

Mikotoxinok által kiváltott neuronális aktiváció, és ezek viselkedési hatásai

Dr. Dobolyi Árpád

ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék,
Molekuláris és Rendszer Neurobiológiai Kutatócsoport



NVKP pályázat, 2020. november 18.

Célkitűzések

Kiemelt jelentőségű, a pályázat egészében is vizsgált mikotoxinok, *Fumonizin B1 (B1)*, *Deoxynivalenol (DON)*, és *Zearaleon (ZEA)* agyi hatásainak vizsgálata rágcsálókban in vivo

1. Feltérképezni a mikotoxinok által aktivált neuronok elhelyezkedését és típusát

- Agyi aktiváció térképezése c-fos technika segítségével mikotoxin injekció után 2 órával
- Az aktiválódó sejtek neurokémiai azonosítása dupla immunhisztokémia alkalmazásával

2. Meghatározni akut és krónikus mikotoxin kezelés hatását rágcsálók viselkedési aktivitására

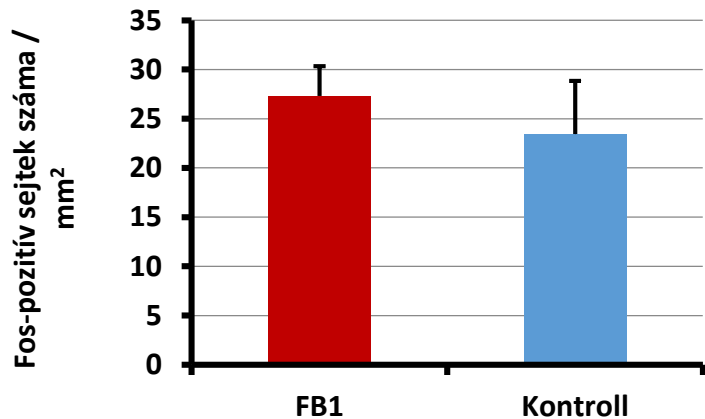
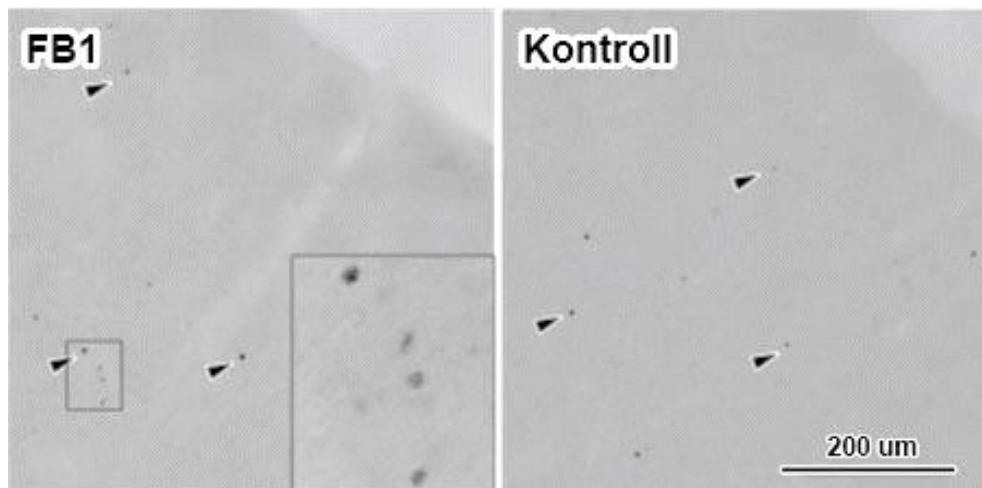
- Nyílt aréna teszt, emelt keresztpalló teszt, kényszerített úszás teszt

3. Az aktivitási eredmények alapján külön megvizsgálni a Deoxynivalenol szerepét patkányok jutalom-vezérelt viselkedésére (táplálékfelvétel, anyai viselkedés)

- Táplálékfelvétel mérése
- Anyai viselkedés vizsgálata

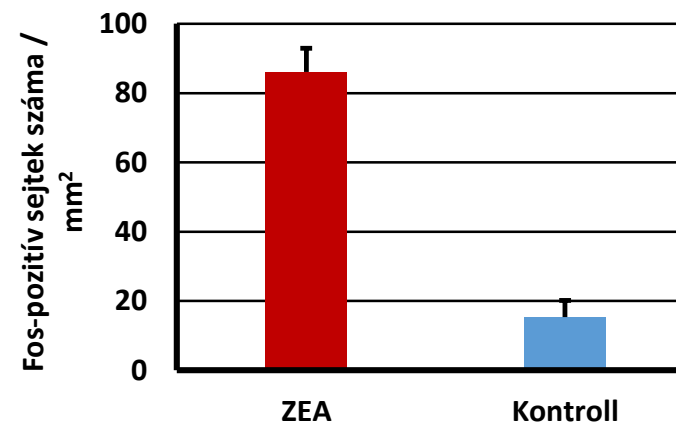
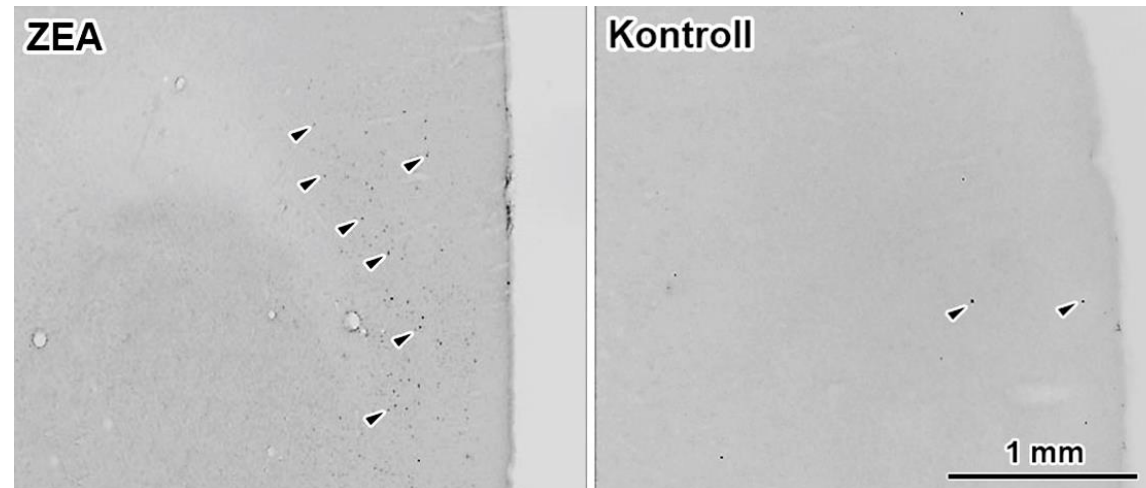
A Fumonisin B1 (7,5 mg/ttkg) nem okoz neuronális aktivitás változást hím patkányokban

