

A gyulladásos folyamatok szerepe az idegrendszeri betegségek kialakulásában

A közelmúltban világossá vált, hogy a gyulladásos folyamatok kiemelt szerepet játszanak a fejlett társadalmakban egyre elterjedtebb idegrendszeri betegségek kialakulásában, a részletek azonban jórészt feltáratlanok. A Nemzeti Agykutatási Program, valamint a Nemzeti Versenyképességi és Kiválósági Program NKFI Alapból támogatást nyert projektjeinek egyikéről Dénes Ádám biológus számolt be.

Hogyan indult, milyen kérdésekre adott már eddig is választ Dénes Ádám nagy ívű kutatása? Dénes Ádám – az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetében (MTA KOKI) a Lendület Neuroimmunológia Kutatócsoport vezetője, az ERC Consolidator Grant tavalyi nyertese – hosszú időt töltött a Manchesteri Egyetemen, ahol a gyulladás stroke-ban játszott szerepét vizsgáló munkacsoport kutatásait koordinálta az Európai Stroke Hálózat (European Stroke Network) elnevezésű európai uniós program részeként. Kutatásaik feltárták, hogy a gyulladásos folyamatok fontosak az agyi sérülések és idegrendszeri betegségek kialakulásában. Meglepő módon ezek a folyamatok gyakran az agyon kívül kezdődnek. Sok „népbetegség” (a cukorbetegség, az érelmeszesedés, az elhízás, a magas vérnyomás) komoly krónikus gyulladásos folyamatokat is indukálnak, amelyek az agyban zajló gyulladásos folyamatokat is befolyásolhatják. Részben ez az oka annak, hogy ezek a gyakori betegségek hajlamosítanak az idegrendszeri betegségekre, például a stroke, az epilepszia, az Alzheimer- és a Parkinson-kór kialakulására, sőt a depresszióra és egyes mentális zavarokra is.

Az agyi gyulladásos folyamatok legfontosabb szabályozói az úgynevezett mikroglia sejtek. A kutatók vizsgálataik során megállapították, hogy azokban a betegekben, akik krónikus gyulladással és több stroke-kockázati faktorral éltek együtt, de még semmilyen idegrendszeri betegségben nem szenvedtek, már megváltozott a mikroglia működése: a sejtek a szokásosnál nagyobb aktivitást mutattak. Érdekes adalék, hogy a stroke-események számának emelkedése késő ősszel és kora tavasszal, a légúti fertőzések „csúcsidőszakában” is kimutatható. Állatkísérletekkel azt is bizonyították, hogy a gyulladás nemcsak hajlamosít rá, hanem aktívan hozzá is járul az agyi sérülés kialakulásához. Ugyanakkor a gyulladásos folyamatok blokkolása csökkenti a bajt, ezért a folyamatok megértése akár áttörést is hozhat a jövő gyógyászatában.

Mi történik, ha a mikroglia „kikapcsolják”, mint egy lámpát? Ezt kezdte vizsgálni Dénes Ádám hazatérése után az MTA KOKI-ban. Szerencsére kutatásaihoz sikerült pályázati forrásokat is szereznie. Az utóbbi években Magyarországon is egyre erőteljesebb az a szándék, hogy új forrásokkal segítsék a kutatók itthon maradását, és megpróbálják megteremteni a hazai kutatások finansiális hátterét. E törekvés megmutatkozik a Lendület program, a Nemzeti Agykutatási Program vagy az NFKI Alap pályázatainak meghirdetésében is. Dénes Ádám munkáját az is segítette, hogy a kutatócsoportjával együttműködő egyik gyógyszergyárban véletlenül felfedeztek egy olyan anyagot, amely a mikroglia önfenntartó működéséhez szükséges egyik jelátviteli útvonalat blokkolja, de más sejtre nincs komoly hatással a szervezetben. Ezzel az anyaggal elsőként nyílt lehetőségük arra, hogy szelektív módon eltávolítsák a mikroglia-sejteket az agyból, de ne okozzanak gyulladást vagy sérülést. A szer adagolásának abbahagyása után a mikroglia-sejtek „visszatértek” a kísérleti állatok agyába, a korábbi „helyükre”.

Amikor a mikroglia-hiányos egerekben mesterséges stroke-ot váltottak ki, 60 százalékkal több idegsejtjük halt el a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Azonban ha a stroke akkor következett be amikor a mikroglia már visszatért az agyba, a károsodás nem növekedett!

A kutatások következő fontos állomása volt, amikor Dénes Ádám felvette a kapcsolatot Rózsa Balázs KOKI-beli kutatócsoportjával. A két csoportnak együttműködve elsőként sikerült ötvöznie a mikroglia-sejtek szelektív manipulációját olyan fejlett képkalkító technikák alkalmazásával, amelyek lehetővé teszik az agyban zajló gyulladásos folyamatok és a sérült idegsejtek aktivitásának vizsgálatát agyi károsodást követően. Nagy felbontású, kétfoton-mikroszkópiás vizsgálatokkal kezdték letapogatni, hogyan függ össze a mikroglia-sejtek működése az idegsejt aktivitásával. Kiderült, hogy minél aktívabbá válik az idegsejt, annál inkább behálózódik a mikroglia nyúlványai. Amikor pedig eltávolították a mikroglia-sejteket, az idegi hálózat működése „szétesett”, és sokkal több idegsejt pusztult el, mint egyébként. További vizsgálatai során Dénes Ádám kutatócsoportja azt is kimutatta, hogy az idegsejtet akkor is jobban beborították a mikroglia nyúlványai, ha – a szokásos módon – ingerület terjedt benne. A mikroglia-idegsejt kapcsolat tehát nem csak kóros állapotban lép fel.

