

A krónikus radiogén szívkárosodás kialakulása egér modellben

A sugárterápia a daganatos betegek ellátásának egyik legfontosabb lehetősége. A sugárterápia legjelentősebb mellékhatása, szövődménye a besugárzandó daganatos célpont körül elhelyezkedő egészséges szervek és szövetek sugárterhelés miatt bekövetkező károsodása, mely kezdetől jelentkező, akár évtizedeken át súlyosbodó eltéréseket jelenthet. A sugárterápia kiváltotta szívkárosodás gyakran jelenik meg idült szívelégtelenség formájában a szívre szétszórtnan kiterjedő károsodásokkal: a megmaradt túlélő szívmusclesejtek mérete megnő a funkciócsökkenés ellensúlyozására, ill. az elhalt sejtek helyére hegszövet kerül. A szív sugárkárosodásának pontos mechanizmusa még nem ismert. Ezért jelen projekt célja a besugárzás okozta szívkárosodás kifejlődésének a megértése új molekuláris mechanizmusok feltérképezésével, amelyek akár kezelési célpontok is lehetnek a későbbiekben. A kísérleteink elvégzéséhez 20-25 g tömegű, hím, ivarérett C57BL/6 laboregerekkel használunk, melyekben csoportonként 8, 16, illetve 24 Gy sugárdózissal idézünk elő idült (krónikus) radiogén szívkárosodást, amelyet 20 hétig követünk nyomon. A szív alakjának és működésének a megítélésére szívultrahangos vizsgálatot végzünk valamennyi csoportban izoflurán gáznarkotikummal történő altatásban a 4., 8., 12., 16., és 20. követési heteken. A szívultrahangos vizsgálat nem jár fájdalommal, az izoflurános altatásra az állatok mozdulatlanságának a biztosítása érdekében van csak szükség. A 20. követési héten a kísérletek terminálása során pentobarbitálos altatást követően kerül sor a vérvételre a hasi főverőérből keringő gyulladásos és szívkárosodásra utaló vérparaméterek meghatározásának a céljából. A 20. héten a hasi főverőérből való vérvételt követően pentobarbitálos altatásban kerül sor először a szív, majd a tüdő és sípcsont eltávolítására súly- ill. hosszsmérés, valamint későbbi biokémiai és szövettani vizsgálatok céljából. Összesen 60 db állat bevonását tervezzük. Az állatszám csökkentése érdekében előzetes elemszámbecslést végeztünk statisztikai program segítségével, hogy a lehető legalacsonyabbra csökkentjük a felhasznált állatok számát. Az állatokat ért ártalmak csillapítása érdekében szakképzett személyek végzik a munkafolyamatokat, az állatok életkörülményei és tartása optimális, biztosítjuk a fájdalomcsillapítást és az életfunkciók állandó követését és rögzítését. Az állatok kényelmének csökkentése érdekében humánus végpontot határozzunk meg, amihez a laborunkban egy pontozásos rendszert állítottunk fel. Ehhez 24-óránként felmérjük az állatok általános állapotát (szőrzet állapota, testtartás, aktivitás), nézzük a megremezési reakciót, és mérjük a testhőmérsékletet, valamint az állatok súlyát. Mindegyik felmért állapotra 0-tól 2-ig terjedő pontszámot adunk (2 a legsúlyosabb állapotot jelöli) és a pontszámokat összesítjük. Amikor az összesített pontszám eléri a 8-at és a megremezési reakcióra sem kapunk választ, vagy ha a testhőmérsékletük 30°C alá lecsökken, akkor az állatok az életét a kísérlet vége előtt, kíméletesen kioltjuk pentobarbitállal történő túlaltatással. Az élő állaton végzett kísérletet ebben a modellben nem tudjuk helyettesíteni egyéb modellel. Azonban az ártalom-haszon arányt elemezve megállapíthatjuk, hogy a kísérleti állatok felhasználása árán hasznos előrelépést tehetünk a besugárzás okozta szívkárosodásban szenvedő betegek szív-és érrendszeri szövődményeinek a mérséklése és jövőbeli kezelése érdekében.