

A hippocampusz kéreg alatti modulációja depresszív tünetek kialakulásának vizsgálatára

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A depressziós megbetegedés több mint 340 millió embert érint világszerte, és az előrejelzések szerint 2030-ra vezető egészségügyi problémát fog jelenteni. Az antidepresszáns gyógyszerek túlnyomó többsége a klasszikus monoamin hipotézisen alapszik, amely szerint a depresszió a monoaminerg, azon belül is kiváltképp a szerotoninerg rendszer alulműködésének az eredménye. Azonban a betegek megközelítőleg 40 %-a nem válaszol a terápiára, jelezvén, hogy a klasszikus teória nem kielégítően magyarázza a depresszió kóroktanát. Az agyban a szerotonin legfőbb forrásai az agytörzsi dorzális és medián raphe magvak. A hippocampusz köztudottan az epizodikus memória kialakulásának központi helye, és feltételezzük, hogy a medián raphe-hippokampális kapcsolat felelős a negatív emlékek rögzülésének szabályozásáért, így központi szerepet tölt be a depressziós állapot kifejlődésében, és fenntartásában. Jelen projekt célja a medián raphe - hippocampusz modulációs pálya működésének feltárása. Vizsgáljuk, hogy a medián raphe sejtek

aktivitásának változtatásával megakadályozható-e a negatív emlékek rögzülése, és ezáltal a depressziós állapot kialakulása egerekben. A kitűzött cél megvalósításához genetikailag módosított állatokat alkalmazunk, amelyekben lehetővé válik, hogy optikailag szabályozzuk a medián raphe sejtcsoport működését a depresszív állapot kifejlődése során.

A medián raphe sejtcsoport aktivitásának célzott szabályozásához műtéti injektálással, altatás alatt, olyan nem-fertőző vírusokat juttatunk a sejtcsoportba, amelyek fényel aktiválható ioncsatornák génjét hordozzák. A 20-30 perces műtétet altatás alatt végezzük, fájdalomcsillapítás mellett. A fényel aktiválható fehérjek optikai stimulálásához egy 100 mikrométer átmérőjű optikai szálát ültetünk be a medián raphe sejtcsoportjához. A szükséges felépülési szakaszt követően depressziószerű állapotot alakítunk ki a „tanult tehetetlenség” viselkedés modell alkalmazásával. Ennek a viselkedési modellnek a létrehozása során, a lábra adott minimális intenzitású elektromos ütésekkel alakul ki a depressziószerű állapot, amit a medián raphe sejteinek optikai stimulálásával próbálunk kivédeni. Az optikai stimulálást az elektromos ingerlés után alkalmazzuk. Munkahipotézisünk szerint így a depressziós állapot kialakulása megelőzhető a negatív emlékek rögzülésének megakadályozásával. A medián raphe sejtcsoport stimulálása, gátlása vagy érintetlenül hagyása után kialakult depressziószerű állapotot viselkedési teszttel hasonlítjuk össze.

A kísérletekben 5 év alatt 630 állatot használunk fel. Az állatszámot statisztikai számításokkal úgy határozzuk meg, hogy a lehető legkisebb állatszám mellett statisztikailag még értékelhető eredményeket nyerhessünk.