

A 90-es évek második felében megállapítottuk, hogy a fotoreceptorok eloszlása az emlősökben dorzo-ventrális polarizációt mutat, felfedeztük, hogy az emlősök csapjai egyidejűleg kétféle látópigmentet is tartalmazhatnak a retina egyes területein és/vagy a fotoreceptorok differenciálódása alatt. Leírtuk, hogy a csapok fejlődése során alapértelmezés szerint először a rövidhullám-érzékeny (kék) látópigment jelenik meg, majd átmeneti koexpresszió után ezekből a csapokból transzdifferenciáció révén alakulnak ki a középhullám-érzékeny (zöld) pigmentet termelő csapok. Ez az átalakulás kísérleti körülmények között gátolható és kóros állapotokban gátlódik is, miáltal az alapértelmezés szerint elsődlegesen kialakuló csapok száma aránytalanul megnő a később megjelenő típus rovására. Kimutattuk, hogy hereditár retinális degenerációk során nemcsak a csapok fejlődésében támad zavar, hanem a retina morfológiai képe is megváltozik, gyűrődések alakulnak ki rajta. Ilyen struktúrák egyes denevér fajok retinájában és a fejlődő corpus pinealéban normálisan is előfordulnak.

Az ismertetett kutatási eredmények alapján jelen pályázat végrehajtása során a következő kérdésekre kívánunk választ kapni. Mennyire általános a különféle spektrális érzékenyséű csapok aszimmetrikus eloszlása és a kétféle pigmentet tartalmazó kettős csapok előfordulása az emlősök a retinában? A heterogén eloszlás, illetve a látópigment koexpresszió élettani szempontból rendelkezik-e valamilyen meghatározható funkcióval, jelent-e esetleg valamilyen szelekciós előnyt? Vagy inkább a megfigyelt jelenségek olyan fejlődésbiológiai folyamatok nyomai, amelyek kizárólag a differenciálódás egyes stádiumait képviselik, és mindössze maradványként lelhetők fel egyes fajokban? Lehetnek-e a felnőtt látószervben előforduló kettős csapok valamiféle retinális regeneráció, csap-újdonképződés jelei? Felmerült annak a lehetősége is, hogy összejtekéről van szó. A különféle csapok retinális előfordulási arányai milyen összefüggést mutatnak az adott faj életmódjával (nappali, éjszakai, illetve krepuszkuláris aktivitás)?

A gerincesek pineális szervei (corpus pineale, parapineális szerv, homlokszem, fejtetőszem) a nem-vizuális (denzitométer-szerű) fényérzékelésben játszanak szerepet. Megállapítottuk, hogy e szervek látósejtjei halakban, kétéltűekben és hüllőkben több típusra oszthatók és különböző spektrális érzékenyséű opszinokat tartalmaznak. Opszin immunreaktív pinealocytaakat madarakban és emlősökben is kimutattunk, egyes sejtekben a fényérzékelésben szintén részt vevő chryptochromot is találtunk. A pineális fotoreceptorok más része opszin ellenes ellenanyagokkal negatívnak bizonyult. A mély encephalikus fény-érzékejtekéről bebizonyosodott, hogy körszájúakban és kétéltűekben az agykamrák falában lévő ún. liquorkontakt neuronális érzékejtekkel azonosak, identitásuk gerincesekben még nem tisztázott.

Milyen sejtelemek játszanak szerepet a retina nem-vizuális működésében? Kimutathatók-e opszinok, illetve a transzdukciós kaszkád molekulái a gerincesek eddig negatívnak bizonyult pineális fotoreceptoraiban? Milyen a cryptochromok pontos lokalizációja a vizuális és nem-vizuális fotoreceptorokban? Van-e kolokalizáció a vizuális és nonvizuális fotoreceptorokban cryptochromok, opszinok és a kaszkád egyéb tagjai között? Tartalmaznak-e cryptochromokat olyan vizuális vagy nonvizuális sejtelemek, amelyek nem a fényreceptióban, hanem a pacemaker mechanizmusban vesznek részt? Milyen a cryptochromok expressziójának pontos lokalizációja különböző gerincesek vizuális és nonvizuális areáiban, felnőtt és fejlődő egyedekben?

