

## Új, komplex hatásmechanizmusú szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz (SSAO) gátló vegyület (SZV 1287) vizsgálata krónikus fájdalom rágcsálómodelljeiben

A krónikus fájdalom világszerte óriás népegészségügyi probléma, kezelése jelenleg nem megoldott. A fájdalomcsillapítás terápiás eszköztára 100 éve nem hozott áttörést, ugyanazon hatásmechanizmusú szereket használják évtizedek óta, a betegek jelentős részénél azonban hatástalanok, illetve esetenként a súlyos mellékhatások is korlátozzák alkalmazhatóságukat, ezért fontos lenne új, közvetlenül az érző idegvégződéseken ható, biztonságos szerek kifejlesztése.

Új megoldást jelenthet egy több támadáspontú fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő vegyület, amely az eddigi tájékozódó vizsgálatok alapján biztonságosan alkalmazható. Jelen kutatásban az említett vegyület hatástani vizsgálata történik krónikus ízületi fájdalom, traumás idegkárosodás és kemoterápia kiváltotta idegi fájdalom rágcsálómodelljeiben. Mivel új gyógyszerjelölt preklinikai dokumentációjához fontos a vegyület szerkezetbeli sorsának (felszívódás, eloszlás, átalakulás, kiürülés) és lehetséges szövetkárosító hatásainak ismerete, ilyen irányú tájékozódó vizsgálatok is történnek. A projekt teljes időtartama alatt (5 év) 960-1204 db egér és 472 db patkány kerül felhasználásra.

A krónikus ízületi fájdalom kiváltása három különböző módszerrel történik: az elsőben gyulladáskeltő anyagot adnak a talpba és farok több bőré alá, a másodikban spontán ízületi gyulladásban szenvedő génmódosított állatokból származó szérumot a has ürébe, a harmadikban ízületi destrukciót okozó anyagot a térdízületbe. Mindkét esetben néhány nap-egy hét alatt kialakul az ízületi gyulladás és destrukció. A 21 napos kísérletekben maximum 5 alkalommal, 3-5 nap különbséggel mechanikai fájdalomküszöb mérés, 2 naponta ízületi duzzadás meghatározása, naponta rácson való kapaszkodás mérése, a kísérlet első felében 3 alkalommal altatásban végzett képalkotó vizsgálat történik.

Az idegkárosodást az ülőideg 1/3-ának altatásban történő részleges lekötésével váltják ki. Egy hét múlva mechanikai és hidegtolerancia méréseket végeznek. A kemoterápia kiváltotta idegi fájdalmat egy kemoterápiás szer többszöri has üri injekcióival váltják ki. A 4. héten mechanikai fájdalomküszöb és hidegtolerancia méréseket végeznek. Az ízületi fájdalom modellekben és a traumás idegkárosodás modelljében a gyógyszerjelölt anyagot naponta, illetve egyszeri előkezelésben has üri injekcióban, illetve szájon át alkalmazzák, míg kemoterápia kiváltotta idegi fájdalom modellben egyszeri előkezelésként csak has üri injekcióban.

A vegyület szerkezetbeli sorsának követésére és a lehetséges szövetkárosító hatások megismerése érdekében az állatokat már csak a legkisebb hatásos dózissal kezeljük, majd ezt követően 6 órán keresztül több időpontban a túlaltatott állatokból vér mintavétel történik.

A véletlen vagy szándékos mérgezés esetén kialakuló, életveszélyes hatások mibenlétének és dózisfüggésének feltárása érdekében az állatokat először egy előre meghatározott valószínűsíthetően toxikus dózissal kezeljük, de amint az egyes csoportokban pusztulást észlelünk, a dózis hatodát, hatvanadát stb. adjuk be. Az alkalmazást követően 2 hétig figyeljük meg az állatokat. Súlyos tünetek észlelése esetén az állatok életét humánus módon kioltjuk.

Az említett fájdalommodellekben az állatok nem helyettesíthetők, mivel a fájdalom komplexitását nem lehet számítógépes modellezéssel vagy sejtenyészeten vizsgálni, csak élő állaton. A felhasznált állatok számának csökkentése érdekében egy egyedből megpróbálunk minél több információt nyerni, azaz a funkcionális mérések végeztével szövet- és vérmintavétel és analízis is történik, a képalkotó készülékek pedig lehetővé teszik egy egyednek különböző időpontokban való vizsgálatát, a betegség lefolyásának követését.

A kísérleti állatok szenvedésének csökkentésére törekszünk olyan mérőmódszereket alkalmazásával, amelyek elég kifinomultak ahhoz, hogy kevés állat feláldozásával nyerjünk értékes eredményeket. A

fájdalommérő tesztekben küszöb meghatározás történik, és mivel az állatok az ingert könnyen elkerülhetik, így csak küszöb közeli fájdalmat érzékelnek. Az invazív beavatkozásokat minden esetben altatott állaton végezzük. Az alkalmazott modellektől függően az állatok várhatóan enyhe, mérsékelt és súlyos fájdalomnak lesznek kitéve (enyhe: tájékozódó farmakokinetikai vizsgálatok, mérsékelt: traumás idegkárosodás és kemoterápia kiváltotta idegi fájdalom, súlyos: krónikus ízületi gyulladás, akut toxicitási vizsgálat), azonban a kísérleteket úgy tervezzük, hogy ez csak a lehető legrövidebb ideig történjen (2-4 hetes kísérletek). Ha azonban súlyos fájdalomra utaló jeleket észlelünk, azokat az egyedeket a kísérletből azonnal kivonjuk és eutanáziában részesítjük. A táplálkozás megkönnyítése érdekében tápot és ivóvizet helyezünk az állatok ketrecébe, hogy az ízületi gyulladásban szenvedők ne terheljék feleslegesen ízületeiket ágaskodással. A kísérletek végén az állatok életét kíméletes módon oltjuk ki.

Az eredmények fontos adatokat szolgáltatnak a vegyület pontos terápiás felhasználhatóságának meghatározásához. A gyógyszerfejlesztés folyamatában ezen vizsgálatok nélkülözhetetlenek ahhoz, hogy az eredmények birtokában a vegyület embereken is kipróbálásra kerülhessen.