

Glia-neuron interakciók, szenzoros-immun mechanizmusok, potenciális gyógyszer-célpontok és új gyógyszerjelöltek hatásainak vizsgálata tumoros fájdalom egérmodelljében

A rákos megbetegedésekhez tartozó leggyakoribb tünet, egyben sokszor a betegség első jele, a daganatos fájdalom. A fájdalom döntő többségeért maga a daganat tehető felelőssé, ám fájdalmat válthat ki a rákellenes kezelés vagy valamelyik kísérőbetegség is. A különösen nagy fájdalommal járó daganatok közé tartoznak a csontokban kialakuló daganatok vagy áttétek. A rendelkezésre álló gyógyszerek gyakran nem elég hatásosak vagy súlyos mellékhatásaik lehetnek. Kísérleteink során vizsgálni szeretnénk a fájdalom kialakulásában szerepet játszó idegrendszeri változásokat, az idegsejtek szintjén. Fő kutatási irányunk az idegrendszeri támasztósejtek közé tartozó asztrocita és mikroglia aktiváció feltérképezése. Korábbi kísérletek igazolják, hogy mindkét sejttípus szerepet játszik a fájdalom fenntartásában. A 3R szabályok figyelembe vételével kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy fájdalom kialakulása bonyolult folyamat, amelyet nem lehet számítógépes modellezéssel vagy sejtenyészeten vizsgálni, csak élő állaton. Projektünkben törekedünk arra, hogy minél kevesebb állatot használjunk fel a kísérletekre. Az állatokat standard körülmények közt tartjuk, és olyan mérőmódszereket választunk, amelyek elég kifinomultak ahhoz, hogy kevés állat feláldozásával nyerjünk értékes eredményeket. Kísérleteinkben a daganatos fájdalmat úgy váltjuk ki, hogy altatásban csontráksejteket ültetünk egerek sípcsontjába. Összesen 5 év alatt 872 db egeret tervezünk felhasználni. A kísérlet első részében az állatokat 2 hétig szoktatjuk a kísérleti körülményekhez, és kontroll tesztek végzünk. A rákos sejtek beadása altatott állaton történik, majd az egereknek 3 napos felépülési időszakot biztosítunk. A kísérlet időtartama 7, 14 vagy 28 nap. A műtét után különböző tesztek alkalmazunk a fájdalom mérésére, mivel a fájdalom mértékét állatokban nem tudjuk közvetlenül mérni. A mechanikai inger által kiváltott fájdalom küszöböt a hátsó lábakon határozzuk meg, a következő módszerrel: az egereket műanyag fülkébe helyezük, amelyek fémrácon állnak egy tompa tű felett, mellyel a mechanikai ingert váltjuk ki. Az erőt, amelynél az állat elrántja a lábát, az elektromos egységről olvassuk le. A mérés során az ingert könnyen elkerülheti az állat, ezért csak pillanatnyi, küszöb közeli fájdalomigert érzékel. A spontán, önkéntelen fájdalom mérésére az állatokat egyenként egy rácson elhelyezett műanyag fülkébe helyezük, majd 2 percig figyeljük alulról egy tükör segítségével. Spontán fájdalom megjelenése csak a kísérlet végéhez közeledve várható. A spontán fájdalom jellemzésére szolgáló másik teszt során az állatokat egyenként a végtagterhelést vizsgáló készülék műanyag kamrájába helyezük 5 percre. A teszt során a kamra padlójában található érzékelő az állat egyes végtagjainak terhelését határozza meg nyugalmi helyzetben. A daganat növekedését a kísérlet alatt kisállat CT (computer tomográfia) készülékkel követjük, illetve a térd átmérőjének folyamatos mérésével. A csonttrák-modell beállításának sikeressége esetén különböző kezeléseket, gyógyszerjelölteket tesztelünk, melyek lehetővé tehetik új fájdalomcsillapítók alkalmazását rákos megbetegedésekben. Mivel a modellünk összetett (daganat + fájdalom) így vizsgálatainkat kiegészítjük egy olyan természetes anyag vizsgálatával, amely potenciálisan együtt képes csökkenteni a daganat súlyosságát, illetve a fájdalom erősségét. A kísérletek végeztével az állatokat túlaltatjuk, majd és szövettani módszerekkel vizsgáljuk meg a támasztósejtek aktivációjának mértékét illetve molekuláris biológiai módszereket alkalmazunk. Eredményeink hozzájárulhatnak a daganatos fájdalom kialakulásában szerepet játszó folyamatok feltárásához, melyek új gyógyszerek fejlesztését teszik lehetővé.