

Intranazális hatóanyagbevitel vizsgálata APP/PS1 illetve ApoB-100 túltermelő transzgenikus egereken

Az időskori idegrendszeri betegségek egyre nagyobb problémát jelentenek az öregedő társadalmakban, ezért a megelőzésükre illetve gyógyításukra irányuló kutatások kiemelkedő jelentőséggel bírnak. A hatékony kezelések kifejlesztését megnehezíti az a tény is, hogy a gyógyszerjelölt molekulák gyakran nem vagy korlátozott mértékben képesek átjutni a vér-agy gáton. E probléma kiküszöbölésére egy lehetséges megoldás a hatóanyagok orron keresztüli bejuttatása. Azonban ennek hatékonysága is több tényezőtől függhet, mint például a gyógyszer molekulák transzporter fehérjékkel történő kölcsönhatása, vagy a beteg agyszövetben végbemenő patológiás folyamatok hatása a gyógyszer felszívódására. Kísérleteink célja ezért az, hogy az intranazálisan bejuttatott hatóanyag szintjét egyszerre mérjük az agyban és a keringésben, ami által meg tudjuk jósolni a P-gp transzporterhez köthető gyógyszer-kölcsönhatásokat, illetve a gyógyszer-molekulák várható agyi penetrációjának mértékét. Kísérleteinket olyan genetikailag módosított egértörzskben végezzük, melyekben az időskori neurodegeneratív betegségekre jellemző elváltozások alakulnak ki, mint például az amiloid felhalmozódás az APP/PS1 törzsben, vagy a vér-agy gát károsodása az ApoB-100 törzsben. Segítségükkel tehát azt is vizsgálni tudjuk, hogy ezen elváltozások milyen hatással vannak a gyógyszer-molekulák felszívódására, ezáltal pontosabb képet kaphatunk a betegek agyszövetében lejátszódó folyamatokról.

A kísérletekhez 40 db vad típusú, valamint 25-25 db APP/PS1 és ApoB-100 túltermelő egeret használunk fel. A kísérletek során a 2010/63/EU irányelvet figyelembe véve törekszünk a tökéletesítésre, helyettesítésre és csökkentésre. Az állatokat az előírt, stressz-mentes körülmények között tartjuk, napi megfigyelés alatt állnak, ellátásukat szakképzett munkatársak végzik. Az állatokat a vizsgálatok megkezdése előtt 1 hétig kézhez szoktatjuk, hogy csökkentsük a kezelés következtében kialakuló stresszt. A vizsgálatokat megfelelő elméleti és gyakorlati tanfolyami végzettséggel és sokéves állatkísérletes tapasztalattal rendelkező szakemberek végzik. A vizsgálatokhoz az állatokat altatjuk, és a műtéti beavatkozás helyén lidokain spray-vel helyi érzéstelenítést alkalmazunk. A mérésekhez az agyban és egy perifériás érben egy-egy nagyon vékony, minimálisan invazív mikrodialízis szondát helyezünk el mély műtéti altatásban, majd a beadott gyógyszerek koncentrációit mérjük a vizsgált szervekben. Előnye a technikának, hogy teljes időgörbét tudunk egy-egy állaton felvenni, szemben a klasszikus, vagy hagyományos farmakokinetikai módszerekkel, ahol minden időpontban el kell pusztítani az állatok egy csoportját, hogy a szervet eltávolítva, abban a gyógyszerkoncentrációkat mérni lehessen a szövet elhomogenizálását követően. A kísérlet végén vagy intravénásan vagy intraperitoneálisan adagolt altatóval, fájdalom és stresszmentesen oltjuk ki az állatok életét. Mivel a vizsgálatot altatásban végezzük, így az állatokat leölésük előtt fájdalom, szenvedés nem éri.

A kísérletekből származó eredmények reményeink szerint hozzájárulhatnak az időskori idegrendszeri betegségek hatékonyabb kezelési módszereinek kifejlesztéséhez.