

## **A Hsp27 neurodegeneratív betegségekben betöltött szerepének vizsgálata különös tekintettel a biológiai membránokkal és lipidekkel való kölcsönhatásainak feltárására.**

### **A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:**

Az Alzheimer-kór az egyik leggyakoribb neurodegeneratív betegség, előfordulásának valószínűsége az életkorral arányosan nő, egyes adatok szerint a 80 év felettiek 20%-a érintett. Jelentős szellemi és testi leépüléssel járó betegség, jellemző tünetei a memória és kognitív funkciók folyamatos romlása, magatartásbeli változások. A betegség patológia jellemzői a fehérjelerakódások kialakulása, a szabadgyökök megnövekedett termelődése és az idegsejtek pusztulása az agyban. Az Alzheimer-kórhoz hasonló betegségek tanulmányozása során hasznosak a különböző állatmodellek, melyek segítségével a tünetek mélyrehatóan vizsgálhatók, és a betegség kialakulását nyomon követhetjük már a kezdetektől.

Ezen kívül különböző gyógyszerek, terápiás eljárások kifejlesztése során is segítségünkre lehetnek. Laborunkban kutatásaink során az Alzheimer-kór transzgenikus egér modelljét használjuk. Ez az egértörzs hordozza a betegség kialakulásáért felelős mutáns géneket, így fél éves korukra az Alzheimerkórra jellemző tünetek alakulnak ki náluk, mint például az abnormális fehérje lerakódások és a tanulási képességek romlása.

A stresszfehérjék, másnéven hősokkfehérjék az élővilágban általánosan elterjedt fehérjék, a sejtek védekezőrendszerének fontos elemei. A sejteket érő különböző stresszhatásokra, valamint bizonyos betegségek során, szintjük megemelkedik, hiszen legfontosabb feladatuk az egyes sejtalkotóelemek védelme stressz körülmények között. Laborunkban korábban előállítottunk egy transzgenikus egértörzset, amelyben a Hsp27 hősokkfehérje nagy mennyiségben termelődik. Ezt az egértörzset az Alzheimer kór modell törzsszel összekeresztelve kimutattuk, hogy a Hsp27 magas szintje enyhíteni képes a betegség bizonyos tüneteit. Jelen kísérleteink célja, hogy pontosabban megismerjük a betegség kialakulásának és a Hsp27 védő hatásának molekuláris folyamatait.

A projekt célja tehát a következő kérdések megválaszolása:

Milyen molekuláris mechanizmuson keresztül valósul meg a Hsp27 védőhatása Alzheimer-kór (endothel diszfunkció, károsodott amiloid clearance) és hiperlipidémia esetén?

Milyen membránlipid közvetítette pathofiziológiai elváltozások figyelhetőek meg Alzheimer-kór és hiperlipidémia esetén?

Milyen kapcsolat van a membránlipidek és a hősokk fehérjék között a neurodegeneratív betegségek egérmodelljeiben?

A projekt során felhasználni kívánt állatok faja és száma:

A projekt megvalósítása közel 360 egeret igényel.

Várható ártalmak és előnyök:

A projekt megvalósítása főként élő állatokat (egerek) illetve azok szerveit (agy) igényli. A várható előnyök közt azonban olyan dolgok szerepelnek, mint a Hsp27 és membránlipidek neurodegeneratív betegségekben betöltött szerepének feltárása, ezáltal az Alzheimer-kór és a hiperlipidémia pathomechanizmusának részletes megismerése, ezen új ismeretek alapján lehetséges terápiás célpontok azonosítása.

A helyettesítésre, csökkentésre, tökéletesítésre vonatkozó előírások teljesítésének tanúsítása:

Az egyes betegségek, belső állapotok modellezésére transzgenikus egereket használunk, hogy elkerüljük a durva beavatkozásokkal történő pathológiás kondíciók létrehozását. Az egyes kísérletekhez szükséges állatszámok megállapítása során törekszünk a minimalizálásra (megfelelő statisztikai módszer alkalmazásával, alapos és racionális kísérlet tervezéssel, előzetes power analízissel és elemszám becsléssel). Az állatokat a törvény által előírt módon és körülmények között tartjuk, gondozásukat és egészségügyi állapotuk monitorozását szakképzett személyzet végzi. A törvény által előírt módokon törekszünk az állatok fájdalmának, szenvedésének csökkentésére, a kíméletes végpontok alkalmazására.

A kísérleteket a törvény által előírt jogosultsággal rendelkező, hozzáértő személyek végzik.