

A DEOXYNIVALENOL MIKOTOXIN RÖVID- ÉS HOSSZÚTÁVÚ IDEGRENDSZERI HATÁSAI PATKÁNYON VIZSGÁLVA



¹Bódi Veronika, ¹Varró Petra, ¹Tóth Attila, ¹Csikós Vivien, ¹Dobolyi Árpád, ²Sebestyén István, ¹Világi Ildikó

¹ELTE, Biológia Intézet, Élettani és Neurobiológiai Tanszék, Budapest, ²Toxi-Coop Zrt, Budapest



Bevezetés

A *Fusarium*-fajok által fertőzött gabonafélék nagymértékű fogyasztásával már számos megbetegedést hoztak összefüggésbe. Ezek hátterében a nem megfelelően termesztett és tárolt haszonnövényekben kimutatható mikotoxinok állnak. A deoxynivalenol (DON), más néven vomitoxin, a táplálékbevitelért és hányásért felelős idegsejtek működését befolyásolja. A toxin feltehetőleg főként sejten belül fejti ki hatását, képes a fehérjeszintézis gátlására és a DNS károsítására is.

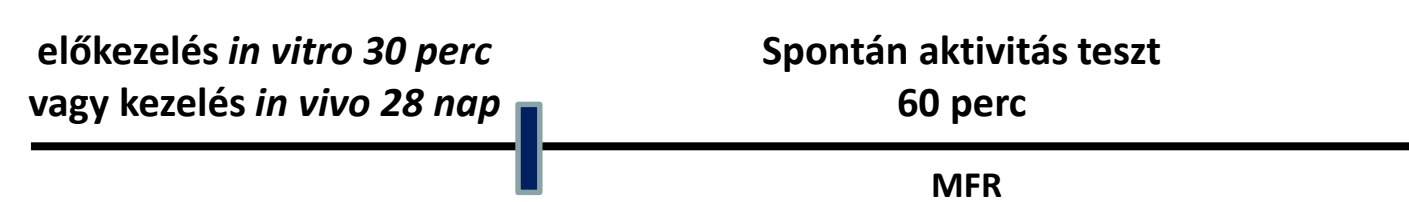
Egyes szerzők szerint az egyszeri, nagy mennyiségben elfogyasztott DON-nal fertőzött gabona okozhat gyomorrontáshoz hasonló tüneteket. Arról azonban kevés információnk van, hogy milyen akut hatásai lehetnek az idegrendszerre. Hosszabb távon a fertőzött gabona fogyasztása pl. az asztrociták funkcióinak megzavarása révén fájdalomra való hiperérzékenységet és a tanulási képességek megváltozását idézheti elő. Ezek nyomán arra kerestük a választ, hogy a krónikus kezeléseknek van-e hatása az idegsejthálózatok működésére.

Ezen kérdések megválaszolására több megközelítést alkalmaztunk.

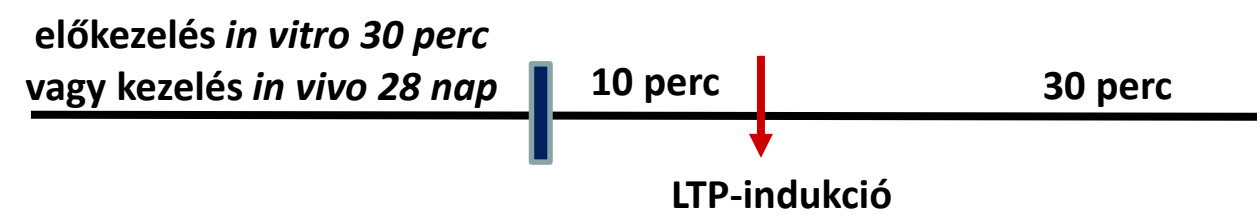
Anyagok és módszerek

Ex vivo elektrofiziológia

- Hím Wistar patkányok (150–250g; n=32 vagy 250–500g; n=24)
- 400 μ m vastag horizontális szeletek
- Előkezelés: *in vitro* 30 percig 10, 50 vagy 100 μ M DON tartalmú ACSF-fel (artificial cerebro-spinal fluid) vagy 28 napon át *in vivo* gyomorszondával napi 20 vagy 200 μ g/ttkg
- Spontán epileptikus aktivitás regisztrálása kérgi szeletben magnéziummentes oldatban (MFR)



