

Válasz a kérdésfeltevésekre

A testsúly és az energia háztartás szabályozásának kutatása azért kiemelkedő népegészségügyi jelentőségű, mert tovább fokozódik az elhízás és a túlsúlyosság előfordulási gyakorisága, ami a következményes krónikus betegségek kialakulását és fennmaradását elősegíti. Az epidémiás nagyságrendű elhízás sújtja a fiatal generációkat is, ami még riasztóbb a felnövekvő és öregedő generációkra nézve is. Kutatásainkban, az utóbbi évtizedben, előtérbe került a táplálkozás hatásának vizsgálata a fejlődő anyagcserére, annak neuroendokrin szabályozására valamint az agy öregedésére. Konceptcionálisan ezek a kutatások segítik az egészségügyi értelemben vett prevenciót, annak előtérbe helyezését. Tesszük ezt azért is, mert hazánkban elsőként képzünk MSc szinten humánkineziológusokat (mozgás-tudósokat) a Semmelweis Egyetemen, akiknek elsőrendű távlati feladata a prevenció. A támogatott kutatási periódusban így a táplálkozás mellett a fizikai aktivitás anyagcsere hatásainak vizsgálata is helyet kapott. A táplálkozás és a fizikai aktivitás egymásra hatásának koncepciója újkeletű, és jelentős helyet kapott a támogatott kutatásokban az elmúlt 3 és fél évben.

1) *A zsírsavak fejlődéstani hatása az anyagcserére felnőtt és idős korban*

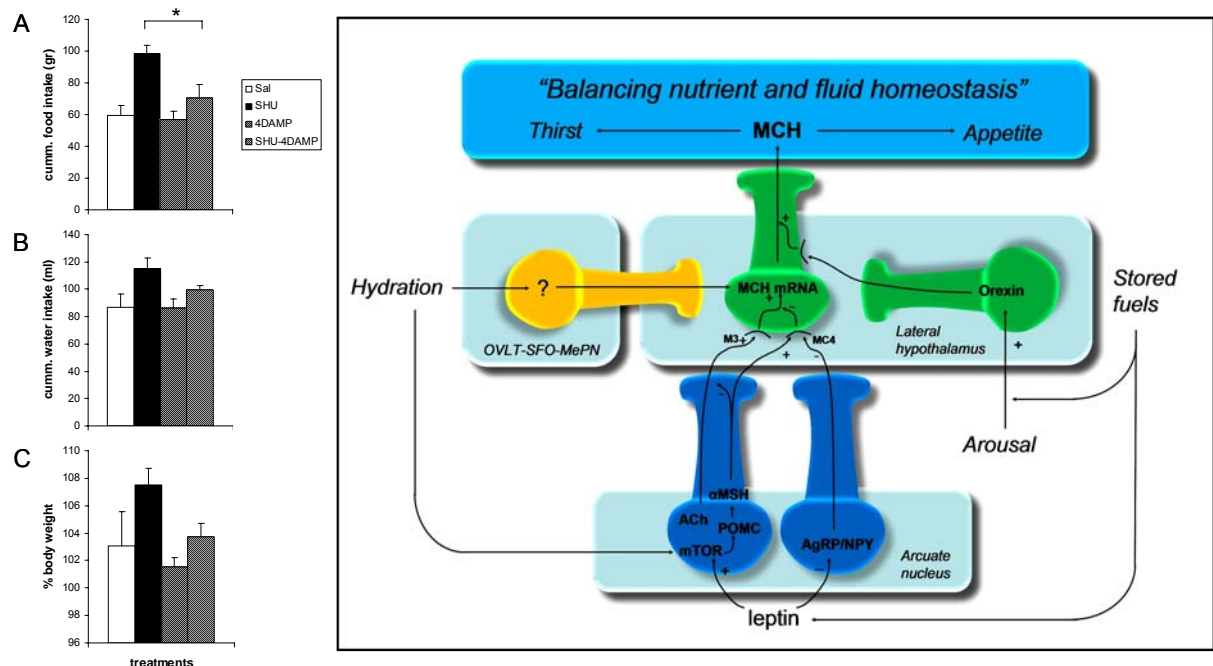
1.1. A pályázat vizsgált témájának gyakorlati jelentősége kiterjed az elhízás patogenezisének, ezen belül a különböző obezitogén és antiobezitogén környezeti hatásoknak a kutatására az egyedfejlődés során. Számos kísérletet végeztünk a többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA-k) metabolikus programozó hatásának bizonyítására az egyedfejlődés során Harland-Wistar patkányokban magzati és korai posztnatális korban történt kezelések segítségével. Kiemelendő, hogy a mérsékelt PUFA hiány, döntően az n-3-as és kisebb mértékben az n-6-os többszörösen telítetlen zsírsavak hiánya, olyan kórélettani hatásokat produkál, ami a gyermekkori elhízás állatkísérletes modelljének is megfelel. Felnőttkorban ezen állatok inzulin rezisztenciát és csökkent glukóz toleranciát mutatnak, testsúlyuk fokozódik és főleg az intraabdominális zsírdepó nagysága nő a többi zsírdepó növekedésével összehasonlítva. Továbbá csökken a leptin hypothalamikus hatékonysága, mivel a leptin az előkezelt állatokban nem csökkenti a táplálék felvételt mérsékelt éhezés után. Változások figyelhetők meg az alkohol preferenciában is, ami felveti az endokannabinoidok és receptoraik jelentőségét (ez utóbbi megfigyelés tovább-vizsgálata folyamatban van). További fontos megfigyelés, hogy a PUFA hiányos táplálás mellett csökkent az élettartam.