Szomatoszenzoros kéreg

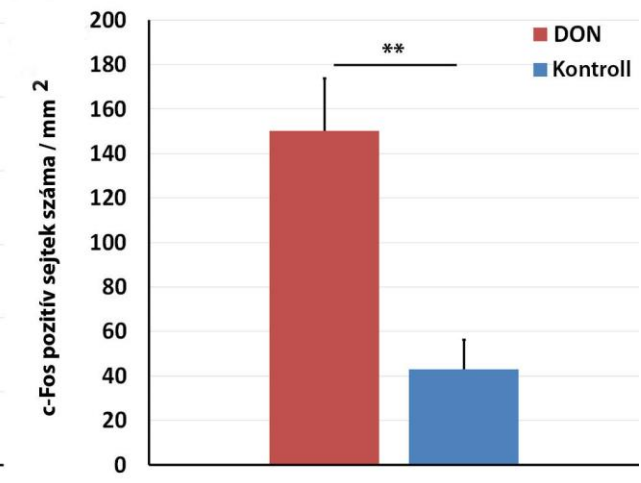
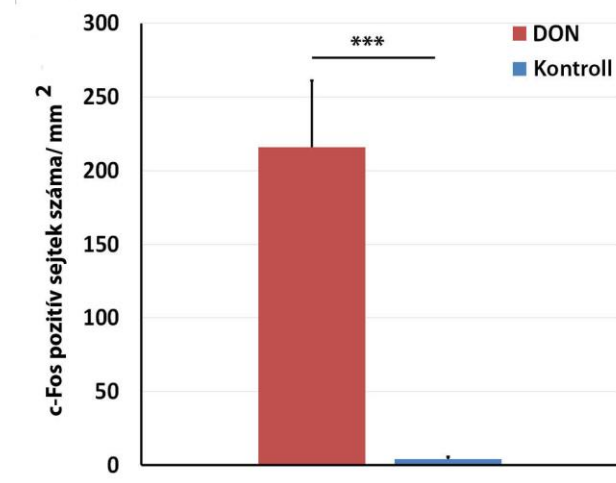
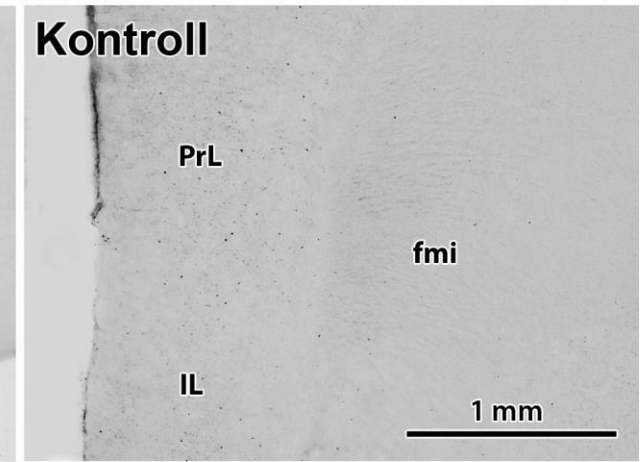
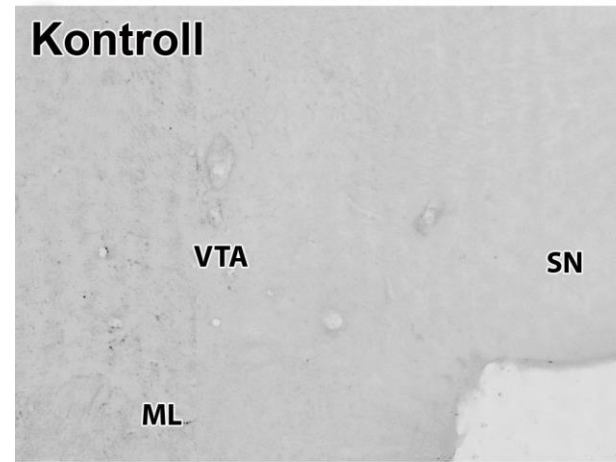
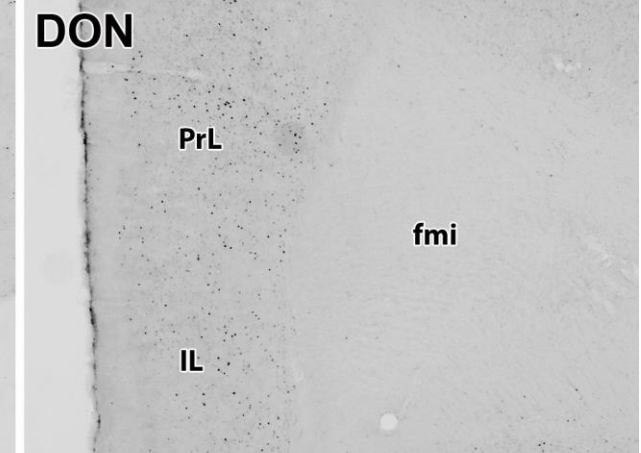
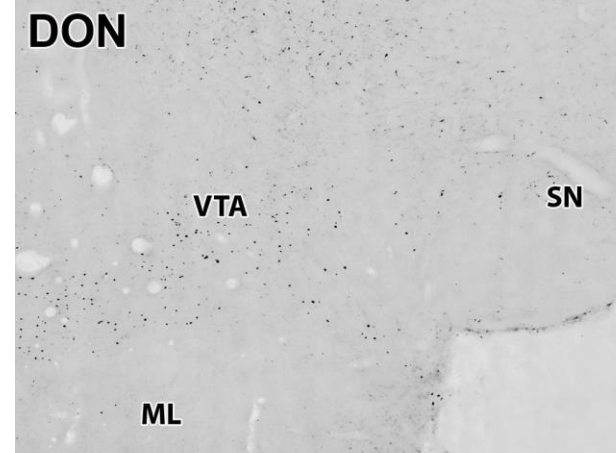
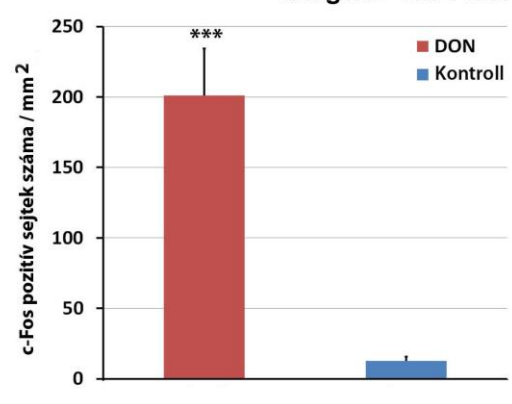
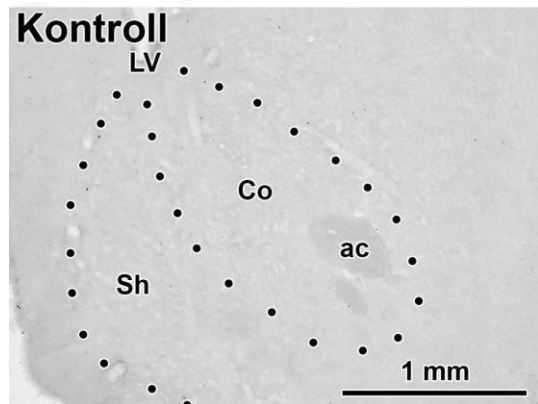
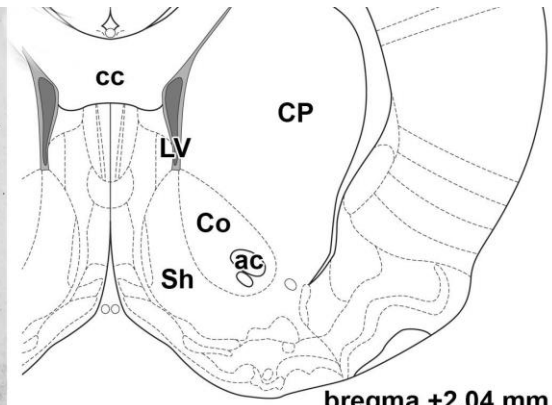
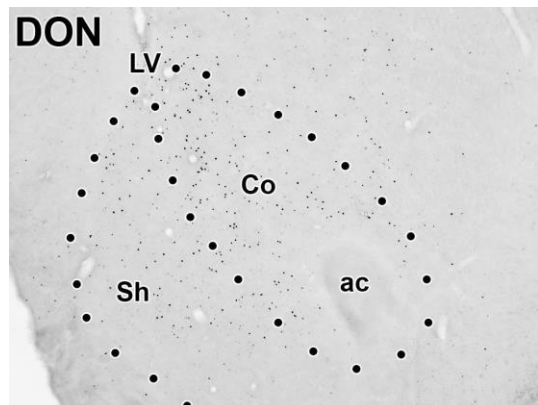