- LTP indukálhatóság vizsgálata hippocampális szeletben

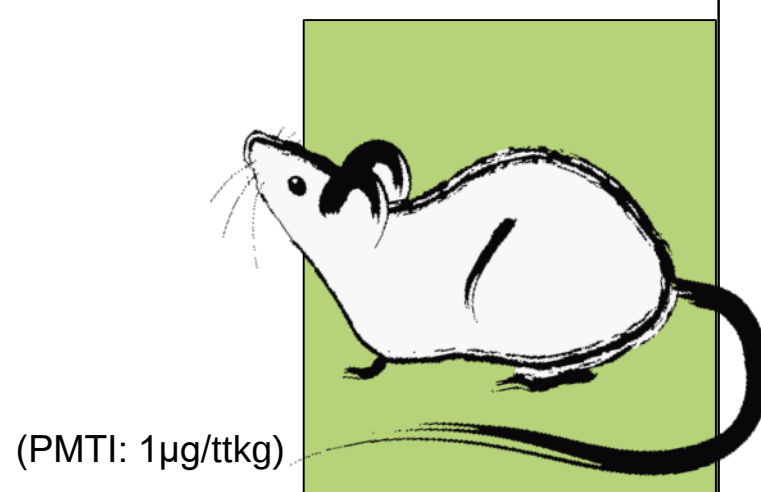


- Statistikai analízis: egyutas ANOVA Student-Newman-Keuls post hoc teszt

* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Immunhisztokémia

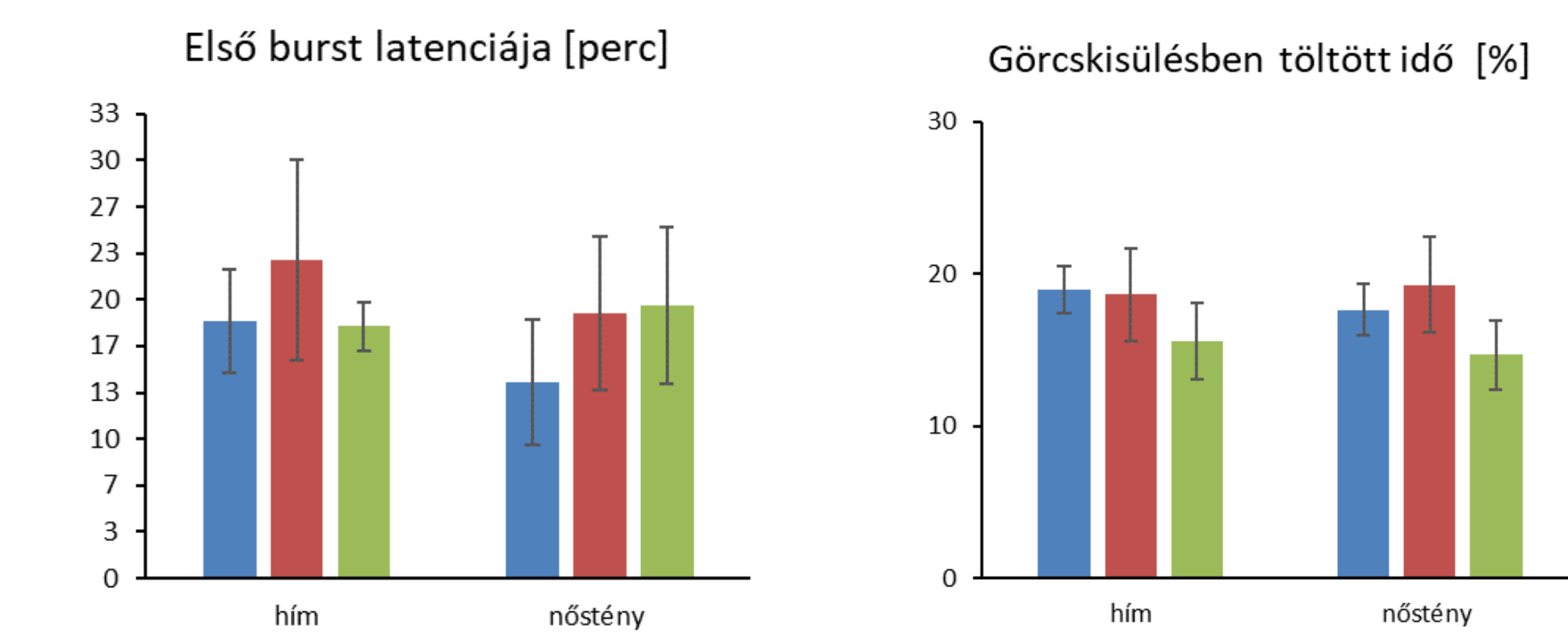
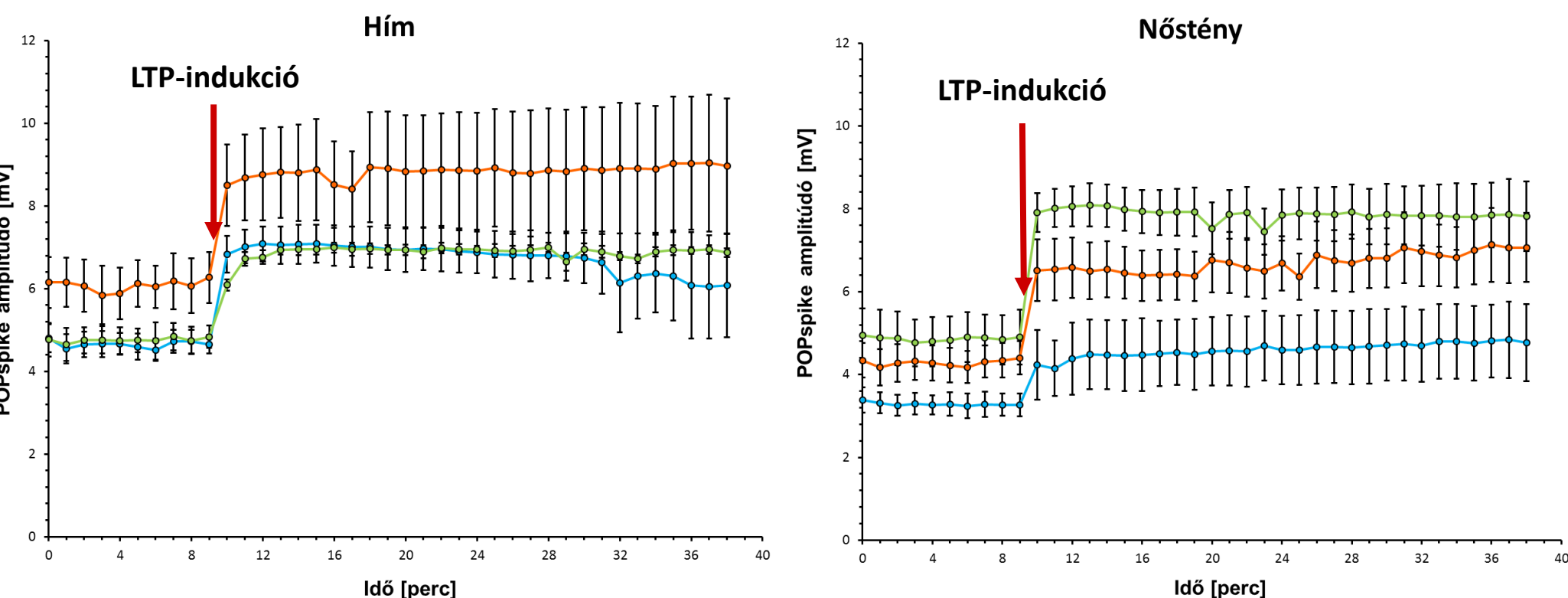
- hím patkányok (310–340 g; n= 14)
- i.p. 1 mg/kg DON vagy fiziológias sóoldatot kaptak
- Két óra múlva transzkardialis perfúziós fixálás
- 50 μ m vastag metszetek az agyból
- immunhisztokémiai festés c-fos aktivitás kimutatásához nikkel-DAB peroxidáz technikával
- 2,12 mm²-nyi területekről fénykép készítése a szomatoszenzoros kéreg, a hippocampus, az arcuatus és accumbens magvak területén.
- A c-fos-pozitív sejtek számolása ImageJ programmal



