

Neuropeptidek és receptoraik szerepének vizsgálata akut és krónikus stressz, szorongás és depresszió-szerű viselkedés egérmodelljeiben

A depresszió a hangulat negatív irányba tolódását jelenti, jellemzője a motiváció hiánya és az öröme való képtelenség, melyek az életminőség jelentős romlásához, munkaképtelenséghez, ill. legsúlyosabb esetben öngyilkossághoz vezethetnek. A betegség világszerte a rokkantság vezető oka. Ezen kívül a depresszió költségek szempontjából az első, a szorongásos betegségek a 4. helyen állnak az EU-ban. A stressz, mint etiológiai tényező vagy a lefolyást, ill. terápiás választ befolyásoló faktorként említhető depresszióban és szorongásban, valamint számos fájdalommal járó betegség (ízületi gyulladás, neuropátia, fibromialgia) lefolyását súlyosbítja. A kórképek közös jellemzőjeként említhető, hogy vagy nem rendelkezünk megfelelő hatékonyságú gyógyszerekkel, vagy az elérhető gyógyszerek kedvezőtlen mellékhatásprofilal jellemezhetők.

A projekt fő célkitűzése, hogy génhányos egerek segítségével feltárja a tachikinin család legfiatalabb tagjának, a hemokinin 1-nek és potenciális receptorának a tachikinin NK1 receptornak, IL1 citokinnak, illetve a **CX3CR1 receptornak a kórélettani szerepét**, megvizsgálja a szomatosztatin 4-es receptorára ható agonisták hatékonyságát akut és krónikus stressz, szorongás és depressziószerű viselkedésekben illetve stressz és fájdalom kapcsolatrendszereiben, alapot adva ezzel további gyógyszerfejlesztési perspektíváknak.

Az állatokat viselkedéstesztekkel vizsgáljuk, hogy milyen különbség adódik a hemokinnel ill. receptorával rendelkező, ill. nem rendelkező egerek csoportjai között, IL1 nevű fehérjével rendelkező és nem rendelkező egerek csoportjai között, **fraktalkin (CX3CR1) receptorral rendelkező és nem rendelkező egerek csoportjai között** valamint a szomatosztatin agonistával és oldószerrel kezelt állatcsoportok között. Ezen tesztekhez különböző feladatok elvégzésére tanítjuk be az állatokat, melyek során fájdalom, szenvedés nem, csak minimális stressz éri őket. Az első teszt feladata egy vízzel telt hengerben úszni, a második tesztben a faroknál történt fellógatás utáni mozgás. A harmadik teszt során egy sötét-világos dobozban mérjük a világosban töltött időt, a negyedik tesztben azt mérjük, hogy egy emelt keresztpallón mennyi időt töltenek a zárt illetve a nyitott karokon. Az ötödik tesztben az állatok spontán mozgását videózzuk le egy dobozban, a hatodik tesztben pedig lemérjük, hogy mekkora mennyiségű cukros vizet és csapvizet fogyasztanak az állatok 2 nap alatt. A krónikus stressz kísérlet előtt az állatokon kontroll tesztek végzünk. A kísérletek időtartama 4 hét, mely során az egereket mindennapos, enyhe stresszhatásnak tesszük ki. A stresszelés megkezdése után különböző tesztek alkalmazunk a fájdalom mérésére, mivel a fájdalom mértékét állatokban nem tudjuk közvetlenül mérni. A mechanikai inger által kiváltott fájdalom küszöböt a hátsó lábakon határozzuk meg, a következő módszerrel: az egereket műanyag fülkébe helyezük, amelyek fémrácson állnak egy tompa tű felett, mellyel a mechanikai ingert váltjuk ki. Az erőt, amelynél az állat elrántja a lábát, az elektromos egységről olvassuk le. A mérés során az ingert könnyen elkerülheti az állat, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalominger érzékel. A spontán, önkéntelen fájdalom mérésére az állatokat egyenként egy rácson elhelyezett műanyag fülkébe helyezük, majd 2 percig figyeljük alulról egy tükör segítségével. A spontán fájdalom jellemzésére szolgáló teszt során az állatokat egyenként a végtagterhelést vizsgáló készülék műanyag kamrájába helyezük 5 percre. A teszt során a kamra padlójában található érzékelő az állat egyes végtagjainak terhelését határozza meg nyugalmi helyzetben. A hideg stimulus által kiváltott fájdalmat az állatok jeges vízből történő végtagkihúzási

idejével jellemezzük, melyben az ingert könnyen elkerülheti az állat, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalomingert érzékel. A meleg fájdalomküszöb mérésére az egeret egy emelkedő hőmérsékletű lapra helyezzük. A hőmérséklet nem fájdalmas, 37°C hőmérsékletéről indul, és percenként 9°C-t emelkedve fokozatosan melegszik maximum 53°C-ig. **Továbbá az egerek reakcióját konstans, küszöb feletti hőmérsékletű forrólapon is vizsgálánk. Mindkét vizsgálat esetében** amint fájdalomra utaló jelet ad az állat (talp rázása, nyalogatása), a hőmérséklet emelkedését azonnal megállítjuk, és eltávolítjuk az állatot a lapról, így az állat csak rövid ideig tartó, küszöb körüli fájdalomnak van kitéve. Továbbá tervezzük hemokinin 1 és a szomatosztatin 4-es receptorának idegsejteken való kifejeződésváltozásának megfigyelését az állatmodellben és humán mintákban. Stresszelt egerekből, ill. depressziós betegektől származó minták összehasonlítását is tervezzük a kontrollal. Mindezekkel megállapíthatóvá válik, hogy ennek a hemokininnek ill. receptorának van-e szerepe az szorongásban és depresszióban, és érdemes-e aktiválni a szomatosztatin 4 receptorokat a kór gyógyításához, megelőzéséhez. Kutatásunk során a központi idegrendszert vizsgáljuk, amelyet bonyolultsága miatt nem lehet sejtenyészeten vizsgálni, csak élő állaton, de az alaposan megtervezett kísérleti munkával, az állatok standard körülmények közötti tartásával, kifinomult mérési módszerek alkalmazásával biztosítjuk felhasznált állatok számának csökkentését kísérleteink során. Az 5 évre tervezett kísérleteinkben összesen **1072** egeret tervezünk felhasználni.