A Zealarenon (5 mg/ttkg) neuronális aktivitás változást okoz a medialis prefrontális kéregben

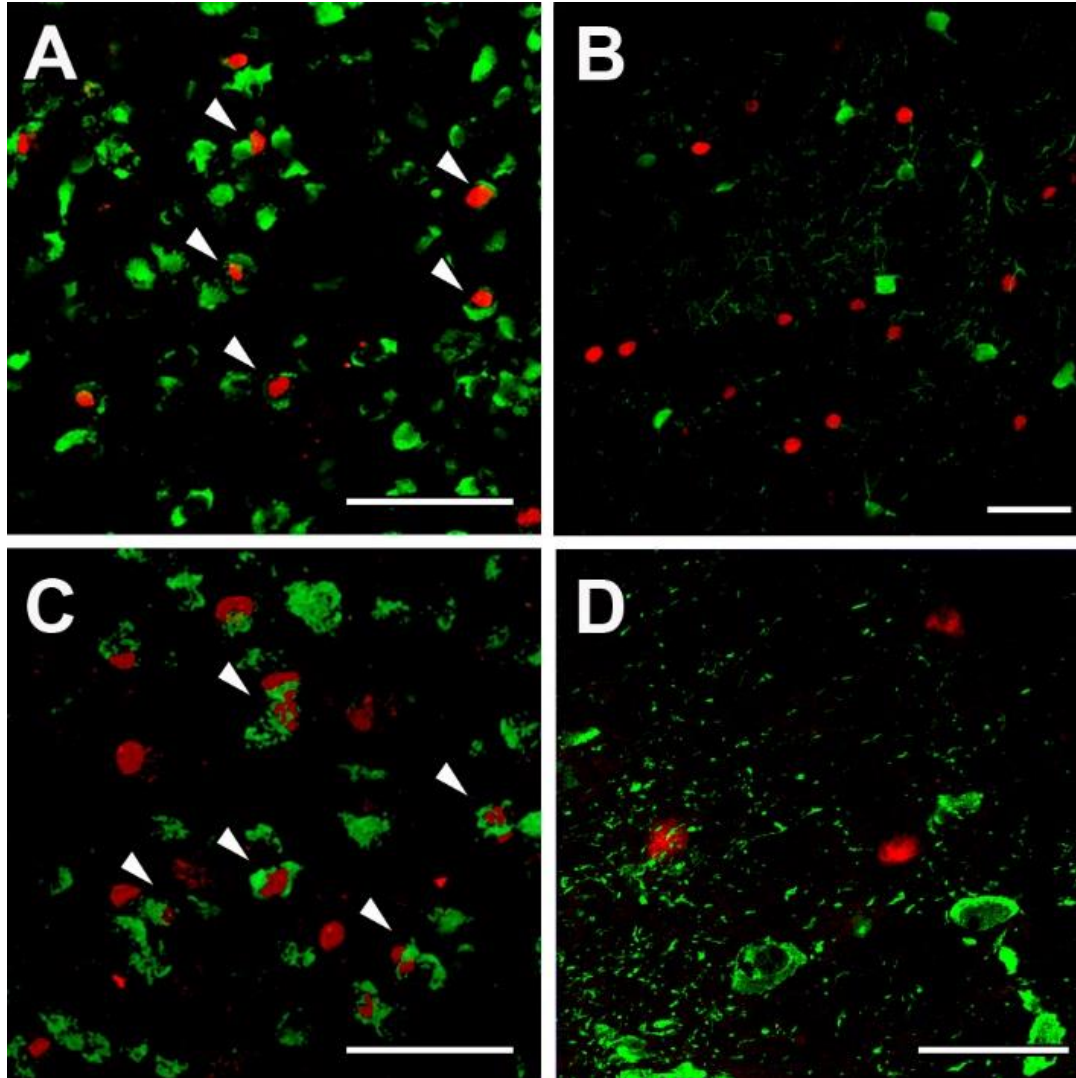
Medialis prefrontális kéreg



Deoxynivalenol (1 mg/ttkg) neuronális aktivitás okoz az Accumbens mag (Core-Co és Shell-Sh), a Ventralis tegmentalis area (VTA) és a Medialis prefrontális kéreg (PrL + IL) területén



A DON aktiválta neuronak neurokémiai karakterizációja: GABAerg (gátló) neuronok, melyek parvalbumint és dopamint viszont nem tartalmaznak



A: GABAerg (zöld) és c-Fos pozitív (piros) sejtek az accumbens magban.

