

A ciklofilin D fehérje, illetve PARP-1 enzim szerepének vizsgálata DSS-, illetve TNBS-indukálta kísérletes colitisre egérmodellben

A gyulladásos bélbetegségek közé tartozó fekélyes bélgyulladás és Crohn-betegség kialakulásának pontos oka a mai napig ismeretlen, így oki terápia nem áll rendelkezésre. Az állatkísérletek lehetőséget nyújtanak a kialakulás okának pontosabb megismeréséhez, ami nagyban segítené az új és hatékonyabb kezelési módok kidolgozását.

A gyulladásos bélbetegségek során nagymértékben sérül a bélfal belső rétege, melynek hátterében többek között a káros reaktív oxigén származékok megnövekedett mennyisége állhat, melyeknek fő forrása a mitokondrium nevű sejtszervecske. A kutatócsoportunk által vizsgált ciklofilin D fehérje a mitokondriumban kialakuló porus felépítésében vesz részt, aminek a szerepét már több betegségben is bizonyították, de a gyulladásos bélbetegségekben betöltött szerepe még tisztázatlan.

Kutatásaink másik része a PARP-1 enzim vizsgálatára irányul. Ez a sejtmagban előforduló enzim DNS töréskor aktiválódik, és hibajavító folyamatokat indít el. Azonban a fent említett reaktív oxigén származékok megemelkedett szintje olyan mértékben okoz DNS károsodást, hogy az a PARP-1 enzim túlzott aktiválódásához, ezen keresztül a sejt pusztulásához vezet. Mindezek alapján célunk a PARP-1 enzim szerepének tisztázása a gyulladásos bélbetegségekben.

Ezen felül a vizsgálatunk részét képezi egy embereken végzett klinikai kutatás III. szintjén tartó gyógyszerhatóanyag (olaparib) tesztelése is, melyet daganatellenes szerként alkalmaznak. Mivel az olaparib a PARP enzim gátlásán keresztül fejti ki a hatását, ennek fontosságát pedig leírták már gyulladásos betegségekben, így mi lehetséges terápiás szerként kívánjuk vizsgálni a hatását.

A vizsgálat (két kísérletsorozat) teljes időtartama 5 év, ez idő alatt 517 db egeret (C57BL/6, CypD^{-/-}, PARP-1^{-/-} és CD1) terveztünk felhasználni.

Kísérleteink során az egerekben kiváltott gyulladásos bélbetegség hasmenéshez, bizonyos esetekben véres széklet megjelenéséhez, ebből adódóan pedig súlycsökkenéshez vezet. A tünetek megjelenése után az állatok életét minél hamarabb kioltjuk (altatott állapotban), ezzel elkerülve az olyan súlyos tünetek megjelenését, melyek közvetlenül az állatok halálához vezetnének. Az állatokból származó mintákból korszerű szövettani és biokémiai vizsgálatokat végzünk. Az egyedek állapotát folyamatosan nyomon követjük. Abban az esetben, ha az állapotuk súlyos és tartós romlását tapasztaljuk a kísérlet lejárta előtt, a szenvedés elkerülése érdekében az életük kíméletes kioltása mellett döntünk. Munkánk során mindvégig törekszünk arra, hogy minél kevesebb állat felhasználásával tudjunk eredményeket elérni. A kísérletek végrehajtását minden esetben átgondolt tervezés előzi meg, a felhasználni kívánt állatok számának csökkentése érdekében a minta elemszámot statisztikai programmal határozzuk meg, illetve az egerek tartási körülményeinek kialakítása során is az optimális feltételek teljesítésére törekszünk. A projektben résztvevők által tanúsított felelősségteljes magatartás és az állatok iránti tisztelet munkánk alapját képezi