

# Gyógyszerfelszívódási vizsgálatok a fiziológiai barriereken keresztül



**Varga-Medveczky Zsófia**

*Tézisfüzet*

Témavezető:

Vidáné Dr. Erdő Franciska, PhD

Pázmány Péter Katolikus Egyetem

Roska Tamás Műszaki és Természettudományi Doktori Iskola

Budapest, 2022



## Bevezetés

A kísérleti munkám fő célja két különböző fiziológiai barrier, a nazális és a dermális barrier tulajdonságainak vizsgálata volt.

Korábban kutatócsoportunk *in vivo* mikrodialízissel (MD) sikeresen vizsgálta patkánymodellben különböző P-glikoprotein (P-gp) modellhatóanyagok vér-agy gáton való átjutását. Ezekben a vizsgálatokban fiatal és idős állatok egyaránt résztvettek, eredményeik összehasonlításával sikeresen tanulmányozni lehetett a fiziológiás öregedés okozta gyógyszerfelszívódási és eliminációs változásokat [1]. Bors és munkatársai kifejlesztettek egy intranazális kezelési módszert, amellyel egy P-gp szubsztrát, a kinidin (QND) agyi felszívódását lehetett vizsgálni patkányokban P-gp inhibitor vagy szimpatomimetikus gyógyszer jelenlétében [2]. A korábbi eredmények alapján azt a kérdés szerettük volna megválaszolni, hogy a patológiás öregedés (pl. Alzheimer-kór (AD), atherosclerosis stb.) hogyan befolyásolja a különböző modellhatóanyagok vér-agy gáton történő felszívódását. A korábban alkalmazott

intranazális kezelési eljárást továbbfejlesztettük, így a patológiás öregedés okozta nazális barrier funkció változásait két korfüggő neurodegeneratív betegségmodell felhasználásával, APOB-100 és APP-PSEN1 egerekben is vizsgálni lehetett. A két transzgenikus modellben a különböző agyi citokinek szintjét azonos korú vad típusú egerek mért értékeivel összehasonlítva, sikeresen vizsgáltuk a fizioiógias és patológiás öregedés közötti különbségeket. Az állatok agyi morfológiai elváltozását mágneses rezonancia képalkotással (MRI) vizsgáltuk.

A dermális barrier tulajdonságait két kutatási téma keretében is vizsgáltam. Napjainkban egyre nagyobb igény mutatkozik különféle humán bőrszubsztituensek kifejlesztésére, amelyek megfelelően utánozhatják a bőrben lejátszódó fizioiógias és patológiás folyamatokat. A bonyolult anatómiai felépítés és a bőrben jelenlévő makrostruktúrák sokfélesége azonban ezt jelentősen megnehezíti. Az első dermális barrier tulajdonságainak vizsgálatához kapcsolódó kutatási téma keretében humán hasi bőr és egy humán bőrekvivalens permeabilitását vizsgáltam topikálisan alkalmazott koffein krémmel skin-on-a-chip eszközben.