B: Parvalbumin (zöld) és c-Fos pozitív (piros) sejtek az accumbens magban.

C: GABAerg (zöld) és c-Fos pozitív (piros) sejtek a ventralis tegmentalis areában.

D: Egy nagy nagítású kép a ventral tegmental areában a TH (zöld) és a c-Fos (piros) sejtekről. (zöld)

A lépték 50 μm az A és a B képen, 25 μm a C és a D képen.

Célkitűzések

Kiemelt jelentőségű, a pályázat egészében is vizsgált mikotoxinok, *Fumonizin B1 (B1)*, *Deoxynivalenol (DON)*, és *Zearaleon (ZEA)* agyi hatásainak vizsgálata rágcsálókban in vivo

1. Feltérképezni a mikotoxinok által aktivált neuronok elhelyezkedését és típusát

- Agyi aktiváció térképezése c-fos technika segítségével mikotoxin injekció után 2 órával
- Az aktiválódó sejtek neurokémiai azonosítása dupla immunhisztokémia alkalmazásával

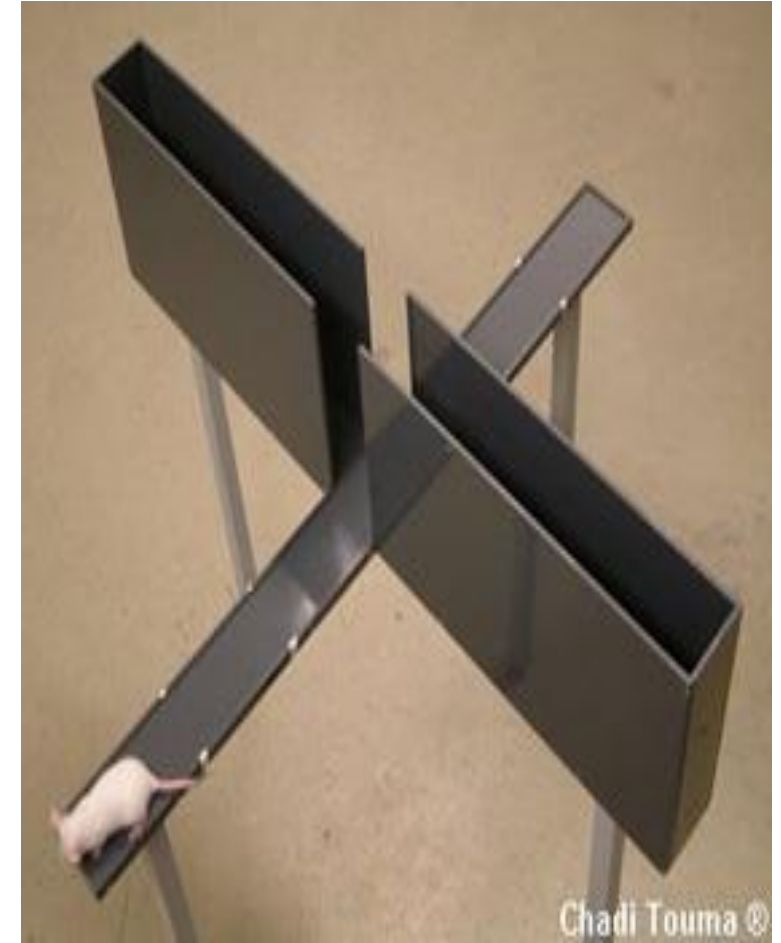
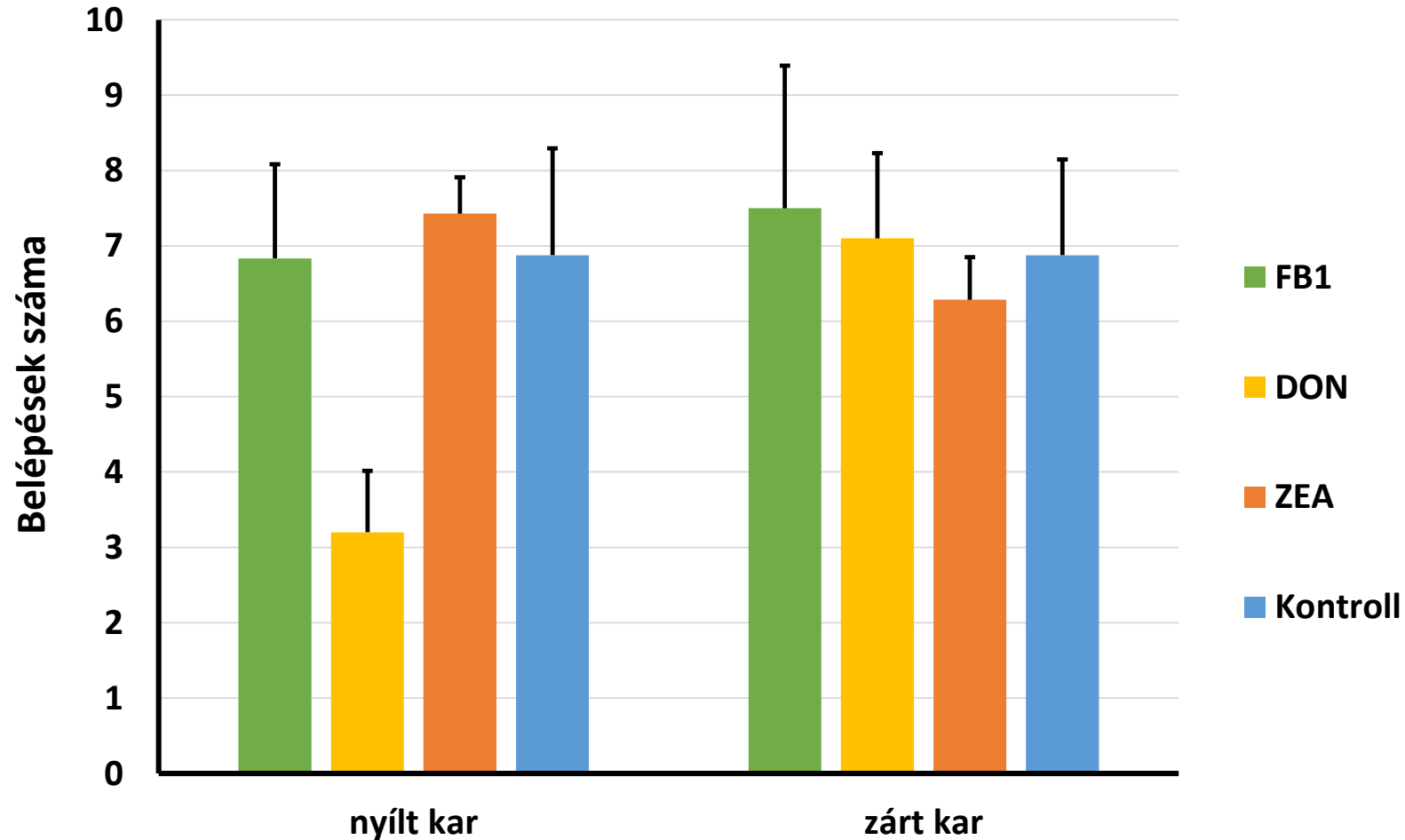
2. Meghatározni akut és krónikus mikotoxin kezelés hatását rágcsálók viselkedési aktivitására

