

## A hasnyálmirigy duktális szekréciónak szerepe akut pankreatitiszben patogenetikai és terápiás konzekvenciák

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás az egyik leggyakoribb emésztőrendszeri kórkép, melynek súlyos formájában a halálozás 30-50% is lehet. A magas halálozás oka, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre specifikus terápia, mellyel a gyulladás terjedése, illetve a szövődésként kialakuló sokszervi elégtelenség kezelhető. A hasnyálmirigy-vezeték-sejtek a hasnyálmirigy-folyadék- és ion-kiválasztásáért felelnek és döntő fontosságúak az élettani működésekben, károsodásuk pedig hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásához vezet. Az ionkiválasztásban a vezeték-sejteken található fehérje, a cisztás fibrózis-transzmembrán-konduktancia-regulátor (CFTR) klorid-csatorna fontos szerepet játszik. A korábbi évek kutatásai során sikerült igazolni, hogy ezen csatorna-funkciójának és kifejeződési szintjének károsodása fontos szerepet tölt be az alkohol-okozta hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásában. Ezek az eredmények felvetik a CFTR-korrekciónak esetleges terápiás felhasználását az akut hasnyálmirigy-gyulladás kezelésében. A terápiás lehetőségek tesztelésére megfelelő állatkísérletes modellre van szükség, azonban a jelenleg rendelkezésre álló modellek (pl. CFTR-génkiütött egér) nem modellezik kellőképpen a betegekben megfigyelhető emésztőszervi eltéréseket (pl. előrehaladó hasnyálmirigy-károsodás). A közelmúltban elérhetővé vált egy új cisztás fibrózis-állatmodell, a CFTR-génkiütött vadászgörény, mely lehetővé teszi a hasnyálmirigy-vezeték-sejtek károsodásának pontosabb tisztázását és a korrekciós lehetőségek tesztelését.

Kísérleteinket megfelelően altatott, érzéstelenített, mesterségesen lélegeztetett vadászgörényeken végezzük. Jelen engedély-érvényességi ideje alatt (5 év) 210 vadászgörényt kívánunk felhasználni. Az állatszám-csökkentése elvét a megfelelő kísérletes modell-kiválasztásával, a kísérlet-átgondolt-tervezésével alapozzuk meg. A felhasználni kívánt állatok csoportonkénti számát statisztikai program (sample size calculator) alapján optimalizáljuk. A beavatkozásokat csak az arra kiképzett személy végezheti, így elkerülve a kockázatát a sikertelen kísérletnek, így is csökkentve a kísérletekben felhasznált állatok számát. A beavatkozások során mindenkor optimális érzéstelenítést és fájdalom-csillapítást alkalmazunk. A kísérletek végén minden állatból szövetmintát veszünk, melyeken további vizsgálatokat tervezünk, így erre a célra külön állatokat nem kell felhasználni. Megítélésünk szerint a projekt költség-haszon (cost-benefit) arányát figyelembe véve az állatok feláldozásával jelentős előrelépések történnek egy jelenleg terápia nélküli betegség kezelésében, ezért az állatok feláldozása indokolt.

Várható eredményeink nagymértékben hozzájárulhatnak a heveny hasnyálmirigy-gyulladás hatékony, specifikus terápiájának kifejlesztéséhez. Mivel ez idáig nem megoldott a hasnyálmirigy-gyulladás kezelése, kísérletes eredményeink alapján jelentősen javítható lehet a betegség várható kimenetele, csökkenthető a kórházban töltött idő és a halálozási ráta.