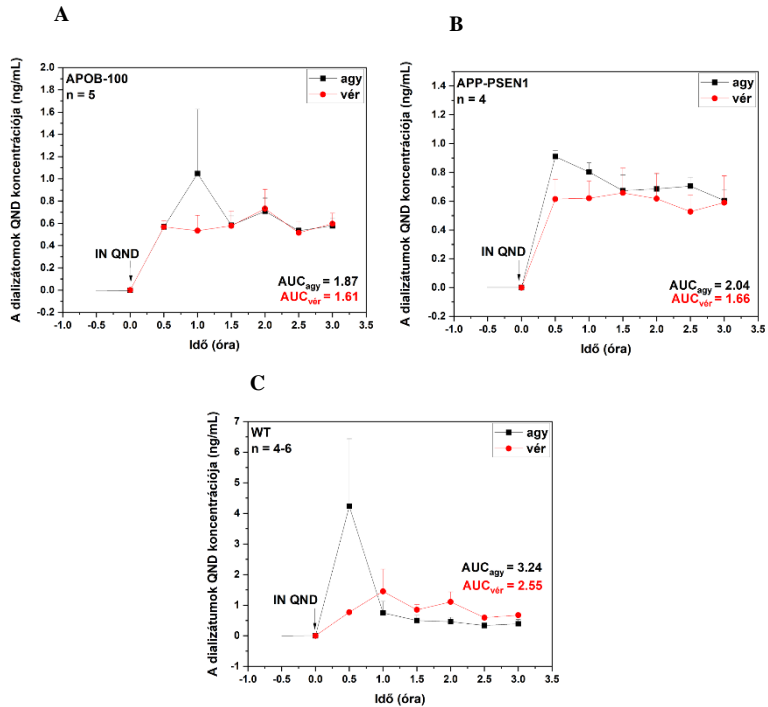
A második kutatási téma során a dermális barrier megváltozott permeabilitási tulajdonságait tanulmányoztam pikkelysömörrel (*psoriasis*) érintett bőrökön. A psoriasis egy ismeretlen eredetű krónikus, gyulladós bőrbetegség, melynek kialakulásában a genetikai tényezők mellett a környezeti faktorok is fontos szerepet játszanak. A pikkelysömör súlyosan károsítja a dermális barriert, ami jelentősen megnöveli a bőr átteresztőképességét. A tünetek kezelésére és enyhítésére különféle terápiás módszerek állnak rendelkezésre, amelyek monoterápiásan vagy egymással kombinálva is alkalmazhatók [3], azonban a legtöbb esetben valamilyen helyi kezelést is alkalmaznak [4]. A közelmúltban azonosították a tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) és a tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) ioncsatornák pikkelysömörben betöltött szerepét [5–7]. Célul tűztük ki, hogy ezen kationcsatornák genetikai deléciójának permeabilitásra gyakorolt hatását vizsgáljuk Aldara-indukált psoriasiform dermatitisz egérmodellben topikálisan alkalmazott koffein krémmel skin-on-a-chip eszközben.

## Új tudományos eredmények

A nazális barrierrel kapcsolatos kísérleti munkát három fő részre lehetett osztani: APOB-100 és APP-PSEN1 egerek 1) nazális barrier funkciójának 2) különböző agyi citokinszintjeinek és 3) cerebromorfológiai állapotának vizsgálatára.

*1. tézis: APOB-100, APP-PSEN1 és vad típusú egereken végzett kétpróbás in vivo mikrodialízis kísérleteink eredményei alátámasztották, hogy a nazális barrier funkciója változatlan a transzgenikus modellekben, valamint a P-gp szerepe nem szignifikáns az intranazális kezeléssel adott kinidin agyi felszívódásának folyamatában. Kimutattam továbbá, hogy a transzgenikus állatok agyában gyulladós egyensúlyeltolódás tapasztalható, APOB-100 egerekben a VEGF, PDGF-BB és IL-17A, míg az APP-PSEN1 állatokban a rezisztin, IL-17A és GM-CSF agyi szintje emelkedett. Ezek a citokinek a patológiás folyamatok releváns biomarkerei lehetnek.*

Kapcsolódó publikáció: [J1]



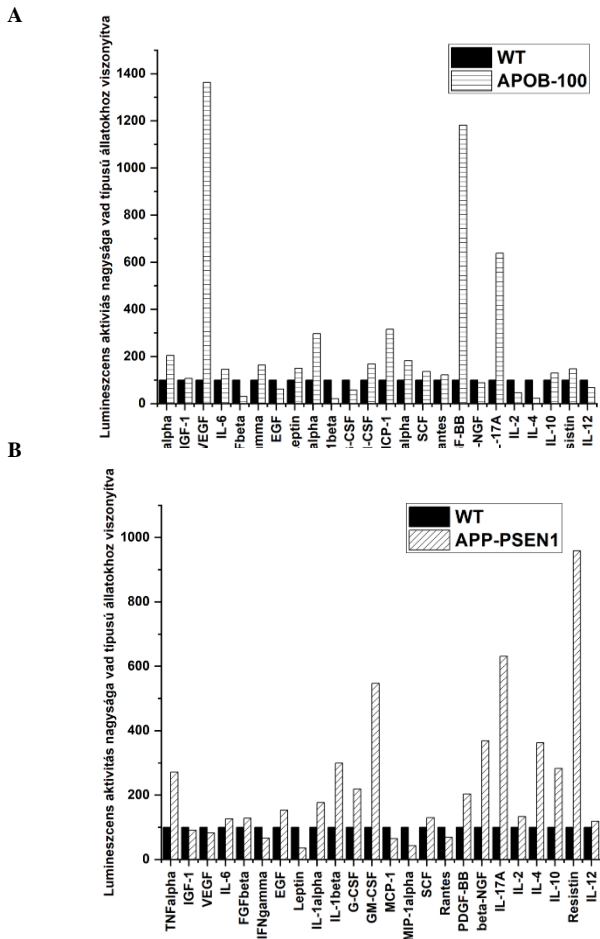
**1. ábra:** A kinidin intranazális kezelés követő felszívódásának vizsgálata (A) APOB-100 és (B) APP-PSEN1 egerekben (C) vad típusú (WT) állatokkal összehasonlítva, két szondás *in vivo* mikrodialízissel vizsgálva. Az intranazális kezelést  $t = 0$  időpillanatban végeztük. A fekete és piros szimbólumok a kinidin átlagos koncentrációját jelzik az agyban és a szisztémás