- Nyílt aréna teszt, **emelt keresztpalló teszt, kényszerített úszás teszt**

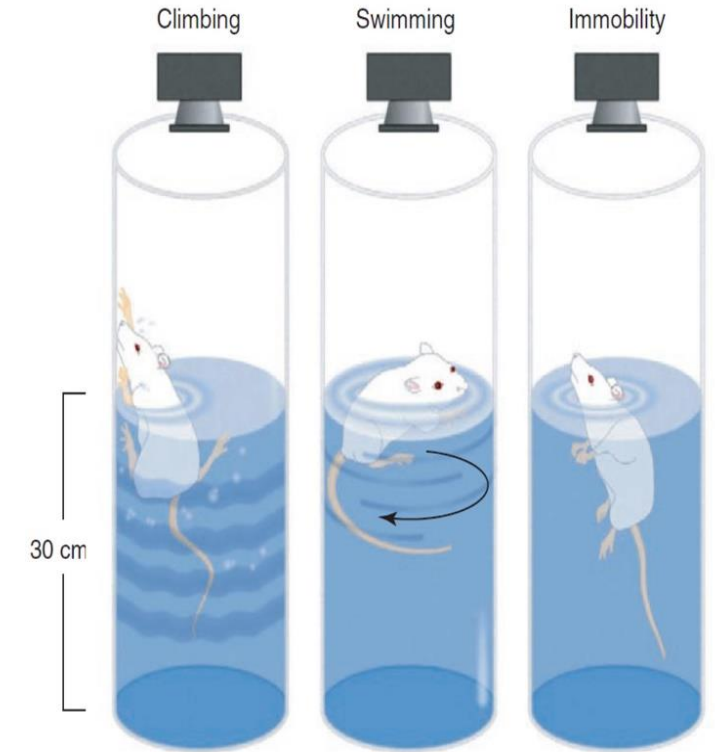
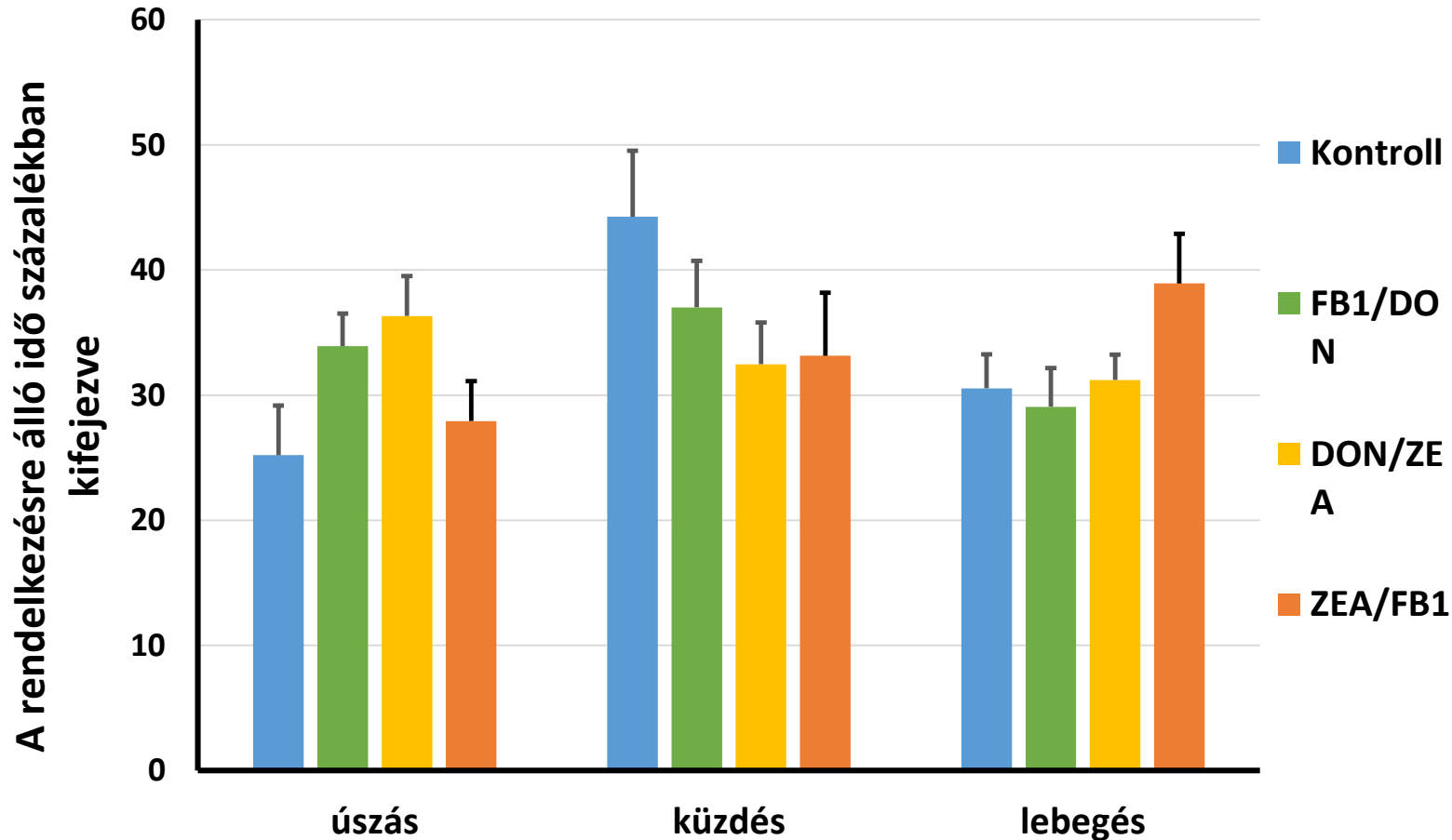
3. Az aktivitási eredmények alapján külön megvizsgálni a Deoxynivalenol szerepét patkányok jutalom-vezérelt viselkedésére (táplálékfelvétel, anyai viselkedés)

