

A húgyhólyag simaizom kontrakció sejtélettani szabályozása, különös tekintettel a hiperreaktív hólyagra. 2014. szept. 30. -2018. szept.30.

A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója.

A felhasználás indokai laikusok számára:

A vizeletürítési zavarok világszerte milliók életminőségét rontják jelentős mértékben. Ezen betegségek mechanizmusának a feltárása az orvostudományi alap kutatások feladata. A húgyhólyag falában és a hólyag-záróizmokban lévő simaizomzat működésének összerendezett, harmonikus szabályozása biztosítja a normális vizeletürítést. Vizsgálatuk elképzelhetetlen laboratóriumi állatok tanulmányozása nélkül, hiszen az élő szövetek, szervek és a szervezet működése rendkívül összetett, vizsgálatuk a tudomány mai állása szerint nem helyettesíthető, legfeljebb kiegészíthető sejtek, élettelen biokémiai rendszerek vizsgálatával. A simaizomsejtek membránjában lévő molekulák természetes szabályozó vegyületekkel, de gyógyszermolekulákkal is kapcsolódva képesek a hólyag kontrakciós állapotát szabályozni, rendszerint egy bonyolult sejtélettani reakción keresztül amelyben több szabályozó fehérje molekula is szerepel. Mai ismereteink szerint azonban e receptorok és jelátviteli mechanizmusaik nemcsak a hólyagfal pillanatnyi összehúzódottsági állapotát, hanem ami még talán ennél is fontosabb, az összehúzódási elernyedési folyamatokat szabályozó fehérjéknek a folyamatos újratermelődését is szabályozzák. A modern molekulárbiológia egy igen hatékony új eszközt adott a kezünkbe azzal, hogy egyes fehérjék génjeit még a megtermékenyített petesejtben le tudjuk bénítani (angolul „knockout” azaz kiütni) és így e fehérjemolekula hiányának hatásait az élő felnőtt állatban tanulmányozhatjuk. Ma már a nemzetközi irodalomból több ezer ilyen génmódosított állat ismeretes. Az élet fenntartásához nem alapvetően fontos gének kiütését a szervezet elviseli és sokszor meglepő módon jól – egyéb rokon fehérjemolekulák termelésének fokozásával – azt kompenzálja is. A kurrens nemzetközi előírások csakis nem szenvedő génmódosított állatok tenyésztését engedélyezik. A szakirodalom egyébként is hiteltelennek tartja a szenvedő és emiatt betegesen sztresszelt állatokon végzett vizsgálatokat. A génmódosított rágcslók lehetővé teszik az egyes biokémiai, sejtélettani folyamatok egészségben és betegségekben betöltött szerepének alapos megismerését. Kísérleti állataink terhet sok esetben csökkenti egy egész új molekulárbiológiai technika megjelenése (kidolgozásában és simaizom-szövetekre való alkalmazásában magyar kutatók is részt vettek!): A kiütni kívánt gén az egyedfejlődés során az állatban még jelen van és szabályosan működik, de megfelelő gyógyszer adásával a már felnőtt állatban és csakis a kívánt szövetekben „kapcsolunk be” aztán olyan géneket, melyek működése akadályozza a kiütni kívánt gén által kódolt fehérjetermék szintézisét („floxálás”). E mechanizmusokat a hólyagműködés tekintetében négy év során több mérésorozatban összesen 250 és 250 kontroll egéren tervezzük vizsgálni.

Hogy ezekért a célokért a lehető legkevesebb állatot kelljen feláldoznunk, és a feláldozott állatok fizikális fájdalmát minimalizáljuk, a kísérletek tervezése és kivitelezése során mindig legjobb tudásunk szerint, maximális körültekintéssel járunk el. Az állatoknak szövetek és szervek kivétele céljából történő feláldozását túllátásban végezzük. Az akut in vivo kísérleteket altatásban, az altatás mélységének rendszeres monitorozásával végezzük. A kísérleti állatokon a műtéteket minden esetben szakképzett személyzet végzi, teljes sebészi anesztéziában. Az krónikus állatműtétekre steril körülmények között kerül sor, az állatoknak megelőző antibiotikus kezelést, műtétet követően szakszerű műtét utáni ellenőrzést, fájdalomcsillapítást és szükség esetén nyugtatót biztosítunk. Krónikus kísérleteinkben különös figyelemmel vagyunk, hogy kísérleti állataink terhelését minimalizáljuk. Fájdalmat jóformán nem, csakis diszkomfort érzést okozunk. Hogy a felhasználandó állatok számát csökkenthessük, különböző kísérleteket összevonunk. Több sejtélettani hatásláncot nem élőállaton, hanem élő állatokból kivett és túlélő kultúrában tartott sejteken tanulmányozunk először. A floxálási technika alkalmazása (ld. fenn) az élő állatokon végzett génmódosítás

esetleges terheit is tovább csökkenti. A krónikus kísérleteket, ahol lehetséges, altatásos- túlaltatásos kísérletekkel váltjuk ki. A modern telemetriás berendezés alkalmazása esetén a test belsejébe helyezett apró szenzor közvetíti az élettani paramétereket közlő rádiójeleket, miközben állataink zavartalanul élhetik megszokott ketreceikben életüket.

Valamennyi kutatónk rendelkezik orvosi, biológusi illetve biomérnöki diplomával, asszisztenseink valamennyien bírják az intézményi állatetikai bizottság engedélyét. Intézetünk több mint fél évszázados hagyományainak megfelelően valamennyien teljes felelősséggel viszonyulnak ahhoz, hogy kísérleti állatainknak egyáltalán ne, vagy csak minimális mértékben okozzunk fájdalmat, kellemetlenséget.