1.2. Ezzel ellentétesen, a fokozott n-3 PUFA bevitel {halolaj dús táplálék adása a terhes és szoptató anyának, azaz dokozahexaénsav (DHA) és eikozapentaénsav (EPA) szuplementáció} csökkenti a testsúlyt a fejlődés során és felnőttkorban patkányokban, a vér lipid-profilát optimálisan változtatja meg (jelentősen csökken a triglicerid frakció és kisebb mértékben, de szignifikánsan nő a HDL frakció), csökkenti az alap vércukor szintet (posztprandiális vércukor szint), ami még 28 hónapos patkányban is kimutatható. Iv. glukóz tolerancia tesztben kimutattuk, hogy az inzulin szint emelkedése jelentősen mérsékeltebb, mint a kontroll állatokon, tehát fokozott az inzulin érzékenység. Ezen túlmenően a PUFA szuplementáció fokozza a kognitív teljesítményt nemcsak felnőttkorban, de öregkorban is. Az eredményekből több kézirat összeállítása még továbbra is folyamatban van (a jövőben is közlésre kerülnek olyan kéziratok, melyekben a jelen OTKA támogatás szerepel), és eddig számos nemzetközi konferencián szerepeltünk már bemutatásukkal.

2) *Hypothalamikus neuropeptid szignalizációs folyamatok kapcsolata a klasszikus (nem peptiderg) neurotranszmitter rendszerekkel (cholinerg neuronokkal)*

2.1. A n. arcuatusban ChAT pozitív sejteket találtunk, ami felvetette annak lehetőségét, hogy valamelyik peptiderg neuron populáció (POMC vagy NPY) kolokalizál ACh-t termelő neurokémiai mechanizmust. VACHT (vezikuláris acetilkolin transzporter) immuncitokémiai festést is végeztünk, mely pozitív eredményt adott, tehát a n. arcuatusban megtalálható ez a transzport fehérje. Közben az Eur J Neurosci (Meister et al. 2006, 24:2731) megjelent az a cikk, melynek lényege megegyezik a munkatervünkbe leírtakkal (a pályázat beadása e cikk megjelenése előtt történt). Ezek alapján igazoltnak látszik, és jómagunk megerősítettük, hogy a n. arcuatus POMC sejtsíntetizálnak, míg az NPY neuronokban nincs nyoma cholinerg szintézisnek. Számunkra az a lehetőség volt adott ezek után, hogy tisztázzuk (legalábbis részben) a hypothalamikus eredetű cholinerg neuronok funkcióját. Ez utóbbi kutatási vonal első lépéseként M3 receptor antagonistá 4-DAMP-ot (4-diphenylacetoxy-N-methyl-piperidine) infundáltunk a 3-ik agykamrába a hypothalamus szintjén és jelentős változást találtunk a táplálék, de a vízfelvétel mértékében is. A 4-DAMP kezelés jelentősen csökkentette a SHU9119 MC4 receptor antagonistának ic3v adásával előidézett elhízást.

