

Neuropeptidek és receptoraik szerepének vizsgálata akut és krónikus stressz, szorongás és depresszió-szerű viselkedés egérmodelljeiben

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A depresszió a hangulat negatív irányba tolódását jelenti, jellemzője a motiváció hiánya és az örömeire való képtelenség, melyek az életminőség jelentős romlásához, munkaképtelenséghez, ill. legsúlyosabb esetben öngyilkossághoz vezethetnek. A betegség világszerte a rokkantság vezető oka. Ezen kívül a depresszió költségek szempontjából az első, a szorongásos betegségek a 4. helyen állnak az EU-ban. A stressz, mint kiváltó tényező vagy a lefolyást, ill. kezelést befolyásoló tényezőként említhető depresszióban és szorongásban, valamint számos fájdalommal járó betegség lefolyását súlyosbítja. A kórképek közös jellemzőjeként említhető, hogy vagy nem rendelkezünk megfelelő hatékonyságú gyógyszerekkel, vagy az elérhető gyógyszerek kedvezőtlen mellékhatásprofilal jellemezhetők.

Célkitűzésünk, hogy génhianyos egerek segítségével feltárja különböző peptid típusú idegi hírvivő anyagok kórélettani szerepét, illetve ezen hírvivőkre ható gyógyszerjelöltek hatékonyságát stressz, szorongás és depresszió-szerű viselkedésekben illetve stressz és fájdalom kapcsolatrendszerében, alapot adva ezzel további gyógyszerfejlesztési perspektíváknak.

Az állatokat viselkedéstanulmányokkal vizsgáljuk, amelyekben különböző feladatok elvégzésére tanítjuk be az állatokat, melyek során fájdalom, szenvedés nem, csak minimális stressz éri őket. Az első teszt feladata egy vízzel telt hengerben úszni, a második tesztben a faroknál történt fellógatás utáni mozgás. A harmadik teszt során egy sötét-világos dobozban mérjük a világosban töltött időt, a negyedik tesztben azt mérjük, hogy egy emelt keresztállomán mennyi időt töltenek a zárt illetve a nyitott karokon. Az ötödik tesztben az állatok spontán mozgását videózzuk le egy dobozban, a hatodik tesztben pedig lemérjük, hogy mekkora mennyiségű cukros vizet és csapvizet fogyasztanak az állatok 2 nap alatt. A tartós stressz kísérletek időtartama 4 hét, mely során az egereket mindennapos, enyhe stresszhatásnak tesszük ki. A stresszelés megkezdése után különböző tesztekkel alkalmazzuk a fájdalom mérésére, mivel a fájdalom mértékét állatokban nem tudjuk közvetlenül mérni. A mechanikai inger által kiváltott fájdalom küszöböt a hátsó lábakon határozzuk meg, a következő módszerrel: az egereket műanyag fülkébe helyezük, amelyek fémrácsra állnak egy tompa tü felett, mellyel a mechanikai inger váltjuk ki. Az erőt, amelynél az állat elrántja a lábát, az elektromos egységről olvassuk le. A mérés során az ingert könnyen elkerülheti az állat, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalomigert érzékel. A spontán, önkéntelen fájdalom mérésére az állatokat egyenként egy rácson elhelyezett műanyag fülkébe helyezük, majd 2 percig figyeljük alulról egy tükör segítségével. A spontán fájdalom jellemzésére szolgáló teszt során az állatokat egyenként a végtagterhelést vizsgáló készülék műanyag kamrájába helyezük 5 percre. A teszt során a kamra padlójában található érzékelő az állat egyes végtagjainak terhelését határozza meg nyugalmi helyzetben. A hideg inger által kiváltott fájdalmat az állatok jeges vízből történő végtagkihúzási idejével jellemezzük, melyben az ingert könnyen elkerülheti az állat, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalomigert érzékel. Kutatásunk során a központi idegrendszert vizsgáljuk, amelyet bonyolultsága miatt nem lehet sejtenyészeten vizsgálni, csak élő állaton, de az alaposan megtervezett kísérleti munkával, az állatok standard körülmények közötti tartásával, kifinomult mérési módszerek alkalmazásával biztosítjuk felhasznált állatok számának csökkentését kísérleteink során. Az 5 évre tervezett kísérleteinkben összesen 772 egeret tervezünk felhasználni.