

Konjugált, kémiaiailag módosított, szintetikus rövid interferáló ribonukleinsavak hatásának vizsgálata egészséges és génkiütött egerekben

A klasszikus gyógyszerek mellett, napjainkban egyre inkább teret kapnak az úgynevezett fejlett terápiás gyógyszerkészítmények, ezeken belül is a génterápiás gyógyszerek. Ezek fejlesztése szigorúan szabályozott lépésekből áll, így nem nélkülözheti az állatkísérletek végzését. Az élő szervezetben zajló akár élettani, akár kóros folyamatok alapját az képzi, hogy az örökítőanyagban, vagyis a DNS-ben tárolt információ alapján fehérjék képződnek, amik felépítik az egészséges szöveteket, ugyanakkor szerepet játszhatnak kóros folyamatokban, például gyulladásos folyamatokban, vagy daganatok képződésében is. A génterápia egy formája, a géncsendesítés, amikor egy gyógyszer segítségével egy a betegségben szerepet játszó fehérje képződését úgy csökkentjük, vagy állítjuk le, hogy annak az örökítőanyagról történő átíródását blokkoljuk. A fehérjék keletkezésük során nem közvetlenül a DNS-ről íródnak át. A DNS-ről először egy hírvívő RNS képződik, majd ez viszi az információt és íródik át fehérjévé. Mesterségesen előállított rövid RNS szakaszok képesek arra, hogy ezeket a hírvívő RNS láncokat felismerjék és lebontsák, tehát az örökítőanyag károsítása nélkül gátolják meg egy-egy fehérje termelődését. Az általunk tervezett vizsgálatok során ilyen, mesterségesen előállított rövid RNS szakaszok hatását szeretnénk vizsgálni egerekben. Az általunk vizsgált gyógyszerjelöltek a máj bizonyos megbetegedésében szerepetjátszó fehérjék termelődését befolyásolják. Egy adott gyógyszerjelölt esetében nekünk igazolnunk kell, hogy az egérnek beadott rövid RNS molekula eljut a célsejtekbe, vagyis a máj sejteibe és ott a célzott fehérjék átíródását megfelelőképpen befolyásolja. A hatásosnak ítélt gyógyszerjelöltek terápiás hatását olyan, úgynevezett génkiütött egereken is megerősítjük, amik direkt a célzott májbetegség modellezésére lettek kitenyésztve, tehát örökletesen kifejlődik bennük a májbetegség, amit gyógyítani szeretnénk. A vizsgálatok során egy alkalommal, bőralá történő injekciózás formájában kezeljük az állatokat a vizsgálandó anyaggal, majd bizonyos időpontokban vért veszünk az állatoktól. A vérvétel mindig altatószer belélegeztetését követően, altatott állapotban történik, a szemzug megszorásával. A vizsgálat végén az állatokat véglegesen elaltatjuk, majd felboncoljuk őket, a

májukból szövettani vizsgálatot végzünk, valamint vizsgáljuk, hogy a célzott fehérje átíródását hogyan sikerült befolyásolni, illetve ellenőrizzük hogy nincs-e arra utaló jel, hogy valamely nem célzott fehérje átíródása is megváltozott. Az állatok elaltatása úgy történik, hogy az állatokat gáz belélegeztetésével elaltatjuk, majd elvéreztetjük. Halálukat a vérvesztés okozza de közben nem ébrednek fel az altatásból. Bár nem várjuk, hogy a gyógyszerjelöltek befolyásolják az állatok általános állapotát, folyamatosan megfigyeljük őket, feljegyezzük az esetleges nem várt tüneteket. Abban az esetben, ha súlyos fájdalomra utaló tünet jelentkezik, vagy az állat szenved, akkor ezeket az állatokat kíméletesen, véglegesen elaltatjuk az előbb leírt módon. Vizsgálati anyagoként, egy vagy két dózis beadását tervezzük, ami alapján 1x vagy 2x 4-6 állatot, valamint 4-6 kontroll állatot, azaz maximum 18 állatot használunk fel. A vizsgálat első fázisában 30 tesztanyag vizsgálatát tervezzük. Ezek tömbösítésével (átlagosan 5 anyagot vizsgálunk egyszerre) igyekszünk csökkenteni a kontrollként használt állatok számát, Így maximum 400 állat felhasználását tervezzük. A második fázisban maximum 10 hatékonynak bizonyult tesztanyag hatását vizsgálunk génkiűtött egereken, hasonló elrendezésben. Ez anyagoként maximum 18 állatot, azaz összesen 180 állatot jelentene, ami tömbösítéssel tovább csökkenthető. A tervezett kísérleteket a maximális állatorvosi felügyelettel fogjuk végezni. Az anyagbeadást és az altatást mindig gyakorlott személy végzi fájdalommentesen, az állatorvosi szakma szabálya szerint. Az elvégzett vizsgálatok során a kísérleti állatokat az adott faj igényeinek megfelelő, jogszabályban rögzített körülmények között helyezzük el, teljes értékű tápokkal etetjük őket és bevizsgált vizet isznak. Figyelmet fordítunk a környezetgazdagításra, a búvócsöveket, fészeképítő anyagot adunk az állatoknak abból a célból, hogy alkalmasabbá tegyük az állatok környezetét természetes viselkedésformáik gyakorlására. Az állatok gondozását megfelelő képesítéssel és gyakorlattal rendelkező személyek végzik.