- Táplálékfelvétel mérése
- Anyai viselkedés vizsgálata

Emelt keresztpalló tesztben a krónikusan kezelt állatok közül a DON-nal kezelt állatok szorongásszerű viselkedést mutatnak



Erőltetett úszás tesztben a kombinált krónikus kezelést követően a ZEA/FB1 kombinációban kezelt állatok viselkedésében mutatkozott tendenciaszerű változás, ami depresszió-szerű hatásra utal



Célkitűzések

Kiemelt jelentőségű, a pályázat egészében is vizsgált mikotoxinok, *Fumonizin B1 (B1)*, *Deoxynivalenol (DON)*, és *Zearaleon (ZEA)* agyi hatásainak vizsgálata rágcsálókban in vivo

1. Feltérképezni a mikotoxinok által aktivált neuronok elhelyezkedését és típusát

- Agyi aktiváció térképezése c-fos technika segítségével mikotoxin injekció után 2 órával
- Az aktiválódó sejtek neurokémiai azonosítása dupla immunhisztokémia alkalmazásával

2. Meghatározni akut és krónikus mikotoxin kezelés hatását rágcsálók viselkedési aktivitására

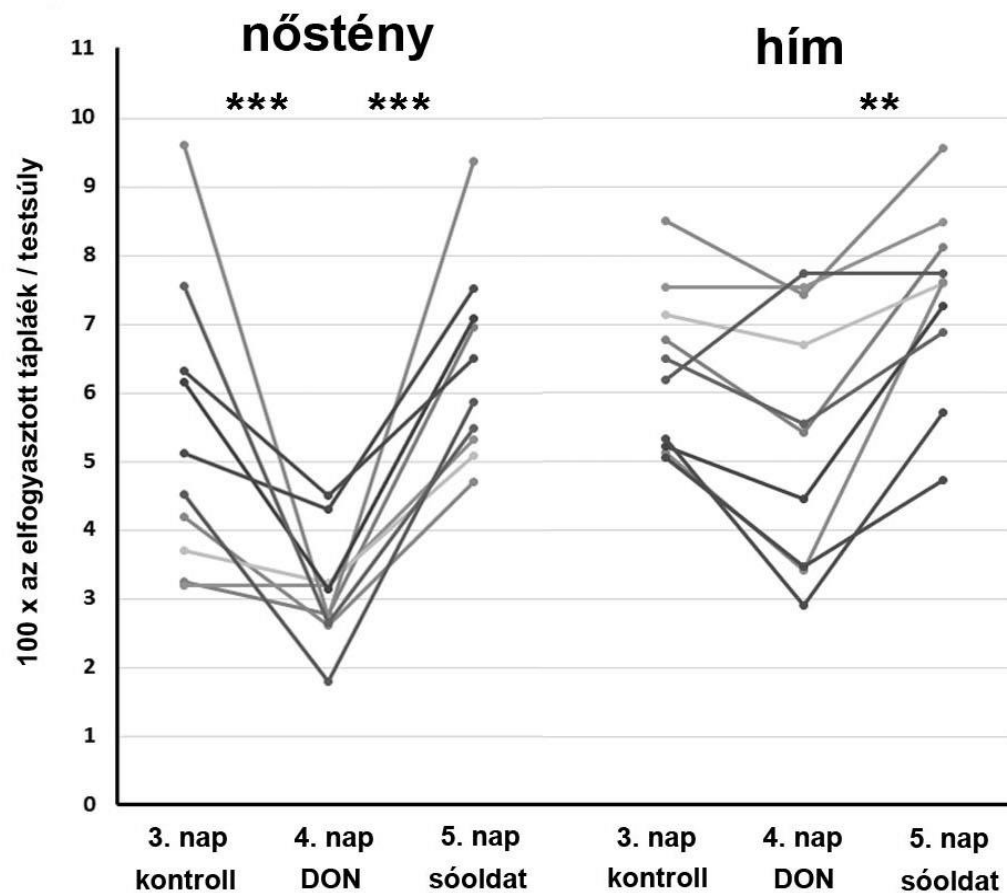
- Nyílt aréna teszt, emelt keresztpalló teszt, kényszerített úszás teszt

3. Az aktivitási eredmények alapján külön megvizsgálni a Deoxynivalenol szerepét patkányok jutalom-vezérelt viselkedésére (táplálékfelvétel, anyai viselkedés)

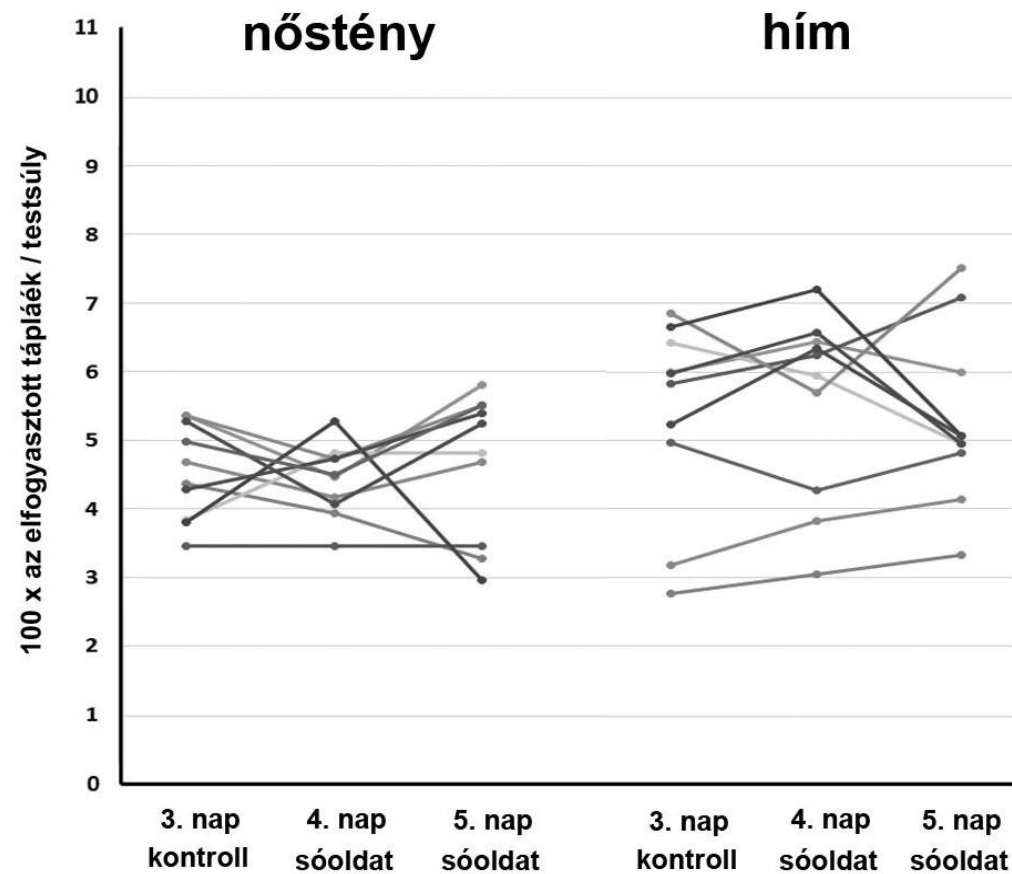
- Táplálékfelvétel mérése
- Anyai viselkedés vizsgálata