keringésben. (IN QND: intranazális kinidinkezelés; AUC: görbe alatti terület)

Az intranazális gyógyszeradagolás egy olyan nem invazív gyógyszerbeadási mód, amely a vér-agy gát megkerülésével lehetővé teszi a hatóanyag közvetlen agyi felszívódását. Az orr-agy útvonalon keresztüli felszívódás hatékonyságát azonban jelentősen befolyásolhatják az orrnyálkahártyában található efflux transzporterek (pl.: P-gp). A neurodegeneratív betegségeket a vér-agy gát károsodása és megnövekedett áteresztőképessége jellemzi. Alzheimer-kórban megfigyelték a megváltozott vér-agy gát működést és a P-gp down-regulációját [8], amelyet nemrégiben Hoyk és munkatársai APOB-100 állatokban is leírtak [9]. Az intranazális beadást követően a kinidin gyors felszívódását figyeltük meg mindhárom állatcsoportban, amit egy hosszan tartó plató fázis követett, amelyben a QND felszívódása folyamatos volt (1. ábra). A mikrodialízis kísérletek eredményei alapján a nazális barrier működése változatlan volt, a kinidin felszívódási mintázata minden csoportban hasonló volt.



Megállapítható, hogy a P-gp nem játszik jelentős szerepet az orrüregből történő gyógyszerfelszívódásban.



**2. ábra:** A vizsgált citokinek LIR-értékei (A) APOB-100 és (B) APP-PSEN1 egerek mintáiban azonos korú vad típusú egerek citokinszintjeivel összehasonlítva.

Összevont mintákat használtunk mind a transzgenikus egértörzsek, mind a vad típusú állatok esetében (n = 5).

Az ELISA citokinvizsgálat eredményei az APOB-100 egerekben szignifikánsan megemelkedett VEGF, PDGF-BB és IL-17A szinteket mutattak (2.A ábra), ami akár a hiperlipidémia okozta cerebrovascularis elváltozások és agyi diszfunkció kimutatásában is hasznos lehet. Süle és munkatársai megmutatták, hogy ebben a transzgenikus egértörzsből a hiperlipidémia komoly hatással van az agyi érhálózatra, elsősorban az érhálózat sűrűségére és az agyi kapillárisok átmérőjére [10]. Továbbá feltételezhető, hogy a hiperlipidémia gátolhatja az angiogenezis folyamatát is. Ezenkívül az erősen megemelkedett VEGF-szint akár a vér-agy gát átteresztőképességének megnövekedésében is szerepet játszhat [11], amit APOB-100 állatokban kísérletileg is igazoltak [9]. A kettős humanizált, APP-PSEN1 egerek eredményei emelkedett rezisztin, IL-17A és GM-CSF szintet mutattak (2.B ábra), amelyek az AD fontos markereiként szolgálhatnak. Demirci és munkatársai megemelkedett rezisztinszintet írtak le AD-betegtől

származó szérum mintákban [12], ami arra utal, hogy ez a citokin fontos szerepet játszhat az Alzheimer-kór patológiájában, és hasznos lehet markerként való alkalmazása. A GM-CSF részt vesz a gyulladásos folyamatokban a makrofágok számának és működésének szabályozásával. Mindkét transzgenikus törzsből szignifikánsan megnövekedett IL-17A szintet mértek, ami a ciklooxygenáz-2 (COX-2) és a nitrogén-monoxid (NO) túltermelésére utal [13].