(PMTI: 1 μ g/ttkg)

Hosszútávú hatások vizsgálata

Ex vivo elektrofiziológia – in vivo előkezelés

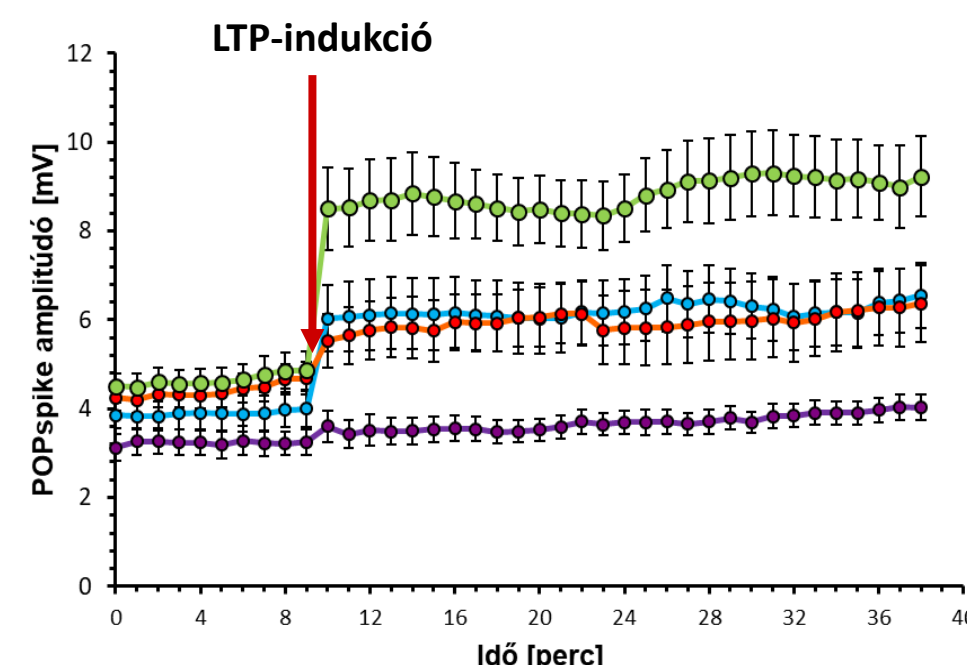


Az agykéregben nem láthatunk szignifikáns eltéréseket a vizsgált paraméterekben.