Megalapozott a gyanu, hogy a hypothalamikus cholinerg rendszer szerepet játszik a folyadék háztartásban összefüggésben a tápanyag felvétellel és támogatja az orexigén folyamatokat a hypothalamusban. Ezen eredmények közlése folyamatban van, a Behavioral Brain Research folyóirat felkért összefoglalója alapján, lásd: van Dijk és mtsai 2011. E cikkben bemutatott eredmények alapján nemcsak a hypothalamikus neuropeptid vs. cholinerg neurotranszmisszió kölcsönhatását, de a táplálék és vízfelvétel kapcsolt szabályozását is tárgyaljuk és további munkahipotézist állítunk fel, aminek kihatása van a szabályozási folyamatok öregedésének megismerésére (öregedésben ugyanis primér komponens a csökkent vízfelvétel). Az alább bemutatott ábrán bal oldalt látható a 4-DAMP intrahypothalamikus hatása a táplálék és vízfelvételre, míg a jobb oldali ábrán az említett interakciók hypothalamikus elrendeződése.



1. ábra

A bal oldali ábra azt mutatja, hogy a 4-DAMP krónikus i3cv adását követően csökken a táplálék és a vízfelvétel, valamint a testsúly is SHU9119 kezelt elhízott állatokon, ami összevethető az M3 típusú kolinerg receptor gátlásának hatásával az MCH neuronális rendszerre (jobb oldali ábra). A jobb oldali ábra összefoglalja a táplálék és vízfelvétel szabályozásának valószínű kapcsolatát az MCH neuronokon keresztül és az ACh-t szintetizáló POMC neuronok valószínű szerepét a kolinerg-peptiderg interakciókban a hypothalamuson belül. Az ábrák további magyarázatát és a rövidítéseket lásd az eredeti közleményben (van Dijk és mtsai, 2011, Behav Brain Res, nyomdában).

Mivel a kolinerg idegrendszer funkciójának és morfológiájának vizsgálata mintegy 3 évtizedre nyúlik vissza kutatásainkban, megemlíthető egy további összefoglaló közlemény, ami szintén felkért összefoglaló a Behav. Brain Res. folyóirat részére (Nyakas és mtsai. 2011). Ez a közlemény a támogatott időszakon belül született és elsősorban az előagyi kolinerg funkciókra és azok öregedésére koncentrált. Az intrahypothalamikus kolinerg rendszer az MCH neuronokon keresztül szintén hatással van az előagy egy jelentős részére. Ezzel a felvetéssel igazolni próbáljuk, hogy miért került sor az intrahypothalamikus kolinerg szabályozási folyamatok követésére, egyszerűen azért, mert a bazális előagyi kolinerg neuronális hálózatok anatómiai kapcsolata kiterjed a hypothalamusra is, és az intra- és extrahypothalamikus kolinerg rendszerek működésének kapcsolódásáról ígéretes funkcionális kutatások várhatók.

2.2. A támogatott téma célul tűzte ki a pszichés stress és a táplálkozás - anyagcsere szabályozásának kapcsolatát (kölcsönhatását) is, ami nyilvánvalóan extrahypothalamikus struktúrákat is involvál és közelebb visz bennünket a táplálkozás megerősítő hatásának előagyi vizsgálatához, melyben az MCH

