

## A GLP-1 rendszer és a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengely kapcsolatának vizsgálata

Előzetes eredményeink arra utalnak, hogy a pajzsmirigyműködést irányító hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy (HHP) tengely aktivitását befolyásolhatja a vér GLP-1 hormon szintje és a GLP-1 termelő idegsejtek is. Feltételezzük továbbá, hogy a 2-es típusú cukorbetegség és az elhízás kezelésében használt hosszú hatású GLP-1 receptor agonista Liraglutid energiafelhasználásra kifejtett hatásának közvetítésében szerepet játszhat a gyógyszer HHP tengelyre kifejtett hatása.

Kísérleteinkkel meg kívánjuk érteni, a GLP-1 rendszer és a HHP tengely kapcsolatát és fel kívánjuk tární, hogy a Liraglutid képes e bejutni az agyba és a HHP tengely részt vesz-e e gyógyszer hatásának közvetítésében.

Az első kísérletünkben összehasonlítjuk a hasüregbe és az előzetesen az agyi oldalkamrába ültetett kanülön (altatásban végzett sztereotaxikus műtéti eljárással) keresztül adagolt Liraglutid HHP tengelyre és az argutus idegmag táplálkozást gátló és serkentő idegsejt csoportjaira kifejtett hatását. A HHP tengely aktivitását pajzsmirigyhormon szintek vérből történő meghatározásával és a hipotalamusz paraventrikuláris magjának TRH (pajzsmirigyműködést szabályozó neurohormon) mRNS tartalmának meghatározásával tervezzük vizsgálni.

Második kísérletünkben vizsgáljuk, hogy a GLP-1 termelő idegsejtek aktivitás fokozódása hogyan befolyásolja a TRH idegsejteket a hipotalamusz paraventrikuláris magjában. E vizsgálatokhoz génmódosított állatok agytörzsébe, ahol a GLP-1 termelő idegsejtek találhatóak, szaporodásra képtelen, így az állatok egészségét nem befolyásoló, adenoasszociált vírust juttatunk (altatásban végzett sztereotaxikus műtéti eljárással). Ezzel olyan fehérjét termeltetünk a GLP-1 idegsejtekben, melyek fény hatására a GLP-1 idegsejtek aktivitását fokozzák. Ezen állatok agyából készült szeleteken vizsgáljuk, hogy a GLP-1 idegsejtek fokozott aktivitása hogyan befolyásolja a PVN-ben a TRH idegsejtek működését.

Harmadik kísérletünkben tanulmányozzuk, hogy a GLP-1 termelő idegsejtek fokozott aktivitása hogyan befolyásolja a HHP tengely működését. E vizsgálatokhoz a második kísérletben leírt módon olyan receptorokat termeltetünk a GLP-1 idegsejtekben, melyeken csak egy mesterségesen előállított hatóanyag (clozapin-N-oxid) képes hatni és ezáltal serkenteni a receptort termelő sejteket. Az állatok teljes felépülése és a vírussal bevitt receptorok kifejeződése után, a GLP-1 idegsejtek serkentése mellett vizsgáljuk a HHP tengely paramétereit.

Kísérleteinkben 100 db felnőtt, hím vad típusú és 52 db felnőtt, hím génmódosított egeret tervezünk használni.

A kísérleti körülmények optimalizálása segítségével csökkentjük a felhasznált állatok számát és minimalizáljuk a kísérleti állatoknak okozott kellemetlenséget. A vizsgálataink segítenek megérteni a pajzsmirigyműködés és az energiaháztartás agyi szabályozó folyamatait és a kettes típusú cukorbetegség és az elhízás kezelésben használt Liraglutid hatásmechanizmusát.