

Terápiás megoldások kidolgozása a vaszkuláris Ehlers-Danlos szindrómára

A vaszkuláris Ehlers-Danlos szindróma (vEDS) egy ritka, autoszomális domináns kötőszöveti betegség, melynek oka a III. típusú kollagén alfa 1 láncát kódoló gén (COL3A1) mutációja. A betegség vezető tünete az aorta disszekcióra illetve repedésre való fokozott hajlam. Mivel a vEDS egy ritka betegség, gyógyszeres terápiája nem megoldott, az aorta repedés megelőzésére leginkább a vérnyomás csökkentésére szolgáló gyógyszereket használják. A már megjelent aorta repedés esetén sebészi megoldás jön számításba. Nemrégiben mutatták ki, hogy a celiprolol béta blokkolónak kifejezett (vérnyomás csökkentésen túli) pozitív hatása van az aorta biomechanikai tulajdonságaira, míg a szintén vérnyomás csökkentő angiotenzin I. receptor blokkoló losartan hatástalan.

A tervezett kísérletek célja különböző béta blokkolók, sztatinok és ezek klinikailag releváns kombinációinak tesztelése a vEDS egérmodelljében. A kísérletek eredményei közvetlenül felhasználhatók lesznek a klinikai gyakorlatban és hozzásegítenek e ritka, és nemegyszer végzetes betegség karbantartásához, az aorta repedés gyógyszeres megelőzéséhez a vEDS-ben szenvedő betegek esetében.

A celiprolol rövid távú (4 hetes) alkalmazása javította az egér aorta biomechanikai tulajdonságait, kérdés, hogy milyen hosszan kell ezt a hatóanyagot alkalmazni a tartós hatás eléréséhez?

Vizsgálataink erre a kérdésre is választ keresnek. Vizsgálni kívánjuk továbbá azt a klinikailag releváns kérdést, hogy mi történik a terápia megszüntetésekor? A betegség pontos diagnózisa a gyakorlatban általában csak felnőtt korra tehető, ezért teszteket tervezünk arra a problémára is, hogy a késői felnőttkorban elkezdett terápia ugyanolyan hatásos-e, mint a serdülőkorban ill. korai felnőttkorban kezdett. A pozitív hatású vegyületek feltárása mellett fontos annak megállapítása is, hogy melyek azok a hatóanyagok, melyek kontraindikáltak és kifejezetten rontják az aorta biomechanikai tulajdonságait.

A vizsgálatainkat egy véletlenül felfedezett mutáns egértörzsön (*Col3a1^{m1Lsmi}*) szeretnénk végezni. Mivel a heterozigóta egyedek közt az aorta repedés rizikója fennáll, az állatokat napi rendszerességgel monitorozzuk, hogy az esetleg elpusztult egyedeket kiemeljük. A kísérletekben mindkét nemű heterozigóta és vad típusú egereket fel fogjuk használni.

A különböző hatóanyagokat, fiziko-kémiai tulajdonságaikat figyelembe véve a tápba, vagy ivóvízbe keverve adjuk, ezért a kezelés nem jelent további megpróbáltatást/stresszt az egerek számára. Ugyanakkor a tápba és az ivóvízbe kevert hatóanyagok esetében előfordulhat neofóbia, az új/szokatlan íztől való elzárkózás, illetve averzió. A jelenséget a folyadék és a tápfogyasztás naponta történő regisztrálásával elemezzük. Amennyiben a fogyasztás drasztikus és hosszú idejű csökkenését tapasztaljuk, a kezelést beszüntetjük. A kezelésekhöz felhasznált drogok mindegyike a humán gyógyszeres terápiában elfogadott, forgalomban lévő készítmény hatóanyaga. Az állatszám csökkentésére irányuló törekvésünk, hogy egy drogot csak egy dózisban alkalmazunk, viszont a megfelelő alkalmazandó dózist irodalmi adatokra építve határoztuk meg. A kezelések nagy része 4 héten át tart, mely időtartam minimálisan szükséges/elégletes a hatás kifejlődéséhez. Kivételt képez az a kísérlet, amelyben kifejezetten a hosszú távú kezelés hatását szeretnénk tesztelni. Ebben az esetben úgy próbáljuk optimalizálni a felhasznált egerek számát, hogy ha a 6 hónapig tartó kezelés nem jár eredménnyel, akkor a 12 hónapon át tartó kísérletet nem végezzük el feleslegesen.

Az állatokat a kísérletek végén CO₂ gázban túlaltatjuk és az aortát (annak 3 különböző szakaszát) kipreparáljuk biomechanikai és szövettani vizsgálatokra. Mivel az aorta vizsgálata *ex vivo* történik a szakítószilárdság mérésére szolgáló berendezésben, ezért egy állatot csak egyszer tudunk felhasználni. A csoportonkénti n=10 állatszám biztosítja a statisztikai kiértékelhetőséget, még

akkor is, ha csoportonként esetleg 1-2 állat a kezelések következtében elpusztul. Összesen 1020 db egeret használunk fel 5 év alatt a kísérletekhez.

Össességében ezen vizsgálatok eredményei közvetlenül hasznosíthatók lesznek a vaszkuláris Ehlers-Danlos (vEDS) szindrómában szenvedő betegek gyógyszeres kezelésében.