

Az Orai1 Ca²⁺ csatorna szerepe az akut és krónikus 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 a hasnyálmirigyen belül és a hasnyálmirigy gyulladás kialakulását. A betegségek kezelése enzimpótló terápiára, fájdalomcsillapításra korlátozódik, specifikus terápia nem ismert. A betegség kialakulásának egyik fontos lépése a hasnyálmirigy sejtek túltelődése kalcium ionokkal, ami a sejtek halálához vezet. A tartósan magas kalcium szint a sejtek kalcium raktárainak kiürüléséhez, és a sejten kívüli térből való kalcium beáramlásához vezetnek. Ezért a kalcium beáramlásért a sejten kívüli térből az Orai1 kalcium csatorna felelős. A sejten belüli kalcium túlzott megnövekedése a sejtek energia termelő egységeinek károsodáshoz vezet a sejtekben, emellett a hasnyálmirigyet alkotó sejtek szekréciós funkciói is jelentősen csökkennek.

Célok: A tervezett kutatásban vizsgálni szeretnénk az Orai1 kalcium csatorna szerepét a hasnyálmirigy sejtjeinek funkciójában és a kísérletes hasnyálmirigy gyulladás súlyosságának változásában egérben.

Állatok és kísérletek: Kísérleteinket megfelelően érzéstelenített, egereken végezzük. Jelen engedély érvényességi ideje alatt (5 év) 560 egeret kívánunk felhasználni. Műtéti eljárás során bejuttatott epesav, vagy idegen anyag (cerulein, alkohol) beadása után az állatok akut hasnyálmirigy gyulladáson esnek át 24, illetve 12 órán át, mely során folyamatos fájdalomcsillapításban részesülnek. A krónikus kezelés esetében a 2 hetes kísérleti periódus alatt három, illetve öt alkalommal esnek át az egerek hasnyálmirigy gyulladáson, miközben folyamatos fájdalomcsillapításban részesülnek. Munkacsoportunk kellő tapasztalattal rendelkezik az alkalmazott módszerek terén. 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 kiképzett személy végezheti, így elkerülve a kockázatát a sikertelen kísérletnek, így is csökkentve a kísérletekben felhasznált állatok számát. A beavatkozások során mindenkor optimális érzéstelenítést és fájdalom-csillapítást 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 eredmények: A kapott eredmények hosszútávon hozzájárulhatnak a hasnyálmirigy gyulladás kialakulásának pontos megértéséhez és egy prevenciós stratégia, valamint gyógymód kidolgozásához. Emiatt jelentős az fent leírt kísérletek humán relevanciája. Megítélésünk szerint a projekt során jelentős előrelépések történnek egy jelenleg specifikus terápia nélküli betegség kezelésében, ezért az állatok feláldozása indokolt.