

Rácz Levente (PTE Cholnoky László Gyógyszerész és Biotechnológus Szakkollégium)

### **A tirozin-hidroxiláz immunreaktív elemek változásainak vizsgálata a középagyban prenatális valproát expozíciót követően**

A prenatális valproát (VPA) expozíció emberben növeli az autizmus kockázatát. Valproáttal kezelt nőstény patkány utódait az autizmus spektrum zavar (ASD) preklinikai modelljének használják. Kutatásunkat a dopaminerg rendszer és az autizmus spektrumzavar tünetei közötti összefüggésekre alapoztuk. A dopaminnek kiemelt szerepe van a kognitív és motoros kontrollban, valamint az érzelmi szabályozásban. A dopaminerg neuronok a középagyban három sejtcsoportban helyezkednek el: A8 sejtek a retrorubralis mezőben (RRF), A9 sejtek a substantia nigrában (SN) és A10 sejtek a ventrális tegmentális területen (VTA). Kutatásunkban arra voltunk kíváncsiak, hogy az autizmus valproát-indukálta modelljében a dopaminerg sejtek mutatnak-e változást a középagy régióban.

Vemhes nőstény Wistar patkányokat 500 mg/ttkg valproáttal kezeltük a vemhesség 12,5. napján, majd hím utódaikon magatartási teszteket végeztünk az autizmus igazolására. A kezelt és a kontroll állatokat 2 hónapos korukban perfundáltuk, a tirozin-hidroxilázt (TH) fluoreszcens immunhisztokémiával detektáltuk 50  $\mu$ m vastag paraszagittális agymetszeteken. A TH-immunreaktív sejtek sűrűségét konfokális felvételeken ImageJ szoftver segítségével mértük.

A TH-immunreaktív sejtsűrűség a VTA ( $p=0,037$ ) és RRF ( $p=0,016$ ) területén kisebb a VPA-modell állataiban, míg az SN területén kisebb a sűrűség ( $p=0,029$ ) a kontroll állatokhoz képest.

Eredményeink szerint van morfológia korrelátuma a VPA autizmus modell fenotípusának a középagy régiók TH-immunreaktív sejtjeiben, mely további morfológiai és funkcionális vizsgálatok alapját képezheti.

Rákóczi Bettina (SZTE Móra Ferenc Szakkollégium)

### **A HSPB1 krónikus idegrendszeri gyulladásban kifejtett hatásának vizsgálata az Alzheimer-kór gérmódeljében**

Az Alzheimer-kór (*Alzheimer's Disease*, AD) a leggyakoribb neurodegeneratív betegség, amely egyik fő patológiai jellemzője az amiloid plakkok megjelenése. Irodalmi adatok alapján a kóros fehérje aggregátumokat a mikroglia és asztrocita sejtek képesek eltávolítani, azonban a túlzott glia aktiváció és a gyulladós folyamatok elhúzódása további szövetkárosodást is okozhat.

Az amiloid plakkok körül hő sokkfehérjék (*Heat Shock Protein*, HSP) is megfigyelhetők, melyek legfontosabb funkciója a sejtek fehérje homeosztázisának fenntartása. Egyre több adat utal azonban arra, hogy más feladatokat is ellátnak, például részt vehetnek a gyulladásos folyamatok szabályozásában. Korábbi kísérleteink során megfigyeltük, hogy a kismolsúlyú hő sokkfehérjék családjába tartozó humán HSPB1 túltermelésének hatására javultak az AD tünetei a betegség egérmodelljében, de a folyamatok hátterében álló mechanizmusok még nem tisztázottak. A jelen kutatásunk célja a HSPB1 krónikus gyulladásra és a gliasejtek működésére kifejtett hatásának tanulmányozása az AD modelljében.

A kísérlethez 12 hónapos hím és nőstény vad típusú (C57/BL6), AD modell (APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup>), HSPB1 túltermelő és AD/HSP egereket használtunk. A 12 hónap alatt jelentős elhullás volt megfigyelhető az AD csoportokban, azonban a HSPB1 túltermelés hatására a nőstény állatokban ennek mértéke jelentősen csökkent. Fagyasztott agymetszeteken immunhisztokémiai festések segítségével igazoltuk, hogy az aktivált glia sejtek elsősorban a plakkok körül figyelhetőek meg. Ezen kívül megállapítható a transzgenikus HSPB1 fehérje plakkokban történő felhalmozódása is. Továbbá azt vettük észre, hogy a nőstény állatokban a HSPB1 hatására megnövekedett a mikroglia sejtek festési intenzitása, ami intenzívebb mikroglia aktiválódásra utalhat. A gyulladásban, glia aktivációban szerepet játszó gének expressziójának változásait Q-PCR módszer segítségével tanulmányoztuk hippocampusz és kérgi mintákban. Az eredmények alapján az AD-s egerekben megnövekedett a TNF $\alpha$ , asztrocita és mikroglia marker géneknek az expressziója, ami gyulladás kialakulására és immunaktivációra utal. Azonban a hippocampuszban a HSPB1 megnövelte az M2-es gyulladáscsökkentő mikroglia markerek expressziós szintjét is mindkét nem esetében az AD/HSP csoportokban.

Eredményeink megerősítik a hő sokkfehérjék neurodegeneratív betegségekben kifejtett védő hatását, melyet az AD nőstény állatok élettartamának növekedése is alátámaszt. A HSPB1 hatásaihoz ezen kívül hozzájárulhat a betegség hatására aktiválódó glia sejtek működésének befolyásolása.

MUNKÁNK AZ NKFIH FK138390, ÚNKP-23-5 -SZTE-708 ÉS A BOLYAI JÁNOS KUTATÁSI ÖSZTÖNDÍJ TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.