Deoxynivalenol kezelést követően csökken az állatok táplálékfelvétele

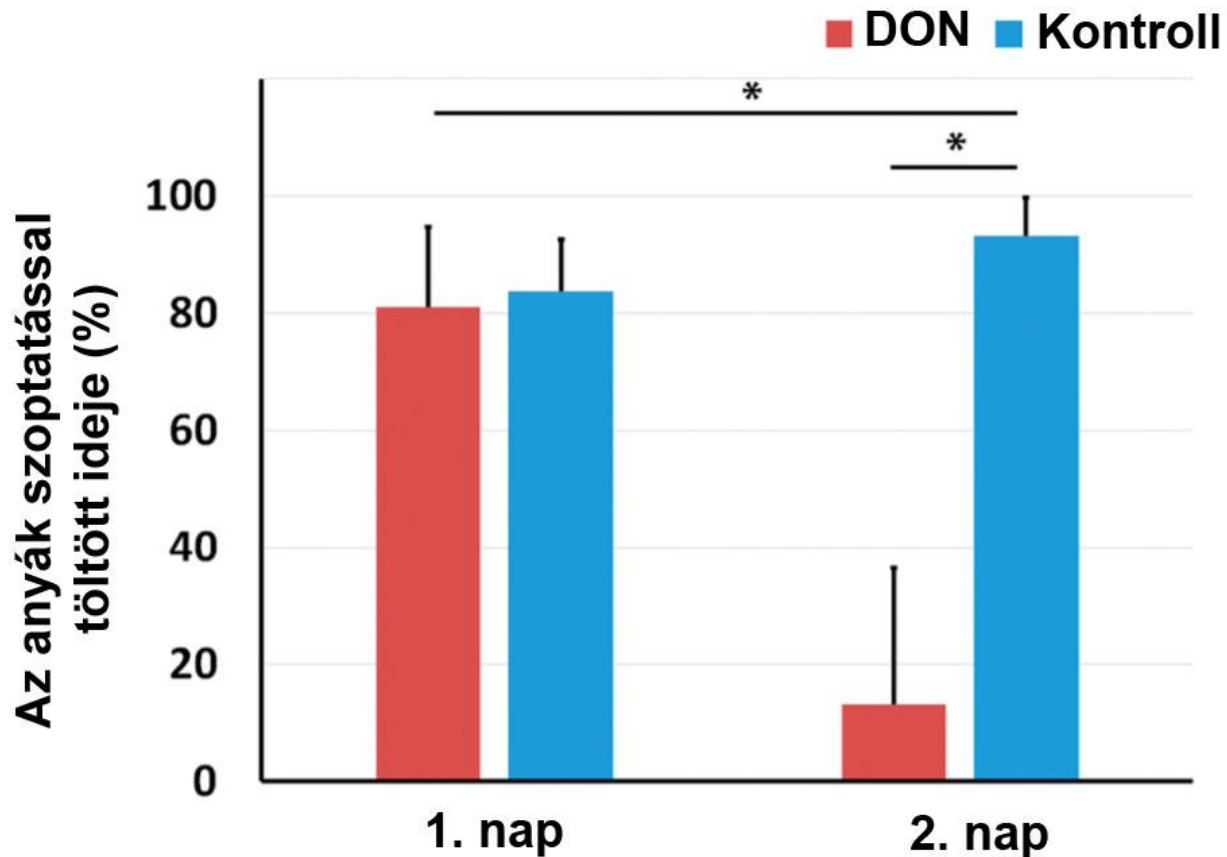
DON kezelés



Sóoldatos kezelés



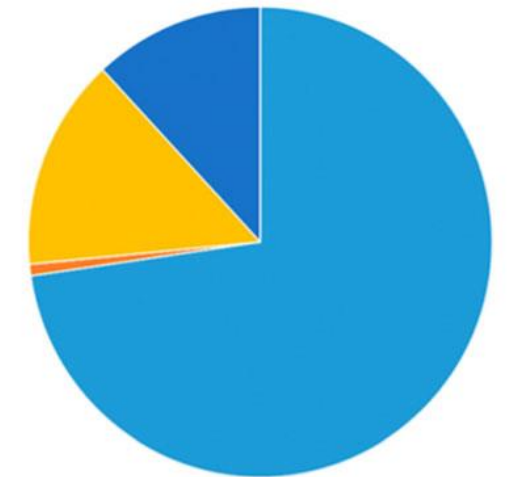
Az akut deoxynivalenol kezelés gátolja az anyák motivációját a kölykök szoptatására



