

A corticotropin releasing faktor szerepe a szorongásos zavarok és stressz iránti sérülékenység kialakulásában

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

Jelen vizsgálat a corticotropin releasing faktor (CRF) szorongásos zavarok kialakulásában betöltött szerepének vizsgálatát célozza. Korábbi klinikai tanulmányok a CRF jelentős növekedését mutatták ki gyerekkori trauma után, azonban az idegrendszer fejlődésére kifejtett hatása és ezzel párhuzamosan a pszichopatológiák kialakulására kifejtett hatása még kevésbé ismert, noha a CRF stresszválaszt koordináló szerepe jól ismert. Igen fontos tény az is, hogy a szorongásos zavarok többségének kezdete serdülőkorra tehető, s a korai stressz a későbbi szorongásos zavarok meghatározó rizikófaktora, így igen fontos ezen korai stresszhatások agyi mechanizmusának megértése. Ennek felderítésére elengedhetetlen az állatkísérletek alkalmazása, még hozzá specifikus technológiák alkalmazásával.

Jelen kísérletekben egy korszerű transzgen módszert kívánunk alkalmazni, mely egy genetikailag módosított egértörzset jelent. Ezen egerekben egy speciális táp segítségével lehet mindenféle stressz és műtéti beavatkozás nélkül manipulálni a CRF agyi aktivitását. Ezzel a korai CRF hatások igen hatékonyan vizsgálhatók. Előzetes eredmények azt mutatják, hogy ezzel a módszerrel jelentős szorongáskeltő hatást érhető el fiatal korban. Jelen vizsgálatok azt szeretnék feltárni, hogy milyen magatartásformák változnak a CRF hatására (többek között stresszre való érzékenység) és milyen életkorok mutatnak különös érzékenységet (gyermek és serdülőkor). A CRF-szint időzített növekedését a génexpressziót fokozó molekula táplálékkal való bevitelével váltjuk ki.

Annak vizsgálatára, hogy a CRF túltermelés milyen változásokat okoz a normális idegrendszeri fejlődésben, agyi mintákat veszünk az állatoktól génexpressziós és anatómiai vizsgálatokhoz túllátás vagy pillanatszerű, fájdalommentes dekapitáció segítségével. Ezen vizsgálatok segíthetnek megérteni a korai stressz neurális hatásait, másrészt a jövőben segíthetnek jobb gyógyszercélpontok fejlesztésében is.

A vizsgálatokban hím és nőstény egereket kívánunk vizsgálni a nemi eltérések felderítése végett. A korábbi tapasztalatok és statisztikai elemzések alapján 12 állatot kívánunk használni csoportonként. Három faktor esetén (CRF manipuláció, nem, stresszhatás), azaz 6 csoport esetén ez 72 állatot jelent vizsgálatonként. Az egész projekt szintjén 3 vizsgálatot tervezünk, mely i) tisztázná a fiatal posztnatális hatásokat, ii) a serdülőkori hatásokat és iii) elégséges agyi mintát biztosítana mind a génexpressziós, mind az anatómiai vizsgálatok számára. Az állatok megfelelő komfort-szintjét a környezet-gazdagított ketrecek, ad libitum táp- és víz-ellátás és szakszerű (állatorvosi felügyelet mellett végzett) gondozás biztosítja. A beavatkozások enyhe - az erősen megemelkedett CRF-szintek esetén feltételesen jelentkező, de adataink szerint jelentős diszkomfort érzetet nem okozó hatások miatt legfeljebb mérsékelt - súlyossági besorolásúak.