

A mikroglia sejtek szerepe a fiziológias és patológias neuronális aktivitásmintázatok kialakításában

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

Egyes külső és belső behatások következtében a hippokampuszban nemcsak fiziológias, hanem patológias aktivitásmintázatok is megjelennek. Ilyen a hiperszinkron populációs aktivitás (epilepszia, akut roham), mely során a serkentés és gátlás közti egyensúly felbomlik, és a sejtek szinkronitása túlzottan magassá válik, mely ismétlődő epilepsziás rohamokban nyilvánul meg.

A mikroglia sejtek a központi idegrendszerben megtalálható specifikus sejtek, melyek az agyi területek immunfelügyeletét látják el. Előző kutatások kimutatták, hogy normális körülmények között a mikroglia sejtek az agyban inaktívak, azonban a központi idegrendszert érintő sérülések és elváltozások következtében aktiválódnak, morfológiai változáson mennek keresztül és osztódni kezdenek. Az újonnan keletkezett, aktivált mikroglia sejtek citokineket, kemokineket és különböző neurotranszmittereket szabadítanak fel, melyek befolyásolni tudják az agyi aktivitást. Jelenlegi ismereteink szerint a mikroglia-aktiváció gátolhatja a gyulladással járó folyamatokat, tehát neuroprotektív hatású lehet, de egyes esetekben további károsodásokat is előidézhet.

Kísérleteinkkel azt vizsgáljuk, hogy a mikroglia sejtek hogyan járulnak hozzá az egészséges (élethullám-fodor aktivitás) és kóros aktivitásmintázatok (epilepszia) kialakításához. Az agyat érintő neurodegeneratív és egyéb betegségek komoly terhet rónak az érintett családokra, az egészségügyi rendszerre és a társadalomra, éppen ezért célul tűztük ki, hogy megismerjük azokat a folyamatokat, melyekben a mikroglia sejtek fontos szerepet játszhatnak, ezzel elősegíthetjük célzott terápiá kidolgozását

- in vitro hippokampális szeletpreparátumainkban, a memória-folyamatokban fontos szerepet játszó élethullám-fodor aktivitás spontán megjelenik. A szeletekben megfelelő drogokkal (pl. magas kálium koncentráció) epilepsziás aktivitás váltunk ki. Ezt követően a méréseinket IL1-B jelenlétében is megismételjük. Az IL1-B egy mikroglia által termelt citokin, mely hatással van a hippokampális neuronhálózatra. Kísérleteinkkel azt szeretnénk felderíteni, hogy a mikroglia által termelt IL1-B milyen módon befolyásolja a fiziológias és patológias aktivitásmintázatok, továbbá milyen hatással van az idegsejtek közötti kapcsolatra, információátvitelre.

- virális génbevitellel a hippokampuszban lévő egyes sejt típusokat fényérzékeny fehérjével lehet ellátni. Ennek köszönhetően a megfelelő fény használatával szelektíven tudjuk aktiválni és/vagy elcsendesíteni az általunk vizsgálni kívánt sejt típusokat, jelen esetben az idegsejteket és a mikroglia sejteket. Kísérleteinkkel megtudhatjuk, hogy a hippokampuszban lejátszódó egészséges és kóros aktivitásmintázatok kialakításában milyen szerepet játszanak ezek a sejtek.

- A PLX3397 diéta segítségével eliminálni tudjuk a mikroglia sejteket a központi idegrendszerben, melynek köszönhetően megvizsgálhatjuk, hogy a mikroglia milyen módon járul hozzá a hippokampális aktivitásmintázatok kialakításához.

A kísérletek során in vitro elektrofiziológiai módszerekkel mérjük a lokális mezőpotenciált – aktivitásmintázatot, továbbá ezzel párhuzamosan egy vagy több idegsejt aktivitását. Az optogenetikai sejtaktivációval/elcsendesítéssel lehetőségünk nyílik a neuronális hálózatban végbemenő változások megismerésére, és ezzel feltárhatjuk azt a mechanizmust, mellyel a mikroglia hozzájárul az aktivitásmintázatok kialakításához.

A tervezett kísérletes munkát maximálisan 300 (5 év) egéren végezzük, állatorvosi felügyelet mellett. Az állatok számára minimalizáljuk a diszkomfort érzetet és stresszt. A beavatkozásokat és méréseket szakképzett, gyakorlott szakemberek végzik.