

SEON-DEX30 nanorészecskék reaktogenitásának és komplement aktiváló képességének vizsgálata in vivo sertésen és humán szérumban

A vasoxid magból és speciális bevonatból álló szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskéket (SPION-ok) mesterséges szövetek előállításánál, gyógyszerek célbajuttatásánál, valamint hipertermiás-, és nagyfelbontású mágneses rezonancián alapuló képalkotó technikák (MRI) esetén is használják. Ezen nanorészecskék klinikai alkalmazásának egyik lehetséges problémája az, hogy túlérzékenységi reakciókat okozhatnak, amelyeket komplement-aktiválással kapcsolatos pszeudoallergiának (CARPA) is hívnak.

Néhány SPION-t MRI kontrasztanyagként terveztek és klinikailag is teszteltek. Más SPION-okat felnőttkori krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben vashiány kezelésére is engedélyeztek. Ugyanakkor káros mellékhatásuk miatt néhány SPION kivonásra került a piacról. Egyikük túlérzékenységi reakciók miatt, amelyek közül több sajnálatos módon halálos volt. Jelen vizsgálatok célja egy biztonságos, diagnosztikumként alkalmazható SPION klinikai vizsgálatának előkészítése. Korábbi vizsgálatokban kimutatták, hogy a vizsgált nanorészecskék alkalmasak MRI kontrasztanyagként történő felhasználásra, és nem rendelkeztek immunogén hatásokkal. A fenti kedvező eredmények alapján egy klinikai tesztelésre alkalmas formulát készítettek, aminek immunológiai szempontból való megfelelőségét vizsgáljuk.

Jelenleg laboratóriumunkban a sertésmodell a CARPA vizsgálat jól megalapozott modelljét képezi. Ennek a modellnek a fő előnye magas érzékenysége és alkalmassága az emberi alkalmazás során várható reakciók előrejelzésére. A CARPA mechanizmusa meglehetősen összetett. A komplement-aktiváción túl az fehérvérsejtek közvetítésével anafilaxiás reakciók alakulhatnak ki, valamint azt követően az erekre ható és gyulladásos mediátorok felszabadulása is bekövetkezhet. A CARPA tünetei között szerepelnek a vérkeringési, és a szív-tüdő egységre ható változások, amelyek között sertéseknél a tüdőartéria nyomásának emelkedése a legjellemzőbb. Ezen túlmenően a hematológiai változások, és bőrreakciók (bőrpír és kiütés), ill. a tüdőben érgyörcsöt kiváltó thromboxán megemelkedett szintje szintén a CARPA fontos biomarkerei.

Helyettesítés: A SPION-ok potenciális immunotoxikológiai hatását in vivo modellen kell vizsgálni. Az emberi használatra való alkalmasság (transzlációs prediktivitás) szempontjából a sertés modell a legjobb, és ez nem helyettesíthető alacsonyabb rendű állatokkal, ill. rágcsálókkal, mivel pl. a patkány modell érzékenysége a sertés modellénél nagyságrendekkel kisebb lehet.

Csökkentés: Mindent megteszünk azért hogy a kísérletek az állat számára minél kisebb stresszel járjanak, ami eleve csak a kezdeti altatásnál jöhet szóba. A kísérleteket jól képzett szakemberek vezetik, nagy tapasztalattal a nagy állatokon végzett munkában. A kísérletet altatásban végezzük, így az operáció, és a kezelések is fájdalom és stressz nélkül megvalósíthatók.

Tökéletesítés: A nagyobb állat lehetővé teszi, hogy a levett vérmintákból több paramétert mérjünk, így csökkentve a szükséges állatszámot. Az *in vivo* alacsony esetszám mellett kapott eredményeket humán szérum és a tesztanyag találkozása révén *in vitro* erősítjük meg.