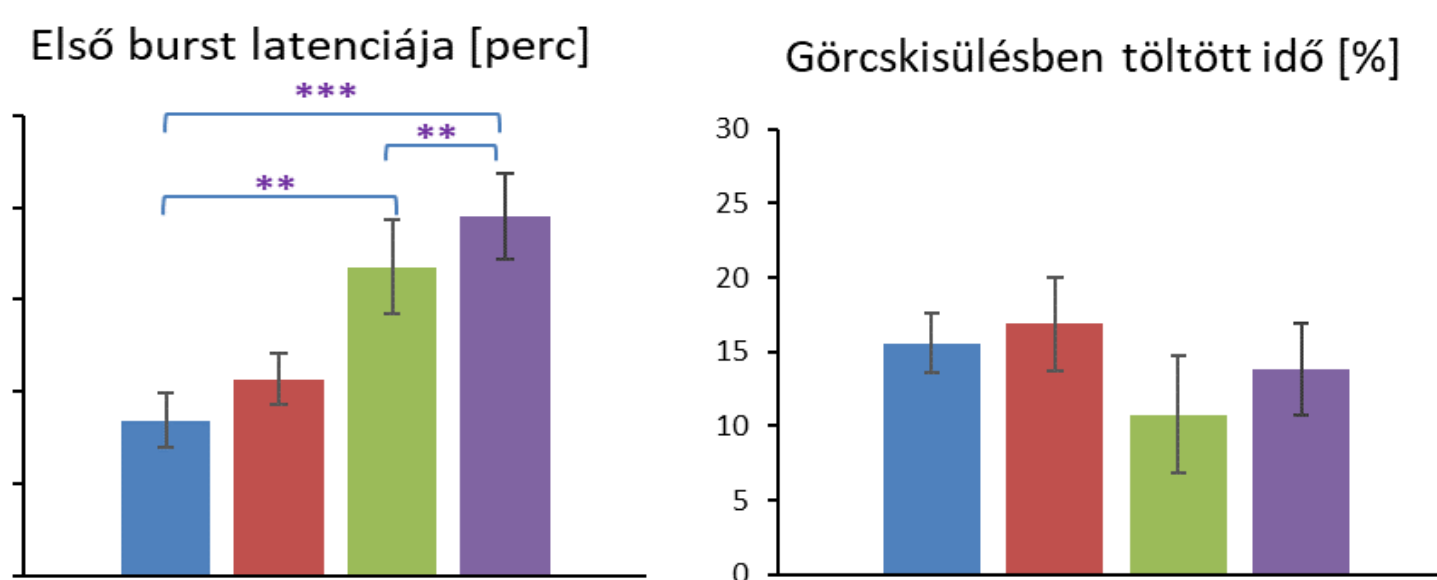
Rövidtávú hatások vizsgálata

Ex vivo elektrofiziológia – in vitro előkezelés

