

# A kinurenin útvonal és az endokannabinoid rendszer kapcsolatának molekuláris szintű vizsgálata patkány agyon a skizofrénia vonatkozásában

A skizofrénia hátterében álló biológiai elváltozások korántsem teljesen ismertek, ezért a jelenlegi gyógykezelések csak a betegség egyes tüneteit enyhítik. E tervezett projekt a skizofrénia lehetséges okainak egy teljesebb megértését célozza, ami elősegítheti az eddigieknél hatékonyabb célzott kezelés bevezetését. Preklinikai és klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy skizofréniában szenvedő betegek agyában az ún. kinurenin útvonal és az endokannabinoid rendszer működése megváltozik. Előbbinek a triptofán aminosav lebontásában van szerepe, utóbbi pedig többek között a kannabisz hatásainak közvetítéséért is felelős. A kinurensav, mely a kinurenin útvonal egyik neurológiailag is aktív metabolitja, skizofrén betegek agyi-gerincvelői folyadékban jelentősen magasabb az egészségesekhez képest. Emellett preklinikai vizsgálatokkal sikerült igazolni, hogy az endogén agyi kinurensav szint megemlése juvenilis patkányokban skizofrén-szerű tüneteket okoz felnőtt kori állatokon. Végezetül jól ismert, hogy tartós, serdülőkori kannabisz használata szintén skizofréniát idézhet elő a genetikailag hajlamos egyéneknél.

A kinurenin útvonal és az endokannabinoid rendszer számos pontban átfedést mutat, kölcsönhatásukat is sikerült korábban igazolni, de egyelőre kevés adat van erre vonatkozóan. Skizofrénia kapcsán pedig még ezidáig nem volt vizsgálva az interakciójuk. Kísérleteinkkel ezt a kölcsönhatást szeretnénk feltárni több megközelítésben. Elsőként a kinurensav és a kannabinoid receptorfehérje direkt/indirekt kölcsönhatását tervezzük feltérképezni, melyet a kinurensav egyik célreceptorfehérjeje a GPR35 receptor és a kannabinoid receptorfehérjék közötti szoros szerkezeti és működésbeli átfedés indokol. Ezt követően normál juvenilis patkányokon skizofrén-szerű tüneteket kívánunk előidézni vagy az agyi kinurensav szint tartós emelésével, vagy krónikus szintetikus kannabinoid kezeléssel. E vizsgálatok azon hipotézist kívánják igazolni, mely szerint a kinurenin útvonal és az endokannabinoid rendszer kölcsönösen hatással vannak egymásra a serdülőkori szakaszban, mely hozzájárul a skizofrénia korai felnőttkori kialakulásához. A skizofrénia-szerű viselkedést fiatal felnőtt állatokon több, a betegség komplex tüneteit minél jobban lefedő viselkedéses tesztekkel kívánjuk igazolni. Végezetül pedig egy már korábban részletesen jellemzett skizofrén állatmodellben is felmérjük a kinurenin útvonalban és az endokannabinoid rendszerben bekövetkező lehetséges változásokat, illetve megvizsgáljuk a kölcsönhatásuk terápiás kiaknázhatóságát is.

Vizsgálataink során a kinurensav direkt/indirekt kölcsönhatását felnőtt hím SPRD patkányokon fogjuk vizsgálni, a skizofrén-szerű tüneteket hím juvenilis (3 hetes) Wistar patkányokon fogjuk indukálni, míg a Wisket alapú skizofrén állatmodellből hím felnőtt egyedeket tervezzük felhasználni. A projekt 5 éves futamideje alatt összesen 470 patkány felhasználását tervezzük az alábbi évenkénti felosztásban: 2020: 70 db állat; 2021: 60 db állat; 2022: 100 db állat; 2023: 140 db állat; 2024: 100 db állat. Állatkísérleteinket megelőzően Power analízissel elemszám becslést végzünk, elkerülve ezzel a túlzott mértékű állatfelhasználást. Az állatokon alkalmazott krónikus kezelések szakirodalomban is elismert protokollokon fognak alapulni. A felhasznált állatok számát a belőlük nyert minták többféle vizsgálatban való felhasználásával is csökkentjük. Az állatokban esetlegesen kialakuló stressz és diszkomfortérzet csökkentésének érdekében figyelünk az állatházban a patkányok számára megfelelő körülmények fenntartására. Gondozásukat képzett állatgondozó végzi és a kísérletekben résztvevő dolgozók megfelelő állatkísérletes gyakorlattal és képzettséggel rendelkeznek. Mindent megteszünk azért, hogy az állatoknak okozott fájdalmat minimalizáljuk. A tervezett viselkedéses tesztek, valamint az egyéb beavatkozások (kezelések, perfúzió, minták kinyerése) szakirodalom által elismert, ill. a résztvevő kutatócsoportok által jól megalapozott módszereken fognak alapulni. Az állatok életének kioltásának módja a törvényben leírtaknak megfelel és maximálisan kíméletes.

Állatkísérleteinkkel a kinurenin útvonal és az endokannabinoid rendszer közötti interakció alaposabb vizsgálata új megközelítésben tenné lehetővé a skizofrénia betegség patomechanizmusának és patogenezisének felderítését. Az eredmények más olyan pszichiátriai és neurológiai kórképek kutatásában is hasznosíthatók, amelyekben mindkét vizsgált rendszer ugyancsak érintett (pl. Alzheimer-kór). A pályázat további hozadéka annak kiderítése, hogy a kinurenin útvonal és az endokannabinoid rendszer milyen szerepet játszhat a skizofrénia serdülő- és felnőttkori megjelenésében.