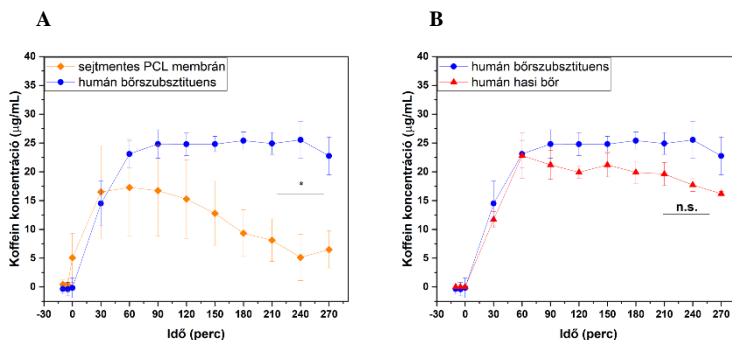
A neurodegeneráció morfológiai következményeinek jellemzésére MRI méréseket végeztünk APOB-100, APP-PSEN1 és vad típusú hím egereken. Az MRI adatok alapján mindkét transzgenikus egértörzs esetében a kontroll állatokhoz képest több agyi anatómiai elváltozás is kimutatható volt, feltehetően a vascularis és az Alzheimer-kórra jellemző neurodegeneráció miatt. Az APOB-100 egerek MRI felvételein szignifikánsan megnagyobbodott laterális és dorsalis kamrák voltak megfigyelhetők, valamint kisebb, de feltűnően dilatált negyedik agykamra volt látható, ami összhangban van a korábbi eredményekkel [9,14].

Majd a dermális barrier vizsgálatával kapcsolatos két kutatási téma új eredményei kerültek bemutatásra. Először az újonnan fejlesztett humán bőrekvivalens és a humán hasi bőr permeabilitási tulajdonságait hasonlítottam össze topikálisan alkalmazott koffein krém penetrációjának vizsgálatával mikrofluidikai eszközben. Ezt követte a dermális barrier pikkelysömör következtében megváltozott tulajdonságainak vizsgálata. A közelmúltban több kutatás is igazolta a különböző TRP ioncsatornák szerepét ebben a krónikus immunmediált betegségben. Aldara-indukált psoriasiform dermatitis modellben vizsgáltam a TRPA1 és a TRPV1 kationcsatornák genetikai deléciójának permeabilitásra gyakorolt hatását transzdermálisan alkalmazott koffein krémmel skin-on-a-chip eszközben.

*2. tézis: Összehasonlítottam a koffein penetrációs mintázatát három különböző diffúziós mintán – humán hasi bőrön, elektroszövással előállított sejtmentes PCL membránon és elektroszövással előállított membránon tenyésztett HaCaT sejt kultúráján (humán bőrszubsztituens) – topikálisan alkalmazott 2%-os koffein krém felvitelét*

*követően mikrofluidikai eszközben. A spektrofotometriás analízissel meghatározott koffeinkoncentráció időbeli lefutása megerősítette a humán bőrszubsztituens és a humán hasi bőr permeabilitási tulajdonságainak hasonlóságát, bizonyítva, hogy a felhasznált bőrekvivalens, bizonyos esetekben elégséges, bár nagymértékben leegyszerűsített modellrendszer a transzdermális felszívódás tanulmányozására.*

Kapcsolódó publikáció: [J2]



**3. ábra.** A koffein penetrációjának koncentráció-idő profilja humán hasi bőrben, sejtmentes elektroszövással előállított PCL membránban (mesh) és humán bőrekvivalensben. A koffein krémet  $t = 0$  időpontban helyeztük a mikrofluidikai eszköz donor

kompartmentjébe, amit 30 percenkénti mintavétel követett. Az (A) sejtmentes PCL membrán és humán bőrszubsztituens (B) a humán bőrszubsztituens és az humán hasi bőr koffein penetrációs mintájának összehasonlítása. A különböző diffúziós minták esetében legalább három párhuzamos mérést végeztünk ( $n = 3$ ), az eredményeket átlag  $\pm$  SEM-ben fejeztük ki, a  $p < 0.05$  statisztikailag szignifikáns különbséget jelez a koffein penetráció mértékében az sejtmentes PCL membrán és a humán bőrszubsztituens között.

