

A D₃ dopamin receptor agyi eloszlásának vizsgálata fluoreszcens cariprazine-nal

Az Egészségügyi Világszervezet becslési szerint minden negyedik ember érintett legalább egyszer élete során valamilyen mentális betegségben, így a pszichés zavarok gyógyszeres terápiája egy hatalmas embertömeget érintő kérdéskör. Ahhoz, hogy új, hatékony, ám kevés mellékhatással rendelkező gyógyszereket fejlesszünk elengedhetetlen, hogy ismerjük, hogy a jelenleg forgalomban lévő gyógyszerek pontosan melyik agyterületen fejtik ki hatásukat.

A központi idegrendszer minden anatómiai régiójára jellemző, hogy több különböző sejtípus alkotja, amelyek mind eltérő funkcióval bírnak, ráadásul az egyedi sejtek különböző kompartmentjei más-más feladatot látnak el. Így ahhoz, hogy megértsük egy gyógyszer pontos hatásmechanizmusát nem elég azt tudnunk, hogy melyik agyi régióhoz köt, hanem tudnunk kell, hogy azon belül melyik sejt melyik kompartmentjén fejt ki hatását. Munkacsoportunk kifejlesztett egy olyan módszert, amellyel elsőként vizsgálható nagy felbontásban egy gyógyszer kötése az agyszövetben. Módszerünk azon alapszik, hogy az eredeti gyógyszermolekulát egy olyan speciális fluoreszcens festékkel hosszabbítjuk meg, amely alkalmassá teszi szuper-rezolúciós mikroszkópiával történő képalkotásra. A szuper-rezolúciós mikroszkópia a fluoreszcens mikroszkópia olyan új ágazatát jelenti, amellyel a korábbiakhoz képest sokkal nagyobb felbontásban, nanométeres pontossággal tehetünk láthatóvá fehérjéket.

Új módszerünket egy új, világszinten is elismert sikert hozó antipszichotikumon szeretnénk bemutatni. A cariprazine nevű antipszichotikum különlegesen jól hat szkizofrén betegek negatív tüneteire, illetve hatásosnak bizonyult I. típusú bipoláris depresszióban is. A cariprazine az első olyan antipszichotikum amely a dopamin receptorai közül a D₃ dopamin receptort köti a legerősebben, a D₃ receptor szerepe ezen mentális betegségekben azonban a mai napig nem tisztázott. Ezért célul tűztük ki, hogy egy fluoreszcens cariprazine analóg segítségével pontosan karakterizáljuk a D₃ receptor agyi eloszlását. Állatokon azt kívánjuk vizsgálni, hogy az *in vitro* kapott fluoreszcens cariprazine eloszlás megfelel-e azoknak a receptoroknak, melyeket az élő állatba a cariprazine gyógyszer blokkol.

A jövőbeli állatkísérleteinket a 3R elvének megfelelően terveztük meg (helyettesítés, csökkentés, tökéletesítés). Bioinformatikai és sejt kultúrán végzett vizsgálatok és elemzések segítségével optimalizáltuk a jelzett liganddal végzett szöveti festések protokollját. Az állatokat kizárólag a törzskönyvezett, szigorú ellenőrzési (humán és állat hatástani és toxikológiai) vizsgálatokon megfelelt cariprazine-nal kezeljük: egyetlen injekciót kapnak, majd 2 óra elteltével bódított állapotban termináljuk. A kísérlet további részében az agyszövet mikroszkópos speciális vizsgálata történik. Az összesen 66 állaton csak egyetlen injektálást alkalmazunk, melynek a kérdésfelvetésből fakadóan nincs más reális alternatívája. A kísérletekhez szükséges állatszámok meghatározásakor törekedtünk a minimalizálásra előzetes statisztikai elemzés alkalmazásával. Az állatokat gondozását és egészségügyi monitorozását szakképzett személyzet végzi, a törvény által előírt körülmények között, illetve a kísérleteket kizárólag a törvény által előírt jogosultsággal rendelkező, hozzáértő személyek végzik.