

A preimplantációs faktor (PIF) ill. a mirabegron hatásainak a vizsgálata doxorubicin kezelés kiváltotta krónikus kardiomiopátiában patkány modellben

A doxorubicint mint kemoterápiás szert gyakran használják emlőrák, limfómák illetve oszteosarkóma kezelésére az onkológiában. Azonban a kemoterápiás szerek, köztük a doxorubicin kezelés súlyos mellékhatása, szövődménye lehet az egészséges szervek és szövetek károsodása, mely kezdettől jelentkező, akár évtizedeken át súlyosbodó eltéréseket jelenthet végül a beteg nem tumoros eredetű halálát okozva. A doxorubicin kiváltotta szívkárosodás gyakran jelenik meg idült szívelégtelenség formájában a szívre szétszórtnan kiterjedő károsodásokkal: a megmaradt túlélő szívizomsejtek mérete eleinte megnő a funkciócsökkenés ellensúlyozására, ill. az elhalt sejtek helyére hegyszövet kerül. Végül a kamrafalak hegesen átépülnek, emiatt elvékonyodnak, a szív üregei kitágulnak, amely pangásos szívelégtelenséghez vezet. Célunk egy olyan jól ismert, és más betegségek talaján kialakult szívelégtelenség kezelésére általánosan használt szer (losartan) ill. egy új anyag (preimplantációs faktor) valamint egy új alkalmazási területen használni kívánt ismert szer (mirabegron) tesztelése, amelyek mérsékelhetik a doxorubicin okozta idült szívkárosodás kifejlődését. A kísérleteink elvégzéséhez 300-350 g tömegű, hím, ivarérett Wistar laborpatkányokat használunk, melyekben doxorubicin kezeléssel (9 mg/testtömeg kg összesített dózisban) idézzük elő a szívkárosodást, amelynek az idült szakaszát vizsgáljuk 12 hét követési idővel. A szív alakjának és működésének a megítélésére szívultrahangos vizsgálatot végzünk valamennyi csoportban izoflurán gáznarkotikummal történő altatásban a doxorubicin kezelés megkezdése előtt ill. a 4, 8 és 12. követési heteken. A szívultrahangos vizsgálat nem jár fájdalommal, az izoflurános altatásra az állatok mozdulatlanságának a biztosítása érdekében van csak szükség. A 12. követési hét utolsó napján a kísérletek terminálása során pentobarbitálos altatást követően kerül sor a vérvételre a hasi aortából, keringő gyulladásos és szív-, máj-, ill. vesekárosodásra utaló vérparaméterek meghatározásának a céljából. A 12. követési héten a hasi aortából való vérvételt követően pentobarbitálos altatásban kerül sor először a szív, majd a máj, vese és tibia eltávolítására súly- ill. hossz mérés, valamint későbbi biokémiai (miR és mRNS szekvenálás, Western blot, ELISA) és szövettani vizsgálatok céljából. Összesen 75 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 megrezzenési 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 megrezzenési 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 doxorubicin okozta idült szívkárosodásban szenvedő betegek szív-és érrendszeri szövődményeinek a mérséklése és jövőbeli kezelése érdekében.