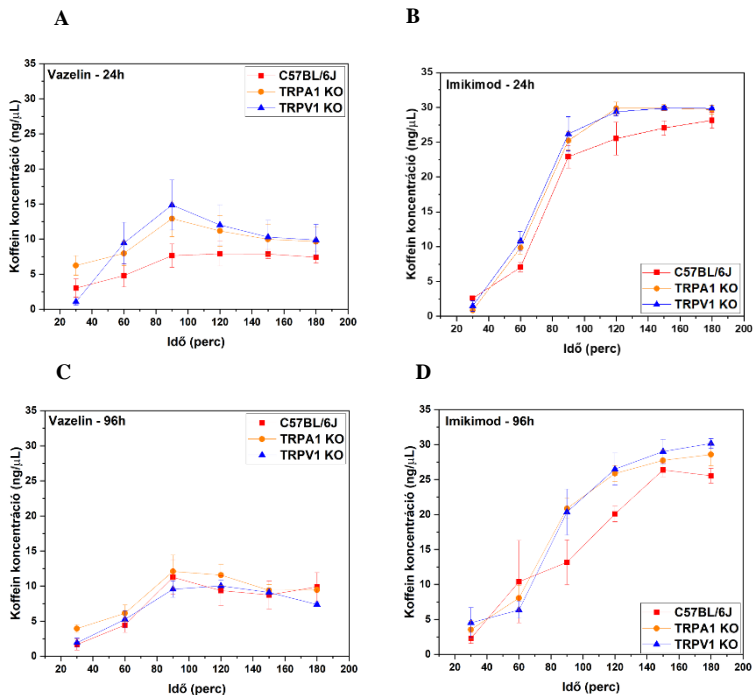
Mindhárom mintánál hasonló penetrációs mintázatot figyeltünk meg, a maximális penetrációt ( $C_{\max}$ ) 1 órával a koffein krém felhelyezését követően mértük (3. ábra). Ezt követően a kísérlet végére a humán bőrszubsztituens és humán hasi bőr koffeinkoncentráció-idő görbéi ugyanazt az időbeli lefutást mutatták. Ezzel szemben a sejtmentes PCL membránál folyamatos koffeinkoncentráció-csökkenés volt megfigyelhető, ami azzal magyarázható, hogy a kísérlet során a mikrofluidikai eszköz donor kompartmentjébe helyezett koffein krém és a membrán közötti szoros érintkezés megszakadt. A

koffein krém médiumban való feloldódása fokozatosan csökkenő érintkezést eredményezett a topikálisan felvitt krém és a diffúziós minta felszíne között, melynek köszönhetően a membránon passzív diffúzióval csupán csökkentett mennyiségű koffein tudott átjutni. Ez a jelenség a humán bőrekvivalens esetében nem volt megfigyelhető, ugyanis a sejtek aktívan részt vettek a koffein penetrációjában, így megakadályozták olyan rések kialakulását, amelyek a koffein krémet a felületüktől elválasztották volna.

*3. tézis: Összehasonlítottam a topikálisan alkalmazott 2%-os koffeintartalmú krém penetrációjának mértékét és kinetikáját az Aldara-indukált pikkelysömørszerű gyulladás időbeli kialakulása során C57BL/6J (WT), TRPA1 KO és TRPV1 KO egérbőrökben skin-on-a-chip eszközben. A vazelinnel kezelt és az Aldara-kezelt csoportok mintáinak spektrofotometriás analízissel meghatározott koffeintartalma alapján megállapítható, hogy a pikkelysömørszerű gyulladás jelentősen károsította a dermális barriert, ami a pikkelysömörrel érintett,*

gyulladt bőr permeabilitásának jelentős mértékű növekedését eredményezte.

Kapcsolódó publikáció: [J3]



**4. ábra:** A koffein penetráció koncentráció-idő profilja három különböző egértörzs háti bőrmintájának felhasználásával (A) 24 órás vazelin-kezelés után, (B) 24 órás Aldara-kezelés után, (C) 96 órás vazelin-kezelés után



és (D) 96 órás Aldara-kezelés után. A piros, narancssárga és kék szimbólumok a C57BL/6J (WT), TRPA1 KO, TRPV1 KO egerekből nyert koffein átlagos koncentrációját jelzik. Minden esetben legalább három független mérést végeztünk (n = 3).