Hippocampus

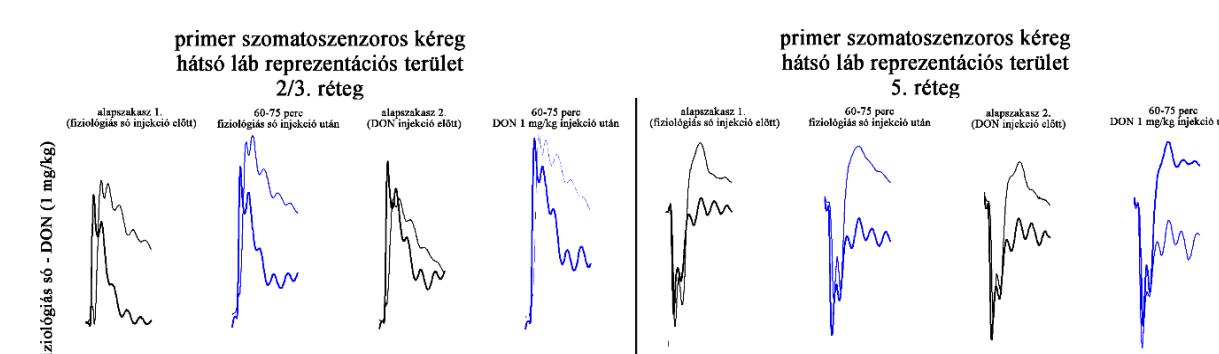
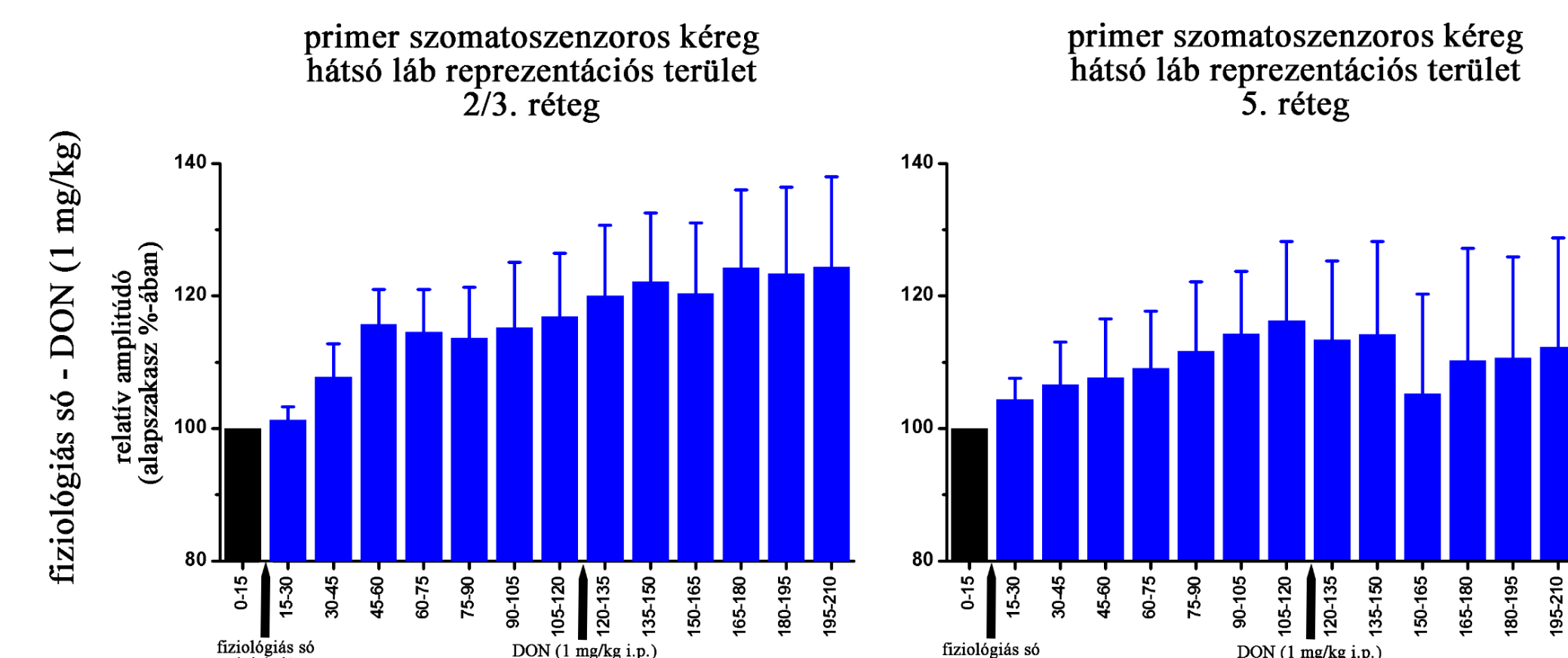


