

Az agresszió neurális szabályozásának tanulmányozása optogenetikai és farmakogenetikai módszerekkel: a prefrontális kéreg és a hypothalamus szerepe

11. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

Az agresszió – különösen annak kóros formái – óriási terhet ró a társadalomra, mind gazdasági, mind szociális értelemben. Az abnormalis humán agresszióformák kezelése mindmáig nem megoldott: jelenleg nem elérhetőek specifikus terápiák, az alkalmazott gyógyszerek csak extrém mellékhatások (nagyfokú szedáció) mellett hatékonyak. Ennek hátterében a kóros agressziót kiváltó idegrendszeri mechanizmusok ismeretének hiánya áll, melyek megismeréséhez elengedhetetlenek a laboratóriumi vizsgálatok. Több klinikai tanulmány kimutatta, hogy a prefrontális kéreg az egyik fő gátló régióknak tekinthető az agresszió szabályozásában, s feltételezhetőleg ezen gátlás hiánya jelentősen hozzájárulhat a fokozott impulzivitás és agresszivitás kialakulásához. Kutatócsoportunk nemrégiben kimutatta, hogy a prefrontális kéreg közvetlen kapcsolatban áll az agresszivitás centrumának tekinthető ún. "hypothalamikus támadási központtal" a központi idegrendszerben. Eredményeink arra utalnak, hogy a prefrontális kéreg valószínűleg direkt gátlással szabályozhatja az agresszív impulzusok megnyilvánulását. Ennek megértése igen fontos lehet az impulzív kontroll zavarok, agresszív devianciák szempontjából. Ecélből egyrészt szeretnénk pontosan feltérképezni a prefrontális kéreg és a "hypothalamikus támadási központ" kapcsolatát (sejtszinten, alrégiókban), másrészt tesztelni, hogy ez a kapcsolat fokozott vagy csökkent aktivitása milyen módon alakítja az agresszív viselkedést. Az utóbbi évtizedben kifejlesztett, ún. optogenetikai technikák segítségével lehetséges, hogy ilyen agyi kapcsolatokat specifikusan aktiváljunk illetve gátoljunk.

A fenti gondolatmenetet követve, jelen vizsgálatainkban 3 fő kísérletet tervezünk: 1) pályajelölések a prefrontális kéreg és a "hypothalamikus támadási központ" két fő alrégiója között; 2) ezen agyi kapcsolatok stimulálása és gátlása optogenetikai módszerekkel; 3) ugyanezen agyi kapcsolatok befolyásolása farmakogenetikai módszerekkel, szintetikus receptorok és drogok felhasználásával. Ilyen módon részletesen körül tudjuk járni és pontosan meghatározni, hogy melyik agyi kapcsolat megváltozott működése vezethet abnormalis agresszív magatartás kialakulásához.

Az agyi kapcsolatok anatómiai feltérképezésére klasszikus pályajelölő molekulákat juttatunk a prefrontális kéregben, illetve a hypothalamus-ba. Az anatómiai vizsgálatokban szereplő állatokon tesztek nem végzünk, mély-altatásban történt perfúzió után, az agyak hisztológiai feldolgozásra kerülnek.

A vizsgálatokhoz vírusvektorokkal géneket juttatunk az agy meghatározott területeire, mély altatásban végzett, agyi műtéttel (üvegkapillárisal való célzott folyadék-bejuttatás).

A farmakogenetikai eljárások céljaira, vírusvektorokkal szintetikus drog receptorokat kódoló géneket viszünk be him patkányok agyának meghatározott területeire. Ezzel lehetővé válik, hogy a szintetikus drogok intraperitoneális adagolásával a pályák aktivitását befolyásoljuk.

Az optogenetikai kísérletek során him patkányok agyába megfelelő vírusvektorokkal olyan fényre érzékeny ioncsatornákat juttatunk, amelyek csak meghatározott idegpályákban fejeződnek ki, és ezzel elehetővé teszik ezen pályák specifikus ingerlését vagy gátlását. A már meglévő koponya-léken át, a megfelelő agyterületre vékony (150-200 um átmérőjű) optikai szálat vezetünk, amit fogászati cementtel a koponyacsomhoz rögzítünk.

A teljes felépülés után ezek az állatok viselkedés-vizsgálatokban vesznek részt. Ez utóbbiak során teszteljük, hogy a fényvel, illetve droggal befolyásolható pályák hogy módosítják az állatok agresszivitását az ún. "betolakodó", az impulzivitást mérő és "szociális interakció" tesztekben. Korábbi tapasztalatainkra és statisztikai elemzésekre alapozva 15 állatot kívánunk vizsgálni csoportonként. Ennek megfelelően a pályakövetéses vizsgálatokban 60db állatot, az optogenetikai és farmakogenetikai kísérletekben összesen 150db állatot tervezünk felhasználni. Mivel az agresszivitás vizsgálatában minden teszt esetében szükség van egy teljesen naiv partner fajtásra is, így 150 kezeletlen patkányt is be kell vonnunk a kísérletekbe. Ezek a kísérlet végén visszakerülnek a tenyészkörnyezetükbe. A teljes állatszám összesen 360.

Az állatok megfelelő komfort-szintjét és stressz minimalizálását a környezet-gazdagított ketrecek, szabad táp- és víz-ellátás és szakszerű (állatorvosi felügyelet mellett végzett) gondozás biztosítja.