Hogyan kapcsolódik a mikroglia az idegsejthez, hogyan szól bele a működésébe? Ennek vizsgálatához Dénes Ádám kutatócsoportja felhasználta a KOKI-ban elérhető nagy felbontású mikroszkópiás módszereket, amelyeket korábban nem alkalmaztak mikroglia-idegsejt kapcsolatok tanulmányozására. Az ún. szuperrezolúciós mikroszkópos eljárással, 20 nanométeres felbontással olyan receptorokat tettek láthatóvá, amelyek segítségével a mikroglia és az idegsejt „beszélget” egymással.



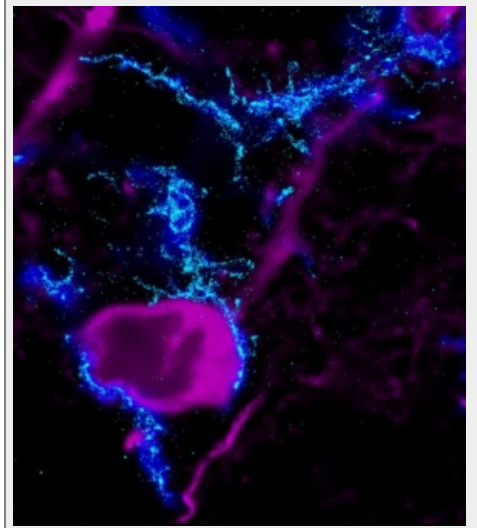
Dénes Ádám, biológus az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetében (MTA KOKI) a Lendület Neuroimmunológia Kutatócsoport vezetője, az ERC Consolidator Grant tavalyi nyertese

A kapcsolódást ezután három dimenzióban is szemügyre vették egy új és költséges eljárással, az elektrontomográfiával – és ami nagyon fontos, nemcsak az egéragyban, hanem *post mortem* humán mintákon is. Kimutatták, hogy amikor a mikroglia és az idegsejt érintkezésbe lép egymással, a két sejt érintkezési helyén felgyülemlenek a kulcsfontosságú, kommunikációt elősegítő jelfogó molekulák, receptorok. A kapcsolódás közelében olyan „horgonyzópontok” alakulnak ki az idegsejtben, ahová többféle, a jelátvitelben szerepet játszó molekula csatlakozik be – néhányat közülük már sikerült azonosítani. Ez egy új, eddig feltáratlan mikroglia-idegsejt kapcsolat felfedezését jelenti az agyban. Ez az anatómiai jelenség a legtöbb idegsejt esetében kimutatható, de az idegsejtek membránjának speciális területén alakul ki – és számos idegrendszeri betegségben fontos lehet.

A mikrogliának nem a „beszélgetés” az egyetlen feladata: például a rosszul működő szinapsziszokat, sérült, fertőzött idegsejteket is eltávolítja az agyból. Ennek a „takarításnak” pedig nagyon pontosnak, szabályozottnak kell lennie, mert ha a mikroglia tévedne, az szörnyű rombolást vihetne végbe. Dénes Ádám csoportjának mérései és kalkulációi alapján a mikrogliasejtjeink akár 100 óra alatt „meg tudnák enni” az agyunkat! Hogyan dönti el a mikroglia, hogy mit kell eltávolítani, és hogyan válik lehetségessé, hogy akár 100 évig is élhetünk? Kiderült, hogy a mikroglia részben az idegsejtekkel folytatott kommunikációhoz használt receptorokkal ismeri fel a sérült sejteket. A kutatók a sérült idegsejtek felszínén olyan molekulákat is kimutattak, amelyek más szervekben is közreműködnek a sérült sejtek bekebelezésében (fagocitózisában). Tehát az idegrendszerben számos olyan immunfolyamat működhet, amelyet még nem tártak fel. Többek között annak a felderítése is várat magára, hogy milyen betegségek származnak abból, ha nem jól működik a sérülések felismerése és a takarítás.

A sok eredmény mellett még számos kérdés vár megválaszolásra. A megismerés, az egymásra épülő eredmények visznek majd közelebb olyan gyógyszerek kifejlesztéséhez, amelyek az idegrendszeri betegségek mostaninál hatékonyabb enyhítésére, gyógyítására szolgálnak.

A munka a Nemzeti Agykutatási Program keretében folyik. Dénes Ádám csoportjában 1 senior kutató, 3 posztgraduális PhD-hallgató, 1 technikus és 3-4 TDK-s egyetemi hallgató dolgozik.



Mikroglia-idegsejt kapcsolat az agyban

A szuperrezolúciós mikroszkópos eljárással készült felvétel a kapcsolatban fontos receptorok eloszlását mutatja a neuronra fonódó mikroglián (Orsolits Barbara felvétele)

Projekt adatok

A pályázat címe és azonosítója:

A mikroglia szerepe a cerebrális iszkémia centrális és szisztémás gyulladásos folyamataiban (109743)

Elnyert támogatás:

42.245 millió Ft

Kapcsolódó cikkek

- [Dénes Ádám: Gyulladás és agyi sérülés](#)
- [Új terápiás út nyílhat az agyi infarktus kezelésében](#)
- [Nemzeti Kutatási Programok 2017 - Agykutatás és onkológia konferencia](#)
- [Felvirrad a NAP a magyar agykutatásban](#)
- [A Nemzeti versenyképességi és kiválósági program \(NVKP_16\) támogatott projektjei](#)
- [Nemzeti Agykutatási Program támogatása \(KTIA_NAP_13\)](#)