

A hippocampus szabályozása a bazális előagyi kolinerg pályán keresztül

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Az Alzheimer-kór és az egyéb demenciák képezik korunk egyik legsúlyosabb egészségügyi problémáját. A demenciák 60-70%-át az Alzheimer-kór okozza. Jelenleg több mint 35,6 millió áldozata van az Alzheimer-kórnak és a demencia egyéb formáinak. A demencia előfordulása a hazai idős lakosság körében a nemzetközi adatokhoz hasonló. A 65 éves férfiak 16, a 65 éves nők 34,5%-a betegedik meg később demenciában. Magyarországon jelenleg 150 - 200 ezer közöttire becsülhető a különféle eredetű és súlyosságú demenciákban szenvedők száma, nagyrésztük Alzheimer-beteg. Súlyosabb demencia pl. Alzheimer kór esetén a betegség utolsó stádiumában ezek a betegek önálló életvitelre nem képesek. Az ebből fakadó éves teljes magyar költségteher mintegy 816 millió Euro azaz kb. 245 milliárd Ft. Az Alzheimer-kór és más demenciák a betegek életvitelének minden aspektusát károsan befolyásolják, csakúgy, mint a környezetük, gondozóik életét. Újabb statisztikák szerint az Öket gondozók 40-75%-a pszichológiai betegséggel küzd, 15-32%-a pedig bizonyos fokú depresszióval. A bazális előagnak és a hippocampusnak rendkívül fontos szerepe van a tanulási, memória, éberségi, félelmi, szorongási és emocionális folyamatokban, míg rendellenes működésük Alzheimer kórhoz és más kognitív rendellenességekhez vezethet. Korábbi tanulmányok szerint bazális előagyban lévő kolinerg sejtek rostjaikkal dúsan behálózzák a hippocampust és axonvégződéseikből acetilkolin ingerületátvivő anyagot bocsátanak ki, amely lassú serkentő hatást gyakorol a hippocampus sejtjeire és ezáltal módosítja a hippocampusban lezajló folyamatokat. A legújabb közlemények és a mi előkísérleteink alapján azonban ezek a rostok feltehetően egy másik, elsősorban gátló hatású ingerületátvivő anyagot, gama-amino-vajsavat (GABA) is kibocsátanak, amely egy eddig nem ismert, új típusú szinaptikus kapcsolaton keresztül gyors hatást fejthet ki a hippocampus sejtjeire. Célunk ennek a kapcsolatnak a vizsgálata: 1. leírni az új kapcsolat anatómiai és molekuláris jellemzőit; 2. bizonyítani, hogy a GABA valóban felszabadul a hippocampusban a kolinerg rostok ingerlésére; 3. megvizsgálunk ennek hatását célsejtekre; 4. megállapítunk, hogyan befolyásolja a hippocampalis memóriához köthető viselkedést; 5. valamint tesztelnünk, hogy egy Alzheimer-kórt modellező egértörzsben mi történik ennek a pályának az ingerlésére. Feltevésünk szerint a korábban az acetilkolin hatásának tulajdonított tulajdonságok egy része valójában a rostok által szintén kibocsátott GABA hatása lehet, ami alapvetően befolyásolhatja a hippocampus működését. Az Alzheimer kórban az acetilkolin tartalmú pálya pusztulását lehet megfigyelni. Ekkor feltételezésünk szerint ezekből a rostokból kevesebb GABA is szabadulhat fel, amely akár felelős is lehet az Alzheimer-kór során megfigyelt epilepsziát kiváltó aktivitásokért és ennek jobb megértése új oki terápiához vezethet. A kolinerg szinapszisokban található fehérjék meghatározásával új lehetséges gyógyszer-célpontokat találhatunk. A kísérletekhez az intézetünkben tenyésztett, a kolinerg pályák szelektív jelölésére alkalmas transzgenikus egértörzseket (n=4) használnánk fel. Az egerek agyába olyan vírus vektorokat adunk be, amelyekkel szelektíven megjelölhetjük a bazális előagyból a hippocampusba tartó kolinerg rostokat, valamint fénnel nyitható ionszatórnákat/ion-pumpát építhetünk a sejtmembránokba. Ezzel a pályákat fénnel ingerelni/gátolni tudjuk. Az Alzheimer-kór vizsgálatára egy erre speciálisan kifejlesztett egértörzset kereszteznénk a fenn említett transzgenikus törzsekkel, hogy a pálya szerepét megvizsgálhassuk az Alzheimer kór modelljében is. A pálya megjelölése után a szelektív serkentés/gátlás fénnel történik, ennek hatását monitorozzuk az agykérgi aktivitásmintázatokra 1. túlélő agyszövetekben, 2. élő, különböző feladatokat végrehajtó, viselkedő állatban. Az élő állaton fénnel történő serkentés/gátlás megvalósításához vékony optikai szálat, az agyi aktivitás regisztrálásához elektródákat ültetünk az agyba. Ezzel a módszerrel a viselkedésben megmutatkozó hatásokat is korreláltan vizsgálhatjuk az agyi aktivitás regisztrátumaival. Statisztikai módszerekkel határozzuk meg az eredmények értékelésére még elegendő, minimális kísérleti állatszámot: évente maximum 162 egeret használunk fel. A kísérletek végén az állatok agyszövetén többféle anatómiai

vizsgálatot végzünk, ezáltal is csökkentve a használt állatszámot. A tervezett kísérletes munkát maximális állatorvosi felügyelet mellett végezzük és az állatok számára minimalizáljuk a diszkomfort érzetet. A beavatkozásokat a szakma szabályait követve, gyakorlott személyek végzik. Az állatokat a kísérlet előtt/alatt/után gondos megfigyelés alatt tartjuk.