Miközben a fenti kérdésekre kerestünk választ, a gerincesek látópigmentjeinek és látósejtjeinek eloszlását és differenciálódását térképeztük fel térben és időben, az egyed- és a törzsfejlődés során. Módszertanunk morfológiai jelzéses (immun- és lektin-citokémia), molekuláris és fejlődésbiológiai eljárásokon, szövettényésztésen és ezek kombinációján alapult.

1. Ciklusban lévő, feltehetően neurális őssejtek azonosítása emlős retina perifériáján.

A sokat ígérő témában nem született áttörés a pályázati ciklusban. Kimutattuk, hogy egy nappal aktív rágcsháló (Otomys unisulcatus) perifériás retináján a csapsejtek eloszlása eltér az általános mintázattól. A kék-érzékeny csapok száma, illetve aránya is jóval meghaladja a centrális retinában észleltet, és a csapok kb. 5%-a mind a kék, mind a zöld pigmentet egyszerre termeli (fotopigment koexpresszió). Ez a terület morfológiailag és immuncitokémiailag egyaránt emlékeztet arra a képre, amely a fejlődő retinában figyelhető meg. Felmerült, hogy a retina körülhatárolt területén idegi őssejtek helyezkedhetnek el, amelyek folyamatosan osztódva új fotoreceptorokat hozhatnak létre, amelyek differenciálódva beilleszkedhetnek a retinális mozaikba – pótolva ezzel elpusztult sejteket, vagy esetleg a növekedő retina fotoreceptor-populációjának kiegészítésére szolgálnak. Ebben az esetben ezen a területen felnőttkorban is ciklusban lévő, osztódásra képes sejteket kell találnunk. Ezeket a sejteket immuncitokémiával azonosítottuk. Erre a célra az anti-PCNA (proliferating cell nuclear antigene) ellenanyag bizonyult a legalkalmasabbnak. (A PCNA a DNS polimeráz delta kofaktora, amely enzim a vezető szál szintézisét végzi a DNS replikáció során. A sejtciklus folyamán a G1 fázisban a PCNA mennyisége egyre növekszik, majd az S fázisban eléri maximumát, és fokozatosan lecsökken a G2-M fázisok folyamán.) Kontrollként újszülött, illetve fiatal szibériai törpehörcsög retinákat használtunk, ahol jelentős pozitivitás mutatható ki közvetlenül a születés utáni napokban, de a 12. napot követően ez a jelenség már nem volt észlelhető. A PCNA immunreakció felnőtt Otomysban is határozott különbséget mutatott a perifériás és a centrális retina között. A centrum teljesen negatív, a dorsalis perifériás területen azonban - elsősorban a belső magvas réteg szintjében - erős pozitivitás látható, megerősítve feltételezésünket a ciklusban lévő, osztódó (ős-) sejtekről.

Nem sikerült azonban annak bizonyítása, hogy ezek a sejtek fotoreceptorokká differenciálódnak, bár ismertett eredményeinkből jogosnak látszik ez a következtetés. Fontos kérdés, hogy általános-e ez a jelenség a többi emlősben, illetve emberben is. Ha ilyen területek más fajban is kimutathatóak, megkíséreljük e sejtek izolálását és tenyésztését. Nem titkolt szándékunk, hogy hipotézisünk bizonyítása után egy későbbi pályázat során a terápiás célú felhasználás irányában teszünk lépéseket.

2. Fotoreceptorok fejlődésének vizsgálata szíriai aranyhörcsögben és szibériai törpehörcsögben.

Mindkét általunk vizsgált faj retinája különleges csapelrendeződést mutat. Mindössze egy csappopulációt lehet azonosítani, amely felnőtt szíriai hörcsögben csak a zöld-, szibériai törpehörcsögben viszont egyszerre mind a zöld- mind a kék-érzékeny pigmentet termeli, ezért e két faj értékes modellállat a zöld csapok differenciálódásának vizsgálatában. Előzetes feltevéseink alapján (transzdifferenciációs elmélet) azt vártuk, hogy mindkét fajban a kék-érzékeny pigment expressziója indul be először, ezt követi a zöld-érzékeny pigment termelése. Szibériai hörcsögben azután mindkét pigment expresszálódik tovább felnőtt egyedekben is, szíriai hörcsögben ellenben a kék-érzékeny pigment termelése leáll a fejlődés későbbi stádiumaiban.