A koffein permeabilitását skin-on-a-chip eszközben vizsgáltuk három különböző egértörzs (C57BL/6J, TRPV1 KO és TRPA1 KO) hátbőrének felhasználásával, amelyeket Aldara krémmel (5%-os imikimod) vagy vazelinnel 24 vagy 96 órán keresztül kezeltek. A koffein penetrációs mintázata az egyes egértörzsek esetében szignifikánsan különbözött a kétfajta kezelés között. Az egészséges (vazelinnel kezelt) bőr átteresztőképessége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a pikkelysömörös (Aldara-kezelt) bőré, ugyanis a psoriasis a bőr barrier funkcióját jelentősen károsította (4. ábra). Ezenkívül a két megfigyelési időpont lehetővé tette a betegség időbeli előrehaladásának vizsgálatát. A koffein penetráció időbeli jellemzőiben nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget a három törzs között, csupán a TRPA1 KO és C57BL/6J állatok esetében mérsékelt

csökkenést tapasztaltunk a koffein felszívódásban a 24 órás, illetve a 96 órás megfigyelési pont között. Az Aldara-kezelt TRPV1 KO állatok megfigyelési pontjai között nem volt jelentős különbség, ami összhangban van Zhou és munkatársai által publikált eredményekkel [6].

## Publikációk

### A tézispontokhoz kapcsolódó publikációk:

[J1] Varga-Medveczky, Zs.; Kovács, N.; Tóth, M.E.; Sántha, M.; Horváth, I.; Bors, L.A.; Fónagy, K.; Imre, T.; Szabó, P.; Máthé, D.; et al. Age-Related Inflammatory Balance Shift, Nasal Barrier Function, and Cerebro-Morphological Status in Healthy and Diseased Rodents. *Front Neurosci* 2021, 15, 700729, doi:10.3389/fnins.2021.700729

[J2] Tarnoki-Zach, J.\*; Mehes, E.\*; Varga-Medveczky, Z.\*; Isai, D. G.; Barany, N.; Bugyik, E.; Revesz, Z.; Paku, S.; Erdo, F.; Czirok, A. Development and Evaluation of a Human Skin Equivalent in a Semiautomatic Microfluidic Diffusion Chamber. *Pharmaceutics* 2021, 13, 910. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060910>

\* These authors contributed equally to this work.

[J3] Kocsis, D.; Horváth, S.; Kemény, Á.; Varga-Medveczky, Z.; Pongor, C.; Molnár, R.; Mihály, A.; Farkas, D.; Naszlady, B.M.; Fülöp, A.; et al. Drug

Delivery through the Psoriatic Epidermal Barrier—A “Skin-On-A-Chip” Permeability Study and Ex Vivo Optical Imaging. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4237. <https://doi.org/10.3390/ijms23084237>

**A doktori disszertáció témájához kapcsolódó egyéb publikációk:**

- D. Kocsis, V. Klang, E.-M. Schweiger, Zs. Varga-Medveczky, A. Mihály, Cs. Pongor, Zs. Révész, Z. Somogyi, F. Erdő: Characterization and *ex vivo* evaluation of excised skin samples as substitutes for human dermal barrier in pharmaceutical and dermatological studies, *Skin Res Technol.* 2022, 1-13. 10.1111/srt.13165
- Varga-Medveczky, Z.; Kocsis, D.; Naszlady, M.B.; Fónagy, K.; Erdő, F. Skin-on-a-Chip Technology for Testing Transdermal Drug Delivery—Starting Points and Recent Developments. *Pharmaceutics* 2021, 13, 1852. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111852>

- Ponmozhi, J.; Dhinakaran, S.; Varga-Medveczky, Z.; Fónagy, K.; Bors, L.A.; Iván, K.; Erdő, F. Development of Skin-On-A-Chip Platforms for Different Utilizations: Factors to Be Considered. *Micromachines* 2021, 12, 294. <https://doi.org/10.3390/mi12030294>

