

Kognitív transzlációs viselkedésfarmakológiai kutatások

A tanulási és memória képességek számos neurológiai és pszichiátriai betegségben károsodtak. Legismertebb talán az Alzheimer-kór emlékezetvesztése és mentális leépülése, de nagyon súlyos gondolkodási zavarok jellemzik például a skizofréniát és az autizmust is. Ezekre a tünetekre jelenleg nincs megfelelően hatékony gyógyszer, jóllehet a mentális képességek döntő mértékben határozzák meg a betegeknek a normál életbe való visszailleszkedésének esélyeit, például a munkavégző képességét. Hatékony tanulásjavító gyógyszerekre ezért igen nagy igény van.

A jelen projekt célja a pszichiátriai és neurológiai kórképekben fellépő gondolkodási zavarokra olyan egér és patkány modellek kifejlesztése, melyek az eddigieknél jobb találati aránnyal és nagyobb pontossággal képesek az emberben is hatékony memóriafokozó gyógyszereket azonosítani.

Tekintettel arra, hogy a projekt célja komplex emberi gondolkodási folyamatok modellezése, alternatív, azaz *in vitro* vagy alacsonyabb rendű (pl. gerinctelen) állatokat használó módszerek alkalmazása nem célravezető.

Kísérleteinkben laboratóriumi egereket és patkányokat tesztelünk különböző tanulási helyzetekben illetve feladatokban. A feladatok egy része egy adott, nem ártalmas helyzetben méri az állatok tanulási és memória képességeit (pl. az úgy nevezett fajtárs felismerés teszt), más tesztekben táplálék jutalomért „dolgoznak” az állatok (pl. reakcióidő tesztek, útvesztőben tájékozódás). A tanulási módszerek egy kisebb csoportjában kellemetlen (de nem fájdalmas) ingerekkel (pl. áramütés a talpára vagy vízből való kijutás) ösztönözzük az állatokat a feladat végrehajtására. A tanulásjavító szerek vizsgálatához az állatok teljesítményét vagy előzetesen lerontjuk a feladat nehezítésével vagy tanulásrontó vegyületek beadásával vagy környezeti stresszel, vagy eleve alacsonyabb tanulási képességet mutató vagy idős állatokon teszteljük a memóriafokozó szert. Genetikailag módosított állatok is lehetnek a kísérletek alanyai, amikor egy adott gén tanulási képességekre gyakorolt hatását kívánjuk vizsgálni. A különféle beavatkozások összességükben is csekély ártalmat jelentenek a kísérleti állatok számára, kivéve bizonyos környezeti stresszorok alkalmazását, amely mérsékelt ártalomnak felel meg.

Az Alzheimer-kór lassú lefolyású idegsorvadásos jelenségeit egy sztreptozotocin nevű anyag agykamrába történő kétszeri adásával váltjuk ki. A koponyaműtét során történő beadást követően hónapokig követjük a patkányok tanulási képességeinek változását, majd feláldozásukat követően az agyukat szövettani vizsgálatnak vetjük alá.

Az állatokat búvóhelyet és/vagy fészekanyagot tartalmazó lakóketrecben többedmagukkal tartjuk és napi gyakorisággal kézhez szoktatjuk őket. A jobb tanulási teljesítmény érdekében a kísérleti helyzethez is fokozatosan szoktatjuk az állatokat.

A felhasznált állatok számát kétféleképpen is igyekszünk csökkenteni. Egyrészt, egy állatnak több tanulási feladatot is megtanítunk, így több különböző gondolkodási folyamatot tudunk ugyanazon csoport állaton tanulmányozni, nem szükséges külön-külön csoportokat felállítani az egyes tesztekhez. Másrészt, egy-egy csoporton többféle gyógyszerjelölt molekulát is tesztelünk egymás után, a megfelelő gyógyszerkimosási időtartamok betartásával. Összességében a projekt öt éves periódusa alatt 216 egeret és 360 patkányt kívánunk felhasználni.