

## **Keringéséletani és sejtéletani vizsgálatok állati szöveteken és akut állatkísérletekben. 2014. szept. 30.-2018. szept.30.**

### **A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója.**

A szív-érrendszeri betegségek, az érelmeszesedés, a magas vérnyomás, a sztrók, a koronáriákat érintő szívinfarktus, a 2-es típusú diabétesz érszövődményei a morbiditási és halálozási statisztikák élén állnak. Ezen betegségek mechanizmusának a feltárása az orvostudományi alap kutatások feladata, és megoldhatatlan a határozottan erre a célra tenyésztett állatok felhasználása nélkül. Ez azért van így, mert 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. Az egyre korszerűbb kezelési és megelőzési stratégiák feltárása mindannyiunk számára fontos, mivel az átlagos életkor növekedésével ezen betegségek egyre nagyobb népességet érintenek.

Az agy és a koronáriaerek a súlyos érbetegségek legveszélyesebb előfordulási helyei, az izomereken múlik a fizikai teljesítmény és sokszor az időskori önfenntartási képesség, az aortafal károsodása a modern hipertónia kezelés egyik legnagyobb még megoldatlan problémája. Az erek falában lévő simaizom összehúzódottsági-elernyedési állapota nagymértékben befolyásolja a szervek keringését, a vérnyomást, és magára az érfalra nehezedő terhet. A simaizomsejtek membránjában vannak azok a molekulák, amelyek természetes szabályozó vegyületekkel, de gyógyszermolekulákkal is kapcsolódva képesek az erek kontrakciós állapotát szabályozni, rendszerint egy bonyolult sejtéletani reakción keresztül amelyben több szabályozó fehérje molekula szerepel. 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 a 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, sejtéletani folyamatok egészségben és betegségekben betöltött szerepének alapos megismerését. Kísérleti állataink terhet sok esetben csökkentik egy egész újmolekulárbiológiai technika megjelenése (kidolgozásában, érszövetekre 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”).

Vizsgálataink során mintegy négy év folyamán hús, az érkontrakció szabályozásában szerepet játszó fehérje kiütésnek és bénításának-stimulálásának a hatásait tanulmányozzuk az agy (400 egér, 160 patkány), a szív (300 egér, 200 patkány), a vázizomzat (200 egér) ereire és a láb vénás rendszerének (100 egér, 100 patkány) a keringésére. A mellkasi aorta pulzációját, mely a modern és sikeres magasvérnyomás kezelése egyik legnagyobb problémája, 40 nyúlra tanulmányozzuk.

Hogy ezekért a célokért a lehető legkevesebb állatot kelljen feláldoznunk, és a feláldozott állatok fájdalmát, kellemetlenségeit 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 in vivo kísérleteket kizárólag sebészeti altatásban, az altatás mélységének rendszeres monitorozásával végezzük. Hogy a felhasználandó állatok számát csökkenthessük, különböző kísérleteket összevontunk (Pl. a szív kivételt követően izomerek kivételére is sor kerülhet.) Több sejtéletani hatásláncot nem élő állaton, 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.

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.