**Roska Tamás Műszaki és Természettudományi  
Doktori Iskola PhD Proceedings Konferencia-  
kiadványában megjelent publikációk:**

- Zs. Varga-Medveczky: Comparative evaluation of permeability properties of a human skin equivalent and *ex vivo* human skin tissue in skin-on-a-chip microfluidic device, *PhD Proceeding Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics*, (in press) (2022)
- Zs. Varga-Medveczky: Characterization of age-related neurodegenerative disease models in transgenic animals, *PhD Proceeding Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics*, vol. 16:2021 pp. 115-118., 4 p (2021)

- Zs. Varga-Medveczky: Drug delivery through physiological barriers: investigation of the permeability of blood-brain barrier, nasal- and dermal-barriers, *PhD Proceeding Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics*, vol. 15:2020 pp. 117-119., 3 p. (2020)
- Zs. Varga-Medveczky: 3D two-photon imaging of putative visual cortical functional modules, *PhD Proceeding Annual Issues of the Doctoral School Faculty of Information Technology and Bionics*, vol. 14:2019 pp. 159-161., 3 p (2019)

#### **A szerző korábbi publikációi:**

- Y. Miele, Y..; Medveczky, Zs.; Holló, G.; Tegze, B.; Derényi, I.; Hórvölgyi, Z.; Altamura, E.; Lagzi, I.; Rossi, F.: Self-division of giant vesicles driven by an internal enzymatic reaction, *Chem. Sci.*, 2020,11, 3228-3235, <https://doi.org/10.1039/C9SC05195C>

- Szabó, Z.; Volk, J.; Horváth, Zs. E.; Medveczky, Zs.; Czigány, Zs.; Vad, K.; Baji, Zs.: Atomic layer deposition and annealing of Ga doped ZnO films, *Material Science In Semiconductor Processing*, 2019, 101 pp. 95-102, 8p., <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2019.05.028>
- Miele, Y.; Medveczky, Z.; Lagzi, I.; Budroni, M.A.; Rossi, F.: (2019) The Relevance of Inorganic Nonlinear Chemical Reactions for the Origin of Life Studies. In: Cagnoni S., Mordonini M., Pecori R., Roli A., Villani M. (eds) *Artificial Life and Evolutionary Computation. WIVACE 2018. Communications in Computer and Information Science*, vol 900. Springer, Cham., [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21733-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21733-4_11)
- Tóth-Szeles, E.; Medveczky, Zs.; Holló, G.; Horváth, J.; Szűcs, R.; Nakanishi, H.; Lagzi, I.: pH mediated kinetics of assembly and disassembly of molecular and nanoscopic building blocks, *Reac Kinet Mech*

*Cat*, 2018, 123, 323–333.,  
<https://doi.org/10.1007/s11144-017-1312-x>



## Irodalomjegyzék

1. Bors, L.; Tóth, K.; Tóth, E.Z.; Bajza, Á.; Csorba, A.; Szigeti, K.; Máthé, D.; Perlaki, G.; Orsi, G.; Tóth, G.K.; et al. Age-Dependent Changes at the Blood-Brain Barrier. A Comparative Structural and Functional Study in Young Adult and Middle Aged Rats. *Brain Research Bulletin* **2018**, *139*, 269–277, doi:10.1016/j.brainresbull.2018.03.001.
2. Bors, L.A.; Bajza, Á.; Mándoki, M.; Tasi, B.J.; Cserey, G.; Imre, T.; Szabó, P.; Erdő, F. Modulation of Nose-to-Brain Delivery of a P-Glycoprotein (MDR1) Substrate Model Drug (Quinidine) in Rats. *Brain Research Bulletin* **2020**, *160*, 65–73, doi:10.1016/j.brainresbull.2020.04.012.
3. Greb, J.E.; Goldminz, A.M.; Elder, J.T.; Lebwohl, M.G.; Gladman, D.D.; Wu, J.J.; Mehta, N.N.; Finlay, A.Y.; Gottlieb, A.B. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* **2016**, *2*, 16082, doi:10.1038/nrdp.2016.82.
4. Kocsis, D.; Horváth, S.; Kemény, Á.; Varga-Medveczky, Z.; Pongor, C.; Molnár, R.; Mihály, A.; Farkas, D.; Naszlady, B.M.; Fülöp, A.; et al. Drug Delivery through the Psoriatic Epidermal Barrier—A “Skin-On-A-Chip” Permeability Study and Ex Vivo Optical Imaging. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23*, 4237, doi:10.3390/ijms23084237.
5. Kemény, Á.; Kodji, X.; Horváth, S.; Komlódi, R.; Szőke, É.; Sándor, Z.; Perkecz, A.; Gyömörei, C.; Sétáló, G.; Kelemen, B.; et al. TRPA1 Acts in a Protective Manner in Imiquimod-Induced Psoriasisform Dermatitis in Mice. *J Invest Dermatol*