Entorhinális kéreg



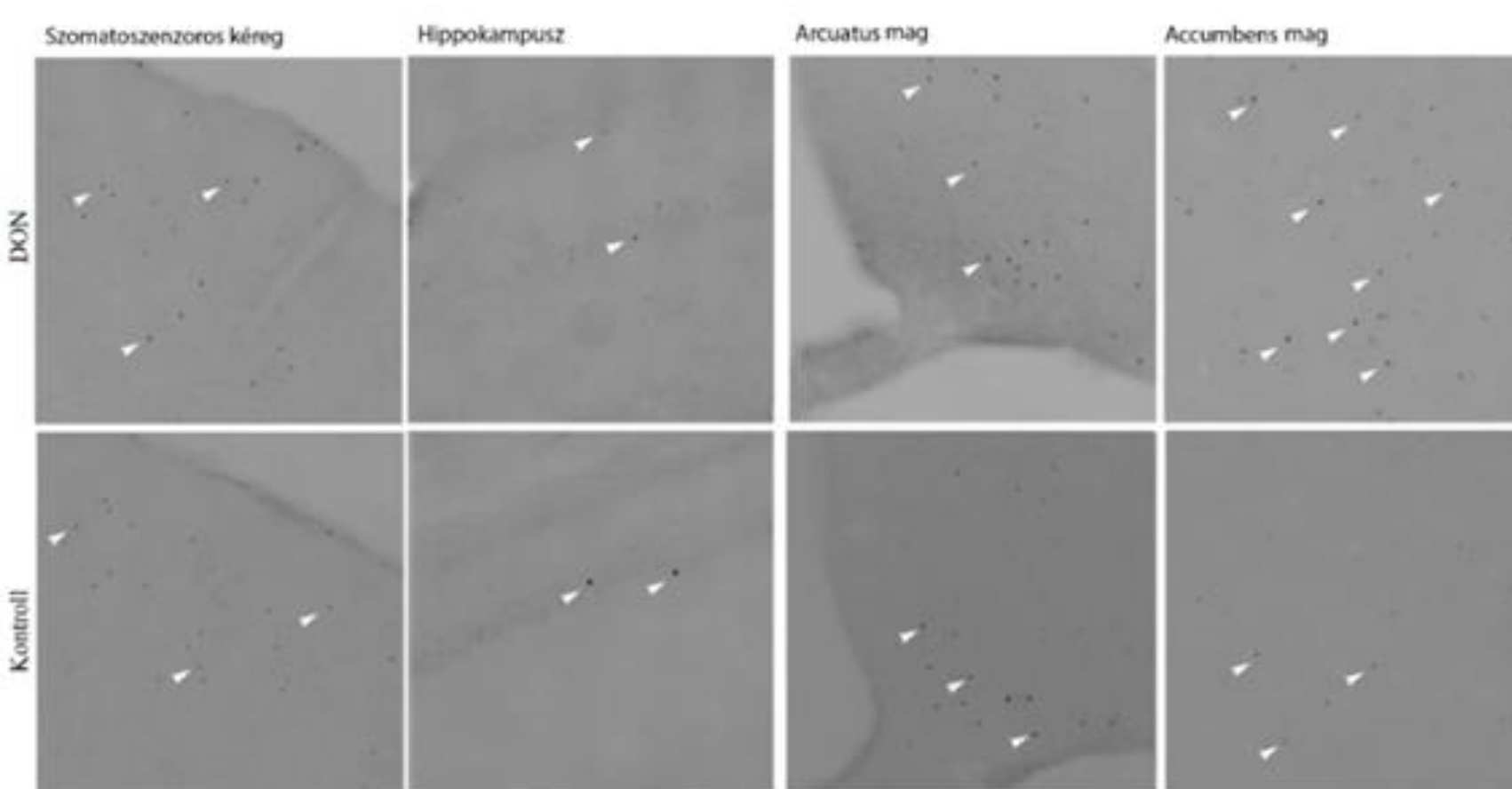
A hippocampusban nagy koncentrációjú DON-előkezelés hatására kisebb amplitúdójú populációs spike-ok válthatók ki a kontroll csoporthoz viszonyítva, melyek LTP hatására sem növekednek tovább.

