

Láthatóvá vált, hogyan indítja be az agy a védekezést akut sérülés esetén

Dénes Ádám (HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet) és Miao Jing (Brain Institute CAS, Sanghaj) kutatócsoportjainak együttműködése feltárta, miként szabályozza az agy az akut sérülésekre adott válaszreakciók erősségét és kiterjedését. A kutatók új generációs bioszenzorokkal és valós idejű képalkotó eljárásokkal tették követhetővé azokat a molekuláris folyamatokat, amelyek révén az ATP sérülésjelzőként központi szerepet játszhat a neuroimmun mechanizmusok irányításában. Az eredmények segíthetnek megérteni, hogyan ismeri fel az agy a veszélyeztetett idegsejteket, és hogyan szervezi meg a helyi védekező választ akut károsodás esetén.

Dénes Ádám kutatócsoportja fedezte fel, hogy a mikroglia ATP-érzékelés révén alakít ki funkcionális kapcsolatokat az idegsejtek sejttestjével, és agyi fertőzések esetén is a lokális ATP-felszabadulás alapján azonosítja az érintett idegsejteket. Az agyban az ATP tehát nem csak a sejtek energiaforrásaként szolgál, de az egyik legfontosabb sérülést jelző molekula is egyben. Az idegrendszeri kutatások egyik legnevesebb nemzetközi folyóiratában, a [Neuron](#)-ban most megjelent cikk azt a kérdéskört vizsgálja, hogyan kontrollálja az agy az akut sérülésekre adott válaszreakció mértékét térben és időben. Ezekben a folyamatokban az ATP szintén központi szereplő lehet.

A mikroglia sérülésérzékelő képességének vizsgálatára Dénes Ádám és Miao Jing 2020-ban nyertek egy Kínai-Magyar TÉT pályázatot.

A Miao Jing laboratóriumában létrehozott, és az együttműködés eredményeként továbbfejlesztett **G-protein** **kapcsolt receptor (GPCR)** alapú, új generációs bioszenzorok az agyi ATP valós idejű képalkotó méréseihez lettek optimalizálva. A GPCR alapú szenzorok korábban elképzelhetetlen, nanomolos érzékenységgel teszik láthatóvá az agyi parenchymában és az erek környezetében a különböző purin mediátorok felszabadulását, így alkalmasak a neuroimmun interakciók és idegrendszeri kórfolyamatok vizsgálatára.

Miao kutatócsoportjának 2024-es, a Nature Neuroscience-ben megjelent munkájából kiderült, hogy az asztrociták fokális sérülés esetén ritmikus ATP felhőket bocsátanak ki, amelyek a sejten belüli (*intracelluláris*) ATP koncentráció százszázalékos növekedésével is képesek a mikroglia nyúlványok toborzására. Nem volt világos azonban, hogy a mikroglialis válasz milyen módon hat vissza az asztrocita sejtek ATP termelésére, és ennek milyen hatása van az inzultust követő agyi sérülés vagy a neuronhálózati zavarok kialakulására. A kutatók feltárták, hogy a mikroglia sejtekből felszabaduló proinflammatorikus citokin, az interleukin-1 beta (IL-1b) negatív visszacsatolással szabályozza az asztrocita ATP-termelést és ezáltal korlátozza az agyi sérülés térbeli és időbeli kiterjedését. Ez azért is különösen figyelemre méltó, mert az IL-1b globális gátlása a legtöbb agyi sérülésmodellben (agyi trauma, stroke) klinikai adatok szerint is javítja a kimenetelt.

Kiderült az is, hogy a sérülés mértéke meghatározó: agyi mikrosérülések esetén a mikroglialis IL-1b termelés vélhetően egy evolúciósan konzervált, hasznos folyamat a sérülés kiterjedésének gátlására, míg nagyobb méretű agyi sérülés vagy gyulladás során ez az egyensúly felborulhat, gátolva vagy akár megfordítva a negatív visszacsatolás hatékonyságát.

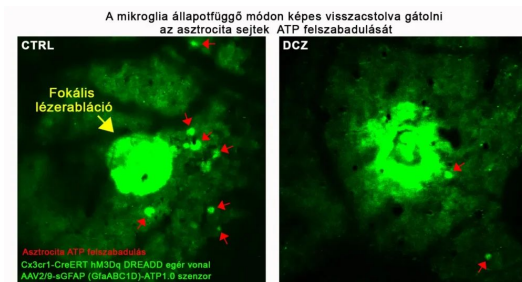
A koncepció közös kidolgozása alapján a kísérletes munka oroszánrész a kínai laborban készült, a Dénes-laborban pedig kulcsfontosságú mikroglia-manipulációs és -validációs kísérleteket végeztek. Környei Zsuzsa több modellben is megmutatta, hogy a mikroglia pusztá jelenléte, illetve az IL-1b hozzáadása is korlátozza az asztrocitához köthető ATP-események kialakulását, Schwarcz Anett pedig in vivo két-foton mikroszkópos mérésekkel igazolta a mikroglia-asztrocita interakciók ATP-függő

dinamikáját a laborban kidolgozott MicroDREADD egérvonal felhasználásával.

Valós idejű képalkotó mérések nélkül nem megoldható az agyi sérülés- és immunfolyamatok komplexitásának megértése, és ebben – különösen az egyszerű, gyorsan metabolizálódó molekulák, mint az ATP esetén – az új generációs, GPCR alapú bioszenzorok már eddig is nagy horderejű tudományos felfedezéseket tettek lehetővé. Alkalmazásuknak egy újabb, izgalmas és sok meglepetést tartogató területe az agyi neuroimmun folyamatok vizsgálata.

Sajtókapcsolat:

- Torda Júlia, kommunikációs vezető
- kommunikacio@hun-ren.hu



© HUN-REN Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Az ábrán egy kemogenetikailag módosított egérvonalban végzett kísérlet látható, amelyben a mikrogliá sejtek DCZ alkalmazásával szelektíven aktiválhatók, míg vírusmediált jelöléssel az asztrocita ATP-felszabadulások követhetők nyomon. Fokális lézerablációt követően, nyugalmi mikrogliá állapot mellett a lézió tágabb környezetében kiterjedt asztrocita ATP-felszabadulás figyelhető meg. Ezzel szemben mikrogliá-aktiváció során ezeknek az ATP-felszabadulási eseményeknek a száma jelentősen csökken. Az eredmények arra utalnak, hogy a mikrogliá állapotfüggő, negatív visszacsatolással szabályozza az asztrocita sejtek ATP-felszabadulását.

Eredeti tartalom: HUN-REN Magyar Kutatási Hálózat

Továbbította: Helló Sajtó! Üzleti Sajtószolgálat

Ez a sajtóközlemény a következő linken érhető el:

<https://hellosajto.hu/?p=30615>