Amikor immuncitokémiailag módszerekkel próbáltuk ellenőrizni ezt az elméletet a szibériai hörcsögben a pigment altípusok megjelenése mindenben követte a felvázolt sémát, ugyanakkor szíriai aranyhörcsögben - in vivo - egyetlen korban sem sikerült a kék-érzékeny pigment expresszióját kimutatni. Kísérleteinkből arra következtethetünk, hogy a szíriai aranyhörcsög retinája in vivo nem transzdifferenciációval fejlődik, de ez nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy in vitro indukálható ilyen koexpressziós stádium, illetve annak, hogy a

fejlődés a zöld-érzékeny pigment expressziója előtt megállítható specifikus blokkoló ágensek alkalmazásával.

Megkíséreltük a patkányon már működő in vitro modell adaptálását szíriai aranyhörcsögre. Az első négy posztnatális napon kiültetett retinák a kontrol (in vivo) retinákhoz nagyon hasonlóan fejlődnek, a zöld-érzékeny pigment termelése is beindult. A második posztnatális héten fixált retinák szerkezete és felépítése tehát az in vitro állapotról emlékeztet. Ez lehetőséget ad arra, hogy a zöld-érzékeny csapok fejlődését befolyásoló feltételezett ágensek szerepét egy tiszta rendszerben vizsgáljuk, ahol a más központi idegrendszeri struktúrákra kifejtett zavaró hatásai kiküszöbölhetőek. A tápoldatok összetétele – elvben – tetszőlegesen megváltoztatható, olyan anyagok is kihagyhatók, amelyek hiánya in vivo letális következményekkel járna. A továbbiakban a pajzsmirigy-hormonok és egyes növekedési faktorok szerepét vizsgáltuk ebben a rendszerben, illetve szeretnénk a modellt a másik hörcsögfajra is kiterjeszteni.

További kísérleteink első részében elsősorban a szérumszubsztitúció, illetve az egyetlen, a csapfejlődésben bizonyítottan szerepet játszó faktor, a pajzsmirigyhormon szerepét vizsgáltuk. Több különböző korosztályból (embrionális 14. nap, posztnatális 0, 1, 2, 3, 4) végeztünk kiültetést, több, különbözőképpen módosított összetételű tápoldattal. Szérumentes, pajzsmirigyhormon-mentes illetve szérum- és hormonmentes táptalajokkal dolgoztunk. A hormon megvonásának morfológiailag jól látható következménye nem volt, ugyanakkor a szérumentes tápon a retinák sokkal vékonyabbak, kevésbé fejlettek voltak. A tenyészeteket beágyaztuk, elvégeztük szövettani és immuncitokémiai feldolgozásukat. Kísérleteinkben a fotoreceptorokon kívül a retina más sejtjeit is vizsgáltuk. Ezek az eredmények már nemcsak a pajzsmirigyhormon pontos szerepéről és a célsejtjeiről adnak tájékoztatást, hanem remélhetőleg a hormon hatástartamának ideje is megbecsülhető lesz. A későbbiekben természetesen tervezünk idősebb korban indított tenyésztéseket is, illetve egyéb faktorok (retinolsav, TrkB) hatáselemzését is szeretnénk elvégezni.

Vizsgálataink eddig a következő eredményekre vezettek. Az 1-4 napos retinatenyészeteket megvizsgáltuk. Poliklonális M/L-opszin ellenes ellenanyaggal vizsgálva a tenyészeteket, kimutattuk, hogy a pajzsmirigyhormon megvonása ellenére, az M/L csapok kifejlődtek, számuk, és morfológiájuk nem tért el jelentősen a szérumos de T3 mentes, illetve a szérumos de T3-at tartalmazó tápoldatban tenyésztett retinákban. Szérumentes tenyészetekben nehézséget jelentett a letapadás, ezek a minták morfológiailag is kevésbé voltak fejlettek, különösen, ha korábbi életkorban indítottuk a tenyésztést. COS-1 immunreakció esetén az eredmények nem voltak könnyen értékelhetőek. Eddig mindössze annyit sikerült leszögezni, hogy a szíriai aranyhörcsögben a T3 nem szükséges az M/L csapok fejlődéséhez, nem úgy mint egérben.

A továbbiakban tervezzük azért korábbi tenyészetek vizsgálatát is (embrionális korok), hátha csak korábban történik az elköteleződés, illetve a kísérlet megismétlését patkányban is (fajspecifitás?). Miután úgy tűnik, hogy a korai tenyészetekből nem hagyhatjuk ki a szérumot, meg kell próbálnunk a T3 receptort (B2) blokkolni. Így specifikusabban vizsgálhatjuk a hormon szerepét, mert a szérum is tartalmaz valószínűleg valamennyit a hormonból.

