

# Nanoanyagok, nanohordozók immuntoxikológiai és pszeudoallergiát kiváltó hatásának vizsgálata állatmodelleken.

## A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója

A vírusokhoz hasonló méretű, gyakran összetett szerkezetű, ún. nano-gyógyszerek orvosi alkalmazása egyre szélesebb körű, a daganatos betegségektől a krónikus gyulladások kezelésén át a szív és érrendszeri betegségek felderítéséig, így egyre nagyobb számban kerülnek a kutatási palettára is. Ezek alkalmazása számos előnnyel járhat:

- hosszabb keringési idejüknek, lassabb kiürülésüknek köszönhetően kevesebb gyógyszer bevitelére van szükség
- nagy felületüknek köszönhetően úgynevezett "célzó" molekulák helyezhetők el felszínükön, és így csak a hibásan működő, vagy káros sejteket támadják meg a hatóanyagok, csökkentve a mellékhatásokat
- speciális összetételük segítségével a sejten belülre is eljutnak, speciális hatásokat kiváltva ezzel
- kettő vagy több gyógyszer, és/vagy jelző anyag együttes bejuttatása, azaz kombinált terápia, és/vagy diagnózis is lehetővé vált ezen anyagok révén.

A nano-anyagok fenti előnyös tulajdonságaik mellett új immuntoxikológiai sajátosságokat is hordoz(hat)nak, melyek kiszűrése a gyógyszerbiztonsági vizsgálatok fontos eleme, és humán alkalmazásuk előtt ezek kizárására van szükség. Modellrendszerünkben e hatások felismerését és e mellékhatások elkerülésének módszereit dolgozzuk ki.

A projekt során a külső partnerek, gyógyszer-kutató, -fejlesztő kutatóintézetek, gyógyszergyárak, akadémiai kutatóhelyek által előállított nanoanyagok, hordozók reakciókészségének tesztelésére kerül sor, keresve a legkevésbé káros, azaz mellékhatást nem okozó szert.

Minden esetben, ahol lehetséges in vitro vagy ex vivo módszereket alkalmazunk, és csupán akkor kerül sor in vivo kísérletekre, ha a kérdés komplexitása teljes állaton végzett kísérleteket kíván. Tesztrendszerünket hierarchikusan építjük fel, és in vivo állatkísérletekre csupán a sejtenyészetekben, vérplazma vagy szérum vizsgálatokkal nem megválaszolható kérdések esetén kerül sor. A nagyállat kísérletek lehetővé teszik azt is, hogy egy vizsgálat során több anyag, vagy egy anyag több dózisának tesztelésére kerüljön sor, ezzel is csökkentve a szükséges állatszámot.

Sertés modellünk egyedülálló érzékenységevel tűnik ki, és ezáltal különösen alkalmas a nanogyógyszerek, diagnosztikumok humán alkalmazása során viszonylag gyakran fellépő úgynevezett pszeudoallergiás reakciók hatékony előrejelzésére, megelőző módszerek kidolgozására, és humán vizsgálataik előtti biztonság-farmakológiai tesztelésére. A sertés modell érzékenységének köszönhetően kis számú állaton (3-4 db állat/anyag/dózis) végzett kísérlet is elegendő információt szolgáltat a egyértelmű igazolására vagy elvetésére. Az 5 évre tervezett vizsgálatainkban élelmiszer termelésre is alkalmas, 12-16 hetes, 20-35 kg súlyú tenyésztett házi sertéseket alkalmazunk, maximum 40 db állatot évente. Emellett a más laborállatokhoz viszonyított nagy mérete miatt a további feldolgozáshoz sok és sokféle minta nyerhető, ezzel biztosítva, hogy a tudomány számára jól hasznosítható eredményekhez jussunk.

Hosszabb ideig tartó kísérletek és speciális alkalmazások esetén szükség lehet a hasonló érzékenységet mutató minisertés (Ellegaard Göttingen minipig alkalmazására, ugyanis a házisertés gyors növekedése miatt hosszabb távon labor körülmények között nem vizsgálható. Kísérletekben 10-12 hónapos, 20-25 kg súlyú állatokat alkalmazunk, max. 20 darabot évente. A paraméterek regisztrálásának módja és a mintavételezés azonos a házisertésnél alkalmazottal.

Bizonyos nanoanyagok esetén, és pl. szájon át szedhető nanohordozók fejlesztésénél kutyák (kísérleti célra tenyésztett, 12-18 kg, beagle fajtájú állatok, max. 20 darab évente) alkalmazására is szükség lehet. A paraméterek regisztrálásának módja és a mintavételezés azonos a házisertésnél alkalmazottal.

A hagyományos laboratóriumi rágcslók eddig alkalmazott modelljei kevésbé érzékenyek a nano-anyagokra, ezért igyekszünk olyan modell(ek)e)t beállítani, melynek paraméterei érzékenyebbek e gyógyszer csoportra. Emellett a laboratóriumi rágcslókból bizonyos speciális sejtek, szövetek nyerhetőek, melyek segítségével nagy számú, kivételesen értékes vizsgálat végezhető el viszonylag gyorsan. Ezáltal végső soron nagyban csökkenthető a felhasznált állatok összlétszáma valamint a nagyállatok száma is. Tervezett felhasználási mennyiség évi 200-200 darab hím és nőstény patkány és egér.

A kísérleteket hierarchikusan felépített rendszerben végezzük, melyek során in vitro labor tesztekkel kezdjük a munkát, de a jelenségek összetettsége, azok vizsgálata megköveteli az élő állatokon végzett kísérleteket, melyek egyben a biztonságfarmakológiai tesztek fontos részét képezik.

Fontos, hogy megfeleljünk a legmodernebb állatvédelmi előírásoknak, azaz a "3R" elvnek, ezért lehetőségeinkhez mérten szövettenyészetekkel, sejt kultúrákkal helyettesítjük az élő állat felhasználást ("Helyettesítés-Replacement"), illetve csökkentett állatszámot alkalmazunk ("Csökkentés-Reduction"), emellett egy adott állatból, a közvetlenül regisztrált paramétereken túl a vérplazma mintákból egyszerre számos biokémiai elemzés végezhető ("Finomítás-Refinement").

Az állatkísérleteket minden esetben altatott állatokon végezzük, mégpedig inhalációs narkózist alkalmazva, azaz ugyanazt a módszert, amely emberi sebészeti beavatkozásoknál is használatos, minimalizálva az állatok fájdalmát – ami egyébként a kísérletek kiértékelését is megkérdőjelezné. A katéterek elhelyezése, bekötése miatt a kísérletek végén az állatok mély narkózisban (altatószer túladagolás) és Euthasol (nagy dózisu barbiturát altatószer) + KCl (szív elektromos tevékenységét megállítva) intravénás alkalmazásával kerülnek feláldozásra.

Vizsgálataink tudományos eredménye, társadalmi hasznaként olyan tesztrendszer jöhet létre, melynek segítségével súlyos mellékhatások szűrhetőek ki már a gyógyszerfejlesztés korai szakaszában, ezzel sok idő, anyagi és emberi erőforrás takarítható meg amellett, hogy a nanogyógyszerek szélesebb körben lesznek hozzáférhetőek, alkalmazási területük kibővülése által.