neuronok szerepe kitérítetett. Ismételt szociális vereség patkányokban átmeneti zsírdús táplálék szelekciót eredményez, de hosszabb távon glukóz toleranciát és inzulin érzékenység csökkenést is generál. Ezen patkányokban vizsgáltuk a MCH neuronok funkcionális anatómiai állapotát úgy, hogy a fő projekciós pálya (MFB) által beidegzett bazolaterális elülső hypothalamikus régióban mértük az MCH pozitív rostdenzitást. A kapott eredmények további megerősítésre szorulnak és további mérésekre várnak, így jelenleg nem tudunk még felmutatni közleményt ebben a fontos témában. A táplálkozás – anyagcsere – pszichokognitív teljesítmény hármassá változatlanul az érdeklődésünk középpontjában van és ebben a témában, eredetileg nem tervezett, eredményt is szolgáltatunk (Jónás és mtsai, 2010, *Physiol. Behav.*). Eszerint, a fokozott fizikai aktivitás alapján szelektált egerek, melyek anyagcsereje fokozott és rezisztensek a diéta indukálta elhízással szemben fokozott félelemmel reagáltak új környezetben (fokozott anxiétás) és csökkent a reverz tanulási képességük (hippocampális gátlás), míg fokozott rutin mozgási mintázatokat produkáltak útvessző tesztben. A kapott kép komplex, tisztázni kell azt, hogy mi a szerepe a megváltozott táplálkozásnak és anyagcserejének és mi a szerepe a fokozott mozgásigénynek. Jónás és mtsai eredményei (2 megjelent közlemény) azt mutatják, hogy a fokozott epigenetikailag rögzült fizikai aktivitás jótékony hatással van az anyagcserejére (és nagy valószínűséggel a zsírdús táplálék által előidézett anyagcsere patológiákra), de a motiváció/megerősítés magatartási folyamatokat komplex módon befolyásolja.

2.3. A tápanyag felvétel extrahypothalamikus központi idegrendszeri szabályozásában a hypothalamikus MCH neuronok kitérítetett szerepe ismert. E peptid jelentősége a jutalmazás pszichés megélésében is feltételezhető. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) modellen kimutattuk, hogy míg a DA-erg jutalmazó rendszer működése csökken, amiben részt vesz a n. accumbens DA-erg beidegzésének csökkenése, az MCH rostdenzitás nő ugyanezen mezolimbikus struktúrában. Eltolódás figyelhető meg tehát a jutalmazó rendszerek között, és nem véletlen, hogy elhízás is kialakulhat az ADHD-ban. E vizsgálatok részét képezik annak a törekvésnek, hogy feltárjuk a hypothalamikus neuropeptidok részéről a táplálkozás hypothalamikus és extrahypothalamikus szabályozásának az adaptációs magatartásra vonatkozó kapcsolatát. A motiváció – megerősítés – hozzászokás témakörben a kutatások folynak, mert az elhízás is magyarázható addiktív alapon, és a túlzott fizikai aktivitás is kiválthat addikciót.

3) *A fokozott fizikai aktivitás hatása az anyagcserejére és a testsúly szabályozására*

3.1. A környezeti hatások mellett (pl. zsírdús táplálkozás) az öröklött tényezők is felmerülnek a táplálék felvétel és a kapcsolt anyagcsere szabályozásában. Ebből a szempontból is végeztünk kísérleteket, melyek kapcsolhatók a vizsgált témához és mindenképpen van gyakorlati kihatásuk. Számunkra érdekes és a kutatások szempontjából fontos a fizikai aktivitás az energia háztartásra és a táplálkozás hormonális-neuroendokrin szabályozására kifejtett hatása (kapcsolódik az országban egyedülálló mozgástudományi MSc képzésünkhöz, ahogy ez fenn említésre került). A végzett kísérletek lényege: a fokozott aktivitás alapján legalább 40 generáción át szelektált egerek rezisztensek a zsírdús táplálék obezitogén hatásával szemben, magas a vér adiponektin szintje és alacsony az inzulin és a leptin szint. Tehát felismerhető és nyomon követhető az az anyagcsere és hormonális háttér, ami véd a diéta indukálta obezitás (diet-induced obesity, DIO) ellen. Az aktivitás alapján szelektált egerek preferálják a zsírdús táplálást, de ennek ellenére nem híznak el, sőt csökken a testsúlyuk.