Kutatásaink során egy organotipikus retinakultúrán alapuló modellt fejlesztünk tovább. Ebben a rendszerben szisztematikusan megvizsgáljuk az M/L-csapok fejlődésében feltételezhetően részt vevő szabályozó mechanizmusokat. Különös tekintettel a pajzsmirigy- illetve egyéb hormonok és a növekedési faktorok szerepét tanulmányozzuk.

Az általunk vizsgált mindkét modellfaj (szíriai aranyhörcsög, szibériai törpehörcsög) retinájában csak egyetlen csap altípust lehet azonosítani, ezért feltételeztük, hogy eredményeink ebben a viszonylag egyszerű rendszerben könnyebben értékelhetőek lesznek.

Bizonyítottuk, hogy szíriai aranyhörcsögben a posztnatális 1-4. napon kiültetett retinában - az általunk választott kontrol tápoldatban - az M/L-csapok kifejlődnek, a zöld opszin-expresszió

megjelenik. Több sikeres tenyésztési sorozat után megállapíthatjuk tehát, hogy modellünk használható a csapok fejlődésének tanulmányozásában. A kontrol táptalaj összetételének módosításával a fejlődésben szerepet játszó faktorok azonosíthatók, pontos retinális szerepük, hatástartamuk meghatározható.

3. Neurotrófikus hatások szerepe a fotoreceptorok fejlődésében.

Vizsgálataink során immuncitokémiai eszközökkel kimutattuk, hogy a fejlődő posztnatális patkány (Sprague-Dawley) retina csapjainak többsége a központi idegrendszer számos területén differenciálódást, szinaptogenezist, apoptózist szabályozó brain derived neurotrophic factor (BDNF) TrkB receptorát expresszálja. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a TrkB receptor megjelenése szoros korrelációt mutat a zöld-érzékeny opszinével. A kétféle csapot homogén eloszlásban tartalmazó patkány retina csapjaiban a kék-érzékeny látópigment jelenik meg a legkorábban, melyet a monoklonális OS-2 antitest segítségével korábbi eredményeinkkel megegyezően a negyedik posztnatális naptól tudtunk kimutatni. A legkorábbi, zöld-érzékeny opszinra specifikus jelölést a tizedik posztnatális napon detektáltuk, azon a napon, amelyiken a TrkB receptor expressziója is kezdetét vette. A második posztnatális hét során ezt követően mind a zöld-érzékeny opszint, mind pedig a TrkB receptort hordozó kültagok száma rapid emelkedést mutatott, míg a kék-érzékeny opszint expresszáló csapok száma magas maradt. Korábbi eredményeink arra utalnak, hogy a zöld-érzékeny csapok kezdetben kék-érzékeny látópigmentet termelő csapokból transzdifferenciálódnak, melyekben a fejlődés korai fázisában egyidejűleg mindkét pigment expresszálódik, majd a kék-érzékeny opszin termelésének megszűntével a zöld-érzékeny marad az egyedüli látópigment. Kettős jelölésű vizsgálatok elvégzése során arra a következtetésre jutottunk, hogy a TrkB receptort expresszáló csapok ezen fejlődő, átmenetileg mindkét pigmentet termelő zöld csapoknak felelnek meg. Hipotézisünket megerősítette, hogy felnőtt állatok fotoreceptorai közül másokkal megegyezően csak az érett zöld-érzékeny csapokon kaptunk TrkB specifikus jelölést.

Kísérleti eredményeink tükrében valószínűsítjük, hogy a TrkB receptoron keresztül ható BDNF a zöld-érzékeny csapok fejlődésében is szerepet játszik. A kérdés eldöntésére fejlődő retinákat tenyésztettünk anti-brain derived neurotrophic factor jelenlétében egy a patkány retinára adaptált organotipikus tenyésztési eljárás segítségével, és ezeket kontroll tenyészetekkel vetettük össze. A vizsgálatok során eddig alkalmazott kísérleti összeállítás és az alkalmazott alacsony anti-BDNF koncentrációk egyelőre még nem hoztak átütő eredményt, a kontroll és kezelt tenyészetek között nem találtunk számottevő morfológiai és fejlődésbeli eltérést. Tenyésztésű kísérleteinket a BDNF antagonisták koncentrációjának és a retina kiültetési idejének változtatásával kell folytatnunk.

