszerbe bejuttatásának lehetséges helye lehet az Alzheimer-kór terápiája során.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Értekezésem a Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Vegytani Intézetében készült. Munkám során sok ember támogató segítségét élvezhettem, melyet ezúton köszönök.

Hálás vagyok témavezetőmnek és mentoromnak, Dr. Penke Zsuzsának a tudományos útmutatásért, bátorításért és a rengeteg segítségért, amit a Ph.D. tanulmányaim során kaptam Tőle.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek Prof. Penke Botondnak, az Orvosi Vegytani Intézet Professzorának támogatásáért.

Hálásan köszönöm Dr. Deli Máriának és Dr. Kurunczi Anitának a tudományos együttműködést és a munka során nyújtott hasznos tanácsokat és segítséget.

Köszönet Horváth Jánosnak, Kasza Ágnesnek, Frank Zsuzsának és az Orvosi Vegytani Intézetben dolgozó összes kollégának a közös munkáért és a kellemesen együtt töltött időért.

Külön köszönettel tartozom férjemnek és szüleimnek, akik áldozatos segítsége nélkül nem írhatnám most ezeket a sorokat. Hálás vagyok családom minden tagjának, és barátaimnak a soha nem múló szeretetért és támogatásért.

A kutatáshoz szükséges anyagi háttért a Magyar Kutatási Alap (OTKA T37834, T37956, M036252) és a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (RET 08/2004, GVOP-KMA-52) biztosította.

PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények: (összes IF: 5,9)

- **β -Amyloid pathology in the Entorhinal cortex in rats contributes to the memory deficits associated with Alzheimer's disease**
E. Sipos, A. Kurunczi, Á. Kasza, J. Horváth, K. Felszeghy, S. Laroche, J. Toldi, Á. Párducz, B. Penke, Zs. Penke. Neuroscience, (2007), 147(1): 28-36 (IF:3,35)
- **Intranasal Delivery of Human β -Amyloid Peptide in Rats: Effective brain targeting**
E. Sipos, A. Kurunczi, A. Fehér, Z. Penke, L. Fülöp, Á. Kasza, J. Horvát, S. Horvat, Sz. Veszelka, G. Balogh, L. Kürti, I. Erős, P. Szabó-Révész, Á. Párducz, B. Penke, M. A. Deli Cell Mol Neurosci, (2009), in press (DOI: 10.1007/s10571-009-9463-6) (IF:2,55)

Az értekezéshez kapcsolódó előadások és poszterek:

Előadás:

- **Rodent models of Alzheimer disease, measuring behavioural changing and memory deficits.** X. Hungarian Alzheimer Congress; Szeged, Hungary Sept. 2006.

Poszterek:

- **Histological changes in Entorhinal cortex induced by beta-amyloid in a rat model**
J. Horváth, E. Sipos, A. Kurunczi, Zs. Penke, Á. Kasza, B. Penke. X. Hungarian Alzheimer Congress; Szeged, Hungary Sept. 2006.
- **Intranasal delivery of human beta-amyloid peptides in rats: towards a new model of Alzheimer's disease**
A. Kurunczi, A. Fehér, E. Sipos-Bodó, Sz. Veszelka, P. Szabó-Révész, I. Erős, Á. Párducz, B. Penke, M. Deli. X. Hungarian Alzheimer Congress; Szeged, Hungary Sept. 2006.

- **Intranasal delivery of human beta-amyloid peptides in rats: towards a new model of Alzheimer's disease**
A. Kurunczi , A. S. Fehér , **E. Sipos-Bodó**, Sz. Veszelka, S. H., P. Szabó-Révész, I. Erős, Á. Párducz, B. Penke, M. Deli. 5th FENS Wien, Austria Jul. 2006
- **A potential in vivo rat model of the Alzheimer's disease**
E. Sipos-Bodó, Zs.Penke, A. Kurunczi, K. Felszeghy, B. Penke. 5th FENS Wien, Austria Jul. 2006
- **Evaluation of memory deficit induced by beta-amyloid in a rat model**
E. Sipos-Bodó, A Kurunczi, Á. Kasza, J.Horváth, K. Felszeghy, Zs. Penke, Á. Párducz, J. Toldi, B. Penke. The 4th Kuopio Alzheimer Symposium, Kuopio, Finland Feb. 2006
- **Evaluation of memory deficit induced by beta-amyloid in a rat model**
E. Sipos-Bodó, A Kurunczi, Á. Kasza, J.Horváth, K. Felszeghy, Zs. Penke, Á. Párducz, J. Toldi, B. Penke. IBRO Budapest, Hungary Jan. 2006
- **Evaluation of memory deficit induced by beta-amyloid in a rat model**
E. Sipos, E. Borbély, Zs. Penke, A. Kurunczi, J. Toldi, B. Penke. IX. Hungarian Alzheimer Congress; Kecskemét, Hungary Sept. 2005