2. nap - só injekció

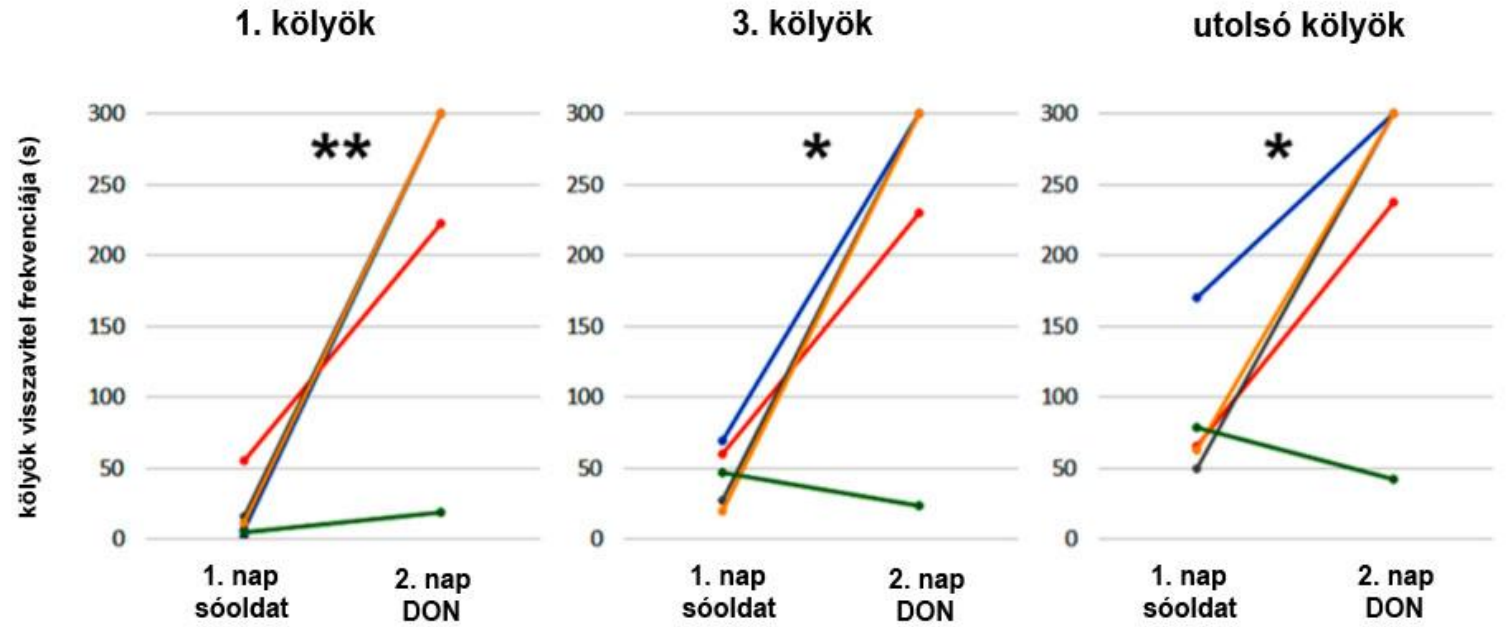


2. nap - DON injekció

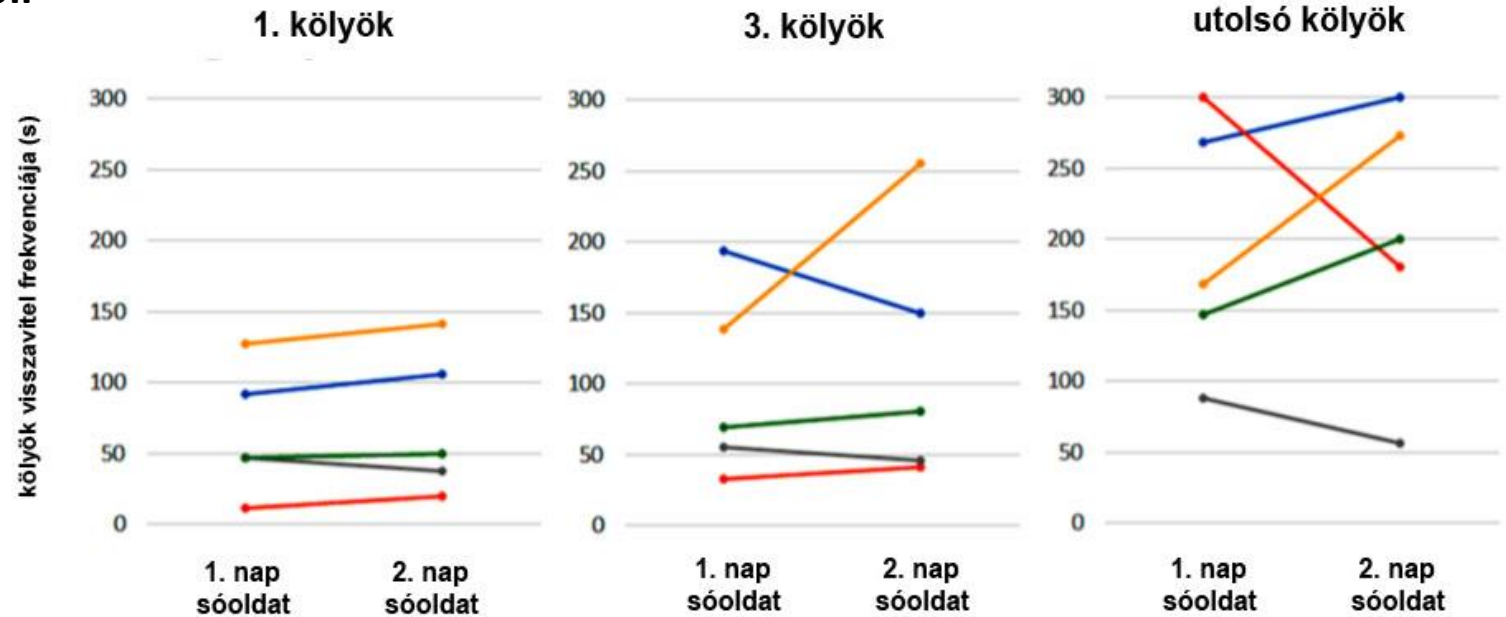


A deoxynivalenol gátolja anyákban a kölyök fészekbe való visszahordási motivációját

DON kezelés



Kontroll



Összefoglalás – mikotoxinos kísérletek

- FB1 nincs hatással a neuronális aktivációra, a szorongás- és depresszió-szerű viselkedésekre.
- A ZEA neuronális aktivitás változást okoz a mediális prefrontális kéregben és hatással lehet a depresszió-szerű viselkedésekre mind önmagában, mind más toxinokkal együtt adagolva.
- A DON neuronális aktivitás változást mutat a jutalom értéklését végző agyterületeken, mely területek GABAerg gátló sejtjeinek működését befolyásolja.
- A DON 1 mg/ttkg-ban gátolja a motivált viselkedéseket, de nem okoz ízaverziót, sem addikciót patkányokban.

KONKLÚZIÓ: A deoxynivalenol hatással van a jutalomfüggő viselkedésekre a mesolimbikus rendszer gátlásán keresztül, míg más toxinoknak jelentős viselkedési hatásait nem mutattuk ki

PUBLIKÁCIÓ: Csikós V, Varró P, Bódi V, Oláh S, Világi I, Dobolyi A. (2020) The mycotoxin deoxynivalenol activates GABAergic neurons in the reward system and inhibits feeding and maternal behaviours. *Arch Toxicol.* 94(9):3297-3313.



NVKP_16-1-2016-0016



AZ NKFI ALAPBÓL
MEGVALÓSULÓ
PROJEKT

AZ INNOVÁCIÓ LENDÜLETE

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatócsoport pályázat teljesítésében résztvevő tagjai:



**Dr. Vitéz-Cservenák
Melinda**
Tud. munkatárs



Oláh Szilvia
PhD hallgató



Csikós-Kiss Vivien
PhD hallgató

Dr. Világi Ildikó, és a konzorcium valamennyi résztvevője