4. Az erythropoietin és erythropoietin receptor expressziójának vizsgálata fejlődő és felnőtt patkány retinában.

A közelmúlt számos publikációja bizonyítja az erythropoietin és receptorának jelenlétét és a neuroprotektívban játszott szerepét a központi idegrendszerben. Indirekt kísérleti eredmények utalnak lokális erythropoietin szintézisre a retina sejtjeiben is, neuroprotektív szerepe pedig nervus opticus átmetszés, illetve hypoxia indukálta ganglionsejt degeneráció kapcsán merült fel. Bár publikációk sora vizsgálja kísérletes állatmodellek alkalmazásával e faktor és receptorának szerepét emlős retinában, retinán belüli megoszlásukról eddig nem született átfogó és kellő alaposságú morfológiai elemzés. A kérdést különösen érdekessé teszi, illetve más kutatási témáinkkal összeköti az a kísérletes adat, miszerint az erythropoietin a hippocampus idegsejtjein a BDNF expresszió fokozásán keresztül fejti ki neuroprotektív

hatását. Mivel a fejlődő rágcsálok retinájában a korai posztnatális életben jelentős, főként a ganglion- és amakrin sejteket érintő apoptózis zajlik, kérdésünk másik része az erythropoietin fiziológiás retinafejlődésben betöltött esetleges szerepére irányul.

Kísérletünk során Sprague-Dawley patkányok különböző fejlettségi állapotú retináit dolgoztuk fel hisztológiai módszerekkel. Vizsgált mintáinkban mind az erythropoietin, mind annak receptora kimutatható volt, amelyek expressziója időbeli változást mutatott. A posztnatális élet első napjaiban az erythropoietin expressziója a ganglionsejt rétegre korlátozódott. A retina rétegződésének kialakulásával párhuzamosan diffúz pozitív jel jelent meg a belső magvas réteg sejtjein és az elkülönülő külső plexiform rétegben. A jel erőssége a ganglionsejteken fokozatosan erősödött, és intenzitásának maximumát az első posztnatális hét végére elérve a második hét során is magas maradt. Felnőtt retinákban a ganglionsejtek mellett a belső magvas réteg sejtjei és a plexiform rétegek jelölődtek erythropoietin ellenes antitesttel - a fejlődés alatt észlelnél alacsonyabb intenzitással. A receptor expressziója az erythropoietinhez hasonló megoszlást mutatott, jelenlétét a ganglionsejt réteg sejtjein, a külső plexiform rétegben és a belső magvas réteg sejtjein tudtuk kimutatni. Különösen erős jelölést találtunk a fejlődő retinák ganglionsejtjein, amely a második posztnatális hét elejére érte el maximumát.

Mivel a rágcsáló retina fejlődésének jelentős lépései, így a retinális sejtek differenciálódása, szinaptogenezis, az amakrin és ganglionsejtek fejlődéséhez kötött apoptózisa a posztnatális élet első két hetében zajlanak, az erythropoietin és receptorának korai és fokozott megjelenése felveti ezen faktorok retinális differenciálódás szabályozásában játszott fiziológiás szerepét.

Újabb tanulmányok a szem szöveteinek emelkedett erythropoietin koncentrációjáról számolnak be ischemiás retinabetegségekből, különösen proliferatív diabeteses retinopathiában, ezért megvizsgáltuk az erythropoietin és erythropoietin receptor expressziós mintázatát Goto-Kakizaki patkányban. Kérdésselvetésünk annak eldöntésére irányult, hogy a diabeteses retinopathia korai, enyhébb, a vér-retina barrier károsodásával és oxigenizációs zavarokkal jellemezhető, de jelentős érújdonképződést nem mutató szakaszaiban hogyan változik e faktorok szintje. A Goto-Kakizaki patkánytörzs a közepesen súlyos fokú II. típusú diabetes modellállata, melyre korai és mérsékelt hyperglykaemia, hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia jellemző elhízás és proliferatív érelváltozások nélkül. Az érproliferáció modulátoraként a vascular endothelial growth factor (VEGF) és az angiotensin II mint fő modulátorok mellett az erythropoietin szerepe is felmerült, ezért ezt a proliferatív érelváltozást nem mutató patkánytörzset a diabeteses retinopathia korai szakaszainak és az erythropoietin érzékeléstől független hatásainak vizsgálatára alkalmas modellnek találtuk. Kontroll állatként tíz hetes, a Goto-Kakizaki patkányokkal azonos korú Wistar patkányokat használtunk.

