

## A mitokondriális nátrium-kalcium kicserélő szerepe az akut pankreatitisz patogenezisében

A hasnyálmirigy különböző gyulladásos megbetegedései évente több százezer embert érintenek. A gyulladás heveny formájában a modern kezelések ellenére is magas, közel 20%-os a halálozás a súlyos esetekben, míg a krónikus forma nem csak a várható élettartamot rövidíti meg, de az életminőséget is jelentősen csökkenti és fokozza a hasnyálmirigy rák kialakulását. A gyulladás során a sejtek működése károsodik, ami lehetővé teszi az emésztőenzimek idő előtti aktiválódását és a hasnyálmirigy gyulladás kialakulását. A két leírt betegségnek megfelelő kezelése nem elérhető. A betegség kialakulásának egyik fontos lépése a hasnyálmirigy sejtek túltelődése kalcium ionokkal, ami a sejtek halálához vezet. Az elhúzódó magas kalcium szint károsítja a sejtek legfontosabb energia termelő egységét – a mitokondriumot – ami fokozza a sejtek pusztulását. **A mitokondrium kalcium szintjét egy fehérje szabályozza, a nátrium-kalcium kicserélő, aminek a szerepe a hasnyálmirigy gyulladásban nem ismert. Mivel a fehérje működésének befolyásolása csökkentheti a gyulladás súlyosságát, vizsgálataink ennek a csatornának a szerepére fókuszálnak.**

Kísérleteinket megfelelően altatott, érzéstelenített, egereken végezzük. Jelen engedély érvényességi ideje alatt (5 év) 1602 egeret kívánunk felhasználni. Munkacsoportunk kellő tapasztalattal rendelkezik az alkalmazott módszerek terén. Műtéti eljárás során bejuttatott epesav, vagy idegen anyag (cerulein, alkohol) beadása után az állatok hasnyálmirigy gyulladásban esnek át 24, illetve 12 órán át, mely során folyamatos fájdalomcsillapításban részesülnek. A kiváltott hasnyálmirigy gyulladás az emberi megbetegedés leképezését szolgálja. Az állatok megfelelő fájdalomcsillapítása segítségével elkerüljük az indokolatlan szenvedést. Az állatszám csökkentése elvét a megfelelő kísérletes modell kiválasztásával, a kísérlet átgondolt tervezésével alapozzuk meg. A felhasználni kívánt állatok csoportonkénti számát statisztikai program (sample size calculator) alapján optimalizáljuk. A beavatkozásokat csak az arra képezett személy végezheti, így elkerülve a kockázatát a sikertelen kísérletnek, így is csökkentve a kísérletekben felhasznált állatok számát. A beavatkozások során mindenkor optimális érzéstelenítést és fájdalomcsillapítást alkalmazunk. A kísérletek végén minden állatból szövetmintát veszünk, melyeken immunhisztokémiai kimutatásokat és molekuláris biológiai vizsgálatokat tervezünk, így erre a célra külön állatokat nem kell felhasználni. Megítélésünk szerint a projekt költség-haszon (cost-benefit) arányát figyelembe véve az állatok feláldozásával jelentős előrelépések történnek egy jelenleg terápia nélküli betegség kezelésében, ezért az állatok feláldozása indokolt.

Várható eredményeink nagymértékben hozzájárulhatnak a hasnyálmirigy gyulladás hatékony, specifikus terápiájának kifejlesztéséhez. Mivel ez idáig nem megoldott a hasnyálmirigy gyulladás kezelése, kísérletes eredményeink alapján jelentősen javítható lehet a betegség várható kimenetele, súlyossága, valamint csökkenthető a kórházban töltött idő és a halálozási ráta.