

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

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

Az agresszió – különösen annak kóros formái – óriási terhet ró a társadalomra, mind gazdasági, mind szociális értelemben. Az abnormális 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 patomechanizmusok ismeretének hiánya áll, melyek megismeréséhez elengedhetetlenek a laboratóriumi vizsgálatok. Csoportunk a közelmúltban két modellrendszert fejlesztett ki, amelyek a különböző kóros humán agresszióformák számos tünetét hatékonyan leképezik. Ezen modellek, valamint neuroanatómiai módszerek (prefrontális-hypothalamikus projekciók azonosítása) segítségével sikerült jelentős változásokat találnunk specifikus agyrégiókban, melyek minőségi elváltozásokkal összefüggésbe hozhatók. E tekintetben igen fontos a szubkortikális régiók (hypothalamus) prefrontális kontrollja. Jelen vizsgálatok során arra keressük a választ, hogy a prefrontális kéreg milyen módon és mértékben fejt ki direkt kontrollt az agressziót mediáló szubkortikális struktúrákra a különböző agresszióformák során. Ezt vizsgálandó, specifikus ioncsatornák és receptorok expresszióját fogjuk indukálni a fenti agyrégiókban, mely lehetőséget ad magatartási tesztek során ezen agyrégiók aktivitásának modulációjára. Magatartási tesztjeinkben az agresszivitás és egyéb szociális magatartásformák mellett az impulzivitás és szorongás megjelenését is vizsgáljuk. Ezen vizsgálatok alapvető idegrendszeri mechanizmusokat segíthetnek megérteni, s így mélyebb belátást adhatnak ezen funkciók patológias eltéréseire. A kísérletek során hím patkányokat tervezünk vizsgálni, mivel a territoriális agresszivitás széleskörű vizsgálataira igen alkalmasak. A vizsgálatok során felnőtt állatok prefrontális kérgébe vírus technológia segítségével speciális ioncsatornákat és receptorokat injektálunk, majd egy optikai szál beültetése után több hét felépülési időt követően az említett territoriális agresszivitást mérő tesztre kerül sor. Ezen teszt igen előnyös, mert széleskörű szociális profilt és szorongásos jellemzőket is jelez. A magatartási teszteket követően az állatokat túlaltatjuk és agyi mintákat veszünk a mechanizmusok jobb megértése végett. Kísérleteinkben (korábbi tapasztalatainkra és statisztikai elemzésekre alapozva) 12 állatot kívánunk vizsgálni csoportonként, mely a kontroll csoportokat figyelembe véve 24 állatot jelent egy vizsgálatban. A fenti agyi kapcsolat részletes feltérképezése végett szeretnénk mind stimulációt, mind gátlást modulálni négy fő szubkortikális (hypothalamus és amygdala) területen, mely 96 állatot jelent 4 vizsgálat során. Mivel az agresszivitás vizsgálatához partner állatokra is szükség van, ez a szám  $2 \times 96 = 192$  összesen. 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 a műtétek miatt mérsékelt súlyosságúak. A túlzott fájdalmat vagy stresszt mutató állatokat azonnal túlaltatással termináljuk.