In vivo elektrofiziológia

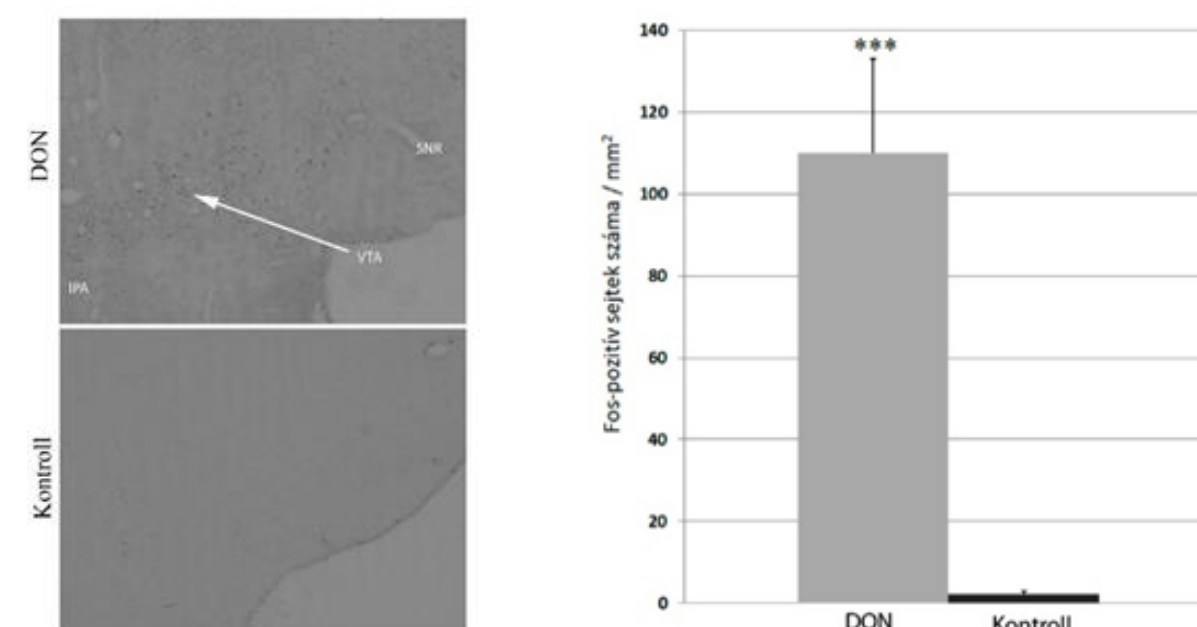


Az altatott állatok kezelésével az injekció beadása után 90 percen keresztül történő monitorozás alatt változást nem tapasztaltunk. A kiváltott potenciálok paramétereinek értékeiben látott kismértékű ingadozások annak tulajdoníthatóak, hogy az altatás mélysége időben folyamatosan változik.

Immunhisztokémia



Az accumbens mag területén DON hatására bekövetkező nagy sejtaktiváció miatt megvizsgáltuk a ventralis tegmentalis area területét is, mivel a nucleus accumbens fő bemenete a mezolimbikus pályán keresztül érkezik a területre.



A ventralis tegmentalis area területén is jelentős c-Fos aktivációt láttunk DON beadását követően. Mivel a dopaminerg sejtek innen vetülnek az accumbens magba, így összefüggés állhat fenn az agy jutalmazó rendszerével is.

Megvitatás

Az *in vitro* kezeléssel történt kísérletek arra engednek következtetni, hogy a közvetlenül agyszeletbe bejutó toxin dóziszfüggően megváltoztatja az idegsejt-hálózatok működését a hippocampusban és az entorhinális kéregben.

A szövettani vizsgálatok eredményei szerint a DON szelektíven tudja aktiválni a mezolimbikus és mezkortikális dopaminerg rendszer idegsejtjeit, ezzel a jutalmazó rendszer működését is befolyásolni képes, a kokainhoz és antidepresszánsokhoz hasonló hatást alakítva ki.

A szomatoszenzoros kéreg működését viszont a toxin nem, vagy legalábbis 90 perc alatt nem befolyásolja, esetleg ide nem jut át a vér-agy gáton megfelelő koncentrációban.

A 28 napos kezelés viszont legalábbis a hippocampus esetében elegendőnek tűnik ahhoz, hogy ez megtörténjen, és működésbeli változásokat tapasztaljunk az idegsejthálózatok szintjén is.