Kísérletünk jelenlegi fázisában az immunitokémiai vizsgálatokon vagyunk túl. Ezek alapján megállapítható, hogy mind az erythropoietin, mind receptora tekintetében hasonló expressziós mintázatot kaptunk mindkét törzsben. Az alkalmazott polyklonális antitestek a legintenzívebben a ganglionsejteken adtak pozitív jelölést, emellett a belső plexiform és belső magvas rétegek is specifikusan festődtek. Bár a diabeteses állatok egyes egyedeinek ganglionsejtjein a kontroll csoporthoz képest kifejezettebb jelölést kaptunk, a csoporton belüli mintákon kapott jelerősség intenzitáskülönbségei miatt egyelőre tartózkodunk az egyértelmű következtetések levonásától.

4. A nem-vizuális fotorecepció vizsgálati eredményei.

A nem-vizuális fényérzékelésben retinális és pineális fotoreceptorokon kívül ún. mély encephalikus fotoreceptorok vesznek részt, amelyeket szeptális és preoptikus receptor jellegű liquorkontakt neuronális idegsejtek képeznek.

A retina és a corpus pineale autonóm beidegzését a szimpatikus rostokra jellemző tirozin hidroxiláz (TH) immunreakcióval vizsgáltuk különböző fajokban és megállapítottuk, hogy a pineális TH immunreaktív autonóm rostok az arteria centralis retinae innervációjához hasonlóan pineális erek simaizom-sejtjein végződnek. Pinealocytákön rostvégződéseket nem tudtunk kimutatni. A corpus pinealéban intrinsic TH immunreaktív neuronok is kimutathatók, amelyek rostjai a szerv nyelén a nucleus habenulae-hoz mennek. Olyan TH immunreaktív rostok is találhatóak a corpus pinealeban, amelyek nem perifériás autonóm eredetűek, hanem a nyélen keresztül érkeznek a szervbe.

Eredményeink mellett szólnak, hogy - az irodalomban hangoztatott általános véleménnyel szemben - ezek a vegetatív rostok nem fényinformációt szállítanak a pinealocytákhoz, hanem az erekben vasomotor rostként végződve a periodikus aktivitás anyagcsere-fedezetét biztosíthatják. A corpus pinealéba lépő TH-pozitív rostok habenuláris eredetűek.

További vizsgálatainkban csap és pálcika fotopigment-ellenes ellenanyagokkal hasonlítottuk össze a retinát, a corpus pinealét és a mély encephalikus fotoreceptorokat. Madarakban főleg csap-típusú, hüllőkben pálcika-típusú retinális fotoreceptorok jelölődtek. Laboratóriumunkban előállított pinopsin-ellenes ellenanyaggal szelektív kötődést találtunk különböző fajok parvicelluláris nucleus preopticusában, a pineális fotoreceptorokban és a retinában.

A retina egyes fotoreceptor sejtjeiben és bipoláris, valamint ganglionsejtjeiben cryptochrom-1 immunreakciót mutattunk ki. A corpus pinealéban egyes sejtek adnak szintén cryptochrom-1 reakciót, cryptochrom-2 minden pineális sejtben található. Az immunreakció részben a sejtmagokban, részben a citoplazmában volt megfigyelhető. Feltételezzük, hogy a sejtmagok reakciója a fotoperiodikus genetikusan örökös, a citoplazmatikus a nem-vizuális fotoreceptorokban szerepel.

A nem-vizuális fotoreceptorokban kimutatott molekulák érzékenységi maximuma a kék hullámhoz tartományban van. Az éjszakai megvilágítás ismert patológiás hatásai (emésztőszervi és szív-ér megbetegedések, elhízás, depresszió, a szexuális működés és termékenység zavarai, emlőrák és bélrák), amelyeket a pineális, antigonadotrop hatású melatonin szekréciójának gátlása okoz, feltételezhetően redukálhatók kék fény-mentes megvilágítás ill. színszűrő segítségével.

A Semmelweis Egyetemhez fejlesztési javaslatot nyújtottunk be, hogy az általunk kimutatott nem-vizuális fotoreceptor molekulák érzékenységi hullámhosszát nem tartalmazó megvilágítással csökkentés az éjszakai munka, illetve ügyeleti megvilágítás káros hatásait.