- 2018**, *138*, 1774–1784,  
doi:10.1016/j.jid.2018.02.040.
6. Zhou, Y.; Follansbee, T.; Wu, X.; Han, D.; Yu, S.; Domocos, D.T.; Shi, Z.; Carstens, M.; Carstens, E.; Hwang, S.T. TRPV1 Mediates Inflammation and Hyperplasia in Imiquimod (IMQ)-Induced Psoriasiform Dermatitis (PsD) in Mice. *J Dermatol Sci* **2018**, *92*, 264–271, doi:10.1016/j.jdermsci.2018.11.009.
  7. Riol-Blanco, L.; Ordovas-Montanes, J.; Perro, M.; Naval, E.; Thiriot, A.; Alvarez, D.; Paust, S.; Wood, J.N.; von Andrian, U.H. Nociceptive Sensory Neurons Drive Interleukin-23-Mediated Psoriasiform Skin Inflammation. *Nature* **2014**, *510*, 157–161, doi:10.1038/nature13199.
  8. Erdő, F.; Denes, L.; de Lange, E. Age-Associated Physiological and Pathological Changes at the Blood-Brain Barrier: A Review. *J Cereb Blood Flow Metab* **2017**, *37*, 4–24, doi:10.1177/0271678X16679420.
  9. Hoyk, Z.; Tóth, M.E.; Lénárt, N.; Nagy, D.; Dukay, B.; Csefová, A.; Zvara, Á.; Seprényi, G.; Kincses, A.; Walter, F.R.; et al. Cerebrovascular Pathology in Hypertriglyceridemic APOB-100 Transgenic Mice. *Front Cell Neurosci* **2018**, *12*, 380, doi:10.3389/fncel.2018.00380.
  10. Süle, Z.; Mracskó, E.; Bereczki, E.; Sántha, M.; Csont, T.; Ferdinandy, P.; Bari, F.; Farkas, E. Capillary Injury in the Ischemic Brain of Hyperlipidemic, Apolipoprotein B-100 Transgenic Mice. *Life Sci* **2009**, *84*, 935–939, doi:10.1016/j.lfs.2009.04.011.

11. Lange, C.; Storkebaum, E.; de Almodóvar, C.R.; Dewerchin, M.; Carmeliet, P. Vascular Endothelial Growth Factor: A Neurovascular Target in Neurological Diseases. *Nat Rev Neurol* **2016**, *12*, 439–454, doi:10.1038/nrneurol.2016.88.
12. Demirci, S.; Aynalı, A.; Demirci, K.; Demirci, S.; Aridoğan, B.C. The Serum Levels of Resistin and Its Relationship with Other Proinflammatory Cytokines in Patients with Alzheimer’s Disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci* **2017**, *15*, 59–63, doi:10.9758/cpn.2017.15.1.59.
13. Varga-Medveczky, Z.; Kovács, N.; Tóth, M.E.; Sántha, M.; Horváth, I.; Bors, L.A.; Fónagy, K.; Imre, T.; Szabó, P.; Máthé, D.; et al. Age-Related Inflammatory Balance Shift, Nasal Barrier Function, and Cerebro-Morphological Status in Healthy and Diseased Rodents. *Front Neurosci* **2021**, *15*, 700729, doi:10.3389/fnins.2021.700729.
14. Bereczki, E.; Bernát, G.; Csont, T.; Ferdinandy, P.; Scheich, H.; Sántha, M. Overexpression of Human Apolipoprotein B-100 Induces Severe Neurodegeneration in Transgenic Mice. *J Proteome Res* **2008**, *7*, 2246–2252, doi:10.1021/pr7006329.